

Н. В. ПОПОВА

**К ВОПРОСУ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ,
СОДЕРЖАЩЕЙ ПРОДУКТЫ МЕТАБОЛИЗМА МАКРОФАГОВ**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 24 II 1948)

Известно, что лейкоциты крови в условиях культивирования *in vitro* обогащают среду (сыворотку) веществами, ускоряющими рост тканей, так называемыми лейкоцитарными трефонами. Каррель предполагал, что эти вещества являются результатом жизнедеятельности специальных лейкоцитов, обычно называемых нейтрофилами, которые выделяют (секретируют) эти вещества в окружающую их среду. Г. К. Хрущов⁽⁶⁾, в соответствии с учением Мечникова о макрофагах, учитывая способность последних к фагоцитозу и внутриклеточному перевариванию, на основании своих исследований развивает другую точку зрения на обогащение сыворотки лейкоцитарными «трефонами». Он считает, что не нейтрофилы, а макрофаги, возникающие при культивировании *in vitro* из лимфоцитов и моноцитов, обогащают сыворотку активными веществами, стимулирующими регенераторные процессы в тканях. В. Н. Шредер⁽⁷⁾, изучая биохимические свойства сывороток в различные сроки культивирования в них лейкоцитов, обнаружила, что максимум продуктов расщепления нуклеиновых кислот в сыворотке падает на 3-й день культивирования. К этому же времени в трефонированной сыворотке оказываются наиболее активными трипсин и катепсин — ферменты, расщепляющие белок и содержащиеся в лейкоцитах и макрофагах (Г. П. Раменская). Морфологически это соответствует тому, что в эти сроки культивирования лейкоцитов в сыворотке большая часть лимфоцитов и моноцитов превращается в макрофаги. Эти клетки являются активными фагоцитами и обладают способностью к внутриклеточному перевариванию.

«Трефонированная» сыворотка при наложении на поверхность как чистых, так и осложненных бактериальными инфекциями ран способствует ускорению процесса регенерации⁽⁶⁾, а также повышает фагоцитарную активность лейкоцитов человека *in vitro*⁽⁸⁾.

Задачей настоящей работы было выяснить, не является ли «трефонированная» сыворотка стимулятором функциональной деятельности всей системы макрофагов, и тем самым — фактором, влияющим на общую реактивность организма.

Материал и метод. Проведено 14 серий опытов на белых мышцах. Трефонированная и нативная сыворотки лошади вводились подкожно по 0,5—0,75 см³, однократно и повторно. Сыворотки применялись неразбавленные и разбавленные физиологическим раствором 1:10. Показателями изменений реактивности организма служили: 1) интенсивность накопления трипановой сини в клетках системы макрофагов, 2) сдвиги в количестве моноцитов в крови и 3) изменения в гистологической картине кроветворных органов и печени.

Способность макрофагов печени, кроветворных органов и макрофагов рыхлой соединительной ткани (гистоцитов) к обильному накоплению

коллоидных красок в случае их повышенной физиологической активности и уменьшение отложения краски при подавлении их функции использовались в наших опытах как метод для определения их функционального состояния. В ответ на введение краски клетки вырабатывают в протоплазме белковые субстанции, связывающие частицы краски в гранулы. Следовательно, и сам витальный краситель является известного рода раздражителем для клеток. Учитывая это обстоятельство, животные убивались в наиболее ранние сроки, через 3—6 час. после однократного введения $0,5 \text{ см}^3$ $0,5\%$ раствора трипановой сини в полость брюшины.

Результаты опытов. Предварительные однократные введения трефонированной и нативной сывороток лошади с целью установления эффективных доз показали, что белые мыши легко переносят ту и дру-



Рис. 1. 1— трефонированная сыворотка, 2— нативная сыворотка, 3— контроль

гую сыворотку в дозах от $0,3$ до 1 см^3 и больше без каких-либо объективных признаков угнетения. На второй день после однократного введения сывороток у мышей, получивших трефонированную сыворотку, наблюдалось некоторое увеличение общего количества лимфоцитов, появлялись большие формы этих клеток, однако увеличения количества моноцитов не обнаруживалось.

Повторное введение неразбавленных трефонированной и нативной сывороток лошади ежедневно в течение 4—5 дней дает резкое различие в реакции моноцитоза на ту и другую сыворотку. Для трефонированной сыворотки процент моноцитов достигает максимума через сутки после второго введения, затем, после третьего введения, начинает снижаться, так что после пятого введения количество моноцитов достигает исходной величины (кривая 1 рис. 1). Введение нативной сыворотки не вызывает увеличения моноцитов в крови — количество их колеблется в пределах нормы (кривая 2 рис. 1). Характер же отложения краски в макрофагах печени и кроветворных органах у животных, многократно получавших неразбавленную трефонированную сыворотку, говорит о том, что эти клетки находятся в состоянии перераздражения и не способны так интенсивно откладывать в протоплазме гранулы краски, как это наблюдается у контрольных животных в те же сроки взаимодействия с краской. Нативная сыворотка не вызывает перераздражения клеток системы макрофагов, и поэтому отложение краски в этих клетках более интенсивно и иногда приближается к степени накопления в контроле.

Получив эффект перераздражения системы макрофагов в результате повторного воздействия неразбавленной трефонированной сывороткой, мы решили уменьшить силу раздражения, доведя его до некоторого «оптимума». С этой целью трефонированная сыворотка разбавлялась $1:10$ в одних опытах нативной сывороткой, в других — физиологическим раствором. Трефонированная сыворотка, разбавленная тем и дру-

гим способом, оказывала стимулирующее влияние на физиологическую активность макрофагов печени кроветворных органов.

На рис. 2 и 3* представлено накопление трипановой сини в печени (рис. 2) и в лимфатических узлах (рис. 3) у животных при воздействии

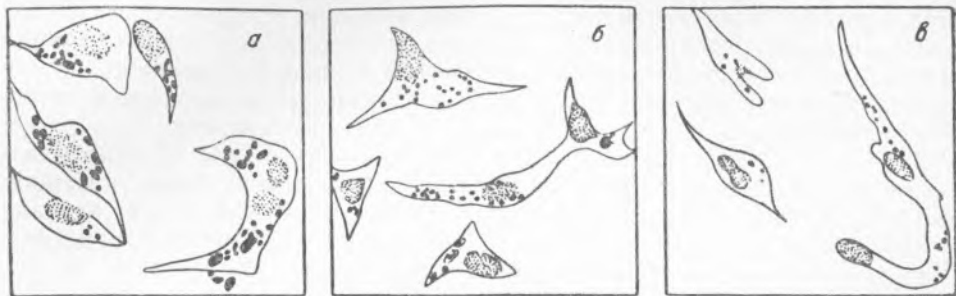


Рис. 2

трефонированной сывороткой, разбавленной 1:10 нативной (а), а также при введении равнозначных доз одной нативной сыворотки (б) и накопление краски в контроле (в). Сопоставляя интенсивность отложения краски в каждом из приведенных органов, мы видим, что при воз-

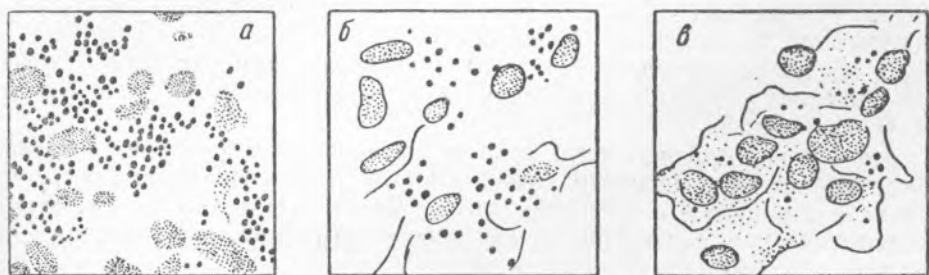


Рис. 3

действию разбавленной трэфонированной сывороткой (рис. 2 и 3, а) гранулы краски крупнее, их больше и, кроме того, количество клеток с отложением краски значительно превышает таковое у животных, подвергнутых воздействию нативной сывороткой (рис. 2 и 3, б), и у контрольных (рис. 2 и 3, в). У животных, получивших нативную сыворотку, степень накопления краски занимает среднее место между накоплением в контроле и при введении трэфонированной сыворотки.

Следовательно, нативная сыворотка в меньшей степени, чем трэфонированная, стимулирует физиологическую активность клеток. Более интенсивное накопление краски при введении трэфонированной сыворотки, разбавленной нативной, можно объяснить тем, что в данном случае сказывается как бы суммированное стимулирующее действие трэфонированной и нативной сывороток, или же можно допустить, что трипановая синь вступает в адсорбционное соединение с белками введенной в организм сыворотки и в таком виде более легко поглощается соответствующими системами макрофагов.

Для выявления стимулирующего влияния трэфонированной сыворотки самой по себе на физиологическую активность клеток системы мак-

* Отложение краски зарисовывалось на неокрашенных гистологических срезах с помощью рисовального аппарата (микроскоп фирмы Лейтц, окул. 4, иммерс. объектив 1/12). В поле зрения зарисовывались все клеточные элементы, содержащие краску.

рефагов были предприняты опыты с повторным введением ее (до 3 раз), разбавленной 1 : 10 физиологическим раствором. В этих опытах животные убивались после третьего введения разбавленных сывороток, и трипановая синь вводилась за 3 часа до смерти животных с целью лучшего выявления наиболее активной стадии реакции со стороны системы макрофагов. Следует отметить, что при введении трефонированной сыворотки, разбавленной физиологическим раствором, ход кривой реакции моноцитоза несколько отличался от кривой на рис. 1. Количество моноцитов, увеличившееся после первого введения трефонированной сыворотки, оставалось на том же уровне до третьего введения сыворотки, через сутки после которого, так же как и на кривой рис. 1, число моноцитов падало и достигало исходной величины. Следовательно, казалось, что мы, убивая животных после третьего введения сыворотки, изучали у них уже снижающуюся реактивность, но это на самом деле не так. Уменьшение количества моноцитов в крови, по наблюдениям О. А. Богомольца, не всегда соответствует снижению реактивности клеток системы макрофагов. Моноциты, появившись в крови в больших количествах, могут быстро уходить в ткани. И, кажется, мы в наших опытах смогли уловить реакцию на «оптимальное» количество трефонированной сыворотки, разведенной физиологическим раствором. Несмотря на очень короткий срок после введения трипановой сини в полость брюшины, у всех животных, получивших трефонированную сыворотку, разбавленную физиологическим раствором, можно было наблюдать уже начальную стадию накопления краски в форме мельчайших гранул в системе макрофагов. У контрольных животных и у животных, получивших в таких же дозах разбавленную 1 : 10 физиологическим раствором нативную сыворотку, гранулообразование в системе макрофагов, как правило, не начиналось.

Эти опыты особенно ярко характеризуют стимулирующее действие трефонированной сыворотки самой по себе. Здесь исключено влияние нативной сыворотки и очевидно, что нативная сыворотка в разведении физиологическим раствором не оказывает стимулирующего влияния на физиологическую активность клеток.

Таким образом, на основании всех наших опытов можно сказать, что трефонированная сыворотка является более активным биологическим реагентом по сравнению с сывороткой нативной. Очевидно, что сыворотка, содержащая продукты жизнедеятельности макрофагов, включает в себе не только вещества трофического характера («трефоны»), но также и вещества, являющиеся стимуляторами физиологической активности клеток.

Институт цитологии, гистологии и эмбриологии
Академии наук СССР

Поступило
26 XI 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. Н. Аничков, Учение о ретикуло-эндотелиальной системе, 1930.
² О. А. Богомольц, Влияние антиретикулярной цитотоксической сыворотки на заживление переломов, 1944. ³ Каррель, цит. по Хрущову (⁶). ⁴ Б. В. Кедровский, Усп. совр. биол., 20, в. 1 (1945). ⁵ И. И. Мечников, Лекции о сравнительной патологии воспаления, 1947. ⁶ Г. К. Хрущов, Роль лейкоцитов крови в восстановительных процессах в тканях, 1945. ⁷ В. Н. Шредер, Тр. Ин-та цитолог., гистолог. и эмбриол. АН СССР, 2, в. 2 (1948). ⁸ А. А. Шутова, ДАН, 48, № 8 (1945).