

ической
зе цик-
. 1493—

альный
й клет-

витель-
8, № 5,

memb-
568.
ents on
Physiol.

te cells:
e, 1975,

cell so-
71—195.
ll dend-
17—213.
kin-sen-
him. et

дакцию
1981 г.

УДК 612.119

П. Д. Горизонтов

СИСТЕМА КРОВИ КАК ОСНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТИ И АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА

Имя Александра Александровича Богомольца ассоциируется с замечательными работами, посвященными значению внутренней среды организма, проблемам реактивности, структуре и функции надпочечников. Он был пионером в деле изучения изменений надпочечников в условиях патологии. Его основные идеи о роли активной мезенхимы в норме и в возникновении различных болезней впоследствии получили дальнейшее развитие. В связи с этим нам представляется уместным уделить внимание системе крови, которая, как известно, является важной составной частью внутренней среды организма. Достаточно сказать, что все клеточные элементы рыхлой соединительной ткани имеют общее с кровью мезенхимное происхождение и что обновление клеточного состава обеих тканей осуществляется при участии стволовых кроветворных клеток. Изменение реактивности организма во многом зависит от системы крови, функциональная активность которой находится под контролирующим нейрогуморальным влиянием, особенно гормонов надпочечников.

Биологическое значение резистентности и процессов адаптации организма было раскрыто Клод Бернаром и Вальтером Кенноном, трудами которых создано учение о гомеостазе. Мы не будем останавливаться на специфических свойствах крови, сохраняющих постоянство газового состава, химических и физико-химических свойств внутренней среды путем доставки кислорода, питательных веществ, удаления CO_2 и других отходов. В этом отношении кровь жизненно необходима. Уже с древнейших времен знали, что кровь — необходимое условие жизни: «жизнь разносится по организму с кровью и вытекает вместе с ней через раны». Но значение системы крови не только в этом. Благодаря ее особой реактивности она играет основополагающую роль в резистентности и в развитии адаптации при действии на организм различных внешних раздражителей или при нарушении внутренних свойств среды.

На основании литературных данных и экспериментов руководимой нами лаборатории, мы намерены в обобщенном виде изложить некоторые материалы для того, чтобы показать, за счет каких реакций в системе крови осуществляется ее влияние на резистентность организма и на процессы адаптации. Необходимость подобного освещения вопроса диктуется еще и тем, что именно в данном направлении получены новые материалы, побуждающие пересмотреть ранее установившиеся представления.

Еще не так давно значение крови и соединительной ткани в гомеостазе видели только в борьбе с чужеродными веществами, главным образом путем фагоцитоза и образования антител. Таким представлялся один из основных механизмов сохранения чистоты внутренней среды от попавших в организм вредных начал. Что касается реакций системы крови при стрессе, то она представлялась, по Селье, следующими основными изменениями: нейтрофилия, лимфопения, эозинопения и ин-

волюцией тимико-лимфатической системы. Однако эти факты далеко не охватывали сложных изменений системы крови и не раскрывали роли наблюдаемых явлений.

Для специального изучения реакций системы крови мы в течение ряда лет систематически изучали ее изменения под влиянием различных факторов. Животных (крысы линии Вистар, мыши, реже морские свинки, кролики, собаки) подвергали различным стрессовым воздействиям по Селье однократно или хронически. Кроме того, изучали действие различных веществ на систему крови. Исследовали количество и качественный состав различных клеточных форм одновременно в различных отделах системы крови (периферическая кровь, лимфатические органы и костный мозг). В результате накоплен большой фактический материал, позволяющий делать некоторые заключения. Оставляя в стороне многие детали, остановимся лишь на главном.

Селье морфологически обнаружил распад и лизис лимфоидных клеток. Данные явления развивались и при введении животным глюкокортикоидных гормонов. Инволюция лимфоидной ткани отсутствовала при стрессе у адреналэктомированных животных, у которых происходило даже нарастание веса лимфоидных органов. Все это позволило утверждать, что уменьшение количества лимфоидных клеток объясняется результатом лимфолитического влияния стероидных гормонов надпочечников, уровень которых при стрессе, как известно, увеличивается. Точка зрения Селье общепринята. При этом многие считают, что глюкокортикоидные гормоны не только действуют разрушительно на тимус, но и угнетают рост и пролиферацию клеток вследствие нарушения метаболических процессов.

Однако в нашей лаборатории более детальное изучение клеточного опустошения тимуса у крыс при стрессе показало, что явления лимфолизиса, установленного морфологически, далеко не всегда совпадают с динамикой уменьшения клеточного состава лимфоидных органов. Биохимический показатель распада комплекса дезоксирибонуклеопро-теида (ДНП), объективно отражающий величину лизиса клеток в тимусе, не подтверждает зависимость опустошения от наличия клеточного распада. Далее путем тщательного изучения митотической активности ткани, скорости клеточного обновления и изменений числа клеток в органе была показана убыль лимфоидных клеток за счет миграции.

Таким образом, клеточное опустошение тимуса при стрессе может зависеть от: а) усиления скорости миграции клеток; б) уменьшения пролиферации; в) распада лимфоцитов. Судя по нашим результатам, первый процесс, как правило, имеет решающее значение.

Уменьшение количества клеток в тимусе при стрессе, по-видимому, контролируется исключительно гормонами коры надпочечников. Адренергические блокаторы сами по себе вызывают клеточное опустошение в тимусе и не меняют стрессовую реакцию на токсическую дозу адреналина.

В отличие от тимуса в селезенке имеются разнообразные виды лимфоидных клеток: субпопуляции Т- и В-лимфоидных клеток и макрофаги, что придает особое значение этому органу при действии неблагоприятных факторов и в иммунном ответе. Процессы цитолиза при стрессе и при введении кортикостероидных гормонов всегда менее выражены в селезенке, чем в тимусе. Расчетные данные показали, что полное подавление пролиферации уменьшило бы количество клеток в селезенке через 12 ч всего лишь на 5—7 %. При стрессе количество клеток в селезенке уменьшается на 60—70 % от исходного. Это опять-таки

говорит о решающем значении независимо от нас было подтверждено притекающих и оттекающих из

В селезенке наряду с ко- изменениями качественного состава в норме у крыс линии Вистар размером 4,0—8,0 мкм, другая остаются клетки, соответствующие главному образом крупные кл В-лимфоцитам.

В клеточном опустошении симпатической нервной системы отвращает клеточное опустошение надпочечниками стероидных рецепторов не оказывает влияния клеточное опустошение селезенки гладкой мускулатуры. Известно, что лимфоциты имеют α - и β -

Определение количества м- муса и селезенки, по расчету, проводящемуся резким увеличением развигается лимфопоения. Сл- фоциты куда-то уходят. Одним клеток является костный мозг. 3—6 ч от начала воздействия лимфоидных клеток в костном от исходных величин, у мышей емый «лимфоидный пик», по- тельно. Учитывая возможные с- гового происхождения, увеличе- не могло быть следствием делен

Поступление больших коли- жет повести к увеличению чис- 6 ч от начала иммобилизации- мозге увеличивалось. Получен- костном мозге меняют направл- ные клетки. В опытах на гипо- вестного влияния гипофиза на- было четко показано, что недо- стрессе ведет к выраженному- цитарных клеток в костном мо- турным данным, повышение ур- также способствует дифферен- тарные. С этих позиций можно- которая развивается через неск- ра, характеризуя собой наступа- из стадии тревоги (мобилизация

Следует отметить, что в о- вотнох было установлено, что- не контролируется гормонами- введение бета-адреноблокатора- лимфоидных клеток после вве- других факторов, можно сказа- цитов в костный мозг при стрес- реализующие свое участие пост-

говорит о решающем значении миграции клеток. Данное положение независимо от нас было подтверждено путем определения количества притекающих и оттекающих из селезенки клеток.

В селезенке наряду с количественными изменениями происходят изменения качественного состава клеток. Судя по размерам клеток, в норме у крыс линии Вистар имеются две популяции клеток: одна размером 4,0—8,0 мкм, другая — 8,0—14 мкм. При стрессе в селезенке остаются клетки, соответствующие по размерам Т-лимфоцитам, уходят главным образом крупные клетки, предположительно относящиеся к В-лимфоцитам.

В клеточном опустошении селезенки решающая роль принадлежит симпатической нервной системе и блокада α -адренорецепторов предотвращает клеточное опустошение, не препятствуя увеличению секреции надпочечниками стероидных гормонов, тогда как блокада β -адренорецепторов не оказывает влияния на клеточный состав. По-видимому, клеточное опустошение селезенки осуществляется за счет сокращения гладкой мускулатуры. Известно, что в сосудах селезенки, а также у самих лимфоцитов имеются α - и β -адренергические рецепторы.

Определение количества мигрирующих лимфоидных клеток из тимуса и селезенки, по расчетным данным, неизбежно должно бы сопровождаться резким увеличением их числа в циркулирующей крови, но развивается лимфопения. Следовательно, поступившие в кровь лимфоциты куда-то уходят. Одним из мест депонирования лимфоидных клеток является костный мозг. Как показали наши исследования, через 3—6 ч от начала воздействия на организм раздражителя количество лимфоидных клеток в костном мозге у крыс увеличивается на 40—60 % от исходных величин, у мышей — на 30—40 %. Развивается так называемый «лимфоидный пик», поскольку его существование непродолжительно. Учитывая возможные сроки генерации лимфоцитов костномозгового происхождения, увеличение количества клеток ни в коей мере не могло быть следствием деления клеток.

Поступление больших количеств лимфоцитов в костный мозг может повести к увеличению числа стволовых клеток. У мышей через 6 ч от начала иммобилизации количество Т-лимфоцитов в костном мозге увеличивалось. Получены данные о том, что Т-лимфоциты в костном мозге меняют направление дифференцировки в гранулоцитарные клетки. В опытах на гипопизэктомированных крысах, помимо известного влияния гипопиза на красную кровь, в нашей лаборатории было четко показано, что недостаточность гипопизарной функции при стрессе ведет к выраженному отставанию в восстановлении гранулоцитарных клеток в костном мозге и в крови. Кроме того, по литературным данным, повышение уровня стероидных гормонов при стрессе также способствует дифференциации стволовых клеток в гранулоцитарные. С этих позиций можно объяснить гиперплазию костного мозга, которая развивается через несколько дней от начала действия стрессора, характеризуя собой наступающий переход адаптационного синдрома из стадии тревоги (мобилизации) в стадию резистентности.

Следует отметить, что в опытах на адреналэктомированных животных было установлено, что миграция лимфоцитов в костный мозг не контролируется гормонами коры надпочечников. Предварительное введение бета-адреноблокатора предупреждало увеличение количества лимфоидных клеток после введения адреналина. Не исключая роли других факторов, можно сказать, что в механизме миграции лимфоцитов в костный мозг при стрессе важную роль играют катехоламины, реализующие свое участие посредством β -адренорецепторов.

Для того, чтобы уяснить роль различных лимфоидных клеток в развитии при стрессе лимфоидного пика в костном мозге мы в экспериментальных условиях на мышах (СВА×С57BL) F₁ создали группы животных с различными моделями дефицита Т-лимфоцитов, а именно:

- 1) недостаток короткоживущих нециркулирующих Т₁-лимфоцитов;
- 2) снижение пула циркулирующих Т₂ и циркулирующих В-лимфоцитов;
- 3) дефицит Т₁- и Т₂-лимфоцитов (мыши В). Мышей этих серий на фоне искусственно созданного дефицита различных форм Т-лимфоцитов в последующем подвергали стрессовому воздействию в виде 6 ч иммобилизации. Результаты исследований показали, что в периферической крови у крыс всех групп были типичные для стресса реакции (нейтрофилез, лимфопения). Недостаток рециркулирующих Т₂-лимфоцитов и циркулирующих в периферической крови В-клеток в группе 2 предотвратил развитие лимфоидного пика в костном мозге. В этой же группе стимуляция гранулоцитарного кроветворения (по количеству миелобластов-миелоцитов) была ко вторым суткам слабой и не выходила за пределы доверительных границ нормы. Не было стимуляции миелопоэза и у В-мышей (группа 3). Это свидетельствует о том, что Т-лимфоциты необходимы, по-видимому, для стимуляции кроветворения. Интересно отметить, что при дефиците Т₂ и циркулирующих В-лимфоцитов, а также при дефиците Т₁ и Т₂- (мыши В) убыли клеточных элементов в селезенке не происходило. Причины этого явления мало понятны и неясен источник увеличения количества лимфоцитов в костном мозге в группе 3, следовательно у В-мышей.

Механизмы адаптации и иммунитета теснейшим образом связаны между собой. Стволовая клетка костного мозга не только основа гемопоэза, но и иммунитета, поскольку она является родоначальником Т- и В-лимфоцитов.

Опыты показали необычайную реактивность не только периферической системы крови, но и органов, изменения которых возникают от любого по силе раздражителя, начиная от весьма слабых физиологически действующих вплоть до патогенных, экстремальных воздействий.

Обращают на себя внимание количественные изменения клеточного состава, особенно при стрессе, свидетельствующие о том, что одно из основных и наиболее ярких проявлений реакций системы крови связано с быстрым перемещением больших клеточных масс. Их значение определяется, по-видимому, в первую очередь стимуляцией кроветворения, что осуществляется при участии основных клеток иммунной системы.

Значение Т-лимфоцитов в стимуляции кроветворения, а следовательно и в резистентности организма в нашей лаборатории было показано на примере пострадационного восстановления. Введение сингенных или аутологичных необлученных тимоцитов в первые часы после облучения вызывало более быстрое восстановление клеточного состава костномозговой ткани и селезенки. Достоверное ускорение восстановления кроветворения, по сравнению с контрольными животными, под влиянием введения тимоцитов наступало начиная с пятого дня после облучения. Далее в соответствующих экспериментах удалось установить необходимое количество вводимых клеток и значение жизнеспособности и структурной целостности тимоцитов; выявить весьма вероятное кооперирование тимоцитов со стволовыми клетками костного мозга. Эти результаты были подтверждены другими авторами и при этом было обнаружено, что введение сингенных тимоцитов облученным мышам вызывает увеличение по сравнению с контролем эндогенных колоний в селезенке.

Значение лимфоидной системы становления нами было отмечено (локальном облучении, аэроно-

Материалы лаборатории вичными неспецифическими пу (во вторую фазу) специфичес иметь в виду, что различные и многом зависят от реакций си лению, очень часто не придак различных биологических эфф ней или внутренней среды в

В заключение следует с представляется значительно и Во-первых, она служит надеж организма. Определение ее с целью уточнения, в какой мер в сохранении постоянства хи организма. Это давно известн практически. Во-вторых, сист процессах саморегуляции сост иммунологического надзора и точных форм. Данные процесс ческих реакций и различных г ма крови играет роль эффек сокой реактивности, в реализ ских влияний, в первую очере реакции, протекающие под вл в сочетании с гипоталамо — ги казали многочисленные исслед вают биологическое значение ности и сохранении постоянств ция большинства процессов си именно в той среде, которую А химой и которой он придавал что строма кроветворных орга кроветворение.

Институт биофизики
МЗ СССР

Значение лимфоидной системы в процессах пострадиационного восстановления нами было отмечено и в других условиях эксперимента (локальном облучении, аэроионизация, спленэктомия).

Материалы лаборатории показали взаимозависимость между первичными неспецифическими пусковыми механизмами и более поздними (во вторую фазу) специфическими реакциями системы крови. Следует иметь в виду, что различные изменения, наступающие в организме, во многом зависят от реакций системы крови, изучению которых, к сожалению, очень часто не придают должного внимания при исследовании различных биологических эффектов возникающих под влиянием внешней или внутренней среды в органах, тканях и системах организма.

В заключение следует сказать, что роль системы крови теперь представляется значительно шире, чем это обычно принято считать. Во-первых, она служит надежным **клиническим показателем состояния организма**. Определение ее состава необходимо для диагностики с целью уточнения, в какой мере обеспечены ее специфические функции в сохранении постоянства химических и физико-химических свойств организма. Это давно известное значение крови, широко учитываемое практически. Во-вторых, система крови имеет большое значение в **процессах саморегуляции состава внутренней среды организма** путем иммунологического надзора и корректирующего влияния различных клеточных форм. Данные процессы осуществляются при участии цитологических реакций и различных гуморальных факторов. В-третьих, система крови играет **роль эффектора** участвующего, благодаря своей высокой реактивности, в реализации различных адаптационно-трофических влияний, в первую очередь симпатической нервной системы. Эти реакции, протекающие под влиянием симпатической нервной системы в сочетании с гипоталамо — гипофиз — адреналовой системой, как показали многочисленные исследования большого числа авторов, раскрывают биологическое значение системы крови в адаптации, резистентности и сохранении постоянства внутренней среды организма. Реализация большинства процессов системы крови, описанных выше, протекает именно в той среде, которую А. А. Богомолец называл активной мезенхимой и которой он придавал большое значение. Кроме того известно, что строма кроветворных органов оказывает существенное влияние на кроветворение.

Институт биофизики
МЗ СССР

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.