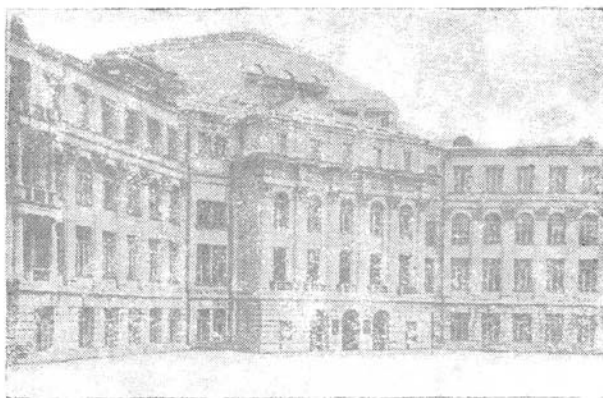


ВТОРОЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
им. Н. И. ПИРОГОВА

А К Т О В А Я Р Е Ч Ь

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ
В ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ
ПРОЦЕССАХ В ТКАНЯХ

проф. Г. К. ХРУЩОВ



ИЗДАНИЕ 2-го МГМИ им. Н. И. ПИРОГОВА
МОСКВА — 1958

ВТОРОЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
им. Н. И. ПИРОГОВА

А К Т О В А Я Р Е Ч Ь



ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ
В ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ В ТКАНЯХ

проф. Г. К. Хрущов

ИЗДАНИЕ 2-го МГМИ им. Н. И. ПИРОГОВА
МОСКВА — 1958

Уважаемые товарищи! Мне оказана высокая честь выступить с речью в актовый день нашего института. За эту честь я приношу самую глубокую благодарность Ученому совету института.

Актный день — славная традиция отечественных высших учебных заведений. В прошлом и настоящем с этими днями связаны имена ряда самых выдающихся представителей отечественной науки. Многие из речей, произнесенных в актовые дни университетов и других высших учебных заведений нашей страны, вошли в историю развития различных областей знания как знаменательные вехи, как научные события первостепенного значения.

Советская наука бережно хранит и творчески развивает богатейшее наследие прошлого. Поэтому каждый из нас, советских ученых, кому оказана коллективом высокая честь произнести актовую речь, ясно сознает всю ответственность своего выступления.

Сегодня Ученый совет предоставил слово гистологу — представителю той теоретической науки, которая имеет исключительно большие традиции и достижения в нашей стране.

Существует взгляд, что современная гистология как наука чисто теоретическая, относящаяся к кругу биологических дисциплин, прямого отношения к патологии не имеет. Этот взгляд, конечно, не верен. Вся история современной гистологии и, особенно, ее прекрасное развитие в нашей стране говорит о тесных связях гистологии с медициной, больше того — о зависимости успехов гистологии в ряде ее важнейших разделов от успехов патологии. Все своеобразие нашей, отечественной гистологии, в особенности в послеоктябрьский период ее развития, заключается именно в том, что она, оставаясь крупным разделом общей биологии и обогащая общую биологию рядом первостепенных обобщений, все теснее и теснее связывала свои искания с теорией и практикой медицины, как и с рядом других теоретических и практических дисциплин. В этом единении гистологии с медициной, ветеринарией, зоотехникой и такими теоретическими дисциплинами как физиология, патологическая физиология, биохимия и т. д. кроется причина ее

успехов за последние десятилетия, обогащения ее новыми представлениями и направлениями, новыми фактами и обобщениями.

При выборе темы для актовой речи, нам казалось естественным остановиться на результатах исследований, которые могли бы достаточно наглядно продемонстрировать долю нашего участия в развитии тех новых представлений, которые были созданы и успешно развиваются в советской гистологии. Вместе с тем хотелось перед столь авторитетным медицинским собранием выступить с достаточно конкретным показом тесной связи гистологии с медициной. В связи с этим выбор пал на тему о лейкоцитарных факторах в процессах восстановления тканей.

Прежде, чем перейти к изложению самой темы, я позволю себе коротко остановиться на некоторых обобщениях современной гистологии, которые наиболее выпукло, с нашей точки зрения, характеризуют новые направления в изучении гистологических объектов. Если попытаться в наиболее общей форме определить, какие представления являются господствующими в современной советской гистологии, то наиболее правильным было бы указать на представление о тканях как о динамических, самообновляющихся, закономерно изменяющихся в жизненном цикле организма системах.

Самообновление есть универсальное свойство живого вещества; в этом процессе постоянного самообновления осуществляется единство живого тела и среды, на каком бы уровне организации живое не находилось. На уровне гистологической или тканевой организации это самообновление есть ни что иное, как постоянная, в жизненном цикле организма идущая, смена отживающих, обрабатывающихся структурных элементов любой ткани. Каждая структура ткани в силу рабочей нагрузки постоянно снашивается и заменяется новой, пока для этого существуют условия, пока организм нормально живет, т. е. реализуется единство живой системы — организма и среды. Огромный фактический материал, систематически накапливавшийся главным образом отечественными учеными, с полной очевидностью говорит о том, что самообновление есть та основа жизни тканей, на фоне которой проявляются все выработавшиеся в ходе приспособительной эволюции специфические структурно-функциональные свойства тканей. Вместе с тем процесс самообновления тканей сам по себе не есть процесс неизменный, одинаковый для всех тканей и для всех возрастных этапов развития тканей. В разных тканевых системах самообновление протекает по-разному, подчиняется специфическим закономерностям, непосредственно связанным со специфическим функциональным значением тканевой системы в организме. Так, для крови, лимфы и различных видов трофической соединительной ткани, как и для пограничных тканей, т. е. для тканевых систем с многообразными функциями и высокой рабочей нагрузкой, характерны процессы новообразования путем размножения клеточных

элементов и межклеточных структур, как и чрезвычайно высокий темп и интенсивность этих процессов. Для физиологического же обновления таких систем, как мышечная и нервная ткани, по-видимому, специфичным является самообновление структур внутри основных тканевых элементов, вследствие чего элементы этих тканевых систем — мышечные волокна, нейроны — до последнего времени считались только снашивающимися, но не сменяющимися. Следует, однако, отметить, что различия в ходе и в конечных результатах процесса самообновления функционально различных тканей должны рассматриваться как сугубо относительные, стирающиеся в целом ряде тканевых процессов.

Нам в настоящее время также известно, что процесс самообновления даже одной и той же ткани или одной и той же тканевой системы протекает характерно отлично на разных этапах становления функциональных свойств тканей в индивидуальном развитии. Как только в процессе развития организма создается функционирующая ткань, так сейчас же характерным ее свойством становится самообновление ее рабочих структур. Но у эмбриона источники самообновления, темп и конечный результат самообновления всегда отличны от источников, темпа и результата того же процесса в тканях юного, растущего организма, как и у этого последнего процессы самообновления отличны от смены тканевых структур у взрослого и стареющего организма. Вот почему, несмотря на их постоянное самообновление, ткани не остаются в жизненном цикле организма неизмененными и в конечном счете в силу самого процесса самообновления вместе с организмом стареют и теряют свои функциональные свойства.

Нам известно, далее, что процессы самообновления в рамках одного и того же тканевого типа, как и в рамках одного и того же возрастного этапа развития ткани, могут значительно варьировать в зависимости от условий существования, от степени и характера рабочей нагрузки и целого ряда других, еще недостаточно вскрытых, причин. И, когда в силу каких-либо особых обстоятельств та или иная ткань вынуждается к особым реакциям, то характер этой реакции, ее течение и результат будут во многом определяться не только специфическими общими свойствами ткани, но и тем состоянием и уровнем самообновления, в котором находилась ткань, принявшая на себя воздействие особых факторов. Это положение, видимо, приложимо к любому патологическому процессу, проявляющемуся в том или ином изменении тканей.

С усложнением в процессе прогрессивной эволюции тканевого состава животного организма, обусловленным все более широким диапазоном реакций организма на беспредельное многообразие воздействий среды, важнейшим фактором тканевых процессов, начиная от самого общего — самообновления, становятся межтканевые взаимоотношения. Высшей формой этих взаимоотношений

или тканевых корреляций в плане морфологическом будет структурная связь с элементами нервной системы, в плане же физиологическом — нервная регуляция тканевых процессов.

Таковы в самом общем виде и в предельно кратком изложении — как бы в форме самой скупой выжимки — некоторые теоретические представления, характеризующие современный этап развития гистологии. Эти новые представления, явившиеся результатом широкого применения экспериментального и сравнительно-исторического методов, выдвинули перед гистологией в качестве главного объекта исследования не статические структуры многоклеточного организма, как это было раньше, а тканевые процессы во всем их многообразии.

В развитии сравнительно-исторического и экспериментального направления в гистологии участвовали многие выдающиеся представители нашей науки — в первую очередь должны быть названы замечательные советские ученые — А. А. Заварзин, Б. И. Лаврентьев, Н. Г. Хлопин. Вместе с тем те представления и направления, о которых идет речь и которые столь характерны для советского этапа развития гистологии, уходят своими глубокими корнями в творчество замечательных представителей отечественной материалистической биологии и медицины второй половины прошлого века. Для экспериментального и исторического направления в гистологии совершенно особое значение имеет богатейшее наследие И. И. Мечникова. Это с особой силой было подчеркнуто А. А. Завариным в его замечательном предсмертном труде «Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани», труде многообразно и широко отразившем почти все наиболее характерные черты новых творческих исканий в гистологии.

Предлагаемая вашему вниманию тема — о лейкоцитарных факторах в восстановительных процессах в тканях — относится непосредственно к тому кругу проблем, которые были выдвинуты и с большой глубиной и разносторонностью разрабатывались И. И. Мечниковым.

Разрешите теперь перейти к изложению самой темы.

Известно, что почти всякое поражение ткани, в результате которого гибнут те или иные тканевые структуры и нарушается целостность ткани, вызывает у животных реакцию свободных элементов крови и соединительной ткани, выражающуюся миграцией этих элементов к пораженному очагу. У высших животных, имеющих сложный клеточный состав крови и лимфы, первичной реакцией является выход лейкоцитов сквозь стенку сосудов и наводнение ими пораженного участка ткани. Характерным при этом будет строго закономерная смена одних форм лейкоцитов другими. Как правило, в начале к только что пораженному очагу мигрируют специальные формы лейкоцитов — для большинства млекопитающих это нейтрофилы, — затем незернистые лейкоци-

ты — лимфоциты и моноциты. Вслед за первичной лейкоцитарной реакцией и одновременно с миграцией незернистых форм, как правило, наблюдается активация как свободных (гистиоциты), так и стойких (фибробласты) форм соединительной ткани. Важно отметить также, что и при поражении таких тканей, как эпителий, реакции самих эпителиальных клеток, выражающиеся, например, в образовании симпластических структур, в приобретении клетками подвижности и т. д., также, как правило, совпадают по времени с активностью незернистых лейкоцитов в подлежащей соединительной ткани.

Явления инвазии лейкоцитами известны в настоящее время в следующих случаях тканевых поражений: при воспалении септическом и асептическом, при любом травматическом нарушении целостности ткани, при рабочей атрофии с последующим распадом ткани и, наконец, при денервации. В последнем случае, как это было показано на нашей кафедре проф. Т. А. Григорьевой, особое значение имеет деафферентация. Любой участок органа или ткани, лишенный чувствительной иннервации, с первых же часов после денервации вплоть до восстановления нерва оказывается интенсивно инвазированным лейкоцитами, среди которых, как правило, преобладают специальные формы — нейтрофилы. Все приведенные факты позволяют сделать вывод, что лейкоцитарная реакция представляет собой, по крайней мере для позвоночных животных и человека, универсальную реакцию на поражение тканей, вызванное самыми различными факторами.

Лейкоцитарная реакция, как и реакция активации свободных элементов соединительной ткани, не ограничивается, однако, только процессами случайных тканевых поражений. Эти реакции в ряде случаев являются облигатными процессами, определяющими нормальный ход развития организма. В качестве одного из примеров именно таких процессов могут быть приведены лейкоцитарные и макрофагальные реакции в ходе метаморфоза у амфибий — явления, которые следует рассматривать как реакцию на атрофию и распад метаморфозирующих тканевых систем.

Большое количество фактов показывает, таким образом, что лейкоцитарная и макрофагальная реакция в тканях характерна для всех тех процессов поражения тканей, которые заканчиваются либо отторжением пораженного очага с последующим заживлением пограничных участков, либо новообразованием и восстановлением нарушенной целостности ткани. Важно отметить при этом, что активность незернистых лейкоцитов крови и лимфы, как и активность тканевых макрофагов, всегда предшествует активности специфических элементов ткани и собственно восстановительным-регенерационным процессам.

Все эти данные, говорящие с полной очевидностью об участии лейкоцитов и макрофагов (как кровяного, так и тканевого проис-

хождения) в реакциях на поражение тканей, заставили предположить, что участие этих элементов не ограничено только защитной и гистолитической ролью в деструктивной фазе процесса поражения. Эта их роль со времени замечательных исследований И. И. Мечникова широко и глубоко изучена как биологами-гистологами, так и патологами. Однако накапливавшиеся в ходе изучения защитных свойств лейкоцитов и макрофагов наблюдения — особенно в экспериментально-гистологических исследованиях, посвященных воспалительной регенерации и закономерностям тканевого роста — все более убеждали исследователей в том, что активность, по крайней мере некоторых форм лейкоцитов, имеет значение как один из существенных факторов собственно восстановительного, т. е. регенерационного процесса.

Первое экспериментальное доказательство стимулирующей роли лейкоцитов в тканевом росте было дано на тканевых культурах А. Каррелем и А. Иблингом (1922 г.). Они показали, что, во-первых, подсадка культуры лейкоцитов курицы к прекратившей рост культуре фибробластов куриного зародыша вызывает возобновление роста, так называемой «стареющей» культуры, и, во-вторых, что среды, неблагоприятные для культивирования тканей, после культивирования в них лейкоцитов, приобретали все свойства наиболее благоприятных, так называемых «питательных» сред. Основываясь на этих данных, А. Каррель и А. Иблинг выдвинули гипотезу о «лейкоцитарных трефонах» — веществах, аналогичных «трефонам» экстрактов из эмбриональных тканей.

В основу этой гипотезы легло представление о секретции лейкоцитами — по А. Каррелю и А. Иблингу специальными лейкоцитами — нейтрофилами — специфических веществ, легко усваивающихся тканевыми клетками в качестве пластических, необходимых для осуществления их размножения.

Приведенные факты и соображения относятся к репаративной регенерации тканей, т. е. к процессам восстановления после тех или иных поражений тканей. Однако, репаративная регенерация осуществляется на основе, свойственной всем тканям способности к физиологической регенерации или самообновлению. Вполне оправдано, в связи с этим, было предположить, что факторы, определяющие репаративную регенерацию, в том числе и факторы тканевых взаимодействий, к которым и относятся лейкоцитарные факторы, свойственны и физиологической регенерации. В процессе репаративных реакций эти факторы выступают лишь в особо отчетливой форме и с особой, легко обнаруживаемой, интенсивностью.

Любое снашивание тканевых элементов в процессе их нормального функционирования, вызывающее постоянное новообразование — самообновление, по существу аналогично процессам отмирания и выпадения тканевых структур при том или ином

поражении ткани. Если при поражении раздражителями, вызывающими лейкоцитарную реакцию, выступают продукты гибели тканевых структур, то в физиологической регенерации аналогичными раздражителями могут быть весьма близкие продукты естественного отмирания тех же тканевых структур.

Есть, однако, и существенное отличие между репаративной регенерацией и физиологической, между процессом, вызванным случайным нарушением целостности ткани и ее физиологической рабочей снашиваемостью. Во втором случае отмирание и восстановление тканевых элементов протекает без нарушения функции ткани, наоборот — восстановление является прямым и обязательным следствием рабочего состояния ткани. При репаративной же регенерации вызвавшая регенерацию гибель тканевых элементов означает одновременно и выпадение функции ткани, по крайней мере в очаге поражения. Само собой разумеется, что это весьма существенное различие должно отражаться на ходе и характере лейкоцитарных реакций.

Сделав предположение, что лейкоцитарная реакция в ответ на физиологическое обновление тканей, хотя и в особой — специфической форме имеет место у позвоночных животных, мы провели сравнительно-гистологические исследования соединительной ткани различных групп млекопитающих. В результате этих исследований нам удалось показать, что у животных со слабо специализированной тканью (например, у мышевидных грызунов) постоянное наличие лейкоцитов крови в тканях крайне незначительно. Их малое количество компенсируется, во-первых, относительно большим количеством тканевых макрофагов и, во-вторых, крайне реактивными, мало специализированными формами основных стойких клеток — фибробластов. Физиологическая регенерация соединительной ткани, смена отживающих элементов новыми, протекающая, как правило, с малой интенсивностью, идет у этих животных как бы «из себя», не требует особых условий тканевых взаимодействий. У животных же с гораздо более специализированной соединительной тканью и, следовательно, с более высокой рабочей нагрузкой мы наблюдали, как правило, наличие в соединительной ткани относительно большого количества лейкоцитов крови и лимфы (например, у плотоядных). Видимо, здесь высокое функциональное состояние ткани вызывает и интенсивное снашивание тканевых структур, для восстановления которых требуются особые условия, повышенная лейкоцитарная реакция.

Особый интерес представляют процессы физиологического восстановления некоторых интенсивно функционирующих видов эпителия. О постоянном наличии лейкоцитов в эпителиях кожи, слизистых оболочек рта и кишечника, а также роговицы и других органов имеются многочисленные данные. Вопрос о роли лейкоцитов в пограничных тканях интересовал многих гистологов. Больши-

ство трактует их наличие в пограничных тканях либо как особую форму постоянных защитных структур, либо как временные защитные реакции. Такие трактовки вполне оправданы. Однако, мало обращалось внимания на то, что в нормальных, полноценно функционирующих эпителиях, количество инвазирующих их лейкоцитов стоит в прямом отношении к интенсивности нормальной рабочей нагрузки ткани и сменяемости ее клеточного состава. Так, например, максимальную инвазию мы наблюдаем в эпителиях либеркюновых крипт, в ростковых слоях некоторых участков кожи, роговицы, в эпителиальном покрове миндалин, т. е. там, где мы одновременно наблюдаем и наибольшую интенсивность новообразования клеток. Необходимо отметить так же, что эпителии с особо интенсивной снашиваемостью и сменой клеточного состава, как правило, подстилаются лимфоидной тканью и обильным скоплением незернистых форм лейкоцитов. Достаточно вспомнить эпидермальный покров миндалин и эпителий кишечника.

Приведенные данные, относящиеся как к репаративной, так и к физиологической регенерации тканей, в одних случаях прямо (как это, например, имело место в экспериментах А. Карреля и А. Иблинга), в других — косвенно указывают на участие лейкоцитов в восстановительных процессах в тканях.

Разрабатывая проблему тканевого роста, мы поставили перед собой задачу выяснить, в чем заключается роль лейкоцитов крови в процессах восстановления тканей, каковы закономерности гистофизиологических взаимоотношений лейкоцитов с пораженной и восстанавливающейся тканью и, наконец, не могут ли вскрытые в ходе этих исследований закономерности быть использованы для направленного вмешательства в восстановительные процессы в тканях.

Первоначальный этап экспериментального изучения роли лейкоцитарных факторов в тканевом росте был проведен на тканевых культурах. Повторив в несколько модифицированном виде опыты А. Карреля и А. Иблинга, мы убедились в правильности их данных. Действительно, подсадка культуры кровяных лейкоцитов к прекратившей рост чистой культуре фибробластов вызывает вспышку роста последней. Мы продолжали эти эксперименты, взяв в качестве объектов для культур подкожную соединительную ткань и лейкоциты не только курицы и цыпленка, но и взрослых кроликов и белых крыс. В этих экспериментах мы получили аналогичные результаты.

Затем были испытаны сыворотки крови после культивирования в них лейкоцитов. Так же, как и в опытах А. Карреля и А. Иблинга, они оказались в отличие от нативных сывороток действительно прекрасными «питательными» средами; показатели роста чистых тканевых культур в «лейкоцитарных» сыворотках не

отличались от показателей роста в оптимальной «питательной» среде, содержащей эмбриональный экстракт.

Особое внимание мы обратили на сравнительное изучение «лейкоцитарных» сывороток различных животных: кур, голубей, белых крыс, собак, лошадей.

Наиболее важным результатом этой серии экспериментов явилось установление отсутствия тканевой и видовой специфичности «лейкоцитарных» сывороток. Хорошо известно, что нативная сыворотка крови и тем более чужеродная сыворотка не только не представляют собой «питательной» среды для тканевых культур, но и в ряде случаев оказывается токсичной, подавляющей рост и переживание чужеродных клеток. «Лейкоцитарные» же сыворотки, т. е. сыворотки после 2—3-х дневного культивирования в них лейкоцитов крови, становятся прекрасными «питательными» средами не только для культур тканевых клеток того же вида животного, от которого бралась сыворотка и лейкоциты, но и для чужеродных тканей. Так, например, лейкоцитарные сыворотки кур оказались прекрасными «питательными» средами для культур фибробластов кролика и крысы и, наоборот, в лейкоцитарных сыворотках последних прекрасно росли фибробласты курицы. Наиболее «токсичная» для чужеродных тканевых культур сыворотка собаки после воздействия лейкоцитами не только теряла свою токсичность, но и приобретала явные стимулирующие рост чужеродных тканей свойств. То же выяснилось в наших экспериментах и по отношению к лейкоцитарной сыворотке лошади, что имело особое значение для дальнейших работ нашего коллектива в связи с совершенно особыми свойствами крови лошади, дающими возможность сравнительно просто изготавливать большие количества «лейкоцитарной» сыворотки для использования ее в лабораторном и клиническом эксперименте.

Одна из этих особенностей крови лошади заключается в том, что как в нативной, только что выпущенной крови, так и в дефибринированной при ее отстаивании в высоких цилиндрах происходит исключительно быстрое оседание эритроцитов и медленное — лейкоцитов. Благодаря этому отделение лейкоцитов от эритроцитов в крови лошади не требует центрифугирования и связанного с этим целого ряда дополнительных манипуляций. При отстаивании крови лошади уже через 30—40 минут происходит полное оседание эритроцитов, лейкоциты же остаются весьма долгое время во взвеси. Для отделения лейкоцитов достаточно только слить или отсосать плазму или сыворотку и таким образом получить практически чистую взвесь лейкоцитов.

Поскольку, как это уже указывалось выше, сыворотка крови после культивирования в ней лейкоцитов приобретает свойства, резко ее отличающие от нативной, перед нами встала задача подробного изучения поведения лейкоцитов в процессе их куль-

вирования. Только такое подробное цито-физиологическое изучение могло дать ответ на вопрос о том, какие из лейкоцитов и в каком состоянии жизнедеятельности участвуют в процессах переработки сыворотки, в процессе приобретения ею указанных выше стимулирующих свойств.

Для постановки культур лейкоцитов лошади мы использовали взвесь лейкоцитов в сыворотке после отстаивания дефибринированной крови. В специальные плоскодонные тонкостенные стеклянные сосудики с узким горлышком взвесь разливалась по 2 ксм в каждый сосудик. Горлышко закрывалось ватно-марлевой пробкой, пропитанной парафином, и сосудики помещались в термостат с постоянной температурой в 37°C. В первые же часы культивирования лейкоциты оседали на дно сосудика, большинство из них оказывались достаточно прочно прилипшими к донышку и благодаря этому осторожное переворачивание сосудика вверх дном позволяло прижизненно контролировать состояние клеток под малыми и средними увеличениями микроскопа. Уже эти прижизненные наблюдения показали, что на дне сосудика закрепляются, как и на других плотных субстратах в культурах, почти исключительно незернистые формы — лимфоциты и моноциты. Прижизненные наблюдения дали возможность обнаружить так же, что в течение всего периода культивирования лимфоциты и моноциты проделявают на дне сосудика закономерные превращения, характерные и многократно описанные для этих форм лейкоцитов различных млекопитающих и птиц, а так же и человека в условиях их культивирования в плазменном сгустке (А. Тимофеевский и Беневоленская, 1928; А. Максимов, 1928; Гиршфельд и Кле-Ровидович, 1928; А. Андрес и В. Ильина-Какуева, 1931; Г. Хрущов, 1934 и др.). Помимо прижизненных наблюдений мы изучали состояние лейкоцитов на различных стадиях их культивирования также на фиксированных и окрашенных азур-эозином по А. Максиму мазках.

Как прижизненные наблюдения, так и изучение фиксированных препаратов показали, что в сывороточной среде судьба лейкоцитов оказывается в основном той же, что и при культивировании кусочков лейкоцитарных пленок в плазменном сгустке. Различие заключается, однако, в том, что культивирование взвеси в жидкой сыворотке обеспечивает условия, при которых все процессы трансформации лейкоцитов протекают с большей интенсивностью и в более короткие сроки.

Зернистые формы лейкоцитов и в особенности нейтрофилы и их аналоги — псевдоэозинофилы оказываются в культурах весьма недолговечными. В культурах лейкоцитов лошади в сывороточной среде они после нескольких часов активности, подвижности и фагоцитоза быстро дегенерируют и отмирают. К концу первых суток культивирования остаются переживающими лишь

эозинофилы. От нейтрофилов к этому времени в культурах, как правило, остаются лишь незначительные обломки в виде пикнотизированных фрагментов ядер и совершенно незначительные остатки плазматических тел с зернистостью, дающей несколько повышенную окрашиваемость.

В отличие от зернистых форм, лимфоциты и моноциты длительно переживают и размножаются как митозом, так и амитозом. Уже в первые сутки культивирования при наблюдении за живыми культурами заметно активное передвижение этих форм по поверхности стекла. Движения их чрезвычайно специфичны и отличаются от зернистых форм.

С первых же часов культивирования можно обнаружить постепенное видоизменение как лимфоцитов, так и моноцитов.

Уже через 12 часов культивирования и лимфоциты, и моноциты несколько увеличиваются в объеме, в плазме их появляются вакуоли, причем для лимфоцитов характерно возникновение вакуолей вокруг гипертрофирующихся азурофильных зерен. Моноциты, как правило, склеивающиеся в группы, фагоцитируют гибнущих нейтрофилов. Ядра клеток несколько набухают, вследствие чего концентрация хроматина в них снижается.

В самом конце первых и в начале вторых суток лимфоциты проходят стадии, которые А. Максимов называл полибластами. Вырастая дальше в размерах, клетки не теряют резкой базофилии плазмы, особенно характерной для периферических частей клеточного тела. В этом состоянии клетки приобретают способность к фагоцитозу; об этом говорят как заглоченные частицы отмерших лейкоцитов, так и «пищеварительные» вакуоли в плазменном теле, располагающиеся, как правило, в непосредственной близости к ядру. По базофильной протоплазме и более компактному ядру полибласты лимфоцитарного происхождения могут быть легко на этой стадии культивирования отличены от моноцитарных полибластов. Последние помимо отсутствия резкой базофилии и компактного ядра, отличаются также очень большими размерами, обилием крупных вакуолей, содержащих различные перерабатываемые плазмой фагоцитированные частицы. Во многих вакуолях характерно отложение после фиксации слабо эозинофильной субстанции. В конце вторых и в начале третьих суток подавляющее большинство клеток представляет собой уже настоящих, весьма активных, макрофагов.

Различия между макрофагами лимфоцитарного и моноцитарного происхождения стираются.

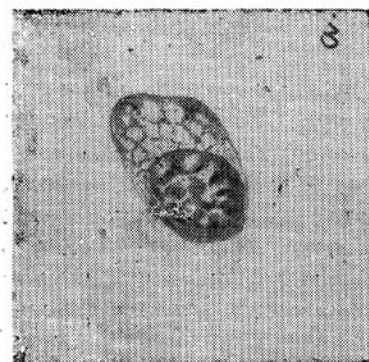
Прижизненные наблюдения обнаруживают у трансформированных лимфоцитов и моноцитов типичную для макрофагов ундулирующую мембрану, прodelывающую характерные волнообразные движения. Все макрофаги находятся в состоянии высокой активности обмена веществ. Обилие вакуолей, наполненных

различным содержанием, картины выбрасывания содержимого многих вакуолей в среду, являются характерными признаками клеток на этой — макрофагальной — стадии развития культур. (Рис. 1).

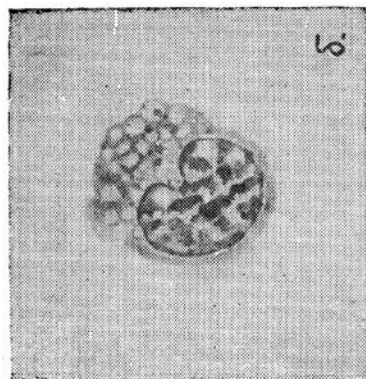
На четвертые и пятые сутки культивирования клеточный состав культуры резко меняется. Большинство клеток окончательно теряет базофилию протоплазмы, клетки вытягиваются, резко ослабляется их подвижность, появляются отростки преимущественно с закругленными краями и клетки приобретают вид неподвижных, несколько «раздраженных» гистиоцитов. От активных макрофагов остаются лишь некоторые признаки — вакуоли и на концах некоторых отростков распластанные пластинки эктоплазмы — остатки ундулирующей мембраны. Эту стадию следует рассматривать как переходную ступень к стойким клеткам типа фибробластов. Важно отметить, что такие клетки для дальнейшего переживания и размножения требуют уже особых «питательных» сред оптимальных для размножения стойких тканевых элементов, т. е. плазменного сгустка и тканевых экстрактов или свежей лейкоцитарной сыворотки.

В ходе дальнейших исследований мы провели некоторые гистохимические реакции на лейкоцитах, находившихся на различных стадиях превращения в культурах. Наиболее отчетливые результаты при этом были получены с реакциями на щелочную фосфатазу по первоначальному варианту метода Гомори (Gomori). Удалось обнаружить, что интенсивность реакции и количество фосфатазы возрастает в плазме клеток по мере их развития в макрофаги. Наибольшее количество фиксированной щелочной фосфатазы было отмечено в активных макрофагах трехдневных культур, причем локализация фермента в протоплазме этих клеток очень характерна — либо в самих вакуолях, либо на их поверхности. Эти данные с несомненностью говорят о том, что в культурах лейкоцитов особо активными, в смысле интенсивности обменных процессов, являются клетки именно на стадии макрофагов.

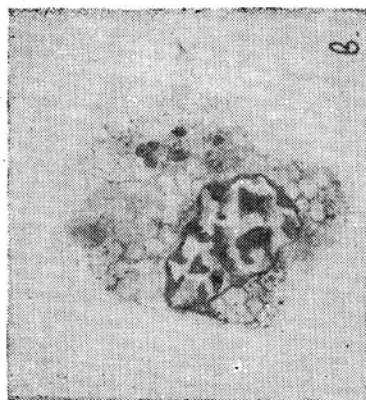
С какими же стадиями превращения незернистых форм лейкоцитов связано приобретение сывороткой новых, стимулирующих свойств? Эксперименты на культурах тканей, а затем на экспериментальных кожных ранах лабораторных животных показали, что наиболее активной, отчетливо стимулирующей тканевой сыворотки и заживление ран, является сыворотка после 48—64-часового культивирования в ней лейкоцитов. Сыворотка после 24 и 72-часового культивирования лейкоцитов этими свойствами не обладает. Для этой сыворотки на кожных ранах было отмечено некоторое, раздражающее соединительнотканые элементы, действие, выражавшееся в активации гистиоцитов и в некотором усилении миграции зернистых форм лейкоцитов в окружности раны. Никакого стимулирующего заживление ран эффекта при этом обнаружено не было. После 72-часового культивирования лейкоцитов сыворотка быстро и окончательно теряет стимулирующие свойства и как



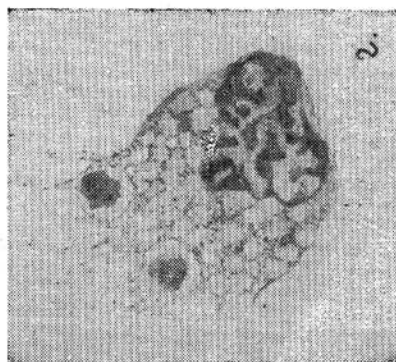
а.



б.



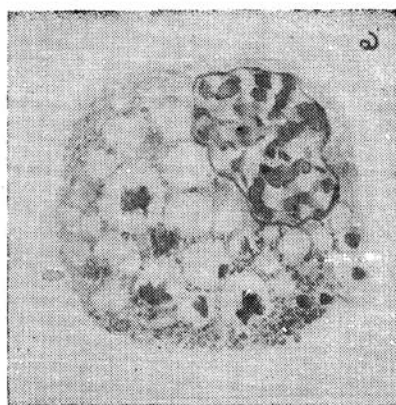
в.



г.



д.



е.

Рис. 1. Клеточные формы из 48-часовой культуры лейкоцитов лошади в сы-
воротке. Фиксированный мазок, окраска — азур-эозин. Объектив $\times 90$, окуляр
— 4. а — лимфоидный и б — моноцитарный полибласты, в, г, д, е, — макрофаги.

среда для тканевых культур становится непригодной, тормозящей рост и ускоряющей гибель клеток. При испытании на кожных ранах эта сыворотка также не только не стимулировала заживление, но и оказала отрицательное действие, осложнив раневой процесс.

Таким образом можно было сделать вывод, что сыворотка приобретает свою активность не в результате кратковременного переживания и последующей гибели зернистых форм, а в результате активной жизнедеятельности макрофагов, т. е. через 48—60 часов культивирования в ней лейкоцитов. После завершения этой деятельности и перехода макрофагов в состояние покоящихся гистиоидных форм, т. е. после 60—70-часового культивирования лейкоцитов, сыворотка вновь утрачивает активные свойства и становится средой, тормозящей тканевый рост.

Этот вывод, сделанный непосредственно на основании описанных экспериментов, заставил нас отвергнуть вышеприведенную трактовку А. Карреля и А. Иблинга, согласно которой сыворотка крови приобретает активные свойства в результате секреции зернистыми формами (нейтрофилами) особых веществ — «лейкоцитарных треонов».

Наши эксперименты говорят о другом механизме активации. Главную роль здесь играет активность макрофагов. В результате гибели зернистых форм в среде оказываются продукты их распада, действующие как раздражители на незернистые формы, ускоряя их превращения в активные полибласты и макрофаги. Макрофаги же, переработав продукты распада зернистых форм, воздействуют своими активными ферментными системами на многие компоненты сывороточной среды и одновременно обогащают ее продуктами переработанного ими распада специальных лейкоцитов.

Таким образом приобретение сыворотками активных свойств, после культивирования в них лейкоцитов, не есть простое обогащение выделенными специальными лейкоцитами гипотетическими лейкоцитарными «трефонами», а сложный процесс переработки среды под влиянием активных клеток — макрофагов.

Нигде с такой отчетливостью нам еще не приходилось встречаться со значением взаимодействия клеточных элементов и среды, как в этих экспериментах по расшифровке механизма активации сыворотки под влиянием жизнедеятельности трансформирующихся лейкоцитов. Нам кажется, что на такого рода взаимодействия должно быть обращено гораздо большее внимание, чем это было до сих пор. Изучение динамики так называемых тканевых сред в неразрывной связи с динамикой клеточных процессов в различных тканях при различных функциональных состояниях позволит найти правильные объяснения для многих еще темных сторон тканевых процессов и раскрыть все значение тканевых сред, как неклеточных субстратов организма.

Эксперименты показали, что «лейкоцитарная сыворотка», сохраняет свои свойства активной среды пока она характеризуется как подвижная, динамическая система, пока в ней идут сложные, ферментативные процессы перестройки и, видимо, синтеза сложных биохимических субстратов. Как только заканчиваются все эти процессы, как только сыворотка стабилизируется на стадии насыщения конечными продуктами распада, так прекращается ее активное воздействие на восстановительные процессы.

Таким образом можно считать, что процесс воздействия активных макрофагов на сывороточную среду в наших экспериментах, аналогичный процессам воздействия макрофагов на тканевые среды в явлениях тканевой репарации, есть, по существу, создание особо активных организменных субстратов, необходимых для восстановительных процессов в тканях.

Изложенные представления о механизме активации сыворотки, получили подтверждение в систематически проведенных биохимических и физико-химических исследованиях проф. В. Н. Шредер и ее лаборатории в Институте морфологии животных АН СССР. В результате этих исследований было установлено, что в процессе воздействия лейкоцитов на сыворотку происходят существенные изменения ее состава и свойств. К 48 часам культивирования в ней лейкоцитов и до 72 часов сыворотка оказывается наиболее обогащенной активными фосфоросодержащими соединениями, особым соотношением цельного белка и высокомолекулярных продуктов его ферментативного расщепления и рядом активных ферментов: протеаз, фосфатаз, нуклеаз.

Таковы экспериментальные и теоретические данные, которые в той или иной мере освещают вопрос о значении лейкоцитарных факторов в восстановительных процессах в тканях.

Параллельно с описанными экспериментами и наблюдениями проводились и опыты по использованию лейкоцитарных факторов в стимуляции заживления экспериментальных ран. Первые попытки вмешательства в раневые процессы с помощью лейкоцитов были проведены, когда нам были известны лишь самые основные факты и сделаны первые предположения о характере влияния лейкоцитов на восстановительные процессы. Опыты эти заключались в нанесении экспериментальных кожных ран лабораторным животным. Раны одинакового размера наносились на спине в области лопатки, симметрично на обеих сторонах. На одной стороне рана обрабатывалась либо взвесью лейкоцитов, либо «лейкоцитарной сывороткой». Во всех опытах использовались взвеси и «лейкоцитарные сыворотки» лошади. Вторая симметричная рана обрабатывалась либо нативной сывороткой в качестве контроля к обработке «лейкоцитарной сывороткой», либо рингеровской жидкостью, как контроль к опытам с воздействием взвесью лейкоцитов.

Во всех опытах производилась тщательная регистрация хода заживления ран путем последовательных зарисовок контуров ран и планиметрического измерения. Параллельно ставились аналогичные опыты и ход раневого процесса изучался мною совместно с Н. В. Поповой по гистологическим препаратам. Вся эта серия опытов показала, что введение лейкоцитарных взвесей и «лейкоцитарных сывороток» в раны путем орошения и наложения смоченных повязок ускоряет процесс заживления на 25—30 % %. (Рис. 2 и 3).

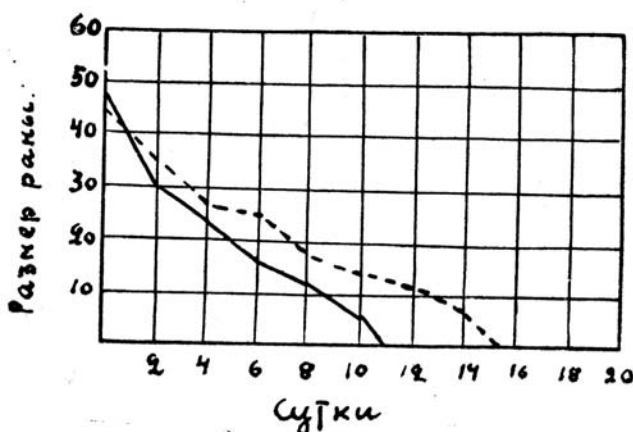


Рис. 2. Кривая заживления ран при обработке взвесями лейкоцитов. Сплошная линия — опыт, пунктирная — контроль.

Дальнейшие опыты с использованием взвесей и сывороток лошади на экспериментальных ранах у собак и лошадей были проведены, по нашему предложению, в хирургической клинике Московского ветеринарного института (ныне Ветеринарной академии) А. А. Кузьминых и Б. З. Иткиным. Результаты этих опытов оказались аналогичными нашим, что дало возможность авторам перейти к широким клиническим испытаниям в хирургических ветеринарных клиниках.

Первый заметный практический успех был в 1940 г. получен А. А. Кузьминых при лечении гангренозного дерматита (некробациллеза) у лошадей. Для этого грозного заболевания, поражающего гангренозными процессами конечности лошадей и навсегда выводящего из строя огромный процент заболевших животных, не было предложено более или менее удовлетворительного способа лечения. А. А. Кузьминых применил лечение свежими гомогенными взвесями лейкоцитов в сыворотке путем обильного орошения пораженных очагов с последующими наложениями повязок.

зок, смоченных взвесями лейкоцитов. Из 41 заболевшего животного — 35 оказалось полностью излеченными.

В дальнейшем А. А. Кузьминых и Б. З. Иткин широко и с успехом использовали метод обработки взвесями и «лейкоцитарными сыворотками» в лечении самых различных хирургических заболеваний домашних животных.

Профессор И. Д. Медведев в своей книге «Ветеринарная военно-полевая хирургия в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.» (1947), ссылаясь на свидетельства ряда военных ветеринарных хирургов (И. Харченко, И. Плохотин, П. Скворцов, В. Давыдов и Н. Гусев), приводит данные о положительных результатах лечения ран у лошадей взвесями лейкоцитов.

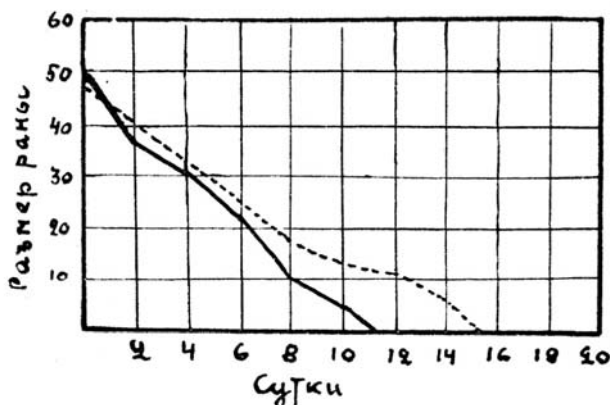


Рис. 3. Кривая заживления экспериментальных ран при обработке лейкоцитарной сывороткой. Сплошная линия — опыт, пунктирная — контроль.

В ходе испытания метода применения «лейкоцитарных сыворонок» в ветеринарной практике Б. З. Иткин разработал новый, более совершенный вариант способа приготовления «лейкоцитарной сыворотки» лошади, позволяющий получать активную сыворотку в больших количествах и устраняющий некоторые отрицательные стороны приготовления «лейкоцитарной сыворотки» из дефибрированной крови (например — явления гемолиза).

Вариант метода, предложенный Б. З. Иткиным, заключается в том, что отстаивание эритроцитов производится не в дефибрированной крови, а в цельной, в остуженных сосудах. Взвесь лейкоцитов оказывается в плазме. После того, как эта взвесь, будучи разлитой по большим плоским сосудам типа микробиологических «матрацов», свертывается, в сосуды добавляется отдельно приготовленная сыворотка. В сгустке плазменной среды лейкоциты

распределяются равномерно, что способствует их превращениям и повышает их активное воздействие на среду. После выдерживания в течение необходимого времени в термостате все содержимое сосудов центрифугируется и получается прозрачная не гемолизированная «лейкоцитарная сыворотка».

В наших дальнейших экспериментах, как и в приготовлении «лейкоцитарных сывороток» для клинических испытаний, мы используем теперь именно этот вариант Б. З. Иткина.

Первые испытания в медицинской практике после успешных результатов, полученных в ветеринарной хирургии, были осуществлены в период великой Отечественной войны в двух эвакуогоспиталях Москвы в 1941 и 1944 годах. Для лечения вяло заживающих, огнестрельных ран мягких тканей применялись как свежие взвеси лейкоцитов, так и «лейкоцитарные сыворотки» лошади. В подавляющем числе случаев, а их было в общей сложности около 30, — отмечалось либо быстрое излечение, либо улучшение течения раневого процесса, позволявшее комбинированными методами лечения добиваться доброкачественного закрытия раны. В ходе применения взвесей и сывороток отмечалось очищение ран от гноя и некрозов, оживление грануляций и нормальная или несколько ускоренная эпителизация. Важным для дальнейшей разработки вопроса механизма действия лейкоцитарных факторов явился установленный как в ветеринарной, так и в медицинской практике факт образования мягкого и эластичного рубца после применения «лейкоцитарных сывороток».

Результаты, полученные в ветеринарной и медицинской клиниках, выдвинули целый ряд новых задач теоретического и практического характера. Эти задачи заключались, во-первых, в дальнейшем расширении и углублении экспериментальных исследований с целью вскрытия закономерностей механизма действия лейкоцитарных факторов, и, во-вторых, в разработке наиболее рационального метода приготовления соответствующих препаратов и его применения в клинике. Разумеется, что обе эти задачи могли быть наиболее полноценно разрешены только при условии совместной работы гистологов-экспериментаторов и клиницистов.

Выше было указано, что «лейкоцитарная сыворотка» оказывается активной только до тех пор, пока она сохраняет свойства подвижной органической среды, пока в ней обеспечиваются сложные ферментативные процессы. В связи с этим очень важным было — особенно для возможностей широкого клинического испытания и для известной стандартизации испытываемых сывороток в эксперименте — разработать такой метод консервации сыворотки, который не лишал бы ее основных свойств, связанных с ее биологической активностью. После ряда поисков удалось установить, что наилучшим способом такой консервации оказалось высушивание при несколько повышенной температуре (45—50°C) в вакууме или в вен-

тиляционном аппарате. Всушенная «лейкоцитарная сыворотка» после ее растворения оказывается вполне равноценной свежее приготовленной сыворотке (Рис. 4). Вместе с тем в сухом виде, при условии полного предохранения от увлажнения и большого нагрева, «лейкоцитарная сыворотка» может храниться неопределенное время.

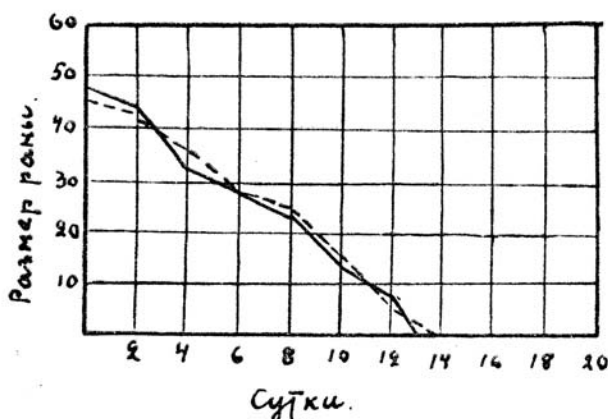


Рис. 4. Кривые заживления экспериментальных ран при обработке свежей лейкоцитарной сывороткой — сплошная линия и растворов сухой лейкоцитарной сывороткой — пунктирная линия.

Высушивание сыворотки дало возможность заготовления ее впрок, снабжения ею лечебных учреждений и сравнительное испытание одних и тех же серий сыворотки одновременно и в лабораторном эксперименте и в клинике. В связи с этим все наши дальнейшие работы, как и клинические испытания, были проведены с использованием сухих «лейкоцитарных сывороток».

Из серии работ, посвященных выяснению механизма действия лейкоцитарных факторов, выполненных за последнее время, следует отметить исследование В. А. Шолохова. Эти исследования выяснили реакцию рыхлой соединительной ткани в месте введения «лейкоцитарной сыворотки», нативной сыворотки и взвесей лейкоцитов. Подопытными животными были белые крысы; сыворотки и взвеси были лошадиные.

Строго последовательные гистологические наблюдения за состоянием соединительной ткани (24 час., 48 час., 72 час. и 120 час. после введения испытываемых субстратов) обнаружили следующие картины.

Если после введения нативной сыворотки и рингеровского раствора (в контроле) уже в течение первых суток в месте введения

наблюдается характерная картина начальных стадий воспаления — усиленная миграция лейкоцитов подопытного животного, то введение «лейкоцитарной сыворотки» резко ослабляет эту реакцию. Реакция так незначительна, что можно говорить об ее отсутствии. Это в одинаковой мере относится и ко всем последующим состояниям соединительной ткани в очаге введения «лейкоцитарной сыворотки».

Вместе с тем также уже в течение первых суток после введения наблюдается значительно более мощное воздействие «лейкоцитарной сыворотки» на основные клеточные элементы соединительной ткани — фибробласты и гистиоциты, по сравнению с нативной сывороткой, лейкоцитарными взвесями и рингеровским раствором. Интенсивность реакции фибробластов и гистиоцитов нарастает ко вторым и третьим суткам и держится далее. В этой продолжительности реакцией основных клеток соединительной ткани также обнаруживается различие в действии «лейкоцитарной сыворотки» и всех других испытанных субстратов. Гистиоциты приобретают подвижность, в них отмечается фагоцитарная активность и картины amitotического деления ядра. Особо отчетливыми оказываются реакции фибробластов: уже в самом начале воздействия они вытягивают отростки, из распластанных форм превращаются в округлые клетки и, что особенно важно, — протоплазма их оказывается отчетливо базофильной. По мере развития реакции можно обнаружить увеличение размеров фибробластов, накопление в их протоплазматическом теле базофильных мелких зерен и нитчатых структур. Одновременно происходит увеличение количества клеток — как фибробластов, так и гистиоцитов — на месте введения «лейкоцитарной сыворотки» и весь процесс заканчивается крайне медленным образованием тонких волоконек межклеточного вещества. Все эти картины говорят о повышении обменных процессов в клетках, ведущем к медленному новообразованию соединительной ткани в очаге введения сыворотки, длительно сохраняющей малодифференцированный характер.

Если работы В. А. Шолохова были нацелены на выяснение ряда сторон местной тканевой реакции, то серия исследований Н. В. Поповой были посвящены вопросам общих реакций организма на введение «лейкоцитарных сывороток». В первую очередь были изучены реакции элементов ретикуло-эндотелиальной системы и кровеносных органов. Обследование морфологической динамики крови у мышей после подкожной инъекции «лейкоцитарной сыворотки» показало, что при однократном введении на вторые сутки увеличивается количество лимфоцитов. При повторном же введении сыворотки — ежедневно в течение 4—5 дней — наблюдается высокая моноцитарная реакция: через сутки после второго введения процент моноцитов возрастет до 20—22 при норме 3—5%. Однако дальнейшее введение не повышает реакции и не удерживает ее на

гом высоком уровне, которым характерна реакция на второе введение. Как правило, на четвертые или пятые сутки процентное соотношение незернистых форм в крови приходит к норме.

Параллельно с обследованием картины крови проведено было и изучение реакций элементов ретикуло-эндотелия в печени и лимфатических узлах. Интенсивность отложения витального красителя (трипановой сини), вводившегося в полость брюшины, служила показателем чувствительности и активности клеток Купфера в печени и ретикулярных клеток в лимфатических узлах.

Опыты показали, что многократное введение концентрированного раствора сухой «лейкоцитарной сыворотки» показала значительное «перераздражение» элементов ретикуло-эндотелия, лишившее эти элементы способности накапливать и отлагать витальный краситель. В связи с этим дальнейшие опыты были проведены с использованием разбавленной «лейкоцитарной сыворотки» в концентрации 1 : 10, разбавителями при этом служили как нативная сыворотка, так и рингеровский раствор. В разбавленном виде «лейкоцитарная сыворотка», в отличие от нативной сыворотки, оказалась стимулятором физиологической активности как купферовских клеток, так и ретикулярных клеток лимфатических узлов. На препаратах, изготовленных из органов, взятых через 3 часа после внутрибрюшинного введения красителя и после третьего подкожного введения разбавленной «лейкоцитарной сыворотки», можно было констатировать значительно более высокую интенсивность реакции соответствующих клеточных элементов на краситель по сравнению с тем, что имеет место после введения нативной сыворотки.

В дальнейших своих исследованиях, проведенных на кошках и собаках — животных, обладающих иным типом соединительной ткани и крови, резко отличным от типа мышей, крыс и других грызунов высокой дифференцированностью — Н. В. Попова установила отчетливое действие на кровь и всю систему соединительной ткани «лейкоцитарной сыворотки». Так, после трехкратного введения в подкожную клетчатку «лейкоцитарной сыворотки» с 2-суточными интервалами у кошек обнаруживался резкий сдвиг клеточного состава крови. Процентное соотношение зернистых и незернистых форм менялось в направлении увеличения количества последних. Если в норме и контроле (введение нативной сыворотки) процент гранулоцитов составляет 75—76, то в опыте — 45—46, и соответственно процент незернистых: 24—25 и 50—53. Одновременно в группе нейтрофилов наблюдается заметный сдвиг влево. У собак, как и у кошек, после введения «лейкоцитарной сыворотки» Н. В. Попова отметила также относительное повышение количества моноцитов в крови; у собак с 5% до 12%, у кошек — с 3% до 8%.

Весьма интересные результаты были получены Н. В. Поповой в исследованиях реакций подкожной рыхлой соединительной ткани у кошек и собак на введение «лейкоцитарной» и нативной сывороток

лошади. Она установила, что реакции соединительной ткани носят не только местный, что было показано в вышеприведенных работах В. А. Шолохова, но и общий, системный характер.

Не имея возможности в настоящем сообщении, носящем сводный характер, подробно изложить все детали этих интересных исследований Н. В. Поповой, остановлюсь лишь на наиболее важных фактах.

Изучение соединительной ткани из участков тела животных, значительно удаленных от места введения сывороток, Н. В. Поповой удалось установить реактивные изменения ткани в ответ на повторные введения как «лейкоцитарных», так и нативных сывороток. Так, «лейкоцитарные сыворотки», как и нативные, вызывали сдвиги в количественных соотношениях клеточных элементов соединительной ткани в направлении повышения количества подвижных форм — гистиоцитов. Однако действия нативных и «лейкоцитарных» сывороток весьма различно. Если нативная сыворотка вызывает в конечном счете явные признаки подавления физиологической активности как фибробластов, так и гистиоцитов, то «лейкоцитарная сыворотка» действует как стимулятор их жизнедеятельности. Это выражается в увеличении количества «юных» — моноплазматических фибробластов, в амитотическом их размножении и в картинах высокой обменной активности их протоплазмы. В диплоплазматических — более дифференцированных — формах также можно отметить целый ряд признаков высокой реактивности: разнообразная вакуолизация в эндо- и эктоплазме, отторжение эктоплазматических частиц и округление клеток. Все эти картины говорят о повышенных обменных процессах в ткани, создающих наиболее благоприятные условия для процессов самообновления и восстановления тканевых структур. Данные, полученные Н. В. Поповой, представляют особый интерес в связи с тем, что ее наблюдения проведены на животных, на которых одновременно ей удалось обнаружить и стимулирующее воздействие «лейкоцитарных сывороток» на заживление экспериментальных ран. Эти данные позволяют произвести анализ, на каком фоне общей реактивности системы соединительной ткани наиболее успешно протекают репаративные процессы.

Изложенные результаты работ по изучению влияния лейкоцитарных факторов на состояние общих тканевых систем (крови и соединительной ткани) дают, как нам кажется, объяснение ряду фактов, обнаруженных в прежних экспериментах и в клинике. Так, например, становятся понятными факты общих реакций животных при лечении ран методом наложения смоченных «лейкоцитарными сыворотками» повязок, обнаруженные в ветеринарной хирургической клинике. (Б. З. Иткин); находят себе объяснение также факты образования мягкого и эластичного рубца при лечении ран и язв «лейкоцитарными сыворотками» в ветеринарной и медицин-

ской клиниках, как и факты благотворного действия этих сывороток на язвенные процессы и т. д. Вместе с тем, результаты этих исследований позволяют углубить наши представления о сущности и механизме влияния лейкоцитарных факторов на восстановительные процессы и уточнить показания к применению «лейкоцитарных сывороток» в практике медицины и ветеринарии.

Возможность влиять лейкоцитарными факторами на ход развития рубцовой ткани заставила нас испытать применение «лейкоцитарной сыворотки» при регенерации нервных стволов. Эксперименты на крысах и кроликах в этом направлении были проведены в нашей лаборатории Е. Х. Владос. В одной серии опытов (на 43 крысах и 12 кроликах) животным на одной из конечностей производилась перерезка седалищного нерва в верхней его трети. В дефект нерва вводился отмытый сгусток фибрина, пропитанный «лейкоцитарной сывороткой», соединявшей центральный и периферические отрезки нерва. Контролем служила та же операция, но с введением в дефект сгустка фибрина, смоченного физиологическим раствором. Было обнаружено, что «лейкоцитарная сыворотка», не вызывая эффекта ускорения роста нервных волокон, действует на окружающую дефект соединительную ткань, вызывая характерную реакцию с последующим образованием мягкого рубца.

В ходе этих экспериментов было обнаружено, что у опытных кроликов не возникало изъязвлений в дистальных участках конечности, что было характерно почти для всех контрольных животных. Эти факты заставили провести другую серию опытов только на кроликах, которым через сутки после субэпинеуральной перерезки седалищного нерва в верхней его трети вводилась в подкожную клетчатку бедра «лейкоцитарная сыворотка» в количестве 1,5—2 ксм. В дальнейшем, опытным кроликам сыворотка в тех же количествах вводилась несколько раз (до 9) с интервалами в 4—5 дней. Контролем служили кролики, которые после перерезки нерва не получали «лейкоцитарной сыворотки». Наблюдения велись в течение 6 месяцев. В общей сложности в опыте имелось 18 кроликов, в контроле 17.

У опытных кроликов отмечено появление сравнительно незначительных изъязвлений в области пальцев и пятки у 5 кроликов из 18. Язвы, как правило, впервые возникали лишь через 24—30 дней после перерезки. На отдаленных сроках можно было отметить процесс доброкачественного заживления язв у опытных животных. В контрольной группе из 17 кроликов у 11 зарегистрированы обширные, глубокие язвы, заканчивавшиеся полным некрозом и отпадением пальцев, а у некоторых животных даже всей стопы до голеностопного сустава. Кроме того первое появление изъязвлений у контрольных животных отмечено уже на второй неделе после перерезки нерва. Все эти факты, относящиеся к трофическим поражениям денервированных конечностей в опытной группе кроликов

совпадают с уже имевшимися многочисленными данными других исследователей.

Таким образом результаты применения «лейкоцитарных сывороток» после денервации конечностей у кроликов говорят о том, что лейкоцитарные факторы оказывают существенное влияние на ход трофических процессов в тканях после нарушения иннервации. Введением «лейкоцитарных сывороток» можно, если и не полностью устранить, то во всяком случае значительно замедлить и ослабить явления нарушения нервной трофики.

Таковы основные итоги разработки вопроса о значении лейкоцитарных факторов в восстановительных процессах в тканях. Я не имел возможности изложить результаты всех работ, освещающих различные стороны нашей темы, таких работ имеется уже большое количество. В своей речи я остановился лишь на тех из них, которые относятся непосредственно к кругу нашей специальности и в той или иной мере выполненных при участии нашего коллектива.

В заключение я позволю себе коротко остановиться на результатах применения лейкоцитарных факторов в лечении некоторых хирургических заболеваний, полученных за последние годы.

Д-р И. И. Зальцберг, применивший в гнойном отделении 2-й Московской градской больницы лечение «лейкоцитарными сыворотками» гнойных процессов, изъязвлений на почве облитерирующего эндоартерита и варикозного расширения вен, а также язв культей, указывает на положительные результаты при использовании растворов сухих сывороток в виде орошений и наложения смоченных сыворотками повязок. В ряде случаев д-ром И. И. Зальцбергом были получены положительные результаты — быстрое очищение от гноя и некротических масс, оживление грануляций и интенсивная эпителизация — при применении масляных эмульсий сывороток или смесей сыворотки с растворами антибиотиков.

В ряде лечебных учреждений Москвы и других городов (Ленинград, Куйбышев, Одесса) было проведено лечение некоторых заболеваний растворами сухой «лейкоцитарной сывороткой». Из этих заболеваний подавляющее число относится к язвам конечностей различной этиологии и, как правило, большой давности (от 2½ мес. до 8 лет). По сведениям от лечащих врачей, имеющимся в нашем распоряжении, в настоящее время из 12 больных с язвами на почве облитерирующего эндоартерита у 9 имелось полное заживление и прекращение болей; из 14 больных с язвами на почве варикозного расширения вен после применения повязок смоченных растворами сухих «лейкоцитарных сывороток», полное излечение отмечено у 8-ми больных.

Кроме этих результатов в нашем распоряжении имеются сведения об успешном лечении «лейкоцитарными сыворотками» ряда случаев длительных эрозий шейки матки, ректальных свищей и свищей на почве остеомиелитов.

Наиболее подробно вопрос о применении «лейкоцитарных факторов» изучался в последнее время в I хирургическом отделении Центральной клинической больницы Министерства путей сообщения д-ром И. А. Шануренко. Приведу некоторые данные из предварительного сообщения И. А. Шануренко, любезно предоставленные им в наше распоряжение.

Лечению методом орошения и наложения повязок, смоченных раствором сухих «лейкоцитарных сывороток», подверглись четыре группы больных. К первой относились больные с обширными трофическими язвами нижних конечностей с наличием хронического тромбоза расширенных вен, ко второй — больные с язвами после травматических дефектов кожи, к третьей — больные с язвами на почве облитерирующего эндоартерита нижних конечностей и поражения периферической нервной системы и, наконец, к четвертой группе — больные с вяло гранулирующими ранами после травмы.

Применение «лейкоцитарной сыворотки» в лечении больных первой группы дало непосредственные хорошие результаты. В качестве примера могут быть приведены: больная Ю-н, 46 лет, с диагнозом обширных, большой давности, язв обеих нижних конечностей в области нижней трети голени, размерами 10×5 см и 9×5 см; больной П-н, 38 лет, с диагнозом трофической язвы размерами $7,5 \times 4$ см в нижней трети левой голени; больная И-ва, 40 лет с диагнозом: три варикозно-трофические язвы правой голени размерами $7,5 \times 4$, $3,5 \times 2$, $2,5 \times 1,5$ см; больной Н-н, 67 лет с диагнозом обширной язвы левой голени размерами в 13×7 см. Больная Ю-н, после лечения, длившегося 3 месяца 7 дней, выписана с полностью закрывшимися язвами (рис. 5). Больной П-н после лечения в течение 1 месяца 22 дней выписан с зажившей раной. (рис. 6). У больно И-вой лечение лейкоцитарной сывороткой привело к закрытию 2-х малых язв через 8 дней и большой язвы через 74 дня после начала лечения (рис. 7).

Больной Н-н, не закончив лечения, по особым обстоятельствам был выписан из больницы. Однако лечение в течение 4 месяцев дало несомненные положительные результаты: язва значительно уменьшилась в размерах (с 13×7 см до $3,5-2$ см), боли прекратились (рис. 8).

Такие же положительные результаты лечения «лейкоцитарными сыворотками» были получены в 4-й группе больных с вяло гранулировавшими ранами после различных травм. Все больные этой группы были выписаны с полностью и доброкачественно закрывшимися ранами.

Более пеструю картину результатов лечения дали 2-я и 3-я группы, т. е. больные с обширными язвами на почве нейротравматических дефектов кожи и заболевания эндоартеритом. Однако и в этих группах отмечены положительные результаты.

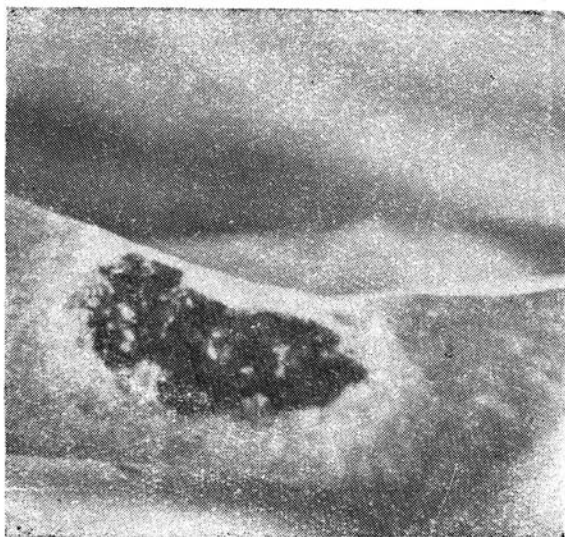


Рис. 5. Язва на левой голени больной Ю-н. а — до и б — после лечения.

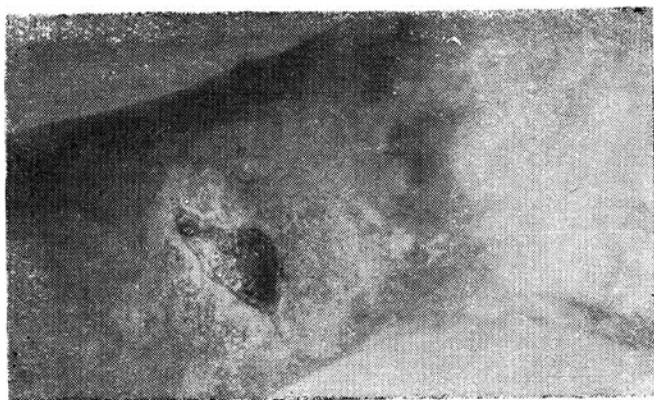
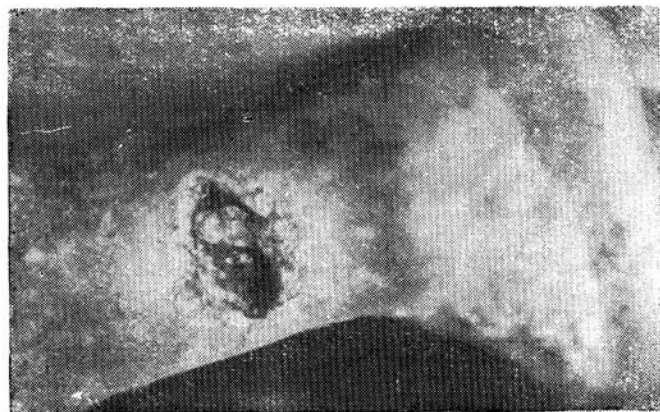


Рис. 6. Язва на левой голени больного Н.н. а — до, б — после 3 недель и в — в конце лечения, при выписке.

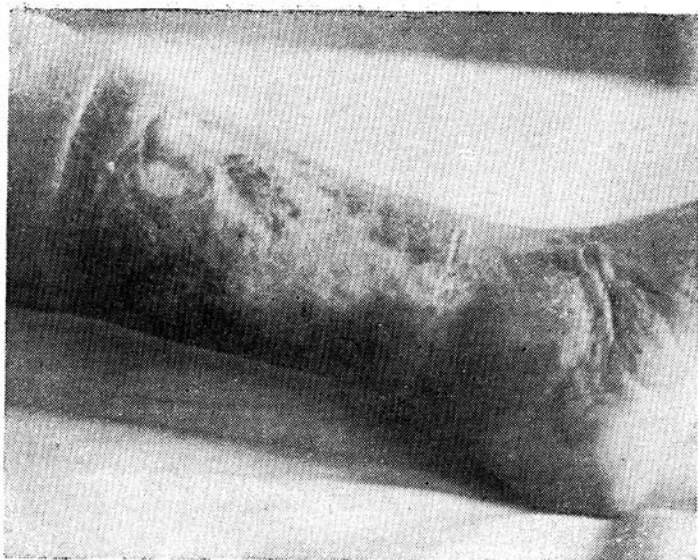


Рис. 7. Язвы на правой голени больной И-вой, а — до и б — после лечения.



Рис. 8. Язва на левой голени больного Н-н. а --- до и б --- при выписке.

Нам кажется, что приведенные пока еще немногочисленные клинические данные позволяют сделать предположение, что дальнейшие испытания «лейкоцитарных факторов» в клинике могут, видимо, привести к разработке новых эффективных методов лечения некоторых хирургических заболеваний. Несомненно, что клинические работы обогатят, вместе с тем, новыми фактами и обобщениями общую теорию восстановительных процессов в тканях. Такая теория будет лишь тогда полноценна, если для ее создания объединятся усилия гистологов-экспериментаторов и клиницистов.
