

NAUČNO DRUŠTVO BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA XXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 11.



Urednik  
NEDO ZEC,  
redovni član Naučnog društva BiH

SARAJEVO  
1965

VASILE D. MÂRZA

## LA BIOLOGIE DU TISSU CONJONCTIF DANS LES PROCESSUS DE DEFENSE CONTRE LES INFECTIONS\*

(*L'HYPOTHÈSE DES STEREOTYPES MORPHOFONCTIONNELS*)

(Travail synthétique)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 13. IV 1965. g.)

La conception de I. P. Pavlov donne à la morphologie, aussi bien qu'aux autres disciplines médicales, la possibilité d'interpréter les réflexes fondamentaux de l'organisme humain. La défense antimicrobienne se range parmi les réflexes fondamentaux des animaux. Dans l'organisme des Invertébrés l'effecteur principal des processus de défense antimicrobienne est le mésoderme; chez les Vertébrés c'est le mésenchyme.

Dans la première partie de notre synthèse nous exposerons la théorie élaborée par nous en collaboration avec le prof. E. Repciuc et le Dr. Al. Eskenasy (48) sur l'évolution biomorphologique des processus de défense antimicrobienne, théorie qui est basée sur la conception de Pavlov (62). Dans la seconde partie de notre conférence nous allons exposer la biomorphologie des processus de défense chez les Mammifères chez lesquelles le mésenchyme arrive au plus haut niveau d'organisation connu.

Notre principale hypothèse de travail est celle formulée par Pavlov. Selon lui les réflexes conditionnels et non-conditionnels, forment des stéréotypes et ceux-ci peuvent constituer des facteurs d'évolution. Pavlov a formulé l'hypothèse que les réflexes conditionnels répétés pendant des siècles peuvent se transformer en réflexes non-conditionnels (62). Le physiologiste actuel réalise dans son laboratoire, sur une échelle réduite, ce que la nature a réalisé et réalise encore sur une grande échelle dans le processus de compétition biologique de lutte ou d'aide réciproque entre les macro- et les microorganismes.

Nous avons considéré que les anciens caractères, très stables qui se transmettent non modifiés par l'hérédité seraient l'équivalent des côtés du stéréotype constitués par les réflexes fondamentaux (non-conditionnés). C'est notre seconde hypothèse du travail. De tous les réflexes

\* Predavanje održano u Naučnom društvu BiH.

fondamentaux (non-conditionnés) nous avons choisi les réflexes de défense contre les germes pathogènes, réflexes qui sont aussi stables. Les nouveaux caractères, instables ou peu stables, nous les avons homologué avec les réflexes conditionnels, réflexes d'acquisition récente qu'on peut modifier plus facilement que les premiers.

### I L'ÉVOLUTION PHYLOGÉNIQUE DES FONCTIONS DE DÉFENSE ANTIMICROBIENNE<sup>1</sup>

La défense contre les germes pathogènes revêt des formes différentes en rapport avec le niveau d'organisation de l'espèce. Pendant l'évolution des êtres vivants qui a duré des centaines de millions d'années, ceux-ci ont différencié des mécanismes de défense contre les germes pathogènes, mécanismes qu'ils ont perfectionnés continuellement.

C'est un fait connu que chez les Protistes la digestion et la défense contre les germes pathogènes s'effectue par le mécanisme de la digestion intra-cellulaire. Cette modalité de défense se rencontre aussi chez les Coelenterés. Mais chez ces derniers la digestion intra-cellulaire et la défense reviennent aux cellules de l'endoderme. Chez les premiers Invertébrés du groupe de Coelomata (Smidt — 70), la fonction de défense est dévolue aux phagocytes de Metchnikov (55). Ceux-ci se forment dans le mésenchyme — d'origine mésodermique — et du mésenchyme ils passent dans la circulation par des mouvements amiboides. La défense contre les microbes pathogènes s'effectue au niveau du milieu intérieur.<sup>2</sup>

Le même mécanisme de défense a été signalé chez les Echinodermes, les Stomochordés, les Tuniciers (P. Brien — 15), les Céphalochordés, les Mollusques etc. Chez les espèces appartenant à tous ces embranchements, les phagocytes se forment dans le mésenchyme et de là ils passent dans la circulation où s'effectue la phagocytose.

Un autre trait de l'évolution du mésenchyme concerne ses rapports avec les organes épithéliaux. Avec le développement du mésenchyme chez les Invertébrés, apparaît un nouveau rapport. Les cellules mésenchymateuses commencent à contracter des relations avec les organes épithéliaux et le rapport stroma/parenchyme commence à se manifester. Ce rapport est mal exprimé chez les Insectes chez lesquels le mésenchyme est très peu développé. Mais chez les Déutérostomiens, surtout chez les Prochordés, le rapport stroma/parenchyme est évident. Chez les Vertébrés et surtout chez les Vertébrés supérieurs, le mésenchyme se développe d'une manière exubérante en donnant non seulement le squelet cartilagineux et osseux, les tendons et les aponévroses, mais aussi un certain nombre d'organes du système réticulo-histiocytaire, système dont la principale fonction est la défense complexe contre les germes pathogènes. De ce système font partie la rate, la moelle osseuse hématogène, les lymphoganglions, les organes lymphoépithéliaux (thymus, amygdale, appendice iléocoecal), le chorion du tube digestif et du poumon etc. Le rapport stroma/parenchyme devient une constante des vertébrés.

<sup>1</sup> Les données exposées dans ce chapitre font partie du travail de V. D. Márza, E. Repciuc et Al. Eskenasy (48)

<sup>2</sup> Les cellules épithéliales des organes se défendent elles-aussi, contre les germes pathogènes par bactériolyse ou bactériostase.

L'évolution du rapport stroma/parenchyme devient un facteur de l'ontogenèse, parce qu'il est brièvement récapitulé pendant ce processus. Au cours de ce processus on passe d'abord par une phase presqu'exclusivement épithéliale. Ensuite avec la différenciation des éléments du sclerotome et des vaisseaux (Dalcq et Gérard — 12) s'effectue la coalescence du tissu mésenchymateux avec les épithéliums des organes embryonnaires. Le stroma des organes adultes des vertébrés est riche, bien vascularisé et innervé.

Chez les Vertébrés, les éléments cellulaires qui interviennent dans le processus de défense antimicrobienne sont élaborés par les organes du SRH. De ces organes les cellules phagocytaires passent dans la circulation sanguine et de là, elles reviennent de nouveau dans le mésenchyme où se livre la première phase de la bataille contre les germes. Les processus inflammatoires ont un élément prépondérant mésenchymateux chez les Vertébrés et surtout chez les Mammifères.

Les données exposées plus haut constituent la base de notre interprétation nerviste des phénomènes morphofonctionnels qui apparaissent dans l'évolution du réflexe de la défense antimicrobienne. La première forme du réflexe se rencontre chez les Protistes: la défense par digestion intra-cellulaire (la phagocytose). Ce phénomène avec les mêmes traits se rencontre chez les Coelenterés au niveau des cellules endodermiques. Avec le passage vers les Invertébrés à coelome, le réflexe est constitué par deux anneaux: l'édification des phagocytes — cette fois-ci au niveau des cellules mésenchymateuses — et leur passage actif dans la circulation (caractère nouveau). Mais la phagocytose s'effectue toujours par digestion intra-cellulaire (caractère ancien). Les caractères acquis par le mécanisme morphofonctionnel de la défense antimicrobienne (édification des cellules au niveau du mésenchyme, passage dans la circulation par diapédèse) se transmettent aux Invertébrés les plus évolués et de ceux-ci aux Vertébrés, à la manière d'un stéréotype du réflexe de la défense antimicrobienne. Les deux premiers anneaux de ce stéréotype sont très stables, bien que leurs édification chez les animaux supérieurs est beaucoup plus complexe. Chez les Vertébrés se sont différenciés plusieurs variétés cellulaires qui interviennent dans le processus de l'immunité (Marshall — 45; Mc Master — 54; Fresen — 34). Chez les Mammifères nous trouvons le phagocyte sous forme d'histiocyte, capable de phagocytter sur place dans les endothéliums des capillaires ou de migrer lui aussi, dans le sang sous forme de macrophage (Robineaux et Pinet — 66; Brücher — 16). Chez les mammifères se différencie également le leucocyte neutrophile (le microphage). Sauf ces deux cellules à pouvoir phagocytaire, on rencontre d'autres cellules qui interviennent dans le processus de l'immunité, telles que les lymphocytes (Fichtelius — 32; Mc Gregor et Gwans — 53; Sorkin — 72) et les plasmocytes (Berman — 11; Fagraeus — 30; Igonin — 38; Braunsteiner — 14). Ces derniers interviennent dans la formation des anticorps. Toutes ces variétés cellulaires sont élaborées dans les organes du SRH, d'origine mésenchymateuse.

La lutte contre les germes pénétrés dans l'organisme et les cellules de défense du SRH se donne au niveau des éléments du mésenchyme (stroma ou organes). Chez les Vertébrés apparaissent d'importantes réactions inflammatoires au niveaux du stroma. La phagocytose ne s'effectue

plus dans le sang que si les moyens de défense du mésenchyme ont été insuffisantes pour arrêter l'infection. La réaction inflammatoire dans le stroma représente une barrière à l'attaque des germes contre les épithéliums des organes. Ceux-ci chez les Vertébrés sont arrivés à un niveau très haut de différenciation fonctionnelle.

Chez les Vertébrés donc, le stéréotype du réflexe de la défense contre les germes serait constitué par trois anneaux: deux anciens: l'édition des cellules de défense dans les organes mésenchymateux et leur passage actif dans la circulation. Le troisième anneau est constitué par le retour des cellules de défense antimicrobienne dans les tissus ou les organes du mésenchyme. Chez les Vertébrés l'histiocyte, le macrophage ou le leucocyte neutrophile actionnent contre les germes par phagocytose, donc par digestion intra-cellulaire, comme ils le faisaient chez les ancêtres. Chez les Vertébrés — nous ne parlerons que des Mammifères — lors de la réaction de défense, les anticorps et les catabolites qui se forment dans les cellules du SRH ont la possibilité de passer dans la circulation, moyen par lequel ils sont répandus partout dans l'organisme. Mais dans le sérum sanguin, après un certain temps depuis l'infection, le taux des anticorps diminue jusqu'à zéro, tandis que la capacité immunitaire cellulaire contre le germe respectif reste intacte dans les éléments du SRH toute la vie (Burnet — 17) ou pendant plusieurs mois ou années, selon le cas.

Chez les Mammifères nous rencontrons également une autre forme du réflexe de défense contre les microorganismes pathogènes. Ce réflexe de défense a pris la forme d'un stéréotype nouveau au niveau du chorion du tube digestif et du poumon (organe qui dérive du tube digestif embryonnaire). Les lymphocytes — dans le chorion digestif — et l'histiocyte, dans le poumon, ont la propriété de migrer en tombant dans la lumière de l'organe respectif où ils agissent activement contre les germes pathogènes qui s'y introduisent par l'alimentation ou par l'air. En même temps un grand nombre de leucocytes traversent la muqueuse digestive et tombent dans la lumière de l'estomac et de l'intestin, où ils agissent aussi contre les germes en les détruisant ou en diminuant leurs virulence. Il s'agit ici d'un stéréotype constitué par des anneaux anciens (formation des lymphocytes ou des histiocytes dans le chorion mésenchymateux) et migration — cette fois-ci — vers la lumière de l'organe.

Nous expliquons ainsi pourquoi les cellules phagocytaires se forment dans les organes lymphoïdes ou dans la moelle hématogène, pourquoi elles passent ensuite dans la circulation sanguine — où elles restent très peu de temps — pour retourner dans le stroma, pourquoi les réactions inflammatoires se localisent dans un premier temps au niveau des tissus et des organes mésenchymateux et pourquoi le processus de cicatrisation intéresse dans une très grande mesure les éléments du stroma (tissu de granulation, nécrose, processus de sclérose etc.).

Les stéréotypes de tous les réflexes fondamentaux des animaux sont l'expression d'une activité supérieure. Les stéréotypes sont d'une manière constante constitués par deux parties en intime interdépendance: une partie nerviste et une partie métabolique. Ceci s'explique par le fait que la réactivité et le métabolisme représentent les deux propriétés de base de la matière vivante à tous ses échelons d'organisation.

Les stéréotypes qui se sont élaborés aux dépens du réflexe fondamental de défense antibactérienne représente la forme la plus supérieure de réglage des fonctions respectives d'un macroorganisme en compétition vitale avec les microorganismes pathogènes. Cette assertion expliquerait pourquoi le stéréotype du réflexe de la défense a eu une évolution biologique — matérialisée par une expression morphofonctionnelle — caractérisée par un accroissement en complexité phylogénique tant du côté nerviste que du côté métabolique. Chez les Mammifères, le côté nerviste du stéréotype doit être en relation avec le réglage complexe des réactions immunitaires, ainsi qu'avec le déclenchement des réactions qu'un tel réglage suppose (Zdrodovski — 80; Zilber — 81). Le réglage nerveux doit intervenir aussi dans les réactions prolifératives ainsi que dans le processus de différenciation des éléments cellulaires qui doivent remplacer les cellules détruites dans le foyer d'infection, d'intervenir pour augmenter la population des cellules de défense, de régler le niveau de la cytodiabase. Le réglage nerveux doit activer en même temps que la formation de divers anticorps, les réactions cellulaires nécessitées pour le maintien de l'immunité cellulaire — par réaction vestigiale — pour une période aussi longue que nécessaire. Tous ces réglages ne peuvent être accomplis qu'en engaendant des réactions métaboliques adéquates, dont la complexité a augmenté avec l'évolution des animaux. La répétition fréquente de toutes ces réactions nervistes et métaboliques au cours de la vie de l'individu; leur répétition au cours des générations successives des individus de la même espèce et des espèces qui en ont dérivé — pendant l'évolution du phylum — ont amené à la formation des réactions stéréotypiques morphofonctionnelles du réflexe de défense antimicrobienne.

L'hypothèse de travail, — élaborée par nous — sur l'existence d'un stéréotype général du réflexe de la défense contre les microorganismes, nous oblige non seulement de la formuler mais aussi d'apporter des preuves à son appui, surtout pour démontrer le côté nerviste. La succession des réactions métaboliques immunitaires est acceptée par la plupart des hommes de science (Ehrich — 25; Lennert — 41; Marshall — 45; Stavitsky — 74).

L'antigène déclanche une succession de réactions, toujours les mêmes (Rapaport — 63, 64; Strukov — 75), ce qui prouve la formation des mécanismes stéréotypes de la partie métabolique du processus de l'immunité. Il restait à prouver l'existence d'un côté nerviste, dans le stéréotype de la défense antimicrobienne, dans le réglage des fonctions énumérées plus haut. Il reste à démontrer l'existence des stéréotypes morphofonctionnels locaux, de même que la possibilité du médecin de modifier les anneaux les plus récents — donc les moins stables — d'un pareil stéréotype.

## II LA BIOMORPHOLOGIE DES PROCESSUS DE DÉFENSE CONTRE LES GERMES CHEZ LES MAMMIFÈRES

Nous commencerons par l'immunité réflexe-conditionnée.

### 1. *Les preuves de l'existence d'une immunité réflexe conditionnée.*

En 1926, Metalnikov et Chorine (57) ont démontré l'apparition chez les cobayes d'une leucocytose réflexe conditionnée. Depuis, des nom-

breuses auteurs ont démontré la possibilité d'obtenir par voie réflexe conditionnée non seulement des éléments non spécifiques de l'immunité (Benetato — 7; Berezhnaja — 9; Strutovskaja — 76), mais aussi les éléments spécifiques, c'est à dire la formation des anticorps (Ado — 2; Benetato et Baciu — 8; Berezhnaja — 10; Djmuhadze et collab. — 23; Dolin et collab. — 24; Ilienko et Kovaleva — 39; Lukianenko — 44; Metalnikov et Chorine — 58; Smirnova et collab. — 71). Mais ces auteurs se sont limités d'étudier la réaction humorale de l'immunité ou le côté cytologique au niveau de l'un ou l'autre des organes du SRH. Dans notre laboratoire d'Histologie et dans la section de Biomorphologie de l'Academie nous avons établi un modèle expérimental qui nous a permis d'étudier l'immunité conditionnée non seulement dans le sang, mais aussi dans les principaux organes du SRH, et même les réponses immunitaires en fonction du type de système nerveux<sup>3</sup>. Pour cela sur 59 Rats mâles jeunes, nous avons tout d'abord établi le type de système nerveux. Après un nombre d'environ 400 expériences avec chaque animal, nous avons passé à la deuxième partie de notre expérience. Les Rats ont été immobilisés (les pattes) dans une planche en bois pendant 3 heures. En même temps avec l'immobilisation ils ont reçu dans la queue une injection d'1 ml de vaccin typho-paratyphique A et B dilué à 1/10 dans le sérum physiologique. L'immobilisation et l'injection du vaccin typho-paratyphique A et B, ont été répétées huit fois à deux jours d'intervalle. Avant la première immobilisation et après quelques immobilisations, nous avons prélevé le sang de l'angle interne de l'oeil et titré les anticorps. Seize animaux ont été sacrifiés avant l'immobilisation, mais après avoir prouvé qu'ils n'ont pas des anticorps anti TAB dans leur sang. Ils ont constitué le lot № 1. Quarante-trois autres animaux ont été partagés en trois lots: le lot № 2 (17 animaux) représente les animaux sacrifiés 27 jours après le début des expériences, quand la courbe des anticorps est arrivée à l'apogée. Le reste des animaux ont été laissés au repos pendant 110 jours. Après ce temps 8 animaux (le lot 3) ont été sacrifiés après avoir dosé les anticorps dans leurs sérum et constaté qu'ils étaient tombés à zéro ou à des titres très bas (1%). Le 4-ème lot, composé de 18 animaux, ont subi ensuite de nouveau l'immobilisation dans la planche de bois et une injection dans la queue. Mais au lieu de recevoir l'antigène TAB ils ont reçu la même quantité de sérum physiologique. Les animaux ont été sacrifiés quand la courbe des anticorps a atteint le maximum, ce qui a eu lieu à 8 jours après la répétition de l'immobilisation (donc beaucoup plus rapidement que dans le cas des Rats du lot 2).

Les organes des animaux sacrifiés ont été fixés dans le liquide de Carnoy et inclus à la paraffine. Nous avons prélevé les organes suivants: la moëlle osseuse, la rate, les lymphoganglions de la région inguinale, mésentérique et du hile du foie, exillaire cervicale, le thymus, le tube digestif et les glandes endocrines. Les organes du SRH (moëlle osseuse hématogène; rate et les lymphoganglions) ont été examinés sous forme

<sup>3</sup> Les données qui seront exposées dans ce chapitre ont été obtenues dans notre laboratoire par: Lucia Volosievici — Mârza (50, 51), Maria I. Niculescu (60, 61), Alice Brătianu (13), Maria Balan (4, 5), Toni Gheorghiu, Carmen Dimitriu (22), Cecilia Barbârasă (6), Florin Bogdan, Ana Teodoru, Maria Oprisor, qui ont effectué la partie nerviste et biomorphologique de ce travail qui fait l'objet de 10 notes. La partie immunologique a été exécutée par Paraschiva Foisor et Claudia Dombrowski.

des frottis et des sections. Nous avons examiné dans la rate la pulpe rouge et blanche et la corticale et la médullaire de chaque lymphoganglion, en y déterminant les cellules de la lignée macrophagique, lymphocytaire, plasmocytaire, les granulocytes et les fibrocytes. Dans la moelle nous avons déterminé aussi sur les frottis la lignée granulocytaire et érythrocytaire. Le nombre d'éléments étudiés dans chaque organe a été de 1 200 à 2 000. Les résultats ont été analysées par des méthodes biostatistiques.

Nous avons obtenu des résultats concernant toutes les lignées étudiées et nous les avons rapportées aux variations des anticorps, de la plasmacytogenèse, des lymphocytes et des macrophages dans les organes du SRH.

#### Résultats concernant la réaction immunitaire en fonction du type de système nerveux.

Les résultats donnés par les trois anticorps ciliaires contre les microbes du typhus et des paratypus A et B (les anticorps de type »H«) et ceux des trois anticorps somatiques (les anticorps de type »O«) sont différents. Dans le 2-ème lot, les animaux présentant tous les quatre types de système nerveux de Pavlov (le type sanguin, cholérique, phlegmatique et faible) réagissent d'une manière à peu près identique au stéréotype du lot 2 renfermant l'antigène. Ils arrivent au maximum en même temps (vers le 28-e jour du début de l'application du stéréotype) avec cette différence que le type faible présente le titre le plus bas, tandis que les autres trois types de S. N. présentent des titres d'anticorps assez rapprochés, en moyenne. Le titre commence à diminuer de la même façon et en même temps, pour arriver après 110 jours à un titre très bas. Le rappel conditionné (lot 4) nous laisse apercevoir que chaque type de système nerveux répond à sa façon, et que la réaction des animaux ayant le type sanguin et cholérique se ressemble: la réaction des animaux à type cholérique est la plus forte et celle des animaux à type faible est la plus basse. Mais l'intensité de la réponse des animaux du lot 4 est en moyenne un peu plus basse que celle à l'antigène (lot 2).

Les résultats concernant les anticorps de type »O« montrent une réaction assez faible lorsqu'on a appliqué le stéréotype à antigène (lot 2) — par rapport aux anticorps de type »H« du même lot d'animaux (lot 2). Dans la deuxième partie de l'expérience (animaux du lot 4) le titre des anticorps de type »O« augmentent tandis que ceux des anticorps du type »H« diminuent. Le titre des anticorps conditionnés de type »O« du lot 4 dépasse celui des anticorps à l'antigène des animaux du lot 2. La réponse très faible au rappel conditionné des animaux à type faible explique pourquoi certains expérimentateurs ont obtenu des résultats qu'ils ont pris pour une preuve de l'absence de l'immunité conditionnelle. Au contraire, nos recherches effectués sur un nombre assez grand d'animaux démontrent l'existence des réponses différents selon le type de système nerveux des animaux.

En moyenne le titre des anticorps »O« dans le sérum est arrivé:

	animaux des lots		
	2	3	4
titre moyen des anticorps »O«	1/10	0	1/23
titre moyen des anticorps »H«	1/64	1/6	1/35

En conclusion, la réponse su stéréotype du réflexe de défense chez le lot 4 (sans antigène) démontre que l'immunité humorale conditionnelle est une réalité et que l'écorce cérébrale joue un rôle important dans son établissement. D'autre part ces expériences ont prouvé que les inter-relations nervistes et métaboliques représentées par ce qu'on appelle le type du système nerveux jouent aussi un rôle dans l'établissement de la forme et de l'intensité de la réponse humorale dans l'immunité conditionnées (faits constatés aussi par Ado (1), Monaenkov — 59).

Tableau № 1

*Variations du total des éléments plasmocytaires dans la pulpe rouge de la rate, la moëlle osseuse et les travées médullaires des lymphoganglions*

Lots	1	2	3	4
Rate %	7,65	24,69	23,38	27,94
Moëlle osseuse (frottis) %	16,02	78,7	42,10	78,86
<i>Lymphoganglions</i> %	59	93	84,4	93,7
Mésentérique				
Hile du foie	56,71	75,71	71,5	72,06
Inguinal	22,4	42,3	46,9	46
Axillaire	62,3	75,6	87,8	85,8
Cervical	72	87	93,7	94,7

Tableau № 2

*Variations des éléments de la série plasmocytaire dans les frottis de moëlle osseuse et des lymphoganglions et dans les travées médullaires du lymphoganglion inguinal (coupe)*

Lots	1	2	3	4
Moëlle osseuse (frottis) %	a) 0,26 b) 3,16 c) 12,60	2,90 31,3 44,5	1,23 13,77 27,10	4,98 32,88 41
<i>Lymphoganglions</i> (frottis) %	a) 0,75 b) 9 c) 73,4	5,9 39,7 201,4	1,5 19,2 178,2	2,1 37,3 174,0
Mésentérique				
Axillaire	a) 1 b) 10,7 c) 20,1	5,7 37,1 132,5	0,6 10,2 31,6	4 29,7 106,3
Inguinal	a) 0,16 b) 7,3 c) 16,6	2 39,3 134,8	2,2 25,8 88,5	3 32,1 173,0
Inguinal (coupe) %	a) 0,65 b) — c) 22,40	2,19 — 42,3	0,17 — 46,9	1,82 — 46

a = plasmoblaste

b = proplasmocyte

c = plasmocyte

Tableau № 3

*Variations des lymphocytes dans la pulpe rouge de la rate,  
la moëlle osseuse et les travées médullaires des lymphoganglions*

Lots	1	2	3	4
Rate %	68,33	50,22	55,33	47,91
Moëlle osseuse (frottis) %	42	24	43	21
<i>Lymphoganglions</i> %	34,9	2,43	9,6	2,5
Mésentérique				
Hile du foie	33,28	23,33	24,6	23,18
Inguinal	62,12	52,7	43,73	52,15
Axillaire	32,22	25,12	11,95	14,6
Cervical	16,72	5,48	4,04	7,14

Tableau № 4

*Variations de la série macrophagique dans la pulpe rouge de la rate,  
la moëlle osseuse et les travées médullaires des lymphoganglions*

Lots	1	2	3	4
Rate %	a) 6,24 b) —	8,31 —	10,38 —	10,03 —
Moëlle osseuse (frottis) %	5,98	9,8	10,46	12,8
Histiocyte				
<i>Lymphoganglions</i> %	a) 14,12 b) 17,35 b) 17,9	17,54 28,44 13,83	13,62 31,72 10,91	11,5 37,61 25,38
Mésentérique	a)	32,24	17,6	25,17
Hile du foie	a) 25,57			
Inguinal	a) 0,94 b) 28,84	3,86 32,27	1,26 15,68	1,68 27,23
Axillaire	a) 6,09 b) 52,4	3,57 51,7	11,20 49,8	6,33 42,4
Cervical	a) 0,67 b) 17,9	0,91 24	0,83 20,9	1,20 36,12

a = cellule réticulaire macrophagique.

b = macrophage.

Tableau № 5

*La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires du tableau № 1 (exprimée par la valeur du »p«)*

ORGANE EXAMINÉ	Les lots comparés		
	1—2	2—3	3—4
<i>Rate</i>	0,01	—	—
<i>Moëlle osseuse hématogène</i>	0,01	0,01	0,01
<i>Lymphoganglions:</i>			
mésentériques	0,001	—	—
inguinaux	0,01	—	—
axillaires	0,05	—	—
cervicaux	0,01	—	—

*Légende*

Les valeurs significatives sont données en chiffres; là où les valeurs ne sont pas significatives nous avons mis des traits.

Tableau № 6

*La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires du tableau № 2 (exprimée par la valeur du »p«)*

ORGANE EXAMINÉ	Les lots comparés		
	1—2	2—3	3—4
<i>Moëlle osseuse hématogène</i>	a) 0,001 b) 0,001 c) 0,001	0,05 0,001 0,01	0,01 0,001 0,05
<i>Lymphoganglions:</i>			
(frottis %)			
mésentériques	a) 0,001 b) 0,001 c) 0,001	0,001 0,01 —	— 0,01 —
axillaires	a) 0,001 b) 0,001 c) 0,001	0,001 0,001 0,01	0,001 0,001 0,001
inguinaux	a) 0,01 b) 0,001 c) 0,001	— 0,05 0,1—0,05	— — 0,01
inguinaux (coupes %)	a) 0,001 c) 0,02—0,01	0,01 —	0,01 —

*Légende*

Les valeurs significatives sont données en chiffres; là où les valeurs ne sont pas significatives nous avons mis des traits.

a = plasmoblastes; b = proplasmocytes; c = plasmocytes

Tableau № 7

*La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires du tableau № 3 (exprimée par les valeurs du »p«)*

ORGANE EXAMINÉ	Les lots comparés		
	1—2	2—3	3—4
<i>Rate</i>	0,01	—	—
<i>Moëlle osseuse hématogène (frottis)</i>	0,02	0,05	0,05
<i>Lymphoganglions:</i>			
mésentériques	0,001	—	—
inguinaux	0,01	0,05	0,05
axillaires	—	0,02	—
cervicaux	0,001	—	0,05

Même légende que dans le tableau № 5.

Tableau № 8

*La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires du tableau № 4 (exprimée par les valeurs du »p«)*

ORGANE EXAMINÉ	Les lots comparés		
	1—2	2—3	3—4
<i>Rate</i>	a) 0,05	—	—
<i>Moëlle osseuse hématogène (histiocytes)</i>	0,1	—	—
<i>Lymphoganglions:</i>			
mésentériques	b) 0,01	—	0,05
inguinaux	a) 0,01 b) 0,1	0,05 0,001	— 0,01
cervicaux	b)	—	0,001

#### *Légende*

Les valeurs significatives sont données en chiffres; là où les valeurs ne sont pas significatives nous avons mis des traits.

*a* = cellules réticulaires macrophagiques; *b* = macrophages

Nous allons regarder maintenant comment se présente le problème de la composante cellulaire dans le processus de l'immunité conditionnée.

Analogies et différences entre les variations de l'immunité humorale et cellulaire des organes du SRH.

Nous allons examiner maintenant en parallèle les variations des cellules qui dans les organes du SRH interviennent dans l'établissement de l'immunité. Il s'agit des lignées des plasmocytes, macrophages, lymphocytes.



**Les variation de la série plasmocytaire.** L'examen histologique des organes du SRH<sup>4</sup> tels que la moëlle osseuse, la rate et des cinq lymphoganglions nous démontre que le processus immunitaire par antigène ou par rappel conditionné a déterminé une réponse très vive de la série plasmocytaire dans tous les organes du système réticulo-histiocytaire examiné par nous. Nous pouvons ajouter que les tests biostatistiques sont significatifs pour cette réaction dans tous les organes examinés. La réponse positive a consisté dans l'augmentation du pourcentage des éléments de la série plasmocytaire. Mais l'intensité présentée par chaque organe ainsi que la courbe des plasmocytes varie d'un organe à l'autre, démontrant l'existence de réactions locales dans le cadre général du SRH. C'est ainsi que le facteur de multiplication des plasmocytes est de 5 pour la moëlle osseuse, de 3 pour la rate, de 2 pour le lymphoganglion inguinal et celui mésentérique, de 1,5 pour le lymphoganglion du hile du foie et de 1,2 pour le lymphoganglion axillaire et cervical. La réponse la plus faible est donnée par les lymphoganglions axillaire et cervical et la plus intense par la moëlle osseuse et la rate. Des résultats similaires ont obtenu: Taliaferro et collab. (77); Askonas et collab. (3) (moëlle); Marshall (45); La Via (40) (rate).

Il est intéressant de remarquer que dans le lot 3 (quand les anticorps sériques étaient tombés à des titres très bas) le pourcentage des plasmocytes reste assez élevé dans les organes du SRH examinés par nous, ce qui expliquerait la vitesse avec laquelle ont apparu et sont arrivés au taux maximum les anticorps lors du rappel conditionné (8 jours chez les animaux du lot 4 pour 28 jours chez les animaux du lot 2). D'autre part cela prouve que la théorie de Maximov d'une réserve de cellules méssenchymateuses non différenciées dans les organes du SRH peut s'étendre aux cellules en cours de différenciation (Mârza et Eskenasy — 49).<sup>5</sup> Les organes du SRH renfermaient des plasmocytes aussi bien que des proplasmocytes, quatre mois après le début de l'expérience quand les anticorps sériques étaient tombés à zéro ou à des titres très bas. Sur la persistance des plasmocytes voir aussi La Via (40). Sur la réserve des anticorps voir Stavitsky (74) et Garwey et Campbell cités par Weigle (78).

Nous avons obtenu une appréciation plus juste des variations des éléments plasmocytaires en examinant en même temps la dynamique des cellules-souche, les plasmoblastes et les proplasmocytes. La dynamique de ces deux éléments nous montre des processus prolifératifs rythmiques sous l'influence du stéréotype à l'antigène et du stéréotype «sans antigène (lors du rappel conditionné) tant dans la moëlle osseuse que dans les ganglions inguinal, axillaire et cervical. Les plasmoblastes et les proplasmocytes augmentent procentuellement après l'immunisation, diminuent partiellement, pendant la période de repos et augmentent de nouveau après le rappel conditionné, ce qui correspond avec l'augmen-

<sup>4</sup> Chez le rat adulte ces organes contiennent un certain nombre de plasmocytes à l'état normal.

<sup>5</sup> Dans notre laboratoire s'effectuent des recherches sur cette théorie. Les résultats obtenus jusqu'à présent prouvent le bienfondé de cette théorie qui paraît avoir une base beaucoup plus large que celle formulée par l'illustre biomorphologiste russe.

tation ou la diminution du titre des anticorps (surtout des anticorps de type »O« (somatique). L'application de l'excitant conditionnel (le stéréotype sans antigène) a déterminé la réactivation de la différenciation cellulaire des éléments de la série plasmocytaire qui interviennent d'une manière préemptoire dans la formation des anticorps.

**Modification quantitative de la série des lymphocytes.** Nos recherches démontrent que le taux des lymphocytes mûrs subit une diminution marquée au cours de la formation d'anticorps, dans les cordons des lymphoganglions, dans la pulpe rouge de la rate ainsi que dans la moëlle osseuse. La diminution des lymphocytes est signalée aussi par Marshall (45), Makinodan cité par Zilber (81). La plus importante diminution s'observe dans la moëlle, la rate, ainsi que dans les ganglions viscéraux (mésentériques et du hile hépatique). Au cours de la période de repos (le lot 3) les lymphocytes continuent à diminuer dans les cordons médullaires des lymphoganglions superficiels, mais ils augmentent dans les formations viscérales du SRH. Lors du rappel conditionné les lymphocytes diminuent de nouveau dans les organes viscéraux du SRH où ils avaient augmenté lors du repos (lot 3), c'est-à-dire dans la moëlle osseuse, la pulpe rouge de la rate, les cordons médullaires des ganglions mésentériques et du hile hépatique.

**Variations quantitatives de la série macrophagique.** Nos recherches ont démontré que le processus d'immunisation a provoqué une réaction des éléments cellulaires de la série réticulo-histio-macrophagique qui est présente dans tous les organes du SRH examinés par nous (à l'exception du ganglion axillaire). La réaction se produit dans les sinus médullaires des ganglions et se manifeste par l'aspect de catarrhe sinusal et la mobilisation des cellules réticulo-endothéliales (Lennert — 41; Marshall — 45). La moëlle osseuse répond par la différenciation histiocytaire, tandis que la rate réagit d'une manière moins évidente. Au cours de la période de repos, la réaction réticulo-macrophagique diminue dans le lymphoganglion inguinal et du hile et se maintient non-changée dans les autres organes examinés. Au cours du rappel conditionné nous assistons à une nouvelle augmentation du pourcentage des cellules réticulo-histiocytaires dans tous les organes à l'exception de la rate et du ganglion axillaire.

Cet exposé nous permet de tirer quelques conclusions:

a) il y a une assez bonne concordance entre les processus immunitaires humoraux et cellulaires. Au cours des réactions immunitaires il sort en évidence les variations des lignées cellulaires des divers organes du SRH, qui participent souvent dans le même sens, mais d'une manière inégale aux processus immunitaires.

b) l'immunité comporte non seulement un côté métabolique mais aussi un côté nerviste cortical évidencé par la réaction de l'organisme au stéréotype sans antigène.

c) les réactions immunitaires présentent bien souvent des caractères qui supportent notre hypothèse sur l'existence des stéréotypes morphofonctionnels établis au cours de l'évolution phylogénétique des animaux.

## *2. L'existence des stéréotypes morphofonctionnels locaux, dans les processus inflammatoires et la possibilité de les modifier thérapeutiquement.<sup>6</sup>*

Dans le chapitre antérieur nous avons montré quelles sont les réactions humorales et cellulaires des organes du SRH dans le cas d'une agression faible et prolongée. Pour cela nous n'avons pas choisi comme antigènes des germes pathogènes mais un vaccin antitypho-paratyphique. Nous nous proposons de compléter l'image en étudiant les processus réactionnels-inflammatoires au niveau du mésenchyme local en développant dans un autre domaine notre hypothèse de travail sur les stéréotypes morphofonctionnels des réflexes de défense antimicrobienne. Nous essayerons de démontrer que les stéréotypes des réflexes qui s'établissent sont constitués par des anneaux qui représentent des caractères très anciens et très stables; que certains autres anneaux du stéréotype représentent des caractères moins forts, moins stables et qu'on peut intervenir activement par des moyens thérapeutiques dans la suppression d'une partie du stéréotype de l'inflammation.

Dans la dynamique du processus inflammatoire nous avons à considérer: a) — les caractères réactionnels et la persistance plus longue ou plus courte de l'agent lésionnel: microorganisme, toxine, produit de catabolisme, corps étranger etc., dont l'action peut être locale ou générale (anneau IC du stéréotype 4 de la fig. ) (Menkin — 56); b) — la réactivité et le comportement manifestés par ses réactions prolifératives et exudatives et leur durée (Maximov — 52); c) — l'intervention de l'activité nerveuse supérieure (facteurs neurohumoraux) qui règlent l'histo-physiologie du territoire lésé; l'activation locale du métabolisme, variations locales des médiateurs chimiques et hormonaux (Schade — 68; Menkin); d) — les réflexes des organes lésés et leur action sur la réactivité du système neuroendocrinien et surtout sur l'écorce cérébrale, les réactions paradoxales, la paralysie réactive, les sécrétions surliminaires des hormones (Speranski — 73; Cernuh — 9; Frankstein — 33; Selye — 69); e) — dans les processus inflammatoires un des plus complexes rôles est joué par la cytotoxicité du produit englobé qui peut déterminer des changements locaux pouvant aller jusqu'à la nécrose et la caséification, déterminant les changements du territoire lésé qui se comporte à la manière d'un corps étranger (Menkin — 56; Dale — 20; Gardner — 35).

Le développement du processus inflammatoire chez les Vertebrés supérieurs et surtout chez les Mammifères reconnaît comme composants majeurs de la réaction stromale l'exudation, la prolifération, la résorption, la reconstitution du territoire lésé, la cicatrisation par sclérose cellulaire ou acellulaire.

Nous rappelons que les réactions stromales, exudative, proliférative-granulative, ont fait leur apparition comme composants du processus inflammatoire, après le développement exubérant du mésenchyme chez les Vertebrés et surtout chez les Mammifères. Au cours du processus inflammatoire local, chez les Mammifères se produisent une série de réactions, essentiellement de même type. Le développement du processus réactionnel inflammatoire chez les Mammifères malgré la

<sup>6</sup> Ce chapitre redonne, en bref, le chapitre III du travail de Mârza, Repciuc et Eskenasy (1962) (48).

diversité des facteurs éthiologiques présente la même succession des phases réactionnelles. Mais les anneaux qui composent le stéréotype inflammatoire peuvent varier comme nature, intensité et importance. Cela nous a amené à supposer que — dans le cadre de la complexité du stéréotype initial des Vertébrés — chez les Mammifères se sont différenciées plusieurs variantes du stéréotype de l'inflammation. Nous essayerons de les décrire plus bas présentant en même temps leurs traits essentiels.

a) Huebschmann (1924) (37) a décrit une succession toujours la même des réactions dans les inflammations chroniques ou chronicisées, ainsi que dans la tuberculose. Cette succession des réactions, selon notre hypothèse, pourrait représenter la succession des anneaux du stéréotype I des inflammations chroniques. Le stéréotype (I) est provoqué par les microbes virulents qui, sur un certain fond de résistance de l'organisme sous l'action de ceux-ci, développe l'inflammation chronique. Les anneaux des réactions inflammatoires de ce stéréotype I serait selon notre hypothèse:

(1) microaltération — exudation — nécrose — tissu de granulation — solérose.

La première réaction, respectivement le premier anneau du stéréotype c'est la microaltération; une réaction analogue est déclenchée par plusieurs espèces de microbes. Il est particulièrement important, selon notre opinion que le déclanchement de la première réaction du stéréotype de l'inflammation ne demande pas un excitant conditionnel spécifique. Une fois commencée, la première réaction du stéréotype les autres réactions — représentant les autres anneaux du stéréotype — se déclenchent selon les lois caractérisant les stéréotypes dynamiques. Il faut souligner que les particularités chimiques et biologiques des agents pathogènes et de l'organisme animal peuvent influencer la succession des réactions de l'inflammation, chronique et par conséquent la succession des réactions du stéréotype. Nous essayons de représenter à l'aide de notre hypothèse la modification du stéréotype.

Les modifications du stéréotype I sous l'action des divers traitements thérapeutiques. Les réactions qui constituent les anneaux du stéréotype I peuvent se modifier sous l'influence des agents chimiothérapeutiques, tels que les antibiotiques, les hormones corticoïdes etc. Quand l'action chimiothérapeutique est très précoce — par exemple lors de l'organisation de la microaltération — la seconde réaction du stéréotype, l'exsudation peut être supprimée. La conséquence de cet effet est la suppression de toutes les autres anneaux du stéréotype I, chaque réaction constituant le facteur causal de la réaction suivante. La suppression de certaines réactions peut être rencontré au cours du traitement aux antibiotiques et aux hormones corticoïdes dans le rhumatisme, la tuberculose etc. (stéréotype I a, du schéma ).

Prenons maintenant en considération un autre cas. L'action des agents chimiothérapeutiques peut être appliquée un peu plus tard, à la période de la réaction exsudative. Si elle est efficiente, elle peut supprimer la réaction nécrotique en déclanchant soit une réaction proliférative et la sclérose, soit après la réaction proliférative, une résorption de la

réaction inflammatoire. Dans ces deux circonstances, le troisième anneau du stéréotype, la nécrose, est supprimé sans supprimer les anneaux suivants du stéréotype. Il résulte que le second anneau du stéréotype entre en liaison avec le troisième anneau qui est formé par la réaction proliférative. Mais si l'influence de l'agent chimiothérapique est assez forte la réaction sclérotique finale est supprimée et remplacée par une nouvelle réaction, la résorption du processus inflammatoire. Ce processus devient évident dans la pneumonie tuberculeuse dans laquelle, sous l'influence des agents tuberculostatiques la réaction de nécrose est supprimée et remplacée soit par la sclérose soit par la résorption de l'inflammation (Canetti — 18; Eskenasy — 26, 27). Dans ce cas le stéréotype I prend l'aspect du stéréotype Ib du schéma

Parfois la nécrose ne peut être évitée. Mais les agents thérapeutiques influencent dans ce cas le processus de sclérose, qu'ils suppriment. Il s'ensuit un processus de résorption (stéréotype I c, du schéma ) (Eskenasy et Nicolesco — 28).

S t é r o t y p e II. Au cours des inflammations déterminées par des agents à pathogénéité réduite — ou par des germes virulents mais en petit nombre — on voit apparaître un second stéréotype beaucoup plus court constitué par les réactions suivantes:

(II) microaltération → prolifération résorption sclérose

Nous voyons que ce second stéréotype ressemble beaucoup au premier. On le rencontre dans les inflammations hyperplasiques nodulaires. Le second stéréotype n'a pas besoin, lui aussi, d'un excitant spécifique pour le déclencher. Un grand nombre d'agents pathogènes à faible virulence peuvent déclencher ce stéréotype. Les différences entre les effets microscopiques observés sont déterminées par les particularités de l'agent pathogène déterminant la réaction inflammatoire et par la nature des moyens de défense de l'organisme au moment de l'agression. Morphologiquement, les particularités de l'agent pathogène l'emportent sur les caractéristiques de la réaction locale. Nous pensons aux éléments histiocytaires, périvasculaires et des cellules non-différenciées du mésenchyme local. Les modules épithélioïdes peuvent être constitués par des polyblastes, des cellules épithélioïdes, des plasmocytes, des histiocytes etc. La réaction finale est parfois la sclérose, parfois la résorption. Les deux modalités peuvent se rencontrer dans l'évolution des nodules rhumatismaux, typhiques, dans le typhus exanthématique, la tuberculose, la brucellose, la tularémie etc. Il nous semble qu'on pourrait affirmer que le stéréotype II se déclanche également dans le cas des disséminations paucimicrobiennes au cours de l'évolution de plusieurs maladies infectieuses. Ces nodules sont le substratum morphologique des processus immunogènes (Fagraeus — 31; Rappoport — 63) et des nombreuses hyperplasies réticulaires lymphoganglionnaires, qui réalisent l'aspect »en ciel étoilé«. Les agents thérapeutiques modifient beaucoup moins ces réactions du stéréotype II. Leur action se manifeste par l'accélération et par la réduction de la durée des phases réactionnelles.

Le III-ème stéréotype morphofonctionnel résulte de la superposition du I-er stéréotype sur l'anneau principal du II-ème stéréotype. Le III-ème stéréotype a la structure suivante:

(III) microaltération	exsudation prolifération	nécrose	tissu de granulation	sclérose
-----------------------	-----------------------------	---------	-------------------------	----------

Le III-e stéréotype se rencontre fréquemment en pathologie. On le trouve dans les complications lésionnelles; dans les maladies infectieuses, dans la réactivation des vieilles lésions prolifératives tuberculeuses (Eskenasy et Nicolesco). Un peu modifié on le retrouve dans les inflammations déterminées par le SiO<sub>2</sub>, qui, au cours de sa dissolution, se transforme en acide silicique (Gye et Purdy — 36).

L'analyse des processus pathologiques au cours des récidives démontre que la dynamique du processus inflammatoire se modifie. Les réactions du stéréotype I se déroulent normalement. A un certain moment sur l'une de ces réactions se superpose une nouvelle reprise des réactions du même stéréotype. Par exemple, dans la fièvre typhoïde ou dans la tuberculose quand le processus inflammatoire est arrivé à un stade avancé de nécrose ou de granulose il se complique par l'apparition d'une nouvelle série de lésions exsudatives dans les réinfections, surinfections, états allergiques. L'action du milieu peut aussi intervenir en modifiant le déroulement des réactions stéréotypiques.

### III LE PROBLÈME DES STÉRÉOTYPES MORPHOFONCTIONNELS DES RÉFLEXES FONDAMENTAUX

Dans les chapitres antérieurs nous avons exposé les données biomorphologiques concernant l'évolution des stéréotypes du réflexe fondamental de défense antimicrobienne. Dans la seconde partie nous avons apporté des preuves à l'appui de la théorie de l'immunité conditionnée, c'est-à-dire de l'existence d'un composant nerviste de l'immunité humorale et tissulaire et du réglage de ce processus par l'écorce cérébrale. Nous avons discuté en même temps sur l'existence d'un stéréotype inflammatoire. Celui-ci se développerait sur le troisième anneau du stéréotype morphofonctionnel du mésenchyme des Vertébrés et surtout des Mammifères. Les stéréotypes inflammatoires seraient donc la continuation du stéréotype morphofonctionnel du réflexe de défense contre les germes pathogènes. Ils montreraient la variété des responses du tissu stromal (mésenchymateux) aux agents pathogènes.

Dans ce chapitre nous nous proposons de discuter le problème des stéréotypes morphofonctionnels des différents réflexes fondamentaux. Dans un travail antérieur de Mârza, Gh. Teleman et Mélanie Teleman (47) nous avons décrit l'existence d'un stéréotype morphofonctionnel au cours de la régénération de l'ovaire adulte des Mammifères. Dans ce cas, selon Evans et Swezy (29), la régénération ovarienne est provoquée normalement par la diminution du nombre des follicules ovariens en voie de maturation. Mârza et ses collaborateurs ont confirmé cette assertion par de nombreux exemples. En plus, nous avons montré que des facteurs très différents l'un de l'autre peuvent provoquer une réaction identique

tels que: l'ablation d'une partie de l'ovaire, ou la destruction pathologique des éléments folliculaires ovariens au cours du cancer génital. Dans tous ces cas, le premier effet est une atrésie massive de la masse des follicules ovariens, suivie de leurs régénération. Le phénomène de régénération se produit par le développement des nouveaux follicules ovariens à partir de l'épithélium ovarien, en suivant les mêmes phases qu'au cours de la période embryonnaire.

Le processus de la fécondation et de l'activation de l'embryogenèse, est produit normalement par le spermatozoïde de l'espèce respective qui agit à la manière d'un excitant conditionnel spécifique. Mais, au moins dans un certain nombre d'espèces, la fécondation et le développement embryonnaire peuvent être réalisés par les spermatozoïdes d'autres espèces, par des hématies nucléées ou par des facteurs physiques ou chimiques, complètement différents les uns des autres. C'est le cas des espèces parthénogéniques (Delage — 21; Loeb — 42; Wilson et Heilbrun — 79).

Un autre exemple de stéréotype morphofonctionnel est celui de l'ossification. Ce processus présente plusieurs variété: desmale, enchondrale ou hétérotopique. Mais, indépendamment du facteur déclanchant, le processus d'ossification poursuit les mêmes étapes, dès que la matrice fibrillaire et ostéoblastique vient de se constituer. (Sacerdotti, Frattin — 67; Lucinescu — 43; Repciuc — 65). Dans l'ossification enchondrale apparaît une étape cartilagineuse, nécessaire pour imprimer la direction du développement des systèmes Havers qui se forment au niveau des cartilages de conjugation.

La question qui se pose est si les stéréotypes morphofonctionnels peuvent s'encadrer dans la catégorie des stéréotypes dynamiques de I. P. Pavlov? Selon notre opinion, il existe des analogies et des différences entre les deux catégories de stéréotypes.

**A n a l o g i e s.** 1. Les stéréotypes dynamiques de même que ceux morphofonctionnels sont l'expression de l'activité réactionnelle de type supérieur, activité qui aux Mammifères s'élève au niveau le plus haut atteint chez les animaux.

2. Les deux catégories de stéréotypes sont constitués par un composant très stable et un autre mobile. Le composant stable, difficile à modifier, se transmet par l'hérédité sous cet aspect et a comme correspondant la partie non-conditionnée des réflexes fondamentaux. L'élément mobile présente au contraire une instabilité qui reconnaît les mêmes lois que celles qui dirigent les réflexes conditionnels. Si l'excitant conditionnel se repête plusieurs fois, le réflexe conditionnel devient plus stable (46). Si la répétition s'effectue pendant un grand nombre de générations, le réflexe conditionnel — l'expression supérieure du principe de la liaison temporaire — peut se transformer en liaison permanente, stable, en s'intégrant dans les réactions non-conditionnées du stéréotype. Un nouvel anneau s'est ainsi ajouté aux anneaux de l'ancien stéréotype.

3. Dans les deux catégories de stéréotypes les anneaux peuvent s'affaiblir et disparaître ou au contraire, des nouveaux anneaux peuvent s'ajouter au stéréotype ancien. Cette propriété démontre la possibilité de perfectionnement continu des stéréotypes dynamiques et morphofonctionnels. La suppression d'un anneau est la disparition des excitants conditionnels du milieu; la persistance renforce le réflexe et le perfec-

tionnement du stéréotype est dû à l'apparition des nouveaux excitants conditionnels liés organiquement aux anciens.

Differences. Le physiologiste élabore dans son laboratoire des stéréotypes purement fonctionnels. Il ne se préoccupe pas des modifications structurelles, qui d'ailleurs demanderaient des longues générations à s'établir. Les stéréotypes appelées par nous morphofonctionnels ont comme caractéristique la lenteur de leur élaboration; dans des conditions biologiques il faut des milliers de générations pour qu'ils se transforment en liaisons permanentes (respectivement en réflexes non-conditionnés). Les stéréotypes morphofonctionnels se forment au cours de la longue évolution des animaux et de l'hérédité.

Ces stéréotypes intéressent les fonctions autant que les structures. La stéréotypisation signifierait la persistance seulement des fonctions et des mécanismes les plus adéquates dans les conditions de vie et de l'évolution des espèces respectives. Nous pouvons supposer que la sélection a opéré entre les caractères et les fonctions adéquates et efficientes d'un côté, les caractères inadéquats et les fonctions inefficientes de l'autre côté. La formation de la partie non-conditionnée du stéréotype morphofonctionnel serait le résultat de la stabilisation, la consolidation et le perfectionnement des mécanismes efficaces par la persistance des conditions favorables au cours des très nombreuses générations.<sup>7</sup>

Les stéréotypes morphofonctionnels sont toujours utiles à l'espèce, tandis que les stéréotypes dynamiques peuvent parfois nuire à l'individu.

2. Les stéréotypes dynamiques, expérimentaux, présentent en général une complexité moindre que les stéréotypes morphofonctionnels. Ces derniers s'établissent lors de la phylogénie et sont au moins partiellement recapitulés au cours de l'ontogénie de l'espèce. L'élimination des réactions non-adéquates dans les nouvelles conditions de vie d'un nouvel ordre ou classe d'animaux s'effectuerait, dans les nouvelles conditions de vie, par la suppression des réactions inefficientes et la persistance de celles efficaces. La récapitulation ne serait pas identique au stéréotype ancien, mais elle serait plus courte ou plus longue selon les circonstances nouvelles, analogues ou différentes de celles de l'ancien milieu de vie.

3. Les stéréotypes expérimentaux sont rigides, en opposition avec les stéréotypes morphofonctionnels qui sont plastiques, assurant toujours la meilleure adaptation au milieu. Dans le cas des stéréotypes dynamiques l'excitant conditionnel qui déclanche la première réaction est toujours le même au point de vue quantitatif et qualitatif. Au contraire, le stéréotype morphofonctionnel acquiert une qualité nouvelle: il peut être déclenché non seulement par l'excitant conditionnel mais par toute une

<sup>7</sup> Dans l'école de I. P. Pavlov, à Koltouchy, on a réussi d'intensifier l'activité nerveuse supérieure chez les souris par sélection au cours de quelques générations.

William Mac Dougal (Conduite, sentiments, pensée des animaux, ed. F. Alcan, Paris, 1938) expose ses expériences sur 38 générations de souris blanches. Il a réussi aussi de constater que l'activité nerveuse supérieure s'accroît par sélection et hérédité. Par exemple, dans la première génération le problème donné aux souris a été résolu en moyenne après 114 essais. La 30-ème génération ont résolu le problème après 20 essais; la 37-ème génération en 13 $\frac{1}{2}$  essais; la 38-ème génération en 8 essais (page 112).

gamme d'autres excitants mêmes non-spécifiques, comme nous l'avons montré antérieurement (la parthénogenèse, le processus de l'ossification, la néoformation des follicules ovariens chez les Invertébrés et Vertébrés, le stéréotype des inflammations etc.). Les anciens caractères de ce stéréotype (tels que la mobilité des phagocytes et l'infiltration) se sont liés organiquement aux nouveaux caractères, représentés par les processus vasculo-conjonctives et prolifératifs qui apparaissent chez les Vertébrés, comme nous avons essayé de démontrer auparavant.

4. Les physiologistes ont actionné surtout sur les réactions initiales ou finales des stéréotypes dynamiques, en ajoutant ou en supprimant des anneaux. Le même processus peut se rencontrer dans la formation des stéréotypes morphofonctionnels. Mais, dans les stéréotypes morphofonctionnels les réactions (les anneaux) intermédiaires peuvent aussi être touchées. Nous en citerons quelques exemples:

a) — Rohr a étudié l'hématopoïèse de l'enfant et de l'adulte. Alice Brătianu, dans notre laboratoire, a confirmé les observations de Rohr: l'hématopoïèse de l'enfant normal apparaît comme un processus »complètement déroulé« et celle de l'adulte comme un processus »partiellement déroulé«. L'enfant avec son système nerveux central encore incomplètement développé au point de vue fonctionnel, présente dans sa moelle hématogène toute les phases de l'hématopoïèse, ainsi que le passage graduel d'une étape à l'autre. Le processus commence avec les cellules-souches non-différenciées, les petites cellules réticulolymphocytaires. Chez l'adulte, l'hématopoïèse commence avec les cellules demi-différenciées: l'érythroblaste II ou le myélocyte jeune. Les anneaux initiaux de l'hématopoïèse de l'enfant sont supprimés chez l'adulte. Le passage d'une phase à l'autre est plus brusque, le nombre des formes de passage diminue aussi. Rohr a démontré que chez l'adulte peuvent être supprimées les phases intermédiaires présentes chez l'enfant telles que l'érythroblaste II et même III. L'érythroblaste I peut sauter les phases II et III et donner des réticulocytes et celles-ci des hématies. Dans d'autres cas la suppression intéresse seulement l'érythroblaste III et le processus commence avec l'érythroblaste II. Donc, sauf les anneaux initiaux chez l'adulte peuvent être supprimés aussi les anneaux moyens du stéréotype morphofonctionnel de l'hématopoïèse, de l'enfant.

Au cours de la leucose aiguë nous assitons à la réapparition des réactions (anneaux) initiales; mais en échange sont supprimés les réactions (anneaux) finales, après une phase pendant laquelle sont supprimées les réactions intermédiaires (la phase appelée hyatus léucémique). Une nouvelle réaction apparaît dans ce cas. Il s'agit de la réaction proliférative, qui devient très différente de la prolifération normale, comme intensité et rythme.

Nous avons donné aussi d'autres exemples de modification des anneaux intermédiaires quand nous avons décrit le stéréotype de l'inflammation.

L'hématopoïèse et la succession des réactions inflammatoires stromales caractérisent les Vertébrés. Mais nous avons trouvé des modifications des anneaux d'un stéréotype morphofonctionnel, lors de l'évolution du milieu intérieur au cours de la phylogénèse. Chez les Coelenterés, le milieu intérieur — si l'on peut appeler ainsi — est représenté par le

système lacunaire. Chez les Invertébrés au système lacunaire s'ajoute un nouveau anneau: le coelome et la circulation polarisée par le cœur, les vaisseaux, la cavité générale et le système lacunaire. Mais avec le passage vers les Vertébrés, et même auparavant (chez les Insectes par exemple), le coelome est éliminé du circuit. Il est remplacé par un nouvel anneau, la circulation lymphatique qui s'intercale sur la circulation sanguine.

b) — L'inhibition d'un stéréotype. E. Repciuc et E. Aburel ont observé que le blocage du système réticulo-histocytaire à l'aide du bleu de trypan, peut produire l'inhibition de l'ostéogénèse hétérotopique après l'implantation d'une portion de muqueuse vésicale dans le mésenchyme. Si le blocage est précoce, l'inhibition est totale ou partielle: on obtient soit une ébauche cartilagineuse mais l'os ne se forme pas, soit même les cellules cartilagineuses ne se différencient pas. Mais si le blocage s'effectue 11 jours après l'implantation de la muqueuse vésicale, le blocage est inefficace; entre temps les réactions de l'ostéogénèse ont commencé et les cellules différencieront dans cet endroit ne réagissent plus au blocage.

On peut interpréter de la même manière l'extirpation des lésions précancéreuses. L'extirpation de cette réaction initiale du processus exercerait une action inhibitrice sur les autres réactions du processus de la cancérisation.

Les réactions décrites dans ce chapitre, interprétées par notre hypothèse de travail démontrent que l'application de la conception nerviste peut ouvrir des perspectives nouvelles non seulement à l'interprétation des phénomènes fonctionnels, mais aussi à l'interprétation des phénomènes biologiques et morphofonctionnels.

VASILE D. MÂRZA

## BIOLOGIJA VEZIVNOG TKIVA U PROCESU ODBRANE OD INFKECIJA

HIPOTEZA MORFOFUNKCIONALNIH STEREOTIPA

KRATAK SADRŽAJ

1. Dinamički stereotipi smatraju se, prema Pavlovijevoj koncepciji, reprezentantima, vjerovatno najvišeg, sloja nervne djelatnosti. Polazeći od ove pretpostavke, autor je izradio radnu hipotezu prema kojoj dinamični stereotipi povezani s osnovnim funkcijama žive materije kao što je to ishrana, razne forme zaštite, reprodukcija i orientacija u prostoru kod životinja mora da imaju ne samo fiziološki izraz nego takođe i morofunkcionalnu ekspresiju. One moraju da imaju, isto tako, i filogenetsku evoluciju. Ova, pač, mora da se reflektuje u postepenom rastu komplikovanosti prema nivou organizacije raznih organaka životinja. Pomoću

svoje radne hipoteze autor je pokušao da ustanovi stepene postepene organizacije u toku filogeneze jednog osnovnog refleksa životinja: odbrane od patoloških klica.

2. Prvi stepen se susreće kod protista i celenterata. Kod ovih — odbrana od klica i njihova razgradnja vrše se istim mehanizmima intracellularne razgradnje. Razgradnja se vrši u nutritivnim vakuolama kod protista, a u endodermičnim ćelijama kod celenterata.

3. Drugi stepen susreće se kod invertebriranih celomeja. Kod ovih — digestivna mukoza nastavlja da razgradije klice koje su unesene hranom. Ali najznačajniji put sastoji se u fagocitozi pomoću Mečnikovljevih fagocita. Mezenhim ovdje počinje da postaje glavni efektor antimikrobske odbrane (novi putevi). Stereotip antimikrobske odbrane ponaša se u ovome slučaju na tri razna lanca diferencijacija fagocitnih ćelija. Anastomozne ćelije mezenhima gube svoje anastomoze i transformiraju se u fagocite. To je prvi lanac. Drugi lanac sastoji se u prolasku fagocita u hemolimfatičnu cirkulaciju. Treći lanac sastoji se u fagocitozi na ovom nivou. Na analogan način razvija se i sekundarni mehanizam razgradnje — lize-klica pomoću epitela diferenciranih organa kod invertebrata.

4. Treći stepen se susreće kod vertebrata (koji su takođe celomeje). Kod ovih mezenhimih se razvija na način bujanja. Na unutrašnjosti mezenhimatoznog tkiva diferenciraju se formacije i organi sistema retikulohistiocitarnog (SRH). Ovaj posljednji postaje efektor antimikrobske odbrane kod vertebrata. Celularni elementi koji participiraju u ovoj funkciji mnogo su brojniji i kompleksniji nego kod invertebrata (naročito je to slučaj kod viših vertebrata). Na primjer, kod ovih u SRH se diferenciraju serije imunokompetentnih ćelija. Takođe antitijela rastu u svojoj kompleksnosti i raznolikosti. Stereotipi antimikrobske odbrane kod viših vertebrata nastaju putem starih lanaca (prva dva), kao i putem novih (posljednji lanci). Kao stare puteve mi nalazimo diferencijaciju imunokompetentnih ćelija na unutrašnjosti mezenhimatoznih formacija. Odavde leukocitarni elementi (monociti, limfociti i granulociti) prolaze u krvotok. Ali borba protiv klica odigrava se u mezenhimatoznoj stromi (novi put) odmah u početku i, samo ako virulencija klica nije znatno smanjena, one tada dospijevaju u krvotok. Štaviše, antitijela se javljaju i učestvuju u ovoj odbrani gotovo odmah poslije borbe koja se odigrava u stromi ili u mezenhimatoznim organima SRH i ovdje — kod vertebrata — klice koje prodiru u digestivni trakt bivaju takođe razorene. Štaviše, digestivne rese također su retikularne prirode. Ovdje se naročito diferenciraju limfociti i histiomonociti koji padajući u lumen probavnoga trakta pridonose smanjivanju virulencije klica.

5. Lanac stereotipa odbrane koji se nadovezuje kod vertebrata (stromalna reakcija) mogao bi se interpretirati kao novo efikasno sredstvo odbrane žlezdanog epitela. Ove su kod viših vertebrata mnogo diferencijalnije nego kod invertebrata i većina ih gubi sposobnost bakteriostaze i bakteriolize.

Autor je mišljenja da dinamični stereotipi imaju i morofunkcionalni izraz i filogenetsku evoluciju.

6. Autor ukaže da je čak i u slučaju inflamatornih procesa redoslijed reakcija uvek isti i da pokazuje stereotipni karakter. Ali u svakom slučaju, različne reakcije, zainteresovane ćelije i intenzitet procesa reakcije odigraće se zavisno od prodrlih klica, njihovog broja, otpora organizma itd. Terapeutskim sredstvima mi možemo da inhibiramo deklanširanje izvjesnih prstenova inflamatornog stereotipa.

7. Poređenje dinamičnih stereotipa koje su izgradili fiziolozi i bioloških morfofunkcionalnih stereotipa pokazuje veliku sličnost, ali takođe i razlike između njih. Prvi se deklanširaju samo jednim uslovnim uzrokovачem, a drugi mnogo; u slučajevima dinamičkih stereotipa ovi pokazuju izvjesnu rigidnost, dok su morfofunkcionalni stereotipi, biološki, mnogo kompleksniji i imaju sposobnost da dodaju, ili eliminišu, ne samo početni lanac i finalni, nego takođe mogu da eliminišu i promijene intermedijарne lance, što dosada nije uspjelo da se učini sa dinamičnim stereotipima. Modifikacija inflamatornih stereotipa je dokaz za ovo.

8. Autor je izložio rad svojih saradnika koji su takođe izučavali problem kondicionalnog imuniteta, problem koji je protivvrječan i na polju samih neurofiziologa. Pri tom je dokazana realnost kondicionalnog imuniteta, u najmanju ruku za izvjesne partie procesa diferencijacije serija imunokompetentnih ćelija u organima SRH.

Uslovni imunitet proizlazi iz radne hipoteze autorove o dinamičnim stereotipima imuniteta a ovi imaju mnogo crta morfofunkcionalnih stereotipa antimikrobske odbrane. Na osnovu autorovih iskustava proizlazi da nervni sistem upravlja reakcijama proliferacije i diferencijacije ćelija isto tako kao i prelaskom u krv antitijela koja stvaraju serije imunokompetentnih organa SRH.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ado A. D.: Invățătura lui I. P. Pavlov și imunologia modernă. E. S. P. L. S. București, 1953, p. 138.
2. Ado A. D., Ishimova L. M., Medunicin N. Y.: Ma Bao Li et Kha-Chiu Tsao. On the nervous and humoral regulation of antibody formation. »Mechanism of Antibody Formation«, Prague, 1962. Publishing House of the Tsekoslovak Akademy of Sciences.
3. Askonas B. A., White R. G.: Sites of antibody production in the guinea pig. Brit. J. Exptl. Path. 1956, 37, p. 61—76.
4. Balan Marioara, Gheorghiu Toni: Răspunsul morfocitologic al limfoganglionului mezenteric în cursul reflexului condiționat imunobiologic (sous presse).
5. Balan Marioara, Gheorghiu Toni: Reacțiile splinei în cursul reflexului condiționat imunobiologic. (sous presse).
6. Barbărăsă Cecilia, Oprisor Maria, Ispas Mihai: Răspunsul morfocitologic al limfoganglionului axilar în cursul reflexului condiționat imunobiologic. (sous presse).

7. Benetato G.r.: Le mécanisme nerveux central de la réaction leucocytaire et phagocytaire. *Journal de physiologie*, 1955, 2, p. 391.
8. Benetato G.r., Baciu J.: Rolul scoarței în activitatea sistemului fagocitar mobil și mobilizarea anticorpilor. *Studii și Cerc. Șt. Ac. R. P. R.*, 1952, III, p. 266.
9. Berezhnaya N. M.: *Osnovi imuniteta*, 1956.
10. Berezhnaya N. M.: On some non specific mechanisms accompanying antibody formation. Dans »Mechanisms of antibody formation«. Prague, 1962.
11. Berman L.: The immunologically competent cell system. *Blood*, 1963, XXI, 2, p. 246.
12. Brachet A., Dalcq A., Gérard P.: *Traité d'embryologie des vertébrés*. Ed. Masson Paris, 1935.
13. Brătișanu Alice, Teodoru Ana: Modificările citologice ale limfoganglionului inghinal de la şobolanul alb în cursul răspunsului imuno-logic secundar. (sous presse).
14. Braunschweier H.: Die Plasmazelle. Dans »Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen«. G. Thieme, Stuttgart, 1959, p. 284—298.
15. Brien P.: Embranch. des Tuniciers. *Traité de Zoologie*, P. P. Grassé. Ed. Masson, Paris, 1948, XI, p.
16. Brücher H.: Die Monocyten. Dans »Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen«, p. 96—117.
17. Burnet F. M.: The new approach to immunology. *New Engl. J. of Medicine*, 1961, V. 246, 1, p. 24.
18. Canetti G.: Amer. Rev. Tuberc. 1956, vol. 74, nr. 2, p. 13.
19. Cernuh A. M.: In »Zabolevanie, lecenie i víztorovlenie«. Izd. A. M. N., Moscova, 1952.
20. Dale H.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1950, vol. 50, p. 1017.
21. Delage Y., Goldsmith M.: La parthénogenèse naturelle et expérimentale. Ed. Flammarion, Paris, 1913.
22. Dimitriu Carmen: Răspunsul morfocitologic al limfoganglionului cervical în cursul reflexului condiționat imunobiologic. (sous presse).
23. Djumahadze A. P., Djeiranișvili A. I. Dosicev I.: Rolul reflexelor condiționate în elaborarea anticorpilor.
24. Dolin A. O., Krilov V. N., Lukianenko V. I., Flerov B. A.: Noviye eksperimentalniye danniye po uslovno reflectornomu bospromizvedeniu i podalenuiimunnih i allergiceskikh reakций. *Jurnal V. n. 1960, d. V. X*, nr. 6, p. 832—841.
25. Ehrlich E. W., Drabkin L. D., David M. D., Forman C.: Nucleic acids and the production of antibody by plasmacells. *J. exp. med.*, 1959, V. 20, p. 157.
26. Eskenasy Al.: *Fiziologia*, 1957, nr. 3, p. 256.
27. Eskenasy Al.: *Fiziologia*, 1961, nr. 6, p. 541.
28. Eskenasy Al., Nicolescu P.: Probleme de tuberzuloză, 1962, vol. III, p. 39.
29. Evans H. M., Swezy O.: Mem. of the Univ. of California, 1931, vol. 9, 3, p. 119—185.
30. Fagraeus A.: *Acta med. scand.* 1948, suppl. 204.

31. Fagraeus A.: Acta haemat., 1958, V. 20, p. 1.
32. Fichtelius K. E.: Neuere Untersuchungen zum Verstandnis der Lymphocytenfunktion. Schw. Med. Wschr. 1961, 4, p. 1181—1186.
33. Frankstein S. I.: Reflexele organului lezat. E. S. P. L. S. Bucureşti, 1954.
34. Fresen O.: In. Reticuloendothelial structure and function. J. Heller, ed. Ronald Press. N. Y. 1960, p. 1—23.
35. Gardner L. V.: Amer. Rev. Tuberc. 1934, V. 29, p. 1.
36. Gye W. E., Purdy W. Y.: Brit. j. exptl. Path., 1924, V. 5, p. 238.
37. Huebschmann P., Arnold P.: Virchows Arch. path. Anat., 1924, V. 249, nr. 2, p. 165.
38. Igonin A. M.: Celulele plasmatice. Arhiv patologhii. 1962, V. 24, p. 31.
39. Ilienko V. I., Kovaleva S. A.: Ob uslovno reflectornoi reguliații reakției imuniteta. Jurn. microb., epid., i imunobiol., 1960, nr. 7, p. 108—113.
40. La Via M., Fitch W., Gunderson H., Wissler W.: The relation of antibody formation to reticuloendothelial structure and function. Dans »Reticuloendothelial structure and function«. J. Heller ed. Ronald Press N. Y., 1960, p. 45—65.
41. Lennert K.: Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Austrich. Springer Berlin, 1961, p. 1—141.
42. Loeb J.: La fécondation biochimique. Ed. Flammarion. Paris, 1911.
43. Lucinescu E., Cavalli G. F.: Arch. ital. Chir. 1936, v. 42, p. 581.
44. Lukianenko V. I.: Problema reglării reflex-condiționate a reacțiilor imunobiologice. Analele româno-sovietice, Biologie, 1961, nr. 6, p. 93.
45. Marshall A. H.: An outline of the cytology and pathology of the reticular tissue. Ed. Oliver and Boyd London, 1956, p. 56, 91—130.
46. Mărza V. D.: Relațiile dintre vechi și nou în cursul evoluției filogenetice și ontogenetice a animalelor. a) — St. și Cerc. St. Acad. R. P. R. Filiala Iași, Medicină, 1959. Fasc. 1, p. 2—30. b) — Morfologia normală și patologică, 1960, nr. 1.
47. Mărza V. D., Teleman Gh., Melania Teleman: Problema regenerării ovarului adult și aspectele sale microscopice. Rev. Med. Chir. Iași, 1959, nr. 4, p. 953—966.
48. Mărza V. D., Repciuc E., Eskenasy A.I.: Biomorfologia ţesutului conjunctiv în procesele de apărare antiinfecțioasă. Ipoteza stereotipurilor morfofuncționale. Morfologia normală și patologică, 1962, nr. 4, p. 337—361.
49. Mărza V. D., Eskenasy A.I.: Teoria lui A. A. Maximov asupra rezervei mezenchimale la mamiferele adulte. Revista de Citológia a Acad. R. P. R. 1964, nr. 1, p. 1.
50. Mărza—Volosievici Lucia, Balan Marioara, Dimitriu Carmen, Gheorghiu Toni, Barbărasă Cecilia: Tipurile de sistem nervos la şobolani. (sous presse).
51. Mărza—Volosievici Lucia, Balan Marioara, Dimitriu Carmen, Gheorghiu Toni, Barbărasă Cecilia, Foișor Paraschiva, Dombrovski Claudia: Caracteristicile reacției serologice reflexcondiționate în raport cu tipul de sistem nervos la şobolani. (sous presse).
52. Maximov A. A.: J. infect. Dis. 1924, V. 34, p. 549.

53. Mc Gregor D., Gowans J.: The antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct. *J. exper. Path.* 1963, V. 117, nr. 2, p. 303—320.
54. Mc Master Ph.: Antibody formation. Dans »The Cell« J. Brachet A. Mirsky ed. Academic Press London, 1961, vol. V, part. 2, pag. 325—391.
55. Mecinikov I. I.: Opere alese de biologie. Ed. Acad. R. P. R. Bucureşti, 1950.
56. Menkin V.: Dynamic of inflammation Ed. MacMillan Comp. N. Y. 1940.
57. Metalnikov S., Chorine V.: Les réflexes conditionnels et la formule leucocytaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1929, Nr. 1, p. 17.
58. Metalnikov S., Chorine V.: *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1929. Nr. 3, p. 672.
59. Monaenkov A. M.: *J. M. E. I.* 1954, nr. 11, p. 107.
60. Niculescu Marioara, Bogdan Fl., Ispas M., Maria Macovei: Modificările adenogramei în răspunsul imunologic secundar elaborat prin metoda reflexelor condiționale. (sous presse).
61. Niculescu Marioara, Oprisor Maria, Bogdan Fl., Maria Macovei: Reacțiile hemocmedulei în cursul imunizării și a elaborării pe cale reflex-condiționată a anticorpilor antitifoparatifici la șobolani. (sous presse).
62. Pavlov I. P.: Opere alese. Ed. Acad. R. P. R., 1952, ed. II-a.
63. Rapaport I. L.: Arh. Patol. 1957, nr. 2, p. 3.
64. Rapaport I. L.: Principiile imunomorfologiei experimentale și clinice. *Vest. Acad. Med. Nauk.* 1963, nr. 7, p. 3.
65. Repciuc E.: Lucrările sesiunii științifice. Secția șt. med. Acad. R. P. R., 1954, p. 633.
66. Robineaux R., Pinet J.: An in vitro study of some mechanism of antigen uptake by cells. Symposium Ciba »Cellular Immunity«, 1960, pag. 5—45.
67. Sacerdotti L., Frattin G.: *Virchows Arch. path. Anat.* 1902, vol. 168, p. 431.
68. Schade H.: Die Molekularpathologie der Entzündung. Steinkopff Verlag, Leipzig, 1935.
69. Selye H.: The mechanism of inflammation. Montreal Univ. 1953.
70. Smidt G. A.: Embriologia animalelor. Ed. agrosilvică, Bucureşti, 1955.
71. Smirnova M. F., Iarcenko T. F., Nekrasевич N. I.: »Contribuții la studiul posibilității de elaborare a anticorpilor la iepuri prin metoda reflexelor condiționate. Probleme de microbiologie, 1959, nr. 1, p. 62.
72. Sorokin E.: The cellular uptake of antigens and their intracellular fate. Dans »Mechanisms of Antibody Formation«, Prague, 1962.
73. Speranski A. D.: Baze experimentale pentru teoria medicinei. Editura de Stat Bucureşti, 1949.
74. Stavitsky A.: In vitro studies of the antibody response. Advances in Immunology. Academic Press N. J. 1961, vol. I, p. 211—255.
75. Strukov A. J.: Morfologia generală a proceselor imunologice în experiență și clinică. *Vest. Acad. Med. Nauk SSSR*, 1963, Nr. 11, p. 13.
76. Strutovskaja A. A.: *Jurnal v. n. d.*, 1953, III, p. 2.

77. Taliaferro W. H., Taliaferro Lucy Graves: Aminoacid incorporation into precipitin at different stages in the secondary response to bovine serum albumin. J. Inf. dis. 1957, V. 101, p. 252—273.
78. Weygle W. O.: Secondary and nonspecific anamnestic responses. Mechanism of antibody formation. Prague, 1962, pag. 283—295.
79. Wilson W. L., Heilbrunn L. V.: Biol. Bull., 1951, vol. 103, p. 139.
80. Zdrodovsky P. F.: Bazele celulare și reglarea neurohormonală a imunogenezei. Analele Româno-Sovietice, Medicină. 1961, Nr. 5, p. 39.
81. Zilber L. A.: Bazele imunologiei. Ed. medicală București, 1959, p. 396—410.

