

AZ EMBRIÓK IMMUNITÁSA, MINT EVOLÚCIÓS EMBRIOLÓGIAI PROBLÉMA*

TOKIN BORISZ P. professzor

Leningrádi Állami Zsdanov Egyetem Embriológiai Tanszéke

Az immunitástan egyik megalapítója, MECSNYIKOV, az embriológia kérdéseitől jutott el logikusan a fagocita elmélet megalkotásáig. MECSNYIKOV életművének és az immunológia MECSNYIKOV és PASTEUR óta megtett haladásának elemzése azonban azt mutatja, hogy a modern immunológia előtt álló sok nehézség leküzdésére és az egyedfejlődés sok homályos törvényszerűségének tisztázására feltétlenül sokkal kiterjedtebben kell alkalmaznunk a kutatásainkban MECSNYIKOV „történeti módszerét”. Nem teljesült még MECSNYIKOV elgondolása: . . . „Az igazi összehasonlító kórtannak az egész állatvilágot fel kell ölelnie és azt a legáltalánosabb biológiai nézőpontból vizsgálnia.

Az általános kórtannak egyesülnie kell az állattannal, vagy még inkább a biológiával, hogy megteremtse annak új ágát, az összehasonlító *patológiát*” (MECSNYIKOV, 1892).

Vannak zoológusok, akik szerint az immunológiai vizsgálatokhoz kizárólag az orvosoknak és állatorvosoknak van közük. Pedig már MECSNYIKOV helyesen ismerte fel, hogy a fertőzés és a mikroorganizmusokkal szemben megmutatkozó ellenállás kérdései éppúgy lehetnek a zoológiai kutatások tárgyai, mint a védekezés és támadás jelenségei.

MECSNYIKOV elképzelései alapján az embrionális immunitás problémáját az általános állattan és az összehasonlító embriológia egyik fejezetének tekintjük.

Laboratóriumunkban ezen a területen különösen három kérdéscsoporttal foglalkoztunk.

1. *Különböző fajú embriók immunológiai tulajdonságainak összehasonlító embriológiai vizsgálata.* Megbízhatóan igazoltnak tekinthetjük azt a megállapítást, hogy csak az emlősök és madarak immunitásában (és csak a születés után) játszik fontos szerepet az antigéningerre fellépő antitesttermelés. Milyen védekező képességük van tehát a gerinctelen és alacsonyabbrendű gerinces állatok embrióinak? Milyen szerepük van a különböző állatokban a fagocita

* A Magyar Tudományos Akadémia Biológiai Csoportjának felolvasó ülésén, 1959. III. 11-én elhangzott előadás átdolgozott szövege.

reakcióknak, gyulladási folyamatoknak és az antibiotikus hatású anyagok termelésének? Van-e védő szerepük az állatok peteburkainak? Milyen sajátos vonások figyelhetők meg a parazita állatok fejlődésében? Elképzelhető-e az immunitásnak mindmáig ismeretlen tényezői?

2. *Az immunológiai tulajdonságokban az embrionális fejlődés során bekövetkező változások összehasonlító embriológiai vizsgálata.* Mikor jelennek meg az embrióban a fagocita reakció első jelei és milyen sejtek vesznek benne részt? A madarak és emlősök fejlődésének mely stádiumában jelenik meg az antigén reakció? Az ontogenezis mely szakában képesek a szövetek gyulladási reakcióval válaszolni az idegen test behatolására?

3. *Az embriológia szempontjából különösen fontos az immunológiai reakciók és a formaképző folyamatok kapcsolatainak kérdése.* Az immunológiai tulajdonságok az állatvilág fejlődése folyamán általánosabb morfo-fiziológiai folyamatokból különültek el és fejlődtek ki. Már MECSNYIKOV megállapította, hogy a fagocita reakció alapja nem más, mint az intracelluláris emésztés. Az állatok fejlődésében az egyes immunológiai tulajdonságok nem „gyilokként” jelennek meg és fejlődnek ki, hogy majd felnőtt korában azokkal párbajozhasson a behatoló ellenségekkel, mikrobákkal szemben állva, hanem ezek nélkülözhetetlen láncszemek és tényezők magában az embrionális fejlődésben is (TOKIN, 1955).

A fejlődő szervezetben nincsen olyan struktúra vagy funkció, amelynek csupán egyetlen egyféle jelentősége lenne. Ha másként gondolkoznánk, akkor újra eljutnánk ahhoz az alaptalan felfogáshoz, amely szerint a szervezet életében van egy „prefunkcionális” időszak (ROUX), akkor úgy tekinthetnénk az embrióra, mint a szülő a gyermekére. Hiszen a szülők újszülött vagy negyvenéves gyermeküket egyaránt gyermeknek tekintik, akinek sem múltja, sem jelene nincs, csak jövője van.

Az embrionális fejlődés különböző szakaszainak különböző, de jelentős szervezeti egység és összehangoltság felel meg, az egyes sejtek és szövetek immunológiai tulajdonságainak megjelenését tehát nem vonatkoztathatjuk el a formaképző folyamatoktól. Egyáltalában nem szükséges természetesen, hogy például a kialakuló fagocita vagy gyulladási reakcióknak immunológiai jelentősége legyen a fejlődésnek már abban a szakában, amikor megjelennek. Az embrionális fejlődés általánosabb törvényei szerint megjelenő potenciális immunológiai képességek az adott pillanatban esetleg csak formaképző szerepet bírnak.

Az embriológus előtt érdekes kérdések egész sora vetődik fel: Mi a jelentősége a sejtek fagocitáló és antibiotikus tulajdonságainak, az antigén reaktivitásnak és más potenciálisan immunológiai jelenségeknek az embriók fejlődésében, az organogenezisben, metamorfózisban, ivartalan szaporodásban és szomatikus embriogenezisben (TOKIN, 1959), és a formaképzés más jelenségeiben?

Igen jellemző, hogy az utóbbi években különböző országokban egyaránt felvetették az embriológia és az immunológia kapcsolatának kérdését és ezen az alapon sok érdekes munka látott napvilágot: MEDAWAR, BRAMBELL és mások munkái Angliában, WEISS, HOLTFRETER és másoké Amerikában, HAŠEK és másoké Csehszlovákiában. Érdekes, bár vitatható gondolatokat fejteget ZSUKOV-VEREZNÍKOV a Szovjetunióban.

Megkísérelték az „antigén” és „antitest” fogalmakat felhasználni a fejlődő embrió egyes részei között fennálló összefüggések („organizációs központ”, „indukció”) elemzésében. A pete és a spermium megtermékenyítéskor megvalósuló kölcsönhatását az antigén és antitest viszonyával állítják analógiába. A szövetek átültetésekor észlelhető kompatibilitást és inkompatibilitást a modern immunkémiai elképzelések alapján magyarázzák.

Egyáltalában nem vonjuk kétségbe az immunológiai fogalmak merész alkalmazásának értékét, meg kell azonban jegyeznünk, hogy az embrionális fejlődés jelenségeinek immunkémiai szemlélete és az antigénreaktivitás egymagában való figyelembevételé bizonyos egyoldalúságot rejt magában. Az antigénreaktivitás az evolúcióban nagyon későn jelenik meg és egyáltalában nincsen meg a gerinctelenekben és a gerincesek embrióiban. Már ezért is nehéz lenne feltételeznünk, hogy éppen az antigénreaktivitás játszana a döntő szerepet a formaképző folyamatokban. Még az antigénreaktivitással kétségtelenül összefüggő jelenségek, például a transzplantációs inkompatibilitás, sem magyarázhatók maradék nélkül az antitesttermeléssel. Valószínűleg figyelemmel kell lenni a vizsgálatok során más tényezők, elsősorban a gyulladásos és fagocita reakciók feltételezhető szerepére is.

A következőben néhány példával bemutatjuk laboratóriumunk vizsgálati irányait.*

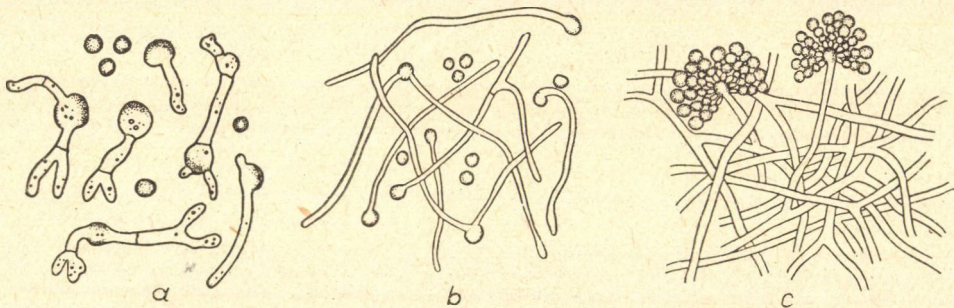
1. A peteburkok immunológiai jelentősége

Az embriológusok különös módon szinte figyelembe sem veszik az állati petesejtek burkait. Még az embriológiai szempontból legbehatóbban vizsgált, gyakorlati szempontból is fontos állatok, például a tyúk peteburkait sem tanulmányozták eléggé, a tyúktojás szikhártyájának funkcionális jelentőségéről pedig gyakorlatilag semmit sem tudunk.

A kutatók és tudósok általában magától értetődőnek tekintik, hogy a petesejt burkai, különösen a szilárd kitines vagy mézhéjak, védő szereppel bírnak. A legtöbb kutató azonban ezeket a héjakat egyszerűen mechanikai gátnak tekinti, amely megakadályozza a baktériumok, gombák és egysejtűek behatolását. Valójában azonban a peteburkoknak — az embriót a külvilágtól elválasztó, de ugyanakkor azzal kapcsolatba is hozó hártýáknak — a problémája meglehetősen komplex. Elegendő HOLTFRETER (1948) érdekes vizsgálá-

* Szükségesnek láttuk a Budapesten tartott előadás anyagát a múlt évben elvégzett vizsgálatok néhány eredményével is kiegészíteni.

taik megemlítenünk a sejtburoknak a kétélűek embrionális fejlődésében játszott szerepéről. HOLTRETER a szikhártya alatt elhelyezkedő és az embriót beborító hártya (coat) vizsgálatán kimutatta annak fontos szerepét a gastrulációban, a velőcső kialakulásában stb. Ez a hártya valószínűleg a védekezésben is fontos. Kalcium nyomokat tartalmazó erősen hipotoniás közegben hosszú időn keresztül életben tarthatók ép embriók vagy részeik, ha azokat a felszíni hártya beborítja. Hártyájuktól megfosztott testrészek ugyanebben a közegben gyorsan citolizálnak. Hártya nélküli sejtek érzékenyebbek a hipertoniás oldatok és vitális festékek hatásával szemben. A különböző elektrolitok, mérgek nem hatolnak át ezen a hártyán, burkon. GABAJEVA vizsgálja laboratóriumunkban a békapete burkának esetleges immunológiai jelentőségét. Érdekes kísérleteiben sikerült kimutatnia a gyepibéka (*Rana tem-*



1. ábra. *Aspergillus niger* fehérjébe (a), vízbe (b) és tápoldatba (c) helyezett spóráiból három nap alatt fejlődött gombák (KOROTKOVA, 1957 nyomán)

poraria) kocsonyás peteburkának immunológiai jelentőségét. Sikerült olyan baktériumokat kitenyésztene (*Pseudomonas fluorescens* csoportba tartozó baktériumok), melyek a kocsonyás burokokban jól szaporodnak és a természetes körülmények között fejlődő petékben mindig meg is találhatók. Ezek a baktériumok más olyan fajokkal szemben antagonisták, amelyek elszaporodva esetleg károsíthatnák az embriót. GABAJEVA azt is kimutatta, hogy a kocsonyás burokkal érintkezésbe került bizonyos baktériumfajok (*Sarcina lutea*, *Micrococcus lysodeikticus*, *Bacillus mesentericus*) szaporodása gátolt és a telepeik morfológiája is megváltozik.

Különösen részletes vizsgálatokat végzett a madarak tojásain KOROTKOVA (1957). Laboratóriumunkban az ilyen irányú vizsgálatokat GIRFANOVA (1949) kezdte el még 1942-ben. Mint ismeretes, a tyúktojás fehérjeburkának baktericid tulajdonságát LASCHENKOV (1909) fedezte fel. Az idevágó ismeretek további fejlődését FLEMMING harmincas években végzett vizsgálatainak köszönhetjük. Ő vezette be a „lyozym” elnevezést is. KOROTKOVA vizsgálatai előtt azonban egyáltalában nem vetették fel és nem tanulmányozták azt a kérdést, hogy mi az érintetlen fehérjeburok immunológiai jelentősége az embrió fejlődésében. Egyetlen vizsgálat sem foglalkozott a fehérje antibiotikus tulajdon-

1. táblázat

A tyúktojás és a lyozym antibiotikus hatásának spektruma*

Objektum	Mennyi idő alatt pusztul el (percekben)				Megjegyzés
	fehérje	lyozym	kontroll		
	hatására		fiziológiás oldatban	vízben	
<i>Glaucoma scintillans</i>	6—7	8—9	—	—	
<i>Paramecium caudatum</i>	27—28	10—11	—	—	
<i>Spirostomun ambiguum</i>	2—3	8—9	—	—	
<i>Stentor coerules</i>	3—4	—	—	—	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	52	145	153	—	
<i>Lamblia giardia</i>					
emberből	38,3	49,5	86,5	—	
patkányból	36	44,5	88,8	—	
egérből	17	30,6	59	—	
<i>Hydra oligactis</i>	9	—	—	—	
<i>Aeolosoma</i>	65,4	72,4	—	—	
<i>Physa fontinalis</i>	23,6	44,7	—	—	
Patkányspermiumok	57,5	63,2	62,1	—	Fejlett embriók A mozgás megszűntéig eltelt időt adtuk meg
<i>Phytophthora infestans</i>	13,2	24,2	—	39,1	
<i>Aspergillus niger</i>	nem pusztul el				Az <i>Aspergillus</i> és <i>Penicillium</i> spórák nem pusztulnak el, de atípusos növekedést mutatnak
<i>Penicillium glaucum</i>	nem pusztul el				
<i>Torula utilis</i>	nem pusztul el				Értékelés a plazmamozgás alapján
<i>Actinomicces griseus</i>	azonnal				
<i>Elodea canadensis</i> levél	nem pusztul el				

ságainak az embrió fejlődése során bekövetkező változásaival. Röviden ismertetjük KOROTKOVA vizsgálatainak legfőbb eredményeit.

a) Igazolta (és sok vonatkozásban kibővítette) korábbi szerzők adatait a tyúktojás és más madártojások fehérjeburkának baktericid tulajdonságairól.

b) Kimutatta a fehérjeburok nagyfokú protistocid és fungicid képességét. Bizonyos mikroorganizmusok (például a *Sarcina lutea*) a „fehérjével” kontaktusba kerülve gyakorlatilag azonnal elpusztulnak. Figyelemre méltó a fehérje antibiotikus hatásának igen tág spektruma (1. táblázat).

c) Különösen figyelemre méltó a fehérjeburok fungicid képessége. Az *Aspergillus niger* és *Penicillium glaucum* fehérjébe oltott spórái sokkal lassabban növekednek, mint a táptalajba oltott spórák. A spóráknak mintegy 20%-a a fehérjében nem hajt micéliumot, de a kihajtott spórák sem képeztek normális micéliumot (1. ábra).

d) A nativ fehérje antibiotikus tulajdonságai egyáltalában nem azonosak a fehérjéből mesterségesen nyert lyozym tulajdonságaival. A különbségek az antimikrobiális hatás spektrumában, az antibiotikus hatás fokában ész-

* A táblázatban nem szerepelnek a nagy számban vizsgált baktériumok.

lelhetők. A lyzozym és a fehérje antimikrobiális hatása másképpen változik az inkubáció folyamán.

KOROTKOVA és TOKIN a „lyzozym” fogalmának gyökeres revízióját tartják szükségesnek.

e) KOROTKOVA megvizsgálta a fehérje protistocid, fungicid és baktericid tulajdonságainak változását az embrionális fejlődés folyamán. Most csak a baktericid tulajdonságokkal foglalkozunk. Szerző a következő fajokon vizsgálta a fehérje hatását: *Bac subtilis*, *Bac. megatherium*, *Bac. mesentericus*, *B. prodigiosum*, *B. fluororescens*, *Micrococcus lysodeicticus* és *Sarcina lutea*.

Az antibiotikus hatás az alkalmazott baktériumfajtól függően különbözőképpen változott a fejlődés folyamán. A *Sarcina lutea*, *Bac. mesentericus* és *Bac. subtilis* fajokkal szemben mutatott hatás a fejlődés első hét napján meglehetősen állandó, ugyanakkor a *B. prodigiosum*, *B. flurosecens* és *Bac. megatherium* fajokra kifejtett hatás fokozatosan csökken és az inkubáció 6—7. napjára el is tűnik. Az ilyen jellegű adatok alapján nyilvánvaló, hogy a fehérjeburok antibiotikus hatását helytelen lenne egyetlen meghatározott anyagra, például a lyzozymre visszavezetni.

f) KOROTKOVA részletesen vizsgálta a csirkeembrió amnionfolyadékának baktericid és fungicid tulajdonságaiban észlelhető változásokat. RAGOZINA (1953), HAŠKOVA és POKORNAJA (1955) és mások nemrégien figyeltek meg egy igen érdekes jelenséget: a keltetés 12. napjától kezdődően a fehérje a serosó-amniotikus úton az amnionba kerül és így az amnionfolyadék fiziko-kémiai tulajdonságai jelentősen megváltoznak. A későbbi fejlődési stádiumokban a fehérjét az embrió lenyeli. KOROTKOVA az említett vizsgálatokból kiindulva feltételezte, hogy az amnionfolyadék antibiotikus hatásának a keltetés 12—13. napja körül fokozódnia kell. Feltételezését kísérletesen igazolta is. 14—16 napig keltetett állat amnionfolyadékában a *Micrococcus lysodeiktus*, *Sarcina lutea*, *Bac. mesentericus*, *Act. albus* és *Act. griseus* sokkal hamarabb pusztulnak el, mint a 8 vagy 11 napos embrió amnionfolyadékában. Úgy látszik tehát, hogy a fehérje még akkor is megőrzi antibiotikus képességeit, amikor az embrió azt lenyeli. KOROTKOVA véleménye szerint ez szerepet játszhat a passzív immunizálásban.

g) A friss, keletetlen tojás fehérjéje, KOROTKOVA szerint, erősen gátolja az *Aspergillus niger* és *Penicillium glaucum* spóráinak fejlődését, bár nem pusztítja el azokat. A mézshártyának viszont nincsen fungistatikus hatása. KOROTKOVA és KNJAZEVAJA megállapításai szerint az *Aspergillus niger* termel egy, a csirkeembrióra mérgező anyagot. Pozitív eredménnyel záródtak más madarak tojásain végzett tájékozódó jellegű kísérletek is.

Az embrionális immunitás kérdéseinek további elmélyült tanulmányozása érdekében követnünk kell MECSNYIKOV útmutatását és egyre inkább az összehasonlító embriológia keretében kell vizsgálnunk a peteburokok jelentőségét az immunitásban és a formaképzésben.

Teljesen jogos tehát KOROTKOVA következtetése, hogy a madártojás burkainak ismert funkcióihoz (a magzat távoltartása a kemény mészhéjtől, a fehérje szerepe a víz biztosításában, a fehérje szerepe az embrió táplálásában) még egy fontos funkciót, az immunológiai szerepet kell sorolnunk. Tanulmányoznunk kell a madártojás fehérjeburkának esetleges szerepét a formaképzésben is. MOVCSAN laboratóriumunkban jelenleg összehasonlító embriológiai szempontból (madár- és hüllőtojásokon) folytatja a fehérjeburok immunológiai szerepének vizsgálatát.

Alig vizsgálták immunológiai szempontból a madártojás többi hártványának szerepét.

MÉSZÁROS (1957) laboratóriumunkban vizsgálta a tyúktojás szikhártyájának struktúráját és funkcionális jelentőségét az inkubáció folyamán. Kimutatta, hogy a „fehérjétől” és „sárgájától” elkülönített szikhártya nem steril körülmények között vízben tartva is ellenáll a vele kontaktusba kerülő mikroorganizmusok hatásának. A szikhártya kevésbé ellenálló azokkal a mikroorganizmusokkal szemben, amelyeket a fehérjeburok gyorsan elpusztít (például *Micrococcus lysodeikticus*) és megfordítva igen ellenálló azokkal a baktériumokkal szemben, amelyekre a fehérjeburok alig hat (*Salmonella pullorum*).

2. Az emlőspete antibiotikus tulajdonságai

TOKIN és FILATOVA (1953 a, b, c) mutatták ki, hogy az emlősök petéi, a fejlődés különböző stádiumaiban, az implantáció előtt antimikrobiális hatásúak. 85 háziyülembrión végzett vizsgálat alapján megállapították, hogy a blasztociszta üregében levő folyadék is kifejezetten baktericid. Vizsgálataikat in vitro és in vivo végezték. Az előbbi esetben a blasztocisztából fecskendővel leszívott folyadék hatását vizsgálták, az utóbbiban a közönsülés utáni 7—8. napon fecskendővel 0,05 ml baktériumsuszpenziót fecskendeztek a blasztociszta üregébe, majd az onnan vett anyagot táptalajon élesztették.

TOKIN és FILATOVA (1953 a) a tengerimalacok amnion- és allantoiszfolyadékának kifejezett baktericid hatását is kimutatták.

3. Fagocita és gyulladásoos reakciók a fejlődés folyamán

Ezeket a kérdéseket kétélttúeken, madarakon és emlősökön vizsgáltuk. DONDUA (1955) csirkeembriókon (2, 4, 7, 10, 14, 17, 18 napos inkubáció után) vizsgálta a mezenhima és kötőszövet reakcióját egy tussal vagy kovafölddel bevont celloidintű beszúrása után. A kétnapos embrióba a velőcső mellé juttatta a kovaföldet, a négynapos embrióba a hátsó végtagbimbóba juttatta az idegentestet, később pedig a végtag bőre alá. 4—5, 7, 14—15 napig kelteztett csirkék érpályájába is fecskendezett tust vagy mikroorganizmusokat.

Már az embrionális fejlődés második, harmadik és negyedik napján intenzív fagocita reakciót mutattak a mezenhimasejtek, primér nyiroksejtek és a máj, szikzacskó, vese, szív ereinek endotélsejtjei (2. ábra). Nagyobb idegentest részecskék bekebelezése „csoportos fagocitózissal” történt (3. ábra).

A kórboncnokok és patofiziológusok gyakran azt állítják, hogy az embriókban megfigyelhető jelenségeket nem nevezhetjük gyulladásnak és csak „atípusos gyulladással” állunk szemben. Szerintük típusos gyulladással jelenségek csak a kifejlett állatok szöveteiben figyelhetők meg, hiszen csak itt



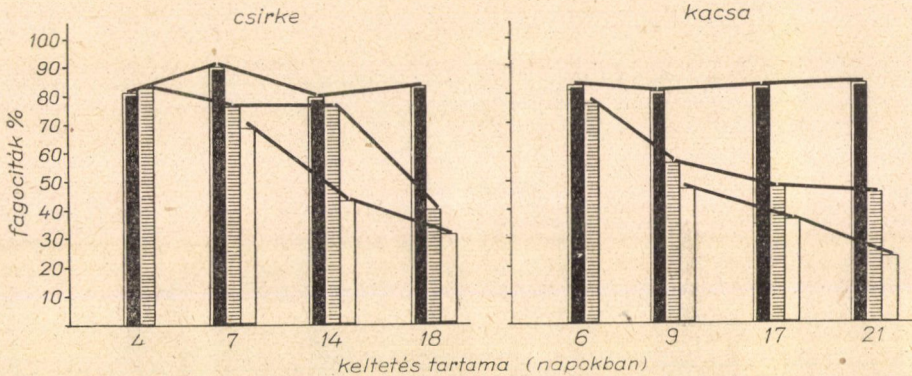
2. ábra. Fagocitózis 3 napos csirkeembrió mezenhimájában (DONDUA, 1955 nyomán)

3. ábra. Csoportos fagocitózis 4 napos csirkeembrió mezenhimájában (DONDUA, 1955 nyomán)

játszódhatnak le az erek és beidegzés jelenlétéhez kötött különböző jelenségek bonyolult együttesei. Ha az érett emlősök gyulladását vesszük mércének és minden mást „atípusosnak” tekintünk, akkor egyben kétségbevonjuk azt a sok értékes adatot és következtetést, amelyet MECSNYIKOV evolúciós szemszögből végzett összehasonlító vizsgálataiban a gyulladásról nyert. Beszélhetnénk-e így például a vízibolha (*Daphnia*) gyulladással kapcsolatos reakcióiról? Feltétlenül egyetértünk DONDUA felfogásával, melyet a gyulladással kapcsolatos reakció ontogenetikai változásaira alapozott. Kimutatta, hogy miképpen alakulnak ki a gyulladással kapcsolatos jelenségek a sejtek fagocitáló képessége alapján. Kimutatta, hogy mezenhimás tok képződik az idegentest körül, amely elválasztja azt az embrió testétől. Ez a gyulladással kapcsolatos ősi formája, amely a sejtek és szövetek differenciálódásával és a szervek kifejlődésével párhuzamosan egyre inkább erősödik.

A csirkeembrióban a 6–8. napon már érreakciók is észlelhetők, a leukociták kivándorlásával. Érdekes, hogy a kialakult mezenhimális kapszula fokozatosan degenerálódik és kialakul a másodlagos fibroblast tok.

KRICINSZKAJA (1959) csirke- és kacssembriókon folytatta DONDUA kísérleteit. Vizsgálta a fejlődő embriók különböző szerveiben — máj, lép, vese, szív, szikzacskó és allantoisz — az érendotél fagocita reakcióinak dinamikáját. 4 és 6 napos embriók a szikvénába, 7, 14 és 18 naposak az allantoiszvénába, a kikelt csirkék pedig a v. jugularisba kapták a tusszuspenziót. A csirkeembrióba *Staphylococcus albus* is fecskendezett. Gondos szövettani vizsgálattal határozta meg az egyes szervek fagocita tevékenységének fokát (az összes és



4. ábra. Csirke- és kacssembrió májának, szikzacskójának és allantoiszának fagocita aktivitása. Fekete oszlopok — máj, vonalkázott oszlopok — szikzacskó, üres oszlopok — allantoisz (KRICINSZKAJA, 1959 nyomán)

a fagocitáló endotélsejtek százalékos aránya) és az egyes sejtek aktivitását (az egy sejt által felvett részecskék száma).

KRICINSZKAJA megállapította, hogy a kacsa- és a csirkeembrió fejlődése folyamán hasonlóan változik az érendotél fagocitózisának jellege. Az embrionális fejlődés kezdetén (4, 7 napos csirkék és 9 napos kacsák) az összes vizsgált szervek érendotéljének közelítőleg egyforma, igen nagyfokú fagocita aktivitása van. A későbbi stádiumokban (14, 18 napos csirkék és 17, 21 napos kacsák) több szerv (szív, szikzacskó, allantoisz) aktivitása erősen csökken vagy el is tűnik. A máj és lép erei viszont ekkor is megőrzik aktivitásukat (4. ábra).

Az endotélsejtek fagocita indexszel kifejezett aktivitása a különböző szervekben eltérő. A májendotél az összes vizsgált stádiumokban igen aktív, a szív és allantoisz endotélje mindig kis aktivitású. A szikzacskó endotélje viszont a fejlődés kezdetén igen aktív, később a fagocita indexe csökken.

Az embrió időleges szerveinek (szikzacskó, allantoisz) endotélje is résztvesz a szervezet védekező reakcióiban. A korai stádiumban a bennük levő erek endotélje erősen fagocitál, a fejlődés előrehaladtával azonban aktivitásuk fokozatosan csökken.

Bizonyos szervek (például a szív) ereinek csökkenő fagocitáló képessége valószínűleg a fejlődő embrió szöveteinek és szerveinek differenciálódásával és

specializálódásával, valamint az immunológiai reakciók specializálódásával magyarázható. Az időleges szervek fagocitáló képességének csökkenése viszont valószínűleg a szervek funkcionális jelentőségének fokozatos csökkenésére vezethető vissza.

Már említettük, hogy a szerző másik kísérletsorozatában *Staphylococcus albus* szuszpenziót fecskendezett be intravasalisán 4, 7, 14, 18 napig inkubált csirkeembriókba. Ezekben a kísérletekben is a fentebb felsorolt szerveket vizsgálta.

A korai fejlődési stádiumokban (4, 7 napos embriók) a mikroorganizmusok az összes vizsgált szervekben megtalálhatók voltak, 14 és 18 napos állatokban jelentősebb mennyiségben már csak a májban és lépben. A mikroorganizmusokat az endotélsejteken kívül a vér leukocitái is fagocitálják.

DONDUA (1959) a patkány embrionális fejlődése folyamán (12—15, 15—18 és 19—21 napos embriókban) is részletesen vizsgálta a fagocitózis és a gyulladás dinamikáját. Előzetes kísérleteket házinyulakon is végzett. Az aszeptikus gyulladást tus és kovaföld keverékének bevitelével váltotta ki. Most csak a következőket emeljük ki és az érdeklődők figyelmét felhívjuk az eredeti dolgozatokra.

A patkányembriók aszeptikus gyulladásának vizsgálata során kiderült, hogy a 12—15 napos állat alig differenciálódott mezenhimális elemei képesek közömbös részecskéket és elhaló szövetrészeket fagocitálni. DONDUA jogosan tekinti hibásnak azt a néhány kórboncnok által hangoztatott felfogást, hogy az embriókban a fagocita reakció gyenge lenne. Ez a felfogás ugyan megbízható adatokra támaszkodik, melyeket azonban kizárólag a specializált leukocita fagocita aktivitásának vizsgálata során nyertek. Éppígy nem jellemezhetnénk az embrió és az azt felépítő összes elemek fagocitáló képességét kizárólag a fibroblasztoknak az ontogenezis folyamán fokozatosan csökkenő fagocitáló képessége alapján sem. A mezenhima fagocita reakciójának jellege az idegentest nagyságától is függ — elvi különbség nincs is a csoportos fagocitózis mechanizmusa és nagy idegentestek betokolásának mechanizmusa között. Az ontogenezis korai szakaszában jelentkező gyulladásos reakció jellemzésében fontos az a megállapítás, hogy ilyenkor a betokolás fagocitózisa képes elemek műve. A gyulladásos reakció jellege később lényegesen megváltozik a kötőszövet és a vér differenciálódásának megfelelően. „Az embrionális fejlődés korai szakaszában a reakcióban a mezenhima kevésbé differenciált elemei vesznek részt. A gyulladás fagocitózis és regenerációs fázisai még nem különültek el. Az embrionális fejlődés későbbi szakaszában a kötőszövet differenciáltsága már megközelíti a definitív állapotot. Ennek következtében a gyulladásos reakció is specializálódik, differenciálódik: a gyulladásos gócban mikrofágok és makrofágok — specializált leukociták, nyiroksejtek, histiociták — jelennek meg; a kötőszövetes tokot pedig már fibroblastok hozzák létre. Végeredményben tehát a reakció már megfelel az érett patkányokban megfigyelhető gyul-

ladásnak" (DONDU, 1959). Hibás az az elképzelés, hogy „az emlősök embrióiban nem lennének gyulladáso jelenségek (ARSAVSZKAJA és SZOKOLOVA, 1956). Ez a felfogás végeredményben azzal magyarázható, hogy sokan a gyulladás alatt olyan reakciót értenek, amely csak a magasabbrendű gerincesek érett egyedeiben lenne megfigyelhető. Mindez formális alapon nyugszik és figyelmen kívül hagyja a történeti módszert, amelyet MECSNYIKOV oly ragyogóan alkalmazott a gyulladás összehasonlító kórtanának vizsgálatában és magyarázatában. Ha gyulladás alatt a belső környezet szöveti elemeinek a káros ingerek és az előidézett károsodások leküzdésére irányuló reakcióit értjük, akkor elfogadhatjuk, hogy a gyulladáso reakció azonnal megjelenik az ontogenezisben, amint megjelennek a belső környezet első szöveti elemei. Felfogásunk inkább megfelel a valóságnak, mert: 1. meglátja a különböző rendszertani csoportokba sorolt állatok gyulladáso folyamatainak egységét, 2. a gyulladást az ontogenezis során kifejlődő jelenségnek tekinti, amely a fejlődés különböző szakaszain éppen ezért különböző alakban jelentkezik (TOKIN, 1955), 3. az immunitás tényezőit MECSNYIKOV nyomán olyan jelenségeknek tekinti, melyek az evolúció folyamán általános fiziológiai folyamatokból alakultak ki" (DONDU, 1959).

DONDU megállapításaival én is teljesen egyetértek. A házinyúl gyulladáso jelenségeinek ontogenetikus vizsgálata még inkább alátámasztja a fenti következtetéseket. A gyulladáso reakció jellege itt is a kötőszövet és vér differenciáltságától függ. 14 napos nyúlembriókban a mezenhima elemek primitív gyulladáso reakciója észlelhető, a gyulladásra jellemző fagocita és regenerációs folyamatok még nem különültek el. Az idegentest betokolódása a fagocita reakcióra vezethető vissza. A 21 napos embrió gyulladáso reakciójában már a vérsejtek (elsősorban a nyiroksejtek) is bizonyos szerephez jutnak. A fejlődés 24—25. napjától kezdődőleg lesz kifejezett a speciális leukociták reakciója és így a reakció már az érett állatok gyulladásához kerül közelebb.

DONDU vetette meg az alapját annak a vonzó összehasonlító-embriológiai irányzatnak, melynek feladata az immunreakciók ontogenetikus dinamikájának tisztázása. Nagyon sok adatot kell még gyűjteni az állatvilág minden részéből, de már kezd kialakulni egy vázlatos kép, mely fontos lépés a fagocita és gyulladáso reakciók evolúciójának MECSNYIKOV által megkezdett vizsgálatában.

4. Az emlős balsztociszta implantációja.

Fagocita és gyulladáso reakciók a méhfalban és a placentában

TOKIN és FILATOVA (1953 a, b, c) mutatták ki, hogy az emlőspete összes fejlődési stádiumai az implantáció előtt erős antimikrobiális hatást fejtenek ki. A (házinyúl) balsztociszta üregében levő folyadék is baktericid. Ezek a megállapítások készítették ZIBINÁT az implantáció histoembriológiai vizsgálatára

az embrionális immunitás szempontjából (ZIBINA, 1955, 1958 a, b). Feltételezte, hogy az emlőspete potenciálisan immunológiai tényezőnek tekinthető antibiotikus képessége szerepet kap a formaképző folyamatokban is. Az embrió által kiválasztott antibiotikus anyagok biztosítanak szerinte a méh hámrétegének feloldódását és az embrió implantációját.

ZIBINA patkányokon végzett vizsgálataiban (normális implantáció és mesterséges decíduoma vizsgálata) nemcsak előbb említett feltételezésének helyességéről győződött meg, hanem megfigyeléseivel az implantációra vonatkozó szövettani irodalmat is bővítette.

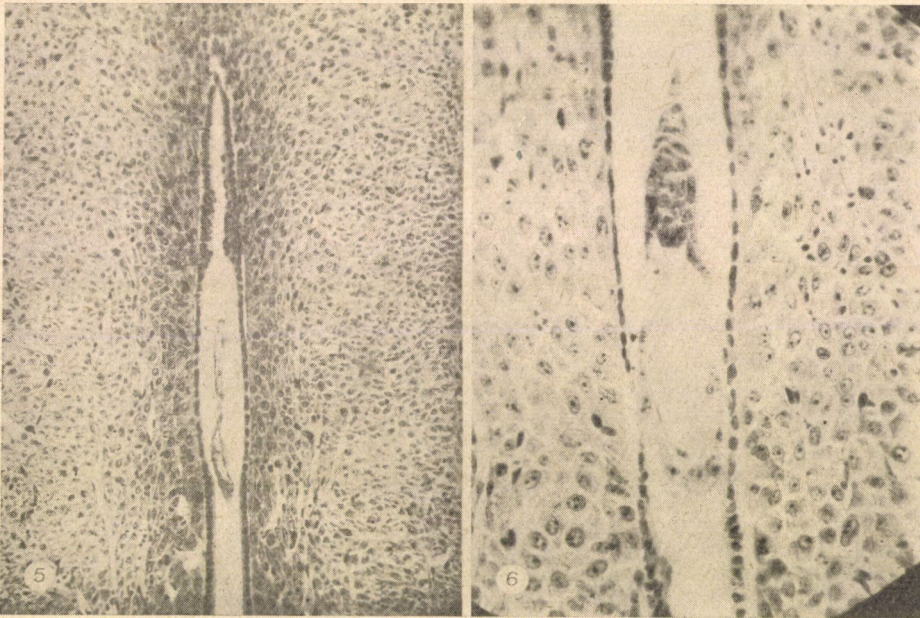
A pete implantációját kísérő fagocita reakció fontos és jelentősége sokoldalú. A trofoblaszt primér óriássejtjeinek aktív fagocita tevékenysége vezet az anyai szövetek destrukciójához, ami biztosítja a pete behatolását. Az anti-mesometriális trofoblaszt összefüggő rétegben borítja a szikzacskót és az anyai sejtek fagocitálásával valószínűleg trofikus funkciót tölt be. Végül a trofoblaszt óriássejtjei „egészségügyi működést” is fejtenek ki a széteső hám- és decidua-sejtek, valamint a vörösvértestek és mirigysejtek felvételével. Ezek az óriássejtek ily módon részt vesznek az implantációs üreg megtisztításában (5. és 6. ábra).

Különösen fontos megemlítenünk, hogy ZIBINÁNAK sikerült igazolnia TOKIN (1955) feltételezését, amely szerint az implantáció és placentáció kialakulásában az alapot a szervezetekben már korábban megjelent általánosabb jelenségek, elsősorban a gyulladási folyamatok jelentették. A természet, képletesen szólva, igen takarékos, ily módon bármely morfo-fiziológiai jelenség a legkülönbözőbb folyamatok alapja lehet és a legkülönbözőbb történetekben vehet részt. Ez a megállapításunk természetesen a gyulladásra is érvényes, amely majdnem az egész állatvilágban előfordul és az egészséges és beteg szervezetek legkülönbözőbb folyamatait kíséri.

Az embrió hatására létrejövő decíduális reakció vizsgálata során ZIBINA a gyulladást jellemző jelenségek közül sokat megtalált. A subepiteliális strómában a kapillárisok tágultak és ödéma lép fel. Nagyszámú kötőszöveti sejt hipertrofizál és mintegy betokolja az embriót. Ugyanakkor a méhmirigyek vándorsejtjei mobilizálódnak. A mesometriumban kitért erek hálózata jelenik meg, a bennük levő vér leukocitákban gazdag; az utóbbiak gyakran az erek perifériáján helyezkednek el. A vér az erekből az implantációs üregbe ömlik és körülveszi az embriót. Leukociták halmozódnak fel a degenerálódó anyai sejtek között és az embrió körül. A trofoblaszt óriássejtjei — mint említettük — fagocitálják a szétesett anyai sejteket, valamint a vörösvértesteket, leukocitákat, és a méhmirigyek sejtjeit.

LIU CIAN-CSAN (1959, 1960) laboratóriumukban a patkányméh regenerációs képességét vizsgálta különböző körülmények között (éretlen állatokban, érettekben, coitus után stb.) és egyben tisztázta a kísérletes gyulladás és a fagocita reakció jellegét.

Különösen figyelemre méltóak MIHAJLOVA (1959) laboratóriumunkban végzett kísérletei a fehér egér placentájában észlelhető fagocita reakciókról. A gyulladásos reakciókat (melyeket karminnal bevont fonál bevezetésével idézett elő) a magzat fejlődésével párhuzamosan vizsgálta. Kimutatta, hogy a placenta materna és fetalis reakciója különböző. A fonal a placenta materna



5. ábra. Patkányembrió a fejlődés 5.5. napján szabadon az implantációs üregben. Az üreget bélelő hám mindenütt összefüggő réteget alkot, bár helyenként változásokat mutat. HEIDENHAIN hematoxilin. Obj.: $40\times$, ok.: $7\times$. (ZIBINA, 1958 nyomán)

6. ábra. Patkányembrió a fejlődés 6,5 napján. A trofoblasztsejtek elfolyósítják az implantációs üreget bélelő hámot. Baloldalt már sérült a hám, jobboldalt még ép. HEIDENHAIN hematoxilin. Obj.: $40\times$, ok.: $7\times$. (ZIBINA, 1958 nyomán)

szövegeiben diffúz ödémát és tartós eritrocitás és vándorsejtes beszűrődést idézett elő. A fonal körül már 12—18 óra alatt széles leukocita sánc alakul ki. A specializált leukociták és histiociták élénken fagocitálják a karmin szemcséket. A magzati részben a labirintus közelfekvő szöveti rétegei destrualódnak. A vonal fokozatosan elkülönül a trofoblaszt ereitől és részben a magzati kötőszövegtől. A karminszemcsék hosszú időn keresztül extracellulárisan maradnak. A trofoblast nem fagocitál. A leukocita reakció is igen eltérő. MIHAJLOVA is támogatja TOKIN hipotézisét, amely szerint a pete implantációjának alapja a méhfalban általa kiváltott specifikus gyulladásos reakció. A magzat fejlődése során azután ez a gyulladásos reakció valami módon háttérbe szorul.

5. Immunológiai reakciók szerepe más formaképző folyamatokban

TOKIN I. B. (1955) megerősítette azon szerzők megállapításait, akik szerint a hidra ovogenezise során az ektodermában fagocita reakció játszódik le. Potenciálisan sokkal több sejt alakulhatna át petesejtté, azonban valójában csak egyetlen igen nagy petesejt fejlődik ki. Ez a folyamat lehetetlen lenne, ha a leendő pete nem fagocitálná igen élénken a többi sejtet.

Különösen érdekes kérdés az immunológiai reakciók szerepe a regenerációs folyamatokban. Laboratóriumunkban ezzel a kérdéssel többen foglalkoznak: KOROTKOVA szívacsokon, TOKIN csalánzókán, BIZJUKOVA-KALJIN kétéltűeken, LIU CIAN-CSAN és mások emlősökön.

BIZJUKOVA-KALJIN a pettyes götte (*Tr. vulgaris*) különböző fejlettségű végtag-regenerátumaiban vizsgálta a gyulladáshoz és fagocita reakciókat. A regeneráció különböző stádiumaiban kovaföld és karmin keverékét fecskendezte a végtag szöveteibe. Kiderült az igen intenzív fagocita reakció fontos szerepe. Különösen figyelemre méltó, hogy a bőr hámrétege a regeneráció bizonyos stádiumában bekövetkező szöveti dezintegrálódás során erős aktivitást mutat.

Ez is alátámasztja TOKIN (1955) hipotézisét, amely szerint az állatok, az emlősöket sem kivéve, összes életképes sejtjei potenciálisan képesek a fagocitózisra, bár ez csak akkor mutatkozik meg, ha a sejtközötti „korrelációk normális korlátai” lebomlanak, ha nem érvényesülnek a szöveti törvényszerűségek.

TOKIN és ERICSEVA (1959) vizsgálták a fagocita reakciókat csalánzók (*Hydra oligactis*, *Laomedea flexuosa*, *Coryne loveni*, *Clava multicornis*) regenerációja és szomatikus embriogenezise során. A trauma helyén energikus fagocitózis észlelhető (a sejtek tust és elölt baktériumokat vesznek fel). Különösen kifejezetten a fagocita reakciók a hidra szomatikus embriogenezisének bizonyos stádiumaiban (a károsítás utáni első órákban, valamint akkor, amikor kialakultak a tapogatók, de még nincsen szájníylás).

6. Az európai méhpenész és a *B. pluton*

Befejezésül egy olyan vizsgálatot ismertetünk, amely látszólag igen távol esik az embriológiától, azonban mégis közvetlenül kapcsolódik az embrionális immunitás problémájához. PRIEZZSEVA laboratóriumunkban megvizsgálta, hogy a méh bakteriális betegsége — az európai méhpenész — miért csak a lárvális fejlődés meghatározott szakaszán, a 3. és 4. napon jelentkezik. Mi magyarázza, az 1 és 2, valamint az 5 és 6 napos lárvák rezisztenciáját?

Ha PRIEZZSEVA a kórokozót (*B. pluton*) kétnapos lárvák szöveteibe fecskendezte, akkor a baktériumsejtek gyorsan elpusztultak. Ez a jelenség a

3—4 napos lárvákban nem észlelhető. Szerző tehát különbséget talált a különböző korú lárvák szöveteinek fagocita aktivitásában.

Összefoglalás

1. MECSENIKOV történeti módszerére támaszkodva feltétlenül szükséges az evolúciós embriológia továbbfejlesztése az embrionális immunitás új problémakörének tanulmányozása útján. Az itt felmerülő kérdések a következők. Milyen „gyógyító erőkkkel” rendelkeznek a különböző állatok embriói? Az állatok és az ember fejlődésének mely stádiumában jelennek meg a fagocita reakciók és alakul ki a gyulladáshoz való reakciók lehetősége? Az antigén reaktivitás mely embrionális stádiumban jelenik meg? Milyen antibiotikus képességekkel rendelkeznek az embrionális szövetek?

2 Az élő világ evolúciója folyamán általánosabb funkciók alapján jelennek meg és fejlődtek ki a különböző immunológiai tulajdonságok (például a fagocita reakció az intracelluláris emésztés alapján). Az ontogenezisben sem keletkezhetnek és váltakozhatnak a különböző védő funkciók az embrionális fejlődéstől függetlenül. Az embrionális immunitás kérdéseit nem oldhatjuk meg egyoldalú „immunológiai” úton, hanem fel kell tárunk kapcsolataikat a formaképző folyamatokkal.

3. KOROTKOVA és mások sok új adattal gazdagították ismereteinket az állati peték burkainak immunológiai jelentőségéről.

A tyúktojás fehérjeburkának baktericid, protistocid és fungicid tulajdonságai nem egyeznek meg a „lyozym” tulajdonságaival.

Az embrionális fejlődés folyamán változik a fehérjeburok antibiotikus hatása. A fejlődés 12. napjától kezdődőleg a fehérje elkeveredik az amnionfolyadékkal és azt az állat lenyeli. KOROTKOVA ekkor az amnionfolyadék antibiotikus hatásának fokozódását észlelte.

4. DONDUA kimutatta, hogy a csirkeembrióban már a fejlődés 2—3. napján észlelhetők a fagocita reakciók.

DONDUA és KRICSINSZKAJA madarak és emlősök embrióiban megfigyelték a gyulladáshoz való reakciók dinamikáját és az észlelt sajátosságokat párhuzamba állították a sejtek és szövetek differenciálódásával.

DONDUA részletesen leírta a különböző korú embriókban kísérletesen kiváltott gyulladás morfológiai képét. Megállapításai szerint a „védő fagocitózis” a „fiziológias fagocitózisból” alakul ki.

5. TOKIN és FILATOVA kimutatták a még nem implantálódott emlős-petének és a balsztociszta folyadékának baktericid tulajdonságait.

6. ZIBINA szövettani vizsgálatai alapján megállapítja, hogy a pete és blasztociszta említett antibiotikus tulajdonságai a formaképzésben is szerepet játszanak, nevezetesen ezek idézik elő, más tényezőkkel együtt, a méh hám-

rétegének felbomlását. Szerző vizsgálta az implantáció során lezajló fagocita reakciókat is.

ZIBINA alátámasztotta TOKIN feltételezését, amely szerint a blasztociszta implantációja tulajdonképpen az embrió által törvényszerűen kiváltott gyulladásozós jelenségeken alapul.

7. МИХАЙЛОВА és LIU CIAN-CSAN kimutatták a fagocita reakciók szerepét az egér placentájában és a patkány méhfalában különböző fiziológiás állapotokban és különböző korú állatokban.

8. TOKIN I. megerősítette korábbi szerzők adatait a fagocita reakciónak a hidra ovogenezisében játszott szerepéről.

9. TOKIN primitív csalánozókon és BIZJUKOVA-KALNIJ kétéltűeken mutatták ki a fagocita reakciók fontos szerepét a regeneráció és a szomatikus embriogenezis folyamataiban.

IRODALOM

- Бизюкова-Кальний В. С.: Воспаление и фагоцитоз на разных этапах регенерации конечности тритона. Тр. Петергофского Биол. инст., **18**, 215—222. (1959).
- Дондуа А. К.: Фагоцитарная и воспалительная реакции на разных этапах онтогенеза. Эксперименты на курином зародыше. Докл. Акад. Наук СССР, **104**, 941—944. (1955).
- Дондуа А. К.: Фагоцитоз и воспаление на разных стадиях развития белой крысы. Архив анат., гист. и эмбриологии, **37** (10), 61—67. (1959).
- Гирфанова Х. Н.: О бактерицидных и протистоцидных свойствах белка и желтка куриного яйца (к проблеме иммунитета эмбрионов). Disszertáció, Szamarkand. (1948).
- НАШКОВА V., РОКОРНАЈА Z.: Питание зародыша через рот. Folia Biologica (Praha), **1**, 113—121. (1955).
- HOLTFRETER J.: Significance of the cell membrane in embryonic processes. Ann. N. Y. Acad. Sci., **49**, 709—760. (1948).
- Короткова Г. П.: Антибиотические свойства белковой оболочки куриного яйца. (К проблеме иммунитета эмбрионов). Журн. общ. биол., **18**, 275—287. (1957).
- Кричинская Е. Б.: Фагоцитарные возможности эндотелия кровеносных сосудов некоторых органов в ходе эмбрионального развития кур и уток. (1959). Disszertáció, Leningrad.
- LASCHENKOV P. N.: Über die keimtötende und entwicklungshemmende Wirkung von Hühnerweiss. Arch. Hyg. Inf., **64** (1909).
- Лю Цзянь-чан: Фагоцитарные реакции при экспериментальном воспалении в тканях матки белых крыс. Вестник Ленингр. универс., **21**, (4), 136—140. (1959).
- Лю Цзянь-чан: Реакция тканей стенки матки белой крысы при введении инородного тела. Бюлл. эксп. биол. и медицины, (2) (1960).
- МЕТСНИКОВ Е.: Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. (1892).
- MÉSZÁROS V.: Материалы об изменении структуры и функционального значения желточной оболочки куриного яйца в ходе инкубации. Disszertáció, Leningrad. (1957).
- Михайлова И. Г.: О фагоцитарных реакциях в плаценте белой мыши. Тр. Петергофского Биол. инст., **18**, 223—232. (1959).
- Рагозина М. Н.: Усвоение цыпленком белковой оболочки в процессе инкубации. Докл. Акад. Наук СССР, **88**, 941—944. (1953).
- Токин Б. П.: Иммунитет зародышей. Ленинград. (1955).
- Токин В. Р.: The immunity of embryos — a problem of comparative embryology and of general biology. Proceedings of the XVth International Congress of Zoology, London, 583—585. (1959).
- Токин Б. П.: Регенерация и соматический эмбриогенез. Ленинград. (1959).
- Токин Б. П.: Еричева Ф. Н. О фагоцитарных свойствах клеток *Hydra oligactis* (PALL.). Научн. докл. Высш. школы, (2), 43—46. (1959).

- Токин Б. П., Филатова А. Г.: О жидкости полости бластоцисты. Докл. Акад. Наук СССР, **90**, 941—944. (1953 а).
- Токин Б. П., Филатова А. Г.: Яйцо кролика и бактерии. (Материалы к проблеме иммунитета эмбрионов). Докл. Акад. Наук СССР, **90**, 1195—1198. (1953 б).
- Токин Б. П., Филатова А. Г.: О бактерицидных свойствах яиц кролика. Докл. Акад. Наук СССР, **91**, 985—988. (1953 с).
- Токин И. Б.: Неясные вопросы овогенеза *Hydra oligactis*. Докл. Акад. Наук СССР, **102**, 197—200. (1955).
- Зыбина Е. В.: Морфологические наблюдения над имплантацией яйца в связи с проблемой иммунитета зародышей. Бюлл. эксп. биол. и медицины, (8), 53—56. (1955).
- Зыбина Е. В.: О «механизме» имплантации бластоцист у крысы. Архив анат., гист. и эмбриологии, **35**, (4), 63—69. (1958 а).
- Зыбина Е. В.: Морфологические наблюдения над имплантацией бластоцисты крысы. (Материалы к вопросу о механизме имплантации). Disszertáció, Leningrád. (1958 б).
- Жуков-Вережников Н. Н., Петров Р. В.: Иммунология роста и развития клеток и тканей — новая глава биологии. Успехи совр. биологии, **47**, 235—254. (1959)