

## Значення тканинних культур у питанні про трансплантацію та регенерацію тканин.

Проф. А. Д. Тімофеевський.

Експериментально-біологічний відділ Українського центрального рентген-радіо-онкологічного інституту ім. В. Я. Чубаря (директор — проф. Г. І. Хармандар'ян).

У даній статті ми хотіли стисло висвітлити сучасний стан методу експлантації і показати, якою мірою його дані можна використати в цілях регенерації і трансплантації тканин.

З допомогою методу експлантації вчені пробували розв'язати найрізноманітніші питання. Сюди належить вивчення цитології клітин, морфології різних тканин, вивчення гістогенезу їх клітинних елементів, вивчення факторів, що впливають на ріст і розмноження клітин та їх диференціювання, вивчення фізіології ростучих тканин у так званих чистих культурах, вивчення впливу різних агентів, гормонів променистої енергії, механічного ушкодження тощо. Далі тканинними культурами успішно користувались для розв'язання деяких питань інфекції та імунітету, для культивування вірусів, що фільтруються. Але особливо цінні результати тканинної культури дали при вивчанні проблеми рака.

У питанні трансплантації та регенерації тканин тканинні культури дають цінні дані, дозволяючи з'ясувати ті фактори, що впливають на ріст і розмноження клітини, на їх диференціювання, і вивчити у спрощених умовах гістопластичні потенції різних клітинних елементів.

Суть методу тканинних культур полягає ось у чому. Живі шматочки тканин та органів тварин і людини вміщують, додержуючи правил асептики, у відповідне поживне середовище, в якому вони і ростуть у певних температурних умовах. Щоб тканина добре росла *in vitro*, потрібне тверде середовище, в якому клітини могли б переміщатися й розмножуватися.

Із усіх запропонованих способів створити таке тверде середовище найкраще — вживання зсілої (скипілої) кров'яної плазми, в якій волокна випалого фібрину і дають клітинам тверду опору для їх росту й розмноження.

Клітини, вміщені в рідке середовище, яке, здавалося б, задовольняє всі вимоги їх обміну речовин, проте через деякий час дегенерують. Виявлено, що вживання гетерогенної плазми як твердої фази не дуже відбивається на проліферації клітин. А тому дуже часто користуються плазмою курки, яка властивостями свого фібрину і тим, що вона трудно розріднюється, має перевагу перед плазмою інших тварин, а особливо людини. Взагалі плазма людини становить мало придатне середовище навіть для культивування тканин людини, бо вона дуже нестійка і швидко розріднюється.

Щоб тканина добре росла, треба вживати речовин, які легко утилізуються клітинами і можуть бути придатні для побудови протоплазми. Це так звані речовини, що сприяють ростові; їх дуже багато в курячому ембріональному екстракті, менше — в екстрактах з деяких органів тварин. А втім, як показали дослідження Фішера й Паркера, тканини можуть також рости в середовищі без ембріонального екстракта, якщо за рідку фазу брати гепаринову плазму, наливаючи її на кілька годин

поверх рідкої фази. Але в таких випадках ріст маємо повільніший, і тут іде диференціювання клітин. Взагалі спостереження останнього часу показують, що можна добути тривало ростучі культури і без ембріонального екстракта — приміром, користуючись як рідкою фазою у флаконах Карреля сироваткою людини. Таким способом нам удавалося добути культури деяких тканин людини і зокрема пухлин, що росли протягом 4 і більше місяців.

Виявлено, що культури досить легко переносять значні температурні зміни, особливо низьку температуру. Приміром, культури можна виставити на тиждень і більше із термостату при кімнатній температурі, і в цих умовах розмноження клітин майже спинається, культури ніби переходять у стан прихованого життя; але ж коли ми знову поставимо їх у термостат, ріст починається знову (Фішер). Перегрівання культур для них шкідливіше, а підвищення температури понад  $45^{\circ}$  справляє на ростучу тканину згубний вплив. Звичайно при культивуванні тканин живають температури тієї тварини, від якої беруть засівний матеріал.

Для нормального росту культур потрібний певний осмотичний тиск, що дорівнює осмотичному тискові крові, певна концентрація водневих йонів; ріст курячих фібробластів можна спостерігати при  $R_n$  від 7 до 8; далі тут важливі певні відношення катіонів калію, кальцію та натрію. Коли ці співвідношення порушено в ту чи іншу сторону, настають характерні зміни клітин. Приміром, при надмірі йонів калію у культурах курячих фібробластів стається вакуолізація протоплазм, клітини сплющуються і ростуть головне по склу, а надмір йонів кальцію дає їм ріст у вигляді тонких витягнутих стрілоподібних клітин.

Шаде пробував поставитись до питання про умови, потрібні для росту клітин поза організмом, виходячи з даних цілого організму. Зважаючи на те, що здоровий стан організму потребує, щоб кров утримала п'ять констант, а саме Н-ОН-ізоіонію, натрій-калій-кальцій-ізоіонію, ізоосмію, ізоонкію та ізотермію, то й для тканинних культур треба, за Шаде, створити відповідні умови. Щоб довести це, Шаде побудував досить складну апаратуру, яка дозволила йому пропускати постійну течію рідини через тканину культури (розведена Рінгером кров'яна сироватка того ж виду тварини) із збереженням згаданих вище п'ятих констант. Особливу увагу він звернув на точну пропорцію трьох газів, що їх пропускають через рідину — кисню, вуглекислоти та азоту. В його дослідах спостерігався добрий ріст сполучної тканини від дорослої корови, але дослід тривав всього 3 тижні. За його спостереженнями, у звичайних умовах культивування культури дегенерували через 5—6 днів.

З висновками Шаде навряд чи можна погодитися. Ми знаємо, що клітини *in vitro* можуть жити в таких умовах, в яких цілий організм жити не може. Уже той факт, що можна користуватися гетерогенним середовищем і підтримувати в ньому протягом кількох років життя тканин, доводить, як неправильно переносити дані цілого організму на тканинні культури.

Клітини *in vitro* можуть рости при зміні деяких констант Шаде — приміром, температури, концентрації водневих йонів, вмісту колоїдів, а цілий організм у таких умовах за короткий час загинув би. Це пояснюється тим, що в цілому організмі при порушенні одного з п'ятих констант змінюються складні кореляції, потрібні для нормального функціонування різних систем організму, чого не буває *in vitro*.

Як ми повинні розглядати ростучу *in vitro* тканину? Чи є вона звичайна колонія одна від другої незалежних у своєму рості та розмноженні клітин, чи ми тут маємо справу із своєрідним елементарним організмом, в якому встановлюються складні взаємодіючі обміну речовин клітинних елементів?

Фішер доводить, що культура являє одне ціле, яке росте і розмножується наслідком певних впливів, що виходять із центральної частини культури. Ці впливи діють з перервами, даючи своєрідний ритм у процесі розмноження клітин: періоди з посиленням розмноженням клітин чергуються з такими, коли поділ клітин майже припиняється. Ізольовані клітини, навіть поставлені в кращі умови існування в розумінні складу поживного середовища, не можуть дати цілу колонію і повинні відмерти.

І справді, кожному, що працює над тканинними культурами, відомо, що з однієї клітини добути культуру не вдається і, коли при рості культури окремі клітини мігрують далеко від шматочка, вони дегенерують. А втім, за Фішером, з цього правила бувають винятки, але вони стосуються до клітин злоякісних пухлин.

У чому полягає вплив цієї культури на життєздатність окремих клітин? Деякі автори гадають, що тут діють продукти розпаду клітини — некрогормони, інші припускають, що тут відіграють певну роль мітогенетичні промені, що виходять із культури і потрібні для клітин. Точно це не з'ясовано.

А втім, цей погляд Фішера поділяють не всі автори. Оліво, визначаючи мітотичний коефіцієнт, тобто процент клітин, що діляться, дійшов висновку, що мітози йдуть один за одним без всякої періодичності, що промовляє за індивідуальність кожної клітини і проти твердження, що культура являє собою частковий організм. Оліво не погоджується з Фішером, що для росту колоній потрібна група клітин, що анастомозуються одна з одною. Коли, як це робить Оліво, пересажену культуру через 2—3 години після пасажу викинути із поживного середовища, то кілька клітин лишаються в свіжій плазмі. Сюди капають ембріональний екстракт, полічують число клітин, що лишилося, та вивчають їх розмноження в наступні дні. Оліво виявив: якщо число клітин, яке лишилося при такій маніпуляції, дорівнює 5—10, то хоч вони й розмножуються, але продовжити життя такої культури шляхом пасажей не вдається. При більшому числі клітин пересадження буде вдале. В одному з дослідів Оліво із 26 початкових клітин через 10 днів утворилось понад 300.

Ростучу *in vitro* тканину можна розглядати як модель тканини, що регенерує *in vivo* (Кронтовський). Така модель дозволяє вивчити деякі сторони складного процесу регенерації, виключивши вплив нервово-гуморальних факторів.

При регенерації ми спостерігаємо розмноження камбіальних елементів тканин з наступним їх диференціюванням. *In vitro* в певних умовах клітини теж розмножуються. Цей процес ми можемо продовжити на якийсь час, але можемо, змінивши умови, спричинити затримку росту культивованої тканини та диференціювання клітин.

У дослідях *in vitro* ми маємо змогу з'ясувати здатність до розмноження клітинних елементів організму, їх диференціювання, їх гістіопластичні потенції, вплив деяких гуморальних факторів на ріст тканинних культур, вплив віку на здатність клітин до розмноження; ми можемо вивчити роль травми, виявити особливості обміну речовин регенеруючої *in vitro* тканини тощо. У всіх цих питаннях є досить численні дослідження.

Виявлено, що енергія росту культивованої тканини залежить від двох основних факторів: від ступеня диференціювання культивованої тканини та від складу поживного середовища. Загалом чим молодший організм, від якого беруть матеріал для засіву, чим легше дегенерує дана тканина *in vivo*, тим краще вона росте *in vitro*. Отже, мезенхіма дорослого організму, камбіальні шари різних епітеліїв здатні до інтенсивної проліферації *in vitro*, тим часом як нервові клітини в постем-

ембріональному періоді нездатні до розмноження ані *in vivo*, ані *in vitro*. Але навіть деякі диференційовані елементи, як поперечносмугасті м'язові волокна, дають *in vitro* своєрідний ріст із тимчасовим дедиференціюванням.

Особливий інтерес у питанні про регенерацію тканин становить вивчення речовин, що сприяють ростові тканинних культур.

Каррель показав, що добування вічних культур курячих фіб्रोцитів вимагає до кров'яної плазми додавати курячий ембріональний екстракт, який містить якісь сприятливі для росту речовини, придатні для побудови протоплазми клітин. Дальші дослідження Карреля та його співробітників (Іблінг, Бекер), а також Фішера спрямовані на те, щоб виділити в чистому вигляді ці речовини та вивчити їх хемічну природу. Виявилося, що речовини ембріонального екстракту, які сприяють ростові, дуже нестійкі. Вони зникають через 10—14 днів при зберіганні ембріонального екстракту навіть на холоді, а при кімнатній температурі — через 2-3 дні; вони термолабільні і не переносять нагрівання до 50—70°. Навіть струшування і фільтрація через фарфорову свічку припиняє ефект впливу ембріонального екстракту. Тільки обережне висушування його дозволяє довго зберігати його без втрати сприятливих для його росту властивостей.

Виділити ці сприятливі для росту речовини ембріонального екстракту (вони також містяться, хоч і в меншій кількості, в екстрактах інших органів і навіть у кров'яній плазмі, особливо молодих тварин) дуже трудно, бо вони дуже нестійкі. Виявлено, що частина цих речовин висаджується разом з глобулінами при обробленні ембріонального екстракту амоній-сульфатом або вуглекислим газом, тому що частини ембріонального екстракту, які лишаються, мало активні.

У процесі дальшого дослідження речовин, що сприяють ростові, Каррель і Бекер почали вивчати вплив продуктів пепсинового перетравлювання різних білків, особливо фібрину, на ріст курячих фіб्रोцитів; і виявилось, що ці продукти відзначаються дуже виразним впливом, що прискорює ріст, особливо, коли відношення загального азоту до аміноазоту наближалось до 9. Згадані автори виявили, що ці речовини мають ще іншу молекулу і назвали їх *протеозами*. Це — складна суміш речовин, менш здатних до діалізу, ніж поліпептиди та амінокислоти. Їх можна добути із чистих кристалічних білків шляхом їх гідролізу. Але протеози не можуть цілком замінити ембріональний екстракт, бо культури курячих фіб्रोцитів після деякого пишного росту зазнають дегенерації. Отож виходить, що ембріональний екстракт містить ще якісь невідомі речовини.

Щодо продуктів глибшого розщеплення білкових молекул, а саме амінокислот, то, за Фішером, вони справляють мабуть депресивний вплив. Цікавий виняток щодо цього становлять саркоматозні фіброцити, які добре ростуть у продуктах триптичного перетравлювання білків. Каррель і Бекер гадають, що нормальні фіброцити не засвоюють глютатного йону і не можуть його синтезувати.

На підставі своїх дослідів над адсорбцією речовин ембріонального екстракту Фішер дійшов висновку, що вплив протеоз виявляється тільки в певній колоїдній системі; порушення її настає при зберіганні ембріонального екстракту, струшуванні його тощо.

Боргер і Петерс показали, що вплив ембріонального екстракту, який прискорює ріст, — паралельний вмістові дипіптедази. Закс вважає, що вплив ембріонального екстракту не можна звести на протеози, бо вони термостабільні, тим часом як ембріональний екстракт легко втрачає свій вплив при нагріванні. Ембріональний екстракт відновлює фарби, — приміром, метиленову синьку, бо він містить багато групувань SH, але ця здатність відновлювати фарби більша, ніж вона відповідала б вмістові глютаціонової групи SH. Закс вказує на вміст в ембріональному екстракті дегідрогеназ. За Фішером, вплив ембріонального екстракту базується на посиленні каталітичних процесів.

Багато даних свідчать за те, що протромбін відіграє певну роль у рості тканини, тоді як антитромбін або гепарин затримує ріст (Закрчевський). Щодо небілкової фракції ембріонального екстракту, то вона відзначається малим стимулюючим впливом. Отже питання про речовини ембріонального екстракту, які сприяють ростові, чи, як їх назвав Каррель, трэфони, ще далеко не розв'язане.

Другий цікавий факт, виявлений Каррелем та Іблінгом, стосується до речовин кров'яної плазми, що затримують ріст. Кількість їх з віком тварин збільшується. Ці речовини термостабільні і пов'язані, головне, з ліпоїдною фракцією сироватки; проте затримний вплив, хоч і мало виразний, виявляють і деякі протеїнові фракції.

Цікаво відзначити, що інтенсивність росту культури залежить і від віку тварини, від якої беруть матеріал для засіву; інтенсивність росту з віком падає. Проте ця залежність від віку тварини позначається тільки в перших пасажах, а потім вона поступово зникає.

Каррель та Іблінг виявили, що лейкоцити виділяють речовини, які сприяють ростові курячих фіброцитів, тим часом як самі лейкоцити не потребують для свого розмноження ембріонального екстракту. Екстракт, виготовлений з лейкоцитів, відзначається сильним впливом, що прискорює ріст. Виходячи з цих спостережень, Каррель та Іблінг припускають, що в організмі лейкоцити поширюють речовини, які прискорюють ріст, і при своєму розпаді виділяють їх зовні. Звідси—і їх роль при заживленні ран у процесі регенерації тканин. А тому їх можна назвати трэфоцитами. А втім, питання про роль лейкоцитів як носіїв та утворювачів трэфонів останнім часом не вивчають, хоч тут ще дуже багато нез'ясованого і не цілком імовірного. А тим часом це має велику вагу у питанні про заживлення ран та регенерацію тканин.

Далі ми на десмонах Фішера не будемо спинятися, бо існування їх взагалі дуже сумнівне.

Уже давно виявлено, що пошкодження культури при її пасажі спричиняє посилений ріст і розмноження клітин. Культури, що ростуть на флаконах Карреля, де пасаж проходить через довгі періоди часу, не зважаючи на сприятливі умови живлення клітин і часту зміну рідкої фази, що містить ембріональний екстракт, після 10—15 днів інтенсивного росу починають поступово цю інтенсивність зменшувати. Пояснити таке зменшення росту тільки нагромадженням продуктів зворотного обміну речовин у твердій фазі навряд чи можна, бо при кожній зміні рідкої фази попереду промивають культуру сольовим розчином. Але як таку культуру, що її крива росту наближується до горизонтальної лінії, розрізати на кілька частин, пересадити в таке саме поживне середовище в нові флакони, то ріст її буде знову дуже інтенсивний. Звідси виходить, що пошкодження клітинної культури при її пасажі спричиняє подразнення, яке призводить до проліферації клітин від краю пошкодженої зони. У культурах виникає ріст шматочка тканини згідно з законом заживлення ран (Фішер). При пошкодженні тканинних клітин виникають речовини, дуже важливі для регенерації. На думку Фішера, це—не звичайні поживні речовини. Деякі автори залічують їх до типу некрогормонів.

Обмін речовин культивованої тканини, як показали численні дослідження Кронтовського та його учнів,—Демута, Лазера, Гаана та інших, наближується своїм характером до обміну речовин регенеруючої тканини. Головне джерело енергії ростучої *in vitro* тканини є цукор. Кронтовський виявив, що в культурах курячих фіброцитів уже через 2 дні культивування витрачається понад 80% цукру, що вміщується в культурах. Додання ембріонального екстракту підвищує витрачання цукру. Навіть

тканини, що не ростуть у культурах — приміром, шматочки головного мозку, вживали *in vitro* значну кількість цукру; приміром, експлантати із сірої речовини головного мозку вживають 40% цукру.

Але тут найцікавіший для нас момент — це чималий гліколіз, спостережуваний в тканинних культурах. За дослідженнями Кронтовського та Савіцької, на 74 — 76 мг зниклого цукру виявлено 42 — 44 мг молочної кислоти в культурах, що росли в тонкому шарі середовища при припливі кисню повітря. Навіть в атмосфері кисню, за дослідженнями Демута та Мейєра, утворюється багато молочної кислоти. Отож Кронтовський доходить висновку, що загальний тип енергетики обміну речовин ростучих *in vitro* нормальних тканин подібний до обміну речовин карцином та сарком. Але анаеробний гліколіз *in vitro* подібний до спостережуваних в організмів у швидко ростучій дегенеруючій тканині.

Демут показав, що ростучі тканинні культури потребують мінімальної кількості кисню, а Лазар виявив, що різні нормальні тканини можуть довго жити й розмножуватися в атмосфері азоту; сполучна тканина протягом 4 — 6 днів так само набирає ваги, як у звичайних умовах. Але ж підвищення парціального тиску кисню понад  $\frac{2}{5}$  атмосфер затримує, згідно з дослідженнями Демута, ріст тканинної культури.

Ліпман виявив, що при струшуванні культур у кисні утворюється приблизно на 30% менше молочної кислоти, ніж у звичайних умовах.

Це розбігається з даними Демута, за яким утворення молочної кислоти не пов'язано з браком кисню; навіть як дати культурам достатню кількість кисню, то однаково молочної кислоти продукуватиметься стільки ж, як і при меншому вмісті кисню. Гаан виявив у культурах, зрошуваних сталою кількістю рідини, що бродіння переважає дихання в 7 разів, а молочної кислоти протягом кількох годин утворюється стільки ж, скільки важить суха культура.

Мабуть ступінь аеробного гліколізу не лишається сталим у клітинних генераціях, що йдуть одна за одною. Кальо виявив, що з IV-V пасажу в культурах фібробластів курячого ембріонального серця підвищується утворення молочної кислоти, яка сягає свого максимуму на VII пасаж, втриє переважаючи початкове число. Автор пояснює це пристосовуванням клітин до життя.

За Лебензоном, вуглеводний обмін *in vitro* зменшується з віком тварини, від якої беруть тканину, і меншою мірою падає з віком тварини, яка дає плазму.

Такі маємо результати вивчення вуглеводного обміну в тканинних культурах. Вони свідчать, що тканина *in vitro* черпає свою енергію чималою мірою з процесів гліколізу. Такий тип енергетики дає підставу Кронтовському розглядати біологію тканинних культур як розростання регенеративного характеру. Тканинна культура являє мов біологічну модель деяких процесів організму.

На інших видах обміну речовин тканинних культур ми спинятися не будемо, тим більше, що вони ще не досить вивчені.

Чи ж здатні клітини *in vitro* дедиференціюватися і всіма своїми морфологічними функціональними властивостями, а також перспективними потенціями наближатися до ембріональних клітин? Такої думки французький учений Шампі, і вона має досить багато adeptів. Шампі каже, що клітини в культурах поступово диференціюються, всіма своїми властивостями наближуючись до ембріональних. Цей погляд базується на тому факті, що клітини *in vitro* можуть спрощувати свою структуру і деякою мірою дедиференціюватися.

Але глибше проаналізувавши це явище, ми дійдемо висновку, що втрата деяких морфологічних особливостей клітинами ще не свідчить за

їх дедиференціювання; ця втрата — тимчасова і залежить від особливих умов існування клітин *in vitro*. Вона буває, головне, тоді, коли культура швидко росте при вживанні ембріонального екстракту, а також при вживанні фізико-хімічних умов середовища. Тут, приміром, окремі епітеліальні клітини можуть нагадувати сполучнотканинні, але ця схожість — тільки зовнішня, бо при зміні умов культури стає очевидним, що змінені в своєму зовнішньому вигляді клітини зберегли всі свої основні властивості і перспективні потенції.

Навпаки, ми маємо численні приклади, коли засіяні шматочки ембріональних органів і тканин розвивають *in vitro* властиві їм структури. Приміром, в експлантованих шматочках зачатка кінцівки з ембріональної мезенхіми розвивається хрящ, а іноді і типовий скелет (Стренжуйс і Фелл), із зачатку очного міхурця амфібій у найраніших стадіях розвитку диференціюються *in vitro* лінза і подоба очної чашки (Філатов), із вушного міхурця курячого ембріону може розвинутиися, за Феллом, Кортіів орган. Таких прикладів можна навести досить.

Такий ріст, коли між різними тканинами в експлантованому шматочку зберігається певне співвідношення, яке нагадує відношення в цілому організмі, Максимов назвав *органотиповим*, відмінно від гістотипового росту, коли ростуча тканина не входить у будьякі відношення з іншою тканиною.

Навіть при культивуванні тканини дорослого організму в певних умовах спостерігаються явища диференціювання клітин, як це властиве *in vivo*. У наших дослідках (з Беневоленською) ми показали, що гемоцитобласти (мієлобласти) лейкоемічної крові дуже швидко диференціюються в гранулоцити й еритробласти, але з них же можуть розвинутиися *in vitro* фібробластоподібні клітини й макрофаги.

Ясний доказ, що так званого дедиференціювання клітин *in vitro* не стається, дають Фішер і Паркер. Як культури фіброцитів, добутих з ембріонального хряща, що своїми морфологічними даними нічим не відрізняються від звичайних фіброцитів, культивувати без пересадження в середовищі, бідному на ембріональний екстракт, то поряд із зниженням інтенсивності росту тканини ми матимемо процеси диференціювання тканин. У таких випадках між клітинами виникає проміжна основна речовина, яка напочатку має фібрилярну структуру, а потім стає однорідною, і вся тканина набирає структури хряща.

Як відомо, в грануляційній тканині, що розвивається, трапляються різноманітні клітинні елементи — від фіброцитів до різних блукаючих амебоїдних клітин. Розібратися в гістогенезі цих різноманітних клітинних форм дуже важко. Дотепер думки в цьому питанні розбігаються.

Чи ж здатні фіброцити при запаленні перетворюватись на макрофаги? Яке джерело розвитку макрофагів? Яку участь у побудові грануляційної тканини беруть незернисті лейкоцити крові, моноцити і лімфоцити? Які клітинні форми може дати ендотелій кровоносних судин?

Всі ці спірні питання пробували розв'язати методом тканинних культур.

Старе сперечання про те, чи являють собою фіброцити сполучної тканини клітини із закінченим розвитком, чи з них можуть при запальній реакції походити макрофаги, — відновилося після опублікування робіт Меллендорфа та його учнів.

Меллендорф вважає, що під впливом різних подразнень, зокрема запального, фіброцити можуть легко перетворюватись на макрофаги. На доказ цього в його лабораторії поставлено досліди з культурами фіброцитів із пухкої сполучної тканини кролика і виявлено, що під впливом різних подразників фіброцити перетворюються на макрофаги.

У макрофагів, що розвиваються в цих умовах, була ундулююча мембрана, базofilна протоплазма, велика сфера, значна рухливість. Отож автор доходить висновку, що фіброцити не є кінцева диференційована форма.

Але цей погляд Меллендорфа не potwierджується дослідженнями інших авторів. Земан вважає фіброцити за високодиференційовані елементи із закінченим розвитком. Хлопін на підставі своїх дослідів з культурами мезенхіми людських ембріонів доходить висновку, що мезенхімальна тканина експлантату — складна тканина, яка складається з цілком диференційованих фіброцитів, не здатних уже перетворюватися на інші клітини, та морфологічно близьких до них фібробластоподібних клітин, які в певних умовах можуть переходити на макрофаги.

Танненберг, перевіряючи досліді Меллендорфа на культурах селезінки лімфатичних вузлів, добув різні картини дегенерації фіброцитів, які хоч морфологічно і нагадували макрофаги, але не мали з ними нічого спільного. Паркер доводить, що фіброцити треба розглядати як високодиференційовані клітини, що мають свої специфічні особливості навіть у різних місцях організму. Із курячого ембріону він виділив 9 штамів різних фіброцитів, які відрізняються один від одного індексом росту, здатністю перетравлювати фібрин, здатністю гліколізу тощо. Ці штами зберігали свої характерні особливості протягом багатьох генерацій, хоч морфологічно один від одного не відрізнялись.

На підставі наших спостережень ми вважаємо, що фіброцит сполучної тканини є клітина із закінченим розвитком, не здатна перетворюватися на макрофаг, хоч у певних умовах фіброцит може закруглятися, але структура завжди дозволяє відрізнити його від макрофага. Далеко трудніше диференціювати фіброцит від фібробластоподібної клітини, яка, по суті, є гістіоцит, а тому може перетворитися на макрофаг. Тут спостерігаються всі можливі перехідні форми.

Ми не можемо спинитися на питанні про перспективні потенції ендотелію кровоносних судин. Як відомо, література в цьому питанні величезна і дуже розбіжна. Ми не вважаємо, що досліді з тканинними культурами дали щодо цього остаточне розв'язання питання. Поряд з дослідіми Максимова, які доводять, що ендотелій кровоносних судин розвивається *in vitro* на фіброцити, є й інші спостереження, які доводять, що ендотелій кровоносних судин відзначається потенціями, властивими індиферентним клітинам мезенхіми.

Ми дуже побіжно спинилися на питанні про перспективні потенції незернистих лейкоцитів крові. Тепер поговоримо про результати наших власних спостережень.

На підставі наших (спільно з Беневоленською) численних дослідів культивування лейкоцитів нормальної та патологічної крові ми дійшли висновку, що всі незернисті лейкоцити, тобто лімфоцити, моноцити, гемоцити, гемоцитобласти здатні *in vitro* за порівняно короткий час перетворитися на макрофаги, а макрофаги, витягуючись і фіксуючись на місці, розвиваються на фібробластоподібні клітини та фіброцити. Різниця між лімфоцитами й моноцитами в тому, що лімфоцити для свого перетворення на макрофаги потребують більше часу, ніж моноцити. Як детально вивчав Максимов, при своєму перетворенні на макрофаг лімфоцит переходить у стадію, в якій він нічим не відрізняється від моноцита.

Але треба підкреслити, що тільки частина малих лімфоцитів крові та кровотворних органів здатна перетворюватися на макрофаги; друга (і досить значна) частина лімфоцитів виявляється нежиттєздатною і розпадається. Нарешті, третя частина може жити й розмножуватися *in vitro* довго не переходячи в інші форми. Вперше ми це спостерігали в культурах лімфоцитів від хворих на лімфатичні форми лейкозів, і гадали

що ця властивість є характерна для лімфоцитів лейкоемічної крові. Але останні наші спостереження над культурами лімфатичних вузлів людини при культивуванні їх у флаконах Карреля в середовищі, бідному на ембріональний екстракт, змусили нас визнати, що і нормальні лімфоцити лімфатичних вузлів можуть протягом кількох місяців жити *in vitro*, не перетворюючись на макрофаги і не дегенеруючись. Мабуть, серед тих клітин, які ми називаємо лімфоцитами, є елементи з різною життєздатністю і різними перспективними потенціями.

Отож метод тканинних культур дав досить цінні та цікаві дані, але навряд чи можна користуватися добутими *in vitro* результатами у розв'язанні питання про трансплантацію тканин. Щоб пересаджена тканина прижила, треба, щоб організм належав до того самого виду, до якого належить взята для пересадження тканина, бо гетеропластика дає негативний результат. А тим часом досліді *in vitro* показують, що тканини тварин і людини можуть довго рости на абсолютно гетерогенному середовищі. Останні досліді Ерліхмана доводять, що людські фіброцити можуть успішно культивуватися протягом приблизно року на цитратній плазмі вівці, але ж додавали до плазми особливу поживну сумішку, що містить деякі гормони. Ерлі понад рік культивував фіброцити щура у флаконах Карреля на плазмі курки, додаючи як рідку фазу кінську сироватку, змішану з курячим ембріональним екстрактом. Це доводить, що клітини для свого росту й розмноження можуть успішно користуватися білками гетерогенного походження.

Отже, негативні результати гетеропластики, а найчастіше і гомопластики, залежать від реактивної здатності організму, якому пересаджують тканину, а не від того, що в соках організму немає якихось речовин, потрібних для росту й розмноження пересаджених клітин.

III 244 05 K-4789  
E-45 П 262786

н

# Експериментальна Медицина

Щомісячний журнал



Переучет  
195

Народний Комісаріат Охорони Здоров'я УСРР  
Український Інститут Експериментальної Медицини

Переучет  
195

№ 7

Липень  
Juillet

1936

La médecine  
expérimentale

КАРКАС  
БІОЛОГІЧ.  
ІНСТИТУТ.  
1770  
№ 244

Держмедвидав