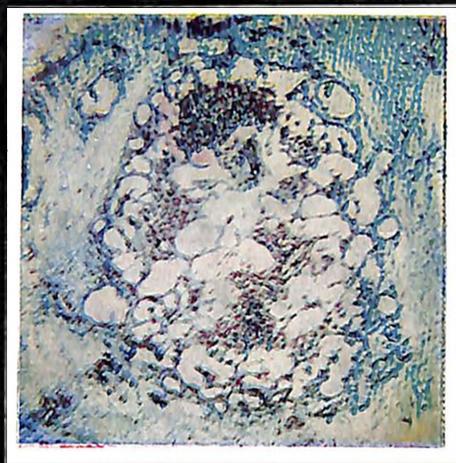


Н. А. ЖАРИКОВА



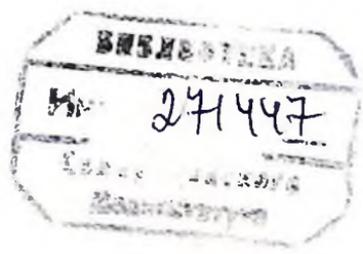
ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ
ОРГАНЫ СИСТЕМЫ
ИММУНИТЕТА

612.017
70345

Н.А. ЖАРИКОВА

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

развитие, строение, функция



МИНСК «БЕЛАРУСЬ» 1979

WV

Жарикова Н. А. Периферические органы системы иммунитета (развитие, строение, функция).— Мн.: Беларусь, 1979.—205 с., ил.

В монографии освещается широкий круг вопросов, касающихся становления и гистофизиологии селезенки и лимфатических узлов как периферических органов иммунной системы организма.

На основе морфологических, гистохимических и электронномикроскопических наблюдений и ревизии данных литературы в свете современных теоретических концепций автором сформулированы собственные представления о структурной организации периферических лимфоидных органов и тканевой принадлежности их стромы. Приведенные в книге материалы могут быть использованы для интерпретации результатов патогистологических исследований и при разработке единой клинико-морфологической классификации пораженных лимфоидных и кроветворных органов.

Монография рассчитана на гистологов, патоморфологов, гематологов, онкологов и иммунологов.

For summary see p. 206.

Рецензент З. С. ХЛЫСТОВА, проф.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Новые представления о назначении лимфонной системы, о ее участии в обеспечении иммунных реакций организма вызывают всевозрастающий интерес не только у специалистов узкого профиля, но и у широкого круга клиницистов. И это неудивительно. Аллергология, трансплантология, борьба с аутоиммунными процессами, злокачественными новообразованиями — это далеко не полный перечень проблем, связанных с теми или иными аспектами функционирования или нарушения деятельности органов лимфонной системы.

В последние 10—15 лет в ходе многочисленных исследований были вскрыты сложнейшие механизмы взаимоотношений органов лимфонной системы с организмом и внешней средой, объяснен патогенез многих, ранее не поддававшихся расшифровке патологических состояний, открыт новый раздел патологии — аутоиммунные, иммунодефицитные и другие заболевания. Результаты, достигнутые при экспериментальном и клиническом изучении системы иммунитета, обобщены во многих отечественных и зарубежных монографиях (Ф. Бернет, 1964, 1971; Д. Миллер, П. Дукор, 1967; Л. Н. Фонталин, 1967; Р. В. Петров, 1968, 1976; А. Я. Фриденштейн, И. Л. Чертков, 1969; О. Е. Вязов, В. М. Барабанов, 1973; Г. Носсел, 1973; Д. Александер, Р. Гуд, 1974; А. Е. Верши-Гора, 1975; У. А. Арипов, Д. Л. Арустамов, Р. М. Хантов, 1976;

А. Д. Адо, 1978; Л. Н. Фонталин, Л. А. Певницкий, 1978, А. С. Шевелев, 1978, и многие другие).

Ежегодно по вопросам клеточной иммунологии появляется большое количество оригинальных исследований, в последнее время печатается много обзорных статей, выпускаются сборники работ о достижениях неинфекционной иммунологии.

На этом фоне особенно заметно отставание в изучении структурной организации лимфоидных органов и ее связи с иммунологическими процессами, которые осуществляются в этих органах. В последние годы число морфологических исследований иммунной системы несколько возросло, накоплено много интересных фактических данных, однако и до настоящего времени трактовка полученных результатов нередко ведется с позиций устаревших теоретических представлений, поэтому многие достижения клеточной иммунологии остаются не связанными со структурной организацией иммунной системы.

С другой стороны, авторы иммунологических работ, особенно тех, в которых лимфоидные элементы изучаются *in vitro*, имеют подчас недостаточно четкие, а иногда и превратные представления о структуре лимфоидных органов, что мешает правильной интерпретации полученных фактов. Несомненно, перенос иммунологических концепций на твердую морфологическую почву внес бы существенный вклад в ликвидацию все еще многочисленных белых пятен в гистофизиологии лимфоидных органов. Нам представляется, что реальные перспективы в этом плане открывает объединение усилий морфологов и иммунологов. Однако необходимым условием для такого объединения является возможность взаимного ознакомления с арсеналом сведений, фактов, методов исследования и т. п. Как уже говорилось, результаты экспериментального и иммунологического изучения иммунной системы обобщены во многих доступных и для специалистов-неиммунологов работах. Что же касается морфологических исследований органов лимфоидной (иммунной) системы, то в отечественной литературе имеется пока лишь только что вышедшая монография М. Р. Сапина, Н. А. Юриной, Л. Е. Эттингера о лимфатических узлах, где особенности структуры увязываются с представлениями об их роли, принятыми в современной экспериментальной клеточной иммунологии.

В связи со сказанным первоочередная задача морфологов, изучающих лимфоидные органы, заключается, на наш взгляд, в том, чтобы привести имеющийся фактический материал в соответствие с новыми теоретическими представлениями и перейти к целенаправленному изучению вопросов, имеющих прикладное значение для потребностей иммунологии.

Решение этой задачи тесно связано с проблемой гистогенетических взаимоотношений в лимфоидных (и вообще кроветворных) органах, все еще по традиции рассматриваемых в качестве составной части «ретикуло-эндотелиальной системы». Несмотря на то, что связанные с этим понятием представления не соответствуют истинному положению вещей, их широкое распространение и стремление исследователей уложить полученные результаты в рамки устоявшихся, традиционных концепций привели к чрезвычайному терминологическому и понятийному хаосу в вопросах гистогенетической принадлежности, а следовательно, и функциональной характеристики клеточных элементов кроветворных и лимфоидных органов. Это обстоятельство является существенным тормозом в развитии не только морфологических, но и иммунологических, патоморфологических и гематологических исследований.

Изучая в течение ряда лет периферические лимфоидные органы в сравнительно-анатомическом аспекте, в эмбриогенезе, при различных экспериментальных воздействиях, в том числе и после иммунизации, автор получил данные, анализ которых в свете современных теоретических воззрений позволил по-новому взглянуть на, казалось бы, давно устоявшиеся и привычные понятия, отказаться от некоторых традиционных и сформулировать собственные представления о структурной организации периферических лимфоидных органов и гистогенетических взаимоотношениях между их клеточными элементами.

С позиции этих представлений в монографии дается описание процесса становления селезенки и лимфатических узлов в эмбриогенезе, гистофизиологии их у взрослых особей в обычных условиях и при иммунизации, а также обобщаются современные сведения о сущности лимфопоэза, о назначении лимфоидных клеток и макрофагов.

Особенность предлагаемой книги — ее обобщающий характер. Этим обусловлены, с одной стороны, отказ от известной детализации при описании материала, с другой — привлечение для интерпретации морфологических фактов многих сведений из области иммунологии, экспериментальной биологии и гематологии. Последнее обстоятельство поставило автора в положение пытающегося «объять необъятное», и только понимание необходимости перевода достижений клеточной иммунологии на морфологическую почву определило решение пойти на такую попытку. Поэтому, естественно, автор не только не гарантирован от недочетов, а, по-видимому, обречен на неизбежные погрешности в освещении ряда вопросов, и указания на них будут приняты им с искренней благодарностью.

Пользуясь случаем, выражаю глубокую признательность руководителю патоморфологической лаборатории НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии С. Д. Беззубику и младшему научному сотруднику В. Е. Шуваеву за изготовление слайдов к цветным иллюстрациям.

Автор

1

глава

ЛИМФОПОЭЗ И ЛИМФОЦИТЫ

Блестящие достижения бурно развивающейся клеточной иммунологии позволили всего за полтора десятка лет создать единую, пусть во многом пока и гипотетичную, схему функционирования лимфоидной системы, существенно отличающуюся от прежних представлений о ее роли в организме. Иной смысл вкладывается сейчас и в само понятие «лимфоидная система», которая стала синонимом иммунной системы организма. Кроме традиционных лимфоидных органов (селезенка, лимфатические узлы, миндалины) сюда вошли тимус, сумка Фабрициуса птиц, причастны к ней и такие органы, как эмбриональная печень, красный костный мозг, и ряд других образований.

Лимфопоэз, который совсем недавно рассматривался как простое увеличение числа клеток, оказался очень сложным, многоступенчатым процессом, заключительные этапы которого, являющиеся следствием антигенного воздействия на организм, представляют собой не что иное, как иммунный ответ на это воздействие.

Сами лимфоциты, считавшиеся ранее сравнительно однородной, с неопределенной функцией группой клеток, на самом деле образуют гетерогенную клеточную популяцию, обеспечивающую различные проявления иммунологической реактивности организма.

С учетом сказанного, по-видимому, будет целесообразным перед описанием структурной организации пери-

ферических лимфоидных органов изложить основные принципы функционирования иммунной системы и ее ключевых клеток — лимфоцитов, оговорившись, что в этой главе не ставилась цель произвести критический анализ существующей по данной проблеме литературы. Эта задача для морфолога явно невыполнима. Поэтому приведенный ниже материал — всего лишь справка, основанная на обобщении сведений, с которыми читатель при желании может подробнее познакомиться по оригинальным работам и многочисленным обзорным статьям. С этой целью кроме литературы, указанной во введении и цитируемой в этой главе, можно порекомендовать обзорные материалы, регулярно публикуемые в сборниках «Итоги науки и техники» по биологии (серия «Иммунология», том 3, 4, 5, 7).

В иммунной, или лимфоидной системе принято выделять центральные и периферические лимфоидные органы. Иммунная реактивность организма обеспечивается 2 системами клеток (Т- и В-лимфоцитами), имеется и 2 центральных звена лимфоидной системы, где эти клетки образуются.

Одним из центральных органов иммунной системы является тимус, поставляющий клетки (Т-лимфоциты), которые обеспечивают в дальнейшем клеточный иммунитет и кооперативные клеточные взаимодействия, необходимые для осуществления большинства гуморальных иммунных реакций.

Второе центральное звено иммунной системы структурно оформлено только у некоторых животных. Это сумка Фабрициуса у птиц и, вероятно, аппендикс, а также *sacculus rotundus* у некоторых зайцеобразных (кролика, например). У большинства млекопитающих функцию второго центрального звена в эмбриональном периоде поочередно выполняют желточный мешок, эмбриональная печень, красный костный мозг. Не исключено, что образование В-лимфоцитов происходит лишь в желточном мешке, а затем эти клетки сосредотачиваются уже в других органах, в постэмбриональном периоде — в красном костном мозге (Good, Gabelzen, 1973; Cole, 1975; И. Н. Головистиков, И. Н. Шаталова, 1975; Нааг, 1977; А. И. Сыкало и соавт., 1978; Б. Д. Брондз, О. В. Ролин, 1978).

К периферическим лимфоидным органам, где осуществляются взаимодействия между различными группами лимфоцитов и дифференцировка эффекторных клеток, реализующих ответ на антигенное воздействие, относятся лимфатические узлы и селезенка. Накапливаются данные о том, что сходную функцию выполняют пейеровы бляшки и миндалины (Lewin et al., 1974; О. Ф. Мельников, 1978, и другие).

ЛИМФОПОЭЗ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНАХ

В центральных лимфоидных органах из стволовых (а возможно, и полустволовых) кроветворных клеток происходит дифференцировка антигенчувствительных (иммунокомпетентных) Т- и В-лимфоцитов.

При дифференцировке В-лимфоцитов осуществляется дерепрессия структурных и регуляторных генов иммуноглобулинов, синтез иммуноглобулинов внутри клетки и появление их на мембране В-лимфоцитов в виде антиген-распознающих рецепторов.

Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе также приводит к появлению на мембране Т-лимфоцитов рецепторов. Предполагают (Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлих, 1977), что у разных популяций Т-лимфоцитов активные части рецепторов представлены продуктами разных генов: у «антигенреактивных» Т-лимфоцитов — это продукты I γ -гена, а у предшественников эффекторных Т-лимфоцитов — V-гена иммуноглобулина. На поверхности лимфоцита эти продукты соединены с постоянной частью рецептора, которая одинакова у лимфоцитов этих 2 популяций (молекула H-антигена). Б. Д. Брондз и Г. И. Дризлих допускают, что дефинитивную структуру рецепторы Т-лимфоцитов приобретают уже в процессе взаимодействия с антигеном. Константная часть рецептора может при этом заменяться другими поверхностными белками, у некоторых лимфоцитов — Ia-антигеном.

Антигенспецифические рецепторы В-лимфоцитов, представленные молекулами иммуноглобулинов, имеют очень высокую плотность распределения на клеточной мембране — от 50 до 150 тысяч на одном лимфоците.

Аналогичные рецепторы Т-лимфоцитов расположены гораздо реже — 500—1000 на одной клетке.

Кроме описанных рецепторов в процессе дифференцировки Т- и В-лимфоцитов на их поверхности появляются и рецепторы к фрагментам иммуноглобулинов и С₃-компоненту комплемента.

Благодаря появлению рецепторов Т- и В-лимфоциты приобретают способность распознавать антигены, вступать в кооперативные клеточные взаимодействия.

Кроме упомянутых рецепторов, функциональная значимость которых определена, на клеточной мембране дифференцирующихся Т- и В-лимфоцитов экспрессируются и другие белковые молекулы. На Т-лимфоцитах обнаружены Thy-1 (Θ-антиген), Lu-антигены и целый ряд других, на В-клетках — MBLA (у мыши), HBLA (у человека) и многие другие поверхностные антигены и рецепторы (В. М. Манько, 1976; Stobo, 1978; Э. И. Пантелеев и соавт., 1978). Назначение многих из этих поверхностных структур еще недостаточно выяснено, но они используются в качестве маркеров Т- и В-лимфоцитов.

Роль центральных лимфоидных органов не ограничивается только образованием антигенчувствительных лимфоцитов.

Не менее важной их функцией является и формирование естественной толерантности (терпимости) к своим собственным антигенам, так как среди чрезвычайно гетерогенной популяции дифференцирующихся в центральных органах лимфоцитов имеются, естественно, и аутоиммунные клоны, клетки которых несут рецепторы к собственным антигенам организма. Механизм формирования толерантности до сих пор окончательно не выяснен. Согласно одной из гипотез (Ф. М. Бернет, 1971), встреча «незрелых» лимфоцитов с антигеном приводит к их гибели в тимусе, таким образом, «запрещенные» клоны лимфоцитов за его пределы якобы не выходят. Накопленные в последнее время факты (о возможности формирования иммунных процессов в тимусе, об активном характере толерантности, возможности ее адоптивной переноса и другие) уже не укладываются в рамки гипотезы Ф. М. Бернета. Поэтому появились новые объяснения (Л. Н. Фонталин, Л. А. Певницкий, 1978) механизма формирования толерантности, в частности, большое значение в этом плане придается феномену супрессии. Есть и предположение (А. И. Сыкало, 1977; А. И. Сыкало и соавт. 1978) о том, что в тимусе происхо-

дит антигензависимая стимуляция «запрещенного» клона, но вместо активной пролиферации (как это имеет место в периферических лимфоидных органах) преобладают процессы тупиковой дифференцировки, приводящей к истощению и инактивации аутоиммунного клона. Современные представления об иммунологической толерантности подробно излагаются в монографии Л. Н. Фонтална, Л. А. Певницкого (1978).

Центральные лимфоидные органы участвуют и в гуморальной регуляции процессов, имеющих место в периферических лимфоидных органах (Springer et al., 1976; Э. В. Гюллинг, И. С. Никольский, 1977; Р. М. Хантов, Р. В. Петров, 1978). Более полные данные о гистофизиологии центральных лимфоидных органов и список соответствующей литературы имеются в работах А. И. Сыкало (1972, 1978), Cline (1975), Pichler et al. (1976), И. Л. Черткова (1978).

Лимфопоэз в центральных лимфоидных органах начинается в раннем эмбриональном периоде, особой интенсивности достигает в конце эмбриогенеза и в первые годы после рождения, когда происходит становление лимфоидной системы, затем интенсивность его постепенно снижается, но в большей или меньшей степени лимфопоэз в центральных органах продолжается до преклонных лет, пока в тимусе, например, сохраняются очаги функционирующей ткани.

T- и B-лимфоциты, образовавшиеся в центральных органах иммунной системы, током крови разносятся по всему организму, формируя более многочисленные скопления в периферических лимфоидных органах.

ЛИМФОПОЭЗ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНАХ

В отличие от центральных органов иммунной системы, где дифференцировка иммунокомпетентных клеток является гистогенетическим процессом, не зависящим от антигенного влияния (это, естественно, не относится к формированию толерантности), дальнейшая судьба T- и B-лимфоцитов в периферических органах определяется антигенным воздействием (об антигеннезависимой «поздней» дифференцировке лимфоцитов на периферии см. гл. 4), которое вызывает в них очень сложные и еще не-

достаточно изученные клеточные взаимодействия между иммунокомпетентными Т- и В-лимфоцитами и макрофагами, дифференцировку, пролиферацию и дальнейшую трансформацию Т- и В-лимфоцитов в эффекторные иммунные клетки (Gordon, 1974; Miller, 1975; Nossal, 1975; Р. В. Петров, 1976; Feldmann et al., 1977; Р. В. Петров, А. А. Михайлова, 1978, и другие).

Характер клеточных взаимодействий и разворачивающихся впоследствии событий определяется многими причинами и, в первую очередь, зависит от свойств воздействующего антигена. Среди громадного числа веществ, обладающих антигенными свойствами, выделяют «тимусзависимые» и «тимуснезависимые» антигены.

Часть «тимусзависимых» антигенов (трансплантационные антигены, туберкулин и другие) стимулирует преимущественно Т-лимфоциты и обуславливает развитие реакций клеточного иммунитета. Вторая группа «тимусзависимых» антигенов (бактериальные белки, дифтерийный анатоксин, эритроцитарные белки и многие другие) вызывает гуморальный иммунный ответ, который развивается после кооперативных взаимодействий Т- и В-лимфоцитов и макрофагов.

«Тимуснезависимые» антигены (липополисахариды, синтетические полиаминокислоты, полимеризованный флагелин и другие), количество которых среди прочих антигенов сравнительно невелико, характеризуются большим числом повторяющихся идентичных антигенных детерминант и высоким молекулярным весом. Эти антигены также вызывают гуморальный иммунный ответ. Считалось, что они стимулируют В-лимфоциты без участия Т-лимфоцитов (отсюда и название антигенов) и макрофагов. Однако есть данные о том, что мнение о «независимости» этих реакций от макрофагов основано на недостаточном тщательном удалении их из систем *in vitro* (Lee et al., 1976).

Что касается их «независимости» от Т-лимфоцитов, то это также оказалось не совсем верным, так как выяснилось, что Т-клетки (по крайней мере, Т-супрессоры) принимают участие в иммунном ответе к «тимуснезависимым» антигенам (Р. Н. Степаненко, 1976; Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлих, 1977). Таким образом, деление на «тимусзависимые» и «тимуснезависимые» антигены весьма условно. Б. Д. Брондз и Г. И. Дризлих связывают «неза-

висимость» некоторых реакций от Т-лимфоцитов с существованием «тимуснезависимых» В-лимфоцитов.

Процесс распознавания антигена Т- и В-лимфоцитами, генетический контроль функциональной активности лимфоидных клеток детально описаны в работах Б. Д. Брондза (1977), Б. Д. Брондза, Г. И. Дризлиха (1977), Э. И. Пантелеева и соавт. (1978).

Механизмы событий, развивающихся после антигенной стимуляции, выяснены еще не до конца, поэтому все предложенные схемы кооперативных клеточных взаимодействий при иммунном ответе пока гипотетичны. Наиболее вероятная схема этих взаимодействий приведена во многих работах (Gordon, 1974; Miller, 1975; Р. В. Петров, 1976; Б. Д. Брондз, 1977; Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлих, 1977; Feldmann et al., 1977; Р. В. Петров, А. А. Михайлова, 1978, и другие). Поэтому мы ограничимся лишь кратким описанием основных этапов реакций клеточного и гуморального иммунитета.

Реакции клеточного иммунитета обеспечиваются Т-лимфоцитами.

Предполагается (Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлих, 1977), что антиген стимулирует разные популяции Т-клеток. В результате стимуляции одни из них («антигенреактивные») превращаются в крупные лимфоидные клетки-бласты, выполняющие роль клеток-хелперов (помощников) по отношению к Т-лимфоцитам другой популяции (предшественники эффекторных Т-клеток). Последние под влиянием хелперов дифференцируются в эффекторные клетки. Эффекторные иммунные лимфоциты опосредуют реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакцию «трансплантат против хозяина», разрушают чужеродные клетки-мишени. Эта последняя функция Т-лимфоцитов обеспечивает антигенный гомеостаз организма, поддерживаемый элиминацией постоянно возникающих мутантных, в том числе и опухолевых, клеток.

Кроме эффекторных лимфоцитов в процессе первичного иммунного ответа образуются Т-клетки памяти (Teh, Phillips, Miller, 1977), которые при повторной встрече с этим же антигеном более быстро и эффективно (также превращаясь в эффекторные лимфоциты) реализуют вторичный клеточный иммунный ответ. В регуляции реакций клеточного иммунитета играет роль еще одна разновидность Т-лимфоцитов — Т-клетки-супрессоры.

Так, Simpson, Cantor (1975) считают, что часть супрессорных Т-клеток, подавляя раннюю дифференцировку клеток-киллеров, способствует развитию иммунологической памяти. Схема вероятных событий при клеточном иммунном ответе приведена в монографии Б. Д. Брондза, О. В. Рохлина (1978).

Реакции гуморального иммунитета сопровождаются в большинстве случаев кооперативными взаимодействиями между Т- и В-лимфоцитами и макрофагами. Наиболее распространенное предположение о механизмах этих взаимодействий (Gordon, 1974; Р. В. Петров, 1976; Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлих, 1977; Э. И. Пантелеев и соавт., 1978; Р. В. Петров, А. А. Михайлова, 1978) сводится к следующему. Возможность кооперативных взаимодействий Т- и В-лимфоцитов связана с тем, что их рецепторы реагируют с разными участками одной и той же антигенной частицы. Т-клетки, реагируя с ее носителем, обеспечивают ответ В-лимфоцитов на другую антигенную детерминанту — гаптен. Первым этапом является взаимодействие носителя с рецептором Т-лимфоцита. Это приводит к образованию комплекса рецептора с антигеном. Эти комплексы (специфический фактор), попадая в окружающую среду, могут присоединяться к рецепторам В-лимфоцитов и вызывать их стимуляцию. Однако этот процесс осуществляется более эффективно, если описанные комплексы (IgT+АГ) с помощью Fc-фрагментов присоединяются к соответствующим рецепторам макрофагов. Концентрация нескольких комплексов на поверхности макрофага в виде «обоймы» способствует более эффективному воздействию на рецепторы В-лимфоцитов. В последнее время важное значение во взаимодействии лимфоцитов и стимуляции В-клеток придается генетически детерминированным поверхностным белкам лимфоцитов — Ia-антигенам (Р. В. Петров, А. А. Михайлова, 1978; Seignalet, Vonnaige, 1977). Предполагается, что стимуляция В-лимфоцитов осуществляется при соединении Ia-молекулы Т-лимфоцита (которая отщепляется от Т-клетки вместе с комплексом IgT+АГ) с соответствующей частицей В-лимфоцита. Однако для пролиферации стимулированных В-лимфоцитов и дифференцировки образующихся из них плазматических клеток необходимо воздействие и неспецифического фактора, также продуцируемого стимулированными Т-лимфо-

цитами. В качестве этого фактора иногда называют те же Ia-белки (Seignalet, Vopnauge, 1977), которые якобы соединены с мембраной Т-лимфоцитов непрочно и секретуются в окружающую среду. Feldmann и соавт. (1977) считают, что для описанных взаимодействий необходимы факторы, вырабатываемые макрофагами и вызывающие кооперацию разных популяций Т-клеток (предшественников клеток-хелперов и «усиливающих» клеток). В результате этих взаимодействий образуются клетки-хелперы, которые уже продуцируют факторы, действующие на В-лимфоциты и макрофаги. При больших концентрациях антигена вырабатывается фактор, вызывающий образование Т-клеток-супрессоров, оказывающих супрессивный эффект на Т-хелперы и макрофаги.

В самой популяции В-клеток кроме предшественников антителопродуцентов имеются и регуляторные популяции, осуществляющие супрессивное, а иногда и стимулирующее действие (Baker et al., 1976; А. А. Михайлова, 1978; Р. М. Хаитов, Р. В. Петров, 1978).

Кроме эффекторных, плазматических клеток при гуморальном иммунном ответе образуется также популяция В-клеток памяти, опосредующая поздние стадии первичного и вторичный иммунный ответ. Процессы, инициирующие и сопровождающие тимусзависимый гуморальный иммунный ответ, подробно описаны и отражены в соответствующих схемах в работе Р. В. Петрова и А. А. Михайловой (1978).

Таким образом, лимфопоз в периферических лимфоидных органах является иммунным ответом на антигенное воздействие. Поскольку организм испытывает влияние самых различных антигенов, в нем происходит постоянное наложение процессов, характерных для клеточного и гуморального иммунного ответа.

В целом же образование популяции лимфоидных клеток организма — лимфопоз в широком понимании этого слова — следует теперь рассматривать как всю совокупность событий, протекающих в центральных и периферических лимфоидных органах: не зависящая от действия антигена дифференцировка стволовой кроветворной клетки в иммунокомпетентные Т- и В-лимфоциты в тимусе и красном костном мозге, антигензависимый процесс формирования естественной толерантности и, наконец, антигензависимый процесс образования из стимули-



раванных Т- и В-клеток эффекторных малых лимфоцитов и плазматических клеток в периферических органах иммунной системы. Поскольку описанные события приводят к формированию клеточной системы, которая определяет иммунологическую реактивность организма, лимфопоэз является, по сути дела, иммунопозом (Р. В. Петров, 1976).

Схематическую модель этого процесса, предложенную группой экспертов ВОЗ, приводит Р. В. Петров (1978).

ЛИМФОЦИТЫ

В результате описанных выше процессов в организме образуется популяция лимфоцитов, насчитывающая до 10^{12} клеток и обладающая чрезвычайной подвижностью. Очень важное значение в функционировании иммунной системы имеет постоянная рециркуляция лимфоидных клеток с кровью и лимфой, обеспечивающая генерализацию иммунного ответа и доставку эффекторных клеток и их продуктов в органы и ткани. Ткани являются местом, где реализуется функция эффекторных клеток. Особенно важна в этом плане роль постоянно мигрирующих по тканям Т-лимфоцитов, которые своими рецепторами как бы ощупывают каждую клетку и уничтожают измененные и мутировавшие, в том числе и раковые, клетки, осуществляя функцию иммунологического надзора (Р. В. Петров, 1976).

При относительной морфологической однородности лимфоциты, как уже говорилось, характеризуются выраженной функциональной гетерогенностью. Т- и В-лимфоциты представляют собой чрезвычайно гетерогенную популяцию уже в силу своей клонированности, то есть способности определенной группы лимфоцитов (клона) реагировать только с каким-то определенным антигеном. Но и в пределах одного и того же клона Т- и В-лимфоциты различаются по поверхностным антигенным маркерам и функциональным характеристикам. О функциональной гетерогенности лимфоцитов уже упоминалось в предыдущем разделе.

Так, в группу Т-лимфоцитов входят прежде всего предшественники эффекторных клеток и регуляторные Т-лимфоциты. К последним относятся Т-хелперы, участвующие в кооперативных взаимодействиях с В-

лимфоцитами при гуморальном иммунном ответе, и Т-усилители (Р. В. Петров, 1978), выполняющие роль помощников при клеточных иммунных реакциях, а также дифференцирующие Т-лимфоциты, которые изменяют направление дифференцировки стволовых кроветворных клеток. В регуляторную популяцию входят и Т-супрессоры, подавляющие функцию Т-хелперов и Т-усилителей и играющие важную роль в формировании иммунологической толерантности (Р. И. Атауллаханов и соавт., 1978; Л. Н. Фонталин, Л. А. Певницкий, 1978).

Неоднородны и эффекторные Т-лимфоциты, реализующие реакции клеточного иммунитета. Кроме того, в популяции Т-лимфоцитов есть и такие предшественники эффекторных лимфоцитов, как клетки иммунологической памяти.

Среди В-лимфоцитов также имеются предшественники эффекторных, плазматических клеток и регуляторные популяции. В группе предшественников эффекторных клеток выделяют В₁, В₂ и В₃-разновидности (Б. Д. Брондз, 1977). В₁-лимфоциты («тимуснезависимые») превращаются в плазматические клетки без помощи Т-лимфоцитов, но продуцируют они лишь малоавидные антитела типа IgM. Такие реакции характерны для беспозвоночных и низших хордовых. У млекопитающих IgM образуются на ранних стадиях иммунного ответа, эти антитела принимают участие в формировании В-клеток памяти. В₁-лимфоциты, вероятно, вырабатывают антитела и к «тимуснезависимым» антигенам. В₂-лимфоциты («тимусзависимые») обеспечивают большинство гуморальных иммунных реакций, которые осуществляются с помощью Т-лимфоцитов. Образующиеся из В₂-лимфоцитов плазматические клетки вырабатывают высокоавидные антитела различных классов. В₃-лимфоциты — это цитотоксические клетки (В-киллеры). Разновидностью предшественников плазматических клеток являются В-клетки памяти.

К регуляторным популяциям относятся В-супрессоры (Р. М. Хаитов, Р. В. Петров, 1978) и стимулирующие костномозговые клетки (А. А. Михайлова, 1978), усиливающие антителообразование.

Если к этому добавить, что существует и ряд переходных форм от предшественников к эффекторным клеткам, среди которых большую долю составляют иммуно-

бласты (Т- и В-бласты), то нетрудно представить, что гетерогенность лимфоидных клеток имеет очень широкие границы.

Иногда к лимфоцитам из-за относительно сходной структуры относят и стволовые кроветворные клетки. Это совершенно неправомерно.

Для правильного понимания событий, сопровождающих иммунный ответ, необходимы методы, позволяющие идентифицировать указанные разновидности лимфоидных клеток. К настоящему времени разработан целый ряд иммунологических тестов, с помощью которых можно дифференцировать лимфоидные клетки Т- и В-систем. Это методы розеткообразования, реакция бласттрансформации с различными митогенами, использование антисывороток к поверхностным маркерам Т-лимфоцитов, применение флюоресцирующих антиглобулиновых сывороток (выявляются В-клетки) и целый ряд других методов, описание и сравнительная оценка которых приводится во многих специальных обзорах (Н. А. Краскина, 1974; Hoffman-Fezer et al., 1976; В. М. Манько и соавт., 1976).

Что касается идентификации клональных разновидностей Т- и В-популяций, то в основном исследованы различные антителопродуцирующие плазматические клетки и их предшественники, которые определяются с помощью антител к тем или иным видам иммуноглобулинов.

Изучение признаков, характерных для остальных функциональных групп лимфоидных клеток (хелперы, супрессоры, эффекторные лимфоциты, клетки памяти и т. д.), только начинается, и сведения по этому вопросу пока немногочисленны и неоднозначны. Так, имеются данные о том, что Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-киллеры различаются по способности реагировать на митогены и по характеру поверхностного Ly-антигена (Gershon, 1976). Есть предположение о том, что хелперная активность связана с Т-клетками типа малых лимфоцитов, а супрессия — с бластами (Tse, Dutton, 1976). Приводятся и прямо противоположные данные (С. Н. Быковская и соавт., 1977). Так же немногочисленны сведения и о характеристиках клеток памяти, в большинстве исследований их относят к популяции малых лимфоцитов (Abny et al., 1976; Mason, Gowans, 1976).

Большинство существующих в настоящее время методов различения Т- и В-лимфоцитов более применимы для систем *in vitro* или для дифференцирования их во взвеси лимфоидных клеток крови, а также суспензии из лимфоидных органов. Для диагностики Т- и В-лимфоцитов на гистологических срезах большинство этих способов непригодно. Методы флюоресцирующих антител, классические и модифицированные (К. А. Лебедев, 1965), используемые в иммуноморфологических исследованиях, трудоемки и более подходят для оценки экспериментально полученных фактов, нежели для повседневной патогистологической практики.

Морфологические исследования различных популяций лимфоцитов (выделенных предварительно с помощью иммунологических методов) свидетельствуют о некоторых различиях в структуре клеток, принадлежащих к Т- и В-системам. Критерии эти довольно относительны, распространяются лишь на отдельные функциональные группы клеток, и поэтому ими следует пользоваться с осторожностью. Так, например, во многих работах в качестве критериев для разделения Т- и В-лимфоцитов рекомендуются признаки, описанные Polliak et al. (1973). Изучая Т- и В-лимфоциты крови в сканирующем электронном микроскопе, они различали их по архитектуре клеточной поверхности: гладкой у Т-лимфоцитов и характеризующейся наличием микроворсинок у В-клеток. Правда, авторы предупреждают, что этот критерий относителен, так как эффект стимуляции, стадии дифференцировки, межклеточные взаимодействия отражаются на поверхностной структуре клеток. И действительно, в более поздних исследованиях (Ewijk et al; 1975; O. Anderson, H. Anderson, 1976) появились данные о том, что микроворсинки имеются только у циркулирующих Т- и В-лимфоцитов (Ewijk et al., 1975). При прохождении клеток через стенку сосудов они исчезают.

Изучение лимфоцитов в просвечивающих электронных микроскопах также пока не дает надежных критериев для диагностики Т- и В-лимфоцитов. Так, в некоторых исследованиях (Huhn et al., 1976) среди клеток, которые с помощью иммунологических методов были отнесены к В-лимфоцитам, выделяется до 4 морфологических разновидностей. В связи с этим авторами высказывается мысль о том, что с уверенностью можно выделить

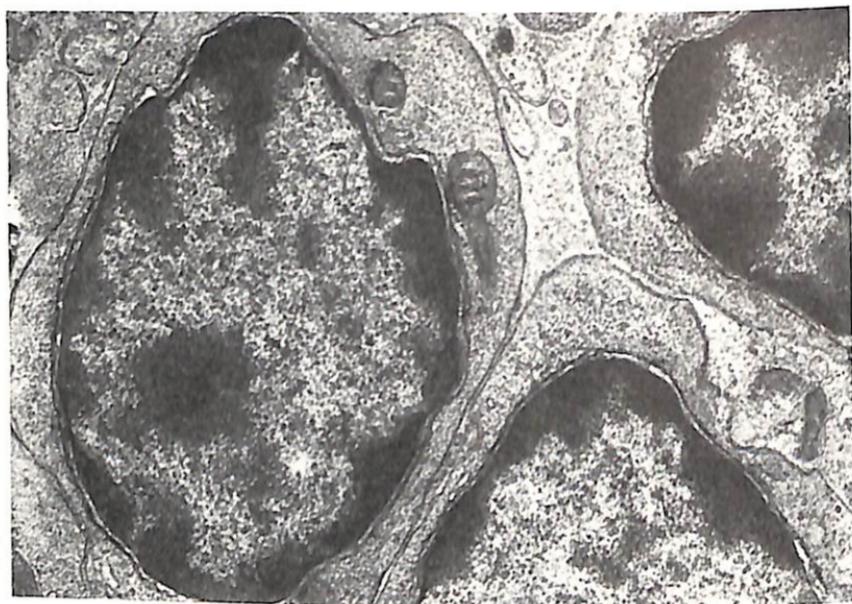


Рис. 1. Ультраструктура лимфоцитов, предположительно отнесенных к В-клеткам (из селезенки крысы). Ув. 7500.

только В-клетки в далеко зашедшей стадии дифференцировки, когда у них уже развита эргастоплазма.

Об особенностях ультраструктуры Т-лимфоцитов также существуют противоречивые данные. Есть предложение (Abe, Ito, 1974) отличать зрелые Т-лимфоциты по наличию в их цитоплазме большого количества (от 5 до 50) анастомозирующих микротрубочек, в бластных формах они якобы встречаются крайне редко. Эти наблюдения несколько отличаются от данных С. Н. Быковской и соавт. (1977), которые также отмечали большое количество микротрубочек в эффекторных лимфоцитах, но, по данным авторов, они чаще имели морфологию лимфобластов.

В ряде работ (Bouteiller et al., 1976; Braendstrup et al., 1976; Schmitt et al., 1976) в качестве диагностических признаков рассматриваются степень развития органелл, плотность хроматина в ядре, удельный вес объема цитоплазмы. Считается, что большинство Т-клеток имеет небольшие размеры (5—8 мкм), ядро с плотным гетерохро-



Рис. 2. Ультраструктура лимфоцитов, предположительно отнесенных к Т-клеткам (из лимфатического узла крысы).

Л—Т-лимфоцит, М—макрофаг, ПК—плазматическая клетка. Ув. 8000.

матинном, тонкий ободок бедной органеллами цитоплазмы. В-лимфоциты характеризуются относительно большими размерами и более светлым ядром. В цитоплазме их лучше развиты органеллы — пластинчатый комплекс, митохондрии, гранулярная цитоплазматическая сеть. По мнению В. Г. Квачова, В. Г. Пинчука (1975), по особенностям ультраструктуры можно различать и бластные формы лимфоцитов. В Т-бластах они наблюдали крупные митохондрии, много свободных рибосом, ядро содержало крупное ядрышко, в В-бластах уже на ранних стадиях развития были заметны каналцы цитоплазматической сети.

Результаты наших наблюдений совпадают с приведенными литературными данными. Ультраструктура лимфоцитов периферических лимфоидных органов значительно варьирует. Они различаются по размерам и количеству цитоплазмы, по степени развития органелл, по плотности и характеру распределения хроматина в ядре. Лимфоциты с компактным расположением хроматина и

крупным скоплением его в центре ядра имеют, как правило, меньший объем цитоплазмы и бедны органеллами. В лимфоцитах с более диффузным распределением хроматина в ядре объем цитоплазмы больше и лучше развиты органеллы, в частности, элементы цитоплазматической сети. Первую разновидность лимфоцитов предположительно можно отнести к Т-популяции, вторую — к В-клеткам (рис. 1, 2).

Предлагаются и гистохимические методы разделения Т- и В-лимфоцитов, в частности, по выявлению активности кислой фосфатазы, положительной в Т- и отрицательной в В-клетках (Gabrielescu et al., 1975; Lisiewicz et al., 1976; Catovsky, Enno, 1977).

Таким образом, в экспериментальных условиях при использовании комплекса описанных выше методов определение принадлежности лимфоцитов к Т- или В-системам уже вполне возможно. Однако в широком кругу морфологов эти методики пока не получили распространения, тем более это сложно сделать в патоморфологической практике. Поэтому, естественно, особое внимание привлекают работы тех авторов, которые предлагают критерии, способные удовлетворить запросы и гистологов, и патоморфологов, и в значительной степени иммуноморфологов, поскольку это помогло бы изучению процессов *in vivo*. В ряде работ (Vujić et al., 1973; Voisin, 1975, и другие) приведены результаты изучения Т- и В-лимфоцитов (выделенных с помощью иммунологических приемов) в обычном световом микроскопе. Они совпадают с данными электронной микроскопии: Т-лимфоциты по сравнению с В-клетками имеют меньшие различимую цитоплазму. Ядро В-лимфоцитов более светлое, вокруг него виден узкий ободок цитоплазмы. Ю. А. Уманский и соавт. (1975), изучавшие Т- и В-лимфоциты крови, также отмечают, что ядра Т-лимфоцитов более грубой структуры, чем у В-клеток, где ядрышки сравнительно невелики, а хроматин имеет вид мелких глыбок.

Наши наблюдения также подтверждают возможность использования морфологических критериев для диагностики определенной группы Т- и В-лимфоцитов. Небольшие размеры, плотный ободок хроматина под каприлеммой и крупное, центрально расположенное скоп-

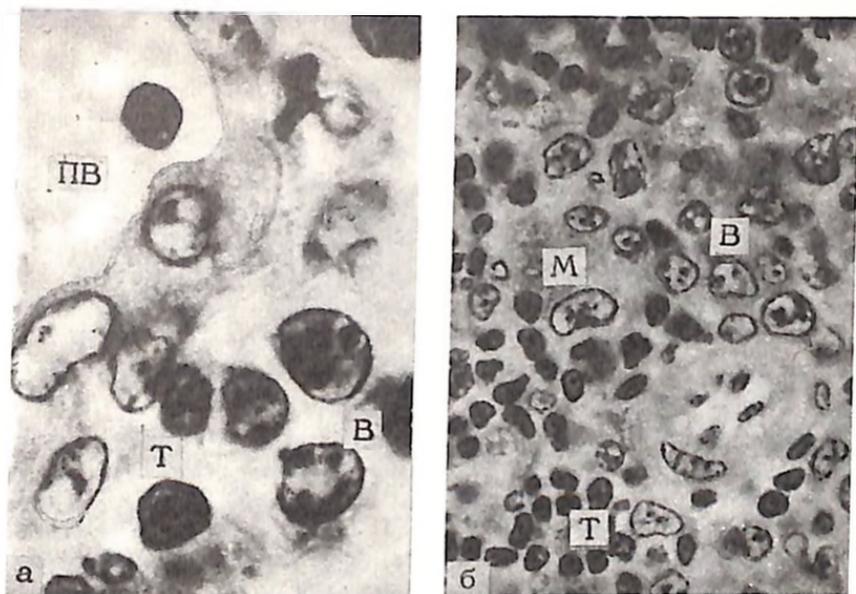


Рис. 3. Строение лимфоцитов, предположительно отнесенных к Т- и В-популяциям.

а—Т- и В-лимфоциты в лимфатическом узле 16-недельного зародыша человека. ПВ — просвет вены; б — кооперация Т- и В-лимфоцитов и макрофагов (М) около центральной артерии селезенки крысы. Гематоксилин-эозин. Ув.: а — 900, б — 400.

ление хроматина в ядре служат, на наш взгляд, признаком Т-лимфоцитов (рис. 3). По крайней мере, преимущественная локализация в Т-зонах, повышение числа этих клеток и тесные контакты их с макрофагами на ранних стадиях иммунного ответа, уменьшение количества таких лимфоцитов в продуктивной фазе гуморальных реакций говорят в пользу такого предположения.

В-лимфоциты, по нашим данным, совпадающим с описаниями Ю. А. Уманского и соавт., характеризуются более крупными, чем у Т-лимфоцитов, размерами самой клетки и ядра, а также более светлой окраской ядра из-за меньшей величины глыбок хроматина и более диффузного их распределения (рис. 3). Некоторые морфологические признаки дифференцирующихся потомков стимулированных Т- и В-лимфоцитов будут описаны при изложении результатов собственных наблюдений.

Хотя сопоставление результатов морфологических наблюдений с закономерностями иммунных реакций и

данными иммуноморфологических исследований и свидетельствует об относительной надежности описанных структурных критериев, все же абсолютной уверенности в правомерности идентификации Т- и В-лимфоцитов только по морфологическим признакам нет. Поэтому в дальнейшем при описании собственных наблюдений выделение среди лимфоцитов Т- и В-клеток производится предположительно. Что касается выявления функциональных разновидностей среди самих Т- и В-лимфоцитов, то, согласно упоминаемому выше данным, критериев для этого еще меньше.

В связи с отсутствием достоверных признаков для идентификации различных функциональных групп лимфоцитов на обычных гистологических препаратах не удается пока в полной мере использовать и возможности количественных методов для изучения органов лимфоидной системы (С. А. Юрина, 1970, 1977; Н. А. Жарикова и соавт., 1975; М. Р. Сапин и соавт., 1977; А. К. Русина, 1978, и многие другие). Большие перспективы для идентификации лимфоцитов открывает метод оптико-структурного машинного анализа, но эти исследования пока немногочисленны (А. К. Богданов, 1978; Н. А. Юрина, 1977), и оценить их результаты поэтому трудно. Таким образом, поиски надежных и удобных цитологических маркеров функциональных разновидностей лимфоцитов остаются насущной проблемой иммуноморфологии.

ЛИМФОЦИТЫ КРОВИ

Популяция лимфоидных клеток характеризуется не только функциональной гетерогенностью, но и чрезвычайной подвижностью. В организме постоянно происходит циркуляция лимфоцитов с током крови, лимфы, тканевой жидкости. Обмен клетками между периферическими лимфоидными органами и скоплениями лимфоцитов в тканях очень интенсивен. Около 90% всех лимфоцитов крови обменивается за сутки приблизительно 50 раз (Trepel, Schick, 1975), клеточный состав лимфатических узлов, например, полностью обновляется за 72 часа.

Наиболее подвижны Т-лимфоциты, с миграцией которых по организму связана функция иммунологического надзора (Р. В. Петров, 1976). В-клетки менее подвижны,

но тоже участвуют в рециркуляции, которая особенно усиливается при антигенном воздействии, что обеспечивает вовлечение в иммунный ответ лимфоцитов из лимфоидных органов, расположенных в самых различных участках тела, и генерализацию иммунного ответа.

Часть рециркулирующей лимфоидной популяции, находящаяся в кровотоке, образует то, что принято называть лимфоцитами крови. Число их особенно велико в первые годы жизни, когда заканчивается становление лимфоидной системы, сопровождающееся активным перемещением лимфоцитов из ее центральных органов в периферические. Увеличивается количество лимфоцитов крови и при антигенной стимуляции. Правда, этот момент при анализе крови улавливается не всегда, ибо в некоторых случаях активация иммунной системы происходит до появления признаков заболевания, которое при достаточной иммунологической активности вообще может не проявиться.

Лимфоциты крови, как следует из сказанного, также образуют неоднородную группу. Поскольку в циркуляции участвуют преимущественно Т-клетки, они и составляют большую часть лимфоцитов крови (у человека около 55—60%). На долю В-лимфоцитов приходится 25—30% всех лимфоидных клеток крови, 10—20% клеток, имеющих морфологию лимфоцитов, не несут признаков (нулевые клетки) ни Т-, ни В-лимфоцитов (Р. В. Петров, 1976). Количественные данные о содержании Т- и В-лимфоцитов в крови людей разного возраста приведены в работе К. А. Лебедева и соавт. (1977).

По функциональной значимости среди Т- и В-лимфоцитов крови преобладают, по-видимому, стимулированные Т- и В-лимфоциты и клетки памяти, участвующие в генерализации иммунного ответа, кроме того, в ней находятся и лимфоциты, выходящие из центральных лимфоидных органов, которые входят в пул лимфоцитов, постоянно рециркулирующих между периферическими лимфоидными органами и тканями.

Клетки, участвующие в рециркуляции, имеют наиболее удобную для транспорта форму малого лимфоцита. Бластные формы в норме редко покидают периферические лимфоидные органы, поэтому «большие» лимфоциты в крови, как правило, не встречаются. Плазматические клетки и их предшественники также дифференцируются,

созревают и погибают в органах, однако в ряде случаев, в частности при гипериммунизации, они могут попадать и в кровотоки.

Таким образом, «малые», «средние» и «большие» лимфоциты крови и периферических лимфоидных органов представляют собой чрезвычайно гетерогенную в функциональном отношении группу, и разделение их при морфологических исследованиях на эти 3 разновидности без указания функциональной принадлежности мало целесообразно.

Различные этапы лимфопоэза (иммунопоэза) в периферических лимфоидных органах происходят в определенных функциональных зонах и сопровождаются существенными структурными изменениями в них. Правильная оценка и трактовка этих изменений невозможна без четких представлений об общей структурной организации лимфоидных органов. Поэтому перед описанием морфологии собственно иммунного ответа будут приведены основные сведения по ряду вопросов (организация строения лимфоидных органов, цитофизиология макрофагов, становление периферических лимфоидных органов в эмбриогенезе и другие), освещение которых поможет создать более цельное представление об органогенезе и гистофизиологии периферических органов иммунной системы.

2 глава

ПРОИСХОЖДЕНИЕ, СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ТКАНЕВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ СТРОМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ

Для понимания структурной организации и функции лимфоидных органов прежде всего необходимо четкое представление о топографических и генетических взаимоотношениях между структурами, образующими относительно стабильную основу (строму) этих органов, и подвижными клеточными элементами, обеспечивающими их функциональную активность. Поэтому изучение морфологии периферических лимфоидных органов целесообразнее, на наш взгляд, начать именно с гистофизиологии стромы. Это необходимо еще и потому, что вопрос об идентификации, происхождении и цитофизиологии клеток стромы является одним из самых неясных и запутанных в учении о структуре лимфоидных органов, что констатируют все исследователи, работающие в этой области (И. Барта, 1976; Р. Д. Штерн, 1976; В. И. Старостин, Т. В. Мичурина, 1977; Я. Карр, 1978, и другие).

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Согласно классическим воззрениям, история формирования которых отражена в работе А. А. Максимова (1927), основа кроветворных органов образована ретикулярной тканью, входящей в «ретикуло-эндотелиальную систему». Представление о морфологии ретикулярной ткани возникло из описания сети, образованной отрост-

чатыми клетками, связанными с красящимися серебром волокнами. И те и другие по чисто формальному признаку были названы «ретикулярными». «Ретикулярные» клетки были наделены не только свойствами стромальных элементов, но и способностью индуцировать гемопоэз и превращаться в форменные элементы крови, плазматические клетки, макрофаги и другие. Предшественниками макрофагов считали и клетки, выстилающие синусы лимфатических узлов и синусоидные капилляры селезенки и красного костного мозга. Возникнув около века тому назад в соответствии с возможностями того времени, эти представления переносились без существенных поправок из учебника в учебник, из работы в работу.

Однако в последние десятилетия в экспериментальной гематологии и морфологии, а также в клеточной иммунологии накоплены многочисленные факты, которые уже не укладываются в приведенную схему. Во-первых, доказано, что единственным источником форменных элементов крови служат рециркулирующие стволовые кроветворные клетки, не имеющие во взрослом организме фиксированных предшественников (Mc. Culloch et al., 1973; И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн, 1977). Тем самым ретикулярные клетки были исключены из числа возможных предшественников форменных элементов крови. Во-вторых, плазматические клетки, в качестве источника образования которых также назывались «ретикулярные» клетки, на самом деле оказались потомками В-лимфоцитов (Gordon, 1974; Miller, 1974; И. Н. Головистиков, И. Н. Шаталова, 1975). В-третьих, установлено, что фагоцитарные свойства, которые раньше приписывались ретикулярным клеткам, являются функцией макрофагов, происходящих из моноцитов, образующихся в красном костном мозге из стволовых кроветворных клеток (Furth, 1974; Т. В. Анфалова, В. Г. Галактионов, 1975; Cline, 1975). Естественно, что и клетки, выстилающие синусы лимфатических узлов и синусоидные капилляры кроветворных органов, не могут быть предшественниками макрофагов. Их способность накапливать некоторые вещества не является истинным фагоцитозом. По происхождению и цитофизиологии клетки выстилки синусов лимфатических узлов и синусоидных капилляров селезенки и красного костного мозга отнесены к эндотелиальным клеткам (Luk et al., 1973; Nopajaroonsri et al.,

1974; Weiss, Li-Tsun Chen, 1974; Л. В. Четвертакова, 1976). Поэтому, когда на смену понятию «ретикуло-эндотелиальная система» было введено понятие «система мононуклеарных фагоцитов», ни ретикулярные клетки, ни эндотелий синусов и синусоидных капилляров включены в нее не были (Furth et al., 1973).

Литературные данные о строении и, в частности, об ультраструктуре стромы кроветворных органов свидетельствуют о том, что четких цитологических признаков «ретикулярных» клеток, по сути дела, не существует. Под термином «ретикулярная клетка» описываются самые разные клеточные элементы, чем объясняются и чрезвычайно пестрая терминология, и многочисленные попытки классификации «ретикулярных» клеток.

На основании тщательного анализа данных литературы мы пришли к выводу о том, что под этим названием описываются 3 основные группы клеток.

К первой группе относятся крупные клетки различной формы с неправильным светлым ядром, в котором хроматин конденсируется у оболочки. В цитоплазме этих клеток содержится большое количество лизосом, фагосом и пищеварительных вакуолей. Эти клетки, хотя и контактируют с волокнистыми структурами, отношения к их продукции не имеют. В большинстве работ эти клеточные элементы называются «фагоцитирующими ретикулярными клетками» (В. Н. Баранов, 1974; Carr, 1973; Kaiserling, Lennert, 1974).

Клетки второй группы, которые чаще именуют «нефагоцитирующими ретикулярными клетками», имеют веретенообразную, иногда отростчатую форму, крупное овальное или более вытянутое ядро преимущественно с диффузным распределением хроматина и 1—2 небольшими ядрышками. В их цитоплазме хорошо развиты гранулярная цитоплазматическая сеть и пластинчатый комплекс. Клетки тесно связаны с волокнистыми структурами межклеточного вещества и участвуют в их образовании (В. Н. Баранов, 1974; Higoaki Saito, 1975, и другие).

И, наконец, в третью группу можно объединить клетки, которые не имеют четко выраженных структурных особенностей из-за слабого развития органелл. Их именуют по-разному — «недифференцированные» (В. Н. Баранов), «неактивизированные» (Л. В. Четвертакова) ретикулярные клетки и т. п.

Согласно современным представлениям, «фагоцитирующие ретикулярные клетки» следует отнести к системе мононуклеарных фагоцитов, то есть к макрофагам. Следовательно, для лимфоидных органов они — клетки пришлые, так как, будучи потомками моноцитов, вселяются в селезенку и лимфатические узлы из сосудистого русла. Поэтому собственно стромальными элементами ретикулярной ткани служат, вероятно, клетки второй группы, которые иногда и именуют «фибробластами ретикулярной ткани» (Weiss, Li-Tsun Chen, 1974; В. Н. Баранов, 1974; И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн, 1977).

В третьей группе, которую правильнее было бы назвать группой трудно идентифицируемых клеток, имеются, по-видимому, клеточные элементы и макрофагального, и фибробластического ряда. Так, слабое развитие органелл описано в специализированных макрофагах — «дендритных» и «интердигитирующих» клетках (Heuserman et al., 1974; Tizard, Holmes, 1975; Veerman, Ewijk, 1975; Frieß, 1976). Есть сведения, что и в некоторых фибробластах (Н. Г. Хрущов считает их малодифференцированными) число органелл также может быть невелико.

Таким образом, судя по всему, «ретикулярные» клетки «лишились» не только роли предшественников каких бы то ни было клеточных элементов, но, по-видимому, и роли механоцитов. К этому следует добавить, что считавшаяся специфической особенностью «ретикулярных» клеток индуцировать гемопоэз оказалась свойственной самым разным клеточным элементам: и эпителию тимуса, желточного мешка, эмбриональной печени (Cline, 1975), и макрофагам лимфатических узлов, селезенки (Frieß, 1976), красного костного мозга (Tovassoli, 1974; Fedorko, 1975; Ben-Ishay, Sharon, 1977, и другие), а также самим клеткам гемопоэтического ряда (Р. В. Петров, Л. С. Сеславина, 1977).

Все эти соображения служат веским основанием усомниться не только в правильности традиционных представлений о гистофизиологии стромы кроветворных органов, но и задаться вопросом об истинной тканевой принадлежности стромы селезенки, лимфатических узлов и красного костного мозга, то есть о природе соединительной ткани, именуемой «ретикулярной».

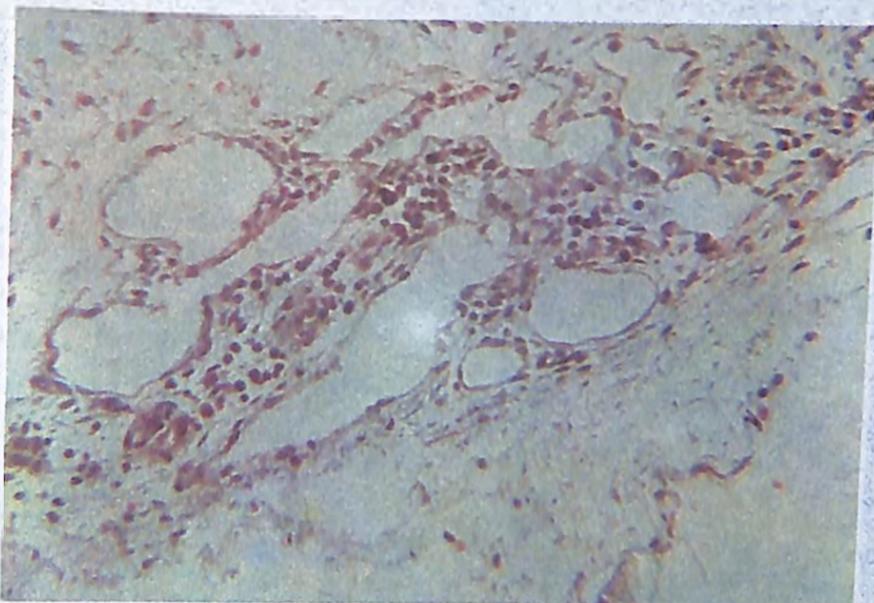


Рис. 4. Закладка околотимусного лимфатического узла 12-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 112.

Располагая большим количеством собственных наблюдений (изучены органогенез лимфатических узлов и селезенки около 400 зародышей человека и ряда других позвоночных и структура этих органов более чем у 500 взрослых животных, интактных и подвергнутых различным экспериментальным воздействиям), мы предприняли попытку ревизии традиционных взглядов на гистофизиологию стромы кроветворных органов с позиций современных теоретических концепций. В итоге у нас сложилось отличающееся от общепринятого представление по этому вопросу. Обоснованию и изложению его и посвящена эта глава.

Учитывая, что топографические и генетические взаимоотношения между структурными компонентами в органах наиболее четко проявляются в процессе их становления, было прослежено формирование стромы селезенки и лимфатических узлов в эмбриональном периоде, а затем изучена организация стромы этих органов и ультраструктура их клеточных элементов у взрослых особей.

В связи с тем что особенности морфологии стромы лимфоидных органов в обычных условиях маскируются лимфоидными клетками, частично был использован материал, взятый у животных с экспериментально вызванным лимфолизисом (введение антилимфоцитарной сыворотки и т. п.).

СТАНОВЛЕНИЕ И СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СТРОМЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Наиболее четко становление стромы прослеживается в процессе закладки и формирования лимфатических узлов, «ретикулярный синцитий» синусов которых часто приводится в качестве классического примера ретикулярной ткани. Эмбриогенез периферических лимфоидных органов подробно описывается в главе 4, в этом же разделе будут рассмотрены лишь те факты, которые имеют непосредственное отношение к становлению стромы.

Формирование лимфатических узлов происходит в местах, где первичные лимфатические сосуды — «лимфатические мешки» — тесно контактируют с кровеносными сосудами. Поэтому ранние закладки узлов представлены сетью широких лимфатических сосудов и лежащими между ними прослойками соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды (рис. 4). Постепенно лимфатическое русло закладки становится все более разветвленным, в связи с чем соединительнотканые прослойки образуют сложную систему анастомозирующих перекладин.

Особенно сильно лимфатические сосуды ветвятся в самой периферической зоне закладки и в ее центральной части, что хорошо прослеживается на серийном материале (рис. 5, а, б). Поэтому часто соединительнотканые перегородки здесь резко истончены и представлены лишь прослойками межклеточного вещества между эндотелиальной выстилкой соседних сосудов (рис. 5, в, 6).

Пока лимфатические узлы не имеют капсулы, их соединительнотканые перекладки непосредственно пересекают в окружающую соединительную ткань, а лимфатические сосуды закладки — в «лимфатические мешки». Эндотелий «лимфатических мешков» продолжается в выстилку лимфатических сосудов закладки.

С появлением капсулы соединительнотканый остов формирующегося узла продолжается непосредственно в ее соединительную ткань. В том месте, где в закладку входят кровеносные сосуды (область ворот), соединительная ткань, образующая стromу узла, переходит в окружающую соединительную ткань. Крупные кровеносные сосуды часто пронизывают закладку узла (рис. 5, б) или входят в нее с разных сторон, этим и объясняется существование нескольких «ворот» в сформированных лимфатических узлах, что отмечено С. С. Виноградовой (1970, 1973). Лимфатические сосуды (синусы) с выпуклой стороны узла сообщаются с приносящими, а в области ворот лимфатического узла переходят в выносящие лимфатические сосуды, образовавшиеся из бывших «лимфатических мешков».

На ранних стадиях развития (до 16—17 недель), когда особенности архитектоники лимфатического узла еще не маскируются лимфоидными клетками, хорошо прослеживаются взаимоотношения между различными его структурами. Так, отчетливо видно, что синусы узла являются внутриорганными лимфатическими сосудами, выстланными на всем протяжении эндотелием, отделяющим их просвет от лежащей между ними соединительной ткани. Просвет синусов в это время, как правило, пуст. Соединительная ткань межсинусных перегородок по строению идентична соединительной ткани, окружающей узел. Клетки ее характеризуются крупными овальными или вытянутыми ядрами с мелкими, равномерно распределенными глыбками хроматина и небольшими ядрышками — структура, свойственная ядрам фибробластов рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. Свободные клеточные элементы вначале представлены в основном эритроцитами и моноцитами, последние затем превращаются в макрофаги.

Дальнейшая трансформация закладки связана с вселением лимфоцитов. Лимфоидные клетки заселяют соединительнотканый остов лимфатического узла неравномерно. В периферические его участки, прилежащие к капсуле или переходящие в соединительную ткань ворот, проникает мало лимфоцитов, здесь образуются трабекулы. На остальном протяжении соединительная ткань инфильтрируется лимфоцитами более густо. Эти участки превращаются в дальнейшем в мозговые тяжи, паракор-

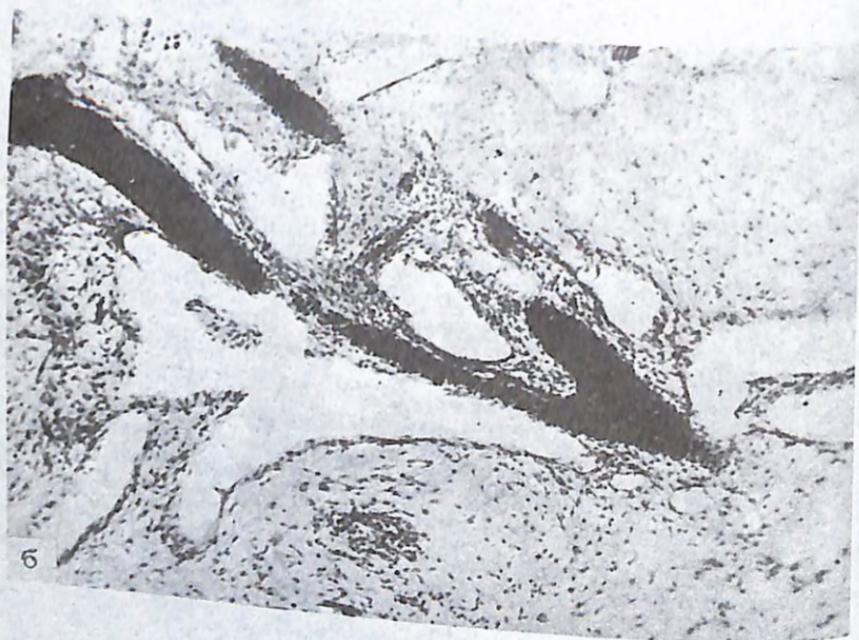
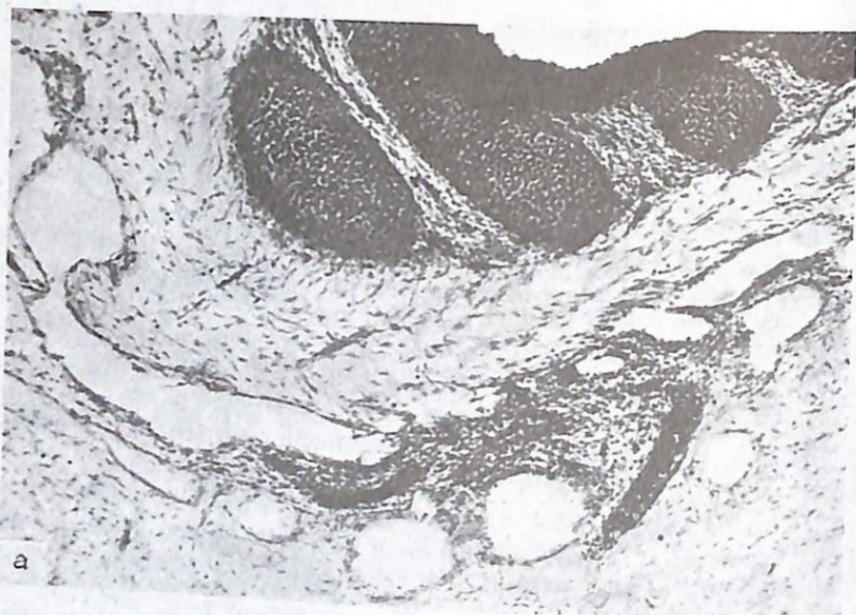




Рис. 5. Закладка шейного лимфатического узла 14-недельного зародыша человека. Срезы из серийного материала.

а — поверхностная часть узла; б — средняя часть закладки, распределение кровеносных сосудов; в — периферическая зона закладки лимфатического узла 14-недельного зародыша человека. Стрелками показаны эндотелиальные клетки. Импрегнация серебром, подкраска гематоксилином и эозином. Ув.: а, б — 80, в — 700.

тикальную зону и кортикальный слой — то, что принято называть «лимфоидной тканью» (рис. 7).

Таким образом, соединительная ткань трабекул и капсулы непосредственно переходит в соединительную ткань стромы лимфоидных образований. Следовательно, прежние представления о том, что трабекулы образуют самостоятельную сеть, изолированную от лимфоидных скоплений, не соответствуют истинному положению вещей.

Трабекулы, капсула и строма лимфоидных скоплений образуют единый соединительнотканый остов лимфатического узла, как это отражено в предложенной нами схеме структурной организации лимфатического узла (рис. 8).

Синусы узла, вначале пустые, постепенно заполняются лимфоцитами и макрофагами, которые попадают туда сначала из кровеносных сосудов, проходящих в строме,

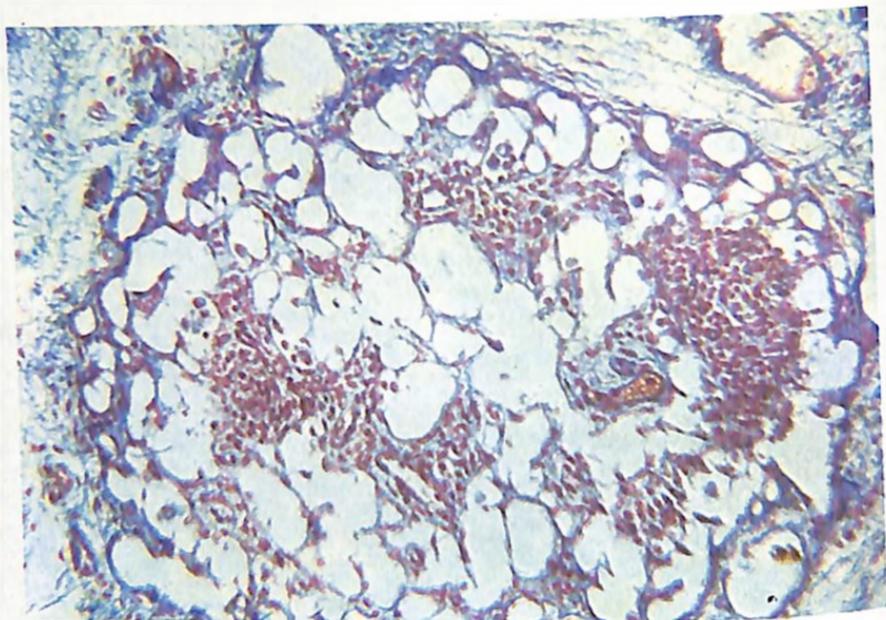


Рис. 6. Закладка шейного лимфатического узла 16-недельного зародыша человека. Метод «азан» по Гейденгайну. Ув. 70.

проникая через выстилающий синусы эндотелий. Позже лимфоциты и предшественники макрофагов приносятся в узлы и с лимфой. Часть макрофагов, прикрепляясь к эндотелию синусов, приобретает отростчатую форму.

Соотношения между структурными компонентами лимфатических узлов, описанные у зародышей, характерны, естественно, и для взрослых особей, но прослеживаются гораздо хуже из-за большого количества свободных клеток. При уменьшении числа лимфоцитов, например при экспериментальном лимфолизисе у животных, эти соотношения выделяются довольно четко. Соединительнотканый остов лимфоидных скоплений всюду отделяется от просвета синусов эндотелием. Это особенно отчетливо прослеживается при электронномикроскопическом исследовании органов (рис. 9, а). Трабекулы, образованные отростками соединительнотканного утолще-

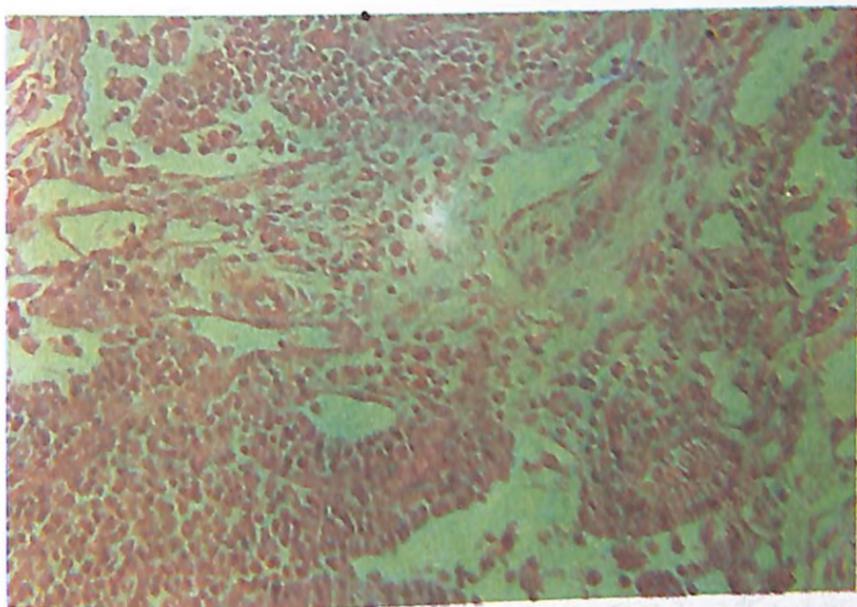


Рис. 7. Область ворот лимфатического узла 19,5-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 112.

ния ворот, непосредственно продолжают в строму мозговых тяжей, а затем в соединительнотканную основу паракортикальной зоны и кортикального слоя. Трабекулы, отходящие от капсулы, постепенно отдают все более тонкие ветви, проникающие между поверхностными лимфатическими сосудами и продолжающиеся в строму кортикального слоя (рис. 10, а). Поэтому на гистологических срезах краевой синус кажется перегородочным покрытым эндотелием септами (рис. 10, б), описание которых приведено в ряде работ (Luk et al., 1973; Bailey, Weiss, 1974; Л. В. Четвертакова, 1976). Следовательно, образование, которое принято называть «краевым синусом», не является сквозным пространством, а представлено сетью поверхностно расположенных лимфатических сосудов, разделенных, естественно, прослойками соединительной ткани. Наиболее толстые из них соответствуют трабекулам.



Рис. 8. Схема структурной организации лимфатического узла.

а — общий вид. 1 — организация стромы, кровеносное и лимфатическое русло узла; 11 — распределение макрофагов; III — распределение лимфоцитов. Штрихами обозначены фибробласты, треугольниками — макрофаги, кружками и точками — лимфоциты; б — участок кортикального слоя; в — участок мозгового вещества. Штрихами показаны коллагеновые и эластические волокна. 1 — капсула, 2 — окружающая соединительная ткань, 3 — трабекулы, 4 — соединительная ткань области ворот, 5 — артерии, 6 — вены, 7 — посткапиллярные внутриорганные лимфатические сосуды (краевой синус, промежуточные синусы кортикального слоя и паракортикальной зоны), 10, 11, 12 — мозгового вещества), 13 — тимусзависимая (паракортикальная) функциональная зона (Т-зона), 14 — тимуснезависимая (паракортикальная) функциональная зона (В-зона); а — центр размножения лимфатического фолликула, б — мантийный слой фолликула, г — мозговые тяжи; 15 — фибробласты, 16 — свободные и фиксированные макрофаги, 17 — лимфоциты, 18 — плазматические клетки, 19 — эндотелиальные клетки.

Лимфатическое русло узлов (синусы) благодаря своей сильной разветвленности образует сложнейший лабиринт, что делает его мощной заградительной системой, так как эндотелий, выстилающий синусы, образует обширную рабочую поверхность для макрофагов, тесно контактирующих в просвете синусов с лимфоидными клетками (рис. 9, б, в).

Как свидетельствуют наши наблюдения и сведения, приведенные в электронномикроскопических работах других авторов (Noraјagoonsri et al., 1974; Fagg, Bruyn, 1975), никаких клеточных элементов, кроме макрофагов и клеток крови, преимущественно лимфоидного ряда, в просвете синусов не содержится.

Таким образом, изучение эмбриогенеза лимфатических узлов, их структуры у взрослых особей и сопоставление полученных результатов с литературными данными говорит о том, что синусы лимфатических узлов являются внутриорганными лимфатическими сосудами и поэтому, естественно, не содержат в просвете ни волокон, ни «ретикулярных» клеток. Заблуждение об их наличии в синусах связано с тем, что за «ретикулярные» клетки принимаются чаще всего макрофаги, которые в фиксированном состоянии имеют отростчатую форму. Кроме того, имитировать «ретикулярные» клетки на срезах может и эндотелий вплотную прилежащих друг к другу лимфатических синусов (рис. 5, в, 10, б), а также фибробласты очень тонких межсинусных перегородок. Ретикулярные волокна, описываемые в синусах, являются волокнами общего соединительнотканного каркаса узла и также проходят в прослойках соединительной ткани, отделенной от просвета синусов эндотелием. Кажущееся внутрисинусное расположение этих волокон при наблюдениях в обычном световом микроскопе объясняется касательным прохождением срезов через соединительную ткань, подстилающую эндотелий синусов. При электронномикроскопических исследованиях никаких соединительнотканых волокон в просвете синусов, естественно, не обнаруживается.

Итак, «ретикулярной ткани», заполняющей, по классическим представлениям, просвет синусов лимфатических узлов, на самом деле не существует.

Что же касается «ретикулярной ткани», образующей строму лимфоидных скоплений — мозговых тяжей, пара-

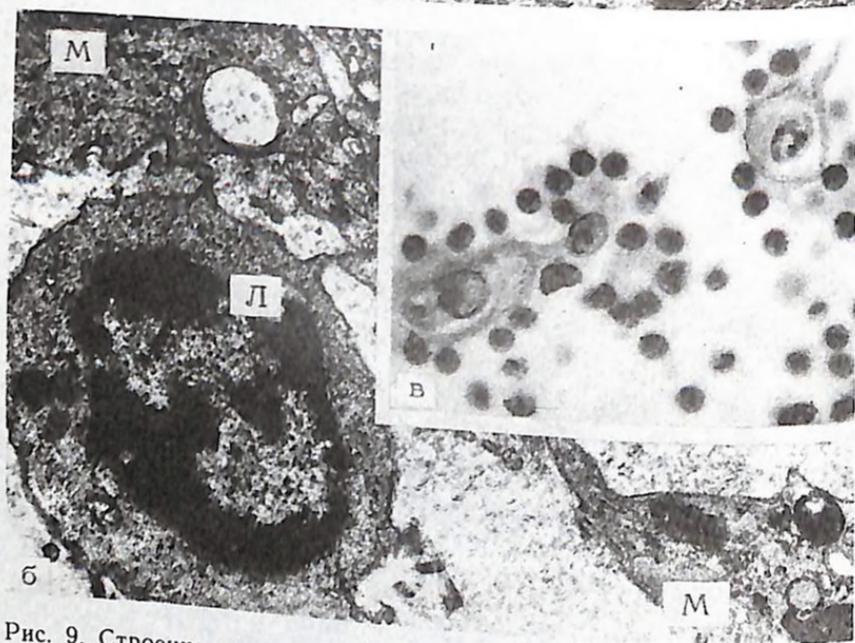
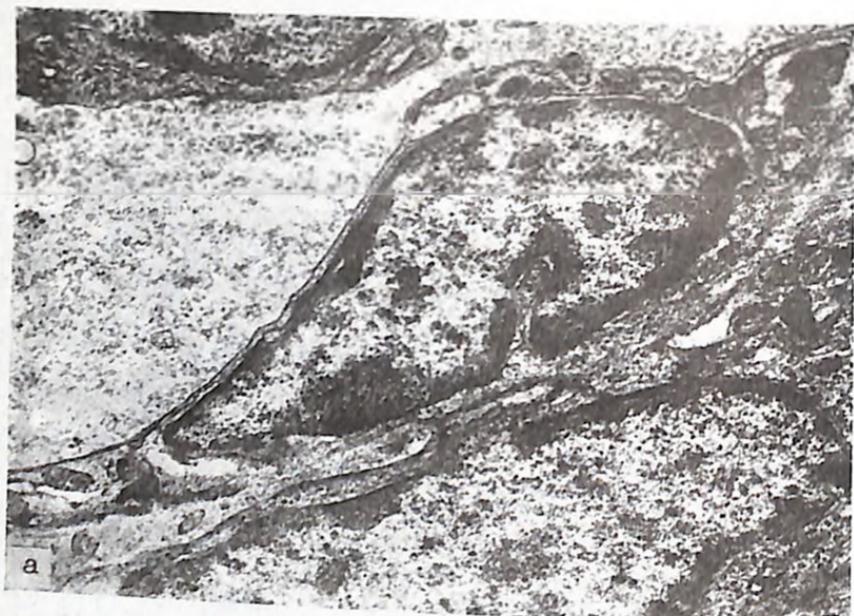


Рис. 9. Строение и клеточный состав синусов лимфатического узла.
 а — эндотелиальная выстилка краевого синуса лимфатического узла крысы;
 б — макрофаги и лимфоциты в синусе лимфатического узла интактной крысы;
 М — макрофаг, Л — лимфоциты; в — макрофаги и лимфоциты в синусе лим-
 фатического узла иммунизированной крысы, в — гематоксиллин-эозин. Ув.:
 а — 7200, б — 8000, в — 900.

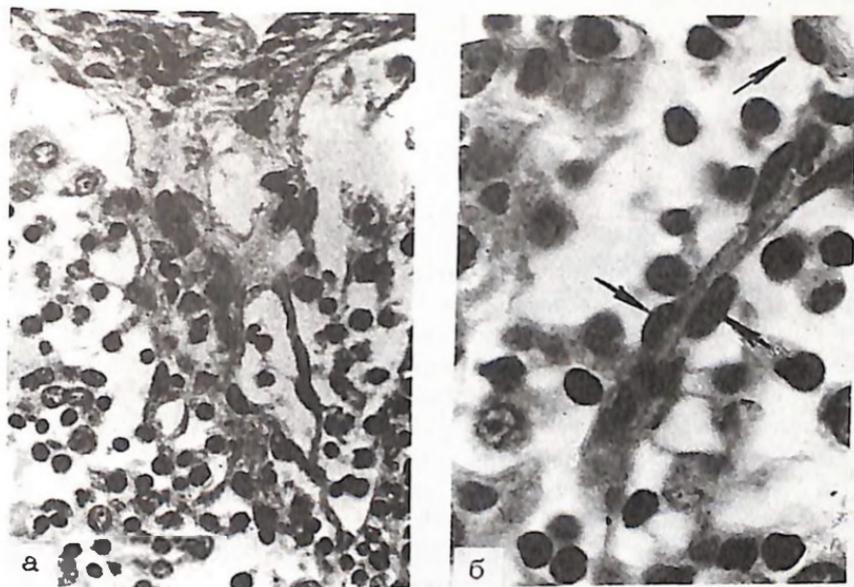


Рис. 10. Организация стромы лимфатического узла.

а — переход отростков трабекулы в строму кортикального слоя. Лимфатический узел кролика; б — перегородка между лимфатическими сосудами субкапсулярной сети (краевой синус). Лимфатический узел крысы. Стрелками указаны эндотелиальные клетки. Гематоксилин-эозин. Ув.: а — 112, б — 900.

кортикальной зоны и кортикального слоя, то эта ткань, как уже говорилось, является частью единого соединительнотканного каркаса лимфатического узла, характеризующегося однородным составом клеток и волокнистых компонентов в разных участках этого каркаса. Поэтому клетки стромы лимфоидных скоплений и в эмбриональном периоде, и у взрослых особей по структуре напоминают фибробласты волокнистой соединительной ткани и при изучении в световом микроскопе характеризуются овальными или более вытянутыми ядрами с мелкими, равномерно распределенными глыбками хроматина и сравнительно небольшими ядрышками (рис. 11). По своим ультраструктурным особенностям, которые будут описаны ниже, они также сходны с фибробластами соединительной ткани другой локализации. Это подтверждается и их поведением в культуре ткани (Е. А. Лурья, 1972). Получены экспериментальные данные о наличии

общих гематогенных предшественников у фибробластов кроветворных органов и фибробластов рыхлой волокнистой соединительной ткани (А. Я. Фриденштейн, 1974; И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн, 1977).

Волокнистые компоненты стромы лимфоидных скоплений те же, что и в капсуле, трабекулах и окружающей соединительной ткани. Пучки коллагеновых волокон и эластические фибриллы из капсулы и области ворот направляются в трабекулы и переходят в строму лимфоидных скоплений. Что касается «ретикулярных волокон», то в свете современных биохимических (В. Н. Никитин и соавт., 1977) и электронномикроскопических исследований (Nigoaki Saito, 1975; Н. Г. Хрущов, 1976, и другие) их следует рассматривать как коллагеновые волокна. Другое дело, что сами коллагеновые волокна неоднородны. Хотя все они состоят из молекул коллагена и первичной надмолекулярной структурой их являются фибриллы нативного типа (протофибриллы), коллагеновые волокна имеют тканевые, видоспецифические и возрастные особенности (В. Н. Никитин и соавт., 1977). Гетерогенность коллагеновых волокон зависит от нескольких причин. Это определяется и типом молекул коллагена (различают 4 типа молекул, несколько отличающихся составом аминокислот α -цепей триплета), и характером белковоукополисахаридных комплексов, участвующих в скреплении протофибрилл при формировании волокон, и рядом других факторов.

В течение онтогенеза происходит изменение типовой принадлежности коллагена в различных тканях, однако сведений по этому вопросу пока очень мало, а данных об особенностях коллагеновых волокон кроветворных органов почти нет. В фундаментальном исследовании В. Н. Никитина, Е. Э. Перского, Л. А. Утевской (1977) имеются лишь сведения о том, что в селезенке находится коллаген I и III типа — комбинация, характерная и для почек, легких, печени, кишечника, кожи.

Повышенная аргентофилия части коллагеновых волокон зависит скорее не от химического состава самого коллагена, а от особенностей склеивающего основного вещества, наличия в нем аргирофильной субстанции, которая, по мнению Luk et al. (1973), напоминает вещество базальных мембран и оседает на поверхности волокон, особенно тех, что подстилают эндотелий. Действительно,

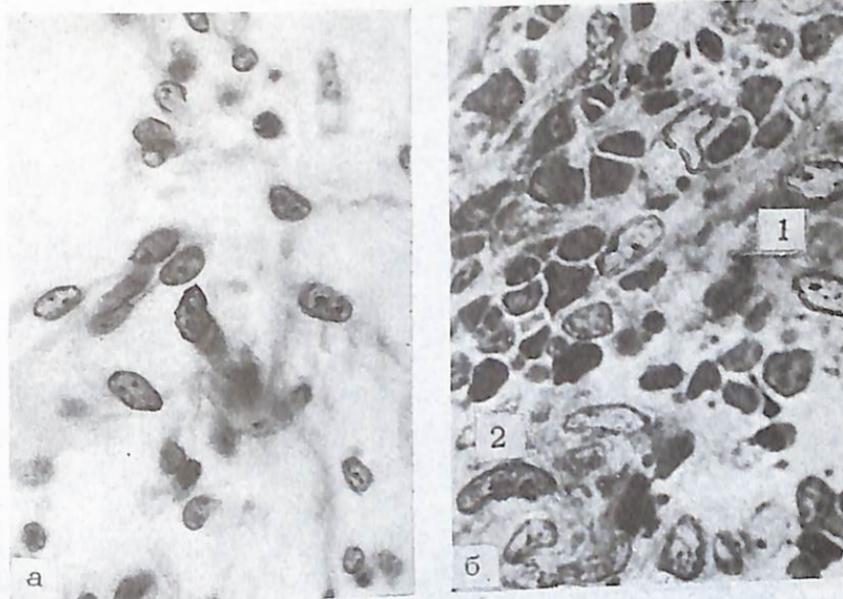


Рис. 11. Фибробласты периферических лимфоидных органов.
 а — «светлые» фибробласты из лимфатического узла 28-недельного зародыша человека (лимфолизис вследствие патологии беременности); б — «светлые» (1) и «темные» (2) фибробласты из селезенки крысы. а — гематоксилин-эозин. Ув. 700; б — полутонкий срез, метиленовый синий. Ув. 900.

аргирофильных коллагеновых волокон всегда много в обильно васкуляризированных участках соединительной ткани любой локализации, тем более это характерно для кроветворных органов, где базальные мембраны имеют громадную протяженность и близко прилегают одна к другой. Гистохимическими методами в этих местах выявляется высокая концентрация мукополисахаридов. Это подтверждается и биохимическими исследованиями (В. Н. Никитин и соавт.), согласно которым в коллагеновых комплексах базальных мембран содержится в 5—10 раз больше углеводов, чем в коллагеновых волокнах иной локализации. Правда, и сам коллаген базальных мембран (IV тип) в своем роде уникален, так как у млекопитающих в других местах почти не встречается, но имеет ли это отношение к аргентофилии базальных мембран — сказать трудно. Однако то, что «ретикулярные волокна» являются разновидностью коллагеновых волокон, едва ли вызывает сомнение, так же как и то, что нет

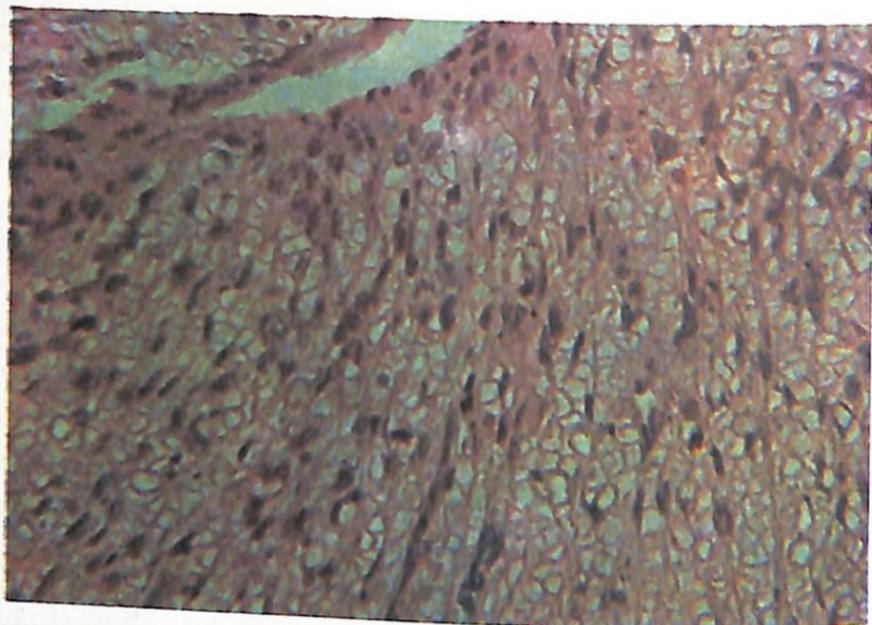


Рис. 12. Селезенка 14-недельного зародыша человека. Отроги капсулы переходят в строму пульпы. Гематоксилин-эозин. Ув. 180.

оснований считать их принадлежностью только кровеносных органов.

Таким образом, характеристика ткани, образующей строму лимфоидных скоплений лимфоузлов, также не укладывается в рамки представлений о «ретикулярной ткани», а свидетельствует о ее принадлежности к рыхлой волокнистой соединительной ткани.

СТАНОВЛЕНИЕ И СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СТРОМЫ СЕЛЕЗЕНКИ

Все сказанное выше в полной мере относится и к селезенке. Соединительная ткань, образующая ее строму, характеризуется теми же свойствами, что и в лимфатических узлах. Закладывается строма селезенки в тесной связи с мезенхимой дорсальной брыжейки (см. ил. к гл. 4). По мере отделения закладки селезенки от брыжейки эта связь не теряется, так как соединительная

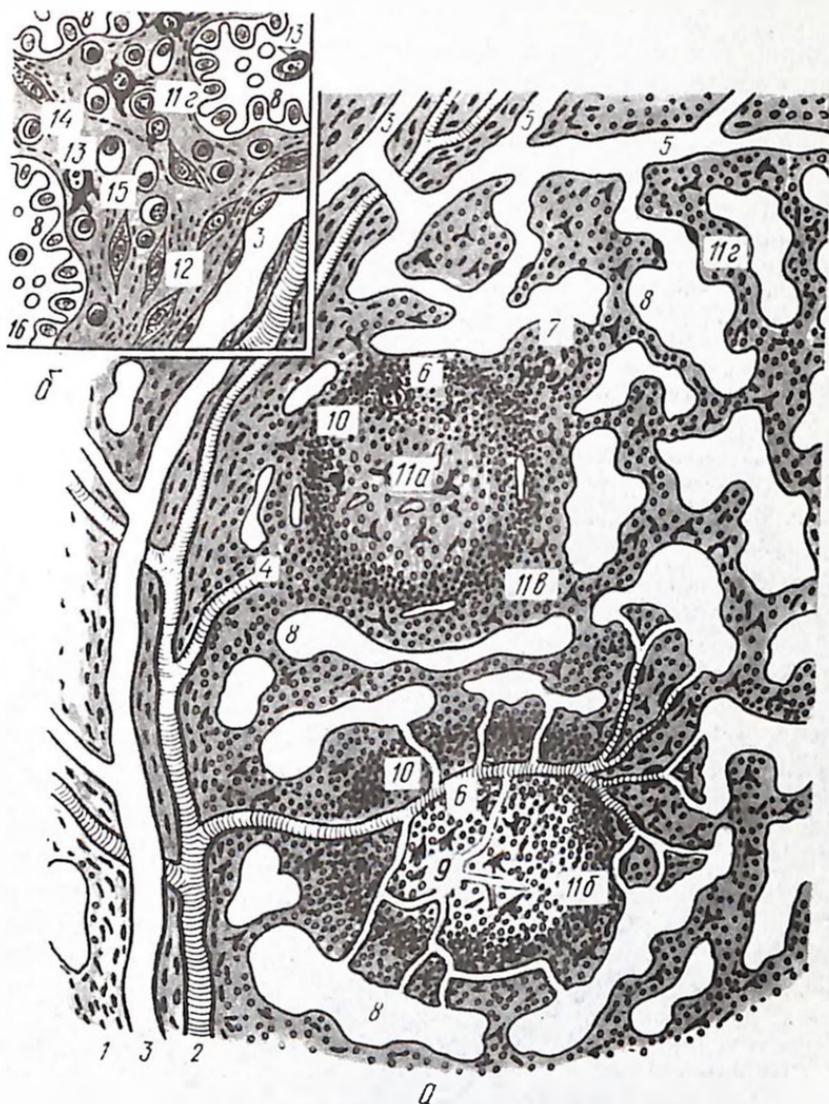


Рис. 13. Схема структурной организации селезенки.

а — участок селезенки. Общий вид. Штрихами обозначены фибробласты, треугольниками — макрофаги, кружочками и точками — лимфоциты; б — трабекула и участок красной пульпы. Штрихами показаны коллагеновые (в том числе и артрофильные) и эластические волокна.

1 — трабекула, 2 — трабекулярная артерия, 3 — трабекулярная вена, 4 — пульпарная артерия, 5 — пульпарная вена, 6 — центральная артерия, 7 — кисточковидные артериолы с эллипсоидами, 8 — венозные синусы, 9 — кровеносные капилляры лимфатического фолликула, 10 — тимусзависимая (пернартериальная) функциональная зона (Т-зона), 11 — тимуснезависимая функциональная зона (В-зона): а — центр размножения лимфатического фолликула, б — мантийный слой фолликула, в — маргинальная зона фолликула, г — селезеночные тяжи; 12 — фибробласты, 13 — свободные и фиксированные макрофаги, 14 — лимфоциты, 15 — плазматические клетки, 16 — эритроциты.

ткань ворот селезенки переходит в соединительную ткань желудочно-селезеночной связки.

Соединительнотканые клетки, образующие строму ранней закладки селезенки, залегают очень компактно. Количество их быстро увеличивается за счет активного митотического деления. Создается своеобразный «стромальный резерв», так как с развитием сети венозных синусов и их кровенаполнением объем органа резко возрастает. Клетки стромы раздвигаются и располагаются уже на значительном расстоянии друг от друга.

Вначале закладка селезенки состоит только из мезенхимных клеток. С формированием сети сосудов в закладку селезенки из крови выселяются эритробласты, а к концу 6-й недели — и макрофаги, число которых быстро растет.

По мере развития селезенки по ее периферии и в окружении крупных кровеносных сосудов компоненты стромы оказываются расположенными более компактно, чем на остальной территории, где строма раздвигается многочисленными синусоидными капиллярами и образует поэтому лишь тончайшие прослойки. Более плотные участки соединительнотканного остова селезенки превращаются в капсулу и трабекулы, а их отростки продолжают в межсинусные перегородки (рис. 12).

Таким образом, строма красной и белой пульпы селезенки, как и строма лимфоидных скоплений лимфатического узла, является частью единого соединительнотканного каркаса органа (рис. 13). Поэтому волокнистые компоненты капсулы, трабекул и стромы лимфатических фолликулов и селезеночных тяжей одинаковы — это коллагеновые (в том числе и аргирофильные) и в меньшей степени — эластические волокна. Клетки стромы селезенки (рис. 11, 14), и по нашим наблюдениям, и по данным других авторов (В. Н. Баранов, Luk et al. и другие), сходны с фибробластами, описанными в лимфатических узлах, и с фибробластами рыхлой волокнистой соединительной ткани других органов (Н. Г. Хрущов, 1976).

Такой же характер, как и в периферических лимфоидных органах, имеет, очевидно, и строма красного костного мозга, где среди «ретикулярных» клеток выделяют большое количество макрофагов, редко расположенные стромальные клетки (фибробласты) и связанные с ними коллагеновые и эластические волокна (Weiss, 1976; Веп-

Ishay, Sharon, 1977; Biermann, Keyserlingk, 1978; Hauser, Vaes, 1978; Shvelidze, Tsagareli, 1978). Макрофаги не только уничтожают разрушенные кроветворные клетки, но и передают развивающимся необходимые железосодержащие вещества, эритропоэтин, колоннестимулирующий фактор, то есть выполняют роль микроокружения (Fedorko, 1975; Cole, 1975; Moore, 1976). Изучение развивающегося костного мозга говорит о том, что его строма, как и в лимфатических узлах, и в селезенке, образует единое целое с окружающей соединительной тканью.

ТКАНЕВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ СТРОМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ. ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Изучение процесса становления стромы селезенки и лимфатических узлов и ее структуры в сформированных органах, трактовка полученных результатов и литературных данных в соответствии с современными теоретическими концепциями, принятыми в экспериментальной биологии, анализ последних работ о красном костном мозге позволяют сделать заключение о том, что прежние представления о гистофизиологии стромы кроветворных органов во многом не соответствуют истинному положению вещей.

Строма кроветворных органов образована соединительной тканью, которая по своему происхождению, характеру собственно стромальных клеток и волокнистых компонентов может быть квалифицирована как разновидность рыхлой волокнистой соединительной ткани, органной особенностью которой является громадное количество свободных клеточных элементов.

В периферических лимфоидных органах можно выделить несколько различающихся по происхождению, функции и морфологии групп клеток:

1. Относительно стабильная популяция клеток, куда относятся:

1) Фибробласты — собственно стромальные клетки. Они участвуют в образовании межклеточного вещества и, вероятно, вместе с макрофагами формируют микроокружение для лимфоцитов.

2) Эндотелиальные клетки. Эндотелий мелких кровеносных сосудов лимфоидных органов играет не только

разграничительную роль, но и регулирует циркуляцию лимфоидных клеток и макрофагов. А эндотелий синусов лимфатических узлов образует обширную рабочую поверхность для макрофагов, которые отдельные свои функции (например, кооперативные взаимодействия с лимфоцитами) выполняют, по-видимому, только в фиксированном состоянии.

II. Подвижная популяция клеток, включающая:

1) Лимфоидные клетки, обеспечивающие иммунологическую реактивность организма.

2) Макрофаги — непреходящие участники большинства иммунных реакций, образующие «микроружье» для лимфоидных и других кроветворных клеток. Макрофаги представляют собой очень гетерогенную группу, часть из них, например, такие «фиксированные» клетки, как «дендритные» и «интердигитирующие» макрофаги, может играть и роль своеобразной стромы.

3) Зернистые лейкоциты, эритроциты и прочие.

Предлагая такой подход к оценке тканевой принадлежности стромы кроветворных органов, мы отнюдь не отрицаем ее специфических органных особенностей (в той или иной мере они должны быть свойственны стромам любых и тем более кроветворных органов). Действительно, уникальное устройство кровеносного и лимфатического русла, большое количество макрофагов (гл. 3) делают соединительную ткань органов кроветворения предпочтительным местом для развития кроветворных и иммунологических процессов. Своеобразие же «микроклимата» этих органов определяется скорее всего не только возможной органный специфичностью фибробластов, но, по-видимому, в еще большей мере веществами, выделяемыми в процессе очень сложных взаимодействий между клетками гемопоэтического ряда и макрофагами и между самими кроветворными клетками, о чем уже говорилось и будет говориться ниже.

Выделение различных, гистогенетически обусловленных клеточных популяций, образующих строма кроветворных органов или в последующем заселяющих ее, не снимает полностью вопроса об идентификации этих клеток, так как каждая из перечисленных групп в свою очередь образована далеко не однородными клетками. О гетерогенности лимфоидных элементов говорилось в главе 1. Это, хотя и в меньшей степени, касается и

стромальных клеток (фибробластов) и макрофагов (гл. 3).

Вопрос о разновидностях клеток фибробластического ряда лимфоидных органов, то есть и о разновидностях фибробластов соединительной ткани вообще, тесно связан с вопросом об их происхождении, который до сих пор остается открытым. В последнее время появились сведения о существовании стволовых стромальных клеток, образующихся в красном костном мозге и являющихся предшественниками фибробластов волокнистой соединительной ткани. Эти данные, полученные в экспериментах на взрослых животных, пока неоднозначны. Так, Н. Г. Хрущов (1976) считает, что при новообразовании соединительной ткани в заживающих ранах, в воспалительных очагах источником части фибробластов служат гематогенные предшественники, имеющие общее происхождение с предшественниками форменных элементов крови. Данные А. Я. Фриденштейна (1974) свидетельствуют о гистогенетической независимости, по крайней мере во взрослом организме, предшественников механоцитов соединительной ткани и стволовых кроветворных клеток.

Эмбриологические исследования формирующейся стромы могли бы внести существенный вклад в решение проблемы происхождения фибробластов. Однако, насколько нам известно, конкретных данных по этому вопросу пока нет. И это едва ли связано с недооценкой значимости обсуждаемого вопроса. Скорее, дело объясняется методическими трудностями. С помощью только морфологических наблюдений трудно судить о тканевой принадлежности клеток, а применение сколько-нибудь надежных маркеров для этих целей *in vivo* затруднительно. Тем не менее нам кажется полезным привести некоторые соображения по вопросу о происхождении фибробластов, появившиеся у нас в процессе изучения эмбриогенеза стромы лимфоидных органов и анализа соответствующих литературных сведений.

Выше уже говорилось о том, что клетки стромы ранних закладок лимфатических узлов и селезенки представлены клеточными элементами, идентичными клеткам окружающей соединительной ткани, которую принято именовать мезенхимой, хотя четкой структурной и функциональной характеристики мезенхимных клеток, по су-

ти дела, нет, так же как и сведений об их отношении к клеткам фибробластического ряда. Однородна ли популяция мезенхимных клеток, служат ли они предшественниками фибробластов или являются их аналогами — сказать трудно.

Если за признак фибробластической дифференцировки принять синтез коллагена (тест также не очень надежный, так как коллаген синтезируется не только соединительнотканными клетками), то следует признать, что этот процесс начинается очень рано. Сведениями о начале коллагенообразования в эмбриональной соединительной ткани млекопитающих мы не располагаем. У амфибий, например, синтез коллагена в клетках отмечен уже на стадии гаструляции, у куриных зародышей — на 2-й день насиживания, причем коллаген в это время определяется уже вне клеток вокруг нервной трубки и хорды, а также в стенке желточного мешка и в хордион-аллантоисной мембране (В. Н. Никитин и соавт., 1977).

Вероятно, и у высших позвоночных клетки фибробластического ряда должны дифференцироваться также рано. По-видимому, к ним уже можно отнести клетки, высекающиеся из дерматома, склеротома и других источников зародышевой соединительной ткани. Возможно, на ранних стадиях развития фибробласты синтезируют лишь белковоуглеводные комплексы основного вещества, а может быть, и растворимую форму коллагена, который еще не упаковывается в надмолекулярные структуры.

В дальнейшем характер процесса формирования межклеточного вещества, по-видимому, меняется. Известно (В. Н. Никитин и соавт., 1977), что в процессе эмбрионального гистогенеза кожи, например, в ней изменяется количественное соотношение разных типов коллагена, но происходит ли при этом смена популяций фибробластов или характера процессов коллагенообразования в тех же клетках — неясно.

Что касается сроков появления волокнистых структур в эмбриональной соединительной ткани человека, то, судя по нашим наблюдениям, ко времени закладки селезенки и тем более лимфатических узлов уже имеется довольно большое число коллагеновых, в частности аргирофильных, волокон и отдельные эластические фибриллы. Поэтому клетки стромы ранних закладок кроветворных органов и окружающей их соединительной ткани можно.

по-видимому, считать фибробластами. Этим клеткам, как уже говорилось, свойственно большое, чаще овальное ядро с равномерно распределенными мелкими глыбками хроматина и 1—2 небольшими ядрышками. Такие клетки определяются на протяжении всего эмбрионального периода и составляют часть популяции стромальных фибробластов в лимфоидных органах взрослых особей. Поскольку они имеют сравнительно светлые ядра и плохо различимую при изучении в световом микроскопе цитоплазму, мы их будем именовать в дальнейшем «светлыми» фибробластами (рис. 11, а, б).

Однако в периферических лимфоидных органах есть и другие клетки фибробластического ряда. Они появляются не сразу. В селезенке, например, они формируют капсулу, трабекулы, окруженные сосудах артериального типа начиная с 14—15-й недели внутриутробного развития. Эти клетки имеют более темные и мелкие неправильной формы ядра, иногда с несколькими вдавлениями в карнолемме, а их цитоплазма окрашивается гораздо интенсивнее, чем в фибробластах первого типа (рис. 11, б). Поэтому их можно назвать «темными» фибробластами.

Данные световой микроскопии подтверждаются и изучением ультраструктуры стромальных клеток селезенки и лимфатических узлов. Они, как и фибробласты волокнистой соединительной ткани (Н. Г. Хрущов, 1976), отличаются выраженным полиморфизмом, что проявляется в разной степени развития органелл, различной электронной плотности цитоплазмы и ядра. Тем не менее фибробласты периферических лимфоидных органов на основании ультраструктурных признаков можно сгруппировать в 2 основные группы.

Одним фибробластам (рис. 14, а, б, в) свойственно крупное, чаще овальное ядро с относительно ровными контурами, хроматин в котором распределяется сравнительно равномерно, сгущаясь лишь под карнолеммой. Как правило, в ядре содержится 2 ядрышка. Степень развития органелл, в частности цитоплазматической сети, варьирует. В одних клетках ее каналы немногочисленны, в цитоплазме преобладают свободные рибосомы (рис. 14, а), в других цитоплазматическая сеть выражена умеренно (рис. 14, б), в третьих она представлена большим числом довольно плотно расположенных канальцев

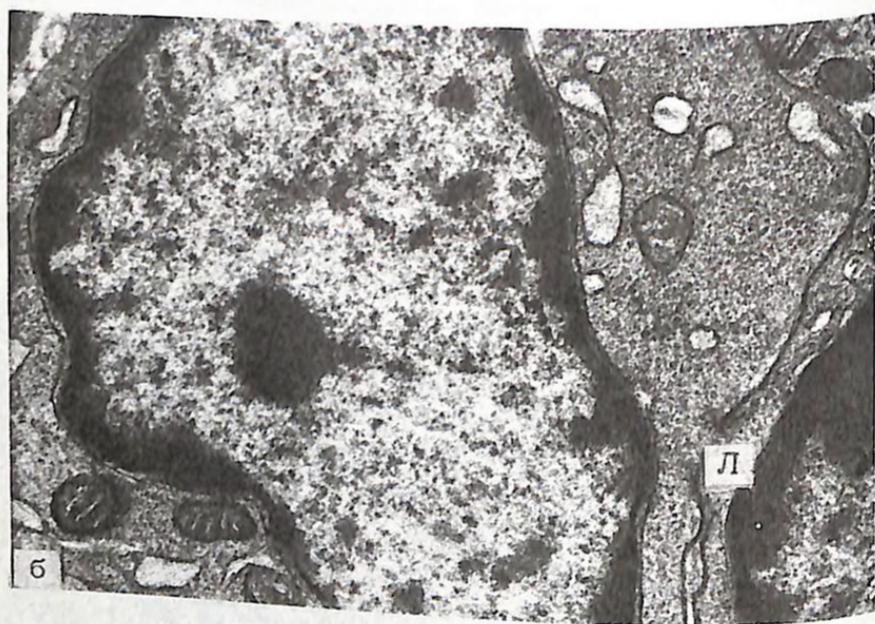




Рис. 14. Ультраструктура фибробластов периферических лимфатических органов.

а — «светлый» фибробласт с плохо развитыми органеллами из красной пупьсы селезенки крысы. Э — эозинофил. Эр — эритроцит. П — кровяные пластинки. Ув. 8000; б — «светлый» фибробласт с умеренно развитыми органеллами из паракортикальной зоны лимфатического узла крысы. Л — лимфоцит. Ув. 9000; в — «светлый» фибробласт с хорошо развитой цитоплазматической сетью из селезенки крысы. Ув. 10200.

и цистерн (рис. 14, в). В некоторых фибробластах они имеют упорядоченное расположение. Кроме того, в цитоплазме фибробластов находится большое количество свободных рибосом, пузырьков, пластинчатый комплекс, различное число митохондрий, имеющих иногда раздутый вид. Лизосомы в фибробластах селезенки и лимфатических узлов единичны. Клетки этой группы, очевидно, соответствуют «светлым» фибробластам.

«Светлые» фибробласты с плохо развитыми органеллами в некоторых электронномикроскопических исследованиях описаны под названием «недифференцированные ретикулярные клетки» (В. Н. Баранов, 1974).

Ко второй группе мы отнесли фибробласты с более мелким и относительно компактным ядром (рис. 15). В этих клетках количество цитоплазмы меньше, чем в

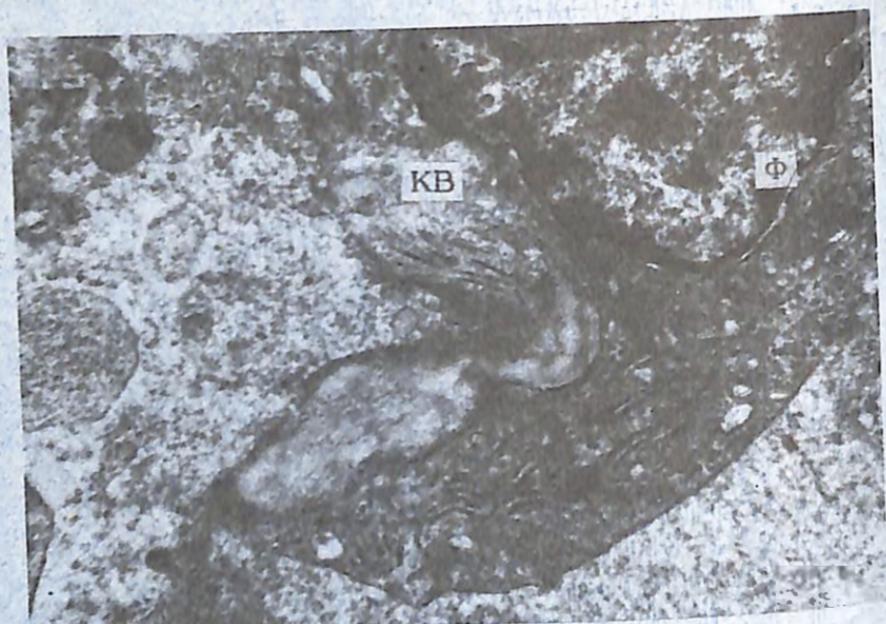


Рис. 15. «Темный» фибробласт из селезенки крысы.
 КВ — коллагеновые волокна; Ф — фибробласт. Ув. 9000.

фибробластах первого типа, она имеет большую электронную плотность и содержит хорошо развитую цитоплазматическую сеть. Такие фибробласты встречаются в лимфоидных скоплениях реже и располагаются ближе к трабекулам. По структуре они сходны с фибробластами селезенки мыши (В. Н. Баранов, 1974). По-видимому, эти клетки соответствуют наблюдавшимся на обычных гистологических препаратах «темным» фибробластам.

Следует отметить, что сходную с темными фибробластами ультраструктуру имеют и перициты, часто залегающие в расщеплениях базальной мембраны кровеносных капилляров селезенки и лимфатических узлов. Их цитоплазма также богата митохондриями (рис. 16, а) и каналами цитоплазматической сети (рис. 16, а, б). Не исключено, что перициты участвуют в продуцировании компонентов базальной мембраны. Что касается периваскулярных клеток, локализующихся за базальной мембраной (адвентициальные клетки?), то в периферических лимфоидных органах они представлены, как правило, макрофагами (рис. 16, в).

Сопоставление полученных нами результатов с литературными данными говорит о том, что ультраструктура фибробластов периферических лимфоидных органов полностью соответствует классическим описаниям ее у фибробластов волокнистой соединительной ткани других органов. Подробная характеристика ультраструктуры последних, перечень соответствующей литературы и собственные данные по этому вопросу приведены в монографии Н. Г. Хрушова (1976). Фибробласты со слабо выраженными органеллами обычно трактуются (В. В. Виноградов, 1969; Н. Г. Хрушов, 1976) как малодифференцированные клетки фибробластического ряда. Не исключено, что в лимфоидных органах ультраструктура фибробластов (как выражение их функциональной активности) может зависеть от воздействия многочисленных медиаторов, выделяемых активированными лимфоцитами и макрофагами.

Таким образом, среди фибробластов периферических лимфоидных органов можно выделить 2 разновидности клеток, несколько различающихся по структуре и, возможно, по происхождению.

На основании наших наблюдений за развитием стромы в эмбриональном периоде создается впечатление, что «светлые» фибробласты образуются из местных источников — мезенхимных клеток.

Косвенные сведения о происхождении «темных» фибробластов имеются в работе Weiss, Li-Tsun Chen, 1974. Изучая селезенку зародышей человека в электронном микроскопе, авторы обнаружили появление (на 14-й неделе эмбриогенеза) в закладке «темных ретикулярных клеток», которые были отнесены ими к клеткам фибробластического ряда. Поскольку эти клетки располагались иногда и между эндотелиальными клетками артериол, было сделано предположение об их гематогенном происхождении. До этого селезенка, по данным Weiss, Li-Tsun Chen, состояла из плотно залегающих крупных клеток, окрашенных менее интенсивно.

Эти данные подтверждаются и результатами наших наблюдений (гл. 4). На ранних стадиях развития селезенки вокруг ее кровеносных сосудов действительно встречаются скопления мелких клеток с овальными темными ядрами, не похожих на элементы гемопозитического ряда. Возможно, это и есть предшественники стромаль-

Что касается функциональной значимости описанных разновидностей фибробластов периферических лимфоидных органов, возможности их взаимной трансформации, степени зрелости, то судить об этом пока так же трудно, как и об их происхождении.

Поскольку строма кроветворных органов по своей природе в принципе не отличается от рыхлой волокнистой соединительной ткани иной локализации, эти проблемы будут, вероятно, решены для соединительной ткани в целом. В этом плане следует обратиться к гипотезе Н. Г. Хрущева (1976) о «коротко- и долгоживущих фибробластах», согласно которой первая разновидность клеточных элементов рассматривается в качестве защитно-трофического, а вторая — в качестве опорного типа клеток.

Описанные нами «светлые» фибробласты, по-видимому, более подходят под рубрику фибробластов «защитно-трофического» типа. Возможно, эти клетки в какой-то мере определяют органную специфичность соединительной ткани. «Темные» фибробласты скорее всего являются клетками опорного типа. Они, вероятно, более универсальны и образуют такие структуры, как капсулы, трабекулы, соединительнотканые оболочки крупных сосудов и т. п. Но эта проблема нуждается в дальнейшем всестороннем изучении.

Вторую многочисленную клеточную популяцию лимфоидных органов, клетки которой не являются стромальными элементами в общепринятом понимании этого слова, но играют чрезвычайно важную роль в цитофизиологии лимфоидных клеток и в фиксированном состоянии могут служить для них своеобразной стромой, образуют макрофаги.

3

глава

МАКРОФАГИ

Основоположителем современного учения о цитофизиологии макрофагов по праву считается выдающийся биолог И. И. Мечников. Несмотря на то, что некоторые его работы отделяет от нас почти столетие, многие описанные И. И. Мечниковым факты «открываются» сейчас заново. Достаточно сказать о происхождении клеток Купфера в печени, которые лишь совсем недавно были отнесены к «системе мононуклеарных фагоцитов», тогда как И. И. Мечников еще в 1907 г. установил их идентичность перитонеальным макрофагам. До сих пор актуальны и многие другие положения И. И. Мечникова о механизмах фагоцитоза и биологическом значении этого явления (И. И. Мечников, 1951).

Основные этапы дальнейшего развития учения о макрофагах изложены в монографии известного английского ученого, большого специалиста в области изучения ультраструктуры макрофагов Я. Карра (1978).

В последнее время в связи с появлением новых представлений о роли макрофагов в иммунитете, о «системе мононуклеарных фагоцитов» количество исследований, посвященных макрофагам, резко возросло, и перечислить даже основные из них не представляется возможным. Современное состояние вопроса о происхождении макрофагов, их роли в иммунных процессах приводится в ряде обзорных работ (Furth et al., 1973; Т. В. Анфалова,

В. Г. Галактионов, 1975; Feldmann et al., 1977; В. Г. Галактионов, 1978) и монографиях И. Я. Учитель (1978) и Я. Карра (1978).

ПРОИСХОЖДЕНИЕ МАКРОФАГОВ И ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Предшественниками макрофагов служат моноциты, образующиеся у взрослых особей в красном костном мозге из стволовых кроветворных клеток. В эмбриональном периоде впервые предшественники макрофагов появляются в желточном мешке, а затем — в печени (Clipe, 1975).

Предшественники моноцитов в красном костном мозге, прежде чем превратиться в моноциты, проходят от 3 до 8 клеточных циклов. У мышей время одного цикла равно 16, у человека — 19—25 часам. 60—70% этого времени занимает синтез ДНК. После завершения последнего деления моноциты покидают красный костный мозг (Furth, 1974).

Описана морфология предшественников моноцитов: монобластов и промоноцитов. Монобласты имеют почти круглую форму, диаметр 10—12 мкм, небольшой ободок базофильной цитоплазмы и складчатую клеточную поверхность. На их клеточной мембране уже есть рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов и C₃-компонента комплемента. Среди промоноцитов выделяют клетки, напоминающие лимфоциты и имеющие небольшое ядро (5%), клетки с большим овальным или округлым ядром (31%) и клетки со слегка складчатым (51%) или резко складчатым ядром (13%). По-видимому, то обстоятельство, что среди предшественников моноцитов встречаются лимфоцитоподобные клетки, определило представление о происхождении макрофагов не только из моноцитов, что утверждали и основоположники учения о гистофизиологии соединительной ткани (А. А. Максимов, А. А. Заварзин), но и из лимфоцитов. Последнее предположение, к сожалению, механически переносится и во многие современные работы.

Моноциты крови так же, как и их костномозговые предшественники, обладают рядом структурных и гистохимических признаков, свойственных и макрофагам (относительно развитый пластинчатый комплекс, обилие гид-

ролаз, в частности, кислой фосфатазы, наличие рецепторов), однако лизосом в них гораздо меньше, чем в зрелых макрофагах (Goud et al., 1975; Meuret et al., 1975).

Моноциты циркулируют в крови 36—104 часа, а затем, проходя через стенки капилляров, попадают в ткани и превращаются там в тканевые макрофаги. В тканях макрофаги живут якобы не более месяца (Furth, 1974; Whitelaw, Batho, 1975), но есть данные и о большей продолжительности их жизни. Общее количество макрофагов в тканях значительно (400 : 1) превышает число циркулирующих моноцитов.

СИСТЕМА МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ. РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

К тканевым макрофагам относят макрофаги кровеносных органов, гистиоциты волокнистой соединительной ткани, альвеолярные макрофаги, клетки Купфера, а также предположительно микроглиальные клетки и остеокласты. Перечисленные клетки вместе с моноцитами крови объединены в «систему мононуклеарных фагоцитов» (Furth et al., 1973). В последнее время к макрофагам все чаще относят эпителиоидные и гигантские клетки гранулем и других очагов воспаления. Есть данные о том, что они образуются из моноцитов. Это подтверждается и тем, что описанные клетки разрушаются антимакрофагальной сывороткой (Thiede et al., 1977), а в системах *in vitro* образуются путем слияния нескольких макрофагов под действием медиаторов, выделяемых стимулированными лимфоцитами (Parks, Weiser, 1975; В. Г. Галактионов, 1978; Paradimitriou et al., 1978).

Отличительными признаками, на основании которых все тканевые макрофаги объединяются в единую «систему мононуклеарных фагоцитов», являются интенсивный пиноцитоз и фагоцитоз, способность прочно прикрепляться к поверхности стекла и наличие на поверхностной мембране рецепторов для иммуноглобулинов и компонентов комплемента. Благодаря этому макрофаги в отличие от других фагоцитов способны к «иммунному» фагоцитозу, хотя взаимодействие самих макрофагов с антигеном неспецифично (Т. В. Анфалова, В. Г. Галактионов, 1975; Сопп, 1975; В. Г. Галактионов, 1978). Я. Карр (1978) обязательной принадлежностью макрофагов счи-

тает наличие хорошо развитого лизосомального аппарата, способного вырабатывать ферменты для переваривания поглощенного материала. Повышенная способность к фагоцитозу объясняется выраженной адгезивностью органических и неорганических веществ к поверхности макрофагов и подвижностью их клеточной мембраны.

Способность к «иммунному» фагоцитозу связана с фиксацией и поглощением антигена, опсонизированного нормальными антителами, присоединяющимися к макрофагу с помощью рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Плотность рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и C₃-компоненту комплемента на поверхности макрофагов очень велика. Так, при однократном введении кроликам полного адьюванта Фрейнда их насчитывалось около $1,21 \pm 0,23 \times 10^6$, при многократных инъекциях число рецепторов увеличивалось почти в 2 раза (Agend, Mannik, 1975).

Участие макрофагов в иммунном ответе многогранно. Прежде всего, макрофаги, элиминируя антиген и разрушая полностью до 90% его, оставшуюся часть антигена доводят до «иммуногенной» формы, то есть расщепляют до антигенных детерминант, способных наиболее эффективно реагировать с рецепторами лимфоцитов. Основная масса этого переработанного антигена выводится из макрофагов в течение первых суток, но определенное его количество (не только корпускулярного, но и растворимого) может находиться в макрофагах до 72 часов (И. Я. Учитель), в связи с чем их иногда рассматривают в качестве депо антигена. Кроме того, необходимым условием развития большинства иммунных реакций является участие макрофагов в кооперативных взаимодействиях с антигенчувствительными Т- и В-лимфоцитами (гл. 1).

С ролью макрофагов в этих взаимодействиях связан, по-видимому, и феномен специфической задержки активированных лимфоцитов в периферических лимфоидных органах на протяжении первых 2—3 суток после иммунизации. В. В. Малайцев и соавт. (1976) предполагают, что фиксация лимфоцитов происходит благодаря соединению их рецепторов с антигеном, находящимся на мембране макрофагов.

Помимо функции, обусловленной их рецепторами, макрофаги оказывают влияние на развитие иммунного

ответа и при помощи выделяемых ими факторов, которые необходимы для образования Т-клеток-хелперов, пролиферации иммунскоомпетентных клеток, стимуляции антителообразования (Calderon et al., 1975; Erb, Feldmann, 1975; Feldmann et al., 1977, и другие). Есть сведения о выделении макрофагами медиатора, индуцирующего миграцию лимфоцитов, фактора, регулирующего синтез ДНК в лимфоидных клетках, а также веществ, ингибирующих активность лимфоцитов (Waldman, Gottlieb, 1973; Talmage, Hemmingsen, 1975; В. Г. Галактионов, 1978).

В то же время активность самих макрофагов, как известно, зависит от влияния на них стимулированных лимфоцитов, выделяющих соответствующие лимфокины (А. А. Михайлова, Р. В. Петров, 1975; Poulter, Turk, 1975; Н. В. Медуницын, 1977). К ним, прежде всего, относится фактор, угнетающий миграцию макрофагов (ФУМ). Активируя макрофаги, этот фактор способствует увеличению количества цитоплазматических гранул, усилению активности ферментных систем, что сопровождается увеличением объема клеток, а иногда их агрегацией (Paradimitriou et al., 1978; В. Г. Галактионов, 1978). Кроме того, активированные лимфоциты выделяют вещества, вызывающие хемотаксис макрофагов, и ряд других медиаторов. Влияние лимфокинов, активирующих действие макрофагов, осуществляется через их ферментные системы (Poulter, Turk, 1975; И. Я. Учитель, 1978).

Макрофаги оказывают регулирующее влияние на иммунный ответ и путем опосредования действия гормонов надпочечника (Schreiber et al., 1975). Так, гидрокортизон вызывает изменение мобилизационных свойств макрофагов, блокируя их взаимодействие с выделяемым лимфоцитами фактором, угнетающим миграцию макрофагов (Rosenthal, Balow, 1975).

Макрофаги оказывают и цитотоксическое действие на клетки-мишени. Механизм этого действия еще недостаточно изучен. Есть мнение, что цитотоксичность макрофагов зависит от оседающих на их поверхности продуктов, выделяемых стимулированными лимфоцитами (Gallily et al., 1976; М. М. Вядро, 1977), или от изменения подвижности мембраны макрофагов под действием ФУМ или других медиаторов (В. Г. Галактионов, 1978).

Очень важной проблемой, имеющей непосредственное отношение к роли макрофагов в иммунном ответе, является микроокружение лимфоцитов. В этом плане особого внимания заслуживают так называемые «дендритные» и «интердигитирующие» клетки.

Термин «дендритные клетки», как уже отмечалось в гл. 2, часто используется для обозначения отростчатых клеток центров размножения, на поверхности которых оседает и длительное время задерживается антиген, что создает условия для более вероятной встречи с ним комплементарных к этому антигену лимфоцитов.

Одно из первых морфологических описаний «дендритных клеток» дано Milanesi (1965), который наблюдал в них электронно-прозрачную гиалоплазму, бедную рибосомами, лизосомами и канальцами цитоплазматической сети. Автор отнес их к ретикулярным клеткам и высказал предположение об их участии в трансформации антигена. В дальнейшем единичные работы, в которых рассматривалась структура «дендритных клеток», мало что прибавили к этому описанию.

Вначале «дендритные клетки» относили к стромальным «ретикулярным» клеткам и считали, что на них отсутствуют свойственные макрофагам рецепторы для иммуноглобулинов. На этом основании они не были включены в «систему мононуклеарных фагоцитов» (Furth et al., 1973). Однако современные иммунологические исследования свидетельствуют о том, что исключение «дендритных клеток» из числа макрофагов было преждевременным. Оказывается, фиксация антигена на отростчатых клетках центров размножения на определенных стадиях иммунного ответа осуществляется при помощи антител, образовавшихся в начале иммунного ответа. Антитела удерживаются на «дендритных клетках» с помощью расположенных на их мембране рецепторов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов — признак, характерный для типичных макрофагов. В ряде работ «дендритные клетки» и называют «дендритными макрофагами» (Ahlqvist et al., 1974; Hunter, 1974; Humphrey, 1976).

Что касается их не совсем типичной для макрофагов структуры, то имеются данные (Frieß, 1976) о том, что стимулированные лимфоциты могут «задерживать» созревание макрофагов из их предшественников. Таким ма-

крофагам свойственно слабое развитие органелл. К тому же возможно, что структура «дендритных макрофагов» может изменяться и в зависимости от их функциональной активности.

Если «дендритные макрофаги» считаются компонентом В-зон периферических лимфоидных органов, то «интердигитирующие клетки» описываются как часть микроокружения для лимфоцитов в тимусзависимых областях (Heuserman et al., 1974; Veerman, Rooijen, 1975). Показано (Veerman, Ewijk, 1975), что предшественниками этих клеток являются промоноциты и моноциты, а сами «интердигитирующие» клетки рассматриваются как разновидность макрофагов, потерявших способность к фагоцитозу. То, что такие трансформации могут происходить, подтверждают данные Frieß (1976), который наблюдал *in vitro* потерю макрофагами способности к фагоцитозу и образование длинных отростков. Такие отростки описываются и у «интердигитирующих клеток». Морфологически «интердигитирующие клетки» характеризуются электроннопрозрачной цитоплазмой, чаще неправильной (реже круглой или овальной) формы ядром с хроматином, концентрирующимся у оболочки. В цитоплазме хорошо развиты трубочки и везикулы, пластинчатый комплекс, а также лизосомоподобные тельца, имеются короткие трубочки гладкой цитоплазматической сети. Цитоплазма образует глубокие инвагинации, в которые внедряются отростки лимфоцитов. Описание клеток, сходных по структуре с «интердигитирующими», приводит Steinman et al. (1975), называя их новым типом «ретиккулярных» клеток.

По данным Frieß, «интердигитирующие клетки» вырабатывают гликопротеиды, которые играют роль гуморальных факторов, способных запускать пролиферацию и бласттрансформацию Т-лимфоцитов. Считают, что эти вещества ответственны и за прохождение циркулирующих лимфоцитов через стенки венул с высоким эндотелием, которые локализуются в паракортикальной области.

Все эти данные, а также сведения об индуцирующей гемопоэзе функции макрофагов костного мозга (литература приведена в гл. 2) служат основанием для вывода о том, что макрофаги выполняют еще одну очень важную функцию, являясь частью микроокружения для гемопоэтических клеток. В периферических лимфоидных органах

эта функция, естественно, неотделима от роли макрофагов в обеспечении иммунного ответа.

Таким образом, к настоящему времени имеется обширная литература, посвященная происхождению макрофагов, их функциональной активности, участию в иммунных реакциях и ряду других свойств. Следует отметить, что большая часть наблюдений проводится *in vitro*, излюбленным объектом исследования служат перитонеальные макрофаги. Чаще макрофаги изучаются как представители клеточной популяции вообще, независимо от их органной принадлежности. Что касается макрофагов лимфоидных органов, в частности их морфологических и функциональных особенностей, то работы в этом плане, как указывалось, пока немногочисленны. К тому же груз прежних представлений о «ретiculo-эндотелиальной системе» мешает правильной оценке гистогенетических отношений между различными клеточными элементами периферических лимфоидных органов и приводит к тому, что одни и те же клетки в разных работах относят к разным нозологическим группам.

Изучая морфологию периферических лимфоидных органов в период их становления, при иммунизации и ряде экспериментальных воздействий, мы параллельно проследили и за развитием, структурными и функциональными особенностями макрофагов лимфатических узлов и селезенки.

МАКРОФАГИ СЕЛЕЗЕНКИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ЗАРОДЫШЕЙ

Макрофаги появляются в периферических лимфоидных органах на очень ранних стадиях эмбриогенеза. В селезенке это происходит к концу 6-й недели внутриутробного развития, когда в кровеносных сосудах закладки наряду с эритроблантами встречаются и предшественники макрофагов (см. ил. к гл. 4). В дальнейшем они выселяются из сосудов и располагаются между клетками стромы. В лимфатических узлах моноцитоподобные клетки имеются и в сосудах, и в околосоудистой соединительной ткани уже в момент закладки. Вначале количество макрофагов по сравнению с фиброблантами стромы невелико, затем постепенно число их возрастает, и к

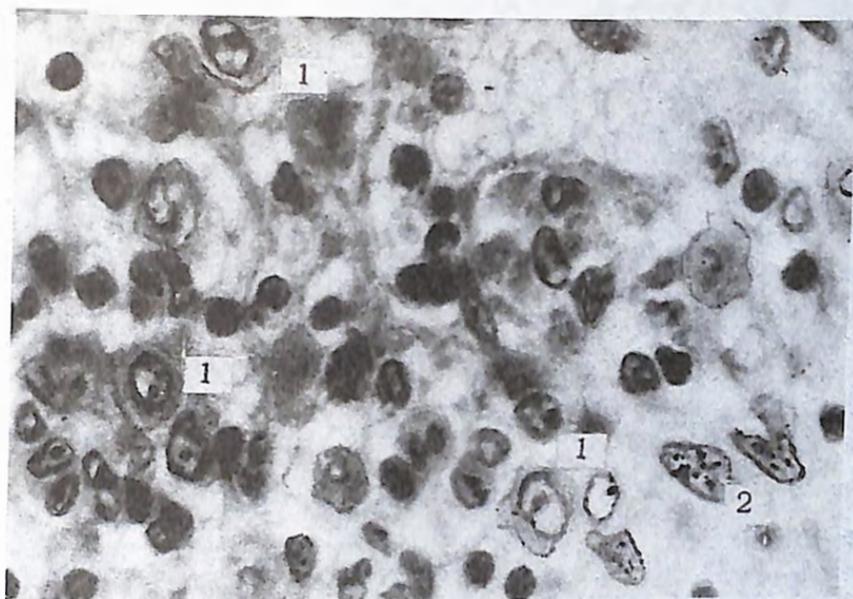


Рис. 17. Красная пульпа селезенки 24-недельного зародыша человека.
1 — макрофаги, 2 — фибробласты. Гематоксиллин-эозин. Ув. 900.

моменту вселения лимфоцитов удельный вес макрофагов превышает удельный вес фибробластов. Такое соотношение (рис. 17) между этими 2 видами клеток, как правило, сохраняется и на поздних стадиях эмбрионального, и в постэмбриональном периоде, особенно в процессе развития иммунного ответа.

На ранних стадиях эмбриогенеза макрофаги распределяются в строме лимфатических узлов и селезенки довольно равномерно. Позже появляются очаговые скопления макрофагов в кортикальном слое лимфатических узлов и на некотором расстоянии от центральных артерий в селезенке, то есть в тех местах, где в дальнейшем формируются центры размножения фолликулов (тимус-независимые функциональные зоны). Особенно четко это явление выражено в селезенке, где макрофаги вместе с немногочисленными фибробластами располагаются несколькими концентрическими слоями (рис. 18). Такие образования — «сферические структуры» — описаны Е. А. Лурия (1972) в органных культурах лимфатических

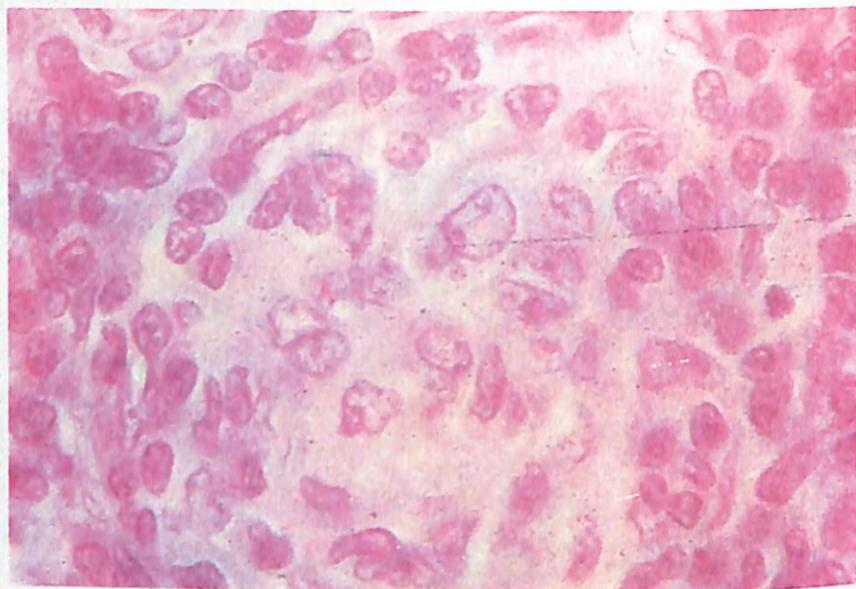


Рис. 18. Макрофаги в формирующемся лимфатическом фолликуле селезенки 28-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

узлов. Автор считает, что они образованы клетками «стромы», не уточняя, что подразумевается под этим названием. Действительно, концентрически залегающие клетки списываемых участков образуют основу будущих центров размножения, но истинных стромальных клеток — фибробластов — там, по-видимому, гораздо меньше, чем макрофагов. Последние, по всей вероятности, соответствуют «дендритным макрофагам», описанным у взрослых особей.

Количество макрофагов в селезенке и лимфатических узлах зародышей одного и того же возраста не всегда одинаково. В некоторых случаях наблюдается резкое возрастание их числа. Это обычно совпадает с увеличением митотической активности лимфоцитов. Возможно, такие картины служат признаком более или менее выраженной патологии беременности, но не исключено, что это сопряжено и с выполнением макрофагами в эмбриональном периоде определенной функции, связанной с какими-то пока еще не изученными процессами.

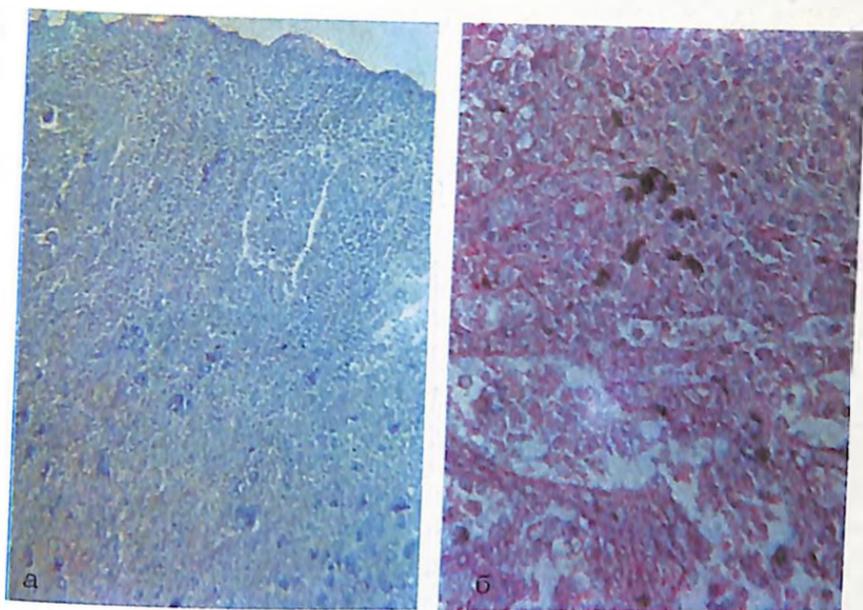


Рис. 19. Распределение макрофагов.

а — в лимфатическом узле крысы; б — в селезенке кролика. Метод ШИК-Гале.
Ув.: а — 70, б — 280.

МАКРОФАГИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

В периферических лимфоидных органах взрослых особей распределение макрофагов носит тот же характер, что и у зародышей. В лимфатических узлах они видны в синусах и в мозговых тяжах, в паракортикальной области и в кортикальном слое (рис. 19, а), где более постоянные скопления макрофагов отмечаются в центральных частях фолликулов. То же свойственно и В-зонам фолликулов селезенки, и их периартериолярным участкам (Т-зоны). Много макрофагов и в красной пульпе — в перегородках между венозными синусами, а часто — и в самих синусах (рис. 19, б, 20, а).

Число макрофагов — величина непостоянная и зависит прежде всего от степени антигенного воздействия и фазы иммунного ответа. Динамика числа макрофагов особенно наглядно прослеживается в лимфатических

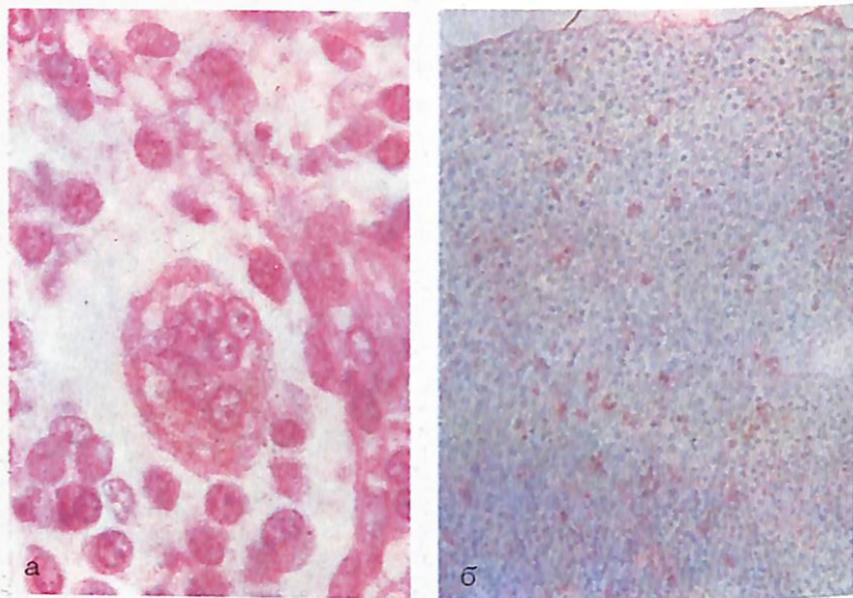


Рис. 20. Распределение макрофагов.

а — многоядерный макрофаг в венозном синусе селезенки кролика. Пятикратное введение антилимфоцитарного глобулина; б — макрофаги с фагоцитированными частицами в центре размножения фолликула лимфатического узла крысы. 5-й день после иммунизации оспенной вакциной. а — гематоксилин-эозин; б — метод ШИК-Гале. Ув.: а — 448, б — 112.

узлах. Здесь всегда более выражено и нарастание количества клеток макрофагального ряда в соответствующих периодах иммунного ответа (гл. 6). По-видимому, это связано с тем, что предшественники макрофагов — моноциты — поступают в лимфатические узлы и с кровью, и с лимфой.

В процессе формирования иммунного ответа изменяется и число, и функциональная активность макрофагов в различных зонах периферических лимфоидных органов. Через 24 часа после иммунизации количество и функциональная активность макрофагов резко возрастают. Особенно четко данный процесс прослеживается в синусах лимфатических узлов (рис. 21, а). В это время здесь довольно часто встречаются делящиеся макрофаги. Это, вероятно, более молодые формы клеток. Возможно, при иммунизации из костного мозга могут выходить предшественники моноцитов, еще сохранившие способность к делению. Если это не так, то следует предположить, что

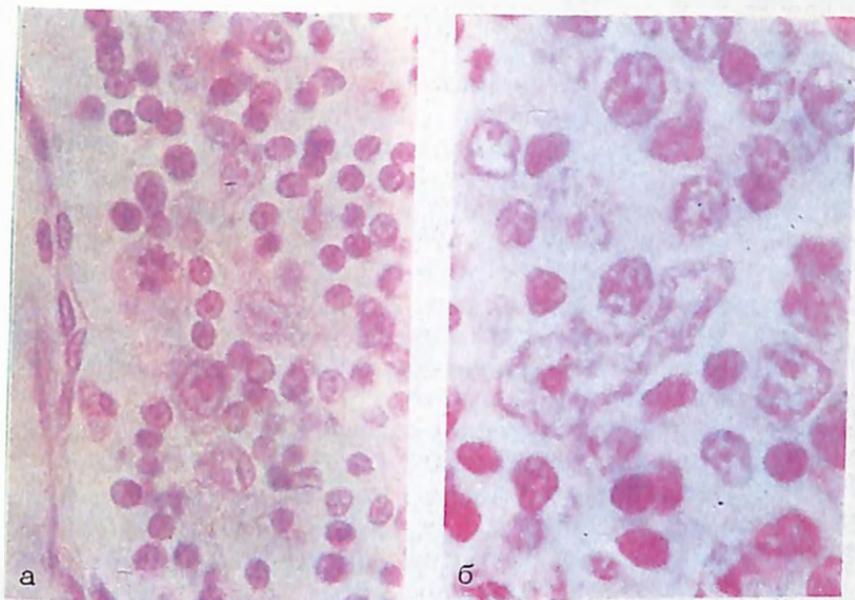


Рис. 21. Макрофаги в иммунном ответе.

а — макрофаги в краевом синусе лимфатического узла крысы на 2-й день после иммунизации оспенной вакциной; б — гипертрофированный макрофаг в фолликуле лимфатического узла иммунизированного кролика. Гематоксилин-эозин. Ув.: а — 448, б — 700.

такой способностью обладают сами моноциты или их потомки — «незрелые» макрофаги.

На вторые сутки после иммунизации прослеживаются контакты макрофагов с лимфоцитами, которые также лучше заметны в синусах лимфатических узлов (рис. 9). В свете современных представлений о клеточных взаимодействиях в процессе иммунного ответа следует считать, по-видимому, что во время этих контактов происходит стимуляция лимфоцитов антигеном, расположенным на поверхности макрофагов, и, возможно, кооперация лимфоидных клеток. Увеличение размеров макрофагов (рис. 21, б) является скорее всего рабочей гипертрофией клеток, обеспечивающей расширение площади контактов. Возможно, это связано с нарастанием числа рецепторов макрофагов после иммунизации (Arend, Mannik, 1975). Гипертрофию макрофагов объясняют и действием ФУМ. Тесные взаимоотношения макрофагов и лимфоцитов хорошо прослеживаются на вторые сутки после иммуниза-

ции и в паракортикальной области лимфатических узлов (см. ил. к гл. 6).

В селезенке в это время описанные картины наблюдаются в основном вокруг пульпарных и центральных артерий (см. ил. к гл. 6).

На 5-й день после введения антигена повышается фагоцитарная активность макрофагов в формирующихся центрах размножения. В цитоплазме макрофагов накапливаются базофильные включения, по-видимому, остатки распадающихся лимфоцитов. Эти явления характерны и для селезенки, и для лимфатических узлов.

Можно ли считать описанные картины признаком повышения фагоцитарной активности «дендритных макрофагов», или функцию фагоцитоза выполняют другие клетки макрофагального ряда — сказать трудно.

Большое количество макрофагов отмечается на 5—6-й день после иммунизации и в мозговых тяжах лимфатических узлов, и в красной пульпе селезенки, где в тесных взаимоотношениях с макрофагами находятся предшественники антителосинтезирующих клеток — плазмобласты и юные плазмциты.

На спаде иммунного ответа по мере созревания плазматических клеток количество макрофагов в красной пульпе селезенки и мозговых тяжах лимфатических узлов уменьшается. В фолликулах число макрофагов достигает максимума в стадии формирования их центров размножения.

Макрофаги периферических лимфоидных органов, судя по нашим наблюдениям, являются очень подвижной популяцией клеток. Правда, это, по-видимому, в меньшей степени относится к «дендритным» и «интердигитирующим макрофагам». Они, вероятно, образуют более стабильную часть популяции макрофагов периферических лимфоидных органов, хотя и есть сведения, что «дендритные макрофаги» образуются из «свободных» в процессе иммунного ответа. Однако о цитофизиологии этих видов макрофагов известно пока очень мало.

К наиболее подвижным клеткам относятся макрофаги синусов и мозговых тяжей лимфатических узлов и красной пульпы селезенки. Их число подвержено колебаниям в наибольшей степени. В некоторых ситуациях (сильное антигенное воздействие, введение антилимфоцитарной сыворотки) количество макрофагов в синусах

лимфатических узлов увеличивается во много раз. Иногда они буквально забивают просвет синусов и благодаря плотному прилеганию друг к другу приобретают эпителиоидную форму. В других случаях, наоборот, количество их резко уменьшается. Иногда синусы бывают совершенно пусты. То же касается и красной пульпы селезенки, где макрофаги располагаются и в перегородках между венозными синусами (селезеночные тяжи), и в просвете самих синусов. Число их в крови подчас превышает число макрофагов в межсинусовых перегородках. Переход макрофагов из стромы перегородок в просвет венозных синусов осуществляется довольно свободно благодаря своеобразному строению их стенки (гл. 5).

Судя по тому, что макрофаги встречаются не только в крови синусов, но и трабекулярных вен, они должны выноситься с венозной кровью из органа. О дальнейшей судьбе макрофагов, попавших в кровь, судить трудно. Можно предположить, что часть из них погибает, а часть остается в лимфе и крови и квалифицируется как моноциты. Возможно, этим обстоятельством объясняется полиморфность группы моноцитов, среди которых имеются клетки, различающиеся и размерами, и формой ядер, и рядом других признаков.

В лимфатические узлы макрофаги приносятся и кровью, и лимфой, мигрируют внутри органа и выносятся с лимфой за его пределы. При усиленной эмиграции клеточных элементов из узлов в выносящих лимфатических сосудах среди лимфоидных клеток находится и большое количество макрофагов. Возможно, в дальнейшем часть их и оседает в соседних лимфатических узлах, но, вероятно, они могут проникать и в крупные лимфатические сосуды, а затем в кровь. Таким образом, макрофаги, так же как и лимфоциты, обладают способностью к рециркуляции, и те клетки, которые принято называть моноцитами, являются, по-видимому, не всегда предшественниками макрофагов, а иногда и их транспортной формой.

СТРУКТУРА МАКРОФАГОВ СЕЛЕЗЕНКИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

В структурном отношении макрофаги представляют также неоднородную группу. Размеры макрофагов очень непостоянны. В среднем диаметр их равен 20—50 мкм, при антигенной стимуляции гипертрофированные и мно-

гоядерные макрофаги достигают 60—100 мкм и более. Форма макрофагов изменчива и зависит от локализации и функционального состояния. Клетки, находящиеся в венозных синусах селезенки, округлой формы. Макрофаги в синусах лимфатических узлов в свободном состоянии — округлые, в рабочем, фиксированном состоянии, когда осуществляются их контакты с лимфоцитами, приобретают отростчатую форму, прикрепляясь к стенкам синусов. Макрофаги, располагающиеся в центрах фолликулов («дендритные»?) и тимусзависимых областях лимфатических узлов и селезенки («интердигитирующие»?), имеют отростчатую форму, что определяется, по-видимому, архитектурой волокнистого каркаса в этих участках органов.

Строение макрофагов селезенки и лимфатических узлов по данным световой микроскопии

Ядра большинства макрофагов характеризуются крупным, четко контурирующимся ядрышком и глыбками хроматина, сконцентрированными у самой кариолеммы. Поэтому чаще ядра макрофагов имеют вид светлых пузырьков (рис. 17, 18, 20, а) в отличие от более темных ядер фибробластов, в которых глыбки хроматина мелкие, но располагаются сравнительно компактно (рис. 17). Реже хроматин в ядрах макрофагов распределяется диффузно. Такое распределение более свойственно клеткам, появляющимся в синусах лимфатических узлов после антигенной стимуляции, возможно, это более молодые формы макрофагов.

Нередко встречаются и многоядерные макрофаги, число ядер может достигать 10—12 в плоскости среза. Такие многоядерные клетки часто локализуются в венозных синусах селезенки, а также синусах и мозговых тяжах лимфатических узлов. Чаще гигантские формы макрофагов появляются на высоте иммунного ответа и в большом количестве наблюдаются на его спаде, особенно при введении больших доз антигена. Структура ядер в таких макрофагах не отличается от их строения у одноядерных клеток.

Описанные картины не совпадают с классическими данными о структуре ядер гистиоцитов рыхлой волокни-

стой соединительной ткани, которые всегда характеризовались компактным залеганием хроматина и темной окраской. Это противоречие объясняется, вероятно, тем, что гистиоциты соединительной ткани чаще изучались на пленочных препаратах и, естественно, поверхностно лежащие глыбки хроматина придавали ядру темную окраску.

Форма ядер макрофагов не всегда одинакова. Они могут быть овальными, округлыми, неправильной формы — с вдавлениями в кариолемме, а иногда с изъеденными контурами (рис. 18). Неправильная форма ядер более свойственна макрофагам лимфоидных скоплений. Возможно, эти клетки соответствуют «дендритным» и «интердигитирующим макрофагам», структура которых описана выше. У макрофагов синусов лимфатических узлов и венозных синусов селезенки ядра всегда овальные или округлые (рис. 20, а, 21, а).

Характерной особенностью цитоплазмы большинства макрофагов является наличие ШИК-положительной зернистости и включений, дающих реакции на кислые мукополисахариды. Есть сведения, что выраженность ШИК-положительной зернистости свидетельствует о функциональной активности макрофагов. Так, В. Г. Елисеев (1961), ссылаясь на работу И. Г. Макаренко, сообщает, что в процессе иммунизации в макрофагах происходит накопление гликогена и полисахаридов, которые не расщепляются амилазой. Действительно, степень выраженности и окраска зернистости непостоянны. Однако ее намного больше при повреждающих воздействиях, сопровождающихся массовой гибелью клеток (например, при введении антилимфоцитарной сыворотки), нежели при иммунизации. Сопоставление картин, наблюдаемых при гистохимических исследованиях, окраске альдегид-фуксином, с данными электронной микроскопии (А. И. Сыкало, 1972) говорит о том, что описанные включения соответствуют содержанию фагосом и пищеварительных вакуолей макрофагов. По-видимому, количество и степень окраски зерен указывают скорее на изменение поглотительной функции макрофагов, а не на собственно «иммунную» активность (кооперация с лимфоцитами, выработка медиаторов и т. п.). Тем не менее методы ШИК-Гале, окраска альдегид-фуксином очень удобны для селективного выявления макрофагов (рис. 19, 20, б).

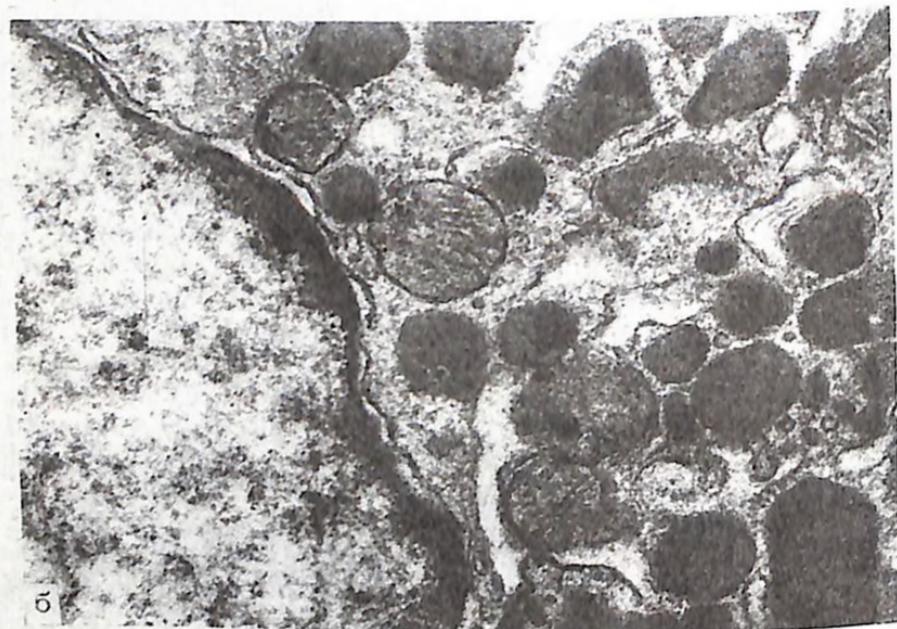
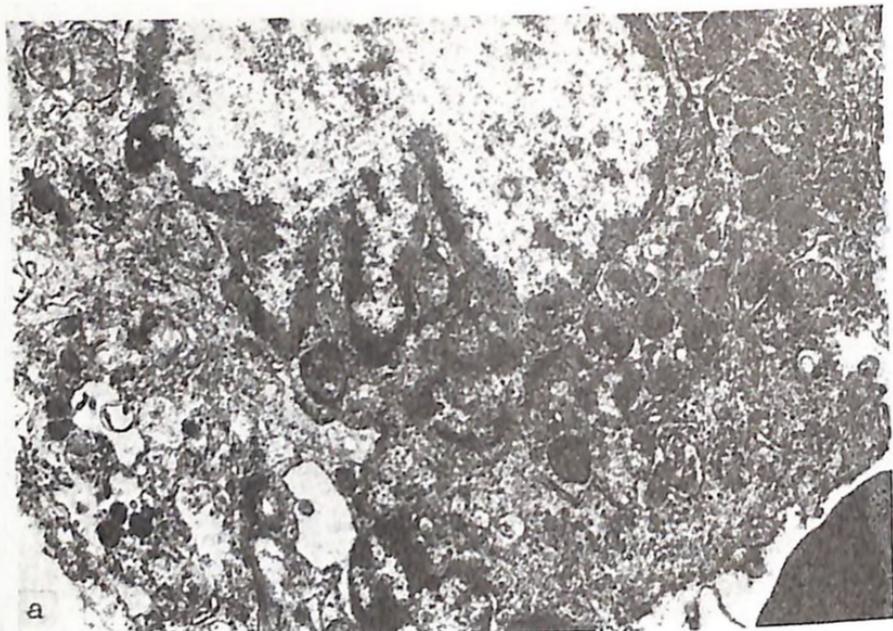


Рис. 22. Макрофаги с преобладанием в цитоплазме первичных ЛИ-
ЗОСОВ.
а — из лимфатического узла крысы. Ув. 8600; б — из селезенки крысы.
Ув. 11000.

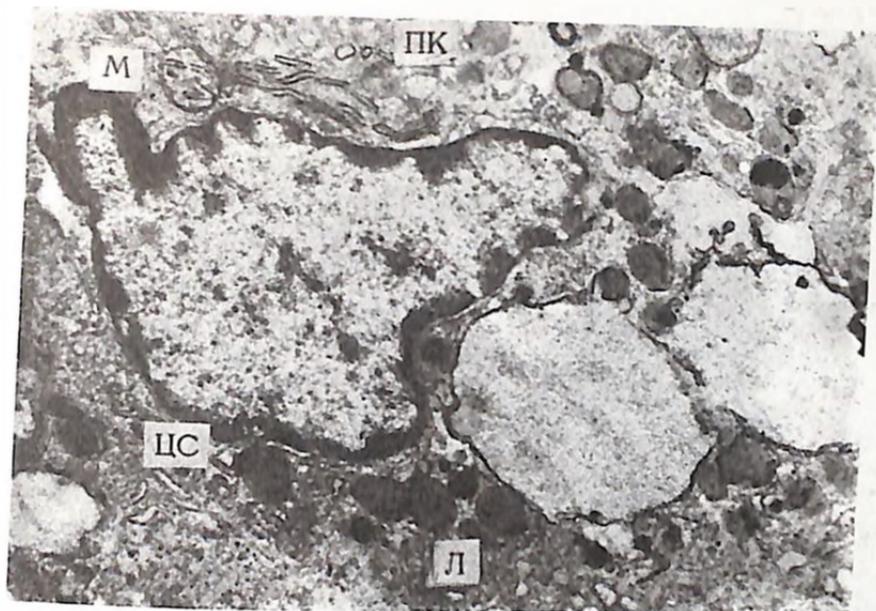


Рис. 23. Макрофаг из красной пульпы селезенки крысы.
 ПК — пластинчатый комплекс, Л — лизосомы, М — митохондрии, ЦС — цитоплазматическая сеть. Ув. 8500.

Ультраструктура макрофагов селезенки и лимфатических узлов

Результаты наших исследований ультраструктуры макрофагов периферических лимфоидных органов, так же как и немногочисленные литературные сведения по этому вопросу (Я. Карр, 1978), свидетельствуют о том, что для большинства макрофагов лимфатических узлов и селезенки свойственны те же ультраструктурные особенности, что и для макрофагов других органов, очагов воспаления, перитонеальных макрофагов: большое количество лизосом, пузырьков, фагосом с фагоцитированным материалом, пищеварительных вакуолей (рис. 22, 23, 24). Что касается остальных органелл, то их число может быть разным. В периферических лимфоидных органах, судя по нашим наблюдениям, это скорее всего определяется локализацией макрофагов и, следовательно, связано с их функцией, имеющей непосредственное отношение к обеспечению иммунного ответа.

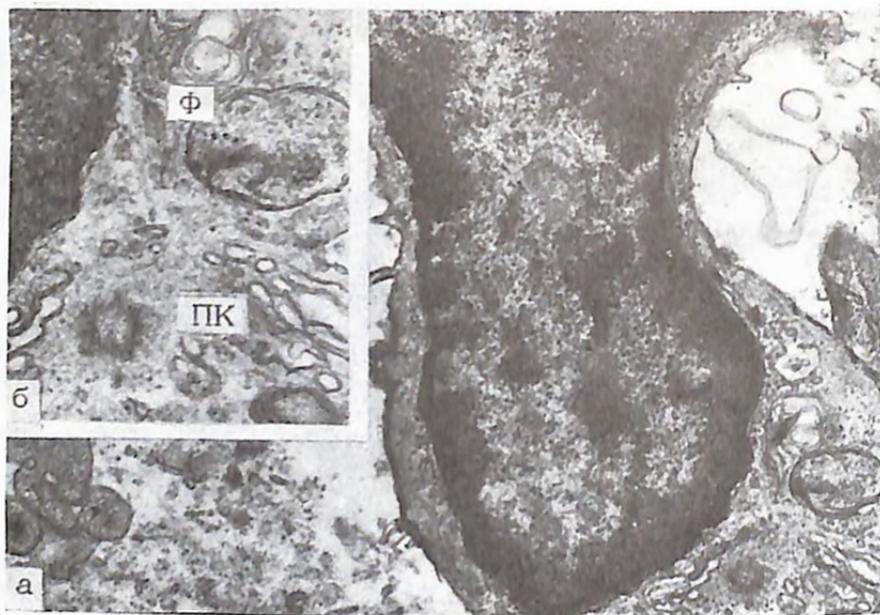


Рис. 24. Макрофаг с вторичными лизосомами в цитоплазме из лимфатического узла крысы.

а — общий вид; б — фрагмент макрофага; Ф — фагосомы (вторичные лизосомы), ПК — пластинчатый комплекс. Ув.: а — 10500, б — 18000.

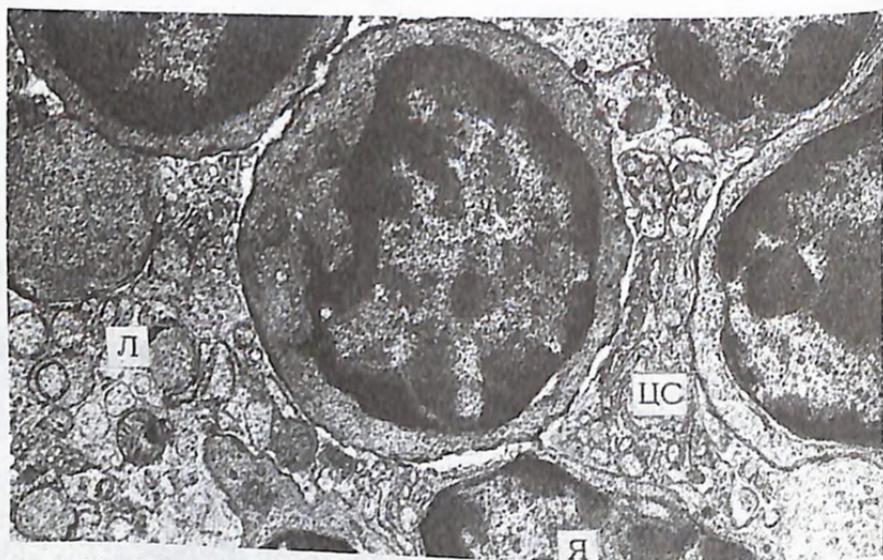


Рис. 25. Макрофаг с хорошо развитой цитоплазматической сетью из паракортикальной зоны лимфатического узла крысы.

Я — ядро, ЦС — цитоплазматическая сеть, Л — лизосомы. Ув. 7600.

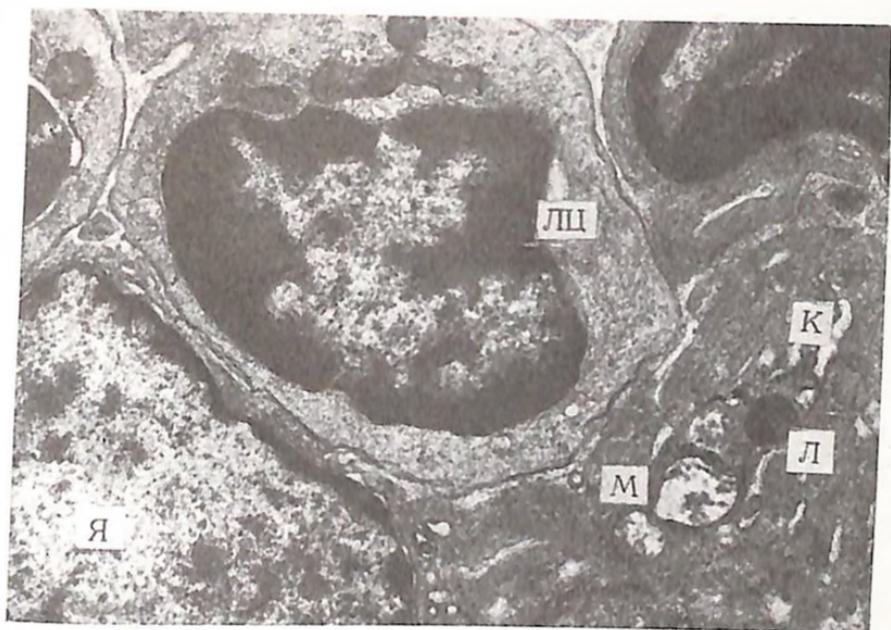


Рис. 26. Макрофаги с хорошо развитыми каналами в цитоплазме из фолликула лимфатического узла крысы. Контакты макрофага с лимфоцитами.

Я — ядро макрофага, К — каналы в цитоплазме отростка, М — митохондрии, Л — лизосомы, Лц — лимфоциты. Ув. 9600

Несмотря на многообразие структурных разновидностей макрофагов селезенки и лимфатических узлов, их можно, на наш взгляд, объединить в 3 основные группы. К одной относятся макрофаги с хорошо выраженным лизосомальным аппаратом (рис. 22, 23, 24). Структура этих клеток также не всегда одинакова и зависит от их функциональной активности. В некоторых макрофагах большая часть лизосом представляет собой так называемые первичные лизосомы, имеющие относительно небольшие размеры и гомогенное содержимое. В клетках хорошо развиты митохондрии и пластинчатый комплекс (рис. 23). Цитоплазматическая сеть представлена сравнительно немногочисленными короткими канальцами. В части макрофагов лизосомы носят гетерогенный характер (рис. 24), содержат различные включения, то есть имеют вид фагосом, или вторичных лизосом (И. Я. Учитель, 1978; Я. Карр, 1978). Иногда в цитоплазме видны громадные пищеварительные вакуоли, в которых обнаружи-

ваются и структуры самой клетки. В некоторых макрофагах содержимое лизосом отличается высокой электронной плотностью.

В описанной группе макрофагов, как правило, очень хорошо развит пластинчатый комплекс (рис. 23, 24), имеется довольно большое количество митохондрий. Цитоплазматическая сеть скудная и представлена немногочисленными короткими канальцами. В цитоплазме, кроме того, имеется большое количество мелких пузырьков. В описанных клетках обычно наблюдаются сравнительно короткие отростки.

Ко второй группе мы отнесли макрофаги с хорошо развитой цитоплазматической сетью (рис. 25), представленной системой довольно плотно расположенных длинных узких канальцев, снабженных рибосомами. Наряду с этим в таких макрофагах имеется и сравнительно большое число лизосом. Последние, как правило, заполнены однородным содержимым. Признаки активной фагоцитарной функции в этих макрофагах наблюдаются реже. Описанные макрофаги образуют тесные контакты с лимфоидными клетками благодаря наличию отростков, плотно охватывающих лимфоциты. Такие макрофаги чаще располагаются в паракортикальной области лимфатических узлов и лимфоидных скоплениях селезенки.

Наиболее характерная особенность макрофагов третьей разновидности — большое количество трубчатой формы каналов в цитоплазме и наличие тонких отростков (рис. 26). Возможно, каналы являются элементами гладкой цитоплазматической сети, но часть из них, по-видимому, пронизывает клетку насквозь (особенно в периферической ее части), увеличивая поверхность клеточной мембраны. В цитоплазме между каналами располагаются митохондрии и сравнительно немногочисленные лизосомы. Структура описанных клеток также варьирует, что выражается в разной степени развития каналов и лизосомального аппарата. Иногда последний хорошо развит, в таких клетках имеются фагосомы и крупные пищеварительные вакуоли. Третья разновидность макрофагов более характерна для лимфатических фолликулов.

Ядра макрофагов всех разновидностей сходны по структуре. Поверхность их неровная, иногда имеются глубокие вдавления кариолеммы, в которой хорошо вы-

ражены поры. Хроматин, как правило, концентрируется по периферии ядра. В электроннопрозрачной карноплазме видны ядрышки и мелкие хроматиновые гранулы. Изредка ядро выглядит более плотным (рис. 24), возможно, это связано с уровнем прохождения среза.

Что касается функциональной активности описанных разновидностей макрофагов, то, сопоставляя морфологические особенности этих клеток с литературными сведениями об их функции, можно предположительно отнести макрофаги первой группы к активно фагоцитирующим макрофагам, вторые — к клеткам, секретирующим какие-то вещества (медиаторы). Третья разновидность макрофагов, судя по всему, объединяет макрофаги, описываемые под названием «дендритных».

Есть сведения (Hardy, Skutelsky, 1976), что структурные особенности макрофагов зависят не только от степени зрелости и функции самих клеток, но и от возраста организма. Так, макрофаги новорожденных мышей в отличие от этих клеток у взрослых особей почти не содержат канальцев цитоплазматической сети. Но заряд на мембране макрофагов новорожденных выше. Они более активно фагоцитируют, содержат вдвое больше зерен ферритина. Однако они менее эффективны в формировании иммунного ответа. Это обстоятельство авторы связывают со слабым развитием цитоплазматической сети, на канальцах которой происходит синтез белков, участвующих в активации лимфоцитов.

Изучение макрофагов периферических лимфоидных органов свидетельствует о том, что они образуют многочисленную, подвижную и не однородную в структурном и функциональном отношении группу клеток, играющих очень важную и разностороннюю роль в обеспечении иммунного ответа. Однако многие стороны цитофизиологии этих клеток еще далеко не ясны.

Анализ пока еще немногочисленных литературных сведений о макрофагах периферических лимфоидных органов и результатов собственных наблюдений позволяет предположить, что все «разнообразие» этих клеток связано скорее всего с их различной функциональной активностью на разных стадиях иммунного ответа и в различных функциональных зонах органов. А это, в свою очередь, определяется, вероятно, медиаторами, продуцируемыми стимулированными лимфоцитами и другими

клетками гемопоэтического ряда. Функциональное состояние макрофагов, превалирование только фагоцитарной или «иммунологической» функции накладывает отпечаток на особенности их ультраструктуры.

Но не исключена и другая возможность. В этой связи заслуживает внимания сообщение Johnson, Dresch, Metcalf (1977), которые предполагают, что внутри каждого гемопоэтического семейства (в том числе и среди клеток моноцитарного ряда) могут существовать отдельные популяции предшественников, способные дать различное в функциональном отношении потомство.

РАЗВИТИЕ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ

В литературе имеется большое количество сведений описательного характера, касающихся источников развития, сроков закладки, динамики объема и конфигурации развивающихся лимфатических узлов и селезенки, гистогенеза их соединительнотканного остова и сосудистого русла, характеристики клеточного состава, кроветворения в лимфоидных органах зародышей и целого ряда других фактов (В. А. Флоренсов, 1951, 1966; Herrath, 1958; В. Н. Тонков, 1959; Weiss, Li-Tsun Chen, 1974; Bailey, Weiss, 1975; О. В. Волкова, М. И. Пекарский, 1976; С. А. Юрина, 1977, и целый ряд других сообщений).

С появлением новых данных о гистофизиологии лимфоидной системы возникла необходимость в переосмыслении многих представлений, касающихся процесса становления ее структурных и клеточных компонентов, кроветворения в лимфатических узлах и селезенке зародышей, и прежде всего, как уже говорилось в главе 1, — лимфопоэза в утробном периоде. В литературе до сих пор отсутствуют морфологические данные о формировании, структуре и активности основных функциональных зон и клеточных систем периферических лимфоидных органов зародышей, хотя в последнее время все чаще появляются сведения об отрицавшейся ранее иммунологической компетенции организма в эмбриональном периоде (О. Е. Вязов, В. М. Барабанов, 1973; Hayward, Ezer,

1973; З. С. Хлыстова и соавт., 1977, и другие). В свете теоретических концепций, принятых в экспериментальной клеточной иммунологии, эмбриогенез лимфоидных органов следует изучать как определенный этап в становлении иммунного статуса организма. Только такой подход к изучению закономерностей пренатального онтогенеза лимфоидных органов может дать ключ к пониманию их гистофизиологии в постнатальном периоде.

Естественно, решить кардинальные вопросы иммуноэмбриологии лимфоидных органов только морфологическими методами исследования невозможно. Поэтому предлагаемые в этой главе данные могут рассматриваться лишь как фундамент для будущих комплексных иммуноморфологических исследований.

Объем монографии не позволяет останавливаться на результатах исследования эмбриогенеза лимфоидных органов в сравнительно-анатомическом аспекте, поэтому в работе дается описание этого процесса у человека с использованием лишь некоторых фактов, полученных при изучении эмбрионального материала животных.

РАЗВИТИЕ СЕЛЕЗЕНКИ

Закладка селезенки происходит в конце 1-го месяца внутриутробного развития в периферической части дорзального мезогастрия — будущего большого сальника (Herrath, 1958; В. Н. Тонков, 1959; О. В. Волкова, М. И. Пекарский, 1976; Л. И. Фалин, 1976).

У исследованных нами 5—6-недельных зародышей закладка селезенки уже четко отличалась от закладки сальника более компактным расположением соединительнотканых клеток, фибробластов (рис. 27). Клетки мезотонкой базальной мембраной.

Для ранних закладок селезенки характерен однородный клеточный состав: фибробласты имеют крупные овальные или более вытянутые ядра с мелкими равномерно распределенными глыбками хроматина и 1—2 небольшими ядрышками. Количество стромальных клеток постепенно нарастает за счет их митотического деления (рис. 28).

Кровеносные сосуды в это время немногочисленны. Стенка их образована одним слоем клеток с более вытя-

нутыми, чем в фибробластах, ядрами. В просвете сосудов и среди клеток стромы встречаются единичные эритробласты — картина, наблюдаемая в это время в соединительной ткани любой области тела зародыша.

К 6,5—7,5 недели количество кровеносных капилляров в закладке возрастает, их выстилка отделяется от окружающей ткани тонкой базальной мембраной. В просвете сосудов и между клетками стромы несколько увеличивается число эритробластов. В этот период в селезенке появляются первые макрофаги. Вначале они лежат в кровеносных сосудах, а затем выселяются из них и проникают в окружающую соединительную ткань (см. ил. к гл. 3). Макрофаги отличаются от клеток стромы более очерченными контурами, чаще оксифильной цитоплазмой и большим светлым ядром с крупным ядрышком и неравномерно распределенными глыбками хроматина, прилежащими к карнолемме.

Волокнистый каркас закладки селезенки на этой стадии развития представлен сетью аргирофильных коллагеновых волокон и единичными тонкими эластическими фибриллами. Подробнее вопрос о соединительнотканном остове разбирался при описании стромы.

Постепенно число кровеносных сосудов нарастает, увеличивается количество макрофагов. Часть кровеносных сосудов приобретает характер артериол. На 11—12-й неделе резко усиливается кровенаполнение селезенки. Диаметр большинства капилляров увеличивается, эти участки сосудистой сети превращаются в венозные синусы.

Согласно данным электронной микроскопии (Bruyn, Cho Yongsook, 1974; Heuserman, Stutte, 1974; Matejka, 1976), венозные синусы (как и в селезенке взрослых особей) выстланы эндотелием, за которым лежит окончатая базальная мембрана. Благодаря этому эритроциты проникают и в промежутки между капиллярами.

В связи с возрастающим кровенаполнением селезенки меняется и ее структура. Фибробласты, располагавшиеся в ранних закладках компактно, раздвигаются и залегают теперь на большом расстоянии друг от друга. Кроме фибробластов между венозными синусами и вокруг более крупных кровеносных сосудов локализуются лишь макрофаги и изредка эритробласты. Последние в основном находятся в кровеносных сосудах. Лимфоциты до

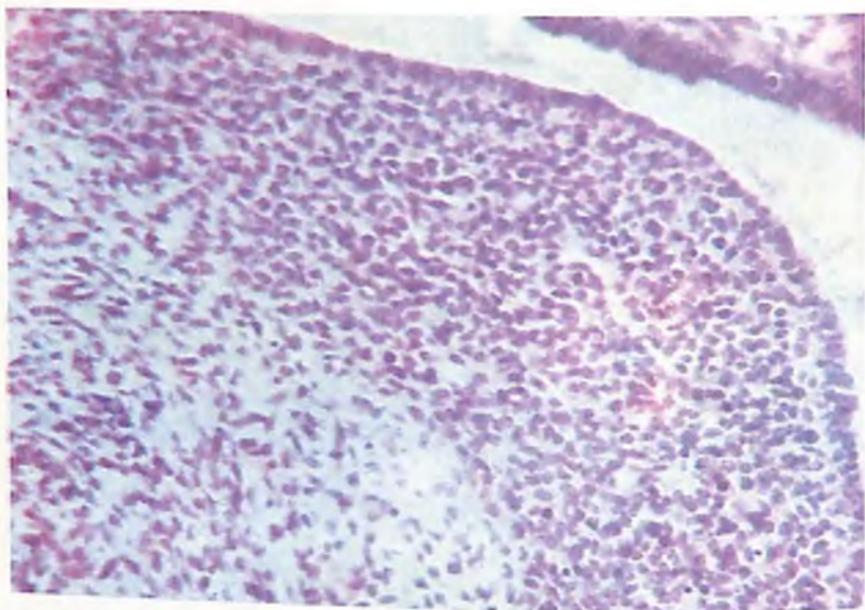


Рис. 27. Закладка селезенки зародыша человека 13 мм теменно-копчиковой длины. Гематоксилин-эозин. Ув. 112.

14-й недели развития в закладку селезенки в сколько-нибудь заметном количестве еще не проникают. Иммунологическими методами первые антиген-связывающие лимфоидные клетки обнаруживаются в селезенке не ранее 10—12 недель (Hayward, Ezer, 1974).

Формирование сосудистого русла идет параллельно с гистогенезом капсулы и трабекул. У 15-недельных зародышей в селезенке имеется выраженная капсула, узкие трабекулы с тонкостенными трабекулярными артериями и венами, отчетливо видны пульпарные вены и артерии. Вокруг пульпарных артерий формируются влагалища, состоящие из фибробластов, некоторые из них характеризуются ядром неправильной формы, более мелким и компактным по сравнению с ядром остальных фибробластов пульпы («темные фибробласты»). Постепенно нарастает (за счет иммиграции с кровью) число макрофагов. Лимфоцитов пока очень мало.

Как видно, процессы, происходящие в селезенке на ранних этапах развития, выражаются в основном в фор-

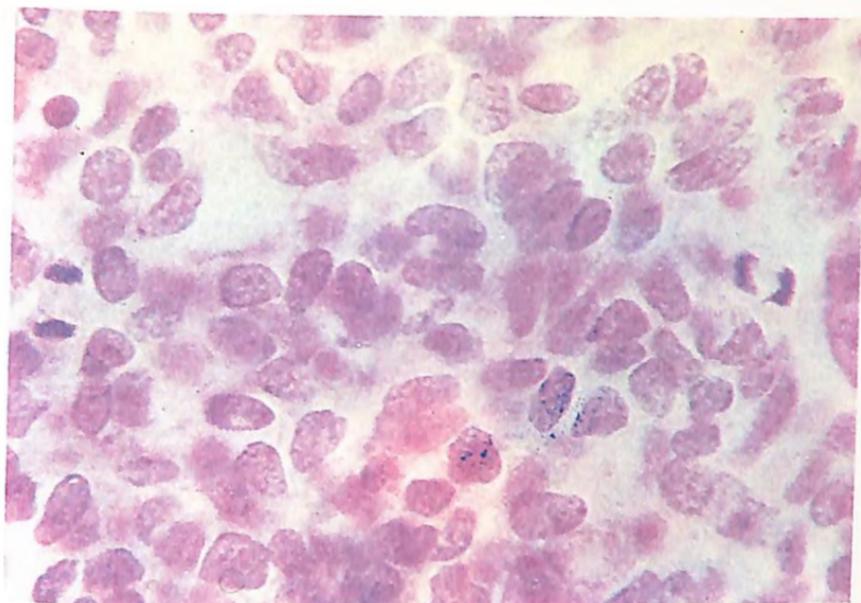


Рис. 28. Пролiferация стромальных клеток. Селезенка зародыша человека 13 мм теменно-копчиковой длины. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

мировании сосудистого русла, в гистогенезе и перестройке стромы. Стромальные клетки вместе с увеличивающимися в числе макрофагами подготавливают микроокружение для лимфоцитов.

Интенсивное вселение лимфоцитов из центральных лимфоидных органов начинается после 15-й недели. В это время они вместе с макрофагами заметны в просветах кровеносных сосудов (рис. 29) и вокруг артерий и артериол. К концу 16-й недели белая пульпа имеет еще сравнительно небольшой объем. Она представлена скоплениями лимфоцитов вокруг артериол (вероятно, будущих центральных артерий), где лимфоидные клетки насчитываются десятками.

На 18—22-й неделе лимфоидные скопления четко выделяются на фоне остальной бедной лимфоцитами пульпы селезенки, образуются зачатки будущих фолликулов (рис. 30). Объем их постепенно увеличивается. Выраженного размножения лимфоидных клеток в эмбриональном периоде, как правило, не наблюдается

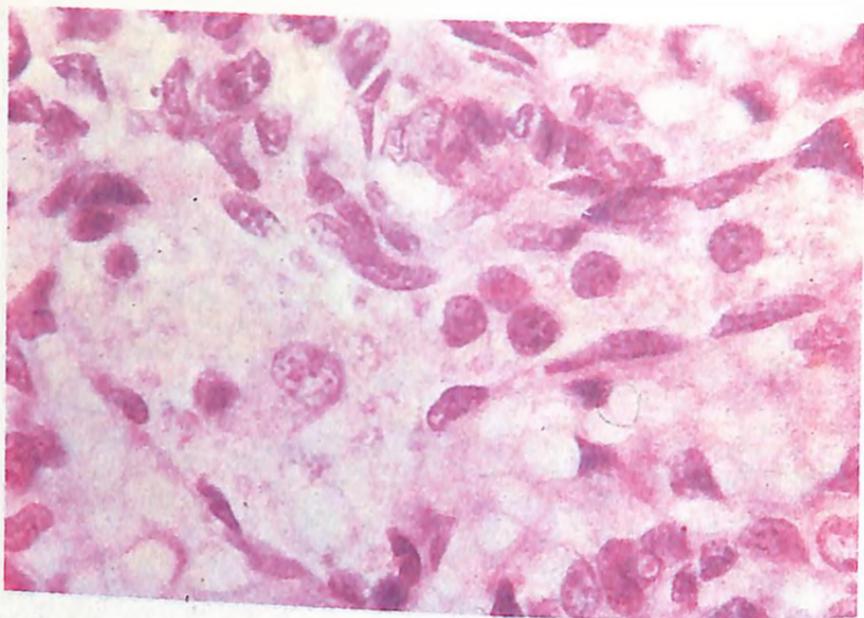


Рис. 29. Макрофаг и лимфоциты в венозном сосуде и периваскулярном пространстве селезенки 16,5-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

Вначале лимфоциты располагаются равномерно вокруг центральной артерии, занимая область, соответствующую по локализации тимусзависимой зоне (Т-зона) фолликулов сформированной селезенки.

Образование тимуснезависимой зоны (В-зона) будущих фолликулов происходит на 24—26-й неделе. Этот процесс начинается с концентрации макрофагов (количество их к этому периоду значительно увеличивается) сбоку от центральной артерии. Макрофаги раздвигают лимфоциты, которые теперь окружают и артерию, и скопление макрофагов. Затем лимфоциты накапливаются и лежат между макрофагами. Центральная артерия оказывается лежащей на периферии фолликула. Макрофаги, формирующие основу будущей В-зоны, соответствуют, возможно, «дендритным макрофагам», описываемым в центральных участках фолликулов взрослых особей.

Относительно формирования популяций Т- и В-лимфоцитов селезенки литературные сведения немногочисленны. Так, методом прямого и непрямого розеткообра-

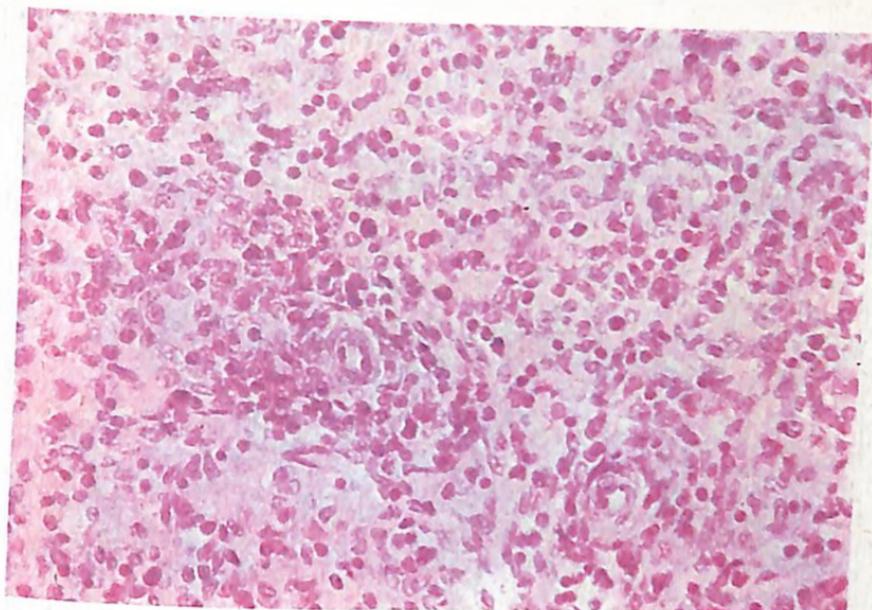


Рис. 30. Формирование лимфатических фолликулов. Околоартериальное скопление лимфоцитов в селезенке 18-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 112.

зования (Hayward, Ezer, 1974) установлено, что с 15- до 26-недельного возраста число клеток, образующих спонтанные розетки (Т-лимфоциты), возрастает от 0 до 41% от всех клеток, относимых к лимфоцитам. Количество клеток, способных к непрямоу розеткообразованию (В-лимфоциты), достигало к 24-недельному возрасту зародышей 19—23%. Число лимфоцитов, выявляемых при помощи антител к различным цепям иммуноглобулинов (также В-лимфоциты), составляло к этому возрасту около 50% и в дальнейшем, якобы с возрастом, не коррелировало.

По данным З. С. Хлыстовой и соавт. (1977), у 13—14-недельных зародышей человека число лимфоцитов с рецепторами к Ig (В-лимфоциты) достигало 19%, а к 20 неделям повышалось до 27%. Количество Т-лимфоцитов за это время увеличивалось от 1 до 8,3%.

Как видно, процесс становления популяции иммунокомпетентных клеток селезенки только начинает изучаться и нуждается в дальнейшем исследовании. Морфологи-

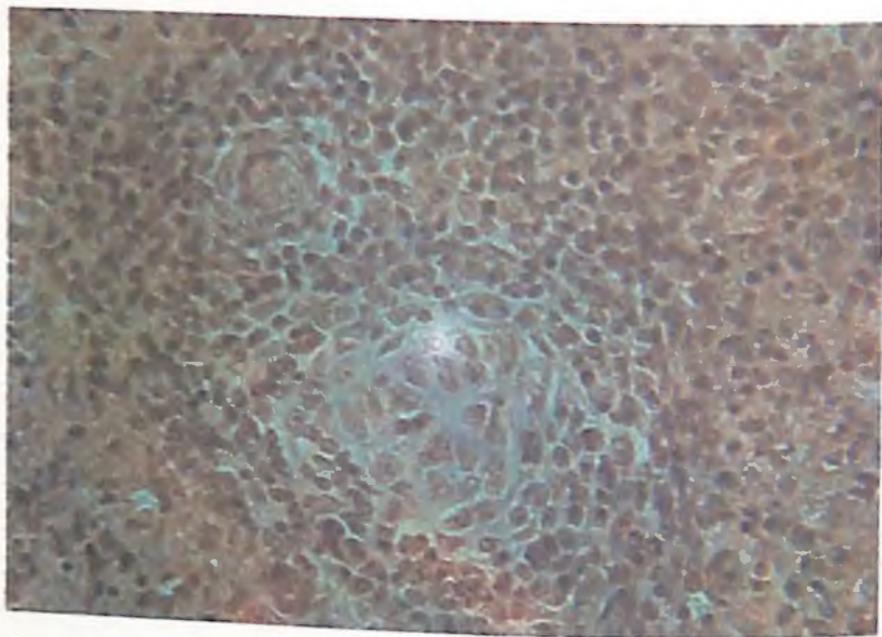


Рис. 31. Функциональные зоны в селезенке 30-недельного зародыша человека.
 Вверху — тимусзависимая зона; внизу — тимуснезависимая зона формирующейся фолликула. Гематоксилин-эозин. Ув. 180.

ческая идентификация вселяющихся лимфоцитов затруднительна.

Постепенно количество лимфоцитов в формирующейся В-зоне и вокруг центральной артерии увеличивается, и к 30—32-й неделе Т- и В-зоны фолликулов выделяются довольно четко (рис. 31).

В селезенке зародышей 32—36 недель в фолликулах, кроме Т- и В-зон, намечается и окружающая их маргинальная зона с более редко расположенными лимфоидными клетками, имеющими несколько большие размеры и более светлое ядро по сравнению с лимфоцитами внутри скоплений. Эта зона богата макрофагами и венозными синусами, идущими по окружности фолликула. Чаше они находятся в спавшемся состоянии и поэтому плохо заметны, но в некоторых случаях, например при гиперемии селезенки, выступают очень четко (рис. 32). Красная пульпа селезенки зародышей свойственна развитая сеть венозных синусов, перегородки между которыми

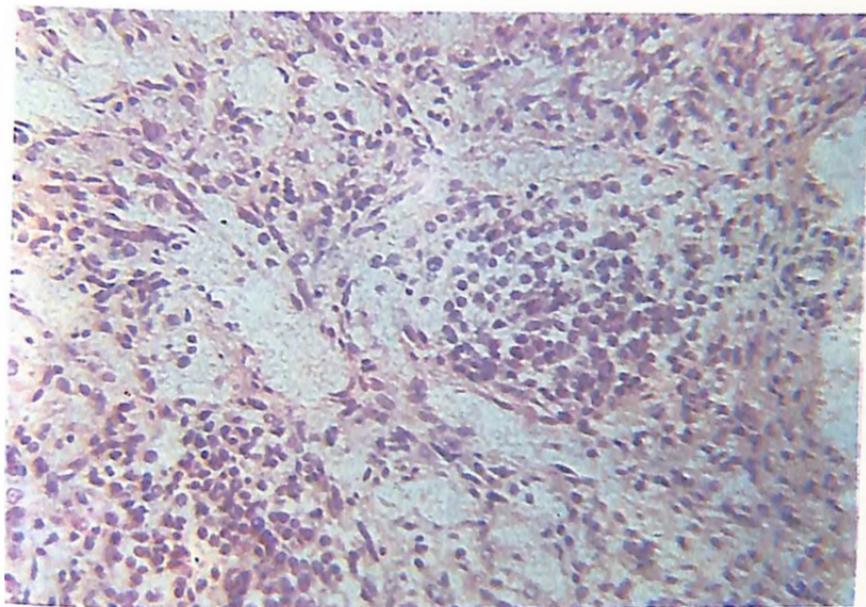


Рис. 32. Формирующийся лимфатический фолликул и красная пульпа селезенки 26-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 112.

сравнительно тонки и представлены в основном клетками стромы и макрофагами. Число лимфоцитов в красной пульпе невелико, распределены они диффузно. Плазматические клетки, являющиеся постоянным компонентом красной пульпы селезенки взрослых организмов, у зародышей встречаются редко.

Постепенно к концу внутриутробного периода нарастает число лимфоцитов не только в фолликулах, но и по ходу пульпарных артерий, что приводит к значительному увеличению объема белой пульпы (рис. 33). По сравнению с ранними сроками несколько возрастает число делящихся лимфоидных клеток, которые не имеют предпочтительной локализации и встречаются в любых участках лимфоидных скоплений. В последние недели несколько увеличивается число лимфоцитов и в красной пульпе.

Таким образом, к концу эмбрионального периода развития соединительнотканый остов и сосудистое русло селезенки уже сформированы. Стромальные фибробла-

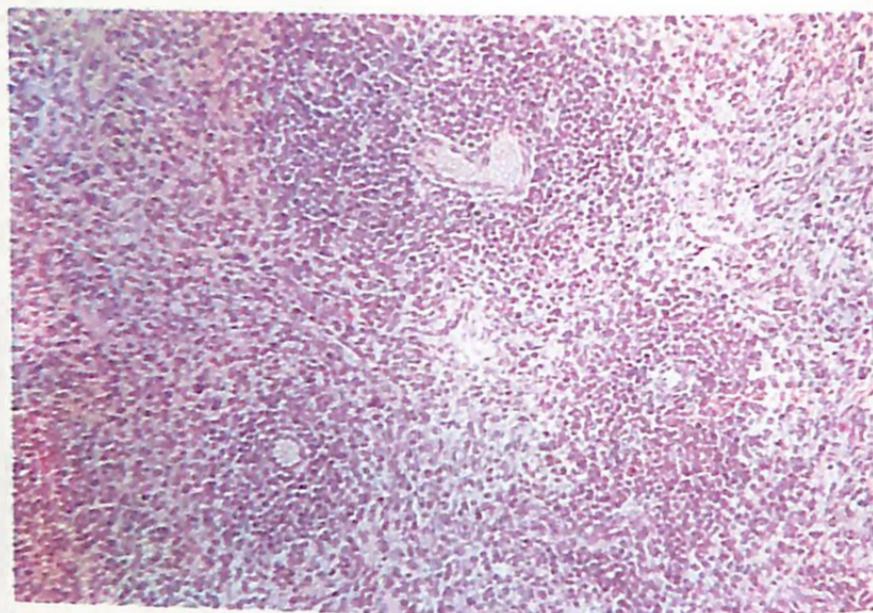


Рис. 33. Селезенка 38-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 70.

сты и многочисленные макрофаги образуют микроокружение для лимфоцитов. Заложены и функциональные зоны органа, содержащие относительно большое число антигенчувствительных лимфоидных клеток. Однако объем фолликулов еще сравнительно невелик, в них нет центров размножения, отсутствуют видимые признаки активности и в красной пульпе.

РАЗВИТИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Наиболее ранние закладки лимфатических узлов обнаруживаются согласно литературным данным (В. А. Флоренсов, 1966; М. А. Долгова, 1967; А. М. Мельникова, 1969; Bailey, Weiss, 1975, и другие), на 7—8-й неделе эмбрионального развития. Однако есть сведения, подтверждаемые и нашими наблюдениями, что процесс их новообразования растягивается на значительный промежуток времени. По некоторым данным (Ahlqvist et al., 1974), отдельные лимфатические узлы могут появляться в течение всего эмбрионального периода и даже в тече-

ние всей жизни. Все же большая часть лимфатических узлов закладывается у зародышей 9—10-недельного возраста.

Ранние закладки лимфатических узлов, как уже говорилось в главе 2, состоят из мало разветвленной сети лимфатических сосудов, разделенных соединительнотканными перегородками (рис. 4, 5). Вначале перегородки довольно массивные. Постепенно с усложнением и разветвлением внутриорганным лимфатического русла закладки соединительнотканые перегородки формирующегося узла становятся более тонкими. Располагающиеся в них клетки напоминают клеточные элементы окружающей соединительной ткани. По структуре они сходны с фибробластами, описанными в развивающейся селезенке. В толще перегородок проходят кровеносные сосуды. В отличие от ранних закладок селезенки, где сосуды представлены в основном капиллярами, в лимфатических узлах в момент закладки уже имеются артериолы и вены. Они проникают в формирующийся узел из окружающей соединительной ткани и постепенно делятся на более мелкие ветви, вплоть до капилляров. В просвете мелких кровеносных сосудов много эритроцитов, встречаются моноциты, реже гранулоциты, клеточные элементы. Эти же клетки, а также единичные макрофаги, потомки вышедших из сосудов моноцитов, залегают и в соединительной ткани, окружающей сосуды. В лимфатических сосудах клеточные элементы в это время практически отсутствуют, изредка сюда из перегородок проникают отдельные моноциты и клетки эритропоэтического ряда.

Соединительнотканый остов закладки постепенно приобретает все более ажурную конструкцию, а лимфатические сосуды благодаря многочисленным ветвлениям образуют очень сложный лабиринт (рис. 6). На 15—16-й неделе соединительная ткань, окружающая закладку узла, становится более плотной и формирует капсулу. Внутриорганный лимфатический сосуд представлен собой синусы лимфатического узла. Стенка их образована эндотелием, являющимся продолжением выстилки приносящих и выносящих лимфатических сосудов — бывших «лимфатических мешков». В синусы узла (ранее пустые) из соединительнотканых перегородок проникают первые макрофаги (рис. 34).

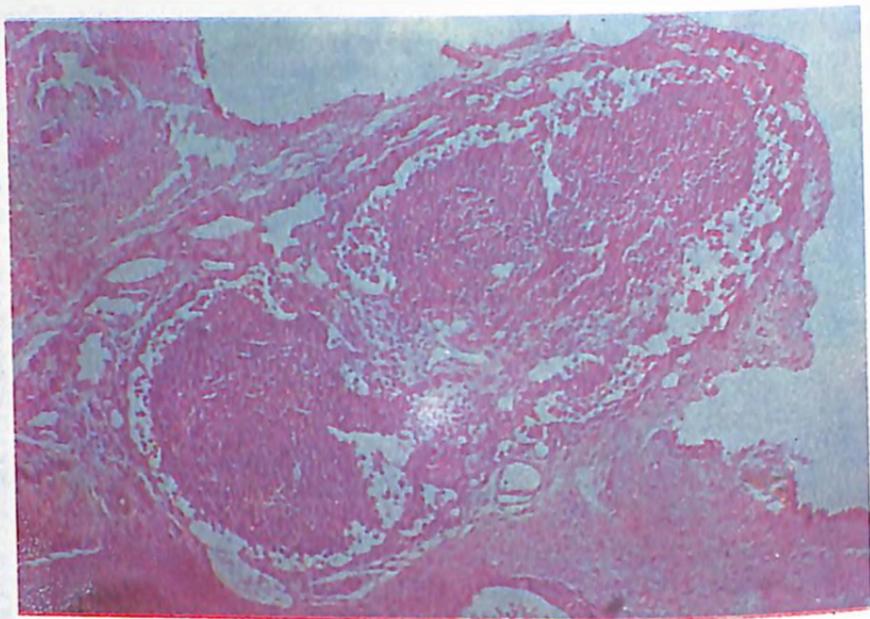


Рис. 35. Околотимусный лимфатический узел 19,5-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 70.

ства, лимфоциты вселяются в гораздо большем количестве и распределяются вначале диффузно (рис. 35).

Неравномерность вселения лимфоцитов в разные участки соединительнотканного остова закладки определяется, по-видимому, особенностями архитектоники стромы и сосудистого русла в указанных местах, а также, возможно, свойствами самих фибробластов и распределением макрофагов.

Количество лимфоидных клеток в узле нарастает. Судя по наличию их в просвете и между клетками эндотелия посткапиллярных венул и незначительному содержанию в синусах лимфоидные клетки на этом этапе развития вселяются, вероятно, в основном гематогенным путем.

К 19-й неделе (рис. 35) структура закладки приобретает черты, свойственные дефинитивным лимфатическим узлам. Утолщается капсула и трабекулы, увеличивается число клеток (лимфоцитов, макрофагов) в синусах и строме. Хорошо развита система кровоснабжения. В не-

которых местах в поверхностном слое узла образуются округлые скопления лимфоидных клеток с концентрически располагающимися внутри скоплений кровеносными капиллярами. Венозные сосуды на этой стадии развития на всем протяжении, вплоть до области ворот, выстланы высоким эндотелием. И лишь здесь, в крупных венах, он приобретает уплощенную форму. Своеобразная форма эндотелия венозных сосудов связана, вероятно, с их функциональным состоянием, обеспечивающим массивное вселение лимфоцитов практически на всей территории лимфоузла.

В окружающей соединительной ткани залегают широкие приносящие лимфатические сосуды, переходящие во внутриорганный лимфатический русло — систему синусов, сливающихся в области ворот в общие коллекторы, продолжающиеся в выносящие лимфатические сосуды. В результате сильного ветвления лимфатических сосудов (синусов) в центральной части узла намечаются контуры мозгового и коркового вещества.

Постепенно число лимфоидных клеток нарастает, объем узла увеличивается, все более четко выделяется корковое и мозговое вещество. В корковом веществе лимфоциты в основном располагаются диффузно, за исключением небольших шаровидных скоплений, число которых относительно невелико. В мозговых тяжах проходят артерии и артериолы с хорошо развитой стенкой. Вены мозговых тяжей чаще выстланы плоскими клетками, но встречаются венозные сосуды и с высоким эндотелием. В паракортикальной зоне все венулы имеют выстилку, состоящую из высоких клеток. В строме мозговых тяжей располагаются лимфоциты, макрофаги, иногда встречаются нейтрофилы. Число делящихся лимфоцитов, как правило, невелико, плазматические клетки единичны. Продолжающаяся иммиграция лимфоидных клеток осуществляется уже не только гематогенным путем, но и с лимфой, о чем свидетельствует появление лимфоцитов в приносящих лимфатических сосудах и синусах. Увеличивается в них и количество макрофагов, часто принимающих отростчатую форму и тесно контактирующих с эндотелиальной выстилкой синусов. Макрофаги проявляют определенную функциональную актив-

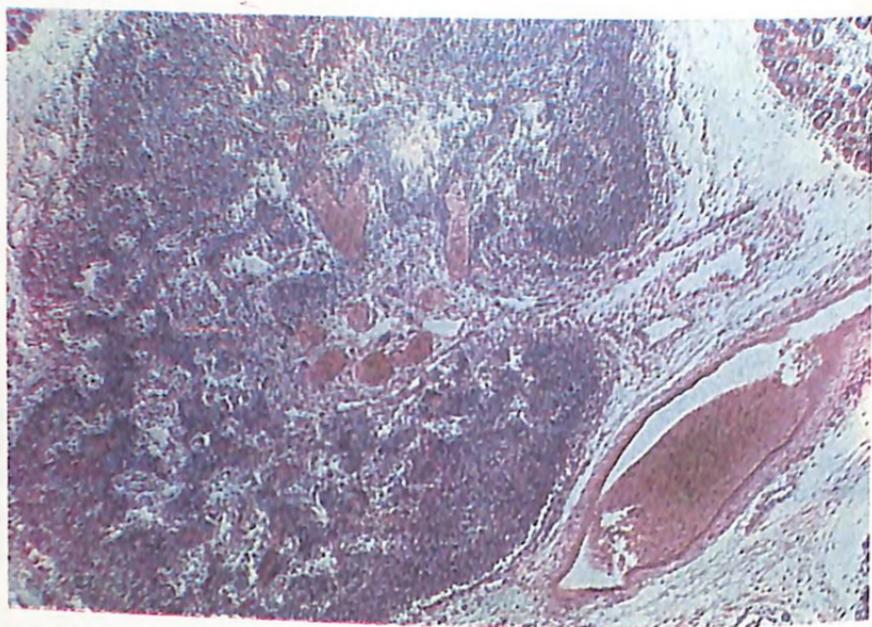


Рис. 36. Подчелюстной лимфатический узел 38-недельного зародыша человека. Гематоксилин-эозин. Ув. 70.

ность, в цитоплазме их часто заключены лимфоциты, эритроциты, нейтрофилы, глыбки пигмента.

К 30—32-й неделе в большинстве узлов уже хорошо развито мозговое и корковое вещество. По периферии коркового вещества, в шаровидных скоплениях лимфоцитов так же, как и в селезенке, формируется основа будущих фолликулов, в которой видны клетки со светлым неправильной формы ядром, возможно «дендритные макрофаги». Нарастает число макрофагов и по всей территории узла.

Дальнейший период развития сопровождается главным образом количественными изменениями. Увеличивается объем узлов, утолщаются их капсула и трабекулы, уплощаются эндотелий венозных сосудов. Вены с высоким эндотелием остаются только в паракортикальной зоне. К концу внутриутробного периода общая структурная организация лимфатических узлов сходна с таковой у взрослых организмов (рис. 36). Отличия выражаются главным образом в характере клеточного состава и от-

стствии признаков выраженной функциональной активности в лимфоидных скоплениях кортикального слоя, в паракортикальной зоне и мозговых тяжах.

ИММУННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ЗАРОДЫШЕЙ

К концу эмбрионального периода развития в периферических лимфоидных органах закладываются структуры и формируются клеточные системы, способные обеспечить при определенных условиях иммунный ответ организма. К этому времени хорошо развита сеть кровеносных сосудов с ее специализированными участками — венозными синусами селезенки и посткапиллярными венами в лимфатических узлах. Скопления лимфоцитов формируют основные функциональные зоны: самый поверхностный слой лимфатических узлов, в котором встречаются шаровидные скопления лимфоцитов, и мозговые тяжи образуют тимуснезависимую, или В-зону. Промежуточный слой с расположенными здесь посткапиллярными венами формирует тимусзависимую, или Т-зону. В селезенке также уже выражены скопления лимфоидных клеток вокруг центральных артериол (Т-зона) и прилежащей к артериолам сбоку области (В-зона). Лимфоидные клетки представлены иммунокомпетентными Т- и В-лимфоцитами (Hayward Ezer, 1974; Cole, 1975; З. С. Хлыстова и соавт., 1977). Имеется большое количество повсеместно расположенных макрофагов.

Закономерен вопрос: способен ли организм в эмбриональном периоде к сколько-нибудь выраженной иммунной реакции и каковы ее морфологические проявления, есть ли основания говорить об иммунологической зрелости или незрелости плода?

Ставя вопрос об иммунологических потенциях организма в плодном периоде, мы, естественно, не имели в виду способности иммунокомпетентных клеток вырабатывать определенное количество нормальных антител, заложенной в них в центральных лимфоидных органах, которую они могут проявлять и без воздействия антигена. Речь идет о возможности в плодном периоде обычных иммунологических реакций в ответ на антигенную стимуляцию. О том, что условия встречи лимфоидных клеток с антигеном в утробном периоде существуют, говорят многие факты. Это, прежде всего, общеизвестные

данные о прохождении через плаценту в организм плода антител матери (у жвачных и сумчатых, по данным Rowlands (1975), плацентарный барьер не проницаем для антител). Описаны даже рецепторы для их Fc-фрагментов на клетках трофобласта (Matre et al., 1975). Известно проникновение вируса оспы при иммунизации беременных оспенной вакциной, описаны случаи врожденного сифилиса, токсоплазмоза, краснухи, цитомегаловируса (Ricken, 1975, и другие).

Результаты экспериментальных исследований по иммунизации зародышей животных свидетельствуют о наличии у них заметной иммунологической активности. Так, в сыворотке плодов ягнят, иммунизированных за 6—15 дней до рождения, обнаруживались антитела типа IgA и IgM. В лимфатических узлах и селезенке при этом выявлялись клетки, синтезирующие IgM, а в лимфоидной ткани кишечника — IgM и IgA (О. Е. Вязов, В. И. Барабанов, 1973; Husband, Mc. Dowell, 1975). Введение эритроцитов барана, фагов зародышам свиней также вызывало заметную иммунную реакцию (Taskalova et al., 1970; Л. Н. Фонталин, Л. А. Певницкий, 1974). При этом появлялись плазматические клетки, увеличивалось количество малых лимфоцитов и пиронинофильных blastov. Центры размножения отсутствовали.

Для изучения нормального эмбриогенеза селезенки и лимфатических узлов мы старались по возможности отбирать зародышей с неосложненным анамнезом, без явных признаков патологии. При описании подчеркивалось отсутствие в развивающихся лимфоидных органах таких эмбрионов выраженных признаков иммунологической активности. Конечно, полностью исключить ее возможность, даже при неосложненной беременности, нельзя, учитывая проницаемость плаценты для некоторых белков матери. Неизвестно к тому же, как реагирует лимфоидная система зародыша на последовательное изменение антигенного состава собственных тканей. Возможно, что незначительное число делящихся лимфоцитов и плазматических клеток и есть результат ответа на такую «естественную» антигенную стимуляцию.

Однако в лимфоидных органах зародышей с признаками внутриутробной инфекции наблюдалась картина, свидетельствующая о более выраженных иммунных процессах, протекавших в их организме. В большинстве

случаев отмечены признаки начальных стадий иммунного ответа: усиление иммиграции лимфоцитов в органы, нарастание количества макрофагов и делящихся лимфоцитов, появление большого числа нейтрофилов. Проявления иммунной активности, как правило, были лучше выражены в лимфатических узлах.

Более поздние стадии иммунного ответа отмечались редко. В одном случае — у 28-недельного зародыша — значительные изменения были зафиксированы в лимфатических узлах. Корковое и мозговое вещество в узлах не различалось, так как всю территорию их занимали утолщенные мозговые тяжи с резко расширенными кровеносными сосудами и большим количеством клеток плазматического ряда: плазмобластов, юных плазмочитов и зрелых плазматических клеток. Подавляющее большинство зрелых плазмочитов находились в состоянии дегенерации, выражавшейся или в пикнозе ядер, или чаще в изменении их структуры и окраски. Ядра приобретали однородный расплывчатый вид и полихроматофильную окраску. Довольно часто встречались крупные плазматические клетки с бледным ядром и оксифильной зернистостью, именуемые клетками Мотта. Отмечалась и обильная нейтрофильная инфильтрация, и повышенное число макрофагов.

В селезенке этого зародыша в лимфоидных скоплениях возрастало число делящихся лимфоцитов, но образования плазматических клеток не наблюдалось. Ни в селезенке, ни в лимфатических узлах не было и центров размножения.

Об отсутствии центров размножения в лимфоидных органах зародышей говорится почти во всех работах, посвященных развитию лимфатических узлов и селезенки (О. В. Волкова, М. И. Пекарский, 1976; С. А. Юрина, 1977, и другие). Это и закономерно, если учесть современные представления об их роли (глава 6). Однако из этого не следует, что образование центров размножения в эмбриогенезе вообще невозможно. В определенных условиях при длительной персистенции в организме плода соответствующего количества антигена образование их вполне допустимо. Такие условия возникают при некоторых врожденных заболеваниях, например врожденном сифилисе, когда антиген поступает в организм плода в течение длительного времени. Как проявление позднего

ответа на его воздействие в этих случаях происходит формирование центров размножения. По-видимому, сходные условия были и в случае, описанном В. А. Флоренсовым (1966). Мы также располагаем только одним наблюдением далеко зашедшего иммунного ответа у зародыша 31-недельного возраста, в лимфатических узлах которого отмечалось формирование центров размножения.

Итак, и иммунологические исследования, и морфологические находки свидетельствуют о том, что в эмбриональном периоде развития организм способен отвечать на антигенное воздействие регистрируемой иммунной реакцией, другое дело, насколько эта реакция полноценна и соответствует ли она иммунному ответу взрослых особей.

Оказывается, иммунный ответ зародыша значительно отличается от ответа взрослых индивидуумов как в количественном, так и в качественном отношении. Во-первых, для инициации антителообразования в описанных выше опытах на эмбрионах животных приходилось применять очень большие дозы антигенов. Титр образующихся антител был во много раз ниже по сравнению со взрослыми организмами, образование антител вызывалось не всеми антигенами. Во-вторых, синтезировались преимущественно IgA и IgM, причем основную роль в их продукции играла лимфоидная ткань кишечника (М. М. Интизаров, Т. Г. Троицкая, 1975). В лимфоидных органах увеличивалось число плазматических клеток, но центры размножения не образовывались, то есть отсутствовали условия для формирования иммунологической памяти (глава 6).

Такая «неполноценность» иммунного ответа плодов и новорожденных может быть обусловлена многими, до конца еще не изученными обстоятельствами. Определенное значение, по-видимому, имеет недостаточное количество лимфоидных клеток определенной иммунологической специфичности: так, даже у новорожденных их число не превышает 1 на 10^6 лимфоцитов, тогда как у взрослых их насчитывается по крайней мере 1 на 10^5 лимфоидных клеток. Возможно, что и макрофаги лимфоидных органов не готовы в полной мере к своей роли в иммунном ответе. Так, с возрастом отмечается увеличение активности в них некоторых ферментных систем, повышение их способности прилипать к стеклу, фагоци-

тировать частицы и формировать рецепторы для Ig (Hardy, Skutelsky, 1976). Общеизвестно и регулирующее влияние на деятельность макрофагов гуморальных веществ, выделяемых стимулированными лимфоцитами (А. А. Михайлова, Р. В. Петров, 1975; Fudenberg et al., 1975).

Количественная «неполноценность» ответа может зависеть в определенной мере и от тормозящего влияния материнских антител, проникающих в тело зародыша, и факторов, выделяемых плацентой (А. Б. Орлов, В. Г. Попов, 1975). Имеет, конечно, значение и отсутствие взаимных регулирующих влияний между отдельными клеточными группами лимфоцитов, устанавливающих в процессе длительного антигенного воздействия. Возможно, еще нет корреляции между иммунной и эндокринной системами.

В последнее время появились сведения (подробное их изложение приводится в монографии Б. Д. Брондза, О. В. Рохлина, 1978) о том, что сами Т- и В-лимфоциты, выходящие из центральных лимфоидных органов, еще не являются окончательно дифференцированными клетками. «Поздняя» их дифференцировка (так же как и в центральных лимфоидных органах антигеннезависимая) происходит в периферических лимфоидных органах и выражается в появлении и смене ряда поверхностных антигенов и рецепторов лимфоцитов, изменении их чувствительности к митогенам и т. п. Лишь после этого Т- и В-лимфоциты становятся якобы полноценными антигенреактивными клетками.

Так или иначе необходим определенный промежуток времени — адаптивный период, — в течение которого создаются условия для полноценного иммунного ответа.

У животных продолжительность адаптивного периода короче, чем у человека. У кролика и крыс способность к полноценному ответу появляется к концу первого месяца после рождения (Vignus et al., 1976). У человека этот период затягивается на более продолжительное время (О. Е. Вязов, В. М. Барабанов, 1973). Так, уровень IgM в крови достигает уровня взрослых только к году, а IgG и IgA — лишь к 6—7 годам.

Таким образом, потенциальная способность эмбриона к иммунному ответу при нормальном течении беременности в сколько-нибудь заметной форме не проявля-

ется. Возникновение же большого количества плазматических клеток, усиление пролиферативной активности лимфоцитов и тем более формирование центров размножения — обычная реакция на антигенное воздействие у взрослого организма — в эмбриональном периоде являются свидетельством патологии беременности, связанной с нарушением функции соответствующих барьеров.

Что касается миелопоэза, то, судя по нашим наблюдениям, в селезенке и лимфатических узлах зародышей человека он сводится к своеобразному гомопластическому процессу, который выражается во временном депонировании, пролиферации и дозревании молодых клеток крови, образующихся в печени и выходящих из нее на промежуточных стадиях развития. Бóльшее количественное выражение этих процессов в закладке лимфатических узлов и особенно селезенки (по сравнению с очагами миелопоэза в других участках соединительной ткани) зависит, очевидно, от местных гемодинамических условий — большой протяженности сосудистого русла, в просвете которого описанные процессы и происходят.

5

глава

СТРОЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ

К моменту рождения в периферических лимфоидных органах уже заложены основные функциональные зоны и имеются клеточные популяции, способные обеспечить при определенных условиях иммунный ответ. Однако, как указывалось выше, иммунологические реакции во внутриутробном периоде и сразу после рождения отличаются от таковых во взрослом организме так же, как и строение самих лимфоидных органов.

Под непрерывным полнантигенным воздействием окружающей среды, все больше сказывающимся с возрастом, селезенка и лимфатические узлы постепенно приобретают очень пеструю, своеобразную структуру, которую принято считать «нормальной».

Общие принципы структурной организации периферических лимфоидных органов уже излагались в гл. 2, 4.

Сведения об архитектонике соединительнотканного остова лимфатических узлов, о степени выраженности капсулы и трабекул в зависимости от локализации, возраста и ряда других факторов приведены в серии работ Д. А. Жданова (1968), М. Р. Сапина и его сотрудников (С. С. Виноградова, 1970, 1973; М. Р. Сапин, 1977; М. Р. Сапин, Г. А. Кафиева, 1977). Описание кровоснабжения лимфатических узлов и литература по этому вопросу даны в исследованиях М. А. Долговой (1967, 1969). Особенности лимфотока в узлах посвящен ряд работ Ю. И. Бородина и соавт. (1975, 1976).

Наиболее капитальным исследованием о морфологии селезенки является монография Negrath (1958). Более поздние материалы по этому разделу обобщены в обзоре В. Н. Баранова (1974).

Мы уделили внимание главным образом гистофизиологии функциональных зон лимфатических узлов и селезенки. Исследования этих органов у человека и некоторых животных (морские свинки, крысы, кролики, кошки, собаки, морские млекопитающие) показали, что различия в их строении касаются лишь степени выраженности капсулы, трабекул, некоторых особенностей кровеносного русла (развитость синусоидных капилляров, число и структура артериальных муфт в селезенке и т. п.). Структурная же организация функциональных зон селезенки и лимфатических узлов, обеспечивающих их иммунологическую реактивность, характер изменений этих зон в процессе иммунного ответа у всех указанных млекопитающих в принципе однотипны (Н. А. Жарикова и соавт., 1975; Н. А. Жарикова, О. Л. Жарикова, А. И. Сыкало, А. С. Леонтьук, 1978; Н. А. Жарикова и соавт., 1979).

СТРОЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Для удобства и стандартизации протоколирования морфологических наблюдений группой экспертов ВОЗ (Collier et al., 1973) предложено выделять в лимфатических узлах следующие функциональные зоны и структуры (рис. 8, 37):

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

Фолликулы и мозговые тяжи, как уже говорилось, являются тимуснезависимыми областями (В-зона), паракортикальная зона — тимусзависимой областью (Т-зона) лимфатических узлов.

Лимфатические фолликулы

Лимфатические фолликулы — это наиболее характерные и вместе с тем далеко не изученные структуры периферических лимфоидных органов. Прежде всего бро-

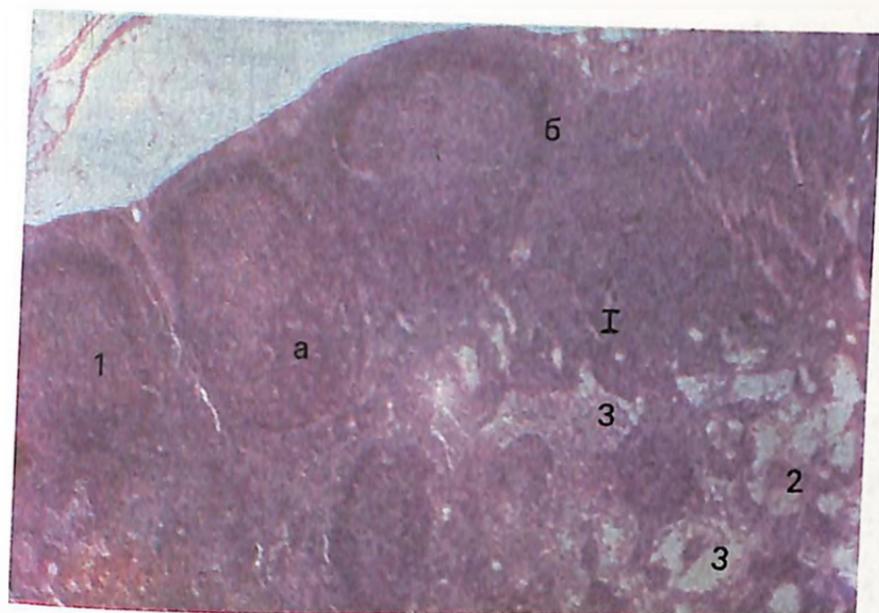


Рис. 37. Функциональные зоны лимфатического узла.

I — тимусзависимая зона (паракортикальный слой); II — тимуснезависимая зона: 1 — кортикальный слой (а — центр размножения лимфатического фолликула, б — мантийный слой фолликула); 2 — мозговые тяжи; 3 — лимфатические сосуды (синусы) лимфатического узла. Гематоксилин-эозин. Ув. 70.

сается в глаза отсутствие четкой терминологии при описании этих структур. А. А. Заварзин называет фолликулами, или вторичными узелками шаровидные лимфоидные скопления, расположенные на периферии лимфатических узлов или вокруг центральных артерий селезенки, предназначенные для образования лимфоцитов. Некоторые авторы первичными узелками именуют сами фолликулы, а вторичными — расположенные в них центры размножения. Иногда вторичными узелками называют фолликулы с центрами размножения, а фолликулы без них — первичными узелками. Можно встретить и определение «первичные узелки с центрами размножения». Г. Носсел (1973) именует первичными фолликулами «маленькие, нестимулированные фолликулы», а вторичными — фолликулы, которые «развиваются после антигенной стимуляции и содержат зародышевые центры». В предложениях по стандартизации описания структуры лимфатических узлов (Cotier et al., 1973) лимфати-

ческим фолликулом называют узелок сферической формы, состоящий из плотной популяции малых или средних лимфоцитов. Отдельно описывается зародышевый центр как округлая или овальная структура, окруженная плотным слоем малых лимфоцитов и состоящая из плотно упакованных больших лимфоцитов, многие из которых находятся в состоянии митотического деления, а в конце замечается, что «зародышевый центр» вместе с венчиком лимфоцитов известен под названием «вторичного фолликула».

Для обозначения центральной части фолликула кроме термина «центр размножения» применяются и другие определения — «светлые центры», «центры раздражения».

Такая нечеткость номенклатуры в значительной степени связана с различной трактовкой развития, структуры и функции этих образований. Выше уже говорилось, что образование центров размножения и, следовательно, лимфатических фолликулов является антигензависимым процессом, поэтому они, как правило, отсутствуют в лимфоидных органах зародышей и животных-гнотобиотов. Что касается округлых скоплений лимфоидных клеток, наблюдающихся в эмбриональных лимфоузлах, то в части случаев это действительно формирующиеся центры размножения. Причиной их появления служит антигенная стимуляция, связанная с какой-то патологией беременности (гл. 4). Чаще округлая форма скоплений лимфоцитов в узлах зародышей определяется особенностями архитектоники кровеносных капилляров.

После рождения при встрече организма с богатой антигенами средой постепенно происходит формирование центров размножения, которые вместе с окружающими их лимфоцитами образуют структуры, называемые лимфатическими фолликулами. То же происходит и при искусственной иммунизации в раннем постнатальном периоде. Этот процесс был описан и проиллюстрирован А. А. Максимовым (1923). Закономерности развития фолликулов четко прослеживаются и после рентгеновского облучения, когда они начинают формироваться заново (Ю. М. Зарецкая, 1961; Н. А. Жарикова и соавт., 1975; В. П. Михайлов, В. Н. Гусихина, 1975).

Образование фолликулов начинается с развития центра размножения, первые зачатки которого образуются

несколькими бластами, лежащими среди макрофагов и малых лимфоцитов. Среди бластов появляются делящиеся клетки, постепенно число тех и других нарастает. Вокруг формирующегося и затем активно функционирующего центра размножения плотно расположенные малые лимфоциты образуют более темный ободок — мантийный слой фолликула. Кнаружи от него залегает более светлая — маргинальная зона, но в лимфатических узлах, по сравнению с селезенкой, она выражена плохо. Постепенно активность центра размножения затухает, и он подвергается обратному развитию.

У взрослых особей в условиях естественной иммунизации, когда в лимфатических узлах уже имеется определенное число фолликулов, чаще происходит не формирование новых, а перестройка старых фолликулов. На месте бывшего, или «затухающего» центра размножения, а иногда и рядом с ним появляются бластные клетки, всегда в той части фолликула, которая прилежит к паракортикальной области. В это время нижняя часть центра размножения с плотно упакованными базофильными бластами кажется более темной (рис. 37), чем верхняя, где видны клетки стромы и макрофаги. Поэтому некоторые авторы выделяют в фолликулах темную и светлую зоны (Abe, Ito, 1973), хотя они отчетливо различимы лишь в начальных стадиях формирования центра размножения. В период расцвета весь центр размножения имеет однородный вид. В дальнейшем количество делящихся клеток и вообще лимфоцитов уменьшается, и в конце концов на месте бывшего центра размножения остаются в основном лишь стромальные клетки и макрофаги. Уменьшается количество лимфоцитов и в мантийной зоне. Иногда обратному развитию подвергается не только центр размножения, но и весь фолликул.

Таким образом, центры размножения лимфатических фолликулов представляют собой структуры, которые возникают под действием антигенной стимуляции. В связи с этим в эмбриональном периоде они образуются очень редко, лишь при далеко зашедшей патологии беременности. В раннем постнатальном онтогенезе они возникают заново, но, вероятно, в тех местах, где в эмбриональном периоде формируется соответствующая архитектоника стромы и сосудистого русла. У взрослых особей под влиянием меняющегося антигенного воздей-

ствия осуществляется, как правило, перестройка уже имеющихся фолликулов, формирование в них свежих центров размножения, где начинается продукция новых клонов лимфоцитов (В-клеток памяти). В некоторых случаях, при попадании в организм больших доз антигена, образование фолликулов может происходить заново, причем фолликулы возникают не только в кортикальном слое — классическом месте их расположения, но и в мозговых тяжах и даже в тимусзависимой паракортикальной зоне.

Структура и функциональная активность фолликулов определяется тем, в какой стадии развития находится их центр размножения, который проходит период формирования, появления и нарастания числа делящихся клеток, активного функционирования и обратного развития. Размеры фолликулов зависят прежде всего от дозы антигена и времени персистенции его в организме. Имеет значение и локализация — фолликулы в мозговых тяжах больших размеров достигают редко. При прочих равных условиях существуют и видовые различия. Наиболее мелкие фолликулы наблюдаются у морских свинок, несколько крупнее — у крыс и кроликов, еще более крупные — у кошек и собак.

Для квалифицированной трактовки обнаруживаемых на гистологических препаратах структур необходимо изучение как можно большего количества срезов. На серийном материале отчетливо видно, что на срезах, прошедших через разные зоны одного и того же фолликула, отмечаются разные морфологические картины, и, следовательно, функциональное состояние фолликула может трактоваться по-разному, в зависимости от того, через какую зону пройдет срез. Вероятно, и разноразличной терминологии описываемых структур во многом определяется этим обстоятельством.

Сказанное выше свидетельствует о том, что употребление наименований «светлый центр» (наиболее светлым центр размножения выглядит как раз в запустевшем, неактивном состоянии), «центр раздражения», так же как и терминов «первичный фолликул», «вторичный фолликул», — явно нецелесообразно, так как не дает представления о функциональном состоянии описываемых структур. Для описания строения фолликулов и обозначения их иммунологической активности вполне



Рис. 38. Макрофаги в фолликуле лимфатического узла крысы.
Ув. 7500.

достаточно таких терминов, как «лимфатический фолликул» и «центр размножения» с добавлением стадии развития последнего.

Цитология лимфатических фолликулов. Фолликулы состоят из стромы, макрофагов (рис. 38) и клеток лимфоидного ряда.

Строму образуют немногочисленные фибробласты, редко расположенные коллагеновые (в том числе и аргирофильные) и эластические волокна и основное вещество.

Относительно цитофизиологии макрофагов лимфатических фолликулов (как уже говорилось в гл. 3) достаточной ясности нет. Во-первых, здесь, судя по литературным данным (Abe, Ito, 1973; Tizard, Holmes, 1975), залегают так называемые «дендритные макрофаги», отростки которых находятся в тесном контакте с отростками лимфоцитов. Есть сведения о том, что мостики между отростками лимфоидных клеток и «дендритных макрофагов» образуют комплексы антиген — антитело — C_1 -компонент

комплемента (Nussenzweig, Pincus, 1972). Поэтому функция этих клеток сводится якобы не к фагоцитозу, а к удержанию на поверхности комплексов антиген — антитело, что облегчает встречу антигена с комплементарными к нему лимфоцитами. Во-вторых, в центрах размножения выявляются клетки, обладающие активными фагоцитарными свойствами, которые также имеют отростчатую форму. Генетические взаимоотношения между этими клеточными элементами неясны. Можно предположить, что функциональные свойства макрофагов центра размножения меняются под действием лимфокинов, выделяемых стимулированными лимфоцитами. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что функциональная активность макрофагов в центрах размножения не всегда одинакова (гл. 6).

Лимфоидные клетки фолликулов. Специальными экспериментальными исследованиями процесса формирования фолликулов установлено, что образующие их клетки имеют в основном костномозговое происхождение (Hanaoka Masao, Namba Yuziго, 1973; Nieuwenhuis, Kenning, 1974). Среди В-клеток фолликулов выделяют 2 популяции. Одни клетки (B_1) являются пришельцами из костного мозга, вторые (B_2) дифференцируются в центрах размножения из клеток B_1 , мигрируют из фолликулов, а затем уже под влиянием антигена могут превращаться в антителопродуцирующие клетки (Nieuwenhuis, Kenning).

Однако для формирования центров размножения необходимо и наличие Т-лимфоцитов. Так, давно отмечено, что у мышей линии nude (бестимусных) центры размножения отсутствуют и не возникают даже после иммунизации и лишь при введении им клеток тимуса начинают формироваться фолликулы (Jacobson et al., 1974, и другие). В прямых опытах по введению Т- и В-лимфоцитов тимэктомированным при рождении и облученным мышам было установлено, что скорее и в большем количестве фолликулы развивались при введении смеси Т- и В-лимфоцитов. Отмечена важная роль посткапиллярных венул (главного пути вселения Т- и В-лимфоцитов) в процессе образования лимфатических фолликулов. Действие Т-клеток при формировании центров размножения могут заменять гуморальные факторы, выделяемые стимулированными Т-лимфоцитами.

Клетки, расположенные в разных зонах фолликулов, различаются по морфологии и, по-видимому, по происхождению. В центрах размножения в стадии активного функционирования преобладают бластные клетки, имеющие крупные размеры, округлую форму, хорошо заметный ободок базофильной (пиронинофильной) цитоплазмы. Круглое крупное ядро этих клеток содержит хорошо заметные глыбки хроматина и ядрышко. Многие бласты находятся на разных стадиях митотического цикла.

Мантийная зона, расположенная вокруг центра размножения (рис. 37), образована более мелкими лимфоидными клетками. На ранних стадиях иммунного ответа в ней довольно много Т-лимфоцитов, на поздних — преобладают В-клетки. Лежащая за мантийным слоем маргинальная зона в лимфатических узлах развита плохо.

Что касается функции лимфатических фолликулов, то до сих пор она окончательно не выяснена. На основании результатов многочисленных экспериментальных исследований, изучения динамики лимфатических фолликулов высказано предположение, что здесь происходит образование клеток памяти (Ahlqvist et al., 1974; Buerki et al., 1974; Rooijen, 1975, и другие). Считается, что антитела, образовавшиеся на ранних стадиях иммунного ответа плазматическими клетками мозговых тяжей, фиксируются при помощи рецепторов на поверхности «дендритных макрофагов» и затем образуют комплексы с антигеном, который, благодаря этому, длительное время находится в центрах размножения, стимулируя комплементарные к нему лимфоциты (B_1 — по Nieuwenhuis, Kenning). Стимулированные B_1 -лимфоциты дифференцируются в предшественники плазматических клеток (B_2 -лимфоциты). Часть из них превращается в плазматические клетки (в мозговых тяжах) уже на поздних стадиях первичного иммунного ответа, часть (клетки памяти) уходит в рециркулирующий пул и при повторном воздействии антигена обеспечивает более быстрый и сильный вторичный иммунный ответ. Насколько верна такая трактовка функции фолликулов, покажет время, а пока она, как выражается Нитрфрей (1976), все еще во многом остается загадкой.

Лимфоидные фолликулы обильно кровоснабжаются. Капилляры в них расположены преимущественно по окружности.

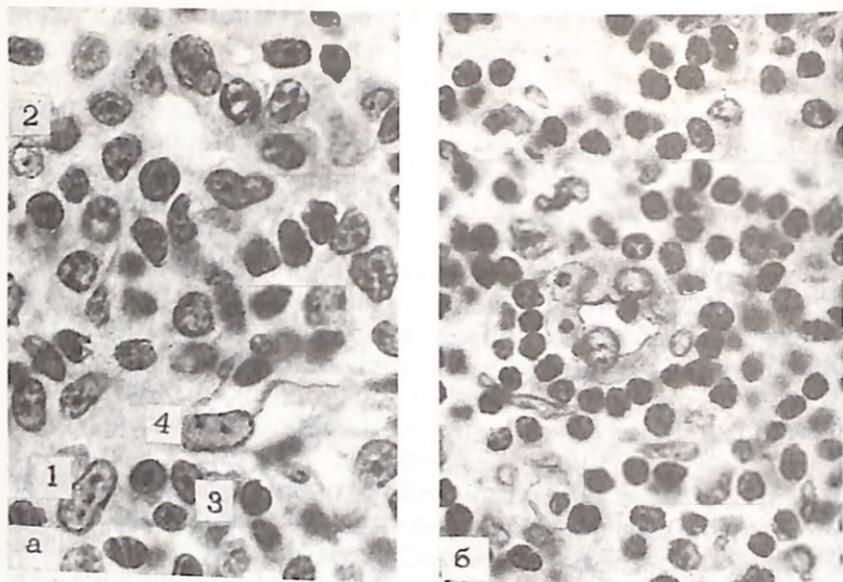


Рис. 39. Паракортикальная зона лимфатического узла крысы.
 а — клеточный состав паракортикальной зоны. 1 — фибробласт, 2 — макрофаг,
 3 — Т-лимфоцит, 4 — эндотелий капилляра; б — посткапиллярные венулы, ок-
 руженные Т-лимфоцитами, Гематоксилин-эозин. Ув.: а — 700, б — 400.

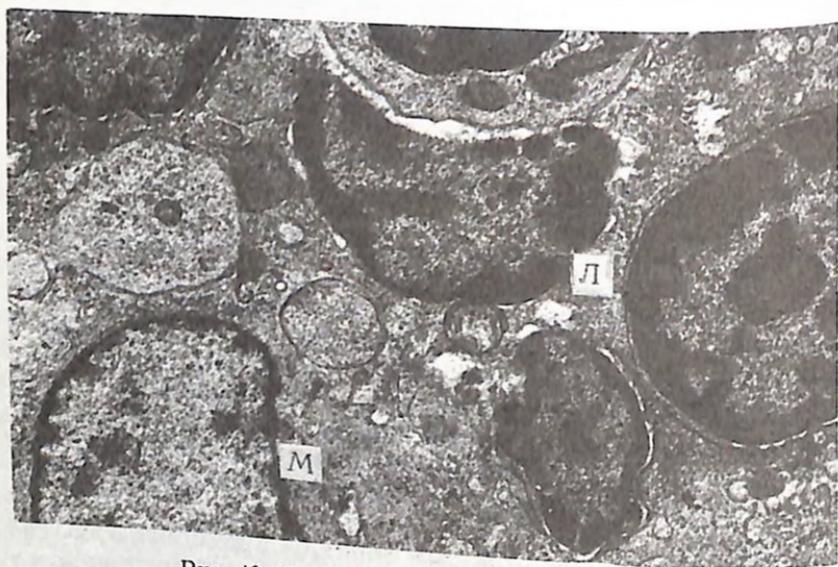


Рис. 40. Участок паракортикальной зоны.
 М — макрофаг, Л — лимфоциты. Ув. 6800.

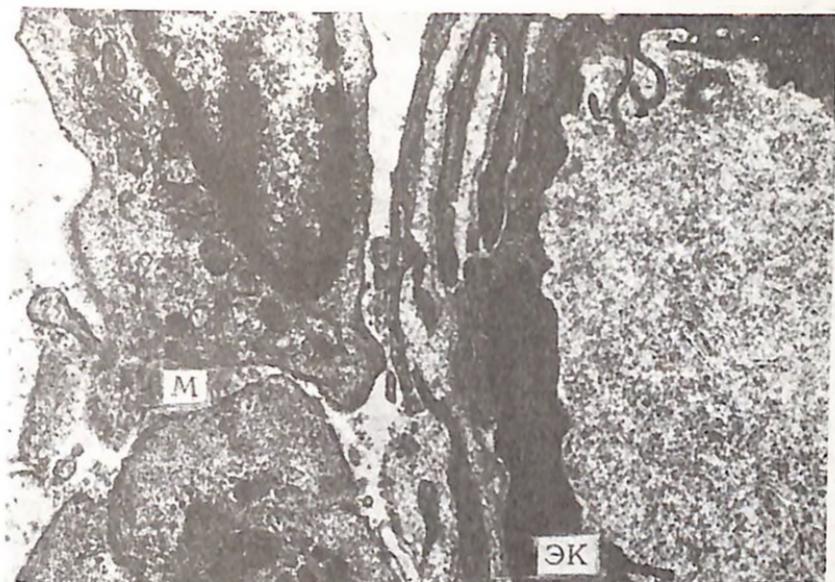


Рис. 41. Промежуточный синус паракортикальной зоны.
ЭК — эндотелиальная клетка, М — макрофаг. Ув. 7200.

В участках кортикального слоя между фолликулами (тимусзависимая область?) лимфоциты распределены диффузно. В кортикальном слое проходят поверхностные лимфатические сосуды (краевой синус и корковые промежуточные синусы).

Паракортикальная зона

Паракортикальная зона (рис. 39, 40, 41) расположена между кортикальным слоем и мозговым веществом. Через нее проходят мало ветвящиеся лимфатические сосуды — продолжение корковых промежуточных синусов. Они соединяют лимфатические сосуды кортикального слоя с разветвленным лимфатическим руслом мозгового вещества. Промежуточные синусы более отчетливо выявляются в случае переполнения их лимфоидными клетками. При резком расширении промежуточных синусов и уменьшении числа лимфоцитов в строме становится заметным, что паракортикальная область состоит из

утолщенных тяжей — «паракортикальные шнуры» по Kelly (1975), которые являются продолжением мозговых тяжей. Поскольку корковые промежуточные синусы в условиях «естественной антигенной стимуляции» плохо контурируются, границы этих «шнуров» не выделяются и паракортикальная зона имеет вид сплошного поля с диффузным распределением лимфоцитов.

Строма паракортикальной области образована очень рыхлой соединительной тканью с редко расположенными фибробластами (рис. 39, а). Эта зона, как и другие участки лимфатического узла, богата макрофагами. Разнообразие их, вероятно, являются «интердигитирующие клетки», выделяющие, по некоторым данным (Kaiserling, Lennert, 1974; Grieb, 1976), вещества, необходимые для дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, которые и преобладают среди лимфоидных клеток паракортикальной зоны (рис. 39, 40).

В паракортикальной зоне проходят специализированные участки кровеносного русла — «посткапиллярные венулы» — место вселения в лимфатический узел лимфоцитов. Стенка этих венул выстлана эндотелием, морфология которого меняется в зависимости от фазы иммунного ответа. На ранних стадиях, когда начинается усиленный приток лимфоцитов в узлы, клетки эндотелия гипертрофируются, приобретают вид призматического эпителия, и лимфоциты через стенку венул выселяются в окружающую ткань (рис. 39, б). Существовало мнение, что лимфоциты проникают через цитоплазму клеток эндотелия. Однако в последних работах (Sainte-Marie, 1975) все чаще приводятся данные о том, что лимфоциты проходят между эндотелиальными клетками венул. Есть сообщения о том, что на Т-лимфоцитах имеются особые рецепторы, комплементарные к поверхности эндотелиальных клеток (Stampfer, Woodruff, 1976), с чем якобы связано их преимущественное вселение в паракортикальную зону. Однако оказалось, что и В-клетки проникают в лимфатические узлы тем же путем (Strober, Dilley, 1973. и другие).

Структура, объем и клеточный состав паракортикальной зоны непостоянны и зависят от стадии и характера (клеточный или гуморальный) иммунного ответа. В первые 2—3 суток при гуморальных иммунных реакциях объем ее возрастает за счет интенсивной иммиграции

лимфоцитов и макрофагов. Лимфоциты вступают в тесный контакт с макрофагами. Иногда вся паракортикальная зона состоит из розеткоподобных структур, образованных этими контактирующими клетками.

При формировании реакций клеточного иммунитета в паракортикальной области описывается (Д. П. Линднер и соавт., 1973; В. В. Серов, Л. В. Кактурский, 1973; Kelly, 1975; Г. Д. Пожарисская и соавт., 1975) большое число делящихся лимфоцитов и бластных форм. При гуморальном ответе количество делящихся клеток сравнительно невелико, но бластных форм лимфоцитов много, особенно на границе с мозговыми тяжами (см. ил. к гл. 6).

Принято считать (Ahlqvist et al., 1974, и другие), что на высоте гуморального иммунного ответа (в меньшей степени клеточного), когда центр событий смещается в мозговое вещество, объем паракортикальной зоны резко уменьшается. Это представление не совсем точно. Дело в том, что на фоне обычной, «естественной» антигенной стимуляции процесс антителообразования ограничивается мозговыми тяжами.

При введении больших доз антигена, вызывающего гуморальный иммунный ответ, вся паракортикальная зона приобретает вид утолщенных тяжей с большим количеством плазматических клеток. На спаде иммунного ответа объем паракортикальной зоны восстанавливается, вернее, она принимает прежний вид с диффузным распределением преимущественно малых лимфоцитов (гл. 6).

Паракортикальная зона, по-видимому, является тем местом, где при реакциях клеточного иммунитета происходит взаимодействие лимфоцитов с макрофагами, стимуляция Т-лимфоцитов, их дифференцировка в бластные формы, пролиферация и созревание эффекторных малых лимфоцитов. При гуморальном иммунном ответе здесь, вероятно, осуществляются стимуляция Т-клеток-помощников, кооперативные взаимодействия их с макрофагами и В-лимфоцитами, а возможно, и превращение последних в бласты, предшественники антителообразующих плазматических клеток, пролиферация и дозревание которых происходит уже в мозговых тяжах. На границе паракортикальной зоны и кортикального слоя, по всей вероятности, осуществляются кооперативные взаимодей-

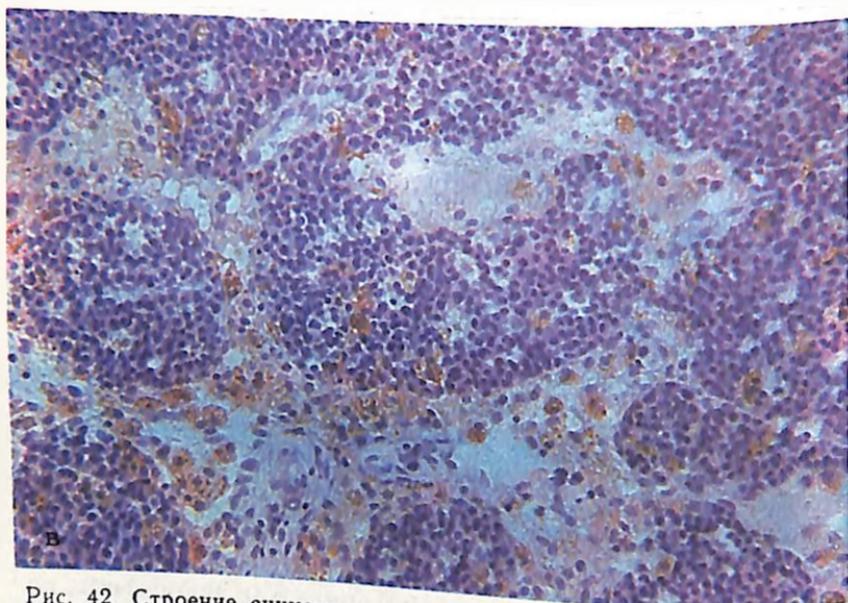
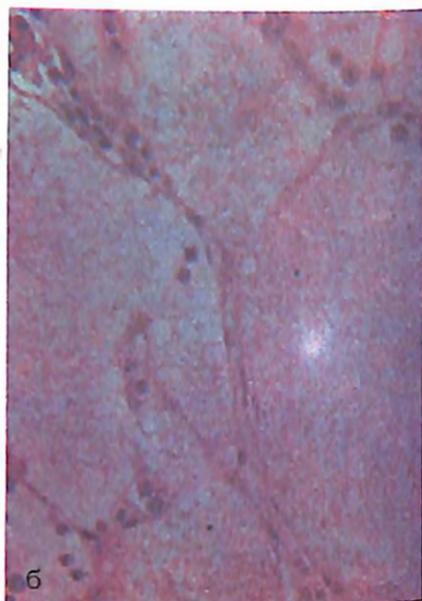
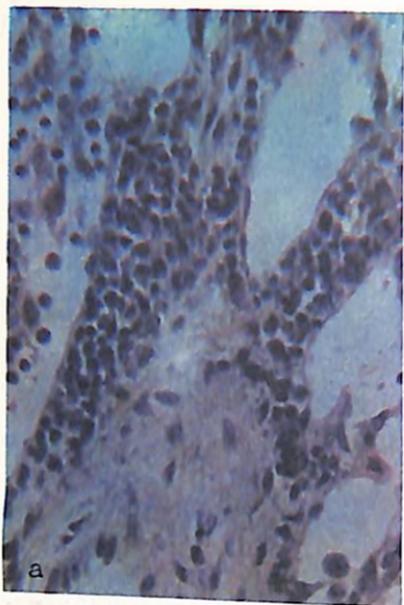


Рис. 42. Строение синусов и мозговых тяжей лимфатического узла. а — мозговое вещество интактного кролика; б — мозговое вещество лимфатического узла кролика после введения антилимфоцитарной сыворотки; в — мозговое вещество лимфатического узла собаки, погибшей от чумки. а — метод Ван-Гизон, б, в — гематоксилин-эозин. Ув. 180.

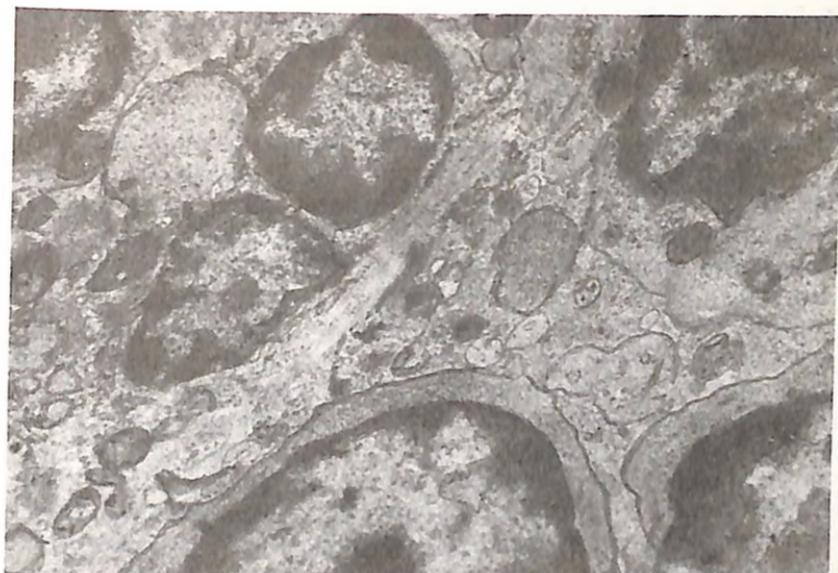


Рис. 43. Лимфоциты и бласты в мозговом тяже лимфатического узла крысы. Ув. 7000.

ствия Т- и В-лимфоцитов, необходимые для формирования центров размножения фолликулов, так как этот процесс всегда начинается в том полюсе фолликула, который обращен к паракортикальной зоне. При очень сильном иммунном ответе лимфатические фолликулы могут формироваться и в самой паракортикальной зоне.

Мозговые тяжи

Мозговые тяжи (рис. 42, 43) располагаются между лимфатическими сосудами (промежуточными синусами) мозгового вещества. Они служат продолжением трабекул, отходящих от соединительнотканного утолщения области ворот, и переходят, ближе к поверхности, в «шнур» паракортикальной зоны.

Строму мозговых тяжей образует рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань, богатая свободными (в основном лимфоидными) клеточными элементами (рис. 43). В строме проходят кровеносные сосуды, в

более толстых мозговых тяжах это артерии и вены, в более тонких — артериолы и венулы. Боковые веточки артериальных сосудов образуют в тяжах капилляры, расположенные ближе к поверхности тяжей. Снаружи мозговые тяжи одеты эндотелием («береговые клетки»), отделяющим их соединительную ткань от просвета синусов (рис. 42, а, б). Между клетками эндотелия имеются поры (Forkert et al., 1977), которые облегчают прохождение лимфоидных клеток и макрофагов из тяжей в синусы, а возможно, и в обратном направлении.

Объем мозговых тяжей резко варьирует. Иногда они настолько тонки, что на срезах видны лишь 2 слоя эндотелиальных клеток, выстилающих соседние синусы, и тонкая прослойка между ними, образованная основным веществом и волокнами (см. ил. к гл. 2 и рис. 42, б).

Плотность расположения фибробластов, коллагеновых и эластических волокон в соединительнотканном остове мозговых тяжей, так же как и объем самих тяжей, определяется насыщенностью их свободными клеточными элементами. Количество и состав этих клеток — лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток на разных стадиях созревания меняется в зависимости от характера и фазы иммунного ответа (см. ил. к гл. 6).

На ранних его стадиях, а также у интактных животных в мозговых тяжах преобладают малые лимфоциты, видны зрелые и гибнущие плазматические клетки, единичные макрофаги. Молодые формы плазматического ряда встречаются редко. Начиная с 4—5-го дня после иммунизации в мозговых тяжах нарастает (особенно при гуморальном ответе) число плазмобластов, молодых плазмоцитов, среди них много делящихся клеток. Созревание плазматических клеток протекает в тесном контакте с макрофагами, количество которых также растет.

На высоте иммунного ответа, особенно при сильном антигенном воздействии, объем мозговых тяжей резко возрастает (рис. 42, в). В это время клетки стромы (фибробласты) и волокна раздвигаются лимфоидными элементами и макрофагами и располагаются на большом расстоянии друг от друга. Создается впечатление, что мозговые тяжи образованы только клетками плазматической и макрофагами. Иногда венулы мозговых тяжей приобретают характер посткапиллярных венул с высоким эндотелием.

При очень сильном иммунном ответе в мозговых тяжах могут образовываться лимфатические фолликулы, в которых имеются и центры размножения, и темный мантыйный слой вокруг них.

Постепенно, по мере затухания иммунного ответа, объем мозговых тяжей уменьшается, меняется клеточный состав: возрастает удельный вес зрелых и гибнущих плазматических клеток, в них появляются тельца Русселя, иногда видны клетки Мотта, увеличивается число лимфоцитов.

При сильных поражающих воздействиях (введение больших доз антилимфоцитарного глобулина, например), сопровождающихся застоем лимфы в синусах, мозговые тяжи опустошаются и резко истончаются (рис. 42, б), а иногда склерозируются (Н. А. Жарикова и соавт., 1975).

В функциональном отношении мозговые тяжи представляют собой ту зону лимфатического узла, где осуществляется пролиферация и созревание антителопродуцирующих плазматических клеток. События в этой зоне определяют дальнейшие фазы иммунного ответа и соответствующую перестройку лимфатического узла, а именно — формирование центров размножения и продукцию в них клеток памяти (гл. 6).

Синусы лимфатического узла

Как уже говорилось в главе о строме, синусы лимфатических узлов, расположенные между приносящими и выносящими лимфатическими сосудами, представляют собой сеть внутриорганных лимфатических сосудов. Поэтому стенка их на всем протяжении выстлана эндотелиальными клетками (рис. 9, а, 41). Как показали исследования Fogkert et al. (1977), наружная стенка краевого и промежуточных синусов, обращенная к капсуле и трабекулам, выстлана непрерывным слоем эндотелиальных клеток, под которым находится хорошо выраженная базальная мембрана, что наблюдалось и нами. В эндотелиальной выстилке противоположной стенки, как и между эндотелиальными клетками, покрывающими мозговые тяжи, имеются поры (Fogkert et al., 1977), базальная мембрана выражена хуже (рис. 41).

Синусы лимфатических узлов характеризуются резко выраженной разветвленностью. Лимфа, поступающая в

узел, течет по отличающемуся большой протяженностью лабиринту сосудов, эндотелий которых образует обширную контактную поверхность для макрофагов. Макрофаги в синусах могут быть в свободном и фиксированном состоянии. В последнем случае они приобретают отростчатую форму и часто образуют контакты с лимфоидными клетками (см. ил. к гл. 3). Кроме макрофагов в просвете синусов в большем или меньшем количестве располагаются лимфоциты, лимфобласты, встречаются нейтрофилы, эритроциты, плазматические клетки.

В первые 2—3 суток после иммунизации в синусах наблюдается большое число макрофагов и малых лимфоцитов, после 5—6-го дня нарастает число бластных форм и молодых клеток плазматического ряда. При сильном иммунном ответе большое количество лимфоидных клеток и макрофагов появляется и в просвете приносящих и выносящих лимфатических сосудов.

Благодаря наличию многочисленных макрофагов, в синусах, по-видимому, утилизируется большая часть падающего в лимфатические узлы антигена, а оставшаяся, доведенная до состояния антигенных детерминант, выводится на поверхность макрофагов. Кооперация последних с лимфоцитами (тесные контакты этих клеток — обычная картина в первые дни после иммунизации) приводит, вероятно, к стимуляции лимфоидных клеток и инициации иммунного ответа.

СТРОЕНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ

Селезенка снаружи одета довольно толстой капсулой, покрытой брюшиной. От капсулы и соединительной ткани ворот внутрь селезенки отходят трабекулы. Разветвляясь, они переходят в тончайшие соединительнотканые прослойки, образующие стromу пульпы. Селезеночная артерия ветвится на сосуды, идущие в трабекулах, — трабекулярные артерии. Их ветви проникают в пульпу и получают название пульпарных артерий. Отрезок пульпарных артерий, проходящий в фолликулах, называется центральной артерией. В фолликуле она отдает капилляры, а по выходе из него распадается на кисточковые артериолы, вокруг дистальных отрезков артериол залегают муфты (эллипсоиды). Артериолы ветвятся на капилляры, конечные отделы которых получили назва-

ние венозных синусов. Сливаясь, синусы образуют пульпарные вены, переходящие в трабекулярные и дальше — в селезеночную вену (рис. 13).

Пульпарные артерии окружены скоплениями лимфоцитов — лимфоидными влагалищами, которые, постепенно утолщаясь и приобретая шаровидную форму, образуют лимфатические фолликулы (мальпигиевы тельца). Лимфоидные влагалища и фолликулы известны под названием белой пульпы. Остальная часть паренхимы селезенки, состоящая из венозных синусов и расположенных между ними перегородок — селезеночных тяжей (бильтротовы тяжи), именуется красной пульпой.

Лимфатические фолликулы

Лимфатические фолликулы селезенки отличаются от аналогичных структур лимфатических узлов. Если в последних фолликулы относят к тимуснезависимым образованиям, то в селезенке в лимфатических фолликулах объединены и тимусзависимые, и тимуснезависимые зоны (рис. 13, 44, 45).

Результаты экспериментальных наблюдений (Jacobson et al., 1974; Brachim, 1975; Mori et al., 1975; Nieuwenhuis, Ford, 1976) говорят о том, что область, расположенная вокруг центральной артерии, заселяется преимущественно Т-лимфоцитами, клетки остальной части фолликула имеют в основном костномозговое происхождение, а у птиц — из фабрициевой сумки. Эта вторая часть фолликула (В-зона) и является структурным и функциональным аналогом фолликулов лимфатических узлов. В этой зоне фолликула располагается и большая часть центра размножения. Скопление лимфоцитов вокруг центральной артерии соответствует паракортикальной зоне лимфатических узлов (Т-зона).

Представление о структурной организации лимфатических фолликулов селезенки легче составить при изучении эмбрионального материала, так как у взрослых особей она маскируется громадным числом лимфоцитов. Фолликулы формируются в участках соединительнотканного остова селезенки, лежащих вокруг артериальных сосудов, которые впоследствии получают название центральных. Наружной границей будущих фолликулов являются широкие венозные синусы — маргинальные

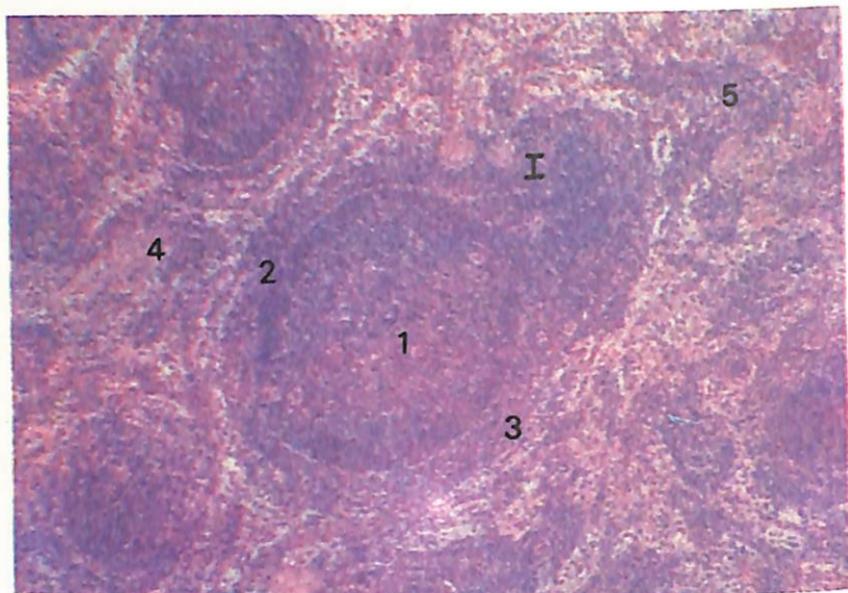


Рис. 44. Функциональные зоны селезенки.

I — тимусзависимая периаартериальная зона; тимуснезависимая зона (1 — центр размножения лимфатического фолликула, 2 — мантийный слой фолликула, 3 — маргинальная зона, 4 — венозные синусы красной пульпы, 5 — селезеночные тяжи). Гематоксилин-эозин. Ув. 70.

(рис. 32). В эти синусы, по некоторым данным, впадают питающие фолликул капилляры, образованные боковыми веточками центральных артерий. В процессе вселения лимфоцитов фибробласты и волокна стромы развивающихся фолликулов раздвигаются и располагаются на большом расстоянии друг от друга. Удельный вес стромальных элементов еще более уменьшается при увеличении объема Т- и В-зон фолликулов во время иммунного ответа.

О тканевой природе клеток, образующих микроокружение для лимфоцитов фолликулов, уже говорилось при описании фолликулов лимфатических узлов. Скорее всего большая часть этих клеточных элементов относится к макрофагам.

Veerman, Ewijk (1975) в Т-зависимой области фолликулов селезенки крыс различают 2 зоны: центральную, расположенную вокруг самой артерии, и периферическую. В центральной зоне авторы почти не встречали

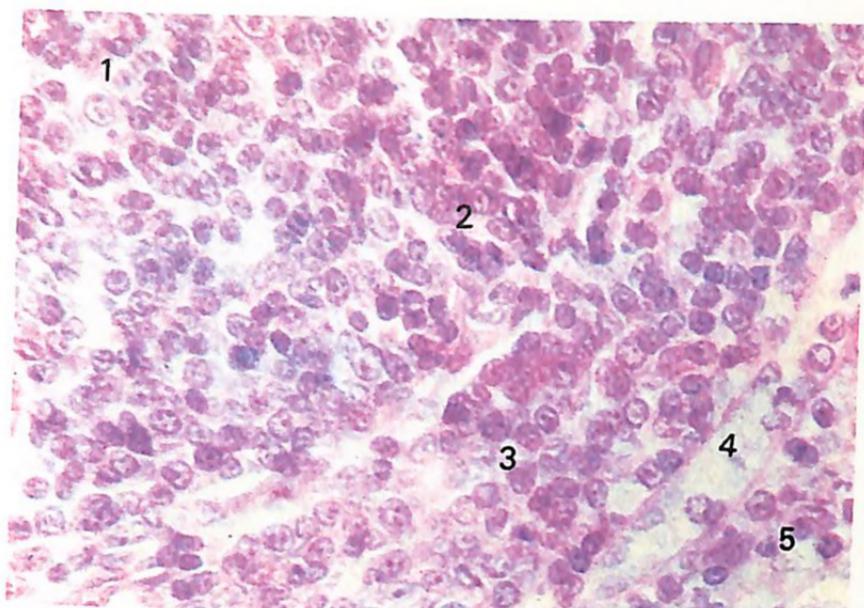


Рис. 45. Строение лимфатического фолликула селезенки.
 1 — центр размножения, 2 — мантийный слой, 3 — маргинальная зона, 4 — пограничный синус маргинальной зоны, 5 — красная пульпа. Гематоксилин-эозин. Ув. 112.

клеток стромы, в периферической их было несколько больше и располагались они концентрическими слоями. Но в центральной зоне отмечено много «интердигитирующих клеток» со светлой цитоплазмой, бедной органеллами, и ядром с диффузно распределенным хроматином. Эти клетки, по данным авторов, в онтогенезе образуются из моноцитов и промоноцитов. Поэтому Veergma, Ewijk считают, что эти клетки относятся к макрофагальной системе, но растворимый фактор, выделяемый стимулированными лимфоцитами, подавляет их подвижность и фагоцитарные свойства, и они создают микроокружение и условия для пролиферации стимулированных Т-лимфоцитов. «Интердигитирующие клетки» со сходной структурой описаны (Kaiserling, Lennert, 1974) и в Т-зонах лимфатических узлов человека.

В тимуснезависимой части фолликулов, в развивающихся центрах размножения также имеются отростчатые макрофаги, среди которых, как и в лимфатических узлах,

описаны и «дендритные клетки» (Heldpar et al., 1975; Ewijk et al., 1977, и другие).

Образование центров размножения в фолликулах селезенки всегда начинается с периартериальной области, в которой появляются бласты, макрофаги и делящиеся клетки. В дальнейшем, по мере нарастания количества бластных и делящихся клеток, они постепенно распространяются в сторону от центральной артерии. Так же как и в лимфатических узлах, на ранних стадиях образования центров размножения в них различаются темная и светлая части. В дальнейшем, в стадии активного функционирования, центр размножения приобретает однородную структуру и пополняется бластными клетками со стороны периартериальной зоны. На схемах, приведенных в некоторых работах (Nossal, 1973; Петров Р. В., 1976, и другие), центр размножения изображается в стороне от центральной артерии. Действительно, такие картины наблюдаются, когда плоскость среза проходит в стороне от места контакта центра размножения и периартериального скопления бластных клеток. Если же плоскость среза проходит в этой зоне, то отчетливо заметна связь центра размножения с тимусзависимой периартериальной зоной (рис. 46). В этой области, вероятно, происходит контакт Т- и В-лимфоцитов, необходимый для образования центров размножения. Структура центров размножения, как уже говорилось при описании лимфатических узлов, зависит от стадии иммунного ответа (рис. 45, 46).

Центр размножения окружен темным ободком лимфоцитов — мантийной зоной (рис. 44). Вокруг всего фолликула, снаружи от Т- и В-зоны, располагается так называемая маргинальная зона, внутренней и наружной границами которой служит система циркулярно расположенных кровеносных синусоидных капилляров, особенно хорошо выражены наружные венозные синусы (рис. 45). Маргинальная зона образована более крупными, чем в мантийном слое, лимфоцитами с относительно светлыми ядрами. Глыбки хроматина в ядре более мелкие, чем в большинстве малых лимфоцитов. Лимфоциты маргинальной зоны являются довольно подвижной популяцией. Объем маргинальной зоны меняется на протяжении иммунного ответа — уменьшается в период формирования центров размножения и восстанавливается на спаде им-

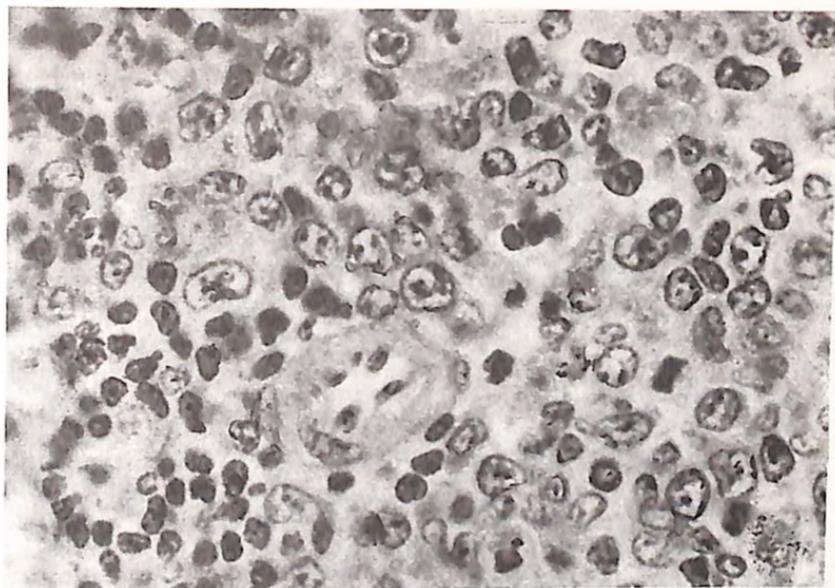


Рис. 46. Связь формирующегося центра размножения с тимусзависимой, периартериальной областью. Селезенка крысы на 5-й день после иммунизации. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

мунного ответа. В некоторых случаях, например, при одновременном введении больших доз антигена и антилимфоцитарной сыворотки, эта зона запустевает полностью. Функциональная значимость лимфоцитов маргинальной зоны неясна. Скорее всего это В-лимфоциты, то ли предшественники клеток памяти, то ли сами клетки памяти (Helpar et al., 1975, и другие).

Функция разных зон фолликулов селезенки различна. Периартериальная часть (Т-зона) фолликулов служит тем местом, где, вероятно, происходит образование бластов из стимулированных Т-клеток, кооперация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и, возможно, образование предшественников плазматических клеток, которые затем смещаются в красную пульпу, где осуществляется их дозревание. Функция центров размножения фолликулов селезенки аналогична таковой в лимфатических узлах и сводится, вероятно, к продуцированию клеток памяти (Helpar et al., 1975; Ewijk et al., 1977, и другие).

Красная пульпа

Красная пульпа селезенки состоит в основном из громадного числа венозных синусов и перегородок между ними, селезеночных тяжей (рис. 44, 47).

Стенка венозных синусов образована эндотелием и базальной мембраной, за которой располагаются волокнистые компоненты стромы межсинусовых перегородок.

Синусы выстланы эндотелием, характер клеток его меняется в зависимости от функционального состояния селезенки и локализации синусов. Чаще клетки эндотелия имеют эпителиоподобный вид — кубическую или призматическую форму (рис. 47, а). Ядра клеток крупные, хроматин в них распределен диффузно, ядрышки плохо заметны. При переполнении синусов эндотелий их уплощается (рис. 47, б). Между клетками эндотелия десмосомы не обнаружены. Иногда выявляются плотные (*macula occludens*) и промежуточные (*macula adherens*) сочленения. Однако они встречаются довольно редко и не препятствуют миграции клеточных элементов через щели между клетками эндотелия (В. Н. Баранов, 1974; Weiss, Li-Tsun Chen, 1974; Matejka, 1976). В цитоплазме эндотелиальных клеток обнаружены прикрепляющиеся к плазмолемме «миофиламенты» (Вруун, Cho Yongock, 1974), которые якобы обуславливают сократительную способность эндотелиальных клеток. Благодаря этому клетки эндотелия могут участвовать в изменении просвета синусов.

Базальная мембрана эндотелия венозных синусов отличается от базальной мембраны других капилляров наличием крупных пор. Диаметр этих пор довольно изменчив — от 200—300 Å до 2—6 мкм. Поры базальной мембраны часто совпадают с межклеточными щелями в эндотелии (диаметром от 200—800 Å до 5—6 мкм), благодаря чему образуется прямое сообщение между просветом синуса и окружающей тканью. В щелях обнаруживаются лимфоциты и макрофаги (Sasou et al., 1976).

Венозные синусы, расположенные в промежутках между фолликулами, не имеют строгой ориентации. Вокруг фолликулов и артериальных гильз они залегают концентрически. Очень богата синусами красная пульпа на границе с маргинальной зоной фолликулов.

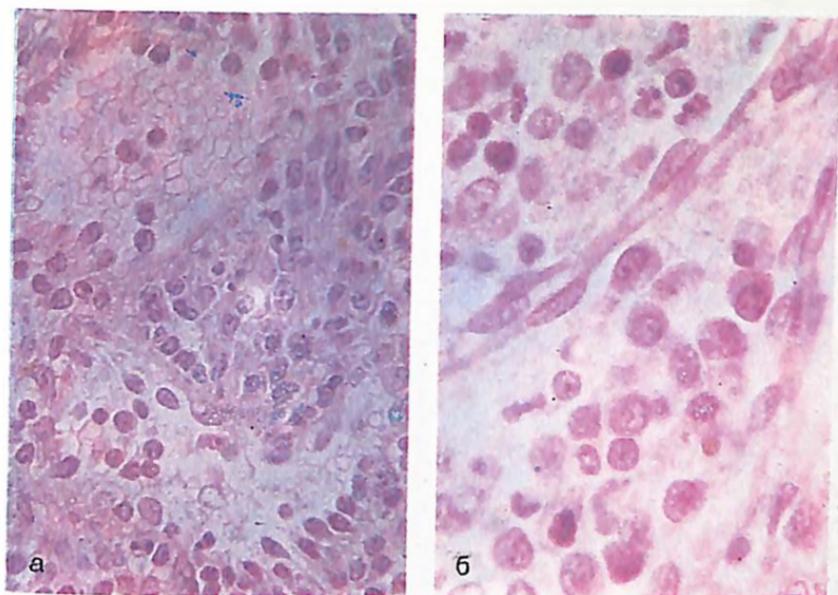


Рис. 47. Структура красной пульпы.

а — селезенка интактной крысы; б — селезенка кролика после введения АЛГ. Гематоксилин-эозин. Ув.: а — 280, б — 448.

В просвете венозных синусов находятся самые разнообразные клеточные элементы. Чаще это эритроциты, немногочисленные лимфоидные клетки и единичные макрофаги. На ранних стадиях иммунного ответа число макрофагов и лимфоцитов возрастает, появляются нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. На высоте иммунного ответа в венозных синусах много клеток плазматического ряда на самых разных стадиях созревания, макрофагов с фагоцитированными клеточными элементами (рис. 20, а, 47, б). Основу селезеночных тяжей, лежащих между венозными синусами, образует волокнистая соединительная ткань, состоящая из фибробластов, коллагеновых (среди них преобладают аргирофильные) и эластических волокон, основного вещества. Между элементами стромы располагаются свободные клетки — лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки и другие клеточные элементы. Характер свободных клеток в синусах меняется на протяжении иммунного ответа. В начальных его фазах повышается содержание малых лим-

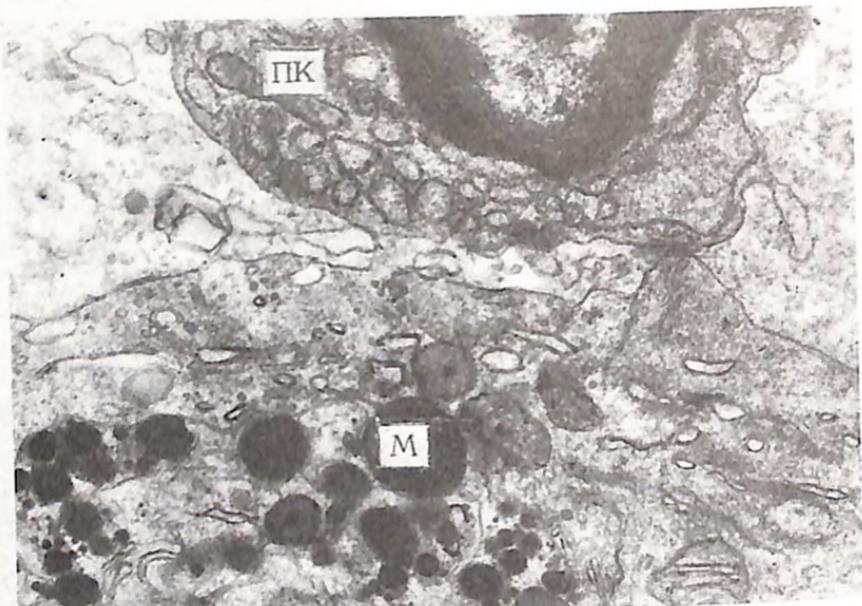


Рис. 48. Тесные контакты макрофага и плазматической клетки в селезеночном тяже селезенки крысы.
 М — макрофаг, ПК — плазматическая клетка. Ув. 9000.

фоцитов, макрофагов, зернистых лейкоцитов. С 4—5-го дня после иммунизации в красной пульпе образуются скопления темных, ДНК-синтезирующих предшественников плазматических клеток, находящихся в тесном контакте с макрофагами. В дальнейшем в этих скоплениях происходит деление клеток-предшественников, появляются плазмобласты, юные и зрелые плазматические клетки (рис. 48). Число последних постепенно нарастает. При угасании иммунного ответа среди плазматических клеток преобладают гибнущие элементы с пикнотичным ядром, иногда с тельцами Русселя.

Диаметр венозных синусов и объем селезеночных тяжей непостоянны. При наполнении синусов и выходе в них свободных клеточных элементов из тяжей последние резко истончаются и состоят иногда лишь из 2 слоев эндотелиальных клеток с подстилающими их базальными мембранами, между которыми локализуются единичные клетки стромы и соединительнотканые волокна (рис. 47, б).

События, протекающие в красной пульпе селезенки, сходны с процессами, происходящими в мозговых телях лимфатических узлов. Поэтому красную пульпу селезенки можно считать функциональным аналогом их мозгового вещества.

Кроме венозных синусов и селезеночных телей в красной пульпе находятся структуры, получившие название артериальных гильз (эллипсоиды). Расположены они вокруг конечных участков кисточковых артериол. Изученные ультраструктуры этих образований (Hoshi, Morigi, 1975; Morigi et al., 1975) показало, что в них преобладают слабоокрашенные клетки, связанные с волокнами (фибробласты). Среди фибробластов много макрофагов и лимфоцитов. В периэллипсоидной зоне описаны макрофаги, снабженные очень длинными отростками, которые могут проходить через гильзу и проникать в просвет сосуда.

Функция эллипсоидов точно не установлена. Предполагают, что стенка артериол в этих местах проницаема для эритроцитов и отжившие эритроциты, проходя через стенку, подвергаются гемолизу (Dustin Pierre, 1975). Артериальным гильзам приписывается и роль сфинктеров (Zwillenberg, Zwillenberg, 1962), однако сократительными свойствами обладают якобы не клетки гильз, а эндотелий их артериол.

Есть сведения (Morigi et al., 1975), что гильзы относятся к тимуснезависимым участкам селезенки, а область выше них является тимусзависимой зоной.

Красная пульпа селезенки имеет некоторые видовые особенности. Это в основном касается ее кровоснабжения, количества и структуры эллипсоидов.

Среди изученных лабораторных животных (морские свинки, крысы, кролики, кошки, собаки) наиболее разветвленная сеть синусоидных капилляров характерна для селезенки кроликов, где красная пульпа по внешнему виду напоминает мозговое вещество лимфатических узлов. Несколько менее выраженная сеть венозных синусов свойственна селезенке морских свинок и крыс. У собак плотность расположения синусоидных капилляров в красной пульпе несколько меньшая, чем у грызунов. Еще реже они залегают в селезенке кошек, которую даже именуют селезенкой «бессинусного типа». Однако они здесь есть, располагаются венозные синусы преимуще-

ственно вокруг эллипсоидов и выступают более отчетливо при гиперемии органа. В селезенке человека сеть синусоидных капилляров в красной пульпе развита очень хорошо.

Эллипсоиды наиболее многочисленны в селезенке кошек и собак, где они располагаются не только в красной пульпе, но и в маргинальной зоне лимфатических фолликулов. По-видимому, ветвление центральных артерий на артериолы у кошек и собак происходит иногда внутри фолликулов. Эллипсоиды у этих животных достигают значительной величины. Они образованы довольно плотно расположенными стромальными клетками и волокнами и содержат сравнительно немного лимфоидных клеток. У грызунов артериолы с окружающими их эллипсоидами залегают, как правило, за пределами лимфатических фолликулов, они не так многочисленны, как у кошек и собак. Стромальные элементы в эллипсоидах грызунов располагаются рыхло из-за большого количества лимфоидных клеток и макрофагов. Сходное строение имеют эллипсоиды и в селезенке человека.

Структура красной пульпы, как и других функциональных зон селезенки и лимфатических узлов, зависит не только от видовой принадлежности, но и (в гораздо большей мере) от иммунологического статуса организма, который определяется видом и интенсивностью антигенного воздействия, характером и стадией иммунного ответа и индивидуальной реактивностью организма.

6

глава

МОРФОЛОГИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Формирование иммунологических реакций сопровождается не только определенными клеточными взаимодействиями и трансформациями, вызванными антигенным воздействием (гл. 1), но и структурными изменениями в соответствующих функциональных зонах периферических лимфоидных органов, характерными для каждого этапа иммунного ответа.

Изучение динамики антителообразования в процессе иммунного ответа, структуры и функциональных особенностей самих антителопродуцирующих клеток ведется на протяжении многих лет, и число работ, имеющих отношение к этой проблеме, очень велико. Подробный перечень соответствующих литературных источников и профессиональный их анализ приводится в работах Б. С. Утешева, В. А. Бабичева (1974), Н. В. Васильева (1975), А. Е. Гурвича (1978) и ряда других исследователей, что в известной мере облегчает нашу задачу. Поэтому ниже будут даны ссылки лишь на некоторые работы, касающиеся в основном морфологических изменений в самих лимфоидных органах.

Приводимые в этой главе собственные данные основаны на изучении селезенки и лимфатических узлов хлопковых крыс, иммунизированных оспенной вакциной, и кроликов, которым вводились эритроциты барана. Материал для морфологической обработки был любезно

предоставлен старшими научными сотрудниками Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии Л. В. Плениной и С. А. Орловой. Методика экспериментов описана в совместных работах (Л. В. Пленина и соавт., 1977; Н. А. Жарикова и соавт., 1979; А. И. Сыкало и соавт., 1979).

При обработке органов иммунизированных животных использованы лишь общегистологические и некоторые гистохимические методики, которые, конечно, нельзя считать вполне адекватными для изучения динамики иммунного ответа. Тем не менее в работе сделана попытка показать, что и по картинам, наблюдаемым на обычных гистологических препаратах, можно в определенной мере судить об иммунологическом статусе организма — обстоятельство весьма важное в практике повседневных патоморфологических исследований. Естественно, такие экстраполяции должны производиться обязательно с учетом представлений, принятых в современной клеточной иммунологии.

РАННИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИГЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Структурные изменения, наблюдаемые в начале иммунного ответа, в принципе сходны во всех периферических лимфоидных органах, но преимущественное вовлечение в иммунный ответ того или иного органа зависит от места внедрения (способа введения в эксперименте) антигена. Накожное и внутрикожное введение антигенов вызывает более ранний и сильный ответ в регионарных лимфатических узлах. В селезенку заносятся все антигены, попадающие в кровь. Иногда ее называют «полисинтетическим» органом (Helppar et al., 1975), ибо в ней вырабатываются антитела против всех бактерий, вирусов, многих простейших, различных токсинов, а возможно, и против освобождающихся аутоантигенов.

Внутрибрюшинное введение антигенов вначале вызывает изменения в селезенке, позднее происходит перераспределение лимфоцитов между лимфоидными органами и вовлечение в ответ лимфатических узлов. Антигены, попадающие *per os*, наибольшие изменения вызывают в лимфоидных элементах слизистой оболочки кишечника, а позже — в селезенке и лимфатических узлах, в

которых структурная перестройка более заметна при вторичном ответе.

Время, которое проходит с момента попадания антигена до начала клеточных взаимодействий, по-видимому, невелико. Так, для индукции бласттрансформации *in vitro* требуется 14-часовой контакт лимфоцитов с антигеном (Sharif, Böurrillon, 1975). Этот срок зависит и от вида антигена. На корпускулярные антигены ответ развивается быстрее, и начало клеточных взаимодействий определяется уже через несколько минут.

Как уже говорилось, антиген в большинстве случаев обрабатывается вначале макрофагами и доводится ими до антигенных детерминант, способных реагировать с рецепторами лимфоцитов.

Механизм воздействия антигена на лимфоциты недостаточно ясен. Предполагается, что в стимулированных клетках вовлекается в процесс комплекс мембранных поверхностных структур, происходит перераспределение рецепторов лимфоцитов. Связывание рецепторов с антигеном (специфическое звено) и воздействие на клетки ряда неспецифических факторов приводят к активации лимфоцитов, выделению ими ряда лимфокинов и клеточным взаимодействиям, обеспечивающим развитие реакций клеточного или гуморального иммунитета (гл. 1).

По-видимому, антигенное воздействие приводит в мобилизационное состояние, сопровождаемое выделением биологически активных веществ, не только клетки лимфоидного ряда. Зернистые лейкоциты также обладают этими свойствами: нейтрофилы, стимулированные антигеном, выделяют факторы, обеспечивающие хемотаксис эозинофилов и других клеток (König et al., 1976). Активность лимфокинов исследовалась, как уже говорилось, в основном в моделях *in vitro*. Однако изучение морфологии иммунного ответа позволяет думать об аналогичном их действии и в организме. Свидетельством тому служат события, развивающиеся в периферических лимфоидных органах вскоре после антигенной стимуляции.

Одним из ранних последствий антигенной стимуляции является усиление миграции лимфоцитов. Вследствие усиленного притока и блокирования их эмиграции число лимфоцитов в периферических лимфоидных органах в первые дни резко возрастает (Г. Ф. Максимова, 1972; Hall, 1974). Считают, что иммунизация приводит к се-

лективному исчезновению из циркуляции и оседанию в соответствующих органах антигенспецифических лимфоцитов. Полагают, что стимулированные Т-лимфоциты временно теряют способность к рециркуляции (Kogaska et al., 1975; В. В. Малайцев и соавт., 1976), фиксируясь в основном на поверхности макрофагов.

К ранним проявлениям реакции на антигенное воздействие относят также появление в лимфатических узлах и селезенке нейтрофилов, эозинофилов, массовую гибель лимфоцитов и часто активацию и гиперплазию «ретикуло-эндотелиальных» элементов (Н. В. Васильев, 1975). Появление значительного количества зернистых лейкоцитов можно объяснить отчасти и воздействием соответствующих медиаторов, выделяемых стимулированными лимфоцитами (сведения о других медиаторных системах организма приводятся в монографии Wiessman, 1974). Что касается массовой гибели лимфоцитов вплоть до полного исчезновения центров размножения в фолликулах (Ahlqvist et al., 1974), то в исследованных нами случаях таких картин не наблюдалось, вероятно, это характерно лишь для воздействия больших доз антигена, о чем свидетельствуют и данные Helpar et al. (1975).

За «гиперплазию ретикуло-эндотелиальных элементов» принимается, вероятно, изменение числа и структуры макрофагов. Как уже говорилось, антигенное воздействие вызывает резкое увеличение числа макрофагов в периферических лимфоидных органах. Это происходит и за счет притока их предшественников, и за счет деления макрофагов в самих лимфоидных органах (см. ил. к гл. 3). Часто встречаются макрофаги, содержащие иногда по 10—20 ядер и достигающие большой величины. Отчетливо выраженной пролиферации клеток стромы мы не наблюдали. Изменение числа и свойств макрофагов также можно в определенной мере связать с действием соответствующих медиаторов, выделяемых стимулированными лимфоцитами.

События, развивающиеся на последующих стадиях иммуногенеза, и некоторые органные особенности ранних этапов иммунологических реакций удобнее рассмотреть в разделах о селезенке и лимфатических узлах от-

СТРУКТУРА СЕЛЕЗЕНКИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Клеточные сдвиги на ранней стадии ответа

Антигены доставляются в селезенку кровью, постепенно большая часть их концентрируется в маргинальной зоне фолликулов, куда антигены поступают из синусов этой зоны или приносятся из красной пульпы на поверхности мигрирующих оттуда лимфоцитов (Veegman, Rooijen, 1975). Антигены, по мнению авторов, переносятся в виде комплекса с рецепторами В-лимфоцитов.

Наиболее ранние последствия антигенной стимуляции, как уже говорилось, выражаются в нарастании числа лимфоцитов, макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов.

Считают, что лимфоциты в селезенку выселяются из венозных синусов. Действительно, в исследованных нами случаях через 24 часа после иммунизации крыс оспенной вакциной в просвете синусов резко возросло число лимфоцитов. Они хорошо видны и в синусах красной пульпы, и маргинальной зоны. Кроме того, при иммунизации выявляются просветы сосудов, проходящих по ходу артериальных стволиков — пульпарных и центральных артерий. Они не всегда одинаково хорошо видны и более отчетливо прослеживаются, когда заполнены лимфоцитами. Хорошо контурируются эти сосуды при выраженной лимфопении (введение антилимфоцитарной сыворотки) и обнажении стромы фолликулов (рис. 49). Эритроциты в таких капиллярах никогда не были видны. Вероятно, это лимфатические капилляры. Правда, в большинстве исследований наличие лимфатических сосудов в пульпе селезенки отрицается. Однако в некоторых работах описываются лимфатические капилляры, идущие по ходу центральных артерий, обычно эти капилляры находятся в спавшемся состоянии, а после стимуляции заполняются лимфоцитами. Эти сосуды сравнивают с синусами паракортикальной зоны лимфатических узлов и считают, что по этим каналам выходят лимфоциты рециркулирующего пула (Доклад № 448 научной группы ВОЗ.— Женева, 1971).

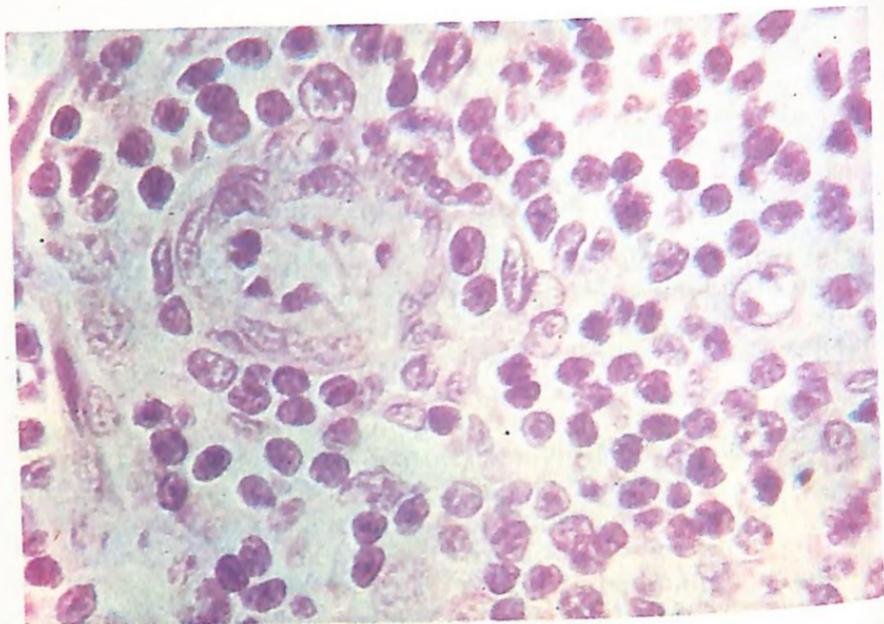


Рис. 49. Лимфатический капилляр в адвентиции центральной артерии. Селезенка кролика. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

Лимфоциты в просвете венозных синусов в большинстве своем являются морфологически однородной популяцией. Это мелкие клетки с хорошо структурированным ядром, в котором имеются грубые глыбки хроматина. Увеличивается число таких лимфоцитов и в красной пульпе. По морфологическим признакам их скорее всего можно отнести к Т-лимфоцитам.

В это же время возрастает в пульпе селезенки и количество зернистых лейкоцитов, нейтрофилов и в меньшей степени — эозинофилов. Нейтрофильная инфильтрация, особенно обильная в красной пульпе, несколько меньше выражена в маргинальной зоне. В мантийной и центральной частях фолликулов нейтрофилы почти не встречаются.

В случаях с обильной нейтрофильной инфильтрацией, сопровождающейся гибелью большого числа нейтрофилов, в местах их гибели появляется и большое количество макрофагов с фагоцитированными остатками погибших клеток (см. ил. к гл. 3).

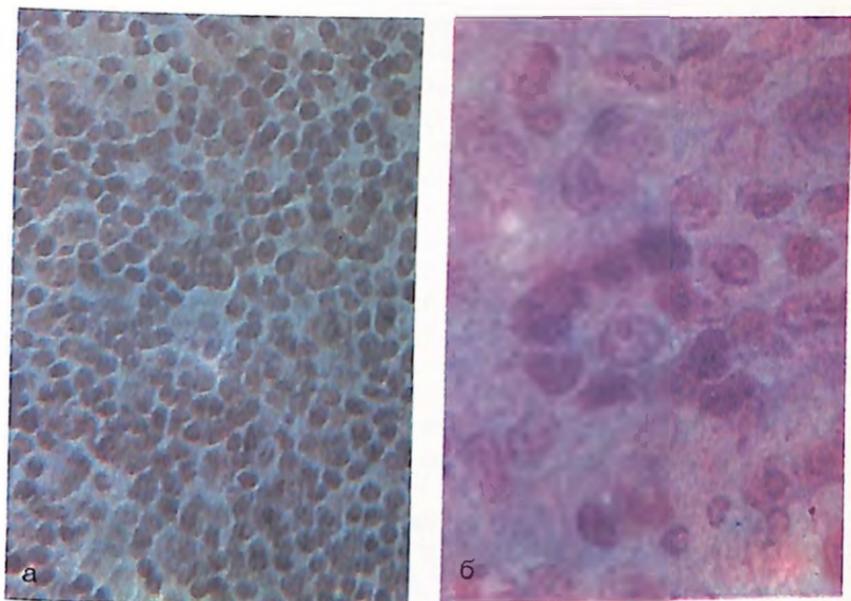


Рис. 50. Структура селезенки на ранних стадиях иммунного ответа. а — бласты в периаfterиальной зоне лимфатического фолликула селезенки крысы на 2-й день после иммунизации; б — скопление предшественников плазматических клеток вокруг макрофага в красной пульпе селезенки крысы на 5-й день после иммунизации. Гематоксилин-эозин. Ув.: а — 112, б — 700.

В тимусзависимых зонах (расположенных вокруг центральных артерий) на 2-й день после иммунизации хорошо заметны контакты лимфоцитов (преимущественно Т-клеток) с макрофагами, число которых возрастает во всех зонах. Контактующие клетки образуют фигуры в виде розеток, в центре которых находится макрофаг, а по окружности венчиком залегают лимфоциты.

В это время заметно (по сравнению с контрольными случаями) возрастает количество бластных форм лимфоцитов, что отмечено и в работах Helpar et al. (1975), М. Ф. Перевозчиковой (1976). Преимущественным местом локализации бластов на вторые сутки после иммунизации являются лимфоидные скопления по ходу пульпарных артерий, особенно в месте их перехода в центральные артерии и в окружении самих центральных артерий. В этих участках бласты образуют скопления (рис. 50, а), насчитывающие по 10—12 клеток в поле зрения (в нестимулированной селезенке — 3—5). В марги-

нальной зоне вдали от центральной артерии, в мантийном слое, центральных частях фолликулов и в красной пульпе число бластов также нарастает, но в меньшей степени, и располагаются они там поодиночке.

Базофильные бласты, локализующиеся вокруг центральных артерий, характеризуются большими размерами, крупным ядром с грубыми глыбками хроматина, резко базофильной цитоплазмой. Сопоставляя морфологические картины с характером клеточных дифференцировок, описанных при гуморальном иммунном ответе (гл. 1), можно сделать вывод, что бластные клетки в тимусзависимых зонах являются потомками стимулированных Т-лимфоцитов. Эти клетки могут выполнять роль хелперов (или прехелперов) В-лимфоцитов. Helpar et al. предполагают, что Т-бласты превращаются в хелперы после 1 или 2 циклов делений.

Место кооперативных взаимодействий Т- и В-лимфоцитов точно не установлено. Накапливается все больше данных (Helpar et al., 1975; М. Ф. Перевозчикова, 1976; Ewijk et al., 1977) о том, что скорее всего они осуществляются в периаартериальной области и прилежащем к ней участке маргинальной зоны. Действительно, на вторые сутки после иммунизации в зоне контакта лимфоцитов с макрофагами и в месте нахождения первых бластных клеток, кроме описанных выше мелких лимфоцитов, предположительно отнесенных к Т-популяции, всегда встречаются лимфоидные клетки, имеющие более крупные размеры и сравнительно мелкие глыбки хроматина в ядре. В соответствии с критериями, предложенными Ю. А. Уманским и соавт. и рядом других исследователей, их, вероятно, можно считать В-лимфоцитами.

Число лимфоидных клеток на вторые сутки иммунного ответа увеличивается не только в периаартериальных (тимусзависимых) областях, но и в В-зонах селезенки — в красной пульпе, где имеются и небольшие скопления зрелых и гибнущих плазматических клеток (последствие предшествующей стимуляции); в маргинальной зоне, в мантийном слое и в центрах размножения фолликулов. Последние во многих фолликулах находятся в стадии обратного развития. В этих участках селезенки также появляются бласты. Правда, их меньше, чем в тимусзависимых областях, и располагаются они, как правило, поодиночке. Создается впечатление, что они отличаются по

морфологии от клеток, отнесенных предположительно к Т-бластам, меньшими размерами, менее базофильной цитоплазмой и относительно мелкими глыбками хроматина в ядре — структура, более характерная для клеток В-популяции. Поэтому часть бластов в тимуснезависимых зонах селезенки следует, по-видимому, рассматривать уже как проплазмобласты. Это предположение, основанное, возможно, на довольно субъективной оценке полученных фактов, не противоречит данным ауторадиографических и серологических исследований (Helpar et al., 1975; Ewijk et al., 1977), авторы которых считают, что первые антителопродуцирующие клетки появляются уже на вторые сутки после иммунизации.

Пролиферативная активность лимфоидных клеток в начале иммунного ответа низка, и обнаружение в это время антителосинтезирующих клеток свидетельствует о том, что индукция антителообразования и пролиферативных свойств клеток не всегда происходит одновременно (Б. С. Утешев, В. А. Бабичев, 1974; К. А. Лебедев и соавт., 1976).

Судя по литературным данным (К. А. Лебедев, 1965; И. М. Пестова, 1974; Б. С. Утешев, В. А. Бабичев, 1974; Alford et al., 1975; Н. В. Васильев, 1975; Ewijk et al., 1977), количество антителопродуцирующих клеток нарастает начиная с 3-го дня, а максимум их наблюдается на 4—6-й день. Небольшие колебания в сроках объясняются применением разных видов антигенов, а также, как это будет видно из дальнейшего, и индивидуальными особенностями животных.

Морфологические проявления трансформации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки *in vivo* изучены мало. Поэтому мы приводим детальное описание структуры селезенки крыс на 5-, 10-, 14- и 21-й день после иммунизации.

Поскольку местом образования антителопродуцирующих клеток, опосредующих гуморальный иммунный ответ, является красная пульпа и события, развивающиеся в ней, предшествуют процессам формирования центров размножения, вначале описывается динамика структуры красной пульпы на разных стадиях иммунного ответа, а затем — морфологические изменения фолликулов.

Структурные изменения в красной пульпе

На пятые сутки в красной пульпе наблюдаются скопления лимфоидных клеток, большинство из которых характеризуется интенсивно окрашенным ядром. При детальном изучении этих скоплений удастся выделить в них несколько видов клеток. Своеобразным центром, вокруг которого располагаются лимфоидные клетки, являются макрофаги (рис. 50, б). Иногда они имеют очень большие размеры и несколько ядер.

Среди лимфоидных элементов преобладают относительно небольшие клетки с интенсивно окрашенным ядром, в котором заметны компактно расположенные нити. В некоторых клетках ядра имеют несколько большие размеры и более отчетливую «нитчатую» структуру, свойственную ядру в профазе. Иногда видны делящиеся клетки и в мета-, ана- и телофазе. Судя по небольшим размерам делящихся клеток, они относятся, вероятно, к группе описанных выше клеточных элементов с интенсивно окрашенными ядрами. Более крупные клетки типа плазмобластов или юных плазмочитов и их делящиеся формы встречаются редко.

Скорее всего описанные картины — проявление начальных этапов клеточных трансформаций В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки. Б. С. Утешев и В. А. Бабичев (1974) считают, что продукции антител предшествует интенсификация синтеза ДНК в клетках-предшественниках, обусловленная действием антигена. По-видимому, клетки с интенсивно окрашенными ядрами и являются ДНК-синтезирующими потомками стимулированных антигеном В-лимфоцитов. Возможно, что предшественниками ДНК-синтезирующих клеток служат не сами В-лимфоциты, а образовавшиеся из них бласты, как об этом пишут и Nelrар, и Ewijk et al. Это тем более вероятно, что на вторые сутки после иммунизации число бластов в красной пульпе было больше, чем в описываемые сроки.

Наиболее выраженный синтез ДНК, по данным Б. С. Утешева и В. А. Бабичева, отмечается на 3—4-е сутки после введения антигена (эритроцитов барана), так что наблюдавшиеся нами картины и по срокам соответствуют этому процессу. Возможно, пик синтеза ДНК

в селезенке крыс, исследованных на 5-е сутки, уже и прошел, так как в скоплениях «темных» клеток было довольно много делящихся. Б. С. Утешев и В. А. Бабичев считают, что предшественники плазматических клеток проходят 10—20 митозов, прежде чем образуется достаточное количество антителообразующих клеток.

Наличие большого числа макрофагов и тесные контакты с ними предшественников плазматических клеток говорят о том, что взаимодействие макрофагов и лимфоцитов необходимо не только в момент инициации иммунного ответа. Описанные морфологические картины подкрепляют полученные *in vitro* данные о том, что макрофаги выделяют факторы, влияющие на синтез ДНК в потомках стимулированных В-лимфоцитов, который наблюдался только в клетках, контактирующих с макрофагами (Braendstrup et al., 1976).

Описанные явления не у всех животных были развиты в одинаковой степени, что свидетельствует об индивидуальных особенностях иммунологической реактивности.

На четырнадцатые сутки иммунного ответа в красной пульпе наблюдались скопления плазматических клеток, находящихся на разных стадиях созревания.

В отличие от ранних сроков (пятые сутки), когда преобладали мелкие «темные» клетки-предшественники и митозы отмечались преимущественно в них, на 14-й день основную массу антителопродуцирующих элементов составляли юные плазматические клетки, среди которых было много делящихся. Создается впечатление, что в это время плазматические клетки образуются из предшественников уже более зрелых, прошедших предварительно несколько циклов делений, по сравнению с предшественниками на 5-й день после иммунизации. В описываемые сроки также имели место тесные контакты плазматических клеток с макрофагами.

Степень выраженности и характер процессов, происходящих в красной пульпе после иммунизации, зависят от количества введенного антигена. Это подтверждают результаты исследования селезенки крыс, которым по условиям эксперимента вводилась не оспенная вакцина, а пятикратная доза нормального глобулина. Красная пульпа селезенки этих животных на 10-й день после последнего введения антигена была буквально нафарширована гнездами, состоящими из плазматических клеток

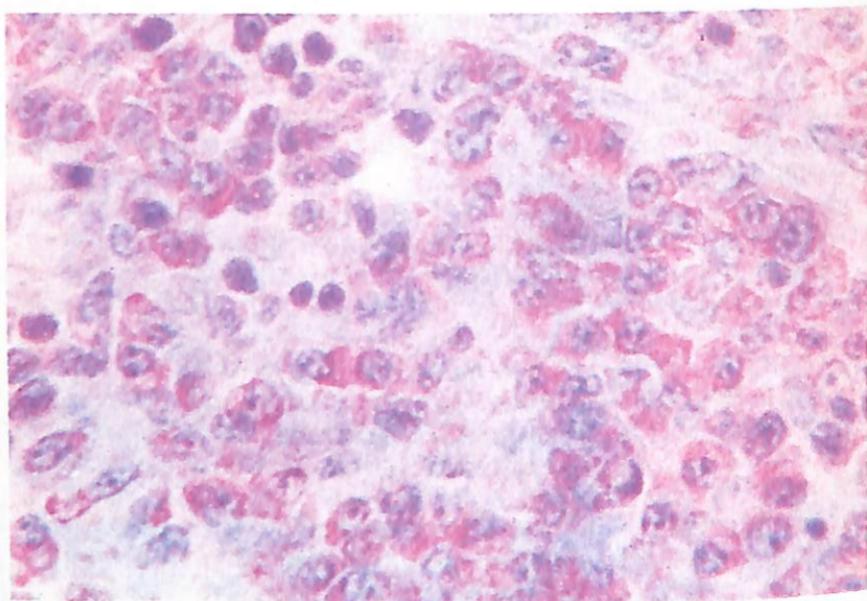


Рис. 51. Красная пульпа селезенки крысы на 10-й день после иммунизации большими дозами антигена. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

на самых разных стадиях созревания — от мелких предшественников с интенсивно окрашенными ядрами (которые описаны на пятые сутки) до юных и зрелых плазматических клеток (рис. 51).

На двадцать первые сутки после введения оспенной вакцины в клеточных скоплениях красной пульпы преобладали более зрелые плазматические клетки, встречались и гибнущие плазмоциты. При введении больших доз антигена и на двадцать первые сутки наблюдалось довольно большое количество молодых и делирующихся плазматических клеток.

Во многих работах (К. А. Лебедев, 1965; И. М. Петрова, Н. А. Александрова, 1974; Thorbecke et al., 1974; Shmuter, 1975) отмечается несколько пиков образования антителопродуцирующих клеток: первый — на 4—5-й день, второй — на 9—10-й день, а иногда нарастание числа плазматических клеток может продолжаться и позже.

Титры антител, судя по литературным данным, достигают максимальных величин на 10-й день, затем несколько

ко снижаются и вновь нарастают к 14—16-му дню (Gordon, 1974; Shmuter, 1975).

Цикличность иммунного ответа объясняют выработкой различных классов иммуноглобулинов. Что касается их характера, то имеются сведения, что в начале иммунного ответа продуцируются Ig M, а с 6—8-го дня появляются Ig G, титр которых постепенно нарастает (Gordon, 1974; Harris, Harris, 1975; Nossal, 1975; Günther, 1976; Press et al., 1976). Поздние пики антителообразования связывают уже с дифференцировкой клеток памяти (Ahlqvist et al., 1974; Vuerki et al., 1974; Romano et al., 1975; С. Б. Першин и соавт., 1977). Морфологические картины, наблюдаемые в красной пульпе на 14—21-й день, также говорят об изменении характера процессов, сопровождающих образование плазматических клеток, по сравнению с начальными стадиями иммунного ответа.

Образование клеток памяти, по современным представлениям, связано с формированием центров размножения фолликулов, морфология которых на протяжении иммунного ответа, естественно, изменяется.

Динамика структуры лимфатических фолликулов

Формирование центров размножения в селезенке начинается, по данным большинства исследователей, с 3—5-го дня после иммунизации, в дальнейшем в них происходит пролиферация клеток, ведущая к увеличению размеров центра размножения и формированию остальных зон фолликула — «Строение селезенки» (лимфоидные фолликулы).

Через 5 дней после иммунизации оспенной вакциной в селезенке крыс начинается формирование центров размножения во многих фолликулах. Центры размножения в это время имеют характерный вид: в них четко различаются 2 зоны. Более темная зона граничит с центральной артерией, более светлая лежит ближе к наружной части фолликула (рис. 52). Светлая зона — это остаток бывшего, запустевшего центра размножения. Светлую окраску этой зоне придает обнаженная строма фолликула. Темная зона состоит из плотно прилежащих друг к другу бластных клеток, которые тесно контактируют с макрофагами. В макрофагах много темных телец,

остатков разрушенных клеток. Бласты не только тесно прилежат к стенке центральной артерии, но и окружают ее. Во всех фолликулах формирование центра размножения начинается именно с этой области (рис. 46). Известно, что для формирования центров размножения необходимо наличие не только В-, но и Т-лимфоцитов (Nieuwenhuis, Kenning, 1974; Okuyama et al., 1976). По-видимому, в периартериальной зоне и осуществляются взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, а также, вероятно, и макрофагов, количество которых в это время увеличивается.

Следует отметить совершенно различный характер процессов, происходящих на пятые сутки в красной пульпе и центрах размножения. В последних наблюдается довольно однородная картина: в темной зоне (а она и является зачатком развивающегося центра размножения) преобладают бласты, лишь несколько отличающиеся друг от друга по размерам. Часть из них митотически делится. Мелких клеток с интенсивно окрашенным ядром, которые являются предшественниками пролиферирующих клеток в красной пульпе, в центрах размножения нет.

Следовательно, если в центрах размножения действительно образуются клетки памяти, то процесс их образования можно представить следующим образом: В-лимфоциты, поступающие из рециркулирующего пула (V_1 -клетки — по Nieuwenhuis, Kenning), вступают в кооперативные взаимодействия с Т-лимфоцитами и макрофагами в периартериальной области. Т-лимфоциты, по-видимому, предварительно подвергаются бласттрансформации. Стимулированные В-лимфоциты также превращаются в бласты, потомки которых делятся максимум 1—2 раза и дифференцируются в малые лимфоциты (V_2 -клетки — по Nieuwenhuis, Kenning), которые, вероятно, следует считать клетками В-памяти. Концентрации и задержке В-лимфоцитов в центрах размножения, как известно, способствуют антитела, образовавшиеся в красной пульпе в более ранние сроки и удерживаемые рецепторами «дендритных макрофагов». Антиген, находящийся в комплексе с этими антителами, сравнительно долго персистирует в центрах размножения, стимулируя образование все новых порций клеток памяти (Ahlqvist et al., 1974; Buerki et al., 1974; Gordon, 1974; Humphrey, 1976).

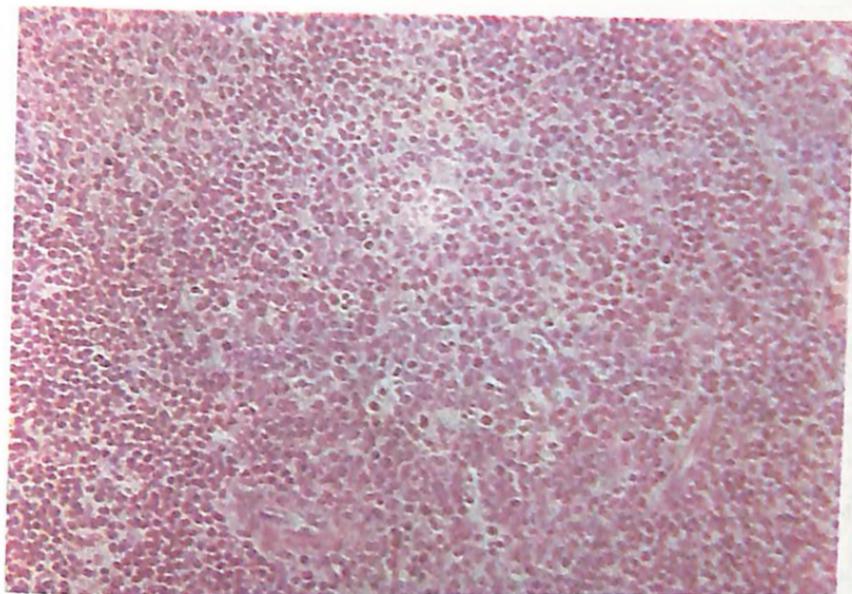


Рис. 52. Строение лимфатического фолликула селезенки на 5-й день после иммунизации оспенной вакциной. Гематоксилин-эозин. Ув. 112.

В фолликулах предшественники клеток памяти (В₁-лимфоциты) располагаются, вероятно, в маргинальной зоне, так как в процессе формирования центра размножения, когда там происходит дифференцировка клеток памяти, объем маргинальной зоны несколько уменьшается. Наиболее чувствительна эта зона и в случае введения очень больших доз антигена, когда может наблюдаться полное ее опустошение.

На 14-й день после иммунизации оспенной вакциной фолликулы и центры размножения в них хорошо развиты. В фолликулах отчетливо заметны все зоны, в том числе и маргинальная. Центры размножения содержат много бластных клеток, встречаются и делящиеся клетки, однако их меньше, чем на 5-й день. По сравнению с ранними сроками бросается в глаза низкое содержание Т-лимфоцитов во всех функциональных зонах. Преобладают более крупные лимфоциты с дисперсным расположением хроматина в ядрах. Вероятно, это и естественно, так как, согласно иммунологическим исследова-

ниям, через 14 дней после иммунизации в селезенке резко возрастает число В-клеток памяти, тогда как в первые дни (кроме возросшей иммиграции Т-лимфоцитов) увеличивается и количество Т-клеток памяти (Romano et al., 1975).

При пятикратном введении нормального глобулина размеры фолликулов возрастали в 2—3 раза по сравнению с их величиной в те же сроки после иммунизации оспенной вакциной. Плазматические клетки в таких случаях наблюдались в большом количестве не только в красной пульпе, но и в маргинальной зоне фолликулов и даже в периартериальных тимусзависимых зонах.

На двадцать первые сутки при введении обычных доз антигена строение селезенки мало отличалось от структуры ее у контрольных крыс. При введении больших доз антигена на двадцать первые сутки отмечались активные центры размножения с большим количеством бластов и делящихся клеток, с макрофагами, содержащими в цитоплазме большое число фагоцитированных частиц.

Более поздними наблюдениями над иммунизированными крысами мы не располагаем. У кроликов на 30-й день после иммунизации эритроцитами барана отмечалась очень пестрая картина. У одних часто обнаруживались запустевшие фолликулы с обнаженной стромой, имели место склеротические изменения. У других наряду с запустевшими центрами размножения были признаки вновь развивающихся иммунных процессов: появление большого числа Т-лимфоцитов, тесные контакты их с макрофагами, гибель лимфоцитов, нейтрофильная инфильтрация.

О сроках существования центров размножения, как и о продолжительности иммунного ответа вообще, однозначных сведений нет и, по всей вероятности, не может быть, так как эти показатели связаны с очень многими причинами. Б. С. Утешев и В. А. Бабичев считают, что амплитуда иммунного ответа зависит от вида и дозы антигена, а также в значительной мере и от генотипа организма. Такие же данные приводит и Г. В. Коровкина и соавт. (1976). У различных видов животных имеется различное число предшественников к одному и тому же виду антигена, с другой стороны, у каждого вида животных существует неодинаковое число предшественников

к различным антигенам. Кроме того, по данным Б. С. Утешева и В. А. Бабичева, в обычных условиях при введении оптимальной дозы антигена в иммунном ответе принимает участие лишь 5—10% пула клеток-предшественников, и весь иммунологический потенциал организма в обычных иммунологических ситуациях вряд ли полностью исчерпывается.

При вторичном иммунном ответе все события развиваются быстрее, сроки различных фаз сдвигаются на 2—3 дня (Gordon, 1974; Humphrey, 1976). Антиген быстро локализуется на поверхности «дендритных макрофагов» при помощи антител, образовавшихся в процессе первичного ответа. Это облегчает его контакты с комплементарными к этому антигену лимфоцитами. По-видимому, такие же события разыгрываются и на поздних стадиях первичного ответа, так что каждая иммунная реакция, особенно на большие дозы антигена, характеризуется чертами и первичного, и вторичного ответа. Это наблюдается в селезенке и при «естественной» полнантигенной стимуляции, только степень выраженности иммунных процессов при этом, естественно, меньшая, чем при искусственной иммунизации.

Степень выраженности вторичного ответа зависит от дозы антигена при его первичном введении: чем больше эта доза, тем дольше циркулируют в крови антитела, тем больше их титр при вторичном ответе (Mates, 1975).

Кроме того, продолжительность и интенсивность иммунного ответа связаны еще с целым рядом факторов, регулирующих иммунный ответ (П. Ивани, Н. К. Егоров, 1975; Р. В. Петров, 1976; Э. И. Пантелеев и соавт., 1978).

ДИНАМИКА СТРУКТУРЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ГУМОРАЛЬНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Основным органом, обеспечивающим гуморальные иммунные реакции, является селезенка. Однако и в лимфатических узлах последовательные этапы формирования гуморального ответа прослеживаются достаточно четко.

Как и в селезенке, наиболее ранние изменения здесь выражаются в усиленной иммиграции лимфоцитов, уве-

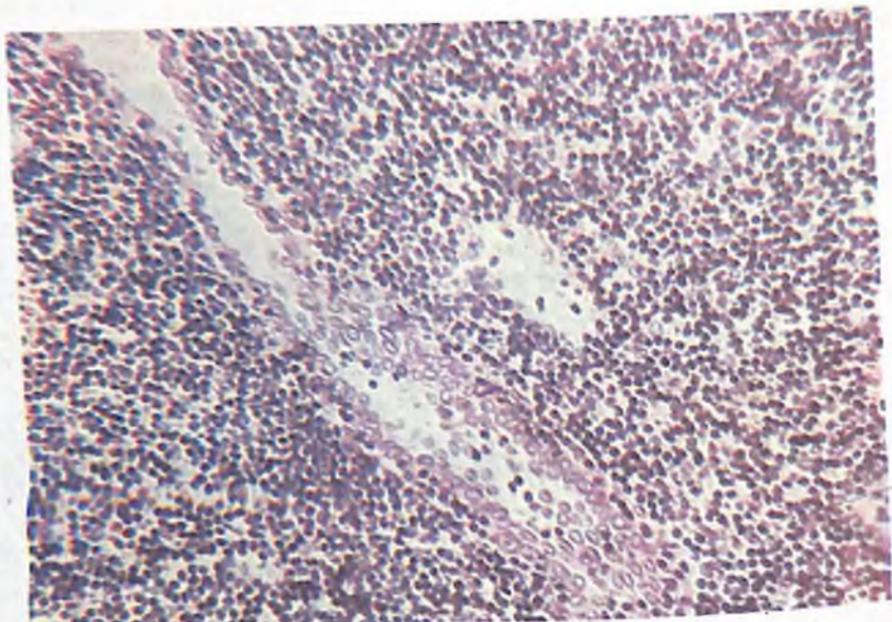


Рис. 53. Паракортикальная зона лимфатического узла в первые дни после иммунизации. Вселение лимфоцитов, контакты их с макрофагами. Гематоксилин-эозин. Ув. 280.

личении количества макрофагов и образовании тесных контактов лимфоидных клеток и макрофагов.

Лимфоциты в лимфатические узлы вселяются двояким путем: через стенку лежащих в паракортикальной зоне посткапиллярных венул из крови и с лимфой, приносимой лимфатическими сосудами. Большинство исследователей полагает, что основным путем миграции лимфоцитов в узлы является гематогенный путь. Sainte-Marie (1975), в чьих работах вопрос рециркуляции лимфоцитов изучен особенно тщательно, считает, что основной путь вселения лимфоцитов в узлы — лимфатические сосуды. Судя по морфологическим картинам, наблюдаемым в лимфатических узлах хлопковых крыс на вторые сутки после иммунизации оспенной вакциной, вселение лимфоцитов идет и тем и другим путем, так как число их возрастает и в просвете посткапиллярных венул (рис. 53), и в приносящих лимфатических сосудах, и в синусах узла. Возрастает количество малых лимфоцитов и в паракортикальной зоне, и в мозговых тяжах, и в фолликулах.

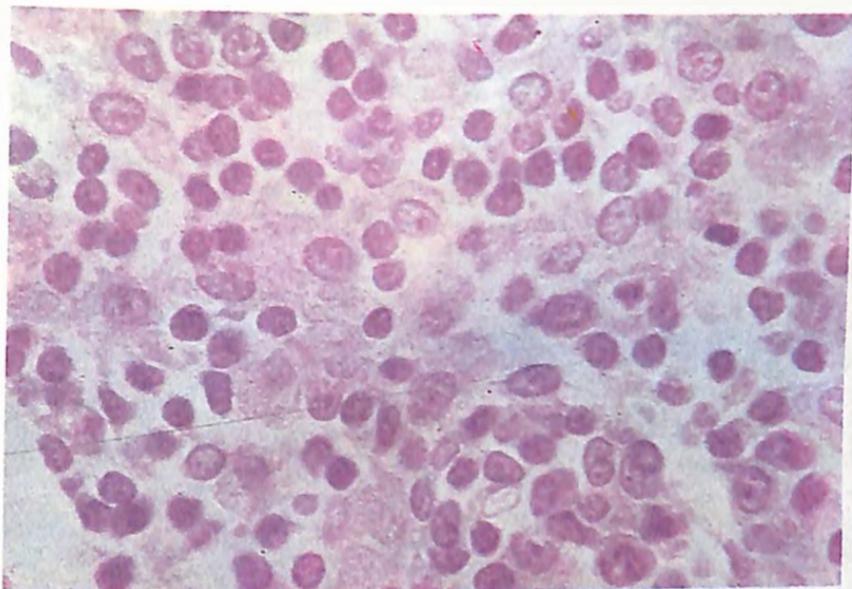


Рис. 54. Увеличение числа лимфоцитов и макрофагов в синусах паракортикальной зоны лимфатического узла крысы на 2-й день после иммунизации. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

Вселяющиеся клетки сходны с лимфоцитами, иммигрирующими в это время и в селезенку, то есть большинство этих лимфоцитов относится, по-видимому, к Т-пуляции.

Через 24 часа после иммунизации контакты лимфоцитов с макрофагами особенно наглядны в синусах лимфатических узлов. В более узких синусах, краевом и промежуточных, макрофаги образуют сплошные поля, разделенные лишь цепочками лимфоцитов (см. ил. к гл. 3 и рис. 54). Вокруг каждого макрофага располагается в плоскости среза по 10—12 лимфоцитов. В синусах мозгового вещества границы макрофагов заметны лучше, видны контакты лимфоцитов как с телом, так и с отростками макрофага (рис. 9).

В паракортикальной зоне контактирующие клетки имеют вид розеток, в центре которых лежат макрофаги. Характерно, что большинство макрофагов отличается очень большими размерами, намного превышающими объем макрофагов в нестимулированных органах, по-ви-

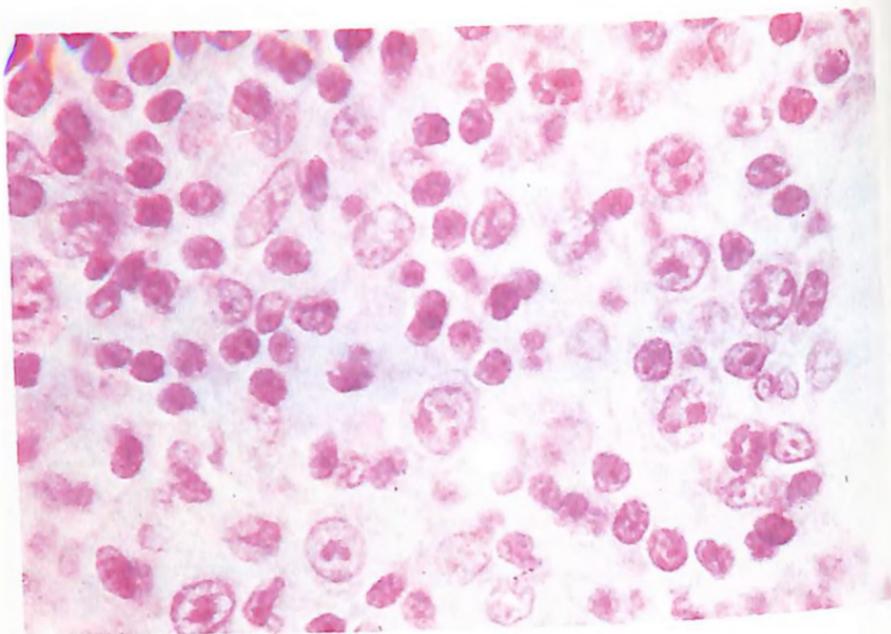


Рис. 55. Скопление бластов в паракортикальной зоне на границе с мозговыми тяжами. Лимфатический узел крысы, вторые сутки после иммунизации. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

димому, это своеобразная рабочая гипертрофия, увеличивающая площадь контактов. Часто заметны делящиеся, а также многоядерные макрофаги. Вероятно, образование многоядерных макрофагов можно объяснить действием выделяемых стимулированными лимфоцитами лимфокинов, среди которых есть и факторы, вызывающие агрегацию и слияние макрофагов (Parks, Weiser, 1975).

Меняются в это время и объемные соотношения функциональных зон за счет расширения паракортикальной области. Наряду с увеличением числа малых лимфоцитов в ней резко возрастает и количество базофильных бластов, которые концентрируются на границе с мозговыми тяжами (рис. 55).

Активной пролиферации лимфоидных клеток, в том числе и бластов, в паракортикальной зоне не наблюдается. Создается впечатление, что бласты из паракортикальной зоны смещаются в прилежащие мозговые тяжи (рис. 56), которые сравнительно бедны клеточными эле-

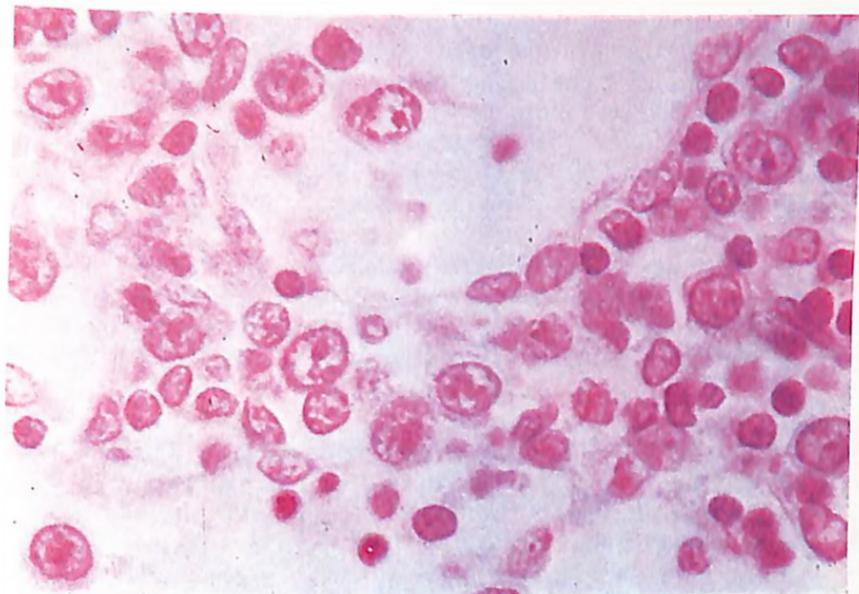


Рис. 56. Бласты в мозговых тяжах лимфатического узла крысы. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

ментами. Особенно это заметно в мозговых тяжах центральных частей узла. Правда, количество клеток в мозговых тяжах зависит от влияния предшествующей антигенной стимуляции. Иногда в них находится довольно большое число плазматических клеток, в основном зрелых и гибнущих.

Что касается функциональной принадлежности описанных базофильных бластов, то среди них есть, вероятно, и Т-бласты, обеспечивающие в дальнейшем кооперацию с В-клетками, и бласты, превращающиеся в Т-клетки памяти, и бласты — предшественники плазматических клеток.

Структура центров размножения в большинстве фолликулов свидетельствует о том, что пик событий, вызванных предшествующей антигенной стимуляцией, в них уже прошел. Видны гибнущие лимфоидные клетки, активные макрофаги.

На пятые сутки после иммунизации объем паракортикальной зоны несколько уменьшается и центр

событий переносится в тимуснезависимые зоны. В мозговых тяжах, которые значительно утолщаются, идет пролиферация и созревание плазматических клеток. Преобладают молодые формы плазмоцитов, которые считаются наиболее активными продуцентами антител (И. М. Пестова, 1976). Как и в селезенке, среди предшественников плазматических клеток всегда лежат тесно контактирующие с ними макрофаги.

В отличие от селезенки в мозговых тяжах лимфатических узлов не наблюдается большого количества мелких ДНК-синтезирующих предшественников плазматических клеток. Проллиферирующие клеточные элементы имеют вид плазмобластов и юных плазмоцитов.

На пятые сутки активируются и лимфоидные фолликулы. Со стороны, обращенной к паракортикальной зоне, в них формируются новые центры размножения. Эта область фолликула состоит из плотно упакованных бластов, среди которых довольно много делящихся.

Наружная часть фолликула, как и в селезенке, более светлая, так как там пока сравнительно мало лимфоидных клеток и располагаются в основном макрофаги и клетки стромы. Судя по литературным данным (Ahlqvist et al., 1974; Vuerki et al., 1974; Humphrey, 1976), центры размножения в фолликулах лимфатических узлов достигают стадии расцвета к 7—10-му дню. В их образовании, как и в селезенке, важную роль играют «дендритные макрофаги» с адсорбированными на их поверхности комплексами антитело — антиген. Авторы некоторых работ (Ahlqvist et al.) считают, что «дендритные макрофаги» имеются на всей территории лимфатического узла, и объясняют этим возможность формирования фолликулов не только в кортикальном слое, но и в других участках органа.

К концу 2-й недели (четырнадцать сутки) резко утолщаются мозговые тяжи. В мозговых тяжах в это время преобладают клетки плазматического ряда, контактирующие, как и в красной пульпе селезенки, с макрофагами. По сравнению с более ранними сроками повышается удельный вес зрелых плазматических клеток, но еще довольно много молодых форм и делящихся клеток плазматического ряда.

При введении животным больших доз антигена весь узел в это время как бы трансформируется в В-зону.

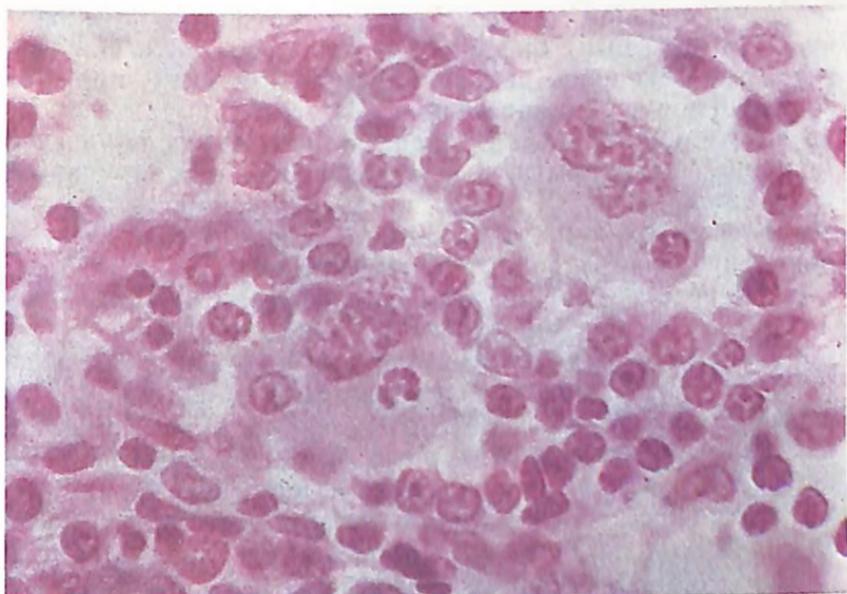


Рис. 57. Мозговые тяжи лимфатического узла крысы на поздних стадиях иммунного ответа. Гематоксилин-эозин. Ув. 448.

Большую часть узла занимают мозговые тяжи, особенно толстые на месте бывшей паракортикальной зоны. В тяжах идет активный процесс пролиферации предшественников и созревания плазматических клеток. Эти картины расценивают как полное «исчезновение» паракортикальной зоны (Ahlqvist et al., 1974; Kelly, 1975).

В лимфоидных фолликулах на четырнадцатые сутки после иммунизации средними дозами антигена хорошо выражены все зоны, довольно активны центры размножения. При введении больших доз антигена лимфоидные фолликулы в отличие от селезенки не достигают больших размеров — основные события в этих условиях разыгрываются в мозговых тяжах.

Через 3 недели после иммунизации оспенной вакциной восстанавливается прежний вид паракортикальной зоны. В некоторых фолликулах центры размножения подвергаются обратному развитию. В мозговых тяжах преобладают зрелые плазматические клетки, среди них много гибнущих, в них встречаются тельца Рус-

селя. Уменьшается и количество макрофагов. У животных, которым были введены большие дозы антигена (пятикратное введение нормального глобулина), прежние соотношения функциональных зон к 21-му дню иногда не восстанавливались. В ряде случаев наблюдалось замещение части лимфатического узла жировой тканью. Этот процесс часто сопровождался нейтрофильной и эозинофильной инфильтрацией, активацией макрофагов, появлением среди них гигантских форм (рис. 57). Деструктивные изменения лимфатических узлов с последующим замещением жировой тканью, вплоть до полного исчезновения узлов, описаны и при бурно протекающих патологических состояниях (Ahlqvist et al., 1974).

Таким образом, структурные изменения в лимфатических узлах при гуморальном иммунном ответе в принципе сходны с событиями, протекающими в селезенке. Отличия заключаются в степени выраженности продукции антителообразующих клеток.

По-видимому, это связано с тем, что основным органом, обеспечивающим реакции гуморального иммунитета, служит селезенка.

При клеточном иммунном ответе структурные изменения наиболее выражены в лимфатических узлах. Описание процессов, сопровождающих реакции клеточного иммунитета, приведено в работах Д. П. Линднер и соавт. (1973), А. К. Русиной (1973), В. В. Серова и Л. В. Кактурского (1973), Gordon (1974), В. Г. Ковалевского (1975), И. Н. Кокорина и М. А. Фроловой (1976), Оное Kazunori (1976), Э. А. Бадриевой (1977).

ПРОБЛЕМА
СТРОМЫ КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ
И МИКРООКРУЖЕНИЯ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК
(Дискуссия)

Значение исследований многих аспектов гистофизиологии периферических органов лимфоидной системы не ограничивается рамками проблем, касающихся только самих этих органов. Так, изучение процесса становления их структурных компонентов в эмбриогенезе, изучение морфологии селезенки и лимфатических узлов в постнатальном периоде в обычных условиях, а также при антигенной стимуляции и других экспериментальных воздействиях проливает свет на весьма запутанный вопрос о гистогенетических отношениях и в других органах кроветворной системы, и в значительной мере в системе тканей внутренней среды вообще.

Пожалуй, одной из наиболее важных проблем в этом плане является проблема тканевой принадлежности элементов, образующих строму кроветворных и лимфоидных органов, и структур, формирующих микроокружение для лимфоцитов и других клеток гемопоэтического ряда. От решения этих вопросов во многом зависит понимание механизмов клеточных взаимодействий в иммуногенезе и в кроветворных процессах. Учитывая значимость проблемы гистогенетических отношений в органах иммунной и кроветворной системы и тот понятийный и терминологический хаос, который царит по этим вопросам в литературе, — обсуждение их мы вынесли в специальную главу.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О СТРОМЕ ЛИМФОИДНЫХ И КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ

Появление новых концепций о стволовых кроветворных предшественниках, о происхождении и функции лимфоцитов и их потомков — плазматических клеток поколебало традиционные представления о гистофизиологии ретикулярной ткани и «ретикулярных» клеток, образующих, по существующим воззрениям, строму лимфоидных и кроветворных органов. Представление о «системе мононуклеарных фагоцитов», казалось бы, должно было окончательно развеять заблуждения, связанные с учением о «ретикуло-эндотелиальной системе».

Однако традиционные взгляды пустили настолько глубокие корни, что даже в самых последних, в том числе и обобщающих, работах они еще широко используются для трактовки результатов морфологических и патоморфологических исследований. Состояние вопроса достаточно подробно освещено в обзорах Р. Д. Штерна (1976), В. И. Старостина и Т. В. Мичуриной (1977).

Упорядочение представлений о природе и функции стромальных клеток, об их гистогенетических отношениях с остальными клеточными элементами органов иммунной и кроветворной системы имеет далеко не академический интерес. С решением этой проблемы во многом связана и перспектива создания единой клинко-морфологической классификации заболеваний лимфоидных и кроветворных органов. Достаточно сказать, что к настоящему времени число классификаций только опухолевых поражений этих органов приближается к сотне (по данным Р. Д. Штерна, к 1962 году их насчитывалось уже более 70), и надеяться на существенный прогресс в решении этой проблемы, по-видимому, иллюзорно до тех пор, пока не изменится сам подход к ее решению. А для этого, на наш взгляд, прежде всего необходимо разобратся в причинах, породивших сложившуюся в этой области знаний путаницу. Это облегчило бы и отказ от существующих заблуждений и в известной мере устранило бы почву для появления новых. С этой целью, вероятно, будет целесообразным проследить — с позиций современных теоретических концепций — основные этапы формирования самих представлений о гистофизиологии стромы кроветворных органов.

Сейчас уже очевидно, что с самого начала они базировались на целом ряде мало обоснованных допущений и просто заблуждений.

Так, само выделение стромы селезенки, лимфатических узлов и красного костного мозга в отдельную (в отличие от стромы других органов) разновидность тканей внутренней среды, «ретикулярную», основывалось на чисто формальном признаке — форме клеток, тинкториальных свойствах и расположении волокон. Но уже сам факт выделения определил особый подход к изучению этих участков соединительнотканного остова организма.

Это обстоятельство сыграло, конечно, положительную роль и способствовало накоплению фактического материала в столь важной области морфологии. Но ограниченность методических возможностей того времени и, естественно, отсутствие соответствующей методологической основы привели к неверной интерпретации полученных фактов и переносу свойств, присущих свободным клеточным элементам, на стромальные клетки, тем более что выделение «ретикулярной ткани» в отдельную разновидность как бы предопределяло наличие каких-то особенностей этих клеток. Так возникли заблуждения о плюрипотентности стромальных клеток кроветворных органов, о способности их к фагоцитозу, превращению в блуждающие клетки и т. п.

С формированием (1909—1924 гг.) концепции о «ретикуло-эндотелиальной системе», куда были отнесены и «ретикулярные» клетки, многие из этих заблуждений были в своем роде узаконены. К тому же к ним прибавились и новые — о принадлежности к фагоцитам эндотелия синусов лимфатических узлов и синусоидных капилляров кроветворных и некоторых других органов. Это учение, как известно, почти безраздельно господствовало в течение полувека. Однако здесь, по-видимому, будет уместным напомнить об отношении к нему наиболее авторитетных специалистов в области изучения тканей внутренней среды. А. А. Максимов, по свидетельству А. А. Заварзина (Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. — М.—Л., 1947, с. 87), относился к этой концепции «...также очень осторожно, чтобы не сказать отрицательно...» Позиция самого А. А. Заварзина была еще более негативной. Главным изъяном нового в то время учения он считал искус-

ственность объединения в единую систему совершенно разных клеток лишь на том основании, что они способны накапливать коллоидные красители. Как совершенно справедливо полагал А. А. Заварзин, «...свойством накапливать красители в зернистой форме обладают все живые клетки вообще и что эта способность характеризует их живое состояние» (там же, с. 74), но проявляется в разных клетках в разной степени. Другими же общими признаками клетки, объединявшиеся в эту «систему», по мнению А. А. Заварзина, не обладали, а каждая из них была «...своеобразно дифференцированными и с достаточно ограниченными потенциями» (там же, с. 80). Само же учение о «ретикуло-эндотелиальной системе» А. А. Заварзин рассматривал как «...наиболее яркий пример... расхождения между исследованиями и теоретическими построениями медицины и биологии...» (там же, с. 68).

К аргументам А. А. Заварзина остается добавить только то, что их справедливость полностью подтвердилась. Этому прежде всего способствовало создание современной цитофизиологии макрофагов. Благодаря их роли в иммунных процессах макрофаги оказались в фокусе многочисленных иммунологических исследований и изучены поэтому гораздо лучше других клеток, объединенных в «ретикуло-эндотелиальную систему». В настоящее время на основании многократно подтвержденных экспериментальных исследований можно утверждать, что макрофаги — это потомки вселяющихся из кровеносного русла моноцитов, и поэтому для «ретикулярной ткани» они являются клетками пришлыми. Следовательно, макрофаги не могут рассматриваться в качестве стромальных элементов (в традиционном понимании этого слова). Наличие таких специфических функциональных признаков, как способность к активному фаго- и пиноцитозу, прилипаемость к стеклу, наличие рецепторов для определенных фрагментов иммуноглобулинов и некоторых компонентов комплемента, позволило отнести макрофаги кроветворных органов к «системе мононуклеарных фагоцитов» (Furth et al., 1973). Ни эндотелий синусов лимфулярные» стромальные клетки, не обладающие такими свойствами, в эту систему включены не были.

В связи со сказанным следует остановиться на понятии о так называемых «факультативных фагоцитах», поскольку этот явно неудачный термин иногда еще встречается в некоторых работах. Применяют его к фибробластам, эндотелию капилляров кроветворных органов и некоторым другим клеткам. Выше уже говорилось о том, что способность к фагоцитозу — неотъемлемое свойство любой живой клетки. Естественно поэтому, что при повышении концентрации каких-то веществ в окружающей среде они могут накапливаться и в цитоплазме не только макрофагов, но и эндотелиальных клеток, и фибробластов, и других клеточных элементов. Однако это ни в коей мере не дает оснований относить их к таким специализированным клеткам, как макрофаги, в которых в процессе филогенеза выработались определенные качества (особые свойства клеточной мембраны, наличие рецепторов, выраженный лизосомальный аппарат, переваривающий поглощенный материал, и т. п.), обеспечивающие выполнение их многогранной функции в иммунных и кроветворных процессах.

Таким образом, согласно концепции о «мононуклеарных фагоцитах», оказалось, что под безликим термином «ретикулоэндотелиоциты» скрывалось 3 вида клеток — макрофаги, эндотелиальные и «ретикулярные» клетки. Генез макрофагов, как отмечалось выше, уже установлен. Эндотелий синусов имеет ту же природу, что и выстилка других сосудов, о чем свидетельствуют и собственные наблюдения, и данные литературы (Furth et al., 1973; Luk et al., 1973; Nopajagunsi et al., 1974; Л. В. Четвертакова, 1976; Fogkert et al., 1977). Что же касается проблемы «ретикулярных» клеток, то она все еще далека от решения, несмотря на то, что многие заблуждения относительно цитофизиологии клеточных элементов, которые носят такое название, уже рассеялись.

Действительно, учение о стволовых кроветворных клетках, о природе лимфоцитов и их потомков, о происхождении макрофагов показало, что традиционные представления о плюрипотентности «ретикулярных» клеток, «ретикулярной активности» клеток не осталось ничего кроме роли стромальных элементов. В некоторых работах (А. Я. Фриденштейн, 1974; Р. Д. Штерн, 1976; В. И. Старостин, Т. В. Мичурина, 1977; И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн,

1977) они так и квалифицируются. Казалось бы, все поставлено на свои места. Тем не менее даже такой важный шаг в пересмотре представлений о «ретикулярных» клетках, как низведение их до роли только стромальных элементов (ответственных, по мнению многих исследователей, и за создание микроокружения для клеток крови), не решает проблемы тканевой принадлежности стромы кроветворных органов и природы «ретикулярных» клеток.

Возникает законный вопрос: аналогичны ли «ретикулярные» клетки фибробластам волокнистых соединительных тканей или это особый вид стромальных клеток?

К настоящему времени имеется довольно большое число работ, из которых прежде всего следует назвать многолетние экспериментальные исследования А. Я. Фриденштейна и его сотрудников, которые свидетельствуют о том, что клетки стромы кроветворных и лимфоидных органов можно считать фибробластами. Подтверждением служат и электронномикроскопические исследования, в которых в красном костном мозге, в лимфоидных органах среди стромальных клеток описываются (часто под названием «ретикулярные» клетки) типичные фибробласты (В. Н. Баранов, 1974; Hiroaki Saito, 1975; Weiss, 1976; Biermann, Keyserlingk, 1978).

Но, как ни парадоксально, даже эти данные не вносят в обсуждаемый вопрос окончательной ясности. Дело в том, что и в указанных исследованиях наряду с фибробластами стромы оставляются и «ретикулярные» клетки. Наиболее показательны в этом отношении материалы, приводимые в обзоре В. И. Старостина и Т. В. Мичуриной (1977), где в качестве стромальных элементов фигурируют и фибробласты, и «ретикулярные» клетки в отдельности и дискутируется вопрос о том, какие клетки — фибробласты или «ретикулярные» — участвуют в образовании «ретикулярных волокон». По-видимому, кардинальное решение вопроса о природе стромальных клеток кроветворных органов невозможно без выяснения истинной тканевой принадлежности самой стромы, без четкого определения места «ретикулярной ткани» в системе тканей внутренней среды.

Обращение к истории вопроса говорит о том, что определенное время «ретикулярная ткань» (хотя и была выделена в отдельную разновидность) специально не противопоставлялась другим видам соединительной

ткани. Так, в трудах А. А. Заварзина постоянно подчеркивалась ее гистогенетическая и территориальная связь с рыхлой волокнистой соединительной тканью. «Под названием рыхлой неоформленной соединительной ткани,— писал А. А. Заварзин,— мы понимали все разновидности ее, начиная с ретикулярной и кончая плотной неоформленной тканью» (Курс гистологии и микроскопической анатомии.— Л., 1939, с. 154). Позже «ретикулярная ткань» стала все более противопоставляться другим видам собственно соединительных тканей и в некоторых учебных руководствах была наименована соединительной тканью «с особыми, специальными свойствами». Создается впечатление, что именно этим обстоятельством — своеобразной «предопределенностью» особых свойств этой ткани — и объясняется допущение о существовании 2 видов стромальных клеток в лимфоидных и кроветворных органах.

Факты, полученные нами при изучении формирования стромы лимфатических узлов и селезенки в эмбриогенезе, когда гистогенетические отношения в органах проявляются особенно четко, пролили свет на вопрос о тканевой принадлежности стромы кроветворных органов и продемонстрировали к тому же несостоятельность прежних представлений и о структурной организации лимфатических узлов и селезенки.

Оказалось, что синусы лимфатических узлов являются внутриорганными лимфатическими сосудами, просвет которых всюду отделен от стромы эндотелием. Поэтому, естественно, никакой «ретикулярной ткани» в их просвете не содержится.

Строма лимфоидных скоплений лимфатических узлов, которая всегда противопоставлялась ткани капсулы и трабекул и изображалась в виде сети самостоятельных перекладин, не соприкасавшейся с сетью трабекул, на самом деле является непосредственным их продолжением. Как и в любых других органах, единый соединительно-тканый каркас лимфатических узлов в области ворот переходит в окружающую соединительную ткань и представляет с ней единое целое и территориально, и по происхождению. Структурные отличия стромы лимфатических узлов и окружающей соединительной ткани выражаются в количестве свободных клеточных элементов и, следовательно, в плотности расположения самих стро-

мальных клеток (фибробластов) и волокон — коллагеновых (в том числе и аргирофильных) и эластических. Те же черты структурной организации присущи, естественно, и селезенке, где строма красной и белой пульпы является непосредственным продолжением отрогов капсулы и трабекул и также образует вместе с ними единый соединительнотканый каркас.

На основании результатов эмбриологических исследований, сопоставления их с фактами, полученными при изучении органов взрослых животных, и литературными данными автором был сделан вывод (Н. А. Жарикова, 1977, 1978) о том, что строма периферических лимфоидных органов и красного костного мозга образована соединительной тканью, состоящей из тех же компонентов, что и волокнистые соединительные ткани иной локализации.

Изучение ультраструктуры лимфатических узлов и селезенки послужило дополнительным подтверждением справедливости сделанного заключения. Было установлено, что стромальные клетки имеют структуру, характерную для фибробластов. Однако, как и в соединительной ткани иной локализации, фибробласты лимфоидных органов представлены неоднородной популяцией клеток как по структуре, так и, по-видимому, по степени дифференцировки.

Таким образом, изучение гистогенеза стромы селезенки и лимфатических узлов, строения этих органов и ультраструктуры их клеточных компонентов в постнатальном онтогенезе, сопоставление результатов собственных наблюдений с литературными данными, а также критический анализ тех и других в свете современных теоретических концепций свидетельствуют о следующем.

1. Представление о существовании соединительной ткани синусов лимфатических узлов, приводившейся в качестве классического примера «ретикулярной ткани», основывалось на заблуждении. Синусы лимфатических узлов являются внутриорганными лимфатическими сосудами и содержат в просвете лишь макрофаги, клетки лимфоидного ряда и другие форменные элементы крови.

2. Соединительная ткань, образующая строму кровеносных органов, по происхождению и характеру стромальных клеток и волокнистых компонентов может быть квалифицирована как разновидность рыхлой волокни-

стой соединительной ткани. Органной особенностью ее служит громадное количество свободных клеточных элементов (макрофагов и клеток гемопоэтического ряда) и особый микроклимат, возникающий в результате взаимодействия этих клеток. Собственно стромальными клетками кроветворных органов являются фибробласты. Роль специализированной стромы могут играть и фиксированные макрофаги — «дендритные» и «интердигитирующие клетки» лимфоидных органов, «центральные макрофаги» красного костного мозга. В кроветворных органах эпителиального происхождения — тимус, желточный мешок, эмбриональная печень — функцию стромальных клеток выполняют и клетки эпителия.

3. Есть основания полагать, что представление о существовании (наряду с перечисленными) особых стромальных клеток, «ретикулярных», так же как и мнение о продукции этими клетками «ретикулярных волокон», не имеют под собой реальной почвы.

Согласно современным биохимическим и электронно-микроскопическим исследованиям, «ретикулярные волокна» относятся к коллагеновым волокнам и продуцируются, очевидно, фибробластами (Luk et al., 1973; Higoaki Saito, 1975; В. И. Мазуров, 1974; Н. Г. Хрушов, 1976; В. Н. Никитин и соавт., 1977, и другие).

Изучение стромы лимфоидных органов лишний раз свидетельствует о том, что фибробласты являются еще очень мало изученной группой клеток. Пересмотр представлений о гистогенетических отношениях в кроветворных органах и целенаправленное изучение с этих позиций их стромы определенно поможет выяснению вопроса о происхождении фибробластов, их функциональных и морфологических разновидностях, природе таких клеток, как адвентициальные, перициты и т. п. Вероятно, изучение цитофизиологии фибробластов кроветворных органов, их взаимоотношений со свободными клеточными элементами прольет свет и на вопрос о природе органических особенностей стромальных клеток вообще, ибо имеющиеся по этой проблеме сведения не выходят пока за рамки предположений. В самих кроветворных и лимфоидных органах с возможными органами особенностями стромальных клеток связывают обычно вопрос о микроокружении для клеток крови. Упорядочение представлений о природе стромальных клеток лимфоидных

и кроветворных органов открывает возможность для более предметного обсуждения и проблемы микроокружения.

МИКРООКРУЖЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ И КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

До последнего времени в морфологических работах, посвященных гистофизиологии кроветворных органов, между понятиями «стромы» и «микроокружение», как правило, ставился знак равенства. Поэтому несостоятельность представлений о стромах этих органов переносилась, естественно, и на микроокружение. В то же время в литературе накопилось уже достаточное количество сведений, которые (при интерпретации их с позиций нового подхода к оценке гистогенетических отношений) вносят определенную ясность в обсуждаемый вопрос.

Поскольку строма кроветворных органов образует соединительная ткань, имеющая ту же природу, что и рыхлая волокнистая соединительная ткань, то основными ее элементами, способными принять участие в формировании микроокружения, следует считать, вероятно, фибробласты, эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов и вселяющиеся из сосудов макрофаги, то есть все то, что «скрывалось» под несостоятельным, изжившим себя термином «ретикулярная клетка». Кроме того, микроклимат в кроветворных органах не может не зависеть и от влияний со стороны самих клеток гемопоэтического ряда, а также, естественно, и от воздействий нервной и эндокринной системы. Сопоставляя долю участия каждого из этих компонентов в формировании микроокружения, логичнее, на наш взгляд, начать обсуждение этого вопроса с роли собственно стромальных клеток — фибробластов.

Роль фибробластов в создании микроокружения

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, проведенных в лаборатории А. Я. Фриденштейна, позволили ему сделать вывод о том, что «...за создание индуцирующего кроветворение микроокруже-

ния ответственна определенная категория клеток стромы кроветворных органов — ее механоциты» (И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн. Клеточные основы кроветворения. — М., 1977, с. 131). В ряде исследований, вышедших из лабораторий А. Я. Фриденштейна и И. Л. Черткова (перечень работ имеется в монографиях Е. А. Лурья, И. Л. Черткова и А. Я. Фриденштейна), показано, что стромальные клетки оказывают влияние на кроветворные и иммунные процессы. Хотя стромальные клетки различных органов именуется в этих работах по-разному, судя по всему, речь идет о фибробластах. Это следует и из экспериментов с предварительным удалением из культур макрофагов (Н. Н. Кулагина, А. В. Сидоренко, 1978). Ряд фактов, установленных в лаборатории А. Я. Фриденштейна (А. Я. Фриденштейн, 1974), говорит о том, что предшественники фибробластов разных органов отличаются достаточно строго закрепленными дифференцировочными возможностями, что подтверждается результатами обратного переноса этих клеток из культур в организм. Таким образом, судя по данным приведенных экспериментальных работ, фибробласты органов кроветворной и лимфоидной системы обладают органными особенностями. Однако вопрос о факторах, определяющих их органныю специфичность, так же как и о механизмах их индуцирующих влияний на кроветворные клетки, остается открытым.

Воздействие структур, образующих микроокружение, на кроветворные клетки может осуществляться, по видимому, 2 путями — или посредством клеточных контактов, или за счет выделения каких-то гуморальных факторов. Допущение о влиянии фибробластов на кроветворные элементы путем клеточных контактов маловероятно хотя бы в силу их относительной (по сравнению с макрофагами, например) малочисленности. В некоторых участках лимфоидных органов, судя по нашим наблюдениям и результатам других электронномикроскопических исследований (Veegman, Ewijk, 1975), фибробласты почти не встречаются вследствие оттеснения их многочисленными лимфоцитами и макрофагами.

Можно допустить возможность выделения фибробластами растворимых индукторов и с этим связать органныю специфичность фибробластов. Однако реальных доказательств такой вероятности пока нет. Правда, в

Появившихся недавно биохимических исследованиях (В. Н. Никитин и соавт., 1977) приводятся факты, которые можно рассматривать как косвенное подтверждение возможности такого допущения. Оказывается, фибробласты разных органов синтезируют разные типы коллагена, химический состав основного вещества соединительных тканей также имеет органические различия, хотя, по имеющимся сведениям (В. Н. Никитин и соавт.), тип коллагена, синтезируемый в селезенке, например, характерен и для других, некроветворных органов. Что же касается различий в химическом составе основного вещества в разных органах, то сведения по этому вопросу еще очень немногочисленны и неопределенны, чтобы использовать их для обсуждения проблемы микроокружения.

В работе В. Н. Никитина и соавторов приводятся также данные о том, что коллаген в разных органах отличается и по характеру организации надмолекулярных структур — протофибрилл, фибрилл и самих коллагеновых волокон. В этой связи, как нам кажется, определенные возможности для понимания роли фибробластов в создании микроокружения открывает еще мало разработанная отрасль биологии — наука о межклеточных контактах (С. В. Конев, В. М. Мажуль, 1977). Согласно накопленным в этой области знаний данным, волокнистые компоненты межклеточного вещества играют очень важную роль в эмбриональных гистогенезах — при движении и перегруппировке клеток. Клеточные элементы при этом передвигаются вдоль коллагеновых волокон. Описанное явление имеет чисто физическую природу. В экспериментальных условиях установлено, что в зависимости от изменения характера подложки меняется не только форма самих клеток, но и ядер. Важная роль в ориентировке, связанной с клеточными контактами, приписывается микрофиламентам, расположенным в «ведущей» части фибробластов.

Вполне вероятно, что пространственная организация волокнистых компонентов межклеточного вещества играет роль и в обеспечении движения, и в изменении свойств не только самих фибробластов, но и других клеточных элементов, расположенных в соединительной ткани. Скорее всего и чрезвычайно ветвистая форма от-

ростков фиксированных макрофагов («дендритные» и «интердигтирующие клетки») связана с «растеканием» отростков макрофагов в «поисках» опоры — коллагеновых фибрилл, оттесняемых лимфоцитами. Если высказанное предположение верно, то это лишний раз подтверждает роль фибробластов (продуцентов фибриллярных структур) в создании оптимальных условий (резкое увеличение площади контактов) для кооперативных клеточных взаимодействий между макрофагами и клетками крови при гемопоэзе и иммунном ответе.

Однако кооперативные клеточные взаимодействия, сопровождающие кроветворные и иммунологические процессы, могут осуществляться и в отсутствие стромальных клеток — на искусственной подложке (Seki, 1973; Т. Е. Манакова, 1974; Kitamura et al., 1975). Естественно, их эффективность в таких условиях уступает процессам, происходящим *in vivo*. Тем не менее эти данные, а также сведения о значении макрофагов в иммунологических и кроветворных процессах говорят о том, что роль собственно стромальных клеток — фибробластов — в индукции кроветворения, по-видимому, несколько переоценивается.

Это объясняется опять-таки недостаточно четкой идентификацией клеток, рассматриваемых в качестве стромальных элементов, и включением в эту группу «клеток-кормушек», «дендритных» и «интердигтирующих клеток». Накопленные в литературе данные и результаты собственных исследований позволяют, на наш взгляд, отнести эти клетки к фиксированным макрофагам. Свойства клеточной мембраны, наличие специальных рецепторов, обеспечивающих участие их в клеточных взаимодействиях и концентрации в определенных местах антигена, выделение этими клетками целого ряда медиаторов обуславливают их особую роль в иммунных реакциях и процессах кроветворения. Судя по всему, именно эти клетки описаны А. В. Сидоренко и А. Я. Фриденштейном (1977) под названием «уникальных» А-клеток, отнесенных авторами к структурам микроокружения.

Что же касается истинных стромальных клеток кроветворных органов — фибробластов, — их роль в обеспечении иммунных и кроветворных процессов нуждается еще в дальнейшем целенаправленном изучении.

Участие эндотелиальных клеток в формировании микроокружения

Значение эндотелия в формировании микроокружения в кроветворных органах следует рассматривать в связи с устройством их сосудистого и, в частности, микроциркуляторного русла (Куприянов В. В. и соавт., 1976). Особенности микроциркуляторного русла, несомненно, играют очень важную роль в создании микроклимата в кроветворных органах. Эта роль определяется и громадным количеством кровеносных капилляров, позволяющих при активизации кроветворных, и особенно иммунологических, процессов поступать в органы сразу большому количеству клеток, и строением стенки венозных синусов селезенки и красного костного мозга, и уникальным устройством лимфатического русла (синусов) лимфатических узлов, обеспечивающим громадную рабочую поверхность для макрофагов.

Не исключено, что и сами эндотелиальные клетки сосудистого русла или некоторых его участков обладают особыми свойствами, которые позволяют регулировать поступление в разные органы, в разные зоны одного и того же органа той или иной популяции клеток крови. Литературные данные по этому вопросу немногочисленны. Выше уже говорилось о некоторой специфике эндотелия «посткапиллярных венул» лимфатических узлов, поверхность клеток которого обладает якобы комплементарностью к рецепторам на поверхности Т-лимфоцитов, с чем и связывают их преимущественное вселение в зоны расположения таких венул (Stamper, Woodruff, 1976). Если это так, то, возможно, гипертрофию клеток эндотелия при массовом вселении лимфоцитов можно объяснить «наработыванием» числа поверхностных структур, обладающих комплементарностью к рецепторам вселяющихся клеток. Возможно, избирательную проницаемость сосудистой стенки можно связать и с другими особенностями поверхности эндотелиальных клеток. Речь идет о способности животных клеток формировать за счет продуцируемых самими клетками веществ особую оболочку, расположенную над цитолеммой (С. В. Конев, В. М. Мажуль, 1977). В этой оболочке наряду с белками, полисахаридами и другими веществами располагаются и разнообразные рецепторы. Вполне вероятно, что особенности

надмембранной оболочки клеток эндотелия могут в какой-то мере определяться и химическим составом основного вещества подлежащей соединительной ткани, то есть зависеть от деятельности фибробластов, которая, не исключено, может регулироваться влиянием веществ, выделяемых стимулированными лимфоцитами.

Макрофаги и микроокружение кроветворных клеток

Если дискуссия о механизмах участия фибробластов и эндотелиальных клеток в создании микроокружения не выходит пока за рамки предположений, то о роли в этом процессе макрофагов, действительно образующих очень тесные контакты с лимфоидными и другими клетками гемопоэтического ряда, известно уже довольно много.

Наиболее изучены взаимодействия макрофагов с лимфоцитами. Индуцирующее влияние макрофагов на лимфоидные клетки осуществляется и при контактах с ними, и с помощью гуморальных веществ, выделяемых макрофагами.

Кооперативные клеточные взаимодействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в процессе иммунного ответа постоянно освещаются в печати и потому лучше известны. Контактные взаимодействия макрофагов с лимфоцитами слагаются из 2 фаз — неспецифического взаимодействия, обусловленного (генетически) структурным соответствием клеточных мембран, и специфического — при помощи специализированных клеточных рецепторов (В. Г. Галактионов, 1978).

Гуморальное воздействие макрофагов на лимфоциты осуществляется с помощью вырабатываемых макрофагами растворимых медиаторов. Наиболее изучены медиаторы, стимулирующие дифференцировку и пролиферацию тимоцитов, вызывающие образование антителопродуцирующих плазматических клеток из их предшественников, факторы, усиливающие функцию Т-хелперов, а также медиаторы, подавляющие активность лимфоцитов. Помимо биологической активности изучены и химические свойства, и молекулярный вес некоторых из этих факторов (В. Г. Галактионов, 1978).

С другой стороны, активность самих макрофагов регулируется медиаторами (лимфокинами), выделяе-

мыми активированными лимфоцитами. Среди лимфокинов выделены факторы, тормозящие миграцию макрофагов и активирующие их, вызывающие агрегацию макрофагов, и ряд других (А. А. Михайлова, Р. В. Петров, 1975; Н. Н. Войтенко, 1975; Talmage, 1975; Waldman, 1975; De Weck, Geczy, 1977; Feldmann et al., 1977; Н. В. Медуницын, 1977).

Непосредственное отношение к «специфике» микроокружения в разных функциональных зонах лимфоидных органов имеют представления о гетерогенности макрофагов, и в частности о «дендритных» и «интердигитирующих клетках», которые отдельными исследователями рассматриваются как разновидности специализированных макрофагов (Heusermann et al., 1974; Veerman, 1974; Frieß, 1976). О принадлежности этих клеток к популяции макрофагов свидетельствуют и наши данные об их ультраструктуре, хотя «дендритные макрофаги» и отличаются от большинства активно фагоцитирующих и подвижных клеток макрофагальной популяции по структурным особенностям и, судя по литературным сведениям, по функциональной характеристике, а также и по локализации в В- и Т-зонах соответственно. Различаются они, вероятно, и по гистохимическим особенностям. Об этом свидетельствуют исследования цитофизиологии так называемых «ретикулумных клеток» (Catayee et al., 1974). Описание функции этих клеток — переработка антигена, кооперативные взаимодействия с Т- и В-лимфоцитами — и соответствующие иллюстрации говорят о том, что под названием «ретикулумные клетки» также описывались макрофаги.

Специализированные макрофаги играют важную роль в создании микроокружения для лимфоцитов. «Дендритные макрофаги», обеспечивая с помощью своих рецепторов концентрацию антигена в лимфоидных фолликулах, создают условия для встречи с ним комплементарных к этому антигену лимфоцитов и тем самым индуцируют образование клеток памяти. «Интердигитирующие клетки» вырабатывают факторы (Frieß, 1976), способствующие бласттрансформации и пролиферации Т-лимфоцитов, то есть обеспечивают соответствующее микроокружение в тимусзависимых зонах (Kaiserling, Lennert, 1974; Rausch et al., 1977).

Растет число сообщений о важной роли макрофагов в создании микроокружения для клеток гемопоэтического ряда и в красном костном мозге. Макрофаги в нем являются своеобразным центром, вокруг которого группируются дифференцирующиеся форменные элементы крови. Так называемые «клетки-кормушки», именовавшиеся прежде «ретикулярными», оказались клетками макрофагального ряда, передающими гемопоэтическим элементам железосодержащие продукты, эритропоэтин, колониестимулирующий фактор (Tovassoli, 1974; Ben-Ishay, 1974; Ben-Ishay, Sharon, 1977; Baggiolini et al., 1978).

Морфологические исследования также свидетельствуют о важном значении макрофагов в гистофизиологии кроветворных органов. Их роль начинает проявляться уже на ранних стадиях внутриутробного развития и в тимусе (А. И. Сыкало, 1972; Н. А. Жарикова и соавт., 1976, 1978), и в желточном мешке, и в эмбриональной печени, и в красном костном мозге (Cole, 1975). Если в этих органах, активно функционирующих во внутриутробном периоде, наличие макрофагов в это время вполне объяснимо, то раннее появление и увеличение их количества в периферических лимфоидных органах (иммунологическая функция которых в основном проявляется в постнатальном онтогенезе) пока еще остается загадкой. Можно предположить (по аналогии с процессами *in vitro*), что и в эмбриональном периоде макрофаги вырабатывают какие-то факторы, влияющие на «созревание» лимфоцитов, если они выселяются из центральных лимфоидных органов, не достигнув окончательной степени зрелости. Не исключено, что макрофаги обеспечивают передачу лимфоцитам поэтинов, поступающих гуморальным путем из тимуса, а возможно, и из второго центрального органа лимфоидной системы.

Таким образом, макрофаги имеют непосредственное отношение к созданию микроокружения, и некоторые механизмы их участия в этом процессе уже изучены. Дальнейшие исследования, определенно, выявят еще многие стороны деятельности этой многочисленной и очень важной клеточной популяции. И несомненно, важный вклад в изучение цитофизиологии макрофагов призваны внести морфологические исследования, поскольку до сих пор макрофаги изучались преимущественно *in*

vitro, и, естественно, специфика органных, и особенно фиксированных, макрофагов оказалась наименее изученным звеном в системе мононуклеарных фагоцитов. Не последнюю роль в этом сыграла недооценка морфологами истинного значения макрофагов, связанная в основном все с тем же терминологическим и понятийным хаосом в вопросе о гистогенетических отношениях в лимфоидных и кроветворных органах.

Роль клеток крови в создании микроклимата в лимфоидных и кроветворных органах

Очень важная роль в создании микроокружения в органах кроветворения принадлежит и самим клеткам крови.

Действительно, взаимные влияния дифференцированных и дифференцирующихся клеток крови друг на друга, а также на непреходящих участников всех кроветворных и иммунологических процессов — макрофагов имеют очень важное значение в определении направления дифференцировки клеток и степени выраженности развивающихся впоследствии процессов. Для лимфоидных клеток это давно доказано. Такого рода взаимодействия существуют и внутри других популяций гемопоэтических элементов, так же как и установленные Р. В. Петровым и его сотрудниками межпопуляционные взаимодействия, например, инактивация лимфоцитами аллогенных стволовых клеток, изменение направления дифференцировки собственных стволовых кроветворных клеток (Р. В. Петров, Л. С. Сеславина, 1977). Согласно этим данным, стимулированные антигеном лимфоциты могут направлять дифференцировку стволовых предшественников по миелоидному типу. По мнению Р. В. Петрова, это имеет глубокий биологический «смысл», так как при попадании антигена в организм происходит активация и неспецифических защитных факторов. Действительно, ранние стадии иммунного ответа всегда сопровождаются появлением в периферических лимфоидных органах большого количества нейтрофилов и эозинофилов. Дефицит Т-лимфоцитов, по данным Р. В. Петрова, Л. С. Сеславиной, приводит к замедлению миграции стволовых клеток и сдвигу их дифференцировки в сторону эритропоэза.

Данные о коррелятивных связях между лимфо- и эритропозом приводятся и в работах Капатиги et al. (1974), Е. Г. Кирдей и соавт. (1975). Имеются сведения (Malcolm Moore, 1976) об ингибировании колониестимулирующего фактора (выделяемого макрофагами) продуктами, синтезируемыми зрелыми нейтрофилами. Все эти сведения значительно расширяют представления о механизмах регуляции гемопоэза и тем самым — о природе микроокружения кроветворных клеток.

Анализ литературных данных о межклеточных взаимодействиях в иммунных и кроветворных процессах свидетельствует об особой, регулирующей роли в них макрофагов, поскольку они сами и продуцируют, и передают различные вещества, влияющие на дифференцировку кроветворных клеток, и в то же время служат мишенью для медиаторов, выделяемых клетками крови. В результате стимулированные с помощью макрофагов клетки крови могут в дальнейшем с помощью собственных медиаторов (лимфокинов или соответствующих продуктов, выделяемых нейтрофилами, эозинофилами) изменять микроокружение опять-таки с помощью макрофагов, подавляя или индуцируя их функциональную активность.

Приведенные сведения позволяют в определенной мере судить о доле участия разных клеток и структур кроветворных и лимфондных органов в формировании микроокружения для кроветворных клеток. Сосудистому руслу, по-видимому, принадлежит определяющая роль в становлении своеобразной структурной организации органов и, в частности, в формировании архитектоники образуемого фибробластами волокнистого каркаса. Изменение структурной организации межклеточного вещества по мере развития органов постепенно корректирует и распределение, и форму не только самих стромальных клеток, но, вероятно (и это, по-видимому, особенно важно), и макрофагов.

Фибробласты не только продуцируют опорные структуры, но от них зависят и биохимические особенности межклеточного вещества, какие-то компоненты которого могут и определять органную специфичность соединительной ткани. Однако об этой стороне цитофизиологии фибробластов и, следовательно, о механизмах их участия

в формировании микроокружения конкретных данных пока нет.

Макрофаги же лимфоидных и кроветворных органов обеспечивают эффективность наиболее динамичных слагаемых микроокружения. Они при этом аккумулируют и передают кроветворным клеткам не только вещества типа поэтинов, но и многочисленные медиаторы, продуцируемые в самих органах кроветворными клетками, а также сами вырабатывают целый ряд индукторов лимфо- и гемопоэза. Кроме того, влияние эндокринной и нервной системы на кроветворные и иммунные процессы также может опосредоваться макрофагами (Rosenthal, Valow, 1975), которые по праву следует считать регуляторными клетками гемопоэза (В. Г. Галактионов, 1978).

Таким образом, понятие «микроокружение» выходит далеко за рамки, связанные с представлениями о функции каких-то определенных (и тем более только стромальных) клеточных элементов. Правильнее, вероятно, говорить об особом «микроклимате» в кроветворных органах, который создается в процессе сложнейших взаимодействий, происходящих между лимфоидными и кроветворными клетками и макрофагами и между самими клетками гемопоэтического ряда. А эти взаимодействия становятся возможными благодаря своеобразной структурной и, возможно, гистохимической организации этих органов, определяемой и фибробластами, и особенностями кровеносного, а в лимфоузлах — и лимфатического русла.

Все эти звенья в каждом из органов лимфоидной и кроветворной системы в процессе длительного исторического развития настолько плотно «подгонялись» друг к другу, что, по-видимому, только в совокупности обеспечивают оптимальную, наиболее эффективную деятельность отдельных органов, а следовательно, и всей иммунной и кроветворной системы в целом.

Накопленные к настоящему времени факты во многом прояснили природу бывшего еще совсем недавно совершенно загадочным микроокружения, однако неясных вопросов в этой области знаний пока еще очень много, и одним из них по-прежнему остается вопрос о роли в созидании микроокружения собственно стромальных клеток — фибробластов. И решение его, а также выяснение многих других сторон гистофизиологии лимфоидных и

кроветворных органов во многом зависит от правильного понимания гистогенетических отношений между различными клеточными популяциями, обеспечивающими функциональную активность этих органов.

Ниже приведена схема, которая, на наш взгляд, отражает наиболее вероятные гистогенетические отношения между клеточными элементами периферических лимфоидных органов и красного костного мозга.

В тимусе, фабрициевой сумке, эмбриональной печени роль специализированной стромы и индукторов гемопоэза выполняют (кроме фибробластов и макрофагов) и эпителиальные клетки.

В связи с упорядочением представлений о гистогенетических отношениях в лимфоидных и кроветворных органах с еще большей остротой встает вопрос об идентификации клеточных элементов, относящихся к различным по происхождению популяциям. Прежде всего это касается различения клеток фибробластического и макрофагального ряда — обстоятельство, имеющее принципиальное значение для трактовки результатов наблюдений и *in vivo*, и *in vitro*. Дифференцирование этих 2 видов клеток иногда затруднительно и в типичных местах локализации рыхлой волокнистой соединительной ткани (Н. Г. Хрущов, 1976). В кроветворных органах это осложняется тем, что здесь преобладают фибробласты, не отличающиеся богатством органелл, а некоторые фиксированные макрофаги имеют сравнительно хорошо развитые компоненты цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, необходимые для выработки и выведения продуцируемых макрофагами медиаторов. Тем не менее и в красном костном мозге (Weiss, 1976), и в периферических лимфоидных органах, судя и по собственным наблюдениям, и по литературным данным (В. Н. Баранов, 1974; Weiss, Li-Tsun Chen, 1974; Higoaki Saito, 1975; Н. Г. Хрущов, 1976), особенностями клеток фибробластического ряда служат развитая цитоплазматическая сеть, большое количество свободных рибосом, полисом и митохондрий. Макрофагам более свойствен хорошо развитый лизосомальный аппарат (И. Я. Учитель, 1978; Я. Карр, 1978). Однако в некоторых работах (И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн, 1977; А. Я. Фриденштейн, Е. А. Лурья, 1978) большое число лизосом считается признаком типичных фибробластов.

**Гистогенетическая принадлежность клеточных элементов периферических лимфоидных органов
и красного костного мозга**

Орган	Потомки мезенхимных(?) и стромальных стромальных клеток(?)		Потомки стромальных кровяных клеток	
	Фибробласты	Эндотелиальные клетки	Макрофаги	Лимфоидные клетки и их потомки
Селезенка	Волокнообразующие клетки капсулы, трабекул, красной и белой пульпы, пернициты	Выстилка кровеносных сосудов, в том числе и венозных синусов	Моноциты, свободные и фиксированные макрофаги красной и белой пульпы («дендритные» и «интердицитирующие клетки»), клетки Ланганса и другие	Т- и В-лимфоциты, бласты, плазматические клетки на разных стадиях дифференцировки
Лимфатические узлы	Волокнообразующие клетки капсулы, трабекул, кортикального слоя, мозговых тяжей, паракортикальной зоны, пернициты	Выстилка кровеносных сосудов и синусов («береговые клетки»)	Моноциты, свободные и фиксированные макрофаги синусов и лимфоидных спонгелл («дендритные» и «интердицитирующие клетки») и другие	Т- и В-лимфоциты, бласты и эффекторные иммунные клетки (плазматические, киллеры и другие) на разных стадиях дифференцировки
Красный костный мозг	Волокнообразующие стромальные клетки	Выстилка кровеносных сосудов, в том числе и венозных синусов	Моноциты, макрофаги	В-лимфоциты

Нелимфоидные клетки
Эритроциты, granulocytes, мегакариоциты, кровяные пластинки
Эритроциты, granulocytes
Клетки эритропоэтического, granulopoietического, мегакариоцитарного ряда

Все сказанное свидетельствует о том, что необходимы специальные, целенаправленные исследования ультраструктуры различных клеточных компонентов лимфоидных и кроветворных органов не только у интактных животных, но и в экспериментальных условиях, при иммунизации например, когда резко нарастает число молодых форм макрофагов и (судя по литературным данным) стромальных клеток, то есть возрастает вероятность установления морфологических маркеров предшественников стромальных клеток и макрофагов.

Заканчивая обсуждение вопроса о цитофизиологии и генетических отношениях между различными клеточными элементами лимфоидных и кроветворных органов, следует, по-видимому, еще раз остановиться на употребляемой в этом разделе морфологии номенклатуре.

Выше уже говорилось о царящем здесь понятийном и терминологическом хаосе — обстоятельство, отмечаемое во многих последних работах о кроветворных органах (Г. А. Алексеев, 1974; Р. Д. Штерн, 1976; В. И. Старостин, Т. В. Мичурина, 1977; Я. Карр, 1978), хотя отношение авторов этих работ к попыткам изменения существующей номенклатуры неоднозначно. Возможно, известный консерватизм ряда исследователей в этом вопросе связан с тем, что среди появившихся в последнее время терминов наряду с корректными, научно обоснованными определениями («система мононуклеарных фагоцитов», например) имеются и термины («ретикулумные клетки», «герминоциты» и т. п.), не менее искусственные, чем старые, и их употребление лишь усугубляет существующую путаницу.

Но с помощью предлагаемых в части работ комиссионных вариантов (допускающих сосуществование и новой, и традиционной терминологии или оправдывающих вкладывание нового смысла в старые определения) решить проблему упорядочения номенклатуры и создания единой классификации поражений органов кроветворной системы также невозможно. Номенклатура и классификация могут быть унифицированы лишь в том случае, если в их основу будут положены истинные цито- и гистогенетические отношения между различными компонентами органов. О том, что существует различиями между компонентами органов, свидетельствует все более частое применение кавычек к определению «ретикулярная»,

что констатирует и Р. Д. Штерн. И это весьма симптоматично и оправдано. Этот термин, не несущий, казалось бы, никакой функциональной нагрузки, тем не менее неизбежно влечет за собой груз многих заблуждений о происхождении и назначении скрывающихся за этим термином клеток. То же относится и к наименованиям «ретикуло-эндотелиальная система», «ретикулоэндотелиоцит» и многим другим определениям.

В учении о лимфоидных и кроветворных органах сложилась сейчас такая ситуация, когда, выражаясь словами В. П. Михайлова и Г. С. Катинаса, «пересмотр содержания понятий, их определений так же необходим и неизбежен, как само развитие науки» (Арх. анат., 1977, т. 73, в. 9, с. 11). И современное состояние знаний в этой области настоятельно диктует необходимость такой ревизии, отказа от ряда несостоятельных терминов и упорядочения соответствующей номенклатуры. Причем для этого не требуется изобретать новые термины, они уже есть. Это фибробласты, эндотелиальные клетки и объединенные в систему мононуклеарных фагоцитов макрофаги.

Эти термины, на наш взгляд, отражают и функциональную значимость, и генетическую принадлежность клеток и укладываются в рамки современных теоретических концепций, принятых в экспериментальной гематологии и клеточной иммунологии. Что касается номенклатуры лимфоцитов и их потомков, то для них (пока еще, правда, не для всех) также существуют устоявшиеся термины, используемые в иммунологических работах (см. гл. 1).

Для соединительной ткани, образующей строму лимфоидных и кроветворных органов и именуемой «ретикулярной», в рамках существующей классификации трудно подобрать подходящий термин. По-видимому, определение рыхлая волокнистая соединительная ткань кроветворных органов с разновидностями — лимфоидной и миелоидной — наиболее точно отражает ее генетическую принадлежность и функциональные особенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые представления о функции лимфоцитов, о сущности процессов, происходящих в лимфоидных органах, сформировались относительно недавно, но поток информации в этой области с каждым годом нарастает во все более стремительном темпе. К тому же этот процесс сопровождается, как и в любой новой области науки, относительно частой сменой концепций по целому ряду вопросов. В связи с такой ситуацией большинство морфологов и специалистов других «неиммунологических» профилей, разрабатывающих проблемы, так или иначе связанные с деятельностью органов лимфоидной системы, оказалось в очень трудном положении. Это наложило отпечаток и на характер выходящих в последние годы морфологических и патоморфологических работ, в которых новые сведения об иммунологической функции лимфоидных органов не всегда находят достаточно полное и верное отражение. В результате создалось положение, которое довольно точно охарактеризовал И. Барта, автор монографии «Селезенка — анатомия, физиология, патология и клиника» (Будапешт, 1976, с. 48): «На основании наших современных знаний, кажется парадоксальным тот факт, что мы знакомы с нормальной функцией селезенки меньше, чем с ее патологической функцией». Это высказывание не без оснований можно отнести и к другим лимфоидным и кроветворным органам. Остается

только добавить, что об их патологии также нельзя правильно судить, не имея четкого представления о структуре и функции этих органов в обычных условиях. Свидетельством служит номенклатура и классификация поражений селезенки. Можно привести и высказывание Willis, цитируемое в статье Р. Д. Штерна (Арх, пат., 1976, т. 38, в. 2, с. 29) (также красноречиво иллюстрирующей сложное положение в патоморфологии лимфоидных и кроветворных органов): «...пока еще ни один патолог не дожил до периода, когда он стал непогрешимым в деле диагностики патологии лимфатических узлов».

Действительно, в учении о структуре и функции лимфоидных органов еще далеко не все ясно, тем не менее сведения, накопленные в различных областях современной экспериментальной биологии и клеточной иммунологии, и их обобщение на основе проведенного целенаправленного морфологического исследования позволяют дать относительно достоверную (с естественными во всякой новой области знаний оговорками) схему гистофизиологии периферических органов системы иммунитета.

Основные черты структурной организации периферических лимфоидных органов определяются в процессе их становления во внутриутробном периоде, и верные представления об этом процессе обуславливают во многом и понимание их гистофизиологии в постнатальном онтогенезе.

До последнего времени авторы многих работ о развитии лимфоидных и кроветворных органов придерживаются традиционных представлений о том, что все их клеточные элементы (в том числе и клетки гемопоэтического ряда) образуются *in situ* из недифференцированных клеток эмбриональной соединительной ткани. В связи с этим следует, по-видимому, еще раз подчеркнуть, что клетки эмбриональной соединительной ткани формируют лишь стromу этих органов. Все остальные клеточные элементы вселяются в селезенку и лимфатические узлы гематогенным путем из функционирующих к моменту их закладки тимуса (Т-лимфоциты) и эмбриональной печени (предшественники макрофагов, В-лимфоциты, эритроциты). Мало того, вполне вероятно, что часть популяции стромальных клеток (фибробластов) также происходит из стволовых стромальных предшественников, про-

никающих в лимфоидные органы из кровотока (Weiss, Li-Tsun Chen, 1974). Поэтому ранние этапы эмбриогенеза лимфоидных органов характеризуются формированием структур и клеточных систем (соединительнотканый остов и сосудистое русло с его специализированными участками, ранняя иммиграция и накопление числа макрофагов), подготавливающих условия для вселения иммунокомпетентных лимфоцитов.

Вселение лимфоцитов, нарастание их числа и количества макрофагов (в основном за счет активной их иммиграции) ведет к увеличению объема органа. Продолжающаяся дифференцировка соединительнотканного остова и сосудистого русла, концентрация лимфоцитов в определенных областях завершаются к концу эмбриогенеза формированием основных функциональных зон периферических лимфоидных органов с расположенными в них иммунокомпетентными Т- и В-лимфоцитами и макрофагами.

С увеличением числа лимфоцитов в органах связаны довольно распространенные и во многом неверные представления о том, что селезенка и лимфатические узлы зародышей являются активными центрами эмбрионального лимфопоэза. Лимфопоэз (иммунопоэз) в периферических органах системы иммунитета — процесс антигензависимый, и, поскольку при нормальном течении беременности антигенная стимуляция (по сравнению с постнатальным периодом) ничтожна, очевидно, что и пролиферация лимфоидных клеток в это время крайне низка, так же как и вероятность появления плазматических клеток и тем более — центров размножения.

Однако слабая выраженность лимфопоэтических процессов в периферических лимфоидных органах зародышей отнюдь не является свидетельством малой значимости происходящих в это время событий. Не исключено (по аналогии с клетками эритроидного ряда), что в период активного заселения периферического отдела иммунной системы часть Т- и В-лимфоцитов, выходящих из центральных лимфоидных органов зародышей, еще не завершает дифференцировку и «дозревание» клеток (Б. Д. Брондз, О. В. Рохлин, 1978) осуществляется в лимфатических узлах и селезенке, возможно, под влиянием гуморальных факторов, поступающих из центральных лимфоидных органов. Об активном характере процессов

в периферических лимфондных органах зародышей свидетельствует и наличие в них большого числа макрофагов, хотя роль их в это время тоже не совсем ясна. Повидимому, в полной мере оценить значимость событий, имеющих место в периферических органах лимфондной системы зародышей, на современном уровне знаний еще не представляется возможным. Что же касается интенсивности лимфопоэза в периферических лимфондных органах плода, то, как уже говорилось, она крайне низка не в силу иммунологической «некомпетентности» организма зародыша, а из-за отсутствия условий реализации имеющейся «компетентности», приобретенной лимфоцитами в центральных лимфондных органах. Но при наличии этих условий (патология беременности, экспериментальная иммунизация зародышей животных и т. п.) она проявляется в виде более или менее выраженного иммунного ответа.

После рождения под воздействием «естественной» полиантигенной стимуляции окружающей среды постепенно формируются сложные межклеточные и межорганные взаимодействия в самой лимфондной системе, устанавливаются связи с регулирующими ее системами, что и определяет в итоге иммунологический статус организма.

Процессы, развивающиеся в периферических лимфондных органах после рождения, в принципе сходны с изменениями, наблюдаемыми при экспериментальной иммунизации, и также определяются (кроме прочих причин) характером антигенных воздействий, вызывающих развитие реакций клеточного или гуморального иммунитета. Клеточные взаимодействия при формировании этих реакций, дифференцировка и пролиферация потомков стимулированных Т- и В-лимфоцитов, завершающиеся появлением эффекторных клеток, реализующих иммунный ответ, представляют собой заключительный этап лимфопоэза (иммунопоэза), началом которого следует считать образование Т- и В-лимфоцитов из стволовых (или полустволовых) кроветворных клеток в центральных лимфондных органах.

Каждый из этапов иммунного ответа в определенной мере детерминирован по времени, локализации и сопрягается морфологическими изменениями в периферических лимфондных органах, также развивающимися в определенной последовательности.

Проникновение антигена в организм вызывает мобилизацию не только специфических (лимфоцитов), но и неспецифических защитных механизмов, поэтому в селезенке и лимфатических узлах в первые сутки наблюдается более или менее выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся появлением большого числа макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, тучных клеток.

Макрофаги в дальнейшем принимают активное участие в формировании специфических иммунных реакций.

Заметного увеличения числа фибробластов после иммунизации, по нашим наблюдениям, не отмечается. В то же время А. Я. Фриденштейн, Е. А. Мурин (1978) сообщают, что введение антигена вызывает в регионарных лимфатических узлах резкое (в 30—40 раз) увеличение числа предшественников стромальных клеток. Речь идет о клетках, которые после извлечения их из организма и культивирования *in vitro* образуют колонии фибробластов. Однако происходит ли дифференцировка всех этих предшественников в фибробласты в организме — неизвестно. Идентифицировать же сами предшественники морфологическими методами, по-видимому, невозможно, так как, по описаниям авторов, они имеют вид лимфоидных моноцитоподобных клеток. Не исключено, что изменение числа предшественников стромальных клеток зависит от способа иммунизации и характера антигена. В некоторых случаях (многократное введение антигена, одновременное введение антигена и антилимфоцитарных препаратов) наблюдается вселение в селезенку и лимфатические узлы клеточных элементов, которые предположительно можно отнести к стромальным предшественникам, все это говорит о том, что вопрос о реакции клеток фибробластического ряда на введение антигена требует дальнейшего изучения.

Структурная перестройка селезенки и лимфатических узлов при гуморальном и клеточном иммунном ответе неоднозначна.

На основании анализа иммунологических и иммуноморфологических исследований и результатов собственных наблюдений наиболее вероятную последовательность событий, происходящих в периферических лимфоидных органах при первичном гуморальном иммунном ответе на большинство «тимусзависимых» антигенов, можно

представить следующим образом. Попадающий в организм антиген захватывается макрофагами. До 90% антигена утилизируется в них полностью, и лишь на оставшуюся часть развивается иммунный ответ. Обработанный макрофагами антиген приобретает иммуногенную форму и появляется на поверхности макрофагов и в окружающей среде.

В такой форме антиген способен соединяться с рецепторами лимфоцитов и стимулировать лимфоидные клетки. Однако для более эффективного иммунного ответа, для обеспечения пролиферации потомков В-лимфоцитов необходимы кооперативные взаимодействия В-лимфоцитов с Т-клетками и макрофагами. Эти взаимодействия в селезенке обнаруживаются главным образом около центральных артерий — на границе тимусзависимой и тимуснезависимой зоны фолликулов. В лимфатических узлах они наблюдаются и в синусах, и в паракортикальной зоне.

Считают, что время контакта каждого лимфоцита с антигеном продолжается 20—40 минут, а в целом период индукции иммунного ответа длится около двух суток (В. Г. Галактионов, 1978). Стимулированные Т-лимфоциты превращаются в бласты, накапливаются на границе Т- и В-зон и выполняют (сами или их потомки) роль хелперов В-лимфоцитов. Здесь же, по-видимому, осуществляется и активация В-лимфоцитов.

Стимулированные В-лимфоциты, которые также трансформируются в бласты, перемещаются в красную пульпу селезенки и мозговые тяжи лимфатических узлов, где в тесном контакте с макрофагами происходит пролиферация их потомков и созревание образующихся из них плазматических клеток. Не исключено, что кооперация макрофагов и лимфоидных клеток, ведущая к индукции В-лимфоцитов, может осуществляться частично и в мозговых тяжах лимфоузлов, и в красной пульпе селезенки.

Антитела, продуцируемые клетками плазматического ряда (наиболее активны в этом отношении их молодые формы) на ранних стадиях ответа, образуют комплексы с персистирующим в органах антигеном. Эти комплексы фиксируются на поверхности расположенных в фолликулах «дендритных макрофагов» с помощью рецепторов к Fc-фрагментам антител. Концентрация антигена в фол-

ликулах обеспечивает клеточные взаимодействия (Т — В-лимфоциты и макрофаги), развивающиеся опять-таки на границе Т- и В-зон. Поэтому формирование центров размножения (результат этих взаимодействий) всегда начинается в той части фолликула, которая граничит с Т-зоной. Таким образом, формирование центров размножения при первичном иммунном ответе является не причиной его начальных стадий (как это иногда считается), а следствием событий в красной пульпе и мозговых тяжах. Поскольку центрам размножения приписывается роль продуцентов клеток памяти, то вторичный ответ действительно опосредуется клетками, которые сформировались (при первичном ответе) в центрах размножения. Но и в этом случае пролиферация клеток памяти при повторном воздействии антигена и превращение их потомков в плазматические клетки также осуществляются в красной пульпе селезенки и мозговых тяжах лимфатических узлов.

Следует отметить, что реакции гуморального иммунитета не всегда сопровождаются кооперативными клеточными взаимодействиями. Существует разновидность В-лимфоцитов (тимуснезависимые), которые могут стимулироваться антигеном и продуцировать антитела без помощи Т-лимфоцитов (Б. Д. Брондз, 1977). Однако у высших позвоночных более важную роль играют гуморальные иммунные реакции, развивающиеся в результате кооперативных клеточных взаимодействий макрофагов, Т- и В-лимфоцитов.

Реакции клеточного иммунитета (Д. П. Линднер, 1973; В. В. Серов, Л. В. Кактурский, 1973; Gordon, 1974; И. Н. Кокорин, М. А. Фролова, 1976; М. А. Фролова и соавт., 1978) обеспечиваются в основном взаимодействиями и трансформациями различных популяций Т-лимфоцитов (Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлих, 1977). Местом, где осуществляются эти процессы, служат преимущественно лимфатические узлы. Контакт Т-лимфоцитов с антигенами может произойти и в самих узлах (скорее всего — в синусах), и за их пределами. Остальные события развиваются главным образом в тимусзависимой паракортикальной зоне. В этой области, судя по литературным сведениям, происходят и бласттрансформация стимулированных Т-лимфоцитов, и пролиферация их потомков, и вероятно, созревание эффекторных Т-лимфоцитов. При

клеточных иммунных реакциях наблюдаются и картины, свидетельствующие о развитии сопутствующего гуморального ответа,— пролиферация плазматических клеток, образование центров размножения. Но выраженность этих процессов, по сравнению с гуморальными иммунными реакциями, невелика. И развиваются эти события довольно поздно, как правило, уже после реализации клеточного иммунного ответа.

Изложенная схема гистофизиологии периферических лимфоидных органов во многом еще гипотетична. Однако представления о существовании определенной последовательности клеточных взаимодействий и обусловленных этими взаимодействиями процессов, о достаточно выраженной пространственной их детерминации и связанной с этим цикличности структурных изменений при иммунном ответе являются, судя по всему, наиболее вероятной областью современной гистофизиологии периферических лимфоидных органов.

Образующиеся в процессе формирования иммунных реакций лимфоциты поступают в кровь и лимфу. Они обеспечивают рециркуляцию лимфоцитов по организму и, следовательно, генерализацию иммунного ответа, а также доставку лимфоидных клеток или их продуктов в ткани и органы, где происходит уничтожение антигена. Особенно важна в органах и тканях роль Т-лимфоцитов, осуществляющих функцию иммунологического надзора.

Приведенный материал проливает свет на причины, обуславливающие своеобразную, динамичную структуру селезенки и лимфатических узлов, и в то же время свидетельствует о том, что динамика структуры и функции этих органов носит закономерный, ритмичный характер. Каждое воздействие (антиген) вызывает при формировании иммунного ответа определенные клеточные взаимодействия, дифференцировку и интенсивную пролиферацию клеток (часто нового клона), превращение их в специализированные эффекторные клеточные элементы, перестройку ряда структурных образований, которые проходят определенный цикл развития и подвергаются редукции после выполнения функции — уничтожения антигена.

Правда, при патоморфологических исследованиях эти закономерности не всегда легко уловить, так как иммунный ответ на «естественные», неочищенные антигены

всегда сопровождается наложением процессов, характерных и для клеточных, и для гуморальных иммунных реакций, и для первичного, и (при длительной персистенции антигена) для вторичного иммунного ответа. Ahlqvist, Räsänen, Antoniadès, Wallgren (1974) — авторы солидного исследования о патоморфологии лимфатических узлов, испытывая затруднения при описании своих наблюдений, были вынуждены выделить в лимфоузлах четвертую (в дополнение к кортикальному слою, паракортикальной зоне и мозговым тяжам) функциональную зону, названную ими «промежуточной».

В этой области, расположенной на границе паракортикальной зоны и мозговых тяжей, действительно осуществляются активные клеточные взаимодействия, что, естественно, сопровождается и некоторыми морфологическими изменениями. Здесь же, как отмечают авторы, относительно часто образуются и «незапрограммированные» лимфатические фолликулы. На основании своих наблюдений Ahlqvist и соавторы пришли к заключению о том, что ни одну из зон лимфатических узлов нельзя рассматривать в качестве «фиксированной» структуры. С этим выводом трудно не согласиться. Однако это обстоятельство, конечно, нельзя считать, как это делают авторы, свидетельством несовершенства существующих иммунологических теорий.

Едва ли в настоящее время можно сомневаться в том, что в периферических лимфоидных органах существуют (в соответствии с наличием в системе иммунитета 2 звеньев) зоны преимущественной локализации Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов — тимусзависимые и тимуснезависимые зоны. Естественно, что и процессы, связанные с преимущественной активацией Т- или В-лимфоцитов, происходят, как правило, в соответствующих зонах. С другой стороны, вполне закономерно (учитывая кооперативный характер многих взаимодействий при иммунном ответе), что некоторые из них осуществляются на границе разных функциональных зон, так что выделение четвертой зоны, по-видимому, не оправдано.

Что касается пространственной закрепленности процессов, сопровождающих иммунный ответ, то в оптимальных ситуациях (обычный образ жизни здорового организма) и даже в не совсем стандартных условиях (эксперименты с введением небольших доз антигена)

она четко выражена. При введении больших доз антигена, при патологических состояниях, массивных трансплантациях — когда резко возрастает количество лимфоидных клеток, происходит нарушение «ведомственных барьеров», экспансия клеток на «чужие территории» и связанные с этим морфологические изменения, принимаемые иногда за исчезновение тех или иных функциональных зон. И то, что пространственная «закрепленность» событий при иммунном ответе действительно не абсолютная, вполне естественно, так как строма лимфоидных органов в любых участках имеет единую гистогенетическую принадлежность и клетки ее (фибробласты) относятся к одной и той же клеточной популяции. Функциональная же активность макрофагов, образующих динамичное микроокружение для лимфоидных клеток, по видимому, сравнительно легко изменяется под воздействием той популяции лимфоцитов, которая в данном месте преобладает. Такую структурную и функциональную мобильность периферических органов иммунной системы следует, вероятно, рассматривать как вполне закономерное явление.

Приведенные факты действительно указывают на трудность интерпретации морфологических картин в периферических лимфоидных органах при патологических состояниях.

Тем не менее знание закономерностей иммунных реакций, характера морфологических изменений на разных стадиях и сопоставление (по возможности) морфологических находок с характером антигенного воздействия дают, на наш взгляд, возможность судить об иммунологическом статусе организма и по результатам патоморфологических исследований, естественно, при условии оценки их с позиций изменившихся представлений о гистогенетических отношениях между клеточными элементами органов иммунной и кроветворной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамчик Г. В., Жарикова Н. А., Сыкало А. И.* Состояние периферической лимфоидной ткани при экспериментальном аллергическом энцефаломелите в условиях удаления вилочковой железы.— Вести АН БССР. Серия — биологические науки, 1975, № 3, с. 82—85.
- Баранов В. Н.* Современные представления о тонкой структуре селезенки.— Арх. анат., 1974, т. 67, в. 12, с. 91—100.
- Богданов А. К.* Оптико-структурный, машинный анализ клеток крови.— В сб.: Статистические свойства микроструктур.— М., 1978, с. 39—41.
- Бородин Ю. И., Пупышев Л. В., Трясучев П. М.* Экспериментальное исследование лимфатического русла.— Новосибирск, 1975.
- Брондз Б. Д., Рохлин О. В.* Молекулярные и клеточные основы иммунологического распознавания.— М., 1978.
- Васильев Н. В.* Очерки о роли кроветворной ткани в антителообразовании.— Томск, 1975.
- Виноградова С. С.* О соединительнотканном остове лимфатических узлов человека.— Арх. анат., 1973, т. 65, № 9, с. 47—51.
- Влияние антилимфоцитарной сыворотки на строение центральных органов системы иммунитета / *А. И. Сыкало, Н. А. Жарикова, С. В. Орлова, Т. В. Барановская.*— Вопросы иммунологии.— М., 1979, с. 127—132.
- Войтенок Н. Н.* Лимфоциты человека, индуцированные фитогеммагглютинином.— Пробл. гематол., 1975, № 3, с. 48—51.
- Волкова О. В., Пекарский М. И.* Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека.— М., 1976.
- Вядро М. М.* Роль макрофагов в противоопухолевом иммунитете.— Успехи совр. биол., 1977, т. 84, в. 2(5), с. 236—246.
- Вязов О. Е., Барабанов В. М.* Основы иммуноэмбриологии.— М., 1973.
- Галактионов В. Г.* Макрофагальная регуляция иммунного ответа.— Итоги науки и техники. Серия — иммунология, 1978, т. 7, с. 99—123.

Головистиков И. Н., Шаталова И. Н. Роль костного мозга в иммунном ответе. — Мед. реф. ж., р. 21, 1975, № 3, с. 13—41.

Гурвич А. Е. Динамика антителообразования. В кн.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка. М., 1978, с. 102—127.

Гюллинг Э. В., Никольский И. С. Гормоны тимуса и иммунитет. — Успехи совр. биол., 1977, т. 83, в. 1, с. 97—112.

Дифференцировка лимфоидной ткани человека в первую половину эмбрионального развития. — В кн.: Системные свойства тканевых организаций / Э. С. Хлыстова, Н. А. Чунич, С. П. Шмелева и др. — М., 1977, с. 231—233.

Долгова М. А. Развитие соединительнотканной стромы и кровеносных сосудов лимфатических узлов плода человека. — Арх. анат., 1967, т. 53, № 7, с. 97—103.

Елисеев В. Г. Соединительная ткань. — М., 1961.

Жарикова Н. А. Новые представления о строме периферических лимфоидных органов. — Здравоохр. Белоруссии, 1977, № 2, с. 87—87.

Жарикова Н. А. Строма периферических лимфоидных органов и микроокружение лимфоидных клеток. — В кн.: Развитие и строение сосудистой, нервной и эндокринной системы человека и животных. — Гродно, 1978, с. 64—65.

Жарикова Н. А., Леонтьук А. С., Сыкало А. И. Информационный подход к анализу структуры лимфоидной системы. — В кн.: Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. — Мн., 1975, с. 118—120.

Жарикова Н. А., Леонтьук А. С., Сыкало А. И. Органогенез и цитогенез тимуса водных млекопитающих. — В сб.: Морские млекопитающие. — М., 1978, с. 118—119.

Жарикова Н. А., Сыкало А. И., Пленина Л. В. Изменение структуры лимфатических узлов на ранних стадиях гуморального иммунного ответа. — Вопросы иммунологии. — Мн., 1979, с. 132—137.

Жарикова Н. А., Чевлытко А. А., Рабцевич Т. С. Изменения структуры лимфатических узлов собак при острой лучевой болезни и в отдаленные сроки после лечения. — В кн.: Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. — Мн., 1975, с. 140—142.

Жданов Д. А. Регионарные особенности и возрастные изменения конструкции лимфатических узлов человека. — Арх. анат., 1968, т. 55, в. 8, с. 3—8.

Зарецкая Ю. М. Лимфоидные органы в лучевой патологии. — М., 1961.

Исследование роли макрофагов в механизме специфической задержки сенсibilизированных лимфоцитов в лимфатических узлах, содержащих антиген / В. В. Малайцев, В. П. Захарова, Л. В. Ванько, Б. Б. Фукс. — Бюл. exper. биол. и мед., 1976, т. 81, с. 345—347.

Клеточные основы иммунологической памяти / С. Б. Першин, Б. В. Пинегин, Н. А. Халатян, В. М. Коршунов. — Ж. микробиол., 1977, № 6, с. 3—11.

Ковалевский Г. В. Изменение цитокинетики клеток Мотта при сенсibilизации БЦЖ в условиях предварительной обработки крыс растворимыми антигенами микобактерий туберкулеза. — Ж. микробиол., 1975, № 11, с. 50—55.

Кокорин И. Н., Фролова М. А. Некоторые закономерности развития трансплантационного иммунитета. — Вопр. инф. патол. — М., в. 5, 1976, с. 129—139.

- Количественная характеристика Т- и В- системы иммунитета у здоровых людей разных возрастных групп / К. А. Лебедев, Р. В. Петров, Ю. М. Лопухин и др.— Ж. микробиол., 1977, № 2, с. 130—134.
- Конов С. В., Мажуль В. М. Межклеточные контакты.— Мн., 1977.
- Куласина Н. П., Сидоренко А. В. Влияние стромальных фибробластов на антителообразование в культурах, дефицитных по А- клеткам.— Бюл. экпер. биол. и мед., 1978, т. 85, № 6, с. 699—701.
- Куприянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. Микроциркуляторное русло.— М., 1976.
- Лебедев К. А. Первичный иммунный ответ (изучение динамики и морфологии АТ- содержащих клеток при помощи непрямого метода Кунса).— Арх. пат., 1965, т. 27, № 2, с. 60—66.
- Линднер Д. П., Поберий Н. А., Махлин Н. В. Гистология и цитология лимфатических узлов, селезенки и тимуса при аллогенной трансплантации кожи у мышей.— Арх. пат., 1973, т. 35, № 6, с. 19—25.
- Лурия Е. А. Кроветворная и лимфоидная ткань в культурах.— М., 1972.
- Максимова Г. Ф. Авторадиографические исследования селезенки на раннем этапе первичного иммунологического ответа.— Докл. АН СССР, 1972, № 6, с. 1467—1470.
- Махитов А. А. (Максимов А. А.) Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen.— Berlin, 1927, b. 2, s. 232—583.
- Манько В. М. Маркеры Т- и В- лимфоцитов.— Итоги науки и техники. Серия — общие вопросы патологии, 1976, т. 4, с. 46—89.
- Медуницын Н. В. Фактор торможения миграции макрофагов.— Успехи совр. биол., 1977, т. 84, в. 2(5), с. 240—256.
- Мельникова А. М. Развитие глубоких шейных лимфатических узлов у человека в антенатальном периоде: Автореф. дис. канд.— Ставрополь, 1969.
- Мечников И. И. Избранные труды.— М., 1951.
- Михайлов В. П., Гусихина В. И. Альтеративные и восстановительные процессы в лимфатических узлах при прямом и опосредованном действии радиации.— Арх. анат., 1975, т. 69, № 8, с. 10—16.
- Михайлова А. А. Регуляторные клетки костного мозга в продуктивном периоде антителогенеза.— Итоги науки и техники. Серия — иммунология, 1978, т. 7, с. 124—139.
- Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур.— Киев, 1977.
- Пантелеев Э. И., Сеславина Л. С., Дишкант И. П. Генетический контроль функциональной активности лимфоцитов.— Итоги науки и техники. Серия — иммунология, 1978, т. 7, с. 192—222.
- Перевозчикова М. Ф. Динамика синтеза ДНК и репродукция бластных клеток при формировании первичного иммунного ответа и иммунологической памяти.— Ж. микробиол., 1976, № 9, с. 54—58.
- Пестова И. М. К вопросу о плазматических клетках и плазмочитарных реакциях.— Труды Пермского медицинского института, т. 135, 1976, с. 112—115.
- Петров Р. В., Михайлова А. А. Кооперация клеток при развитии гуморального иммунного ответа.— В кн.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка.— М., 1978, с. 176—206.
- Петров Р. В. Регуляторные клетки иммунной системы.— Итоги науки и техники. Серия — иммунология, 1978, т. 7, с. 5—11.

- Петров Р. В., Сеславин Л. С.* Взаимодействие лимфоцитов с кроветворными стволовыми клетками.— Ж. микробиол., 1977, № 11, с. 28—42.
- Пленина Л. В., Жарикова Н. А., Сыкало А. И.* Морфологические изменения в лимфоидных органах хлопковых крыс под действием антилимфоцитарного глобулина.— В сб.: Адаптационные и компенсаторные механизмы в биологии и медицине.— Гродно, с. 113—115.
- Салин М. Р.* Анатомия соединительнотканного остова лимфатических узлов взрослого человека.— Арх. анат., 1977, т. 72, в. 4, с. 58—65.
- Салин М. Р., Юрина Н. А., Этингер Л. Е.* Лимфатический узел.— М., 1978.
- Сатдыкова Г. П., Ланге М. А., Хрицов Н. Г.* Происхождение фибробластов в постнатальном онтогенезе млекопитающих.— Итоги науки и техники. Серия — морфология человека и животных. Антропология.— М., т. 7, 1977, с. 6—32.
- Серов В. В., Кактурский Л. В.* Гиперчувствительность замедленного типа.— Арх. пат., 1973, т. 35, № 6, с. 3—19.
- Сидоренко А. В., Фриденштейн А. Я.* Стромальные клетки лимфоидной ткани и их роль в иммунитете.— В кн.: Успехи иммунологии.— М., 1977, с. 7—16.
- Старостин В. И., Мищурина Т. В.* Строма кроветворных органов и ее взаимоотношения со стволовой кроветворной клеткой.— Итоги науки и техники. Серия — морфология человека и животных. Антропология.— М., т. 7, 1977, с. 59—111.
- Сыкало А. И., Жарикова Н. А.* Структурно-функциональные основы системы иммунитета.— Здравоохран. Белоруссии, 1978, № 3, с. 36—39.
- Сыкало А. И.* Морфологические данные к механизму цензорной функции тимуса.— Здравоохран. Белоруссии, 1977, № 1, с. 88—88.
- Тонков В. И.* Избранные труды.— М., 1959.
- Утешев Б. С., Бабичев В. А.* Ингибиторы биосинтеза антител.— М., 1974.
- Учитель И. Я.* Макрофаги в иммунитете.— М., 1978.
- Фаворская Ю. Н., Крымский Л. Д., Нестайко Г. В.* Поверхностная структура макрофагов и лимфоцитов при их взаимодействии в условиях антигенной стимуляции по наблюдениям в растровом электронном микроскопе.— Арх. пат., 1975, т. 37, в. 8, с. 33—39.
- Фалин Л. И.* Эмбриология человека: Атлас.— М., 1976.
- Флоренсов В. А.* Филогенез и онтогенез кроветворной функции лимфатических узлов позвоночных животных: Автореф. докт. дисс.— Иркутск — Москва, 1966.
- Фонталин Л. И.* Иммунологическая реактивность лимфоидных органов и клеток.— М., 1967.
- Фонталин Л. И., Певницкий Л. А.* О происхождении клеток, продуцирующих нормальные гемоллизины у морских свинок.— Бюл. эк-спер. биол. и мед., 1974, т. 78, № 12, с. 51—54.
- Фонталин Л. И., Певницкий Л. А.* Иммунологическая толерантность.— М., 1978.
- Фриденштейн А. Я.* Гистогенетические отношения между фибробластами и гистоцитами.— Арх. анат., 1974, т. 66, № 4, с. 5—17.
- Фриденштейн А. Я., Лурия Е. А.* Микроокружение лимфоидных органов как фактор иммунитета.— В кн.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка.— М., 1978, с. 159—175.

- Фриденштейн А. Я., Чертков Н. Л. Клеточные основы иммунитета.— М., 1969.
- Хаитов Р. М., Петров Р. В. Клетки-супрессоры костномозгового происхождения (В-супрессоры).— Итоги науки и техники. Серия — иммунология.— М., т. 7, 1978, с. 77—98.
- Харлова Г. В. Регенерация лимфоидных органов у млекопитающих.— М., 1975.
- Хлыстова З. С. Die Struktur der verschiedenen Lymphopoeseorgane beim Sterilen Tier. Kurzfassungen der Vorträge Demonstration 71. *Versammlung der anatomischen Gesellschaft.*— Rostok (Warnemünde) DDR, 5 bis, 9 April 1976, s. 36—37.
- Хрущов Н. Г. Гистогенез соединительной ткани.— М., 1976.
- Цитологическая идентификация Т- и В-лимфоцитов мышцей / Ю. А. Уманский, Д. Ф. Глазман, В. М. Юдин и др.— Докл. АН СССР, 1975, т. 221, № 5, с. 1193—1195.
- Чертков Н. Л. Стволовая кроветворная клетка и ее дифференцировка в миелоидном и лимфоидном направлении.— В кн.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка.— М., 1978, с. 102—127.
- Чертков Н. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы кроветворения.— М., 1977.
- Четвертикова Л. В. О тканевой природе выстилки синусов лимфатических узлов.— Арх. анат., 1976, т. 70, в. 2, с. 41—46.
- Штерн Р. Д. О новых классификациях онкологических поражений кроветворной и лимфатической тканей и применение этих классификаций в прозекторской практике.— Арх., пат., 1976, т. 38, в. 2, с. 24—31.
- Электронномикроскопическое изучение взаимодействия цитотоксических Т-лимфоцитов и клеток-мишеней / С. Н. Быковская, Д. Ф. Быковский, А. В. Сергеев и др.— Бюл. экпер. биол. и мед., 1977, т. 84, № 10, с. 443—444.
- Юрина Н. А. Опико-структурный машинный анализ в решении актуальных проблем экспериментальной и клинической медицины.— В сб.: Статистические свойства микроструктур.— М., 1978, с. 34—36.
- Jurina S. A. (Юрина С. А.). Der Zellbestand verschiedener struktureller Komponenten der regionalen Lymph Knoten des Menschen in verschiedenen Altersstufen.— Anatomischer Anzeiger, 1977, b. 141, h. 4, s. 313—330.
- Bailey R., Weiss L. Ontogeny of Human Fetal Lymph Nodes.— Am. J. Anat., 1975, N 1, p. 15—19.
- Ben-Jshay Zina, Sharon Sara. Macrophages and (or) fibroblasts in hematopoietic diffusion chamber cultures.— Jsr. F. med Sci., 1977, 13, N 4, p. 385—393.
- Biermann A. D., Graf von Keyserlingk. Ultrastructure of reticulum cells in the bone marrow.— Acta anat., 1978, 100, p. 34—43.
- Braendstrup O., Andersen V., Werdelin O. Macrophage-lymphocyte clusters in the immune response to soluble protein antigen in vitro.— Cell. Immunol., 1976, 25, 2, p. 207—216.
- Бернет Ф. М. (Burnet F. M.) Клеточная иммунология.— М., 1971.
- Кэпп Я. (Carr J.) Макрофаги.— М., 1978.
- Catovsky D., Enno A. Morphological and cytochemical identification of lymphoid cells.— Lymphology, 1977, 10, N 2, p. 77—84.
- Cline M. J. Ontogeny of Mononuclear phagocytes.— Mononucle. Phagocyt. Immunol., Infect. a. Pathol.— Oxford e. a., 1975, p. 263—267. Discuss., p. 267—268.

Cohn L. Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology. — Mononuclear phagocyte. Immunol., Infect. a. Pathol., — Oxford e. a., 1975, p. 1037—1045.

Cole R. J. Regulatory functions of microenvironmental and hormonal factors in pre-natal haemopoietic tissues. — Early Develop Mammals. — Cambridge e. a., 1975, p. 335—358.

Котье А., Турк Ж., Собэн Л., (Cotier H., Turk J., Sobin L.) Предложения по стандартизации описания гистологии лимфатического узла человека в связи с иммунологической функцией. — Бюл. ВОЗ, 1973, т. 47, № 3, с. 372—401.

Erb P., Feldmann Marc. The role of macrophages in the generation of T helper cells. III. Influence of macrophage-derived factors in helper cell induction. Eur J Immunol., 1975, 5, N 11, p. 759—766.

Elektronen mikroskopische und immuno-Ruppelt histochemische Untersuchungen an menschlichen Lymphozyten /D. Huhn, H. Rodt, E. Thiel, U. Fink. — Blut, 1976, 32, N 2, p. 87—102.

Ewijk W van, Brons J., Klepper D. Cellular events during the primary immune response in the spleen. — Cell. a. Tissue Res., 1977, 183, N 4, p. 471—489.

Farr A., Bruyn de P. Macrophage-Lymphocyte Clusters in Lymph nodes. — Am. J. Anat., 1975, 144, 2, p. 209—213.

Fedorko Martha E. Morphologic and functional characteristics of bone marrow macrophages from interferon-treated mice. — Blood, 1975, 45, N 3, p. 435—449.

Feldmann M., Erb F. Requirement for interactions between two subpopulations of T cells for helper cell induction in vitro. — Immun-Forsch., 1977, 153, N 3, p. 217—225.

Forkert P., Thliveris F., Bertalanffy F. Structure of sinuses in the human lymph node. — Cell. a. Tissue Res., 1977, 183, N 1, p. 115—130.

Frieß A. Interdigitating Reticulum Cells in the popliteal Lymph node of the Rat. — Cell. a. Tiss. Res., 1976, 170, p. 43—60.

Frost P. Further Evidence for the Role of Macrophages in Initiation of Lymphocyte Trapping. — Immunology, 1974, 27, N 4, p. 609—616.

Furth van R. The Kinetics and Functions of Polymorphonuclear and mononuclear phagocytes. — Progr. in Immunology II, 1974, N 4, p. 73—82.

Gallily Ruth, Eliahu Hamah, Ben-Ishay Zina. Macrophage killing capacity. Aspects of mechanism. — Immune Reactivity Lymphocytes. Develop., Exp. a. Contr. — New York-London, 1976, p. 471—476.

Gordon L. Essentials of Immunology. — Philadelphia, F. A. Davis Company, Ed. 2, 1974.

Goud Theo J. L. M., Schotte Corine, van Furth Ralph. Identification and characterization of the monoblast in mononuclear phagocyte colonies grown in vitro. — J. exp. Med., 1975, 142, N 5, p. 1180—1199.

Haar Fack L. An in vitro morphological study of the mouse visceral yolk Sac and possible yolk Sac immunocyte precursors. — Cell. a. Tissue Res., 1977, 184, N 1, p. 113—119.

Hardy B., Skutelsky E. Ultrastructural differences between macrophages of newborn and adult mice. — RES — J. Reticuloendothel. Soc., 1976, N 5, p. 291—299.

Hauser P., Vaes G. The isolation and cultivation of rabbit bone marrow mononuclear phagocytes. — Exp. Cell. Resp., 1978, 111, N 2, p. 353—361.

- Head Judith R.* Immunology of lactation.— *Semin. Perinat.*, 1977, 1, N 2, p. 195—210.
- Helpap B., Grouls V., Yamashita K.* Histological and Autoradiographical Finding in the immunologically Stimulated Spleen.— *Virchovs Arch. B. Cell Path.*, 1975, N 19, p. 266—279.
- Herrath Even.* Bau und Function der normalen Milz.— Berlin, 1958.
- Heusermann U., Stutte H. J., Müller-Hermelink H. K.* Interdigitating cells in the white pulp of the human spleen.— *Cell. a. Tiss. Res.*, 1974, 153, N 3, p. 415—417.
- Humphrey J. H.* Still involved germinal center mistery. Immune reactivity Lymphocytes. Develop.— *Exp. a. Control.*— New-York — London, 1976, 19, p. 711—723.
- Identification of human B- and T-lymphocytes by scanning electron microscopy / *A. Polliaek, N. Lampen et al.*— *J. exp. Med.*, 1973, v. 138, N 3, p. 607—624.
- Immunohistochemical identification of T- and B-lymphocytes / *G. Hoffmann-Fezer, H. Rodt, M. Eulitz et al.*— *J. Immunol. Meth.*, 1976, 13, N 3—4, p. 261—270.
- Johnson G. R., Dresch C., Metcalf D.* Heterogeneity in human neutrophil, macrophage and eosinophil progenitor cells demonstrated by velocity sedimentation separation.— *Blood*, 1977, 50, N 5, p. 823—831.
- Kaiserling E., Lennert K.* Die interdigitierende Reticulum zelle im menschlichen Lymphknoten.— *Virchovs Arch. Abt. B.*, 1974, 16, p. 51—61.
- Kelly R. H.* Functional anatomy of lymphnodes. I. The paracortical cords.— *Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol.*, 1975, 48, N 6, p. 836—849.
- Lisiewicz I., Dobrowolski J., Bryniak C.* T-cells, B-cells and intermediate forms in the newborn. Studied by scanning electron microscopy and phosphatase marker.— *Folia haemat. (DDR)*, 1976, 103, N 5, p. 620—630.
- Luk S. C., Nopajaroonsri C., Simon G. T.* The architecture of the normal lymph node and hemolymph node. A scanning and transmission electron microscopic study.— *Lab. Invest.*, 1973, 29, N 2, p. 258—265.
- Matejka M.* An electron microscope study of the perfusion-fixed spleen.— I. Intercellular junctions between sinus lining cells in monkey spleens.— *Anat. Anz.*, 1976, 139, N 1—2, p. 130—134.
- Meuret G., Batar E., Furste H. O.* Monocytopoiesis in normal man.— *Acta haemat.*, 1975, 54, N 5, p. 261—270.
- Milanesi S.* Sulla ultrastructure del follicoli linfatici del linfonodo.— *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1965, 41, N 21, p. 1221—1223.
- Miller J. F. A. P.* Role of the cells which originate from the Thymus and Bone Marrow.— *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*, 1974, 125, N 1—2, p. 213—229.
- Moore Malcolm A. S.* Regulatory role of macrophages in hemopoiesis.— *RES — J. Reticuloendothel. Soc.*, 1976, 20, N 1, p. 89—91.
- Morphological differences between thymus — and bone marrow-derived lymphocytes / *P. Bouteiller, R. Kinsky, N. Vujanovic et al.*— *Differentiation*, 1976, 6, 3, p. 125—141.
- Nieuwenhuis P., Ford W. R.* Comparative Migration of B- and T-lymphocytes in the Rat Spleen and Lymph nodes.— *Cellul. Immun.*, 1976, 23, N 2, p. 254—267.
- Nieuwenhuis P., Kenning T. J.* Germinal centres and the origin of the B-cell system.— Germinal centres in the rabbit spleen and popliteal lymph nodes.— *Immunology.*, 1974, 26, N 3, p. 509—514.

Nopajaroonsri C., Luk S. C., Simon S. T. The Structure of the Hemolymph node.— a light, transmission and Scanning Electron Microscopic Study.— *J. Ultrastructure Research.*, 1974, N 3, p. 325—341.

Nossal G. J. V. Kinetics of antibody formation and regulatory aspects of immunity.— *Acta endocr.*, 1975, 78, suppl. N 194, p.96—110. Discuss., p. 110—116.

Onoe Kazunori. Changes in histology of the regional lymph nodes and in the proportions of T- and B-cell populations by oxazolone painting or LPS injection in guinea pigs.— *Acta pathol. jap.*, 1976, 26, N 6, p. 671—691.

On the morphology of lymph node immune responses and follicular fibrin IgM, IgG, IgA in lymphatic tissues /*J. Ahlqvist, J. A. Räsänen, K. Antoniades, G. R. Wallgren.*— *Ann. Clin. Res.*, 1974, 6, N 1 p. 50—64.

Partial antigengemeinschaften zwischen Macrophagen, Epitheloidzellen und Fremd-Körperriesenzellen und Untersuchungen an Rotten /*A. V. Thiede, H. G. Sonntag, L. P. Leder, L. P. Muller-Ruchholtz.*— *Exp. Path.*, 1977, 14, N 1—2, p. 16—23.

Phillips R. A., Melchers F. Appearance of functional lymphocytes in fetal liver.— *J. Immunol.*, 1976, N 4, 117, p. 1099—1103.

Postlethwaite A. E., Syderama K., Keneb H. The Chemotactic attraction of Human Fibroblasts to a Lymphocyte-derived Factor — *J. exp. Med.*, 1976, 144, N 5, p. 1188—1200.

Poulter L. W., Turk J. L. Studies on the effect of soluble lymphocyte products (lymphokines) on macrophage physiology.— II. Cytochemical changes associated with activation.— *Cell. Immunol.*, 1975, 20, N 1, p. 25—32.

Ptak Wlodzimierz, Gershon Richard K. Immunosuppression effected by macrophage surfaces.— *J. Immunol.*, 1975, 115, N 5, p. 1346—1350.

Quelques modalites des rapports histo-enzymatiques lympho-réticulaires de la pulpe blanche splénique du rat /*G. Catayee, R. Senelar, M. Chalet, Y. Koshoyan.*— *Bull. Assoc. anat.*, 1974, 58, 162, p. 519—526.

Requirement for accessory cells in the antibody response to T-cell-independent antigens in vitro /*R. C. Lee, C. Shiozawa, A. Shaw, E. Diener.*— *Eur. J. Immunol.*, 1976, 6, N 1, p. 63—68.

Rosenau Werner, Tsonkas C. Lymphotoxin. A review and analysis.— *Am. J. Path.*, 1976, 84, N 3, p. 580—596.

Sainte-Marie G. A Critical Analysis of the Validity of the Experimental Basis of Current Concept of the Mode of Lymphocyte Recirculation.— *Bull. Inst. Pasteur.*, 1975, 74, N 3, p. 255—279.

Sasou S., Satodate R., Katsura S. The marginal sinus in the perifollicular region of the rat spleen.— *Cell a. Tissue Res.*, 1976, 172, N 2, p. 195—203.

Seignalet J., Bonnaure B. Le système la et son impotence biologique.— *Rev. mediterr. Sci. med.*, 1977, 2, N 8, p. 535—542.

Shvelidze T. L., Tsagareli Z. Electron-microscopic Study of collagenous fibers cultures of bone marrow from healthy children.— *Acta anat.*, 1978, 100, N 1, p. 11—113.

Система мононуклеарных фагоцитов: новая классификация макрофагов, моноцитов и их клеток-предшественников /*Р. Ван-Фурт, Бюл. ВОЗ, 1973, т. 46, № 6, с. 814—820.*

Stamper Hugh, Woodruff Judith. Lymphocyte homing into lymph nodes.— *J. exp. Med.*, 1976, 144, N 3, p. 828—833.

Stobo J. D. Surface markers for lymphocyte subpopulations.— *J. Lab. clin. Med.*, 1978, V. 91, N 1, p. 9—11.

- Teh H. S., Phillips R. A., Miller R. G.* Quantitative studies on the precursors of cytotoxic lymphocytes. III. The lineage of memory cells.— *J. exp. Med.*, 1977, 146, N 5, p. 1280—1285.
- Thorbecke G. I. J., Romano I. I., Lerman S. P.* Regulatory Mechanisms in Proliferation and Differentiation of Lymphoid Tissue, with Particular Reference to Germinal Centre Development.— *Progr. Immunol.*, 1974, v. 3, p. 25—34.
- Tizard Ian R., Holmes Wendy L.* The dendritic cells of the guinea pig popliteal lymph node: identification and classification of cells observed by scanning electron microscopy.— *RES - J. Reticuloendothel. Soc.*, 1975, 17, N 6, p. 333—341.
- Tonia V. A., Heyns A. P., Retief F. P.* The Identification of Human T- and B-lymphocytes by Electron Microscopy.— *J. Immunol. Methods*, 1977, 17, N 1—2, p. 91—100.
- Ultrastructural examination of the interaction between macrophages and *Cryptococcus neoformans*/J. M. Papadimitriou, T. A. Robertson, V. Kleiger et. al. — *J. Path.*, 1978, 124, N 2, p. 1103—1118.
- Veerman A. J. P., Ewijk W. van.* White pulp compartments in the spleen of rats and mice. A light and electron microscopic study of lymphoid and non-lymphoid celltypes in T- and B-areas.— *Cell. a. Tissue Res.*, 1975, 156, N 4, p. 417—441.
- Veerman A. J. P., Rooijen N. van.* Lymphocyte capping and lymphocyte migration as associated events in the vivo antigen trapping process. An electron-microscopic autoradiographic study in the spleen of mice.— *Cell. a. Tissue Res.*, 1975, 161, N 2, p. 211—217.
- Voisin G.* Distinction cytomorphologique des lymphocytes d'origine thymique et a origine medullaire.— *Pathologia Biologie*, 1975, 23, N 6, p. 482—483.
- Weiss Leon, Li-Tsun Chen.* The differentiation of white pulp and red pulp in the spleen of human fetuses (72—145 mm crown-rump length) — *Am. J. Anat.*, 1974., 141, N 3, p. 393—413.
- Weiss Leon.* The Hematopoietic microenvironment of the bone marrow: an ultrastructural Study of the stroma in rate.— *Anat. Rec.*, 1976, 186, N 2, p. 161—184.
- Whitelaw D. M., Batho H. F.* Kinetics of monocytes.— *Mononucle. Phagocyt. Immun., Infect. a. Pathol.*—Oxford e. a., 1975, p. 175—187. *Discuss.*, p. 187—188.
- Wiessman Edt.* Mediators of Inflammation.— Plenum Press — New-York — London, 1974.
- Wood D. D., Cameron P. M.* Stimulation of the release of a B-cell activating factor from human monocytes.— *Cell. Immunol.*, 1976, 21, N 1, p. 133—145.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Глава 1. ЛИМФОПОЭЗ И ЛИМФОЦИТЫ	9
Лимфопоэз в центральных лимфоидных органах	11
Лимфопоэз в периферических лимфоидных органах	13
Лимфоциты	18
Лимфоциты крови	26
Глава 2. ПРОИСХОЖДЕНИЕ, СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ТКАНЕВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ СТРОМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ	29
Состояние вопроса	29
Становление и структурная организация стромы лимфатических узлов	34
Становление и структурная организация стромы селезенки	46
Тканевая принадлежность стромы периферических лимфоидных органов. Цитофизиология стромальных клеток	49
Глава 3. МАКРОФАГИ	61
Происхождение макрофагов и цитофизиология их предшественников	62
Система мононуклеарных фагоцитов. Роль макрофагов в иммунном ответе	63
Макрофаги селезенки и лимфатических узлов зародышей	68
Макрофаги периферических лимфоидных органов в иммунном ответе	71
Структура макрофагов селезенки и лимфатических узлов	75
Строение макрофагов селезенки и лимфатических узлов по данным световой микроскопии	76
Ультраструктура макрофагов селезенки и лимфатических узлов	79
Глава 4. РАЗВИТИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ	85
Развитие селезенки	86

Развитие лимфатических узлов	94
Иммунная реактивность зародышей	101
Глава 5. СТРОЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИД- НЫХ ОРГАНОВ	107
Строение лимфатических узлов	108
Лимфатические фолликулы	108
Паракортикальная зона	117
Мозговые тяжи	121
Синусы лимфатического узла	123
Строение селезенки	124
Лимфатические фолликулы	125
Красная пульпа	130
Глава 6. МОРФОЛОГИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА	135
Ранние последствия антигенной стимуляции	136
Структура селезенки на разных этапах гуморального иммун- ного ответа	139
Клеточные сдвиги на ранней стадии ответа	139
Структурные изменения в красной пульпе	144
Динамика структуры лимфатических фолликулов	147
Динамика структуры лимфатических узлов в процессе форми- рования гуморальных иммунных реакций	151
Глава 7. ПРОБЛЕМА СТРОМЫ КРОВЕТВОРНЫХ ОРГА- НОВ И МИКРООКРУЖЕНИЯ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК (ДИСКУССИЯ)	159
Новые данные о строении лимфоидных и кроветворных органов	160
Микроокружение лимфоидных и кроветворных клеток	168
Роль фибробластов в создании микроокружения	168
Участие эндотелиальных клеток в формировании микро- окружения	172
Макрофаги и микроокружение кроветворных клеток	173
Роль клеток крови в создании микроклимата в лимфоид- ных и кроветворных органах	176
Заключение	183
Литература	193

CONTENTS

Preface	
Chapter 1. LYMPHOCYTOPOIESIS AND LYMPHOCYTES	
Lymphocytopoiesis in the Central Lymphoid Organs	
Lymphocytopoiesis in the Peripheral Lymphoid Organs	
Lymphocytes	
Blood Lymphocytes	
Chapter 2. GENESIS, STRUCTURAL ORGANIZATION	
AND PERTAINANCE TO TISSUE OF STROMA OF THE	
PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS	
State of the Problem	
Development and Structural Organization of Stroma Lymph	
Nodes	
Development and Structural Organization of Stroma Spleen	
Pertainance to Tissue of Stroma of the Peripheral Lymphoid	
Organs. Cytophysiology of Stroma Cells	
Chapter 3. MACROPHAGES	
Genesis of Macrophages and Cytophysiology of the Precursors	
of Macrophages	
System of the Mononuclear Phagocytes. Role of the Macrophages	
in Immune Response	
Macrophages of the Fetal Spleen and Lymph Nodes	
Macrophages of the Peripheral Lymphoid Organs in the Immune	
Response	
Structure of Macrophages of Spleen and Lymph Nodes	
Structure of Macrophages of Spleen and Lymph Nodes accord-	
ing to Data of Light Microscopy	
Ultrastructure of Macrophages of Spleen and Lymph Nodes	
Chapter 4. DEVELOPMENT OF THE PERIPHERAL LYMP-	
HOID ORGANS	
Development of Spleen	

Development of Lymph Nodes	91
Immune Reactivity of Foetus	101
Chapter 5. STRUCTURE OF THE PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS	107
Structure of Lymph Nodes	108
Lymphatic Follicles	108
Paracortical Zone	117
Medullary Cords	121
Sinuses of Lymph Node	123
Structure of Spleen	124
Lymphatic Follicles	125
Red Pulp	130
Chapter 6. THE MORPHOLOGY OF IMMUNE RESPONSE	135
Early Results of Antigen Stimulation	136
Structure of Spleen during Different Stages of the Humoral Immune Response	139
Cellular Events during the Early Stage Response	139
Structural Changes in Red Pulp	144
Kinetics of the Lymphatic Follicles Structure	147
Kinetics of the Lymph Nodes Structure during the Formation of the Humoral Immune Response	151
Chapter 7. PROBLEM OF THE STROMA OF THE HAEMOPOIETIC ORGANS AND OF THE MICROENVIRONMENT OF THE HAEMOPOIETIC CELLS (DISCUSSION)	159
Up-to-Date Data on Stroma of the Lymphoid and Haemopoietic Organs	160
Microenvironment of Lymphoid and Haemopoietic Cells	168
Role of Fibroblasts in the Creation of the Microenvironment	168
Participation of Endothelial Cells in the Creation of the Microenvironment	172
Macrophages and Microenvironment of the Haemopoietic Cells	173
Role of Blood Cells in the Creation of Microclimate in the Lymphoid and Haemopoietic Organs	176
Conclusion	183
Bibliography	193

N. A. Zharikova. Peripheral organs of immune system (development, structure, function).— Minsk: Belarus, 1979, 208 p., ill.

The Monograph embraces a wide circle of problems that refer to the structure and function of the spleen and lymph nodes as peripheral organs of the immune system.

The author has formulated her own view on the structural organization and pertinance to tissue of stroma of the peripheral lymphoid organs on the basis of morphological, hystochemical and electron microscopic study, as well as on the analysis of obtained results and existing literary information formed on up-to-date theoretical conception.

Based on this notion the description is given of the process of development of spleen and lymph nodes in embryo, of their structure and function in adults in normal conditions and during the formation of immune response.

Up-to-date information on the essence of lymphocytopoiesis, on the role of lymphocytes and macrophages is likewise summarized.

The material presented in the book may be used for the interpretation of results of pathomorphologic research and for the working out of a single clinical morphological classification of the affectation of lymphoid and haemopoietic organs.

The practical data listed in the monograph are supplied with electronogram illustrations and a great number of colour and black-and-white pictures as well as original diagrams of the immune system principal periphery organs structure (lymphatic glands and spleen).

The monograph is addressed to hystologists, pathomorphologists, haematologists, immunologists and oncologists.

Нина Александровна
Жарикова

**ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ
СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА**
(развитие, строение, функция)

Редактор
Т. И. ВОЙНОВА

Художник
В. Л. МИЛЕВСКИЙ
Художественный редактор
В. П. БЕЗМЕН

Технический редактор
М. А. ШАБАЛИНСКАЯ

Корректоры
Р. П. ИВАНЕНКО, В. М. ЕКЕЛЬ

ИБ № 1084

Сдано в набор 12.03.79. Подп. в печать 04.09.79. АТ 13323.
Формат 84×108¹/₂. Бумага офс. Гарнитура литературная. Офсет-
ная печать. Усл. печ. л. 10,92. Уч.-изд. л. 10,67. Тираж 1800 экз.
Зак. 176. Цена 2 р. 20 к.

Издательство «Беларусь» Госкомиздата БССР.
220600, Минск. Парковая магистраль, 11.

Ордена Трудового Красного Знамени типография издательства
ЦК КПБ. 220041, Минск-41, Ленинский проспект, 79.

