Виникнення додаткових структур коштом трансплантата й під його впливом.

Проф. Б. І. Балінський (*Київ*).

Ми знаємо, яка складна справа — трансплантація, які різноманітні сторони цієї справи тут доводиться брати до уваги, від яких найрізноманітніших факторів залежать приживлення й успішні результати трансплантації.

Ми хотіли б звернути увагу ще на одну сторону трансплантації. Справа в тому, що пересадження не можна розглядати тільки з погляду приживлення. Взаємовідношення між трансплантатом та його носієм далеко складніші. Тим, що працюють у галузі ембріональної трансплантації, це добре відомо. Особливо цікаву форму набирає це взаємовідношення, коли трансплантат спричиняє певні процеси формоутворення в сусідніх частинах тіла пацієнта і призводить до новоутворення певних органів. Це — відомі явища індукції, коли трансплантат не тільки розвивається сам на новому місці, але й спричиняє утворення інших органів, які часто розміром і значенням в багато разів переважають ту тканину, що її внесено при трансплантації і яка розвивається шляхом самодиференціації.

Явища індукції старанно вивчали в механіці розвитку. Тут ми коротенько спинимося на тих результатах, що ми їх добули, вивчаючи індукцію кінцівки.

Вихідний дослід у нас полягав у трансплантації в бокову ділянку зародка тритону. На третій-четвертий день після початку розвитку, коли в зародках уже сформувалися основні частини тіла, починає формуватися хвостова пупка; на цій стадії пересаджується слуховий міхурець, а в дальших дослідах — і інші трансплантати. Зокрема у великій серії робіт ми користувалися як трансплантатом нюховим мішком. У таких випадках трансплантат розвивається згідно з своїм початковим положенням: зачаток органу слуха, слуховий міхурець, диференціюється, утворюючи лабіринт,— хоч, правда, він не досить добре розвивається. Нюховий мішок, розвиваючись, дає нюховий орган (знову таки не цілком типовий, нерозвинений), пов'язаний з центральною нервовою системою. До того ненормальне положення спричиняє ненормальність у розвитку трансплантата, а проте трансплантат і на новому місці розвивається в початково детермінованому напрямі. Тим часом поряд з трансплантатом маємо перетворення місцевого матеріалу: матеріал міняється, мезенхіма починає скупчуватися поряд з трансплантатом, і одночасно над поверхнею епітелію утворюється мезенхімна пупка кінцівки. В результаті дальшого розвитку поряд з трансплантатом утворюється цілком нормальна індукована кінцівка, яка будовою своєю, по суті, не відрізняється від нормальної кінцівки того самого зародку.

Далі ми поставили серію дослідів (які тривали кілька років), щоб з'ясувати, чому, власне, під впливом пересадження слухового міхурця утворюються додаткові кінцівки.

Напочатку створюється таке враження, що причиною тут був місцевий матеріал, на який трансплантат справляє якийсь активуючий, подразнюючий вплив. Раз місцевий матеріал був причиною утворення саме кінцівки, а не якогось іншого органу, то логічно було б припустити, що утворення кінцівки буде пов'язане з якимсь певним матеріалом. Отож можна було припустити, що пересадження індуктора в різні ділянки зародка дасть на це запитання вичерпну відповідь.

І справді, пересадження слухового міхурця дає індукцію кінцівки тільки в одній частині тіла,— це бік зародку між передньою і задньою кінцівкою. Ані пересадження в голову, ані в спину, ані в зяброву, ані в інші ділянки тіла ніколи не дає утворення додаткової індукованої кінцівки. Більше того, навіть пересадження в бокову ділянку, але спереду нормальної передньої кінцівки, уже не дає індукції.

Нюховий мішок ми всаджували в бік — від зябрової ділянки до задньої кінцівки. Локалізацію трансплантата ми відзначали за сегментами спинної мускулатури. А потім ми вираховували процент добування індукції в різних сегментах.

Виявляється, що спереду нормальної кінцівки трансплантат ніякої індукції не спричиняє. На рівні IV сегмента вміщується нормальна передня кінцівка, а від IV до XIV сегмента від передньої до задньої кінцівки маємо стійкий процент індукції кінцівки,— правда, не скрізь однаковий. Спереду цей процент вищий, ззаду — нижчий, але він є на всьому протязі.

Виходить, що в просторовому розумінні наші припущення цілком потверджуються. Певна ділянка зародка виявляється здатною до утворення кінцівки під впливом трансплантата. Але ж раз утворення кінцівки під впливом трансплантата є результат місцевих властивостей матеріалу, то можна припустити, що ці властивості можуть з часом мінятися. Можна також припустити, що з часом міняється і здатність до утворення кінцівки.

Таке наше припущення теж цілком потверджується експериментальними даними. Дослідженням часу утворення індукованих кінцівок при трансплантації нюхового мішка ми виявили, що залежно від сегментів, в яких будуть індуковані утвори, індукція кінцівки стається в точно визначений час, залежно від місця: чим далі вперед, тим раніш утворюється індукована кінцівка, чим далі назад, тим пізніше, а передня й задня кінцівки стоять приблизно на протилежних полюсах, тобто спочатку розвивається нормальна передня кінцівка, а потім, в певній послідовності,— кінцівки індуковані, і, нарешті, утворюється задня кінцівка в точно визначений час і залежно від якихось змін, що стаються в самому матеріалі. Але ж раз час виявлення індукції визначається матеріалом, то треба гадати, що індукцію можна добути при пересадженні тільки в певних стадіях.

Далі ми для кожного окремого сегмента поставили дослід трансплантації в чотирьох різних стадіях і виявили, що утворити додаткову кінцівку можна тільки в певних стадіях розвитку. Для VII і VIII сегментів процент утворення індукції в стадії 32 — 33 дорівнює 17, а при пізніших пересадженнях — 35, а далі 10 і, нарешті, 0, тобто спочатку індукція стається краще, а далі здатність до утворення кінцівки швидко падає і цілком зникає в IX-X сегменті тіла відповідно до процента, який дорівнює 17-18-17 і знову 0. Тут характерне те, що зниження й зникнення здатності до індукції трохи запізнюється в VII-VIII сегменті в стадії 40 — 42; процент індукції різко знижується, в IX-X сегменті в стадії 40 — 42 індукція стається не набагато гірше, ніж у раніших стадіях. Таку саму картину дає пересадження в XII сегменті. Індукція

можлива, отже, лише при раніших пересадженнях; після певної стадії здатність до індукції цілком зникає.

У всіх цих випадках, незалежно від того, в якій стадії проведено пересадження — в стадії 32—33 чи 40—42—додаткові індуковані кінцівки завжди утворилися в один і той самий час.

Ось коротенькими рисами ті основні дані, що ми їх добули в дослідах над кінцівками. Мабуть, ці дані аналогічні у всіх інших дослідженнях над індукцією органів у зародків хребетних.

Здатність до індукції кінцівки під впливом пересадження нюхового мішка виявляється в боковій ділянці; в інших же ділянках можна чекати постання якихось інших індукованих органів.

Щодо нюхового мішка ми таких даних подати не можемо, але щодо слухового міхурця у нас такі дані є. У ділянці задньої частини голови слуховий міхурець індукує навколо себе хрящову капсулу, яка захищає слуховий орган і в нормальних тварин. Слуховий міхурець, пересаджений в ділянку спини, індукує (за даними Сингаєвської, добутими в нашій лабораторії) хрящові елементи, які, мабуть, нагадують нормальні частини хребетного стовпа, тобто частини дуг і, може, тіл хребців, а може навіть ребер. Це стосується й до пересадження в різні ділянки слухового міхурця того індуктора, з допомогою якого ми досягли індукції кінцівки.

Простеживши розвиток зародка з найранішої до найпізнішої стадії, ми виявимо, що в кожній стадії розвитку можна індукувати різні утвори. В ектодермі ранньої гаструли можна індукувати медулярну пластинку— зачатків усієї нервової системи тварини. Проте, коли гаструляція закінчується, і починається стадія утворення медулярної пластинки, то вже той самий індуктор, який діє на ту саму ектодерму, але в іншій стадії її розвитку, уже спричиняє розвиток інших органів — приміром, кришталика ока, який розвивається тут під впливом індукції. У ще пізнішій стадії розвитку той самий індуктор дає ще новий утвір; приміром, щоб додержувати однієї групи явищ, він дає індукцію рогівки. Такі самі індукції ми маємо, коли індуктор діє на різні стадії розвитку одного і того ж самого матеріалу.

Такі ж самі дані можна привести і щодо інших частин зародка — приміром, для мезодерми, яка під впливом індуктора дає спочатку утворення сомітів, зачатків спинної мускулатури і хребетного стовпа. Та сама мезодерма в пізнішій стадії розвитку, під впливом індуктора, дає індукцію додаткових кінцівок.

Можна було б привести безліч даних з інших дослідів, але, гадаємо, на цьому можна обмежитися і формулювати загальний висновок, що в зародку тварини, яка розвивається, закладено в певних стадіях розвитку та в певних ділянках тіла різноманітні здатності до новоутворення органів, які можуть сягати далеких меж. Можна спричинити розвиток найрізноманітніших органів, починаючи від усієї нервової системи і всіх осьових органів, як у дослідах Штемана та його школи, що їх провадять на ранній стадії розвитку, і до розвитку окремих органів та окремих диференціювань. Всі ці новотвори можна спричинити відповідними індукторами.

Досі ми про індуктори говорили лише побіжно, тепер же ми хотіли б підкреслити одну властивість індукторів, яка має чимале значення для явища індукції кінцівок. Ми вже згадували, що індукцію кінцівок можна добувати при пересаджуванні не тільки слухового міхурця, але й нюхового мішка. Два різні органи можуть привести до одного і того ж самого результату. Шляхом систематичних дослідів можна довести можливість широкої заміни індуктора. Свого часу ми, приміром, зро-

били спробу досягти індукції кінцівки шляхом пересадження не живої частини тіла і не зачатку органа, а неживого предмета — шматочка целоідину. Цей шматочок, всаджений в бокову ділянку, дав (правда, в одному тільки випадку) явну індукцію кінцівки. Це доводить, що індукція кінцівки стається під впливом зовсім не специфічного індикатора при введенні його у відповідну ділянку.

Досить широка заміна індукторів можлива і при індукції інших органів, а не тільки кінцівок: приміром, зачатку мозку, кришталика ока, рогівки тощо.

Отаку картину дають роботи, проведені на ембріональному матеріалі. Тепер постає таке питання: а чи не можна ці дані пов'язати з питанням про трансплантацію органів і тканин у дорослих тварин і зокрема у людини? Тут, звичайно, є дуже посутня різниця. Ми вже казали, що здатність до індукції кінцівки буває лише в певний час; тільки в певних стадіях розвитку (в ембріональних стадіях) індуктор, введений в бокову ділянку, дає індукцію кінцівки. В пізніх стадіях індукції кінцівки добути не можна. А тому переносити цей дослід у хірургію, що має справу з дорослим організмом, зокрема з організмом людини, звичайно не можна.

Ми хотіли б поставити таке питання: а чи не має дорослий організм таких прихованих можливостей для розвитку, які могли б бути активовані тими чи іншими трансплантатами? А тому чи не можна трансплантацію у дорослого організму розглядати також не тільки з того погляду, чи може трансплантат приживати, але і як засіб впливати на організм шляхом активізації його прихованих формоутворних здатностей? Ми гадаємо, що для такого припущення є деякі підстави. Згадаємо питання про трансплантацію кісток. Нам здається, що сучасний стан цього питання сходить до того, що пересаджена кістка рано чи пізно відмирає, але це може дати поштовх до того, щоб трансплантат був цілком заміщений місцевими тканинами, тканинами „хазяїна".

Певна річ, тут приживлення немає, але користь таких пересаджень величезна, бо без трансплантата, який утворює основу для заміщення його місцевою тканиною, всі місцеві тканини самі кісток утворити не можуть. Якщо кістка буде всаджена, і вона заміститься місцевою тканиною, то хоч трансплантат і загине, але кістка буде відновлена.

При ближчому ознайомленні із вживаними в хірургії трансплантаціями у дорослих тварин і в людини тепер, мабуть, можна було б подати й інші приклади такого ж порядку, які доводили б можливість заміни органу, якого немає, не прямим шляхом, не шляхом його прямої заміни трансплантатом, а шляхом штучно спричиненого трансплантатом заміщення його місцевим матеріалом і відновлення таким способом певного органу.

Тут маємо цілий ряд цікавих можливостей. Насамперед, коли йдеться про заміщення трансплантата місцевим матеріалом, то практичного значення набувають не тільки гомопластичні, але й гетеропластичні трансплантації: досить було б трансплантатові на деякий час затриматися і дати поштовх для такої заміни його місцевим матеріалом.

Це одна методична сторона справи. Друга методична сторона — це питання про місце трансплантації. Коли в дорослому організмі справді є приховані можливості новоутворень, яким можна дати поштовх пересадженням трансплантата, то ці можливості не можуть не бути точно локалізовані в просторі. Здатність заміщення кістки місцевими матеріалами буде виявлятися тоді, коли кістка буде всаджена на місці іншої кістки (може не всякої, а якоїсь певної). І зовсім не байдуже, в які місця пересаджувати трансплантат. Можливо, що для деяких органів

трансплантація в деяких місцях буде можлива і дасть приживлення і заміну видаленого органу, а трансплантація того ж самого органу в інші ділянки може не дати приживлення через неможливість заміни.

Отже для вивчання трансплантата органів треба ще взяти до уваги місце трансплантації і можливості спричинити трансплантатом новотвори в різних ділянках дорослого організму.

Возникновение добавочных структур за счет трансплантата и под его влиянием.

Проф. Б. И. Балинский (*Киев*).

Вопрос о пересадке органов и тканей не может и не должен быть рассматриваем только с точки зрения переноса трансплантата на новое место и его приживления. Помимо этого, конечно, основного момента, при всякой трансплантации возникают взаимодействия между пересаженными и местными тканями, часто приводящие к значительным изменениям местных тканей под влиянием трансплантата и к новообразованиям, возникающим за счет местной ткани под этим влиянием. Такого рода явления особенно хорошо изучены в экспериментальной эмбриологии.

При пересадке органов и их зачатков у зародышей пересаженная ткань очень часто вызывает образование из местного материала новых добавочных органов. Возникновение каких-либо органов под влиянием других частей, находящихся по соседству с ними (или привнесенных в их соседство путем трансплантации), получило название индукции.

На примере открытого нами явления индукции добавочных конечностей мы разбираем характерные особенности процессов индукции*.

Здесь особенно следует подчеркнуть две такие характерные особенности. С одной стороны, неспецифичность индуктора; один и тот же орган (конечность) может быть индуцирован различными зачатками органов (слуховым пузырьком, обонятельным мешком и др.) как того же, так и других видов, стоящих довольно далеко в систематическом отношении; это открывает возможность довольно широкой замены индукторов. С другой стороны, заслуживает внимания то, что для индукции решающее значение имеют свойства материала, на который действует индуктор. Один и тот же индуктор, действуя на различный реагирующий материал, индуцирует различные образования. Для получения путем индукции какого-либо определенного органа необходимо воздействовать на зародышевый материал на определенных стадиях развития и в определенных (хотя иногда довольно широких) пространственных пределах.

Переходя к оценке значения этих данных для практической пересадки, применяемой в хирургии, мы должны указать, что и у взрослого или подрастающего организма возможны реакции местной ткани на воздействие трансплантата, носящие характер практически полезных новообразований.

Как на пример такой реакции, мы можем указать на замещение гетеропластически пересаженной кости костным материалом местного происхождения. При этом хотя трансплантат сам постепенно рассасывается, но он дает организму возможность восстановить недостающую часть. Подобные явления широко раздвигают возможности применения метода трансплантации.

---

* См. *Б. Балінський* „Індукція кінцівок в амфібій“, вид. АН УСРР. 1936.

Наряду с исследованием закономерностей процессов индукции на эмбриональном материале необходимо исследовать реактивные возможности взрослого и подрастающего организма.

Formation de structures supplèmentaires aux dèpens du transplant et sous son influence.

Prof. B. I. Balinsky (Kiev).

La transplantation des tissus ne peut et ne doit être uniquement envisagée du point de vue du transport du transplant à une nouvelle place et de son implantation. A part cette question, qui, certainement, a une importance capitale, il est dans toute transplantation des rapports qui surgissent entre les tissus transplantés et locaux, conduisant souvent à des modifications de ces derniers sous l'influence du transplant et à des formations dérivant sous cette influence des tissus de provenance locale. Les phénomènes de ce genre sont particulièrement bien étudiées en embryologie expérimentale. Chez les embryons la transplantation d'organes ou de leurs ébauches provoque très souvent la formation d'organes supplémentaires nouveaux pour le compte des matériaux locaux. La formation d'organes sous l'influence d'autres organes voisins (ou transplantés dans leur voisinage) est connue sous le nom d'induction.

L'auteur étudie les caractères spécifiques du phénomène d'induction sur le cas particulier d'induction d'extrêmités supplémentaires, découvert par lui (pour plus ample information voir B. Balinsky, „Induction des extrêmités chez les amphibies", 1936). Ici deux faits caractéristiques doivent être signalés. D'un côté c'est la non-specificité de l'inducteur. Un même organe (une extrêmité) peut être induit par différentes ébauches d'organes (vésicule auditive, poche, olfactive, etc.), provenant d'animaux de la même espèce, comme d'animaux appartenant à d'autres espèces, assez éloignées. Ce fait rend possible un remplacement d'inducteurs par d'autres. Un autre fait important c'est que les propriétés de la matière sur laquelle s'exerce l'action de l'inducteur, joue ici un grand rôle. Le même inducteur, agissant sur des milieux différents, induit des formations différentes. Pour obtenir l'induction d'un organe quelconque il faut agir sur l'embryon dans des stades de développement déterminés et dans des limites spaciales également déterminées, quelquefois très larges.

En passant à la valeur pratique de ces faits pour les fins de transplantation chirurgicale, l'auteur fait remarquer que dans l'organisme adulte ou croissant des réactions des tissus de provenance locale sur l'action du transplant sont possibles qui ont un caractère de formations pratiquement utiles. En matière d'exemple l'auteur cite le remplacement de l'os hétérogène transplanté par une matière osseuse de provenance locale. Le transplant, tout en se résorbant graduellement, permet à l'organisme de reconstituer la partie qui manque. Des faits de ce genre élargissent les cadres de l'emploi des transplantations.

A côté de l'étude des lois auxquelles obéit l'induction chez l'embryon il est indispensable d'étudier le pouvoir réactif de l'organisme adulte et de l'organisme croissant.

III/244 05
E.45
К-4789
П 262786
К

Експериментальна Медицина

Щомісячний журнал

Переучет 195
ХАРК. ЗООЛОГІЧ. БІОЛОГІЧ. ІНСТИТУТ Ін. № 68/ги
Переучет 195 8

УІЕМ

Народний Комісаріат Охорони Здоров'я УСРР
Український Інститут Експериментальної Медицини

№ 7
Липень
Juillet
1936

La médecine expérimentale

ХАРК. ЗООЛОГІЧ. БІОЛОГІЧ. ІНСТИТУТ
1770 Ін. № 2407

Держмедвидав