

## Роль ретикулоендотеліальної системи при гомопластичних трансплантаціях.

Доц. М. Г. Рудіцький.

Хірургічна клініка (зав.—васл. діяч науки, проф. В. М. Шамов) Інституту клінічної медицини (директор—васлуж. діяч науки, проф. І. І. Файншмідт) Українського інституту експериментальної медицини (директор—проф. Я. І. Ліфшиц) і Інститут невідкладної хірургії та переливання крові (директор—А. А. Слободской, науковий керівник—проф. А. А. Бельц).

„Усі наші дослідження мають бути скеровані до відшукування біологічних методів, з допомогою яких можна було б запобігти реакції організму проти чужорідної тканини й досягти приживлення гомотрансплантата“.

Так змушений був визнати Carrel, який дійшов досконалості в експериментах з пересадженням органів і тканин.

Класичні досліді Merphу показали, що при пересадженні курячому ембріонові пухлини одночасно з тканиною селезінки або кісткового мозку різко затримувався розвиток новотвору проти контрольних дослідів. Отже можна було припустити, що здатність організму захищатися проти розвитку трансплантата пов'язана з функцією селезінки та кісткового мозку.

Новий шлях до розв'язання проблеми гомотрансплантації, здавалось, намітився з появою робіт, які висвітлюють значення ретикулоендотеліальної системи як імунно-біологічних процесів та методи впливання на ці процеси засобами, що пригнічують („блокують“) та збуджують („активують“) функцію ретикулоендотеліальної системи.

Про сприятливі результати, добуті у зв'язку з „блокадою“ ретикулоендотеліальної системи при гомопластичних пересадженнях шкіри на мишах, вперше повідомили Lehmann і Tammann. Контрольні роботи, проведені після того, дали розбіжні результати. Проте, порівняний успіх, якого досягли Lehmann і Tammann, фіксував увагу до цієї проблеми, і 1926 року ми, на пропозицію і під керівництвом проф. В. М. Шамова, почали працювати над цим питанням.

При експериментах з „блокуванням“ ретикулоендотеліальної системи ми, як і інші, що працюють у цій галузі, зіткнулися з надзвичайною розбіжністю в цьому питанні.

Метод „блокування“, як відомо, базується на властивості елементів ретикулоендотеліальної системи вбирати (адсорбувати) електронегативні колоїди і суспендовані речовини. Треба відзначити, що дуже спірний результат насичення ретикулоендотеліальної системи є „блокада“, тобто випадіння функції ретикулоендотеліальних клітин (Standenat). За Aschoff'ом, треба розрізняти „блокаду“ окремих клітин і всієї ретикулоендотеліальної системи. „Блокаду“ всієї системи дуже важко досягти у зв'язку з надзвичайною регенеративною здатністю її і тому, що, як показав Siegmund, чим інтенсивніше „блокування“, тим більше виявляється проліферативна реакція мезенхімної тканини. Любарш принципіально заперечує проти можливості хоча б частинного виключення функції ретикулоендотеліальної системи.



Отже, питання про можливість самого „блокування“ та його методу вивчає цілий ряд авторів. Виявилось, що саме лише морфологічне дослідження препаратів печінки, селезінки, кісткового мозку та ін. не дає змоги визначити, якою мірою знижена вбирна здатність ретикулоендотеліальних клітин. Більше того, є дослідження, які показують, що в завантажених ретикулоендотеліальних клітинах не тільки не зникає здатність вбирати речовини, що туди надходять, а навпаки, ця здатність ще більше посилюється, — настає „активування“ ретикулоендотеліальної системи (Ohlar, Siegmund u. Seifert). Отже, морфологічні дослідження, заперечуючи можливість абсолютної вбирної блокади, лишають нерозв'язаним питання про можливість частинної блокади (Лейтес).

Paschkis тієї думки, що випадіння функції ретикулоендотеліальної системи можливе, але вважає, що воно стається наслідком не механічного завантаження (насичення) клітин ретикулоендотеліальної системи, а наслідком їх отруєння.

Luterer доводить, що так звані методи функціонального дослідження ретикулоендотеліальної системи, як і морфологічні, не дають підстави робити висновок про стан цієї системи. На його думку, між вбирною здатністю клітин ретикулоендотеліальної системи і відділенням фарби з кров'ю немає ніякого паралелізму, і зникнення фарби з крові не можна розглядати як наслідок функціонального вбирання ретикулоендотеліальної системи. Luterer вважає, що справа може йти лише про можливість з допомогою елективно уражуючого агента досягти тимчасового виключення функції ретикулоендотеліальних клітин; це збігається із згаданими поглядами Paschkis'a.

Щодо шляхів впливу на ретикулоендотеліальну систему, то в основному вони сходять до: 1) введення електро-негативних колоїдів і суспендованих частин; 2) вживання сильнодіючих агентів, що отруюють ретикулоендотеліальну систему; 3) хронічного нецілковитого голодування і 4) вживання антиретикулоендотеліальної цитотоксичної сироватки.

Спинімося на найцікавіших із згаданих чотирьох методів.

Щоб досягти радикального впливу на ретикулоендотеліальну систему, Jansco (молодший) після спроб вживати сильнодіючу клітинну отруту (арсен), адсорбовану тушшю, які призводили до загибелі тварин, перейшов до вживання інших речовин, толерантніших щодо всього організму. 1931 року він разом з Сгоб показав, що з допомогою колоїдальної міді вдається такою мірою виключити ретикулоендотеліальні клітини, що сприймання інших колоїдних металів стало неможливим. У цих дослідах при морфологічному контролі встановлено загибель ретикулоендотеліальних клітин.

Всупереч трактуванню інтенсивного вбирання, як показника параліча функції клітини в цілому, протиставлено механізм „блокуючого“ впливу колоїдальної міді, при якому клітини, максимально насичені цим колоїдом, гинуть і протягом певного часу (за Сгоб та Jansco приблизно 72 год.) замінюються новими. Отже, тільки цілковита загибель стає ознакою випадіння функції клітини — і лише на час, потрібний для її регенерації.

Проте, тут ми маємо те саме явище, що й при вживанні колоїдних фарб, а саме: не всі клітини виявляють однаковий ступінь абсорбції. А тому тепер ще не можна досягти рівномірного ураження міддю ретикулоендотеліальних клітин, бо незначні кількості міді захоплюються дуже невеличким числом зірчастих клітин, а після високих доз тварина гине від загального отруєння. Тут загальний токсичний вплив часто виявляється раніш, ніж цілковите ураження ретикулоендотеліальної системи.

Отже, вживання колоїдної міді при наступній перевірці іншими авторами (Luterer) ще не дало цілковитого успіху. А втім саме на цьому шляху ми могли сподіватися на багато цікавих даних.

Інший шлях, спрямований до вибірного біологічного впливу на ретикулоендотеліальну систему, полягає у вживанні антиретикулоендо-



теліальної цитотоксичної сироватки, запропонованої акад. О. О. Богомольцем.

Виходячи з того, що для тієї чи іншої тканини або цілого органу можна виготовити токсичну (літичну) сироватку, Леонтьєв і Варшамов, на пропозицію акад. Богомольця, виготовили цитотоксичну сироватку шляхом введення баранові суспензії клітин селезінки, кісткового мозку і молочних плям сальника від кролика. Ця сироватка давала відповідну реакцію відхилення комплекта і при повторному введенні, а також при введенні великою кількістю нормальній тварині спричиняло пригнічення клітин мезенхіми.

Проте ефективність вживання цієї сироватки теж виявилася за дуже відносну. Можливо, це можна пояснити тим, що її готували без попередньої ізоляції елементів ретикулоендотеліальної системи, а на емульсії з усієї селезінкової тканини, кісткового мозку тощо.

Треба ще відзначити, що хоч би яким методом ми пробували впливати на ретикулоендотеліальну систему, велике значення має вид і стан тварини в момент досліду і сама методика вживання блокуючої речовини. От, приміром, на ефект вбирання великий вплив справляє час, протягом якого ретикулоендотеліальні клітини стикаються з даним колоїдом. Цей час чималою мірою залежить від пропускної здатності капілярів. Luterer виявив, що при внутрішньоочеревинному вживанні Trypanblau протягом 24 год. дає значно кращі відкладання фарби в печінці й селезінці, ніж при внутрішньовенному. Це пояснюється тим, що при внутрішньовенному введенні фарба швидко виділяється нирками, — отже вміст фарби в крові являє собою різко падаючу криву. Резорбція ж із черевної порожнини йде повільно і цим самим збільшується.

Зважаючи на потребу довше впливати на ретикулоендотеліальну систему, радію має і методика тривалої хронічної „блокади“.

За даними Лейтеса і Дермана, реакція ретикулоендотеліальної системи на „блокування“ виявляється двофазна. Часткова „блокада“, спричинена самим кількісним ступенем впливу, при дальшому такому ж впливі переходить на свою протилежність, — підвищення вбирної здатності — „антиблокаду“ або „активацію“.

Отже загальний стан питання про „блокаду“ ретикулоендотеліальної системи такий неясний, що всякі досліди в цій галузі часто готують несподівані і суперечні результати. А втім такі авторитетні дослідники, як, приміром, Анічков та інші, вважають можливим досягти стану „блокади“. Про це свідчать також роботи, що виявляють роль ретикулоендотеліальної системи у складних процесах імунітету (Isaak і Bielling, Rosenthal, Neufeld і Meyer, Singer і Adler, Виленський та ін.).

Виходячи з цього, Lehmann і Tammann пробували вживати методику „блокування“ в експериментах з гомопластичними трансплантаціями шкіри в мишей. Добуті ними позитивні результати були стимулом для дальшого вивчення і дальшої перевірки ефективності цього методу.

З усіх не дуже численних праць, опублікованих у даному питанні, спинімося лише на тих, де маємо об'єктивні дані, які свідчать на користь цього методу, бо при тій надзвичайній складності, яка характеризує поставу експериментів з „блокадою“, навряд чи можна брати до уваги негативні результати, добуті при контрольних роботах часто з деякою мірою спрощеним підходом до вживання методики „блокування“.

Насамперед заслуговують на увагу експериментальні дослідження, продовжені Tammann'ом спільно з Partikalakis'ом. Щоб запобігти закономірно наступаючій атрофії прижитого вже трансплантата (це можна було б пов'язати з відновленням утворення антитіл), автори пробували загальмувати захисну реакцію шляхом вживання многократно повторюваної



„блокади“. Поруч цього вони спробували замінити Trypanblau іншими „блокуючими“ речовинами. Після випробування кількох таких речовин автори спинилися на електрарголі та колоїдальній міді. Ці препарати у розведенні 1:8 фізіологічного розчину вводились під шкіру черепа в кількості, яка відповідає вазі тварини, не більше як 0,5 субстанції за один раз.

У дослідах з одномоментним введенням колоїдного металу безпосередньо перед трансплантацією добуто результати, які мало чим відрізняються від даних при вживанні Trypanblau. В деяких випадках трансплантат зберігався до 3 міс.; це становить майже чверть життя білої миші. У ложі трансплантата, як і при Trypanblau, ніякої клітинної реакції; вона розвивається паралельно з падінням „блокади“. У серії інших дослідів повторно введено блокуючу речовину — 0,3—0,8 субстанції з проміжком в 2—4 дні. В результаті — ніякого поліпшення проти попередньої серії. А тому автори дійшли висновку, що цим шляхом вони тривалої блокади не досягли.

Далі проведено серію дослідів з блокуванням після проведеної трансплантації. Виявлено, що і в таких умовах трансплантати приживають майже з таким же успіхом, — правда, з деякою якісною недостатністю.

Величезний інтерес являє група дослідів з пересадженням шкіри сірій миші від білої. Ми знаємо, що пересадження в межах однієї масті являє собою великі труднощі, а тим більші від білої миші сірій, не кажучи вже про те, що сіра миша взагалі трудно виживає в умовах експериментальної неволі. У цих дослідах, які теж дали позитивний результат, донор і реципієнт повторно блокувалися колоїдальною міддю.

Останній експеримент дає підставу визнати можливість приживлення шкірного трансплантата від білої миші сірій, але найтриваліший результат із цієї серії дослідів (32 дні) надто короткий, щоб можна було говорити про абсолютний успіх.

Нарешті, при тій же методиці „блокування“ проведено пересадження шкіри на кроликах (дорослих, різної статі та різної масті) з аналогічними результатами.

Автори доходять загального висновку, в якому дається позитивну оцінку ролі „блокування“ при гомопластичних пересадженнях; з усіх „блокуючих“ речовин перевагу віддається електрарголові та колоїдальній міді, які дали однакові результати. Щодо остаточного результату трансплантації Trypanblau стоїть нарівні із зазначеними колоїдальними металами.

Спробу впливати на ретикулоендотеліальну систему з допомогою антиретикулоендотеліальної цитотоксичної сироватки робив І. М. Нейман при ракових трансплантаціях і виявив, що під впливом стимулюючої дози сироватки мобілізація гістіоцитарних елементів значно посилюється; особливо виділяються великі макрофагічні клітини, що лежать у сполучній тканині поблизу ракових вузлів, але не стикаються безпосередньо з пухлинними тканинами. „Блокуючі“ ж дози різко знижують реакцію мезенхіми: кількість макрофагічних клітин дуже зменшено навіть проти контрольних препаратів; великих макрофагів майже немає. Проте, Нейман у прикінцевому аналізі добутих результатів доходить думки, що, мабуть, всяка доза вжитої сироватки спричиняє через деякий час у різних комплексах, які складають систему клітин, явища і „стимуляції“ і „блокади“; і те, що експериментатор реєструє як остаточний результат дослідів, є не що інше, як середнє арифметичне з багатьох позитивних і негативних впливів, що активують чи пригнічують її функцію.



У першій серії дослідів \* ми провели щось із 200 трансплантацій яєчка (авто-гемета гетеро) на кроликах і почасти на собаках. У значній частині їх вжито блокаду ретикулоендотеліальної системи (Трупанблау та колоїдальне залізо). Стан ретикулоендотеліального апарату у відповідальні моменти досліду фізіологічно й морфологічно контролювався.

При трансплантації на кроликах, яким вводили блокуючу речовину, спостерігався кращий післяопераційний перебіг, гістологічно різке зниження явищ некрозу в трансплантаті та ослаблення реакції навколишніх тканин реципієнта. Проте триваліші спостереження показали, що і в найсприятливіших умовах приживлення (за це свідчать хороша васкуляризація і відсутність явищ некрозу) залозиста тканина трансплантата прогресивно дегенерується.

Щодо методу блокади ретикуло-ендотеліальної системи наслідком оцінки даних (фізіологічний і морфологічний контроль цього стану) намічаються такі висновки:

1. Стійкої абсолютної „блокади“ досягти не можна. Можна ще говорити про деяке наближення до неї в певній фазі дослідів.

2. Реакція кролика на введення блокуючої речовини при однаковій методиці блокування індивідуально різна. На протязі досліду стан його ретикулоендотеліального апарату може деякою мірою мінятися. Наша спроба контролювати стан цього апарату дає нам лише відносні дані, щоб скласти уявлення про його стан, але все ж вони безперечно вказують на найправильніший шлях до визначення цього важливого моменту.

Вживання методу „блокади“ в наших дослідах призвело до створення певного оптимуму для приживлення трансплантата в перший час його існування на новому місці шляхом зниження реакції навколишніх тканин. В дальшому ж питання про те, що далі станеться з прижилем уже трансплантатом, вирішується залежно від різних моментів, які ускладнюють трансплантацію всякої тканини і зокрема залежно від індивідуальних її властивостей.

## Роль ретикулоэндотелиальной системы при гомопластических трансплантациях.

Доц. М. Г. Рудицкий.

*Хирургическая клиника (зав.—засл. деят. науки, проф. В. Н. Шапов) Института клинической медицины (дир.—засл. деят. науки, проф. И. И. Файншидт) Украинского института экспериментальной медицины (дир.—проф. Я. И. Лифшиц) и Института неотложной хирургии и переливания крови (дир.—А. Л. Слободской, научный руководитель — проф. А. А. Бельц).*

1. Среди факторов, влияющих на судьбу гомопластических пересадок, весьма важную роль несомненно играют состояние ретикулоэндотелиальной системы реципиента и реакция ее по отношению к трансплантату.

2. Попытки снижения защитной реакции ретикулоэндотелиальной системы реципиента путем „блокирования“ в ряде экспериментов благоприятствовали приживлению гомотрансплантатов, дав этим самым новое направление изучению проблемы гомопластических пересадок.

3. Проведенные до сих пор исследования в этой области дали ряд противоречивых результатов, в виду трудности воздействия на ретикулоэндотелиальную систему в целях закономерного достижения соответствующего ее состояния („блокада“, „активация“).

\* Першу серію ми провели при консультації проф. С. М. Лейтеса і проф. Г. Л. Дермана, другу серію — під керівництвом проф. В. М. Шамова і проф. Г. Є. Земана.



4. Достижение стойкой абсолютной „блокады“ применявшимися до настоящего времени методами невозможно. Речь может идти лишь об известном приближении к состоянию „блокады“ в определенные фазы опыта.

5. Каждое животное одного и того же вида способно индивидуально реагировать на введение „блокирующего“ вещества при одной и той же методике опыта.

6. Учитывая, что само по себе введение „блокирующего“ вещества не влечет за собой — как обязательное следствие — состояния „блокады“ ретикулоэндотелиальной системы, необходимо в каждом эксперименте проводить морфологический, а там, где это возможно, и функциональный контроль состояния ретикулоэндотелиальной системы.

7. Защитная реакция со стороны реципиента по отношению к трансплантату, особенно резко выступающая в первые дни после трансплантации, может также в большей или меньшей степени проявляться на протяжении длительного времени и после кажущегося первичного приживления трансплантата. Это обстоятельство выдвигает вопрос о необходимости хронического воздействия на ретикулоэндотелиальную систему реципиента (хроническое „блокирование“) до и после трансплантации.

8. Недостаточная полноценность и изменчивость достигнутых в экспериментах с „блокадой“ результатов отнюдь не исключает необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

## *Le rôle du système réticulo-endothélial dans les transplantations homoplastiques.*

*Prof. agrégé M. G. Rouditzky.*

*Clinique chirurgicale (chef — prof. V. N. Chamov) de l'institut de médecine clinique (directeur — prof. I. I. Fainschmidt) de l'institut de médecine expérimentale d'Ukraine (directeur I. I. Lifschitz) et l'Institut de chirurgie d'urgence et de transfusion du sang (direction A. L. Slobodskoy, et prof. A. A. Beltz).*

1. Parmi les facteurs qui influent sur les transplantations homoplastiques, l'état du système réticulo-endothélial du récipient et sa réaction sur le transplant jouent de toute évidence un rôle important.

2. Les tentatives d'atténuation de la réaction protectrice du système réticulo-endothélial du récipient au moyen du „blocage“ ont favorisé dans une série d'expériences l'implantation des homotransplants en communiquant de ce fait une orientation nouvelle aux recherches sur les transplantations homoplastiques.

3. Les recherches faites jusqu'ici dans ce domaine ont donné des résultats contradictoires, à cause de la difficulté d'agir sur le système réticulo-endothélial dans le but d'obtenir l'état désiré de celui-ci („blocage“, „activation“).

4. Il est impossible d'obtenir un „blocage“ absolu et stable par les moyens employés jusqu'ici. Il ne peut être question que d'approcher de l'état de „blocage“ dans certains stades de l'expérience.

5. Tout animal d'une même espèce peut réagir d'une façon individuelle sur l'introduction de la substance „blocante“ dans les expériences faites suivant la même méthode.

6. Etant donné que l'introduction même de la substance „blocante“ ne détermine pas nécessairement un état de blocage du système réticulo-endothélial, un contrôle morphologique de l'état du système réticulo-endo-



thélial et un contrôle fonctionnel, pu cela est possible, est de rigueur dans toute expérience.

7. La réaction de défense du récipient vis-a-vis du transplant, particulièrement vive les premiers jours qui suivent la transplantation, peut se manifester dans un degré plus ou moins prononcé pendant une période assez prolongée après une implantation apparente du transplant. Ceci rend indispensable une action chronique sur le système réticulo-endothélial du récipient (blocage chronique) avant et après la transplantation.

8. Les résultats incomplets et variables obtenus dans les expériences avec le blocage, n'excluent pas la nécessité des recherches dans cette direction.

---



III 244 05 K-4789  
E-45 П 262786

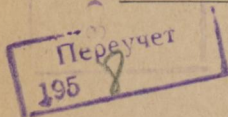
н

# Експериментальна Медицина

Щомісячний журнал



Народний Комісаріат Охорони Здоров'я УСРР  
Український Інститут Експериментальної Медицини



№ 7

Липень  
Juillet

1936

La médecine  
expérimentale



Держмедвидав