

616.013.3

П 20

Патогенез
аллергических
процессов
в эксперименте
и клинике

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Патогенез аллергических процессов в эксперименте и клинике

Под редакцией

А. М. Чернуха, В. И. Пыцкого



Москва • Медицина • 1979

616.013.3

И 20

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ ПРЕЗИДИУМА АМН СССР

52.5

УДК 616-056.43-092

АХВ.Р.

152.899 0

ИНУ №

7027

Патогенез аллергических процессов в эксперименте и клинике/Под ред.
А. М. Чернуха и В. И. Пыцкого: АМН СССР.— М.: Медицина, 1979.—
344 с., ил.

Книга посвящена важнейшим вопросам патогенеза экспериментальных
аллергических процессов и аллергических заболеваний у людей. Разобраны
вопросы влияния отдельных зон гипоталамуса на иммунные реакции; дана
характеристика типам иммунологических механизмов повреждения тканей и
с их учетом изложены методы специфической диагностики. Описано участие
Т- и В-лимфоцитов и особой кортизолрезистентной популяции лимфоцитов.
Представлены современные данные по биохимическим механизмам высвобож-
дения медиаторов аллергических реакций и обобщены некоторые закономерно-
сти обменных нарушений в организме. Особое внимание уделено бронхиальной
астме, дифференциальной диагностике ее форм и функциональному состоя-
нию органов дыхания, роли преастматических состояний в ее развитии.

Книга написана теоретиками и клиницистами, работающими в области
аллергологии. Она представит интерес для аллергологов, иммунологов, патофи-
зиологов и врачей, интересующихся проблемами аллергологии.

В книге 54 рисунка, 63 табл., библиография дана по главам.

615.38

БИБЛИОТЕКА
Государственного
медицинского института
им. А.М. Чернуха

The Pathogenesis of Allergic Processes in Experiment and in Clinics. Ed.
by A. M. Chernukh and V. I. Pytskii. M.: Meditsina, 1979, 344 pp., ill.

The book touches upon the most important problems of the pathogenesis
of experimental allergic processes and allergic diseases in man. The influence
of some regions of the hypothalamus on the immune reactions is analysed, types
of immunologic mechanisms of tissue damage are characterized, and on
their basis, an account of the methods of specific diagnostic is given. The par-
ticipation of T and B lymphocytes and special cortisolresistant population of
lymphocytes is described. Contemporary data on biochemical mechanisms of
the liberation of mediators of allergic reaction are touched upon and some
regularities of metabolic disorders in organisms are generalized. Special atten-
tion is given to bronchial asthma, to the differential diagnostic of its forms
and functional state of the respiratory organs, to the role of preasthmatic sta-
tes in its development. The book is written by theorist and clinics working in
allergology. The book might present interest to allergologists, immunologists,
pathophysiologists and practitioners, taking an interest in the problems of aller-
gology.

П 50500—365
039(01)—79 351—79.4106000000

© Издательство «Медицина» Москва 1979



А. Д. Адо

АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ АДО
(к 70-летию со дня рождения)

Имя Андрея Дмитриевича Адо — академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки, заведующего кафедрой патологической физиологии II МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова и Научно-исследовательской аллергологической лабораторией АМН СССР хорошо известно медицинской общественности нашей страны и за рубежом как крупнейшего патофизиолога и аллерголога. Много-сторонне образованный ученый и блестящий педагог А. Д. Адо возглавляет одну из ведущих патофизиологических школ Советского Союза и является одним из создателей отечественной клинической и экспериментальной аллергологии.

Окончив в 1931 г. медицинский факультет Казанского университета, А. Д. Адо уже в своих первых работах показал особенности воспалительного процесса в зависимости от реактивности организма. Работы, в которых обобщены результаты исследований окислительных процессов, импеданса, кислотно-щелочного состояния при разных формах воспаления, опубликованы в отечественных и зарубежных журналах, в которых показаны существенные отличия аллергических воспалений по физико-химическим показателям. В 1935 г. Андрею Дмитриевичу была присвоена степень кандидата медицинских наук после защиты диссертации на тему «О заряде лейкоцитов в воспаленной ткани», а уже в 1938 г. он защитил в качестве докторской диссертации монографию на тему «Материалы к учению о гиперергическом воспалении Артюса». Эта монография получила блестящие отзывы академиков А. И. Абrikосова, А. А. Богомольца, А. В. Леонтовича и др. и стала настольной книгой для любого специалиста, занимающегося изучением воспаления.

В 1938 г. А. Д. Адо возглавил кафедру патологической физиологии Казанского медицинского института. В дальнейшем как в своих трудах, так и в исследованиях своих многочисленных учеников А. Д. Адо продолжает творчески развивать научное направление, заложенное в Казани его учителем академиком Н. Н. Сиротининым. Вопросы воспаления, реактивности, аллер-

гии и патогенеза инфекционных болезней стали предметом постоянного внимания А. Д. Адо в течение всей его последующей творческой деятельности. Андреем Дмитриевичем опубликовано по перечисленным проблемам 10 монографий, среди них такие фундаментальные труды, как «Общая аллергология» (1971, 1978), «Частная аллергология» (1976), «Патофизиология фагоцитов» (1959), «Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы» (1952) и др., в периодической печати опубликовано более 400 статей, более 50 из них на иностранных языках.

Более 40 лет руководит Андрей Дмитриевич Адо различными научными коллективами (кафедрами, научными лабораториями). За это время под его руководством выполнено около 200 диссертаций, из них 50 — докторских, и вокруг Андрея Дмитриевича сформировалась самая крупная творческая научная школа патофизиологов и аллергологов нашей страны.

В становлении научной школы академика А. Д. Адо можно выделить два периода: казанский (с 1938 по 1952 г.) и московский — с 1952 г. и по настоящее время.

Оригинальными направлениями исследований казанского периода являются изучение функций клеточных мембран на примере аллергической альтерации эритроцитов, механизмов аллергических реакций гладкомышечных органов, роли нервной системы в механизме аллергических реакций.

Работы Андрея Дмитриевича и его учеников о формах участия нервной системы в механизмах аллергических реакций создали новое оригинальное направление в аллергологии, получившее в дальнейшем широкое развитие в нашей стране и за рубежом. А. Д. Адо и его учениками (Ерзин М. А., Ишимова Л. М. и др.) впервые было показано, что аллергены как макромолекулярные раздражители существенно влияют на функции хеморецепторов кровеносных сосудов, на центры ствола мозга, среднего мозга и коры больших полушарий. Были получены новые сведения о роли вегетативной нервной системы в механизме аллергических реакций сердца, желчного пузыря, кишечника и других органов и систем. Основные итоги этих работ были объединены в книге «Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы» (1952), переведенной на ряд иностранных языков.

Следующим оригинальным направлением исследований, начатым в казанский период деятельности А. Д. Адо, является изучение роли медиаторов (биологически активных веществ) в механизме аллергических реакций. Еще в 40-х годах Андреем Дмитриевичем была показана несостоятельность представлений

о гистамине как о единственном промежуточном звене аллергических реакций и анафилактического сокращения гладкомышечных органов. М. И. Ундрицов, И. А. Массино и другие авторы, исследовавшие холинергические процессы при аллергии, показали значение ацетилхолинэстеразной системы в реализации аллергической альтерации гладкомышечных и других органов. Л. М. Ишимова изучала значение серотонина, медленно реагирующего вещества (МРВ-А) и других медиаторов. И только много лет спустя «полиергическая гипотеза» механизма аллергических реакций немедленного типа, выдвинутая А. Д. Адо в 40-х годах, была полностью подтверждена работами ряда советских и зарубежных аллергологов.

Следует подчеркнуть значительный вклад А. Д. Адо и его школы в формирование представлений о роли надпочечников и ряда его гормонов в механизмах развития различных типов аллергических процессов. Исследования по этой проблеме были начаты еще в Казани с изучения влияния сывороточных антигенов на хеморецепторы надпочечников. Оказалось, что в надпочечниках имеются рецепторы, чувствительные к адреналину, и что при анафилактической реакции чувствительность их к адреналину угнетается. С другой стороны, надпочечники оказались и эфферентным звеном синокаротидного рефлекса. Л. М. Ишиловой и Т. Б. Толпеговой было показано, что воздействие специфического аллергена на изолированный от кровотока каротидный синус сенсibilизированных животных вызывало рефлекторный выброс адреналина, что является защитной реакцией. Однако его действие не всегда реализуется, и следовательно эта защитная реакция не всегда завершается полным физиологическим эффектом.

Позднее (уже в московский период) были получены новые материалы, подтверждающие, что гипофизарно-надпочечниковая система является одним из важнейших эффекторных путей, регулирующих устойчивость животных при аллергических повреждениях. С 1960 г. начался новый этап в изучении молекулярных механизмов участия кортикостероидов в развитии аллергических процессов. Было установлено, что реакция аллерген — антитело, происходящая в ткани надпочечников, блокирует биосинтез кортизола, угнетая активность 17 α -гидроксилазы (Пыцкий В. И. и его ученики). Обобщение результатов этого этапа исследований позволило В. И. Пыцкому сформулировать гипотезу о кортикостероидной недостаточности при аллергических процессах, которая может быть не только надпочечникового происхождения, что было известно и ранее, но и вненадпочечникового. В настоящее время продолжается дальнейшее исследова-

ние роли кортикостероидов, и полученные в последнее время результаты в этой области представлены в работе В. И. Пыцкого, посвященной исследованию кинетики и свойств кортизолрезистентной популяции лимфоцитов.

Одной из узловых проблем, вокруг которой развернулись многочисленные исследования школы А. Д. Адо, были вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. Благодаря исследованиям А. Д. Адо и его учеников (Свердлов Ю. С., Ишимова Л. М., Михайлов В. В. и мн. др.) можно считать твердо установленным, что как небактериальные (сыворотки, белки), так и бактериальные антигены (микробы и их токсины) и вирусы при воздействии на различные отделы нервной системы (рецепторы, центры, проводники) являются раздражителями, изменяющими физиологическое состояние тех структур, с которыми они соприкасаются. Но бактериальные антигены в организме с неизменной иммунологической реактивностью при первичном контакте с чувствительными нервными окончаниями не являются сильными раздражителями и не вызывают рефлексов, которые могли бы иметь существенное значение в патогенезе инфекционного процесса.

Никаких специфических, качественно особенных форм импульсации в нервных проводниках при воздействии микробов на нервные рецепторы установить не удается. Таким образом, инфекционный процесс не начинается по типу рефлекса. Но на фоне измененной реактивности организма по ходу развития инфекции возбудимость как рецепторов, так и нервных клеток к микробу-возбудителю существенно меняется. В результате этого могут возникать различные рефлекторные изменения функций многих органов и систем — кровообращения, дыхания и др., — имеющие значение в дальнейшем течении инфекционного процесса.

Среди исследований, посвященных патогенезу инфекционного процесса, особое место занимают работы по изучению механизмов патогенного действия нейротоксинов (столбнячного, дифтерийного, ботулинического), а также некоторых нейротропных вирусов (полиомиелит, грипп, герпес). Электрофизиологические исследования показали, что наиболее ранимыми при ботулинической интоксикации являются мотонейроны спинного мозга, далее следуют вставочные нейроны, стволы чувствительных и двигательных нервов, и менее всего поражаются рецепторы кожи и мышц. Аналогичные отношения были показаны также при изучении действия дифтерийного и ботулинического токсинов на рефлекторную регуляцию дыхательных движений (Абросимов В. Н.). Наиболее ранимым объектом при этом оказались ре-

тикулярная формация (сетчатое образование)¹ и дыхательный центр продолговатого мозга.

А. Д. Адо и его ученики впервые исследовали действие столбнячного токсина на пресинаптическое торможение спинальных рефлексов (Свердлов Ю. С., Ерзина Г. А. и др.). Было показано, что в процессе развития столбнячной интоксикации параллельно с угнетением различных видов постсинаптического торможения спинальных нейронов постепенно происходит полное угнетение также и пресинаптического торможения моносинаптических рефлексов, которые играют важную роль в тонических рефлексах растяжения скелетных мышц. Результаты этих исследований позволили дать экспериментально обоснованную критику тех представлений о природе пресинаптического торможения, которые были развиты Экклсом и его сотрудниками.

При изучении аллергенных свойств нейровирусов А. Д. Адо и его ученики (Канчурин А. Х. и др.) открыли новый класс антигенов, образующихся в нервной клетке при инфекции нейровирусами (фиксированный вирус бешенства, вирусы энцефалита и полиомиелита и др.). Эти антигены были названы «промежуточными», а их открытие, сформулированное в виде учения о «вирусиндуцированных» антигенах в системе вирус — клетка, получило в настоящее время общее признание. Существование этих антигенов показано в опухолевых клетках, клетках тканевых культур, инфицированных миксовирусами, вирусом гриппа и др.

Начиная с 60-х годов дальнейшие исследования А. Д. Адо развивались в области экспериментальной и клинической аллергологии. По инициативе Андрея Дмитриевича в 1961 г. в составе АМН СССР была организована Научно-исследовательская аллергологическая лаборатория (НИАЛ АМН СССР), которая в короткое время стала Всесоюзным центром аллергологических исследований и аллергологической службы в нашей стране. Эта работа начиналась почти на пустом месте — не известна была заболеваемость аллергическими болезнями в нашей стране, их распространенность в различных регионах, не применялись современные методы диагностики, профилактики и терапии аллергических заболеваний, известные за рубежом. Под руководством А. Д. Адо развернута громадная работа по изучению заболеваемости аллергическими болезнями во многих регионах нашей страны, в различных климато-географических зонах (высокогорье, морские побережья, центральные районы СССР и др.).

¹ В скобках приведены названия структур и клеток по Международным анатомической и гистологической номенклатурам.

Были организованы специальные экспедиции сотрудников НИИАЛ, появились первые медико-географические описания заболеваемости бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями.

Для изучения аллергии необходимы были аллергены. Их не было в то время в нашей стране. Под руководством А. Д. Адо были разработаны технические условия для производства многих важнейших аллергенов различных групп (пыльцевые, пылевые, бактериальные, пищевые и др.). В настоящее время развернуто производство более 60 видов аллергенов в системе Главного управления сывороток и вакцин Министерства здравоохранения СССР. Аллергены внедрены в практику специализированной аллергологической помощи населению нашей страны.

Большое внимание уделяет в настоящее время Андрей Дмитриевич проблеме бронхиальной астмы. Понимание бронхиальной астмы как большого семейства болезней с различной этиологией и патогенезом помогает различать индивидуальные особенности течения этого тяжелого заболевания. А. Д. Адо совместно с П. К. Булатовым разработали клинико-физиологическую классификацию форм и стадий бронхиальной астмы. Дальнейшее совершенствование этой классификации привело к выделению специальных форм в виде сенной астмы, пылевой астмы, клещевой астмы и др. Каждая из выделенных форм имеет свои особенности нарушения внешнего дыхания. Особое внимание Андрея Дмитриевича привлекает в настоящее время астма, в этиологии которой имеют значение бактерии рода *нейссерия*. Оказалось, что эти бактерии обладают очень сильными сенсибилизирующими свойствами, которые можно выявить при изучении как в эксперименте, так и в клинике. При использовании вакцин из *нейссерий* обнаружен во многих случаях положительный профилактический и терапевтический эффект. А. Д. Адо пропагандирует проведение широких комплексов профилактических мероприятий, диспансеризации больных хроническими неспецифическими болезнями легких, особенно больных в стадии преастмы.

По инициативе А. Д. Адо во многих городах Советского Союза открыты аллергологические кабинеты, в которых проводят работу по диагностике, лечению и профилактике аллергических заболеваний.

А. Д. Адо был также инициатором организации кафедр аллергологии при институтах усовершенствования врачей. Первая специализированная кафедра клинической аллергологии была организована в Казанском ГИДУВе и возглавляет ее ученица Андрея Дмитриевича — профессор Т. Б. Толпегина. В настоящее время такие кафедры есть в Москве, Тбилиси.

Необходимо также особо отметить большую идеологическую работу, а также разработку философских проблем медицины, проводимую А. Д. Адо в течение всей его научно-педагогической деятельности. Он многократно выступал и выступает в периодической печати, на различных семинарах и конференциях, дискуссиях с принципиальной критикой различного рода извращений, вульгаризаций марксистского учения в медицинской и биологической науках. В своих публикациях, философских сборниках, вышедших под его редакцией, Андрей Дмитриевич подвергает справедливой и резкой критике всевозможные субъективно-идеалистические направления, бытующие в современной зарубежной медицине.

Андрей Дмитриевич уделяет особое внимание подготовке научных кадров, кадров практических врачей, воспитанию и обучению студентов. Блестящий педагогический талант Андрея Дмитриевича, его изумительное лекторское мастерство оставляют глубокое впечатление у слушателей. Под редакцией А. Д. Адо и с его участием создано несколько руководств по патологической физиологии, учебник и практикум, изданы учебные таблицы и диапозитивы по общей и частной патофизиологии, созданы цветные и озвученные учебные фильмы: «Аллергия», «Аутоаллергия», «Поллинозы», «Бронхиальная астма».

Академик АМН СССР А. Д. Адо выполняет и большую общественную работу: он был председателем Всесоюзного общества патофизиологов, редактором II тома многотомного руководства по патофизиологии, председателем проблемной комиссии по проблеме «Аллергия», является редактором журнала «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины». Он был депутатом Верховного Совета РСФСР двух созывов и депутатом Казанского городского Совета трех созывов. В течение 10 лет А. Д. Адо возглавлял медицинский научно-методологический совет Всесоюзного общества «Знание» и являлся членом Президиума его Правления.

А. Д. Адо — член Бюро отделения медико-биологических наук АМН СССР многих созывов, член Президиума Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения СССР, редактор отдела «Аллергология» в Большой медицинской энциклопедии и соредатор отделов патофизиологии и философии медицины.

Работы А. Д. Адо хорошо известны за пределами нашей страны. Он является почетным членом Французского и Германского аллергологических обществ, действительным членом Международного общества «Интерастма», член редакции журналов «Аллергология и иммунология» (ГДР и ФРГ), «Clinica Europea» (Италия), «Аллергология и иммунология» (Испания). Чехосло-

вацкое общество имени Пуркинье, Болгарское общество аллергологов и Объединение венгерских медицинских обществ избрали А. Д. Адо своим почетным членом.

В лице Андрея Дмитриевича Адо успешно сочетаются крупнейший ученый — патофизиолог и аллерголог, основоположник нового и оригинального направления в аллергологии в масштабе мировой науки и коммунист — убежденный пропагандист идей марксизма-ленинизма, активный строитель коммунизма, воспитавший тысячи молодых врачей.

Партия и правительство высоко оценили деятельность Андрея Дмитриевича Адо — он награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, «Знак Почета» и медалями.

Свое 70-летие Андрей Дмитриевич встречает в полном расцвете творческих сил. Друзья, ученики и последователи Андрея Дмитриевича желают ему еще долгие годы столь же плодотворно и с таким же упорством и настойчивостью вести поиски в избранной им отрасли науки.

—ЧАСТЬ I—

Механизмы экспериментальных аллергических процессов



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТЛ	—	бласттрансформация лимфоцитов
ДТК	—	дегрануляция тучных клеток
МРВ-А	—	медленно реагирующее вещество анафилаксии
ПКА	—	пассивная кожная анафилаксия
ППН	—	показатель повреждения нейтрофилов
РАСТ (RAST)	—	радиоаллергосорбентный тест
РДБ	—	реакция дегрануляции базофилов
РСК	—	реакция связывания комплемента
РПГА	—	реакция пассивной гемагглютинации
РТМ	—	реакция торможения миграции
ФГА	—	фитогемагглютинин
PNU	—	protein nitrogen units
RIST	—	радиоиммуносорбентный тест

О СИСТЕМНОМ ПОДХОДЕ К ИЗУЧЕНИЮ МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ

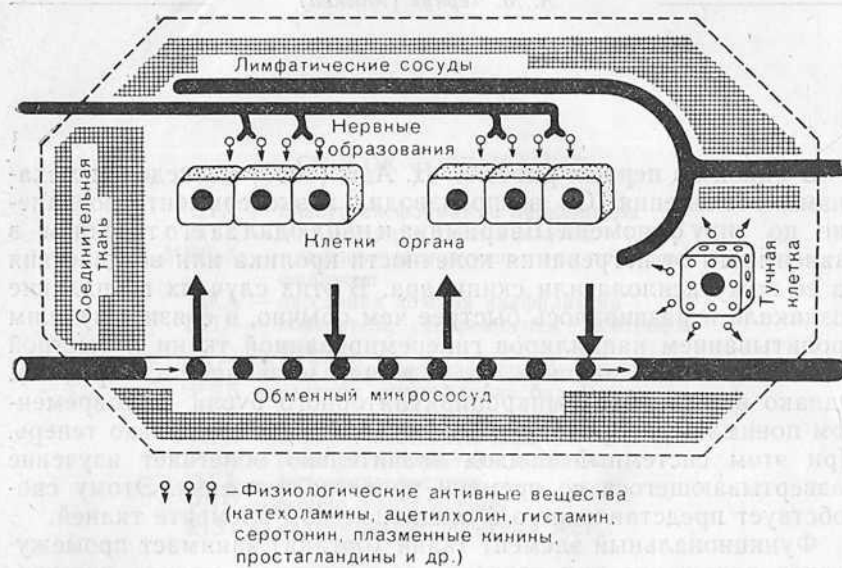
А. М. Чернух (Москва)

В одной из первых работ А. Д. Адо (1953) исследовал механизмы воспаления. Он воспроизводил в эксперименте воспаление по типу феномена Шварцмана и наблюдал за его течением в зависимости от нагревания конечности кролика или воздействия на ее кожу ксилола или скипидара. В этих случаях воспаление возникало и развивалось быстрее чем обычно, в связи с лучшим пропитыванием капилляров гиперемизированной ткани и быстрой доставкой к ним токсина (в условиях вызванной гиперемии). Однако важная роль микроциркуляторного русла (в современном понимании) в развитии воспаления показана только теперь. При этом системный подход значительно облегчает изучение разворачивающегося во времени процесса в тканях. Этому способствует представление о функциональном элементе тканей.

Функциональный элемент ткани (органа) занимает промежуточное положение при переходе от клеточного уровня интеграции организма к органно-тканевому. Под функциональным элементом (микросистемой) мы понимаем пространственно ориентированный вокруг микроциркуляторной единицы структурно-функциональный комплекс, представляющий собой интегральное целое и состоящий из клеточных и волокнистых образований тканей (схема 1).

Его рабочая часть состоит из: а) системы специальных (например паренхиматозных) клеток, выполняющих основную функцию данной ткани (органа); б) соединительной ткани, соответствующей ориентации специфических клеток и состоящей в свою очередь из клеток, волокнистых образований и основного вещества; в) микроциркуляторной единицы, обеспечивающей оптимальный кровоток (перфузию крови в пределах данного микроучастка) и транспорт веществ (в том числе газов) через стенки обменных микрососудов; г) лимфатических капилляров, обеспечивающих отток лимфы; д) нервных образований, иннервирующих специальные клетки данной микрообласти; е) набора физиологически активных веществ. Функциональный элемент органа осуществляет тканевый гомеостаз. Он представляет собой дифференци-

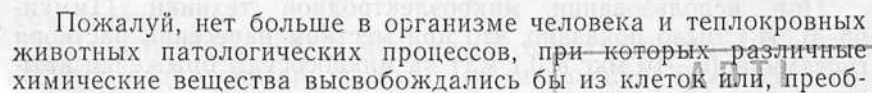
Схема 1
Схематическое изображение функционального
элемента органа



рованную цитоэкологическую систему, формирующуюся вокруг микрогемодиализирующих единиц как ключевых источников питания и объединяемых внутренней связью на основе межклеточных взаимодействий и взаимовлияний. Из нашей концепции «функционального элемента» следует важный вывод о сочетанном реагировании всех его составных частей как в условиях нормы, так и патологии, независимо от локализации первичного сдвига или повреждения (в паренхиме, микрососудах или нервном аппарате).

При этом повреждение любого компонента функционального элемента ткани влечет изменения других его компонентов. Пусковым механизмом следующей за этим воспалительной реакции является повреждение клеток и микрососудов. Следствием этого является высвобождение ферментов лизосом, формирование измененных белков тканей, что в конечном итоге ведет к возникновению реакции антиген — антитело, включению фрагментов системы комплемента и дегрануляции тучных клеток (лаброцитов). Таким образом, начальным звеном воспалитель-

Схема 2
Механизмы воспаления (по Giroud I. P. et al., 1977)
с видоизменениями Чернуха А. М. (1978)



разуясь в крови (например, системы фактора Хагемана, комплемента), осуществляли такую запрограммированную, последовательно развертывающуюся картину сложных цепных реакций в тканях, как это имеет место при развитии воспаления. Большинство из таких комплексов физиологически активных веществ представляет собой гуморальную эффекторную систему регуляторов или медиаторов физиологических процессов. Наш опыт свидетельствует о том, что многие гуморальные эффекторные системы физиологически активных веществ (как и каждое из них), регулирующие жизнедеятельность клетки и функционального элемента ткани в целом, в условиях повреждения и нарушения тканевого гомеостаза могут стать инициаторами патологического процесса или участвовать в его патогенезе. Разнообразные патогенные факторы среды, повреждая те или иные компоненты функциональных элементов тканей, нарушают метаболическое и структурное, а в конечном счете — физиологическое единство поврежденной ткани, и физиологически активные вещества в надпороговых количествах появляются в местах, не характерных для них в нормальных условиях. Они принимают участие в развитии изменений, соответствующих одному или нескольким проявлениям воспалительной реакции. Каждое из таких веществ — медиаторов воспаления — выделяется определенными клетками и в строго определенном месте. Имеется, конечно, определенная гистотопография мест их выделения в пределах функционального элемента ткани. Гуморальные медиаторы (принадлежащие к системе фактора Хагемана или системе комплемента) могут появиться в любой момент в месте повреждения из крови. Таким образом, высвобождение медиаторов в ответ на повреждение осуществляется именно в том месте, где возникает повреждение или по типу секреторных механизмов, или имеет место активация веществ в жидкой фазе (плазма крови, тканевые жидкости). Внутриклеточная регуляция выделения медиаторов осуществляется циклическими нуклеотидами.

В нашей лаборатории на протяжении ряда последних лет исследовали гистамин, серотонин, кинины и простагландины в этом аспекте. Показана физиологическая роль этих веществ и значение их как медиаторов воспаления. Для примера следует привести лишь опыты наших сотрудников по изучению гистамина. Фармакологическое действие гистамина проявляется по преимуществу в расширении просвета микрососудов и стимуляции секреции эндокринных желез.

При использовании микроэлектродной техники (Тимкина М. И.) было показано, что при местном нанесении раствора гистамина (5—10 мкг в 0,1 мл) на микрососуды брыжейки кры-

сы происходит депрессия электрической активности гладких мышц артериол и особенно венул диаметром 25 мкм, длительность которой зависит от применяемой дозы препарата. Эти изменения появляются через 10—15 с и проходят несколько последовательных фаз. Вначале отмечается урежение частоты возникновения потенциалов действия и снижение амплитуды медленных колебаний, почти полное угнетение электрической активности, длительностью 1—1½ мин, что сопровождается расширением микрососудов. После этого амплитуда колебаний приходит к первоначальному уровню. Антигистаминные препараты у контрольных животных повышают амплитуду электрической активности. Путем комбинированного применения флюоресцентной биомикроскопии (с применением глобулина, меченного флюоресцеинизотиоцианатом) и электронной микроскопии показано повышение проницаемости стенок венул под влиянием гистамина. Изучение ультраструктурных механизмов образования щелей и люков под влиянием гистамина (Алексеев О. В.) показало, что формирование последних связано с сокращением эндотелиальных клеток и их участков. Эти клетки, не будучи специализированными сократительными образованиями, в определенных патологических условиях могут сокращаться. Основой их сократительного аппарата являются микрофибриллы, чувствительные к цитохалазину В. Они обладают способностью к быстрым и обратимым фазово-структурным изменениям. Изменение адгезивных свойств мембран эндотелиальных клеток в острой фазе воспаления способствует расхождению клеток друг от друга и их отделению от базальной мембраны. Плотные соединения (tight junctions) между эндотелиоцитами и «полудесмосомальные» контакты их с базальной мембраной выражают структурную и функциональную прочность эндотелия. Относительно рыхлое развитие этого рода соединений в эндотелии венул является основой большей повреждаемости именно этих сосудов гистамином и другими медиаторами воспаления.

За последние годы, как свидетельствуют многие данные литературы, значительно продвинулись вперед исследования по выяснению иммунных механизмов воспаления. Показано, что во многих случаях вызванная антигеном дегрануляция тучных клеток и базофилов (базофильных гранулоцитов) опосредуется антителами. При этом В-лимфоциты их формируют, а Т-лимфоциты посредством выделения лимфокинов осуществляют ряд функций, в том числе уничтожают инородные или зараженные вирусом клетки.

Существенную роль в механизмах воспаления играют производные арахидоновой кислоты, составляющие простагландин-

тромбоксановую систему. В механизмах хронического воспаления большое значение имеют макрофаги и лимфоциты, действие которых также осуществляется при помощи физиологически активных веществ в пределах микросистемы, характеризующейся изменяющимися во времени взаимоотношениями компонентов функционального элемента органа.

В заключение следует отметить, что одновременное по времени действие разных физиологически активных веществ в процессе воспаления еще мало изучено. В этих условиях вступает в силу конкретное соотношение этих веществ. Связанные физиологически, они действуют в комплексе, и каждое из них, в зависимости от общей «регуляторной» ситуации, может проявлять различные свойства по отношению к микрососудистой стенке. При этом вступает в силу принцип вероятностной, а не линейной взаимозависимости. В процессе повреждения и развития воспаления происходят коренные изменения в системе регуляции, появляются новые медиаторы и модуляторы, ранее или отсутствовавшие, или же заторможенные каким-либо путем.

Следовательно, возникают сложные биоклибернетические ситуации, для решения которых необходимо применять системный метод исследования. Нам представляется, что концепция функционального элемента органа в известной степени облегчает эту задачу. Следует, однако, в дальнейших исследованиях выяснить конкретные специфические условия и особенности течения воспаления с этих позиций. При этом необходимо учитывать различие органов (тканей) и физиолого-биохимические причинно-следственные отношения, возникающие после воздействия разных патогенных факторов, в ходе развития воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1975. — 302 с.
- Чернух А. М., Тимкина М. И. Динамика биоэлектрической активности терминальных сосудов брыжейки тонкого кишечника крысы при действии гистамина. — Пат. физиол., 1971, № 3, с. 49—52.
- Алексеев О. В., Чернух А. М. Эндотелиальное сокращение: оперативная структурализация микрофибрилярного аппарата при образовании «меченых сосудов» и ее триггерный механизм. — В кн.: О проблемах микроциркуляции (функция и структура). Под ред. А. М. Чернуха. Тез. докл. II Всесоюз. конф. 14—16 декабря 1977. — М., 1977, с. 132—134.

МОЖЕТ ЛИ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИПОТАЛАМУСА
ИЗМЕНЯТЬ КОЛИЧЕСТВО
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ И ИНТЕРФЕРОНА
В РЕАКЦИИ НА АНТИГЕН?

N. H. Spector (Бетезда, США)

Хотя я не встречался с профессором А. Д. Адо, мне известен его высокий авторитет в мировой науке. Поэтому я считаю для себя большой честью принять участие в посвященном ему сборнике.

Ряд моих данных подтверждает позицию, занимаемую А. Д. Адо и его сотрудниками по вопросу о роли гипоталамуса (подбугорной области) в иммунных реакциях. Имеются и другие данные, которые могут иметь иную интерпретацию. Некоторые различия во мнениях по этому вопросу среди ученых СССР и других стран в конечном счете должны разрешаться по мере накопления новых экспериментальных данных, так как все мы имеем аналогичные цели в поисках расшифровки механизма иммунных реакций, функции ЦНС и путей, по которым они взаимодействуют.

Эксперименты, которые мы описываем в данной книге, были отчасти спланированы для проверки гипотезы о том, что повреждение гипоталамуса может влиять на продукцию антител и другие иммунные реакции на антиген. В настоящем разделе мы сообщаем о трех группах экспериментов, каждую из которых ставили с различными антигенами, два из них были «болезнетворными агентами», а третий — простым чужеродным белком, но с возбуждающим болезнь адьювантом (коклюшная вакцина). Результаты этих работ были представлены в работах N. Spector и соавт. (1974, 1975, 1975b, 1977). Опыты проводили в лабораториях Исследовательского института Вальтера Рида в Вашингтоне и Национального центра здравоохранения в Бетезде (Марленд). Эксперименты по малярии были выполнены с участием L. Martin, C. Diggs, G. Koob; работа с вирусом болезни Ньюкасла — при участии S. Baron и G. Koob и эксперименты с овалумином — при участии L. Cannon, C. Diggs, T. Morrison.

МАЛЯРИЯ

Методы. Взрослых белых крыс (самцы) линии Sprague — Dawley содержали в индивидуальных клетках при температуре 22—24 °C в помещении с искусственным освещением при световом режиме 12 ч — свет, 12 ч —

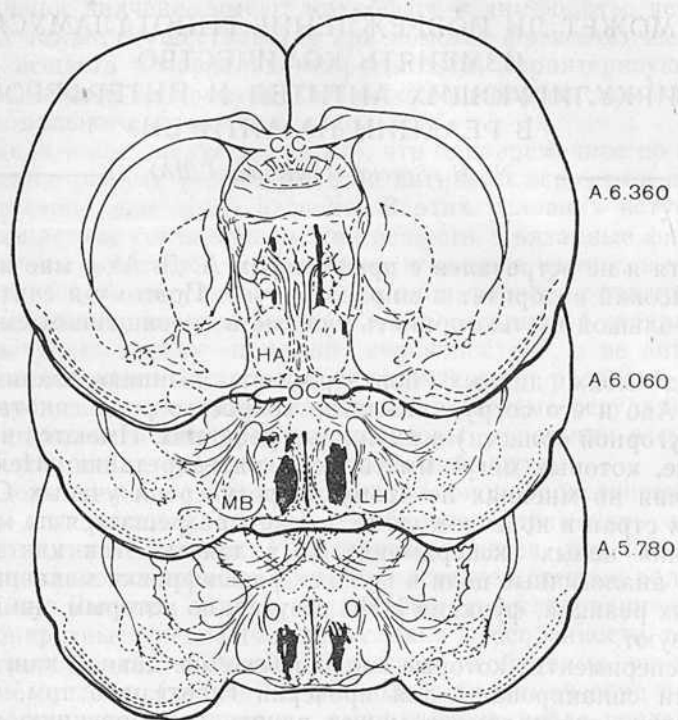


Рис. 1. Типичные двусторонние повреждения в переднем отделе гипоталамуса крысы. Черным обозначены следы электродов и повреждения, восстановленные по серийным срезам мозга крыс, сопоставленным с диаграммами из атласа König и Klippel (1970). Справа указаны расстояния плоскости среза от нулевой точки координат атласа, в миллиметрах.

темнота. Сухой корм и воду давали без ограничения. Двустороннее повреждение различных участков гипоталамуса проводили стереотаксически при помощи постоянного тока, пропускаемого через униполярный электрод, животным, находящимся под барбитуратовым наркозом. В конце экспериментов проводили гистологические исследования мозга, которые показали, что не все повреждения были двусторонними, а часть их находилась вне выбранных трех зон. У 24 животных имелись четкие двусторонние повреждения в переднем (ПГ), заднем (ЗГ) или дорсомедиальном (ДМГ) отделах гипоталамуса (рис. 1—3). Только данные, полученные на этих животных, включали в статистику. Такой же операционной процедуре подвергали 6 животных, за исключением того, что электрический ток не пропускали че-

рез электроды, — ложно оперированная группа. Другую группу не подвергали операции — «неоперированный контроль».

Массу тела, потребление пищи и воды, температуру тела определяли ежедневно до операции и на протяжении 7 нед после нее. У всех животных периодически брали пробы крови для определения количества циркулирующих эритроцитов, пораженных плазмодиями малярии (ЭППМ). Через неделю после операции каждому животному вводили внутривенно $2,5 \times 10^6$ крысиных ЭППМ. Для заражения употребляли штамм *Plasmodium berghei*. До введения (контрольное исходное измерение) и через 6 нед после него в крови определяли количество циркулирующих антител к антигену малярийных плазмодиев с помощью реакции непрямой гемагглютинации. В этих экспериментах, так же как и в других, приведенных ниже, все определения титров антител проводили вслепую, т.е. группа, к которой принадлежит исследуемое животное, была не известна во время определения.

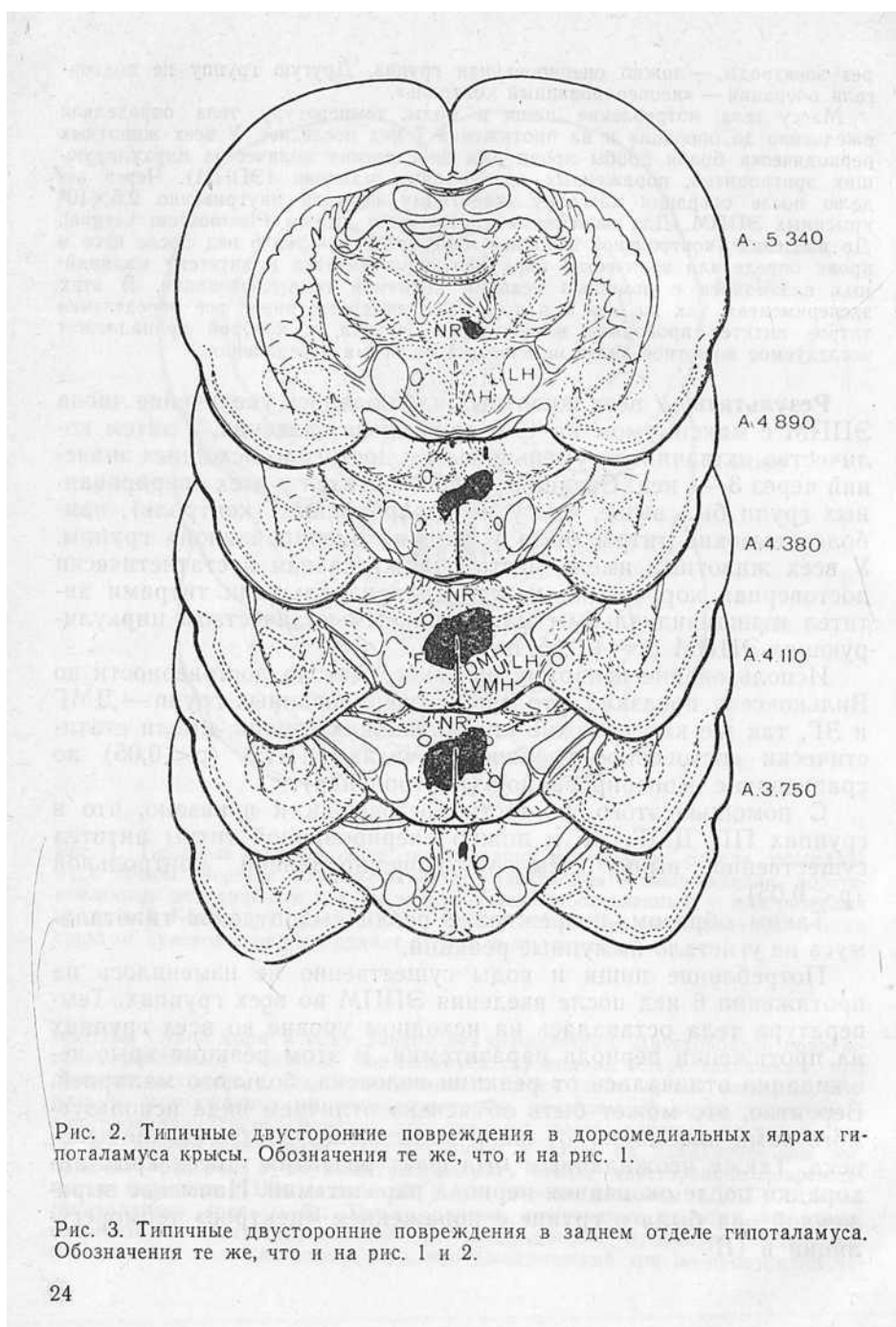
Результаты. У всех животных наблюдалось увеличение числа ЭППМ с максимумом на 19-й день после введения, а затем количество их начинало уменьшаться и достигало исходных значений через 3—4 нед. Средний уровень антител у всех оперированных групп был выше, чем у неоперированных (контроль), наиболее высокие титры были у «ложно оперированной» группы. У всех животных имела место положительная и статистически достоверная корреляция между индивидуальными титрами антител и индивидуальным максимальным количеством циркулирующих ЭППМ ($r = +0,65$, $n = 38$).

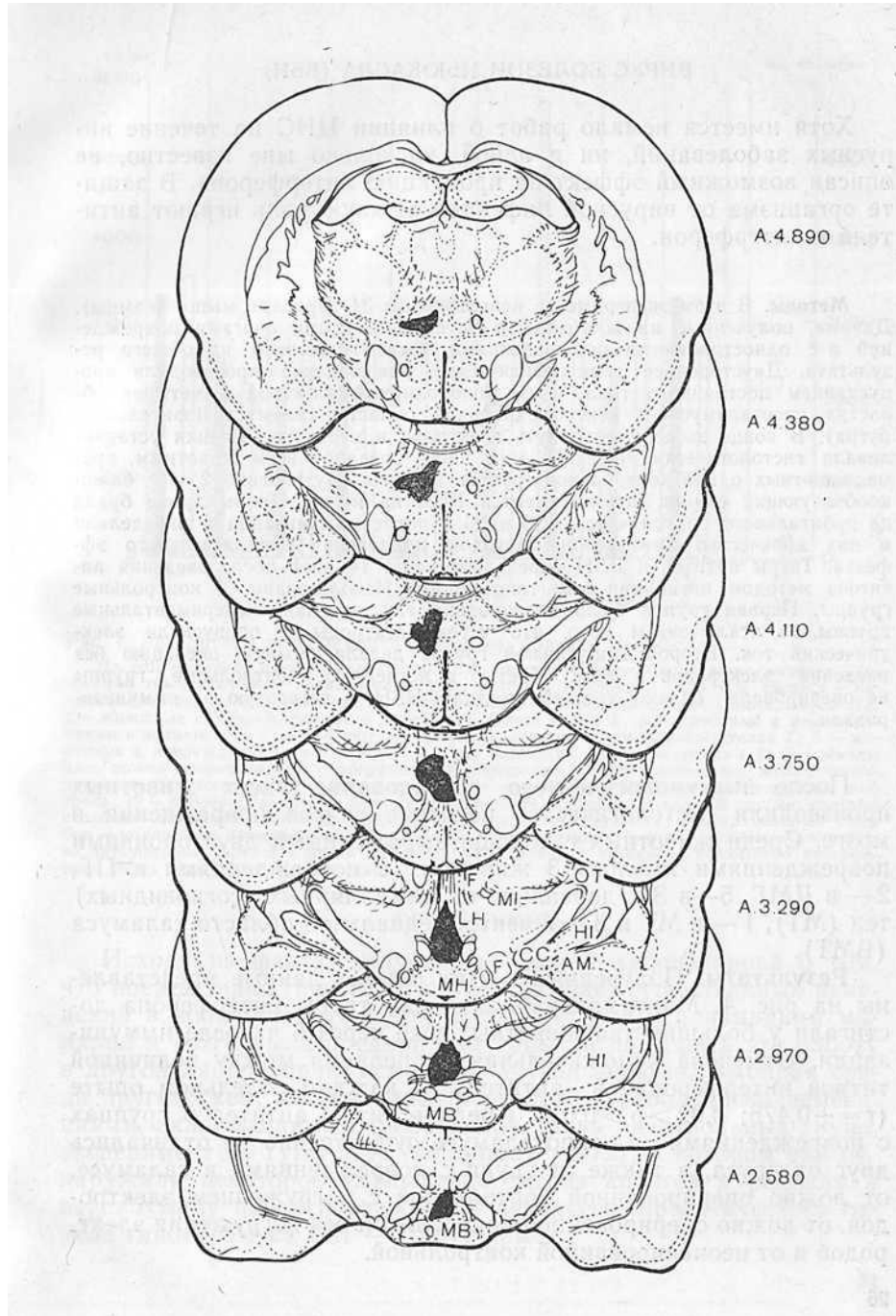
Использование непараметрического метода достоверности по Вилькоксену показало, что две из оперированных групп — ДМГ и ЗГ, так же как и ложно оперированная группа, имели статистически достоверное увеличение числа ЭППМ ($p < 0,05$) по сравнению с неоперированной (контрольная).

С помощью этого же теста достоверности показано, что в группах ПГ, ДМГ, ЗГ и ложно оперированной титры антител существенно выше, чем у неоперированной контрольной ($p < 0,05$).

Таким образом, повреждение различных отделов гипоталамуса не угнетало иммунные реакции.

Потребление пищи и воды существенно не изменялось на протяжении 6 нед после введения ЭППМ во всех группах. Температура тела оставалась на исходном уровне во всех группах на протяжении периода паразитемии. В этом реакция крыс неожиданно отличалась от реакции человека, больного малярией. Вероятно, это может быть объяснено отличием вида используемого нами плазмодия от вида, вызывающего заболевание человека. Также неожиданным был факт развития у всех крыс лихорадки после окончания периода паразитемии. Наименее выраженной она была в группе с поражением «центров» терморегуляции в ПГ.





ВИРУС БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА (ВБН)

Хотя имеется немало работ о влиянии ЦНС на течение вирусных заболеваний, ни в одной, насколько мне известно, не описан возможный эффект на продукцию интерферона. В защите организма от вирусной инфекции важную роль играют антитела и интерферон.

Методы. В этом эксперименте использованы 34 взрослые мыши (самцы). Данные, полученные на животных с неустановленными очагами повреждений и с односторонними повреждениями, были исключены из общего результата. Двустороннее электролитическое повреждение производили пропусканием постоянного тока через монополярный электрод в четырех областях гипоталамуса и вентромедиальной области таламуса (зрительного бугра). В конце эксперимента путь электрода и место разрушения устанавливали гистологически. Через 10 дней после операции всем животным, кроме животных одной контрольной группы, вводили внутривенно 2×10^8 бляшкообразующих единиц штамма Хертса ВБН на мышь. Пробы крови брали из орбитального синуса через 4, 6 и 24 ч после иммунизации и определяли в них количество интерферона методом подавления цитопатогенного эффекта. Титры антител к ВБН определяли через 14 дней после введения антигена методом ингибции гемагглютинации. Использованы 4 контрольные группы. Первая группа была оперирована так же, как экспериментальные группы, за исключением того, что через электроды не пропускали электрический ток. Второй контрольной группе делали ложную операцию без введения электродов в мозг. Третью и четвертую контрольные группы не оперировали, однако третьей вводили ВБН, а четвертую не иммунизировали.

После иммунологического обследования у всех животных производили гистологическое изучение очагов повреждения в мозге. Среди животных с хорошо выраженными двусторонними повреждениями имелось 3 животных с повреждениями в ПГ, 2 — в ДМГ, 5 — в ЗГ, дорсально от мамиллярных (сосковидных) тел (МТ), 1 — в МТ и 3 — в вентромедиальной области таламуса (ВМТ).

Результаты. Полученные в этих опытах данные представлены на рис. 4. Максимальных значений титры интерферона достигали у большинства животных уже через 6 ч после иммунизации. Отмечена положительная корреляция между величиной титров интерферона и антител в каждом отдельном опыте ($r = +0,476$; $0,02 > p > 0,01$). Средние титры антител в группах с повреждениями в гипоталамусе существенно не отличались друг от друга, а также от групп с повреждениями в таламусе, от ложно оперированной контрольной с погружением электродов, от ложно оперированной контрольной без погружения электродов и от неоперированной контрольной.

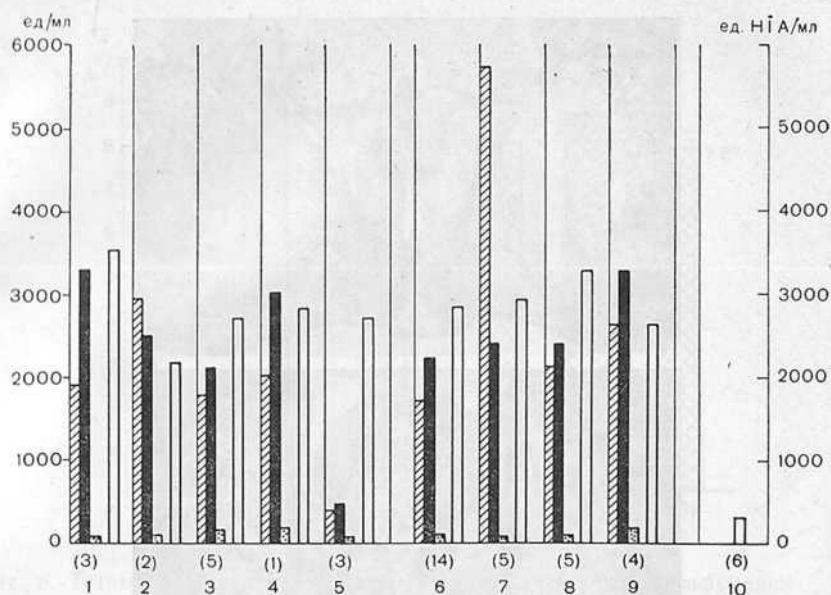


Рис. 4. Результаты эксперимента с вирусом болезни Ньюкасла.

По оси ординат: слева — количество интерферона, справа — количество антител (ингибция гемолитической активности вируса болезни Ньюкасла). По оси абсцисс — наименование группы: 1 — животные с повреждениями в переднем отделе гипоталамуса (Г); 2 — животные с повреждениями в дорсомедиальных ядрах Г; 3 — животные с повреждениями в заднем поле Г; 4 — животные с повреждениями в мамиллярных телах Г; 5 — животные с повреждениями в таламусе; 6 — все животные с повреждениями Г; 7 — животные, ложно оперированные с погружением электродов в Г; 8 — животные, ложно оперированные без погружения электродов в Г; 9 — неоперированный иммунизированный контроль; 10 — неоперированный и неиммунизированный контроль. В каждой группе: светлый столбик — количество антител через 14 дней после иммунизации, заштрихованный столбик — количество антител через 4 ч после иммунизации, черный столбик — количество интерферона через 24 ч после иммунизации.

ОВАЛЬБУМИН

Исходя из факта, полученного нашей лабораторией о том, что повреждение гипоталамуса не вызывает существенных изменений в количестве циркулирующих антител к плазмодиям малярии и ВБН, была предпринята попытка повторить эту работу в другой лаборатории, используя другой антиген. Выбирая среди других схем, мы пытались повторить с небольшими изменениями, включающими прибавление ряда контрольных групп, эксперимент L. Turey и A. Nalbandov (1972), в котором они обнаружили некоторое уменьшение титров антител в реакции к овалбумину после повреждений переднего, преоптического отдела гипоталамуса (ПГ — ПО) у крыс.

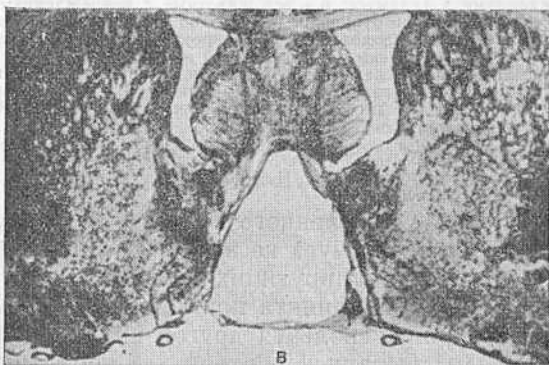
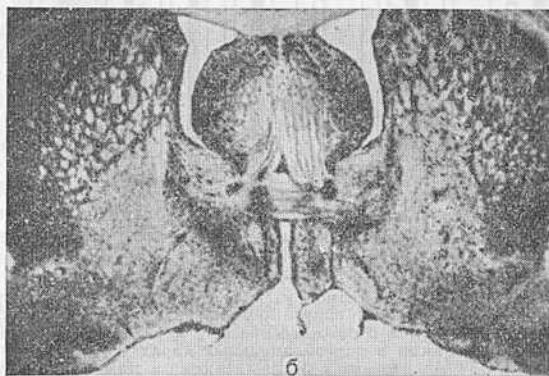
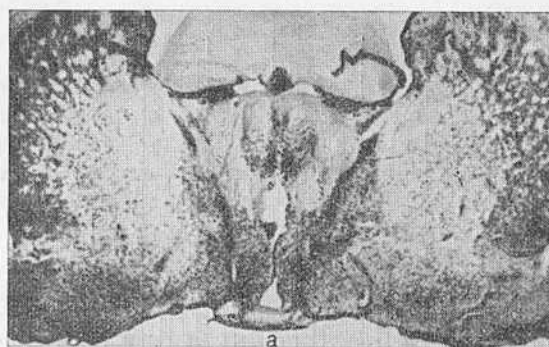


Рис. 5. Повреждения в области гипоталамуса различной величины.
 а — небольшие двусторонние повреждения; б — двусторонние повреждения средней величины; в — большие двусторонние повреждения.

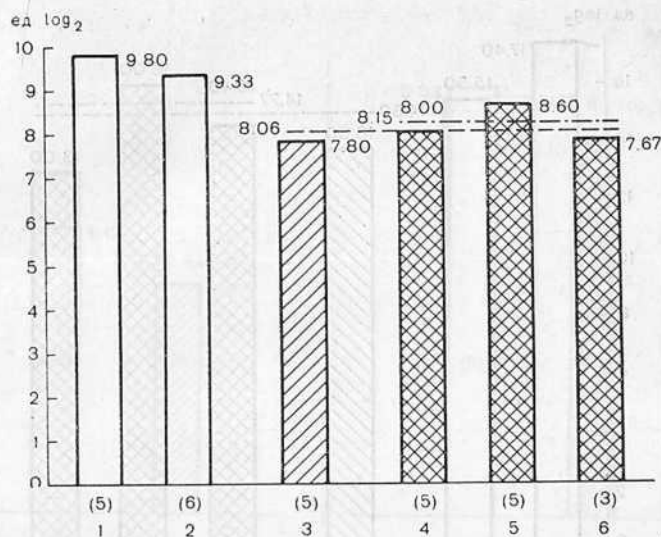


Рис. 6. Титры антител через 11 дней после иммунизации овальбумином.

По оси ординат — величина титров; по оси абсцисс — наименование групп: 1 — неоперированный контроль; 2 — животные, ложно оперированные без погружения электродов в передний отдел гипоталамуса (ПОГ); 3 — животные, ложно оперированные с погружением электродов в ПОГ; 4 — животные с небольшими повреждениями; 5 — животные с повреждениями средней величины; 6 — животные с большими повреждениями этого отдела. Штрих-пунктирная линия — средняя величина титров антител у всех животных с повреждениями в ПОГ. Пунктирная линия — средняя величина АТ у всех животных с разрушением и погружением электродов в эту структуру.

Методы. Белых крыс (самцы) линии Sprague—Dawley содержали и кормили так же, как животных в опытах с малярией, описанных выше. Использовали шесть групп животных: первая группа — с большими двусторонними повреждениями ПГ—ПО, вторая — со средней величины повреждениями ПГ—ПО, третья — с небольшими двусторонними повреждениями ПГ—ПО, четвертая — ложно оперированные с погружением электродов в гипоталамус, пятая — ложно оперированные, но без трепанации черепа и повреждения мозговых оболочек, шестая группа — неоперированные животные. Типичные повреждения трех различных размеров показаны на рис. 5. Для завершающей стадии анализа использовали только животных с гистологически подтвержденными, точными и четкими двусторонними повреждениями, примерно одинаковыми по форме. Через 10 дней после операции всех животных иммунизировали внутривенно овальбумином с коклюшной вакциной в качестве адъюванта. Титры антител определяли с помощью модифицированного метода Бинга через 11—28 дней после иммунизации.

Результаты. Представление о средних титрах антител для каждой из групп через 11 и 28 дней после иммунизации дают рис. 6 и 7. У всех оперированных животных средние величины титров были несколько ниже, чем у неоперированных (контроль). Средняя величина титров антител у всех животных с по-

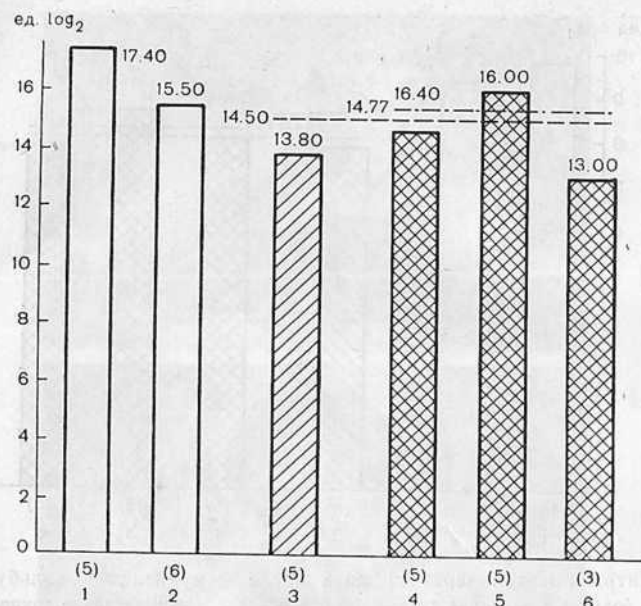


Рис. 7. Титры антител через 28 дней после иммунизации овальбумином. Обозначения те же, что и на рис. 6.

вреждениями в гипоталамусе («поврежденных») и ложно оперированных ($n=24$) была на 28-й день после иммунизации на 2,6 ед. $\log_2$ ниже, чем у неоперированных животных контрольной группы, тогда как средние титры антител для всех «поврежденных» и ложно оперированных с погружением электрода ($n=18$) были на 2,9 ед. $\log_2$ ниже, чем у неоперированных животных (контроль). В то же время разница в титрах антител между всеми «поврежденными» ($n=13$) и ложно оперированными без погружения электродов в гипоталамус составляла всего 0,73 ед. $\log_2$. Различия в величине титров антител между отдельными группами через 11 дней после иммунизации были выражены еще меньше. Так, у всех «поврежденных» и ложно оперированных животных с погружением электродов в гипоталамус ($n=18$) величина титров антител была лишь на 1,7 ед. $\log_2$ меньше, чем в группе неоперированных (контроль). А титры у всех «поврежденных» ($n=13$) животных были всего на 1,13 ед. $\log_2$ меньше, чем у ложно оперированных без погружения электродов ($n=6$). Среди трех групп «поврежденных» разница в величине титров

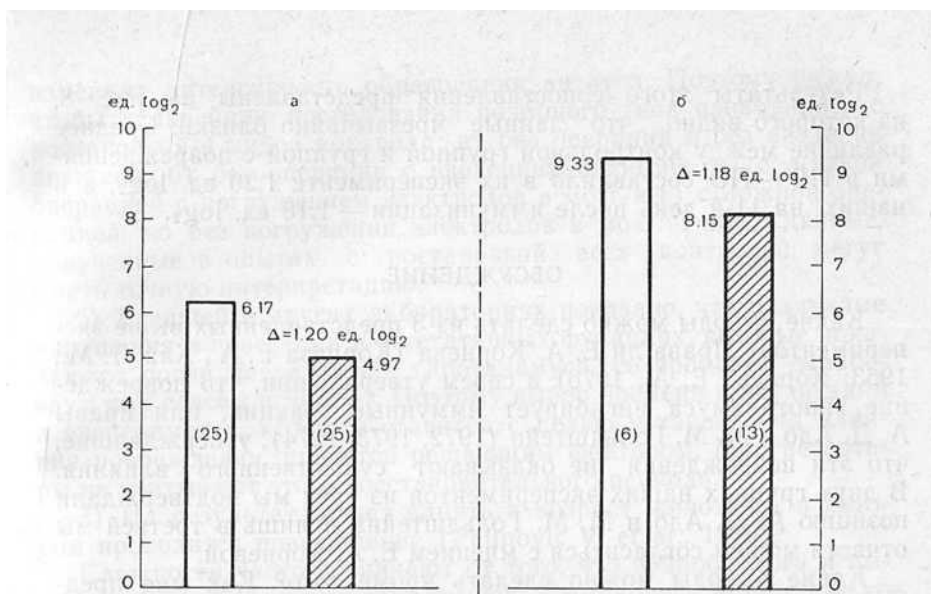


Рис. 8. Сопоставление результатов работ Tygey (а) и Spector (б). Обозначения те же, что и на рис. 6 и 7. Белые столбики — животные, ложно оперированные без погружения электродов в ПОГ, заштрихованные столбики — все животные с повреждением и погружением электродов в ПОГ.

была невелика. Однако наибольшее снижение титров антител и на 11-й, и на 28-й дни после иммунизации отмечено в группе, состоящей из 3 животных, с наибольшими разрушениями в гипоталамусе.

Для сравнения полученных результатов с данными L. Tygey и A. Nalbandov мы перегруппировали данные их и наших экспериментов следующим образом.

1. Все нереагирующие животные, т. е. примерно одно животное в каждой группе, которое имело титры антител такие же, как титры у неиммунизированных животных, были исключены из статистики.

2. Все животные в наших экспериментах с подтвержденными двусторонними повреждениями ПГ — ПО, независимо от размера повреждений, были отнесены в одну группу.

3. Только ложно оперированных животных без погружения электродов в гипоталамус использовали в качестве контрольной группы.

4. Результаты опытов L. Tygey и A. Nalbandov выразили в единицах $\log_2$ (доктор L. Tygey считал эту процедуру уместной).

Результаты этого сопоставления представлены на рис. 8, из которого видно, что данные чрезвычайно близки. Среднее различие между контрольной группой и группой с повреждениями в ПГ — ПО составляло в их эксперименте 1,20 ед. $\log_2$, а в наших на 11-й день после иммунизации — 1,18 ед. $\log_2$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Какие выводы можно сделать из 3 представленных выше экспериментов? Права ли Е. А. Корнева (Корнева Е. А., Хай Л. М., 1963; Корнева Е. А., 1976) в своем утверждении, что повреждение гипоталамуса ингибирует иммунные реакции, или правы А. Д. Адо и М. М. Гольдштейн (1972, 1973, 1974), утверждавшие, что эти повреждения не оказывают существенного влияния. В двух группах наших экспериментов из трех мы подтверждали позицию А. Д. Адо и М. М. Гольдштейна и лишь в третьей мы отчасти можем согласиться с мнением Е. А. Корневой.

Какие выводы можно сделать кроме того? Как мне представляется, для получения полной картины регуляции иммуногенеза нужно провести еще очень много экспериментальных работ. Имеется много сложностей для интерпретации данных, полученных в других лабораториях, по следующим причинам.

1) Мало экспериментов проведено в идентичной форме, с использованием одинаковых антигенов, одних и тех же видов животных и одинаковых контролей.

2) Во многих работах количество опытов слишком мало для получения статистически достоверных результатов.

3) Во многих работах не учитывалась вариабельность между отдельными животными, которая в иммунологических экспериментах очень велика. «Ареактивные» и «гиперреактивные» животные должны быть учтены во всех группах, ибо они могут исказить результаты.

4) Титры антител и интерферона после введения антигенов у отдельных животных достигают в разные сроки максимальных значений, поэтому, если брать пробы крови с большими интервалами, можно пропустить их пики.

5) В большинстве работ отсутствуют адекватные контроли. Например, мы во II и III группах экспериментов показали, что уже погружение электрода в мозг может изменять иммунную реакцию. Этот эффект можно рассматривать как факт, аналогичный драматическим изменениям, описанным много лет назад А. Д. Сперанским в его опытах с «буксировкой» при малярии и других заболеваниях. В эксперименте с овальбумином мы обнаружили, что даже ложная операция без трепанации черепа

изменяла интенсивность образования антител. Поэтому важно, чтобы дальнейшие исследования подобного типа проводились с постановкой 4 видов контроля: а) без операции и без введения антигена, б) без операции с введением антигена, в) с ложной операцией с погружением электродов в мозг и г) с ложной операцией, но без погружения электродов в мозг. Только данные, полученные в опытах с постановкой всех контролей, могут иметь точную интерпретацию.

6) В нашей и других лабораториях показано, что различные нарушения в поведении и вегетативных функциях, которые появляются после повреждения гипоталамуса, со временем ослабевают или совсем исчезают. Поэтому выбор времени иммунизации в эксперименте, который ставится с целью установления влияния повреждения, является решающим фактором. Многие авторы не учитывают этого восстановительного периода.

7) На результат может влиять и возраст животных, в котором проводится повреждение (Рауповиц В. и др., 1976).

Сложности часто возникают от того, что нейробиологи и иммунологи говорят на разных языках. Иммунологи имеют только смутное представление об образованиях, расположенных выше шеи, под названием «мозг», тогда как нейрофизиологи думают, что Т- и В-клетки — это наименование нейронов таламуса и базальных ганглиев. Тесное сотрудничество в постановке экспериментов и интерпретации данных особенно необходимо.

В разных лабораториях, на разных видах животных при использовании различных методов исследования за последнюю четверть века те или другие области мозга последовательно объявлялись ответственными за регуляцию образования антител и других иммунных и воспалительных реакций. Упомяну только небольшое число подобных областей. На морских свинках: серый бугор гипоталамуса (Filipp G. et al., 1952), мамиллярные тела гипоталамуса (Szentivanyi A., Szekely J., 1958), передний базальный гипоталамус (Macris N. et al., 1970, 1972; Schiavi R. et al., 1975), заднее гипоталамическое ядро (Михайлов В. В. и др., 1970), область четверохолмия (Przybylski A., 1962), ретикулярная формация среднего мозга (Przybylski A., 1969) и т. д. На крысах подобные «центры» были «открыты» в переднем гипоталамусе (Lupurello T. et al., 1964), в ретикулярной формации гипоталамуса и верхних буграх четверохолмия (Jankovic B., Isakovic K., 1973; Isakovic K., Jankovic B., 1973), вентромедиальном отделе гипоталамуса (Beneto, Baciuc, 1975; Besedovsky H., Sorkin E., 1977) медиальном и заднем гипоталамусе (Рауповиц В., 1976) и т. д. На кроликах среди таких областей называли: средний мозг (Freedman D., Fenichel D., 1958), задний гипо-

таламус (Корнева Е. А., Хай Л. М., 1963—1976; Ципин А. Б., Мальцев М. Н., 1967; Поляк А. И. и др., 1969), шов среднего мозга (Еремина О. Г., Девойно Л. В., 1973), паравентрикулярные и задние ядра гипоталамуса (Абрамчик Г. В., Шувалова Н.С., 1973) и т. д.

С другой стороны, Thrasher S. и соавт. (1971) не обнаружили изменения в титрах антител после повреждения различных областей гипоталамуса крыс. Но их результаты из-за небольшого количества животных были недостаточно убедительными. Значительно серьезнее возражения, представленные в серии работ А. Д. Адо и М. М. Гольдштейна (1972, 1973, 1974) и основанные на экспериментах на большом количестве кроликов, у которых титры антител определяли в течение длительного времени после иммунизации.

ВЫВОДЫ

По моему мнению, пока нет убедительных данных о том, что в гипоталамусе или каких-либо других областях ЦНС имеются особые образования для прямого контроля или регуляции иммунных, аллергических и воспалительных процессов. Тем не менее нельзя исключить возможность влияния ЦНС на все эти процессы. Прямые влияния афферентных и эфферентных нервных импульсов на лимфатические узлы, тимус, селезенку, костный мозг и РЭС почти не изучены и их необходимо более тщательно исследовать.

Помимо данных экспериментов, приведенных выше, есть еще соображения общего порядка, с которыми необходимо считаться. Известно, что кортикостероиды могут влиять на воспалительный процесс, образование антител и фагоцитоз. Другие гормоны, включая гормон роста и тироксин, также влияют на это. Так как гипоталамо-гипофизарная система влияет на функцию эндокринных желез, она может через них воздействовать на иммунорегуляцию. По-видимому, таким путем может реализоваться воздействие «стресса» и «эмоций» на иммунные реакции. Однако конкретное практическое значение этих связей необходимо подробно изучить. Еще с древних времен врачи отмечали и размышляли о состоянии психики больных и ее влиянии на течение болезни. Тем не менее почти все от этих сказок осталось за пределами науки в царстве фольклора. Необходимо провести очень много точных и хорошо контролируемых экспериментов, чтобы научиться понимать и выражать на языке нейрофизиологии, нейроанатомии, эндокринологии и иммунологии все эти «очаровательные» связи.

В настоящее время я считаю, что наличие точной локализации участка ЦНС, который регулирует или контролирует иммунные реакции, также вероятно, как наличие точной локализации «входа» на небеса. Много разговоров и спекуляций имеется по отношению и того и другого.

Резюме

Две группы экспериментов N. Spector и соавт. на крысах и мышях с использованием различных антигенов после повреждения различных зон гипоталамуса показали, что эти повреждения существенно не влияли на титры циркулирующих антител. С другой стороны, в одном эксперименте с овальбумином было отмечено некоторое уменьшение титров циркулирующих антител после повреждения переднего отдела гипоталамуса по сравнению с неоперированным контролем.

Основываясь на наших экспериментах и данных литературы, мы считаем, что нет убедительных данных, чтобы говорить о наличии гипоталамических механизмов, которые могли бы регулировать, контролировать или модулировать иммунологические реакции. Тем не менее имеется много данных, свидетельствующих о возможности влияния ЦНС на течение болезни, воспаление, продукцию антител и анафилактические реакции. Однако чтобы это доказать, нужно еще провести много бесспорных работ с лучшими контролями и на большем количестве животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамчик Г. В., Шувалова Н. С. Роль гипоталамуса в патогенезе экспериментального энцефаломиелимита. — Журн. невропатол. и психиатр., 1973, т. 73, с. 988—994.
- Адо А. Д., Гольдштейн М. М. Влияние двустороннего разрушения некоторых структур медиального гипоталамуса на образование комплементсвязывающих антител. — Бюлл. exper. биол., 1972, № 12, с. 57—60.
- (Адо А. Д., Гольдштейн М. М.) Ado A. D., Goldstein M. M. The Primary immun response in rabbits after lesion of the different zones in the medial Hypothalamus. — Ann. Allergy, 1973, v. 31, p. 585—590.
- Адо А. Д., Гольдштейн М. М. Являются ли задние отделы гипоталамуса гипоталамическими центрами регуляции образования антител? — Физиол. журн. СССР, 1974, т. 60, № 4, с. 548—555.
- Гольдштейн М. М. Влияние двустороннего повреждения структур медиального гипоталамуса на течение анафилактического шока. — Бюлл. exper. биол., 1976, т. 78, № 8, с. 977—979.
- Еремич О. Ф., Девойко Л. В. Образование гуморальных антител у кроликов с повреждениями ядер шва среднего мозга. — Бюлл. exper. биол., 1973, т. 75, № 2, с. 58—61.

Корнева Е. А. Нейрогуморальная регуляция иммунологического гомеостаза. — Физиол. человека, 1976, т. 2, № 3, с. 469—481.

Корнева Е. А., Хай Л. М. Влияние разрушения участков гипоталамической области на процесс иммуногенеза. — Физиол. журн. СССР, 1963, т. 49, № 1, с. 42—48.

Михайлов В. В., Астафьева Н. Г., Соловьева В. Я. Роль заднего гипоталамического ядра в развитии экспериментального аллергического энцефаломиелита и постдифтеритического полиневрита. — Бюлл. экпер. биол., 1970, т. 69, № 2, с. 124—127.

Поляк А. И., Румбешт Л. М., Синичкин А. А. Синтез антител на фоне электрокоагуляции заднегипоталамического ядра гипоталамуса. — Журн. микробиол., 1969, № 3, с. 52—56.

Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. — М.—Л., 1935, ВИЭМ. — 343 с.

Цыпин А. Б., Мальцев В. Н. Влияние раздражения гипоталамуса на содержание нормальных антител в сыворотке крови. — Пат. физиол., 1967, т. II, № 5, с. 83—84.

Beneto, Baciú I. Investigations reported informally at XXVIIth International congress of physiological sciences. — Paris, 1977.

Besedovsky H., Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions. — Clin. Exp. Immunol., 1977, v. 27, p. 1.

Filipp G., Szentivanyi A., Mess B. Anaphylaxis and the nervous system. — Acta Med. Acad. Sci. Hungaricae, 1952, v. 3, p. 163—171.

Freedman D. X., Fenichel D. Effect of midbrain lesion on experimental allergy. — Arch. Neur. Psychiatry, 1958, v. 79, p. 164—169.

Isaković K., Janković B. D. Neuro-endocrine correlates of immune response. II. Changes in the lymphatic organs of brain-lesioned rats. — Int. Arch. Allergy., 1973, v. 45, p. 373—384.

Janković B. D., Isaković K. Neuro-endocrine correlates of immune response. I. Effects of brain lesions on antibody production, Arthus reactivity and delayed hypersensitivity in the rat. — Int. Arch. Allergy, 1973, v. 45, p. 360—372.

Luparello Th. J., Stein M. and Park C. D. Effect of hypothalamic lesions on rat anaphylaxis. — Am. J. Physiol., 1964, v. 207, p. 911—914.

Macris N. T., Schiavi R. C., Camerino M. S., Stein M. Effect of hypothalamic lesions on immune processes in the guinea pig. — Am. J. Physiol., 1970, v. 219, p. 1205—1209.

Macris N. T., Schiavi R. C., Camerino M. S., Stein M. Effect of hypothalamic lesions on passive anaphylaxis in the guinea pig. — Am. J. Physiol., 1972, v. 222, p. 1054—1057.

Paunović V. R., Petrović S., Janković B. D. Influence of early postnatal hypothalamic lesions on immune responses of adult rats. — Periodicum Biologorum., 1976, v. 76, p. 50.

Przybylski A. Effect of the removal of the cortex cerebri and the quadrigeminal bodies region on histamine susceptibility of guinea pigs. — Acta Physiol. Pol., 1962, v. 13, p. 535—541.

Przybylski A. Effect of stimulation and coagulation of the midbrain reticular formation on the bronchial musculature; a modification of histamin susceptibility. — J. Neuro-visc. Relat., 1969, v. 31, p. 171—178.

Schiavi R. C., Macris N. T., Camerino M. A., Stein M. Effect of hypothalamic lesions on immediate hypersensitivity. — Am. J. Physiol., 1975, v. 228, N 2, p. 596—601.

Spector N. H., Cannon L. T., Diggs J. E. et al. Hypothalamic lesions; effects on immunological responses. — The Physiologist, 1975a, v. 18, p. 401—409.

Spector N. H., Martin L. K., Diggs C. L., Koob G. F. Malaria: effects upon body temperature in rats with and without hypothalamic lesions. — *Fed. Proc.*, 1975b, v. 34, N 3, p. 471.

Spector N. H., Martin L. K., Diggs C. L., Koob G. F. Hypothalamic lesions: effects upon malaria and antibody production in rats. — In: *Proceedings XXVI International Congress of Physiological Sciences*. — London, 1974, p. 179—186.

Spector N. H., Koob G. F., Baron S. Hypothalamic influence upon interferon and antibody responses to newcastle disease virus infection: preliminary report. — *Proc. Internat. Union of Physiol. Sci.*, 1977, v. 13, p. 711—718.

Stein M., Schiavi R. C., Camerino M. Influence of brain and behavior on the immune system. — *Science*, 1976, v. 191, p. 435—440.

Thrasher S., Bernardis L. L., Cohen S. The immune response in hypothalamic-lesioned and hypophysectomized rats. — *Int. Arch. Allergy*, 1971, v. 41, p. 813—820.

Tyrey L., Nalbandov A. V. Influence of anterior hypothalamic lesions on circulating antibody titers in the rat. — *Am. J. Physiol.*, 1972, v. 222, p. 179—185.

НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
СОЧЕТАНИЙ АЛЛЕРГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА
К МИКРОБАМ С АНАФИЛАКТИЧЕСКОЙ
СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ ГОМОЛОГИЧНЫМИ
И ГЕТЕРОЛОГИЧНЫМИ АНТИГЕНАМИ

Н. Д. Беклемишев (Алма-Ата)

Аллергические заболевания часто характеризуются поливалентностью этиологии (Адо А. Д., 1978, и др.). Особую роль играет инфекция, которая является как бы «протравой» в возникновении аллергических заболеваний (Гургенидзе Г. В., 1972). Однако вопросы конкурентных и симбиотических взаимоотношений антигенов, взаимовлияния аллергических реакций замедленного и немедленного типов, причины формирования того или иного типа аллергии до сих пор не вполне ясны.

В лаборатории, руководимой Н. Д. Беклемишевым (с участием Г. С. Суходоевой и Р. К. Ермаковой), изучали взаимоотношения и взаимное влияние, с одной стороны, микробной аллергии (при инфицировании или сенсibilизации бруцеллами, стафилококками, возбудителем коклюша и некоторыми другими микробами), протекающей, как известно, как аллергическая реакция замедленного типа, и, с другой стороны, процесса аллергии немедленного типа.

Целью работы было: 1) изучить вопрос о том, какое влияние может оказать один тип сенсibilизации на другой, если сенсibilизирующие антигены гомологичны, получены из одного и того же вида микроба, но вызывают разные типы аллергии; 2) изучить взаимовлияния неродственных антигенов, вызывающих принципиально различные типы аллергических состояний.

Материалы и методы. В опытах использовано 165 морских свинок (на 37 ставили дополнительные исследования) обоего пола, с массой тела 200—350 г. Микробную сенсibilизацию животных вызывали подкожным введением взвеси микробов вакцинного маловирулентного штамма В. abortus 19-ВА. Для моделирования у животных инфекционного процесса 2 млрд. живых микробных клеток инокулировали в паховую область, что обеспечивало бактериологические высевы бруцелл из организма морских свинок на протяжении около 3 мес. Для сенсibilизации без инфекционного процесса вводили 30 млрд. микробных клеток, убитых прогреванием в течение 1 ч при 60 °С.

Сенсibilизацию замедленного типа к стафилококкам вызывали однократным введением в подушечки задних конечностей взвеси микробов по 0,2 мл в каждую (суммарно 4 млрд. микробных тел) в смеси с неполным адьювантом Фрейнда.

Состояние аллергии немедленного типа вызывали с помощью растворимого цитоплазматического (обработанного ультразвуком) антигена бруцелл по ранее описанной методике (Г. С. Суходоева и др., 1972). Сенсibilизацию немедленно типа к пыльце полыни получали путем трехкратного (через день) введения пыльцы: 2 раза подкожно по 0,5 мл 5% взвеси пыльцы в полном адьюванте по Фрейнду и 3-й раз внутривенно 0,5 мл 3% водно-солевого экстракта. Схемы введения антигенов применяли различные: как одновременно, так и последовательно, на фоне предварительно сформированной сенсibilизации того или иного типа.

В качестве тестов на сенсibilизацию замедленного типа использовали кожные пробы замедленного типа (проба Бюрне со стандартным бруцеллином с антигеном стафилококков), температурную реакцию (по максимальному подъему температуры) организма в период общей замедленной аллергической реакции, частично — реакцию торможения миграции (РТМ) лейкоцитов крови. Показателями аллергии немедленного типа являлись кожные пробы немедленного типа, индекс анафилактического шока, реакция пассивной кожной анафилаксии (ПКА), реакция дегрануляции тучных клеток, или лаброцитов (ДТК), реакция гладкой мускулатуры изолированной тонкой кишки по Шульцу — Дейлу. Изучали также образование специфических агглютининов (реакция Райта), проводили бактериологические исследования на присутствие бруцелл в организме животных. Все методики исследований подробно изложены в сборнике «Актуальные вопросы аллергологии» (1975).

ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГИИ НЕМЕДЛЕННОГО И ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПОВ К РОДСТВЕННЫМ АНТИГЕНАМ

Изучение иммуноаллергического состояния животных в подопытных и контрольных группах проводили спустя 40—45 дней от начала сенсibilизации.

В табл. 1 представлены результаты опытов с использованием живых микробов и выделенного из них растворимого (обработанного ультразвуком) антигена. При одновременном введении в организм обоих антигенов формировалась аллергия двух типов — замедленного и немедленного. Степень выраженности аллергических реакций по сравнению с контрольными группами была несколько слабее в отношении тестов замедленной аллергии и значительно слабее — по реакции ПКА ($p < 0,001$) и реакции Шульца — Дейла ($p < 0,001$). По нашему мнению, эти тесты точнее отражают степень напряженности анафилактической сенсibilизации организма животных, чем индекс анафилактического шока, ввиду возможности участия в механизме анафилактического шока различных классов антител. Индекс высеваемости бруцелл при введении двух антигенов был несколько снижен: диссеминация микробов носила генерализованный характер.

В группе животных с предварительно выработанной сенсibilизацией немедленного типа (4-я группа) после дополнительного введения бруцелл реакция Бюрне дала отрицательный результат; температурная реакция на внутривенное введение специфического

Таблица 1

Показатели аллергии и иммунитета при различных схемах сенсibilизации
живой бруцеллезной вакциной и растворимым бруцеллезным антигеном

Группа и число животных	Антиген и схема сенсibilизации	Реакции замедленного типа		Реакции немедленного типа			Реакция Райта, $Ig \pm S_{Ig}$	Индекс высе- вае- мости бру- целл, %
		Бюрне, см ²	ОЗАР, t°	ПКА, % по- ложь- ных реак- ций	Шульц- Дейла, % к сокра- щению на гиста- мин (0,1 мкг)	Индекс анафи- лак- тического шока		
1-я (20)	Бруцеллезная вакцина	3,12±0,76	1,3±0,4	0	0	2,3	3,39±0,34	58,3
2-я (18)	Растворимый бруцеллезный АГ	0	0	82,3	120±9,22	4,0	2,80±0,10	0
3-я (20)	Одновременно 1 и 2	2,96±0,56	1,2±0,2	20	34±6,40	4,0	3,35±0,10	45,8
4-я (23)	Первоначально 2 и через 16 дней 1	0	0,6±0,2	61	83±9,25	4,0	2,56±0,05	28,1
5-я (28)	Первоначально 1 и через 30 дней 2	1,94±0,33	0,8±0,1	0	0	2,6	2,68±0,04	2,9

Обозначения: ОЗАР — температурная реакция организма (по максимальному подъему температуры) в период общей замедленной аллергической реакции.

ческого антигена не отличалась от контрольных животных; вдвое снижался индекс высеваемости бруцелл, хотя инфекция носила генерализованный характер. Анафилактическая сенсibilизация у этих животных сохранялась и после введения живых микробов, но интенсивность реакций Шульца — Дейла и ПКА существенно снижалась по сравнению с контролем.

Наконец, в 5-й группе, на фоне выраженной аллергической реакции замедленного типа, введение растворимого микробного антигена не сопровождалось анафилактической сенсibilизацией животных. Действие последнего антигена выражалось в виде угнетения аллергических реакций замедленного типа и резкого снижения высеваемости бруцелл.

Таким образом, одновременное развитие сенсibilизации замедленного и немедленного типов к микробному антигену оказалось возможным при одновременной инокуляции в организм живых микробов и растворимого внутриклеточного антигена из того же вида микробов. Оба антигена, по-видимому, вступают до некоторой степени в конкурентные взаимоотношения, результатом чего является угнетение аллергического ответа, выражающееся особенно в образовании IgE-подобных аллергических антител. В инфицированном организме с выраженной аллергической реакцией замедленного типа не удалось воспроизвести аллергическую реакцию немедленного типа к гомологичному антигену, а животные с анафилактической сенсibilизацией не отвечали аллергической реакцией замедленного типа на инвазию живыми гомологичными микробами.

При анализе результатов вышеизложенных экспериментов возникли вопросы о механизмах торможения развития сенсibilизации одного типа другим типом к гомологичному микробному антигену, о роли иммунокомпетентной системы организма, о значении фактора жизнеспособности микроба и т. д.

Во второй серии экспериментов использовали животных с пассивной фоновой сенсibilизацией замедленного или немедленного типа к антигенам бруцелл. Общую схему экспериментов не изменяли, только первоначальную сенсibilизацию морских свинок вызывали с помощью клеточного или сывороточного переноса повышенной чувствительности.

У трех морских свинок вызвали пассивную сенсibilизацию замедленного типа путем внутрибрюшинного введения суспензии из лимфатических узлов и селезенки животных, сенсibilизированных бруцеллами¹. Через 5 дней, убедившись в положитель-

¹ Методика см.: Актуальные вопросы аллергологии. Труды КазНИИ эпидемиол., микробиол. и инф. болезней (Алма-Ата), 1975, т. X, с. 3—8.

ном результате пробы Бюрне, реципиентам ввели растворимый (обработанный ультразвуком) антиген по ранее описанной схеме. У всех животных в сыворотке крови появились кожно-аллергические гомоцитотропные антитела (100% реакция ПКА) и реакция Шульца — Дейла дала положительный результат, равный — $116 \pm 15,8\%$ (различия с контролем недостоверны).

У 10 морских свинок создали сенсibilизацию немедленного типа путем внутривенного введения 1,5—2 мл сыворотки, полученной от доноров с высоким титром реакции ПКА к растворимому бруцеллезному антигену. Спустя 24 ч реципиентов заражали бруцеллами, а через 30 дней исследовали иммуноаллергическое состояние. У всех реципиентов оказались положительными: замедленные кожные пробы (размер $3,8 \pm 0,89$, в контроле — $3,12 \pm 0,35$ см², $p > 0,05$), общая замедленная аллергическая реакция (повышение температуры на $1,3 \pm 0,3$, в контроле — $1,6 \pm 0,15$ °C, $p > 0,05$) и пассивный перенос сенсibilизации немедленного типа лимфоидными клетками.

Таким образом, опыты показали, что пассивная сенсibilизация не тормозила выработки активной аллергии иного типа к гомологичному микробному антигену. Из этих данных следует, что сама по себе алергизация недостаточна для защиты организма от образования в нем иного типа сенсibilизации, по-видимому, необходима активация собственной иммунокомпетентной системы организма реципиента, активный иммунологический его ответ.

Третью серию экспериментов проводили с целью оценки значения фактора жизнеспособности микроба в наблюдавшихся реакциях взаимного торможения аллергической реакции одного типа другим типом. В опытах использовали те же антигены (бруцеллы, убитые нагреванием, и растворимый антиген). Результаты опытов представлены в табл. 2.

Оказалось, что при одновременном введении в организм обоих антигенов формировались замедленная и немедленная аллергические реакции, как и при использовании живых микроорганизмов. В качестве отличительной особенности данного опыта можно отметить отсутствие угнетения немедленных аллергических реакций, а реакция Шульца — Дейла у всех подопытных животных была почти в 7 раз интенсивнее, чем в контроле (2-я группа).

Последовательная сенсibilизация морских свинок убитыми микробами и растворимым антигеном также привела к формированию аллергического состояния анафилактического типа с положительной реакцией ПКА и реакцией Шульца — Дейла; заметно угнетающего действия последней на состояние аллерги-

Таблица 2

Показатели аллергии и иммунитета при различных схемах
сенсibilизации убитыми бруцеллами и растворимым
бруцеллезным антигеном

Группа и число животных	Антиген и схема сенсibilизации	Реакции замед- ленного типа		Реакции немедленного типа		Реакция Райта, $Ig \pm S_{Ig}$
		Бюрне, см ²	ОЗАР, t°	ПКА, % положи- тельных реакций	Шульца— Дейла, % к сокра- щению на гистамин	
1-я (5)	Убитые бруцеллы	1,62± 0,12	2,4	0	0	2,96± 0,55
2-я (8)	Растворимый озвучен- ный бруцеллезный антиген	0	0	100	8,2	2,66± 0,19
3-я (15)	Одновременно 1 и 2	1,13± 0,33	1,83	100	54,2	2,81± 0,00
4-я (15)	Первоначально 1, че- рез 30 дней 2	2,94± 0,03	2,07	75	12,2	2,57± 0,59

ских реакций замедленного типа у животных не произошло. Таким образом, убитые бруцеллы в отличие от живых не оказывали тормозящего влияния на запуск синтеза IgE-подобных антител к гомологичному растворимому антигену, создавая впечатление, напротив, адьювантного эффекта в отношении анафилактической сенсibilизации. В целом картина получилась близкой к результатам опытов в условиях предварительно созданной пассивной клеточной аллергии. Возможно, при последней соответствующий клон иммунокомпетентных клеток реципиента не был блокирован, а при сенсibilизации убитыми микробами — был только частично блокирован запуском одного из известных типов сенсibilизации, в результате чего реализовался и другой ее тип.

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГИИ НЕМЕДЛЕННОГО И ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПОВ К НЕРОДСТВЕННЫМ АНТИГЕНАМ

В первой серии экспериментов изучали взаимное влияние неродственных антигенов при их одновременном введении в организм. На 34 морских свинках изучали развитие аллергии к бруцеллам и пыльце полыни горькой при одномоментной сенсibilизации. Животные были распределены на три группы: 1-я группа (10 морских свинок) была сенсibilизирована бруцеллами; 2-я (10) — пыльцой полыни; 3-я (14) — одновременно бруцелла-

ми и пылью полыни. Обследование по тестам на аллергические реакции обоих типов провели через 36 и 82 сут от начала опытов (табл. 3).

Таблица 3

*Показатели аллергии при одновременной бруцеллезно-пыльцевой
сенсibilизации*

Группа животных	Антиген и схема сенсibilизации	Реакции замедленного типа			Реакции немедленного типа			
		сроки исследования, сутки	Бюрне, см ²	ОЗАР, f ²	сроки исследования, сутки	ПКА, см ²	ДТК, %	Шульца—Дейла, % к сокращению на гистамин
1-я	Бруцеллы	36	3,9±0,35	—	—	—	—	—
		82	4,8±0,61	1,8	—	—	—	—
2-я	Пыльца	—	—	—	45	—	28±3,3	—
		—	—	—	72	5,79±0,75	—	57
3-я	Одновременно бруцеллы и пыльца	36	3,4±0,43	—	45	—	19±1,2	—
		82	4,8±0,95	2,2	72	5,74±0,81	—	49

Кожно-аллергические пробы на бруцеллин при первоначальном исследовании у животных подопытной (с бруцеллезно-пыльцевой сенсibilизацией) и контрольной групп были выражены примерно одинаково ($p > 0,05$). При повторном исследовании отметили более выраженные кожные инфильтраты на специфический антиген в обеих группах, однако существенной разницы между результатами в опыте и контроле также не было обнаружено ($p > 0,05$). На 11 животных (5 из 1-й группы и 6 из 3-й группы) на 85-е сутки изучали общую аллергическую реакцию на внутривенное введение лечебной бруцеллезной вакцины (ЛБВ). Подъем ректальной температуры у животных обеих групп наблюдали со второго часа, максимум приходился через 4—5 ч, а через 24 ч температура нормализовалась. Максимальная разница с исходной температурой у животных подопытной и контрольной групп была несущественной. Эти данные свидетельствовали о том, что аллергия замедленного типа к бруцеллам формировалась примерно одинаково как при условии моносен-

сенсибилизации, так и при одновременной сенсибилизации бруцеллами и пылью полыни. На 45- и 72-е сутки от начала опытов изучали аллергические реакции немедленного типа к пыльце с помощью реакции ПКА по Овери и реакции ДТК. Из табл. 3 следует, что показатели аллергии к пыльце при сочетанной сенсибилизации не отличались от контроля.

Таким образом, при одновременном введении гетерологичных антигенов (в данном случае бруцелл и пыльцы) иммуноаллергическая реактивность к обоим антигенам развивалась параллельно, без выраженного взаимного влияния.

Аналогичные данные получены при применении другого вида микробов. Исследования проводили со стафилококковым антигеном и пылью полыни на 25 морских свинках, которые были распределены на три группы. Микробную аллергию изучали с помощью кожно-аллергических проб со стафилококковым антигеном на 30-й день, аллергию к пыльце — с помощью реакции ПКА по Овери (табл. 4). Специфическая аллергическая реактивность к микробному и пыльцевому антигенам у животных с одновременной или раздельной сенсибилизацией существенно не различалась.

Таблица 4

Показатели аллергии при одновременной стафилококково-пыльцевой сенсибилизации

Группа животных	Антиген и схема сенсибилизации	Кожно-аллергические пробы со стафилококковым антигеном, см ²	Реакция ПКА с пыльцевым антигеном, см ²
1-я	Стафилококки	0,45±0,37	—
2-я	Пыльца	—	4,20±0,73
3-я	Одновременно стафилококки и пыльца	0,44±0,32	3,76±0,42

Во второй серии экспериментов изучали характер развития повышенной чувствительности к микробному (бруцеллам) и пыльцевому (пыльце полыни горькой) антигенам при условии последовательного введения антигенов, причем в части опытов первоначально вводили микробный антиген, затем (через 2¹/₂ и 4 нед) пыльцевой, часть исследований провели в обратной последовательности, т. е. вначале сенсибилизировали пылью, затем (через 3 дня, 2 и 4 нед) бруцеллами. Взаимное влияние аллергии замедленного и немедленного типов при первоначальном введении бруцелл изучали на 47 морских свинках, которых рас-

пределили на четыре группы: 1-я была сенсibilизирована бруцеллами (10 животных), 2-я (10) — пылью полыни; 3-я (14) — бруцеллами, затем через 2¹/₂ нед пылью; 4-я (13) — бруцеллами, через 4 нед пылью. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Гетероаллерген, введенный через 2¹/₂ нед, значительно угнетал первично развивавшуюся сенсibilизацию к микробному антигену ($p < 0,001$). Это угнетение наблюдалось до 2¹/₂ мес. При сочетании сенсibilизации к бруцеллам и пыли с интервалом в 4 нед также отмечалось угнетение микробной аллергии ($p < 0,05$). Исследование аллергии немедленного типа к пыли выявило значительную стимуляцию выработки специфических кожно-сенсibilизирующих гомоцитотропных антител к пыли при ранних сроках исследования. В последующем эффект усиления аллергии к пыли не наблюдался.

Предварительная сенсibilизация микробным антигеном стимулировала формирование аллергической реакции немедленного типа к гетерологичному антигену немикробного происхождения. Эффект ускоренного и усиленного развития аллергии к пыли был более выражен при меньшем интервале между введениями антигенов. Необходимо отметить, что при более поздних сроках наблюдения разница в развитии аллергической реактивности к пыли в группах с сочетанной аллергией и контрольной не обнаружена.

Таким образом, раздельная сенсibilизация гетерологичными антигенами приводила к определенным взаимовлияниям. Последующая сенсibilизация пылевым аллергеном угнетала предварительную аллергию к микробному антигену; в свою очередь предварительная сенсibilизация бруцеллами способствовала более раннему и усиленному формированию последующей аллергической реакции немедленного типа к пыли.

Представлял интерес вопрос, каково взаимовлияние при обратной последовательности сенсibilизации к этим двум антигенам. С этой целью 58 морских свинок были распределены на пять групп: 1-я (10 животных) сенсibilизирована пылью; 2-я (12) — бруцеллами, 3-я (12) — пылью, через 3 дня бруцеллами; 4-я (12) — пылью, через 2 нед бруцеллами; 5-я (12 животных) — пылью, через 4 нед бруцеллами. Животных обследовали на наличие аллергических реакций замедленного типа к микробному антигену и немедленного типа к пылевому через 2, 4 и 8—10 нед от начала сенсibilизации.

Проба Бюрне через 2 нед у животных контрольной группы, которым вводили только культуру бруцелл, была выражена слабо (табл. 6), в то время как у животных с предварительной (за

Таблица 5

Показатели аллергии к бруцеллам и пыльце при раздельной
бруцеллезно-пыльцевой сенсibilизации

Группа животных	Антиген и схема сенсibilизации	Реакции замедленного типа				Реакции немедленного типа				
		сроки исследования, сутки	Биоре, см ²	ОЗАР, °	БТЛ, %		сроки исследования, сутки	ПКА, см ²	Шульца—Дейля, % к сокращению на гистамин	ДПК, %
					опыт	контроль				
1-я	Бруцеллы	55 72	5,58±0,89 4,46±0,79	1,6	16,1±4,6	2,0±0,3	—	—	—	—
2-я	Пыльца	—	—	—	—	—	14 85	1,3±0,42 2,26±0,22	— 45,1	— 31,4±2,0
3-я	Бруцеллы, через 2½ нед пыльца	55 72	1,34±0,34 1,51±0,43	1,2	9,9±1,4	2,1±0,1	14 85	4,31±0,38 2,09±0,50	— 41,4	— 28,3±3,3
4-я	Бруцеллы, через 4 нед пыльца	55 72	3,46±0,69 3,13±0,48	1,2	11,1±3,1	3,1±0,4	14 85	— 3,25±0,46 2,76±0,40	— 48,8	— 28,1±2,7

Таблица 6

Показатели аллергии к бруцеллам и пыльце полынн при раздельной
пыльцово-бруцеллезной сенсibilизации

Группа животных	Антиген и схема сенсibilизации	Реакции замедленного типа				Реакции немедленного типа			
		сроки исследований, сутки	Бюрне, см ²	ОЗАР, °	РТМ лейкоцитов	сроки исследований, сутки	ПКА, см ²	индекс анафилактического шока	ДТК, %
1-я	Пыльца		—	—	—	14 40 84	0,84±0,09 2,68±0,30 2,83±0,40	1,0 3,0 3,0	— — 21,3±2,8
2-я	Бруцеллы	14 30 60	0,58±0,14 5,72±0,87 4,05±0,36	— 1,9±0,10 1,05±0,08	0,80±0,10 0,30±0,10 —		— — —	— — —	— — —
3-я	Пыльца, через 3 дня бруцеллы	14 30 60	0,44±0,23 3,50±0,63 —	— — 1,7±0,80	0,79±0,03 0,50±0,11 —	14 40 84	2,57±1,01 5,74±1,06 7,02±2,02	2,0 4,0 4,0	— — 28,7±2,6
4-я	Пыльца, через 2 нед бруцеллы	14 30 60	1,28±0,23 3,43±0,52 2,60±0,41	— 1,9±0,12 —	0,58±0,05 0,30±0,21 —	14 40 84	— 4,01±0,5 6,83±0,9	— 3,3 3,5	— — 26,7±4,0
5-я	Пыльца, через 4 нед бруцеллы	14 30 60	1,82±0,27 2,65±0,46 —	— — 1,3±0,14	0,45±0,70 0,40±0,07 —	14 40 84	— 2,0±0,03 5,21±0,8	— 3,1 3,3	— — 34±2,6

2 и 4 нед) сенсibilизацией пыльцевым антигеном кожно-аллергические пробы на бруцеллин были явно положительными ($p < 0,001$). Аналогичные данные были получены и с помощью РТМ лейкоцитов периферической крови. В последующие сроки исследования, по данным кожных проб, общей замедленной аллергической реакции и РТМ лейкоцитов, выраженной разницы в опытных и контрольных группах не обнаружили. Полученные данные свидетельствовали о том, что в организме животного, находящегося в состоянии иммуноаллергической перестройки к пыльцевому антигену, индуцирующему аллергическую реакцию немедленного типа, создавались благоприятные условия для формирования микробной аллергии замедленного типа. Эффект стимуляции микробной аллергии при сочетанной микробно-пыльцевой сенсibilизации носил временный характер. Изучение немедленной аллергии к пыльце выявило стимуляцию ее у животных с сочетанной аллергией. Усиление выработки специфических реактиноподобных антител к пыльце было более значительным в группах с меньшим интервалом между сенсibilизациями.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В экспериментальных исследованиях S. Nishya (1965), S. Boyden (1957), A. Crowle (1962) и др. показана возможность развития аллергических реакций замедленного и немедленного типов при сенсibilизации одновременным введением туберкулопротеида и БЦЖ. Та же закономерность подтверждена нами на модели бруцеллеза, причем отмечалось некоторое угнетение интенсивности аллергической перестройки обоих типов по сравнению с моносенсibilизацией. На моделях сенсibilизации замедленного типа к бруцеллам или стафилококкам в сочетании с сенсibilизацией немедленного типа к пыльце такого угнетения не наблюдалось. Больше того, при использовании для индуцирования аллергических реакций замедленного типа убитых бруцелл обнаружена стимуляция по отношению к гомологичной аллергической реакции немедленного типа. То же наблюдал в нашей лаборатории И. Г. Цой (1974) при работе с АКДС-вакциной: коклюшный компонент обладал ярко выраженным стимуляторным эффектом по отношению к развитию аллергической реакции немедленного типа к гетерологичному аллергену. Отсюда следует, что некоторое снижение интенсивности аллергических реакций немедленного типа при сочетанной сенсibilизации вакцинным штаммом *B. abortus* 19-ВА и лизированным антигеном было обусловлено не процессом сенсibilизации замедленного типа, а активной вакцинальной инфекцией.

При последовательной сенсibilизации, вначале по замедленному типу, а через 30 дней по немедленному типу, последняя не развивалась. Однако, если сенсibilизацию замедленного типа вызывали не вакцинным штаммом бруцелл, а убитыми микробными телами или же пассивным переносом, то аллергическая реакция немедленного типа выявлялась на уровне контроля, т. е. не было никакого угнетения. Таким образом, и здесь дело не в наличии сенсibilизации замедленного типа, а в интенсивном вакцинальном процессе: на 30-й день после введения вакцины 19-ВА из всех органов высеваются бруцеллы. Возникает вопрос: имеем ли мы здесь дело с общим угнетением реактивности организма или же со специфическими реакциями на гомологичный аллерген. Ответ был получен в серии экспериментов с вакцинальной аллергической реакцией замедленного типа к бруцеллам, на которую в разные сроки насаивали сенсibilизацию немедленного типа к гетерологичным аллергенам — пылью. Аллергическая реакция немедленного типа к пыли была даже более выраженной, чем в контроле.

Введение БЦЖ животным, предварительно сенсibilизированным по немедленному типу туберкулопротеидом, не вызывало появления кожных проб замедленного типа на туберкулин. По мнению А. Crowle (1962), причина торможения заключается в антителах: при достаточно высоком их уровне вводимый вторично антиген инактивируется. На модели бруцеллеза мы наблюдали то же самое, однако не можем принять объяснение А. Crowle, так как в нашем опыте с убитыми микробами, при идентичном уровне агглютинирующих антител, последовательная сенсibilизация по немедленному типу оказалась успешной. Кроме того, попытки предупредить развитие аллергической реакции замедленного типа введением специфической сыворотки с высокими титрами агглютининов не дали положительных результатов (Медуницын Н. В., 1970; Loewi G. et al., 1966).

При использовании в опытах гетерологичных аллергенов результаты получились иные: предварительная сенсibilизация по немедленному типу пылью ускоряла формирование сенсibilизации замедленного типа к бруцеллам.

Пытаясь перейти от эксперимента к клинике, можно сказать, что при хронических инфекциях (туберкулез, бруцеллез и др.) развившаяся сенсibilизация замедленного типа препятствует развитию сенсibilизации немедленного типа. При повторяющихся инфекционных процессах (вызванные стафилококками заболевания) наличие сенсibilизации замедленного типа к моменту повторного заболевания не препятствует развитию сенсibilизации немедленного типа, если для этого создаются усло-

вия, например всасывание больших количеств лизированных продуктов из фурункула.

При сенсibilизации различного типа гетерологичными аллергенами никакого взаимного торможения не наблюдается, наоборот, в определенных условиях на фоне сенсibilизации немедленного типа быстрее развивается сенсibilизация замедленного типа или обнаруживается адьювантный эффект микробных антигенов на развитие сенсibilизации немедленного типа. К этому следует добавить, что atopические заболевания очень часто развиваются на фоне наследственного предрасположения к избыточному образованию IgE, в связи с чем больные легко сенсibilизируются к новым аллергенам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. Общая аллергология. 2-е изд. М.: Медицина, 1978. — 464 с.
- Гургенидзе Г. В. Об основных принципах специфической терапии инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. — В кн.: Материалы симпозиума «Специфическая и неспецифическая терапия бронхиальной астмы». — Батуми, 1972, с. 43—45.
- Медуницын Н. В. Замедленная аллергия к растворимым белкам. — Автореф. дис. докт. — М.: 1970. — 27 с.
- Суходоева Г. С., Беклемишев Н. Д., Бульвахтер Я. Л. Модель сенсibilизации немедленного типа к бруцеллезному антигену. — Журн. микробиол., 1972, № 2, с. 127—131.
- Цой И. Г. Влияние АКДС-вакцины на аллергическую реактивность организма в эксперименте. — Дис. канд. Алма-Ата, 1975. — 199 с.
- Boyden S. V. The effects of previous infections of tuberculo-protein on the development of tuberculin sensitivity following BCG vaccination in guinea pigs. — J. exp. Pathol., 1957, v. 38, p. 611—617.
- Crowle A. J. Specific immunologic unresponsiveness to delayed hypersensitivity elicited in adult mice. — Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1962, v. 110, p. 447—449.
- Loewi G., Holborow E. J., Temple A. Inhibition of delayed hypersensitivity by pre-immunization without complete adjuvant. — Immunology, 1966, v. 10, p. 339—347.
- Nishya S. A study on the temporary desensitization in tuberculosis following intravenous injection with tuberculo-proteins. — Excerpta med., 1965, Sect. XV, v. 18, p. 617—619.

ПАТОГЕНЕЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ,
ВОСПРОИЗВОДИМОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ КЛЕЩЕВЫМ
(*D. PTERONYSSINUS*) АНТИГЕНОМ

М. И. Ундрицов (Чебоксары)

Известно, что домашняя пыль является одним из важнейших этиологических факторов развития бронхиальной астмы. Изучение антигенных детерминант различных образцов домашней пыли показало, что, помимо общих антигенных начал, выявлялось определенное своеобразие антигенов каждого образца домашней пыли. Особое значение в сложном составе домашней пыли имеют аллергены из клещей рода *Dermatophagoides*.

Исходя из данных литературы, нами уже в течение ряда лет изучаются антигенные свойства клещей *D. pteronyssinus* в эксперименте и механизмы развития экспериментальной бронхиальной астмы, воспроизводимой ингаляционной сенсibilизацией антигеном из клещей *D. pteronyssinus*.

Вполне сознавая, что организм человека неизмеримо сложнее и высокоорганизованнее, чем организм подопытных животных, и что моделировать бронхиальную астму человека в полном объеме невозможно, мы предприняли попытку изучить механизмы развития клещевой аллергии на животных.

Эксперименты проводили на взрослых морских свинках и кроликах в различных сериях. На первом этапе исследований предполагалось изучение антигенных свойств клещей *D. pteronyssinus* и кинетики иммуноаллергической реакции организма при различных способах сенсibilизации. На втором этапе экспериментов исследовали механизмы развития анафилактического бронхоспазма в ходе аэрозольной сенсibilизации и после проведения разрешающей ингаляции антигена. В заключительной стадии экспериментальной работы предприняли попытку разработать и апробировать некоторые методы гипосенсибилизации организма с терапевтической целью.

Животных (морские свинки и кролики) сенсibilизировали водно-солевым экстрактом из клещевой массы (Иванов Л. И., Ундрицов М. И., 1976). Для подкожной сенсibilизации был использован 5—6% водно-солевой экстракт антигена с содержанием белкового азота 0,2—0,3 г/л. Аэрозольную сенсibilизацию морских свинок проводили универсальным ингалятором (УИ-2) в 8 циклах. Разрешающую ингаляцию антигена делали через 14 дней после 8 циклов сенсibilизации.

Использованы следующие методы иммунохимического и алергометрического анализа: РПГА по Бойдену (Адо А. Д., Польшер А. А., 1963), реакция ПКА по Овери (Ovari Z., 1961), непрямая реакция ДТК по Л. М. Ишимовой (1967) и РДБ по Шелли (Shelley W., 1963), реакция двойной иммунодиффузии в агаре (РДИА) по Оухтерлони (Ouchterlony D., 1958), иммуноэлектрофорез по Грабару (Grabar P., 1957), фракционирование сывороточных белков в агаровом и полиакриламидном геле по Дэвису (Davis S., 1964), воспроизведение общего анафилактического шока, а также анафилактической реакции изолированных органов (трахеи и подвздошной кишки) с фармакологическим анализом. Внешнее дыхание животных изучали методом бесконтактной камерной пневмографии на ЭЛКАР-2 (Успенский Ю. Н., 1971). Адренергические нервные структуры легочной ткани исследовали люминесцентно-гистохимическим методом Фалька (Falck B., 1962), состояние холинергических элементов и активность ацетилхолинэстеразы по методу Карновского (Karnovsky M., 1964).

На 3-й день после третьего подкожного введения морским свинкам титр антител в РПГА (коэффициент седиментации 19S) колебался в пределах $1:64-1:256$ ($1:138 \pm 18,75$). Непрямая реакция ДТК составила $29 \pm 1,31\%$ ($p < 0,001$). Количество дегранулированных базофилов (базофильных гранулоцитов) в непрямой реакции достигло $38 \pm 2,03\%$ ($p < 0,001$), при спонтанном повреждении — $12 \pm 0,66\%$. Реакция преципитации в агаре была отрицательной. При постановке реакции ПКА были выявлены реагиноподобные антитела гетероцитотропного ($\text{IgG-}\gamma_2$) и гомоцитотропного ($\text{IgG-}\gamma_1$) характера. На высоте сенсibilизации титр антител в РПГА достиг в среднем $1:916 \pm 48,8$ ($p < 0,001$) с колебаниями от $1:512$ до $1:1024$. Титр антител у этих животных в контрольной реакции с экстрактом из постельной пыли в отдельных случаях достигал до $1:4$. Количество дегранулированных тучных клеток (термолабильные антитела) составило $56 \pm 1,24\%$ ($p < 0,001$), а непрямая РДБ достигла до $63 \pm 1,66\%$ ($p < 0,001$). В 20% случаев реакция двойной иммунодиффузии в агаре (РДИА) оказалась положительной, образовалась одна слабая линия преципитации. Такой низкий процент положительных реакций, очевидно, связан с относительно низкой чувствительностью данного метода.

После третьего подкожного введения кроликам клещевого антигена титр циркулирующих в крови агглютинирующих антител (РПГА) в среднем составил $1:102 \pm 19,27$, а количество дегранулирующих тучных клеток в непрямой реакции достигло $21,5 \pm 0,81\%$. В реакции ПКА выявлены реагиноподобные антитела ($\text{IgG-}\gamma_1$ и γ_2). Реакция двойной иммунодиффузии в агаре была отрицательной во всех случаях (иммунные сыворотки не концентрировали). При всей сложности анализа электрофореграмм получены некоторые характерные сдвиги. В постальбуминовых фракциях сывороточных белков сдвигов не отмечено. Ме-

жду трансферрином и медленной посттрансферриновой зоной произошло незначительное увеличение подряд трех фракций. Если исходить из данных анализа электрофореграмм человеческой сыворотки, то можно предположить увеличение содержания IgA. В зоне IgG (медленная посттрансферриновая и иммуноглобулиновая зоны) заметных сдвигов не обнаружено.

На высоте подкожной сенсibilизации кроликов в большинстве случаев увеличивается или даже вновь появляется первая посттрансферриновая подфракция. Кроме того, характерным становится увеличение фракций медленной посттрансферриновой зоны, что, вероятно, относится к IgG. В динамике сенсibilизации закономерно нарастал титр агглютининов (РПГА) и процент дегранулированных тучных клеток. В 50% случаев выявлена одна линия преципитации в РДИА, однако при двукратном разведении иммунной сыворотки РДИА была отрицательной. При иммунохимическом анализе состава антигена (клещевая масса со средой) установлены два иммуногенных белковых компонента с разной электрофоретической подвижностью. При иммуноэлектрофорезе иммунной сыворотки обнаружены дуги преципитации в области альбуминов, α_2 -, β_2 - и γ -глобулинов. При исследовании сывороточных белков методом электрофореза в агаре отмечено значительное увеличение α_2 -, β_2 - и γ -глобулинов.

Кинетика аэрозольной сенсibilизации морских свинок характеризовалась закономерными иммуноаллергическими сдвигами в организме. На 3-й день после четвертого цикла аэрозольной сенсibilизации титр агглютининов в РПГА колебался в пределах 1:64—1:256. При этом непрямая реакция ДТК составила $29 \pm 1,33\%$ ($p < 0,001$). Преципитирующих антител в реакции Оухтерлони не обнаружено. С помощью реакции ПКА установлено наличие реактиноподобных антител, преимущественно гомотитотропного характера.

При фракционировании сывороточных белков в агаре отмечено четкое снижение содержания α_1 - и β -глобулинов и достоверное увеличение содержания γ -глобулинов. Количество α_2 -глобулинов значительных изменений не претерпевало. После восьми циклов сенсibilизации, т. е. перед разрешающей ингаляцией антигена, изменения в соотношении белковых фракций становились еще более значительными. Количество дегранулированных тучных клеток повысилось до $42 \pm 1,43\%$. Однако только у одной морской свинки получена положительная реакция преципитации в агаре.

Исследования легочной вентиляции интактных животных показали, что частота дыханий в минуту составляет $100 \pm 4,11$, глу-

бина дыхательной волны — $8 \pm 0,87$ мм, относительный минутный объем дыхания (ОМОД) = 100 %, отношение вдоха к выдоху — $1 : 1,6 \pm 0,02$. После аэрозольной сенсibilизации зарегистрировано значительное нарушение показателей внешнего дыхания. После второй сенсibilизации третьего цикла отмечено существенное удлинение продолжительности выдоха ($1 : 2,12 \pm 0,07$). Минутный объем дыхания (МОД) составил $122 \pm 8,95$ % к исходному уровню, т. е. имелось увеличение ОМОД на 22 %. После шести циклов сенсibilизации статистически достоверным становилось учащение ритма дыхания и увеличение МОД. Глубина дыхательной волны возрастала на 25 %, а продолжительность выдоха на 41 % ($1 : 2,2 \pm 0,09$). После семи циклов аэрозольной сенсibilизации морских свинок ОМОД увеличился на 121 % по сравнению с исходным уровнем. Следовательно, изучение пневмограмм, полученных в течение 10—15 мин после очередных сенсibilизирующих ингаляций животных, свидетельствует о возникновении анафилактического бронхоспазма уже в ходе сенсibilизации, начиная с третьего цикла.

После проведения разрешающей ингаляции специфическим антигеном в течение 3—15 мин погибло около 28 % подопытных морских свинок. Исследование вентиляции легких подопытных морских свинок показало, что наиболее выраженные нарушения внешнего дыхания имели место у погибших впоследствии животных. Так, например, отмечено снижение глубины дыхательной волны на 45 % ($3,6 \pm 0,1$), а ОМОД — на 44 % ($66 \pm 0,4$). При этом удлинение продолжительности выдоха достигло 206 % ($1 : 3,3 \pm 0,68$). Нарастание ОМОД, обусловленное анафилактической экспираторной одышкой животных, сопровождалось значительным возрастанием потребления O_2 . Параметры нарушения внешнего дыхания у выживших от анафилактического шока морских свинок были менее выраженными. Таким образом, экспериментально воспроизведенный аллергический бронхоспазм у подопытных животных, приводивший их к гибели, сопровождался резким снижением глубины дыхательной волны, увеличением продолжительности выдоха, появлением в отдельных случаях свистящего дыхания, выделением слизи из носа и уменьшением МОД.

При люминесцентно-гистохимическом анализе легочной ткани морских свинок после аэрозольной сенсibilизации установлено существенное возбуждение адренергических нервных структур. Об этом свидетельствовало нарастание интенсивности зеленого свечения легочной ткани в ходе сенсibilизации, особенно после разрешающей ингаляции антигена. Причем данным методом не удалось уловить разницы в интенсивности свечения легоч-

ной ткани и выявляемости терминальных адренергических нервных волокон у животных, выживших и умерших от анафилактического шока. Впоследствии именно этот факт побудил нас исследовать состояние адreno-рецепторов бронхолегочного аппарата при экспериментальной клещевой аллергии. Гистохимическое исследование тканевой ацетилхолинэстеразы дало весьма интересные результаты. Ее активность начинала заметно снижаться во второй половине сенсibilизации как в альвеолах, так и в стенке бронхов и бронхиол. После разрешающей ингаляции отмечено еще более значительное снижение активности ацетилхолинэстеразы. Обращало на себя внимание увеличение количества тучных клеток в срезах легочной ткани сенсibilизированных животных. Тучные клетки выявлялись, как правило, в состоянии дегрануляции, о чем судили по их форме, размеру, интенсивности и равномерности их люминесценции. Гистологически легочная ткань, взятая на высоте бронхоспазма, представляла собой участки очаговой эмфиземы и ателектазов. Мышцы мелких бронхов и бронхиол были резко сокращены, отчего слизистая выглядела складчатой и звездообразной. Более подробно адренергические и холинергические нервные структуры легких морских свинок в норме и при экспериментальной бронхиальной астме опубликованы нами ранее (Иванов Л. Н. и др., 1977).

Итак, у здоровых морских свинок морфологически холинергические нервные образования, очевидно, доминируют над адренергическими. В динамике же сенсibilизации адренергические нервные образования бронхолегочного аппарата значительно возбуждаются, что, вероятно, происходит в рамках адаптационно-компенсаторной реакции организма. Крайне неодинаково выраженные бронхоспазм и выживаемость морских свинок от анафилактического бронхоспазма (шока), по нашему мнению, объясняются преимущественно дисбалансом функции холино- и адreno-рецепторов. В последние годы высказывается мнение о существенной роли состояния α - и β -адreno-рецепторов в патогенезе бронхиальной астмы (Безруков Л. А. и др., 1974; Адо А. Д., Адрианова К. В., 1976; и др.). Однако допуская возможность более глубокой блокады тканевых β -адreno-рецепторов у погибших морских свинок по сравнению с выжившими, результаты наших исследований также позволяют думать и о другом механизме.

Известно, что введение адреналина больным бронхиальной астмой и бронхитом вызывает повышение содержания эндогенного гистамина в крови. Вероятно, такое явление может иметь место и при повышении уровня эндогенных катехоламинов в организме экспериментальных животных. Исходя из выше-

сказанного, для расшифровки этих крайне сложных механизмов развития анафилактического бронхоспазма и его нейрогуморальной регуляции мы изучали роль α - и β -адренорецепторов бронхолегочного аппарата в процессе развития экспериментальной бронхиальной астмы. Предварительными исследованиями по методу Джеймиссона (Jamisson, 1964) нами показано, что такие бронхоконстрикторные амины, как ацетилхолин, гистамин и серотонин, в данном механизме для морских свинок существенной роли не играют. Выраженным и длительным бронходилататорным эффектом обладает адреналин. После аэрозольной сенсibilизации у животных резко повышается чувствительность холинорецепторов и ответная реакция гладкой мускулатуры трахеи на ацетилхолин. Так, если ацетилхолин в концентрации 2×10^{-4} г/л при воздействии на интактную изолированную трахею вызывал ее сужение на $1,47 \pm 0,05$ мм, то трахея сенсibilизированных животных при введении той же концентрации ацетилхолина суживалась на $1,64 \pm 0,04$ мм ($p < 0,001$).

В качестве блокатора β -адренорецепторов мы использовали адренолитическое вещество анаприлин (индерал) в двух вариантах: 1) длительное и многократное введение в ходе аэрозольной сенсibilизации; 2) однократное введение до декапитации, т. е. перед анафилаксей изолированной трахеи. Анаприлин вводили из расчета 1 мг/кг массы тела. Стимулятором β -адренергических рецепторов служило адrenomиметическое вещество изадрин, который вводили в аналогичных анаприлину вариантах из расчета 1 мг/кг массы тела. Результаты опытов показали, что при длительном введении анаприлина в ходе аэрозольной сенсibilизации погибли все подопытные морские свинки между 4-м и 5-м циклом сенсibilизации при тяжелой асфиксии. В то же время ни одного летального исхода в контрольной группе (введение одного анаприлина или только сенсibilизация) не наблюдалось. У животных другой серии (с однократным введением анаприлина на высоте сенсibilизации) интенсивность анафилактической реакции трахеи *in vitro* значительно не отличалась от показателей контрольных (сенсibilизированных) морских свинок. Так, если аллергическую реакцию трахеи сенсibilизированных (контрольных) животных принять за 100%, то у подопытных морских свинок подобная реакция составила 119%. Данные этой серии опытов согласуются с результатами аналогичных опытов Н. Л. Богуш и И. С. Гущина (1976). По нашему мнению, в условиях изоляции рецепторов трахеи от влияний ЦНС анафилактический бронхоспазм обуславливается преимущественно воздействием гистамина, который интенсивно выбрасывается из многочисленных тучных клеток трахеи морской свинки. Длитель-

ное и многократное введение изадрина перед каждой аэрозольной сенсibilизацией значительно уменьшало или полностью предотвращало нарушение внешнего дыхания, вызванное аллергическим бронхоспазмом. Однако к концу аэрозольной сенсibilизации и при проведении разрешающей ингаляции антигеном бронходилататорное действие изадрина несколько снижалось. Однократное же введение изадрина перед забоем статистически достоверно снижало величину анафилактического бронхоспазма трахеи *in vitro*. Если величину анафилактического сокращения гладкой мускулатуры трахеи сенсibilизированных животных принять за 100%, то этот показатель у сенсibilизированных животных с однократным введением изадрина был равен 40,4%. Однократное введение изадрина сенсibilизированным морским свинкам не оказывает существенного влияния на чувствительность трахеи к гистамину (4×10^{-4} г/л), однако статистически достоверно повышает чувствительность и интенсивность реакции трахеи на адреналин (1×10^{-4} г/л). В то же время однократное введение анаприлина существенно снижает чувствительность и интенсивность реакции препарата трахеи на адреналин (1×10^{-4} г/л). В. Н. Абросимов (1976) установил, что бронхи сенсibilизированных животных обладают пониженной чувствительностью к катехоламинам по сравнению со здоровыми животными. Сенсibilизация организма приводит к функциональному нарушению α - и β -адренорецепторов.

Таким образом, водно-солевой экстракт клещей *D. pteronysinus* обладает выраженной аллергенной активностью как при подкожном, так и при ингаляционном путях введения. Аэрозольная сенсibilизация морских свинок данным антигеном позволяет получить приблизительную модель аллергической бронхиальной астмы. Подобная модель представляет значительный интерес для клиники, поскольку в этиологии и патогенезе atopической бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний домашняя пыль, по общему мнению, является самым распространенным аллергеном.

Аллергический бронхоспазм морских свинок легкой и средней тяжести сопровождается компенсаторным увеличением МОД, а тяжелый бронхоспазм — резким его снижением и приводит к смерти. В ходе аэрозольной сенсibilизации наблюдается снижение активности тканевой (легочной) ацетилхолинэстеразы и значительное возбуждение адренергических нервных элементов. Мобилизация и накопление катехоламинов в шок-органе животных не всегда обеспечивает сохранение гомеостаза и спасает от летального исхода. Длительная фармакологическая блокада β -адренорецепторов анаприлином *in vivo* резко увеличива-

ла летальность животных от анафилактического шока. По нашим данным, анаприлин при этом, вероятно, не оказывает существенного влияния на иммуногенез.

Стимулятор β_1 - и β_2 -адренорецепторов изадрин в наших опытах существенно улучшал вентиляцию легких в динамике сенсибилизации *in vivo* и снижал величину анафилактического сокращения гладкой мускулатуры трахеи *in vitro*. В то же время изадрин несколько повышал синтез и титр агглютининов и реактиноподобных антител в ходе сенсибилизации. Следовательно, положительное влияние изадрина, вероятно, целиком вызвано бронходилататорным и, возможно, кардиостимулирующим эффектом. Результаты настоящих исследований подтверждают имеющуюся точку зрения о том, что заболевание бронхиальной астмой, кроме других предрасполагающих факторов наследственного и приобретенного порядка, связано с частичным или полным нарушением активности тканевых β -адренорецепторов. Аэрозольная сенсибилизация в эксперименте снижает чувствительность β_2 -адренорецепторов трахеи к катехоламинам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д., Адрианова Н. В. Бронхиальная астма. — В кн.: Частная аллергология./Под ред. А. Д. Адо. — М.: Медицина, 1976, с. 57—63.
- Безруков Л. А., Бараз И. А., Зеленина Н. М. Функциональное состояние β -адренергических рецепторов у детей, больных бронхиальной астмой. — В кн.: Аллергия. Вып. 1. — Киев, 1974, с. 53—56.
- Богущ Н. Л., Гуцин И. С. Влияние изменения α - и β -адренергической чувствительности на анафилактическую реакцию бронхов морских свинок. — Пат. физиол., 1976, № 5, с. 49—53.
- Иванов Л. Н., Ундрицов М. И. Экспериментальная сенсибилизация экстрактом клещей *Dermatophagoides pteronyssinus*. — Бюлл. exper. биол., 1976, № 8, с. 984—985.
- Иванов Л. Н., Ундрицов М. И., Гордон Д. С. Адренергические и холинергические структуры легких морских свинок в норме и при экспериментальной бронхиальной астме. — Бюлл. exper. биол., 1977, № 4, с. 446—447.
- Современная практическая аллергология. — М.: Медгиз, 1963. — 399 с./Под ред. А. Д. Адо, А. А. Польера.
- Ишимова Л. М. Тучные клетки соединительной ткани и базофилы крови в диагностике аллергии немедленного типа. — В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. — М.: Медицина, 1971, с. 146—152.
- Моделирование болезней органов дыхания./Под ред. Ю. Н. Успенского. — М.: Медицина, 1971. — 199 с.
- (Абросимов В. Н.) Abrosimov W. N. Vergleichende Untersuchungen der Sensibilität der glatten Bronchialmuskulatur für Katecholamine bei Sensibilisation mit Verschiedenen Allergenen. — Allergie Immunol., 1976, v. 22, p. 345—347.
- Davis B. Disc Elektrophoresis. — II. Method and application to human serum proteins. — Ann. N. J. Acad. Sci., 1964, v. 21, p. 404—408.
- Falck B. Observations on the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. — Acta physiol. scand., 1962, v. 56, suppl. 197, p. 1—25.

Grabar P. Agar-gel diffusion and immunoelectrophoretic analysis. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, v. 69, p. 591—596.

Jamisson D. A method for the quantitative estimation of drugs on the isolated intact trachea. — Brit. J. Pharmacol., 1962, v. 19, p. 286—294.

Karnovsky M. Z., Boots L. A direct coloring thiocholine method for cholinesterases. — J. Histochem. Cytochem., 1964, v. 12, p. 219—221.

Ovari Z. Reverse passive cutaneous anaphylaxis in the guinea pig with horse sheep or hen antibodies. — J. Immunol., 1961, v. 86, p. 146—152.

Ouchterlon O. Diffusion in gel methods for immunological analysis. — In: Progress in Allergy. Ed. P. Kallos. — Basel — New York: Karger, 1958, v. 5, p. 1—9.

Shelly W. Indirect basophil degranulation test for allergy to penicillin and other drugs. — J. Allergy, 1963, v. 34, p. 59—66.

АЛЛЕРГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БРОНХИТАХ

L. Businco, E. Businco, L. Businco
(Италия)

Хронический бронхит вызывается рядом факторов: инфекциями, влиянием климата, раздражающим действием частиц, загрязняющих воздух, вдыханием пыли и сигаретного дыма.

Хотя идентификация этиологического фактора сравнительно проста, оценка патогенетических механизмов встречает определенные трудности.

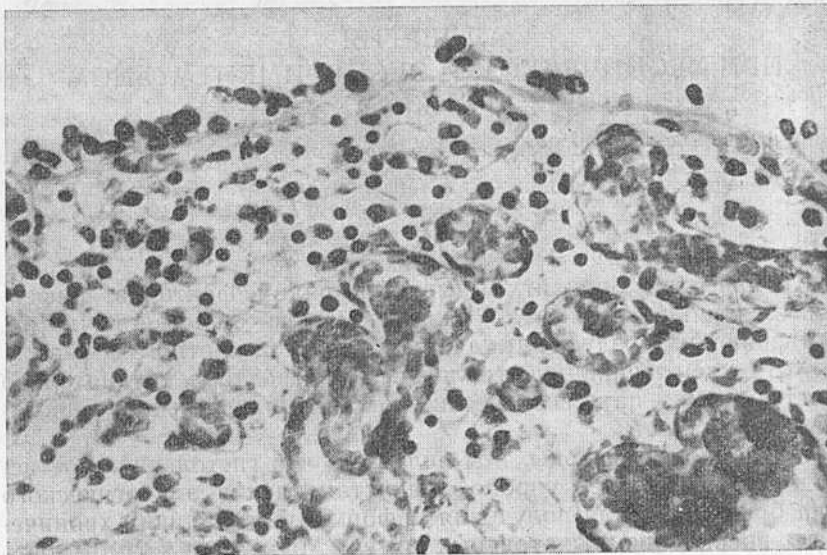
Материалы и методы. Мы полагаем, что гистологическое исследование наиболее удобно для установления аллергического типа бронхита и для получения информации о наличии хронического воспаления дыхательных путей. Мы имели возможность исследовать как острый, так и хронический бронхиты с помощью гистологического метода, который позволил нам определить различные реактивные процессы в клетках и тканях. Гистологическое исследование позволяет определить, является ли заболевание результатом действия раздражающего фактора, инфекции, реакции иммунологического или аллергического типа и т. д.

Проведено гистологическое исследование материала, полученного из дыхательных путей 60 взрослых лиц, умерших от хронического бронхита или других причин, но хронический бронхит, по данным истории болезни, был сопутствующим заболеванием.

Материал для гистологического исследования получали без предварительного подбора во время аутопсий в нескольких больницах Рима в основном взрослых и пожилых лиц. Подготовку материала для гистологического исследования производили обычными методами, полученные данные документированы микрофотограммами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ

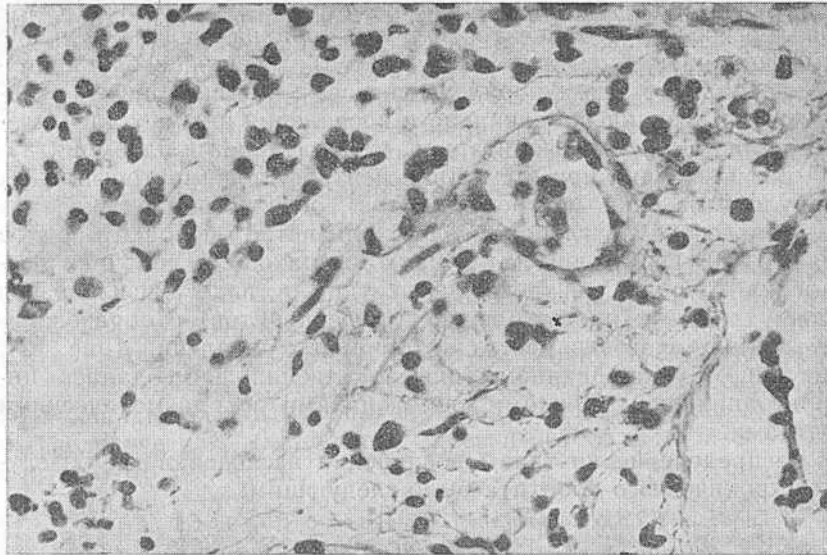
Гистологическое исследование материала вскрытий дыхательных путей при хроническом бронхите позволило нам выделить три основных типа тканевых реакций:



9.



10.



11.

Рис. 9. Хронический бронхит (микрофотография гистологического препарата слизистой бронха). Видны расширенные и резко застойные капилляры. В отечной соединительной ткани обильная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, большинство из которых местного происхождения; полинуклеары (зернистые лейкоциты) практически отсутствуют.

Рис. 10. Хронический бронхит (микрофотография гистологического препарата слизистой бронха). Виден просвет бронха с распространенной инфильтрацией, состоящей в основном из лимфоцитов, моноцитов и плазматических клеток. Клетки локализованы в местах выпота в просвет бронха. Наблюдается диффузное воспаление, клеточные элементы которого относятся к лимфомоноплазматическому типу.

Рис. 11. Детали предыдущей микрофотографии. Соединительная ткань слизистой бронха выглядит заметно отечной с клеточной популяцией, состоящей в основном из многочисленных плазматических клеток, а также лимфоцитов и моноцитов. Капилляры значительно расширены. Имеется небольшое количество полинуклеаров.

а) бронхиальное лимфоплазмочитарное воспаление (иммуноаллергическое); б) нейтрофильное бронхиальное воспаление (инфекционное, ирритативное и др.); в) смешанное бронхиальное воспаление (иммуноаллергическое и инфекционно-ирритативное). Признаки бронхиального воспаления иммуноаллергического типа в виде лимфоцитарной, моноцитарной и плазмочитарной инфильтрации при отсутствии нейтрофилов (нейтрофильных гранулоцитов, или нейтрофилоцитов) обычно обнаруживались в поверхностном и глубоком слоях слизистой оболочки бронхов (рис. 9, 10, 11). В других случаях мы находили признаки воспаления бронхов нейтрофильного типа в виде инфильтратов полинуклеарных клеток (зернистых лейкоцитов) с образованием гнойных очагов в местах их обильных скоплений (рис. 12). Наконец, при смешанном типе воспаления наблюдалась инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками.

Распределение по типам воспаления исследованных 60 случаев хронического бронхита было следующим:

Тип бронхита	Число случаев
Лимфоплазмочитарный	36 (60%)
Нейтрофильный	12 (20%)
Смешанный	12 (20%)

Таким образом, иммуноаллергический тип бронхита был явно преобладающим. Ограниченное число наблюдений не позволяет сделать статистически достоверного заключения, но достаточно для того, чтобы считать аллергический патогенез частым при хроническом бронхите.

Типичной картиной в таких случаях хронического бронхита была обильная инфильтрация слизистой оболочки бронхов мононуклеарами (незернистыми лейкоцитами), в основном лимфоцитами, моноцитами и плазматическими клетками. Такая картина в классической патологической анатомии обычно расценивается как простая воспалительная. Для хронического воспаления, согласно традиционной концепции, считается характерной инфильтрация малыми клетками. Такое определение в наши дни не совсем правильно, так как термином «инфильтрация» обозначают обильный выход клеток из сосудистого русла, тогда как элементы, формирующие инфильтрацию слизистой оболочки бронхов, очевидно, местного происхождения. В классической гистологии принято считать, что инфильтрация малыми клетками характерна для продуктивного воспаления, завершающегося разрастанием соединительной ткани из гистиоцитарных элементов и ростом полиморфной популяции клеток. Эти клетки подготавливают рост грануляционной ткани с последующим образова-

нием узелков. На заключительном этапе, также согласно классической концепции, хроническое воспаление завершается ростом соединительной ткани с преобладанием популяции мононуклеарных клеток, часть из которых относится к гистиоцитарному типу с эволюцией в фибробласты и фиброциты, что можно рассматривать как рубцевание. Недавние иммуногистологические исследования углубили наши знания о воспалении и позволили выделить различные типы его развития. Радикально изменился взгляд на лимфоциты и плазматические клетки, которые, как теперь известно, играют очень важную роль в формировании иммунных реакций путем выработки антител и последующего высвобождения веществ, участвующих в аллергических реакциях (гистамин, кинины и т. д.). Поэтому присутствие лимфоцитов, моноцитов и плазматических клеток нельзя рассматривать как признаки простого воспаления, а скорее как свидетельство иммунологического или, точнее, аллергического компонента воспалительного процесса.

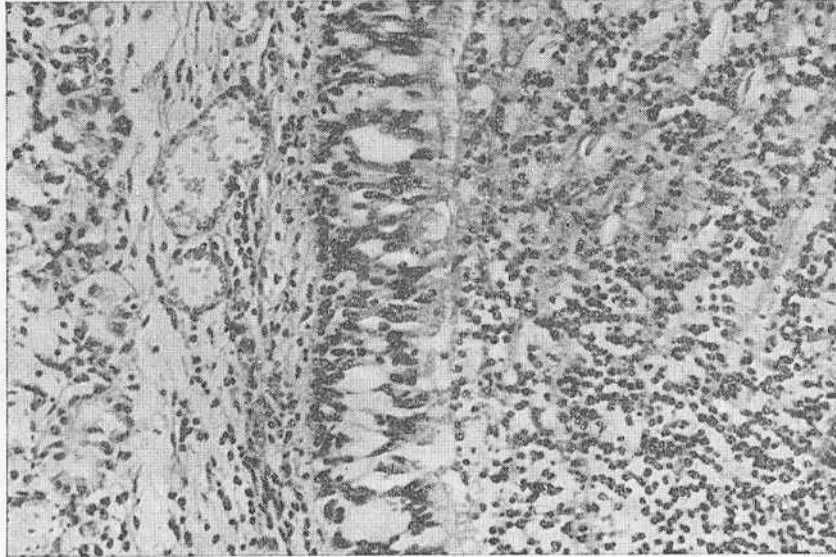
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БРОНХИТЕ

Обнаруженное нами преобладание иммуноаллергических гистологических изменений побудило нас предпринять новые исследования с целью определения возможности воспроизведения аллергической реакции дыхательных путей в эксперименте на животных путем введения аллергена из домашней пыли.

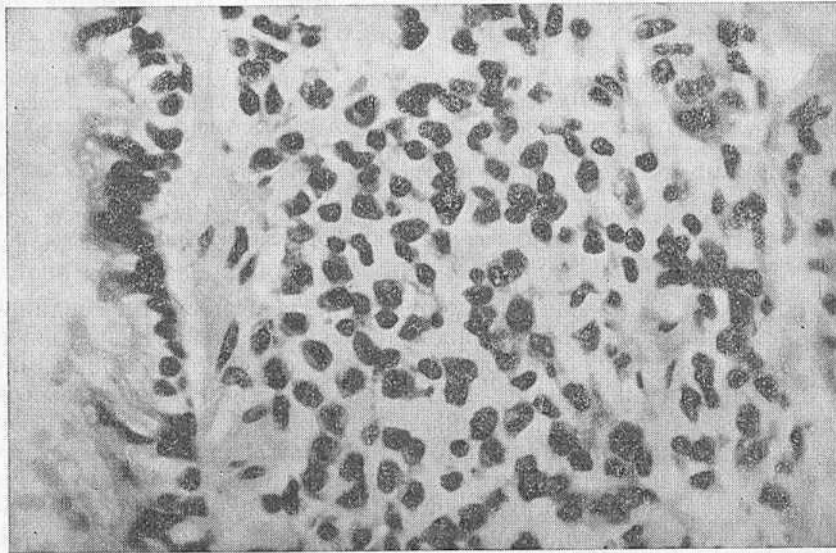
Эксперимент проводили на трех группах взрослых крыс по 20 животных в каждой. Утром и вечером в клетки вносили небольшой распылитель, содержащий 30 г домашней пыли. После этого клетку тщательно закрывали листами пластика и распыляли аллерген в течение 15 мин.

Животных группы А забивали через 10 дней, группы В — через 20 и группы С — через 30 дней. Срезы из тканей дыхательных путей для гистологического исследования готовили из каждой группы. Для контроля использовали срезы тканей органов дыхания нормальных животных, не получавших ингаляции аллергена.

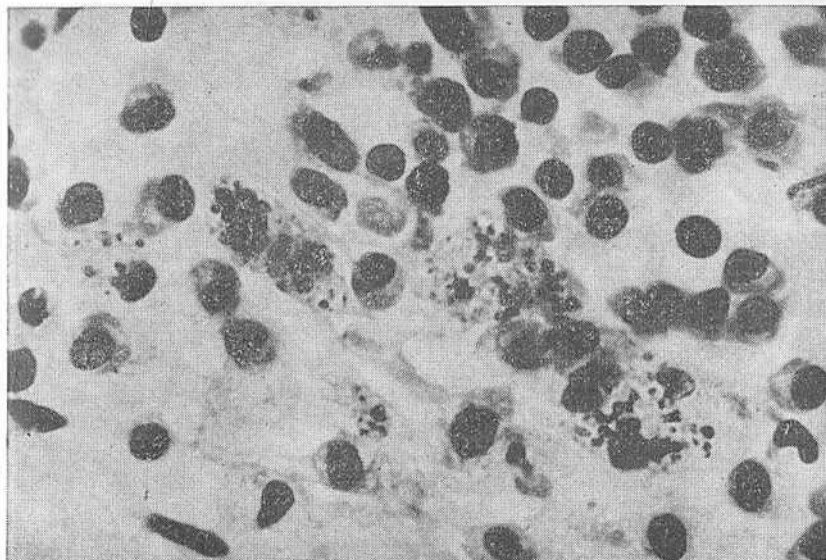
Наиболее выраженные изменения были выявлены в соединительной ткани, где наблюдались диффузный отек, гиперемия и, что особенно типично, пролиферативная инфильтрация плазматическими клетками (рис. 13), лимфоцитами и моноцитами в одних местах, фибробластами, эозинофилами (ацидофильными гранулоцитами, или ацидофилоцитами) и т. д. — в других. Гистологическое исследование позволило нам наблюдать ряд интересных деталей. Реакция, характеризующаяся наличием плазматических клеток, лимфоцитов и моноцитов, чаще встречается в субэпителиальной соединительной ткани и в ткани, соседству-



12.



13.

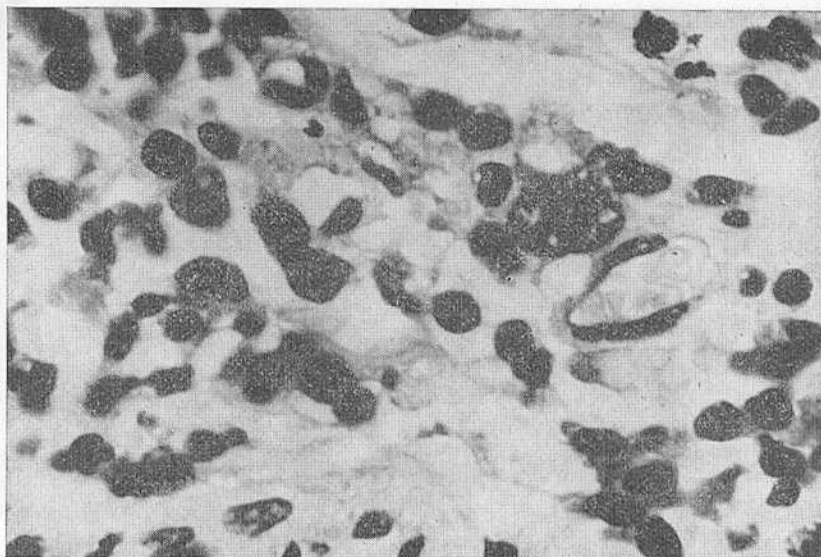


14.

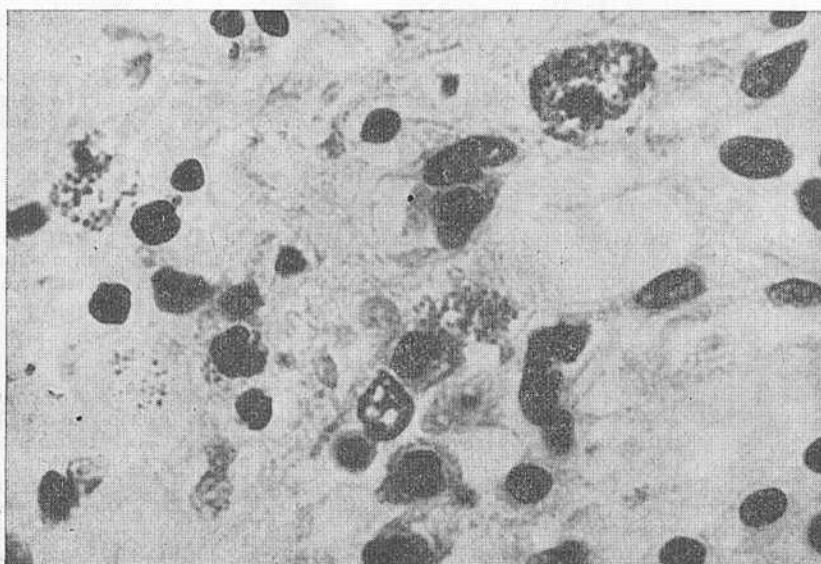
Рис. 12. Характерная картина нейтрофильного бронхита. В центре — эпителий слизистой оболочки в гиперактивной фазе. Среди эпителиальных клеток небольшое количество нейтрофилов. Базальная соединительная ткань отека. Участки катарального воспаления с многочисленными зернистыми лейкоцитами и клетками в разных стадиях дистрофии.

Рис. 13. Микрофотография гистологического препарата бронха крысы, получавшей ингаляции домашней пыли в течение 10 дней. Соединительная ткань слизистой бронха инфильтрирована большим количеством плазматических клеток, расположенных тесными группами.

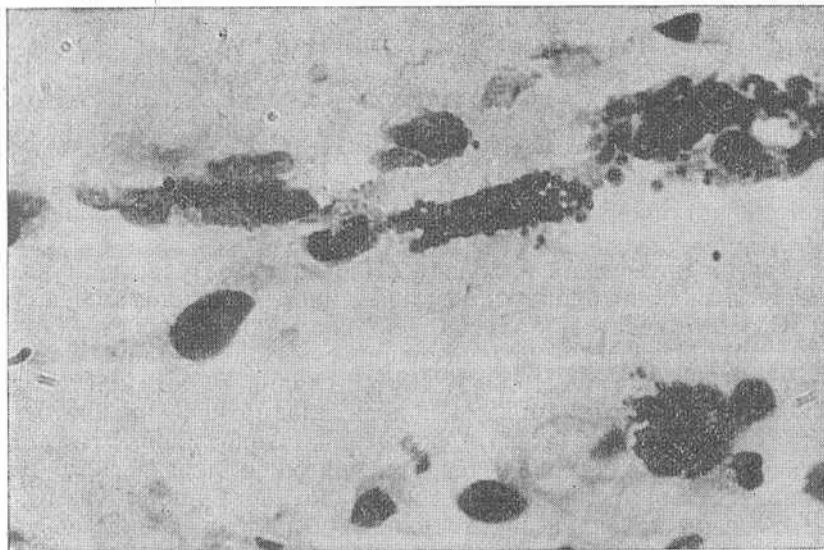
Рис. 14. Микрофотография гистологического препарата подслизистого слоя бронха крысы, получавшей ингаляции домашней пыли в течение 20 дней. Отдельные макрофаги активно фагоцитируют частицы пыли. Некоторые частицы пыли рассеяны среди волокон соединительной ткани. Видны фиксированные клетки соединительной ткани, а также клетки с признаками подвижности. Цитоплазма многих клеток богата вакуолями — признак ферментативной активности. Особенно заметна вакуолизация плазматических клеток и лимфоцитов, связанная с иммуноаллергической реакцией на домашнюю пыль. Иммерсия.



15.



16.



17.

Рис. 15. Микрофотография гистологического препарата подслизистого слоя бронха крысы, получавшей ингаляции домашней пыли в течение 30 дней. Соединительная ткань бронха, тучные клетки, расположенные вблизи сосудов, несколько плазматических клеток, лимфоцитов, моноцитов, фибробластов. Отек соединительной ткани. Иммерсия.

Рис. 16. Микрофотография гистологического препарата подслизистого слоя бронха крысы, получавшей ингаляции домашней пыли в течение 20 дней. Тучная клетка с цитоплазмой, наполненной гранулами. Другие две тучные клетки в фазе начинающейся дегрануляции. Плазматические клетки, эозинофилы, различные лимфоциты, фибробласты и др. Иммерсия.

Рис. 17. Микрофотография гистологического препарата подслизистого слоя бронха крысы, получавшей ингаляции домашней пыли в течение 30 дней. Выраженный отек соединительной ткани слизистой бронха. Несколько тучных клеток, скопления эозинофилов и отдельные фибробласты. Картина локальной аллергической реакции с освобождением гистамина из гранул тучных клеток с последующим отеком и инфильтрацией эозинофилами. Иммерсия.

ющей с альвеолами. Наиболее выраженная инфильтрация этими клетками обнаруживалась вокруг пылевых частиц, фагоцитированных макрофагами соединительной ткани (рис. 14). Достаточно часто встречалась эозинофильная инфильтрация соединительной ткани, особенно вблизи пылевых частиц, находящихся в промежутках между коллагеновыми волокнами. Скопления эозинофилов в участках отека соединительной ткани часто сочетались с плазматическими клетками, лимфоцитами и т. д.

Другой интересной находкой было активное участие тучных клеток в реакциях, индуцированных ингаляцией домашней пыли. В одних участках отмечались скопления тучных клеток (рис. 15), в других — их альтерация с выходом гранул в окружающую ткань (рис. 16, 17). Дегрануляция тучных клеток наблюдалась главным образом вблизи плазматических клеток, в местах выраженного отека и скоплений эозинофилов. Эти гистологические находки являются признаками аллергического воспаления как немедленного, так и замедленного типов. Кроме того, отмечены признаки ирритативного воспаления в виде нейтрофильной реакции. Помимо гиперемии, отека и инфильтрации, зарегистрированы признаки активации фибробластов с образованием более или менее очерченных областей склероза в различных стадиях развития. Полученные экспериментальные данные подтверждают выраженную аллергическую реактивность тканей дыхательных путей при стимуляции домашней пылью. Совпадение результатов эксперимента и исследования при хроническом бронхите у человека служит доказательством преимущественно аллергического патогенеза обоих патологических состояний.

ОБСУЖДЕНИЕ

Факты, изложенные выше, а именно, инфильтрация слизистой оболочки дыхательных путей лимфоцитами, моноцитами и плазматическими клетками доказывают участие аллергии в патогенезе хронического бронхита. Аллергенами, вызывающими реакции этого типа, могут быть как популяции микробов, обычно находящиеся в дыхательных путях, так и частицы, содержащиеся в окружающем воздухе. В зависимости от вида инфильтрирующих клеток формируется аллергическая реакция немедленного типа с циркулирующими антителами или реакция клеточного типа. Соответственно современной концепции, при аллергической реакции немедленного типа плазмциты продуцируют циркулирующие антитела, формирующие эту реакцию. Лимфоциты продуцируют антитела, связанные с клетками, формирующими за-

медленную реакцию. Моноциты играют определенную роль при немедленных реакциях: они обрабатывают аллергены, придавая им антигенные свойства. Реакция антиген — антитело вызывает дегрануляцию тучных клеток и освобождение содержащегося в них гистамина. Свободный гистамин расширяет капилляры и повышает их проницаемость, вследствие чего жидкая плазма выходит в ткани, образуя отек. С гистамином связан также спазм гладких мышц, эозинофильная инфильтрация и гиперсекреция слизистых желез. При аллергической реакции замедленного типа реакция антиген — антитело локализуется в клетках. Она приводит к выделению в ткани различных активных веществ (лимфокины, брадикинин, МРВ-А и др.). Эти вещества обладают цитотоксическим действием и формируют местную клеточную реакцию. Инфильтрация слизистой оболочки бронхов лимфоцитами, моноцитами и плазматическими клетками у больных хроническим бронхитом является морфологическим выражением не только иммунной реакции, направленной против микробных и токсических факторов, но также и иммуноаллергического процесса.

Аллергическая реакция посредством высвобождения активных веществ (гистамина, кининов и др.) формирует морфологические и функциональные изменения при хроническом бронхите: отек, гиперсекрецию слизи, спазм гладких мышц и т. д. Эти реакции связаны непосредственно с фармакодинамическим действием активных веществ. Кроме того, в развитии аллергических реакций в слизистой оболочке бронхов определенную роль играют другие факторы — наследственность, конституция, особенности течения основного заболевания, окружающая обстановка, сезон и др. Раздражающие факторы, такие как холод, пыль, острые респираторные заболевания, бронхиты и особенно курение, содействуют проникновению аллергенов в ткани и последующему развитию аллергической реакции. После первичной сенсибилизации появляются перекрестные реакции и нарастание гиперчувствительности. Таким образом, аллергические реакции могут возникать от контакта слизистой оболочки дыхательных путей с широким спектром аллергенов, в связи с чем больной хроническим бронхитом подвержен очень частым обострениям. На аллергические механизмы повреждения тканей накладывается действие инфекционных факторов, которые вызывают появление признаков острого бронхита — кашель, лихорадку, гнойный катар и т. д. с возможностью перехода в хронический и требуют соответствующего лечения. Следовательно, хронический бронхит является результатом комплекса причин, действующих различными патогенетическими путями. Гистопатологические ис-

следования подтверждают важное значение аллергического фактора, в связи с чем следует соответственно корректировать методы лечения. Лечение антибиотиками показано при наличии очагов инфекции, что очень важно, так как эти очаги являются источниками сенсibilизации.

Применение антибиотиков, однако, должно быть ограничено строгими показаниями и не проводиться длительно во избежание развития аллергических реакций на различные сенсibilизирующие агенты. Основная терапия хронического бронхита должна быть антиаллергической. Симптомы острого заболевания, такие как кашель и одышка, требуют применения эфедрина, адреналина, антигистаминов и препаратов теофиллинового ряда, в зависимости от реакции больного на эти препараты. Общая десенсibilизация может быть достигнута внутривенными вливаниями препаратов кальция и назначением соединений йода *per os* или внутримышечно. Курсы лечения следует проводить весной и осенью на протяжении длительного периода времени (около 2 мес). В тяжелых случаях желательны применение кортикостероидов, но очень короткими курсами с отменой препарата сразу по достижении улучшения. Специфическое лечение основано на десенсibilизации специальными вакцинами, которые подбирают по кожным скарификационным тестам. Последними можно установить причину болезни — домашнюю пыль, грибы, микробные агенты. Лечение повторяют на протяжении 3—6 лет, курсы проводят с октября по июнь. Показана сопутствующая сезонная терапия препаратами кальция и йода и симптоматическое лечение. Желательны морские купания для детей и гидротермальная терапия для взрослых.

Лечение хронического бронхита, направленное против преобладающих аллергических факторов, дает высокий процент положительных результатов, особенно у детей, выздоровление которых может наступить даже после двух курсов. У взрослых и пожилых антиаллергическая терапия часто ведет к полной или частичной ремиссии. Приступы кашля становятся менее частыми, мокрота более жидкой, дыхание облегчается. Это особенно важно в связи с возможным переходом хронического бронхита в бронхиальную астму (особенно у детей) и эмфизему легких (особенно у пожилых лиц).

В заключение мы считаем возможным утверждать, что на основании гистологических исследований, показавших значение аллергического фактора при хроническом бронхите, следует разработать новые подходы к лечению и профилактике. Последние помогут получить отличные результаты в борьбе против одной из наиболее тяжелых болезней нашего времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение клинической картины при хроническом бронхите побудило нас считать неудовлетворительной существующую патогенетическую концепцию, основанную на ведущем значении нейтрофильного воспаления, и предположить возможность участия аллергического механизма. Для того чтобы разрешить эту проблему, мы произвели гистологическое изучение тканей дыхательных путей, полученных от лиц, смерть которых последовала от хронического бронхита, или он сопутствовал другому заболеванию.

Результаты исследования 60 случаев позволили нам сформулировать следующее: бронхит с лимфомоноплазмоцитарной инфильтрацией иммуноаллергического типа выявлен в 60%, бронхит с нейтрофильной инфильтрацией ирритативно-инфекционного типа — в 20%, бронхит со смешанным аллергическо-нейтрофильным воспалением — в 20% случаев. Эксперименты на взрослых крысах, которые вдыхали домашнюю пыль, показали выраженные изменения в соединительной ткани дыхательных путей: отек, застой, пролиферативную инфильтрацию плазматическими клетками, лимфоцитами, моноцитами, эозинофилами и т. д. Совпадение этих данных с теми, которые обнаружены при хроническом бронхите, подтверждает преобладание аллергического патогенеза при обоих патологических состояниях. В связи с этим профилактика и лечение хронического бронхита должны быть основаны на принципах, применяемых при аллергических заболеваниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Businco L., Geraci V., Centanni G., Gaffi A.* Rapports morphologiques entre allergie et maladies du collagene. — *Int. Arch. Allergy*, 1963, v. 22, p. 416—422.
Businco L., Businco E. L. Allergic pathogenesis in chronic bronchitis (Patogenesis allergia en la bronquitis cronica). — *Allergol. Immunopathol.*, 1975, v. 3, p. 1—12.

К ХАРАКТЕРИСТИКЕ «АДЬЮВАНТНОЙ» БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ КОКЛЮШНЫМИ МИКРОБАМИ

А. Х. Канчурин (Москва)

Многими исследователями было показано, что стимулятор Фрейнда обладает побочным действием, вызывая развитие патологических изменений в различных органах и тканях. Патологический синдром, возникающий у животных на введение стимулятора Фрейнда, Ж. Р. Пирсон в 1961 г. предложил называть «адьювантной» болезнью.

Нами (Канчурин А. Х., 1963) в опытах на крысах и морских свинках было подтверждено развитие симптомов «адьювантной» болезни при введении адьюванта Фрейнда. Наряду с этим было установлено, что введение адьюванта вызывает у части животных патологические изменения со стороны ЦНС в виде энцефаломиелитов. Было также показано (Канчурин А. Х. и др., 1967), что введение различным животным инактивированных брюшнотифозных или коклюшных микробов приводит также к развитию «адьювантной» болезни. В настоящей работе приводятся результаты исследований, выполненных под нашим руководством аспиранткой Н. Л. Некрасовой по детальной характеристике «адьювантной» болезни, вызванной сенсibilизацией различных животных коклюшными микробами. Адьювантную болезнь воспроизводили на белых крысах, морских свинках и кроликах путем введения (инокуляции) в подушечки двух конечностей смеси, состоящей из инактивированных коклюшных микробов в масляной среде. Смесь вводили белой крысе в дозе 5 мг, морской свинке — 4 мг и кролику — 15 мг. Симптомы появления адьювантной болезни и их развитие регистрировали в течение 90 дней. Гистологическому исследованию подвергали суставы, печень, почки, легкие, кожу, а также различные отделы ЦНС на 7, 14, 20, 30, 45, 60, 90-й дни сенсibilизации. Рентгенографически исследовали кости и суставы конечностей, позвоночника, хвоста, а также кости черепа. На 3, 7, 14, 15, 20, 30, 45, 60, 90-й дни, а в ряде экспериментов на 150-й день в сыворотке крови определяли гомологичные антитела к печени, почке, легкому, селезенке, мозгу, коллагену. Определение антител проводили реакцией связывания комплемента на холоду (Канчурин А. Х.,

1963) и реакцией торможения миграции перитонеальных макрофагов (David J., 1965). Антигенами служили водно-солевые экстракты гомологичной печени, почек, легкого, селезенки, мозга и коллагена. В работе было использовано 354 белых крысы, 290 морских свинок и 64 кролика.

В результате проведенных исследований было установлено, что у сенсibilизированных белых крыс признаки адьювантной болезни возникали через 6—8 дней. Это проявлялось в гиперемии и отечности лодышек вначале инокулированных, а позже и интактных конечностей. Затем начиналось интенсивное выпадение шерсти в области головы, шеи, спины и брюшка. К 20—30-му дню на всех конечностях появлялись язвы с гнойным экссудатом. В течение болезни масса тела животных уменьшалась. В период от 30-го до 60-го дня у 12% крыс наблюдалось заболевание глаз, приводившее к помутнению роговицы, у 21% крыс — диарея. Нарушение координации движений и парезы задних конечностей наблюдались у 13% крыс. К 90-му дню у большинства животных болезнь переходила в хроническую стадию. Полное выздоровление отмечено лишь у 35% крыс.

У морских свинок первые признаки болезни возникали к 10—12-му дню и проявлялись также в отечности и гиперемии инокулированных конечностей. Затем наблюдалось выпадение шерсти на животе и спине, появлялись язвы в местах введения адьюванта. Однако в отличие от белых крыс у морских свинок эти язвы быстро заживали. Заболевание глаз и диарея наблюдались у 7,7 и 9,4% морских свинок соответственно. Неврологические проявления отмечались в 6,4% случаев. Уменьшение массы тела происходило в течение первых 2 нед заболевания, в дальнейшем масса тела постепенно нарастала и к концу срока наблюдения достигала уровня контрольной группы животных. Клиническое выздоровление наступало у 62,8% морских свинок между 60-м и 90-м днем.

У кроликов инкубационный период составлял в среднем 15 дней. Затем у них появлялось покраснение и припухлость инокулированных конечностей, язвы регистрировались к 30-му дню сенсibilизации. Диарея и заболевание глаз наблюдались у 12,8 и 7,7% кроликов соответственно. Неврологические симптомы были выражены неярко у 10,2% животных. Выздоровление наступало в период между 60-м и 90-м днем (табл. 7). У всех животных был проведен патоморфологический анализ срезов различных органов в динамике адьювантной болезни. В каждый срок исследовали органы от 5 крыс, 5 морских свинок и 2 кроликов. Была выявлена воспалительная реакция, которая наблюдалась во всех исследуемых органах. Клеточную основу этих

Таблица 7

Развитие и исход адьювантной болезни у различных животных

Исследуемые параметры	Белые крысы	Морские свинки	Кролики
Количество животных	354	290	64
Срок наблюдения, дни	90	90	90
Заболеемость животных, %	100	85,2	78,0
День начала заболевания	$7,0 \pm 1,0$	$11 \pm 1,0$	$15 \pm 1,0$
Показатели болезни (частота, %):			
отек суставов	100	100	100
образование язв	100	100	100
выпадение шерсти	95,8	92,0	82,2
диарея	21,0	9,4	12,8
заболевание глаз	12,0	7,7	7,7
неврологические симптомы	13,0	6,4	10,2
выздоровление	35,0	62,8	74,4
хроническая стадия	48,0	24,4	15,4
гибель животных	17,0	12,8	10,2

реакций составляли лимфоциты, гистиоциты, моноциты. Характер патоморфологических изменений в исследуемых органах у белых крыс, морских свинок и кроликов не имел принципиальных отличий; однако у крыс изменение в суставах было более массивным и чаще приводило к стойкому анкилозу. При исследовании кожи в месте введения адьюванта изъязвление эпидермиса наблюдалось к 20-му дню сенсibilизации. В области язвы происходило обильное пропитывание окружающих тканей гнойным экссудатом, в составе которого содержалось значительное количество незернистых лейкоцитов. В краях дефекта обнаружен акантоз с образованием внутриэпителиальных пузырей. Встречались очаги скопления гистиоцитов и эпителиоидных клеток. К 30-му дню на поверхности язвы образовывался гнойный экссудат с фибрином. В сосочках дермы встречались лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты, состоявшие в центре из эпителиоидных клеток, а по периферии — из лимфоцитов. С 45-го дня начался процесс эпителизации язвы, а к 60-му дню она полностью заживала с явлениями резкого акантоза и гиперкератоза.

На срезах легочной ткани обнаружена гиперплазия лимфоидной ткани вокруг мелких сосудов и бронхов. В различных отделах легких встречались гранулемы, состоявшие в центре из светлых эпителиоидных клеток, а по периферии из лимфоидных и плазматических. К 60-му и 90-му дням присоединялись явления эмфиземы, перибронхиальный и периваскулярный склероз.

В ранние сроки болезни в печени наблюдались явления неравномерного полнокровия с расширением центральных вен и вен в области триад. Вокруг них происходила лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. К 30-му дню количество мононуклеарных инфильтратов в препаратах увеличивалось, но печень сохраняла свою структуру. По мере развития заболевания в отдельных участках печени наблюдалась дистрофия гепатоцитов. К 90-му дню на месте погибших печеночных клеток выявлялись очаги склероза.

При патоморфологическом исследовании препаратов почек в ранние сроки сенсibilизации наблюдались явления неравномерного полнокровия. Почечные клубочки были набухшими, с узкими просветами капсул. В канальцах обнаружены небольшие количества рыхлых белковых масс. К 30-му дню у отдельных животных развивался гломерулонефрит, характеризовавшийся пролиферацией эпителия капсулы. Размножающиеся и сливающиеся клетки образовывали своеобразный комплекс в виде полулуния, которое заполняло просвет капсулы. Эпителий канальцев подвергался зернистой дистрофии, а в строме почки встречались значительные скопления лимфоцитов. В более поздние сроки сенсibilизации в почечных канальцах, помимо рыхлого белка, обнаружены скопления гиалиновых цилиндров. Почечная лоханка утолщалась, встречались полностью склерозированные и гиалинизированные клубочки. К 90-му дню в почках склеротические явления превалировали над воспалительными.

Как показало исследование срезов нервной ткани различных отделов ЦНС, очаги воспаления встречались как в спинном, так и в головном мозге к 30-му дню сенсibilизации. В основном это была периваскулярная лимфоидная инфильтрация. В белом веществе и подкорковых узлах очаги воспаления встречались несколько чаще. Наряду с этим в воспалительный процесс вовлекалась мягкая мозговая оболочка. Она была утолщена за счет инфильтрации лимфоидными клетками. К 45—60-му дню наблюдалась диссеминация воспалительных инфильтратов в белом веществе мозга. Однако к 90-му дню как в спинном, так и в головном мозге явления воспалительной инфильтрации уменьшались. В мозговой оболочке происходило интенсивное склерозирование. При исследовании суставов процессы дезорганизации соединительной ткани раньше всего определялись в капсуле и околоуставной соединительной ткани, наблюдались все виды дистрофии, а также клеточные реакции. Синовиальная оболочка была набухшей за счет инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, ворсины становились более крупными в связи с разрастанием покрывающих их клеток. В полости сустава выяв-

лялась жидкость, содержащая эозинофилы. К 30—45-му дню начинала развиваться грануляционная ткань, которая разрасталась в просвет суставов и распространялась на их хрящевую поверхность. Гиалиновый хрящ под влиянием грануляционной ткани расплавлялся, благодаря чему обнажалась костная поверхность. В отдельных случаях происходило полное исчезновение хряща и образование фиброзных связок между суставами. У морских свинок и кроликов процесс ограничивался изменениями в капсуле сустава и околосуставной соединительной ткани, деструктивные изменения не приводили к фиброзу анкилозу, который наблюдался у крыс.

Чтобы лучше проследить динамику костно-суставных изменений у одного и того же животного, проводили рентгенографические исследования в процессе развития адьювантной болезни. Всего в этих опытах было изучено 5 крыс, 3 морские свинки и 2 кролика. При этом было выявлено, что у крыс видимые костно-суставные изменения возникали к 7—10-му дню сенсibilизации. Это проявлялось в утолщении дистальной трети крупных трубчатых костей. Контуры ростковой зоны становились расплывчатыми, эпифизы также теряли свои четкие контуры. Наряду с этим отмечалось утолщение метафизов пястных, плюсневых костей и костей фаланг. К 30-му дню формировались очаги костной деструкции неправильной формы, окруженные склеротической каемкой. В области эпифизов крупных трубчатых костей появлялись губовидные костные разрастания. Суставные щели голеностопного и лучезапястного суставов были резко деформированы. Помимо этого, встречались патологические переломы в области плюсневых и пястных костей. К этому времени у половины крыс появлялись изменения в суставах и костях неинкулированных конечностей, аналогичные тем, которые наблюдались на 10-й день в инокулированных конечностях. К 45-му дню происходило дальнейшее развитие патологического процесса. Артриты, развившиеся в неинкулированных конечностях, в большинстве случаев были тяжелыми. Резкая деформация с многочисленными шиповидными разрастаниями приводила к развитию анкилозов в голеностопном, лучезапястном и мелких суставах кисти и стопы. Далеко зашедшие деструктивные процессы приводили к самопроизвольной ампутации отдельных фаланг конечностей. Изменения в позвоночнике приводили к сужению межпозвоночных пространств. Корковый слой тел позвонков становился менее четким и местами расслаивался. Поперечные отростки тел позвонков становились более плотными. К 60-му дню сенсibilизации склеротические явления преобладали над деструктивными. В пораженных конечностях наблюдался скле-

роз эпиметафизарного отдела костей голени и предплечья. В большинстве случаев происходило расплавление таранной кости. Средний отдел стопы представлял собой как бы единый костный конгломерат. Пястно-фаланговые суставы прослеживались с большим трудом. Наблюдалось дальнейшее сужение межпозвоночных пространств, а также увеличение размеров поперечных отростков тел позвонков. К 90-му дню наступала стабилизация процесса, приводившая к стойкому анкилозу в голеностопном, лучезапястном, плюсневых и фаланговых суставах.

У морских свинок костно-суставная патология выявлялась значительно позднее, лишь к 30-му дню. На рентгенограммах выявлялись веретенообразные костные разрастания, увеличение за этот счет фаланговых костей и сужение суставных щелей между ними. Кости мелких суставов теряли свои четкие контуры. В таранной кости формировались очаги костной деструкции. К 60-му дню на рентгенограммах отмечалось значительное улучшение: восстанавливалась нарушенная костная структура в костях плюсны и запястья; суставные щели межфаланговых суставов обнаруживали тенденцию к переходу в исходное состояние. К 90-му дню у большинства морских свинок наступало выздоровление, однако у некоторых животных сохранялись анкилозы между отдельными суставами фаланг.

У кроликов на рентгенограммах изменения выявлялись к 30-му дню сенсibilизации. Происходило сужение суставных щелей между фаланговыми костями задних конечностей. Отмечался остеопороз в эпифизах, а контуры ростковой зоны становились расплывчатыми. В хвостовых сегментах позвоночника наблюдалось сужение межсуставных щелей. На 45, 60 и 90-й дни эти изменения становились еще более выраженными, однако резких деструктивных изменений не отмечалось. Лишь у одного кролика были зарегистрированы выраженные деструктивные процессы, приведшие к самопроизвольной ампутации фаланги пальца. К 90-му дню у большинства кроликов рентгенологическая картина нормализовалась.

Параллельно в сыворотках больных животных (белые крысы, морские свинки, кролики) выявлялись антитела к гомологичным органам. Реакцию связывания комплемента (РСК) в сыворотках белых крыс исследовали на 3, 10, 30, 45, 60, 75, 90 и 150-й дни. В результате проведенных исследований было установлено, что комплементсвязывающие противотканевые антитела в сыворотках крыс появляются на 10-й день сенсibilизации, за исключением противолегочных антител. К 30-му дню происходил подъем титра противопеченочных, противоселезеночных и противоколлагеновых антител. Титр противолегочных антител оста-

вался на низком уровне в течение всего срока наблюдения. В дальнейшем высокие титры противоорганных антител сохранялись на высоком уровне вплоть до 90-го дня наблюдения. К 150-му дню происходило снижение титра противомозговых и противоколлагеновых антител (табл. 8).

Реакции связывания комплемента в сыворотках морских свинок исследовали на 3, 10, 15, 30, 45, 60 и 90-й дни. Высокие титры противотканевых комплементсвязывающих антител выявлялись у них с 30-го дня и вплоть до 90-го дня сенсibilизации.

Реакцию связывания комплемента в сыворотках кроликов исследовали на 7, 20, 30, 45, 60 и 90-й дни сенсibilизации. При этом отмечалось, что гомологичные комплементсвязывающие антитела к печени, почке, селезенке, легкому, мозгу и коллагену появлялись у них с 20-го дня сенсibilизации и сохранялись в высоких титрах вплоть до конца срока наблюдения. В опытах с последовательной сорбцией иммунных сывороток ацетонированными препаратами из коллагена, печени, почки, легкого, мозга и селезенки показана органоспецифичность этих антител.

Реакции торможения миграции (РТМ) макрофагов в сыворотках белых крыс, морских свинок и кроликов исследовали на 3, 14, 30, 60-й дни наблюдения (табл. 9). Было установлено, что в сыворотках белых крыс цитотоксические антитела появлялись на 3-й день сенсibilизации, о чем свидетельствовало резкое угнетение миграции макрофагов. Это угнетение наблюдалось вплоть до 60-го дня. У морских свинок появление цитотоксических антител отмечалось на 3-й день сенсibilизации. К 60-му дню миграция макрофагов нормализовалась. У кроликов, как и у морских свинок, наблюдалось появление цитотоксических антител на 3-й день сенсibilизации. К 60-му дню они исчезали из кровотока.

Выявленные особенности кинетики титра противотканевых комплементсвязывающих и цитотоксических антител демонстрируют их различную биологическую роль в процессе адьювантной болезни.

Обращает на себя внимание, что комплементсвязывающие противотканевые антитела появлялись у всех подопытных животных на фоне клинических симптомов адьювантной болезни и сохранялись на высоком уровне до конца срока наблюдения. К этому времени у большинства морских свинок и кроликов наступало клиническое выздоровление, а у белых крыс — переход заболевания в хроническую форму. При исследовании сывороток белых крыс на 150-й день у них выявлялись высокие титры комплементсвязывающих противопеченочных, противоселезеночных и противопочечных антител. К мозгу и коллагену титр антител

Таблица 8

Кинетика титра комплементсвязывающих противотканевых антител в сыворотках крови* белых крыс, морских свинок и кроликов

Вид животных	Антиген	Средний титр антител в разные дни сенсibilизации									
		3-й	10-й	30-й	45-й	60-й	75-й	90-й	150-й		
Крысы	Печень	—	23,4±4,8	23,4±5,15	28,5±4,8	37,3±1,64	33,2±3,86	27,4±5,19	19,7±4,12		
	Почка	6,6±4,4	20,2±4,33	37,0±4,06	36,5±2,31	40,6±2,22	34,5±5,15	33,1±3,76	38,0±4,55		
	Селезенка	8,5±3,43	22,6±4,11	47,8±4,91	36,5±2,81	45,5±1,63	45,1±2,45	43,3±2,79	41,2±3,09		
	Легкое	—	4,6±1,93	9,4±4,49	9,9±3,98	6,43±3,97	8,2±3,93	9,7±3,99	4,2±1,71		
	Мозг	—	12,4±2,74	15,5±5,15	27,1±3,0	26,3±4,4	27,7±4,36	28,0±4,34	9,8±3,44		
Морские свинки	Коллаген	—	14,7±4,4	34,1±5,44	34,3±3,68	31,8±1,44	29,8±2,35	29,3±3,74	12,3±3,43		
	Печень	—	—	—	19,58±4,85	24,8±2,32	20,9±1,58	15,0±3,43	—		
	Почка	—	—	—	17,76±4,85	23,3±4,41	20,0±3,7	16,0±2,94	—		
	Селезенка	—	—	—	25,69±3,34	23,3±3,2	36,3±5,54	26,6±3,82	—		
	Легкое	—	—	—	17,2±4,12	19,0±2,25	17,8±2,88	16,7±3,0	—		
Кролики	Мозг	—	—	—	23,4±4,85	23,3±2,62	22,9±3,8	24,1±3,66	—		
	Коллаген	—	—	—	29,18±4,18	47,7±4,7	29,9±4,63	26,4±4,75	—		
	Печень	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Почка	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Селезенка	—	—	—	—	—	—	—	—		
Кролики	Легкое	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Мозг	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Коллаген	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Печень	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Почка	—	—	—	—	—	—	—	—		
Кролики	Селезенка	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Легкое	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Мозг	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Коллаген	—	—	—	—	—	—	—	—		
Кролики	Печень	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Почка	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Селезенка	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Легкое	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Мозг	—	—	—	—	—	—	—	—		

* В каждом опыте исследовали 10 сывороток. Титр означает, что антитела не выявлены.

Таблица 9

Изменение миграции перитонеальных макрофагов интактной морской свинки в среде с иммунными сыворотками животных и тканевыми антигенами

Вид животных	Антиген	Количество сывoro-ток кон- роль/ опыт	Степень миграции, % к контролю									
			сроки после введения адъ-ванта, дни									
			3 д	Р	14-д	Р	30-д	Р	60-д	Р	Р	Р
Крысы	Печень	24/10	50,4 ± 2,65	<0,01	51,7 ± 6,55	<0,01	63,9 ± 7,84	<0,05	61,9 ± 5,07	<0,01	<0,01	<0,01
	Почка	24/10	40,1 ± 1,67	<0,01	43,5 ± 5,04	<0,01	50,0 ± 4,08	<0,001	63,8 ± 3,98	<0,001	<0,001	<0,001
	Селезенка	24/10	43,5 ± 1,55	<0,001	46,0 ± 7,11	<0,001	44,4 ± 2,78	<0,001	57,5 ± 5,83	<0,001	<0,001	<0,001
	Легкое	24/10	46,2 ± 4,86	<0,001	52,9 ± 6,4	<0,001	55,4 ± 4,19	<0,001	45,7 ± 3,83	<0,001	<0,001	<0,001
	Мозг	24/10	42,0 ± 2,67	<0,001	61,2 ± 5,39	<0,001	39,7 ± 1,97	<0,001	64,0 ± 6,53	<0,001	<0,05	<0,05
	Коллаген	24/10	39,1 ± 4,52	<0,001	48,2 ± 2,6	<0,001	34,0 ± 1,81	<0,001	50,6 ± 4,6	<0,001	<0,001	<0,001
Морские свинки	Печень	24/10	53,2 ± 4,28	<0,001	62,0 ± 6,2	<0,01	50,6 ± 3,45	<0,01	100,2 ± 6,45	<0,01	<0,05	<0,05
	Почка	24/10	62,2 ± 6,1	<0,001	62,5 ± 6,3	<0,001	53,9 ± 4,13	<0,001	106,7 ± 6,2	<0,001	<0,05	<0,05
	Селезенка	24/10	46,3 ± 3,79	<0,001	59,5 ± 7,5	<0,001	44,2 ± 3,73	<0,005	109,6 ± 3,93	<0,005	<0,001	<0,001
	Легкое	24/10	47,6 ± 4,6	<0,001	48,2 ± 6,25	<0,001	46,0 ± 8,08	<0,05	97,6 ± 5,94	<0,05	<0,05	<0,05
	Мозг	24/10	52,1 ± 5,07	<0,01	74,5 ± 7,6	<0,05	50,4 ± 6,25	<0,001	105,2 ± 4,12	<0,001	<0,05	<0,05
	Коллаген	24/10	49,8 ± 4,82	<0,001	66,4 ± 6,41	<0,01	42,7 ± 4,25	<0,001	103,0 ± 7,07	<0,001	<0,05	<0,05
Кролики	Печень	12/7	63,6 ± 2,18	<0,001	71,7 ± 2,49	<0,001	57,5 ± 2,33	<0,05	97,3 ± 3,16	<0,05	<0,05	<0,05
	Почка	12/7	54,1 ± 2,6	<0,001	63,9 ± 1,71	<0,001	50,8 ± 2,4	<0,05	92,6 ± 1,83	<0,05	<0,001	<0,001
	Селезенка	12/7	52,2 ± 1,91	<0,001	61,1 ± 0,96	<0,05	51,7 ± 1,09	<0,05	92,0 ± 2,24	<0,05	<0,01	<0,01
	Легкое	12/7	57,5 ± 1,64	<0,01	66,0 ± 1,26	<0,01	58,6 ± 1,0	<0,01	91,9 ± 1,87	<0,01	<0,05	<0,05
	Мозг	12/7	50,0 ± 1,15	<0,001	55,6 ± 1,23	<0,01	45,1 ± 1,79	<0,001	90,0 ± 2,1	<0,001	<0,05	<0,05
	Коллаген	12/7	45,5 ± 1,44	<0,001	62,2 ± 1,06	<0,05	41,6 ± 0,47	<0,001	95,0 ± 0,97	<0,001	<0,05	<0,05

снижался. Такая кинетика титра этих антител, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что они не имеют повреждающей роли в развитии адьювантной болезни. Появляясь на фоне клинических симптомов и не исчезая из кровотока при выздоровлении животных, они скорее всего возникают в ответ на повреждение ткани и являются как бы «свидетелями» патологического процесса.

Цитотоксические антитела появляются в сыворотках подопытных животных еще в инкубационном периоде. Они тесно связаны с развитием клинических проявлений адьювантной болезни. Так, у белых крыс к 60-му дню наблюдения проявлялись симптомы адьювантной болезни и в их крови определяли высокие титры цитотоксических антител. У морских свинок цитотоксические антитела появлялись также в инкубационном периоде, однако к 60-му дню, когда большинство морских свинок выздоравливало, они исчезали из кровотока. У кроликов цитотоксические антитела появлялись на 3-й день сенсibilизации и исчезали из кровотока к 60-му дню. Исключение составил один кролик, который к этому времени погиб при ярко выраженных симптомах адьювантной болезни, у которого определялся высокий титр цитотоксических антител.

Таким образом, цитотоксические противотканевые антитела появлялись в инкубационном периоде заболевания и исчезали из кровотока при выздоровлении животных. Такая кинетика свидетельствует о возможной роли цитотоксических антител в развитии адьювантной болезни.

В результате проведенных исследований было показано, что коклюшные микробы, введенные в масляной среде, вызывают у белых крыс, морских свинок и кроликов симптомокомплекс, аналогичный адьювантной болезни, описанный Пирсоном после введения стимулятора Фрейнда. Что же касается возможного механизма развития патологических изменений в динамике адьювантной болезни, то этот процесс можно представить, исходя из гипотезы А. Д. Адо и А. Х. Канчурина (1964) об аутоаллергической природе поствакцинальных осложнений. Согласно этой концепции, коклюшные микробы, попадая в организм, повреждают различные ткани, что приводит к образованию эндоантигенов (микроб+ткань). Вследствие этого развиваются аллергические реакции немедленного и замедленного типов, дающие начало цепным аутоаллергическим процессам.

Использование в работе таких животных, как белые крысы, морские свинки и кролики, значительно различающихся по своей иммунологической реактивности, позволяет прийти к заключению об общеиммунологическом характере развивающегося про-

цесса. Возможно, что сходные механизмы имеют место и у человека при поствакцинальных осложнениях после введения коклюшной вакцины, а также в процессе коклюшной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адо А. Д., Канчурин А. Х. Аллергический энцефаломиеелит и промежуточные антигены, инфицированные вирусами нервной ткани. — Сов. мед., 1964, № 1, с. 56—67.

Канчурин А. Х. К патогенезу аллергических (демиелинизирующих) поражений нервной системы. Дис. докт. — М.: 1963. — 411 с.

(Канчурин А. Х., Волынский М. Я., Капитонова М. Э.) Kanchurin A. Ch., Wolynsky M. Y., Capitonova M. E. The influence of gramnegative bacteria on the development of autoallergic reaction of organism. — Excerpta Med., 1967, v. 144, p. 49—55.

Канчурин А. Х., Некрасова Н. Л. Клинико-рентгенологическая характеристика адъювантной болезни, вызванной коклюшными микробами. — В кн.: Вакцины и сыворотки. — М.: 1974, вып. 22, с. 155—162.

David J. R. Suppression of delayed hypersensitivity in vitro by inhibition of protein synthesis. — J. Exp. Med., 1965, v. 122, p. 1125—1129.

Pearson C. M. Details of the articular pathology in experimental adjuvant arthritis. — Arthr. Rheum., 1961, p. 431—437.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

Б. А. Сааков (Ростов-на-Дону)

Большой интерес к механизмам демиелинизации при аллергическом энцефаломиелите (АЭ) объясняется весьма скромными успехами в изучении патогенеза демиелинизирующих заболеваний человека. В то же время сходство морфологических и клинических проявлений АЭ и воспалительно-демиелинизирующих заболеваний позволяет предполагать сходство патогенетических механизмов экспериментального и клинического вариантов нейроаллергии (Адо А. Д., Царегородцева Т. М., 1968). Академику АМН СССР, профессору А. Д. Адо принадлежит важное направление в изучении патогенеза аллергической демиелинизации. Одним из наиболее спорных и в то же время кардинальных вопросов патогенеза АЭ является расшифровка иммунологических механизмов, ответственных за альтерацию мозга. И это не теоретическая проблема, а насущный вопрос для клиницистов, которые испытывают необходимость более глубоко осмыслить и использовать данные иммунологических исследований в клинике нервных и психических заболеваний, как для диагностики, так и для лечения.

В Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского медицинского института с 60-х годов проводятся комплексные исследования АЭ, воспроизводимого на собаках, у которых клинические и морфологические проявления этого заболевания напоминают поствакцинальные энцефаломиелиты человека.

Трудности, связанные с воспроизведением АЭ на собаках, были преодолены путем отработки оптимальных условий для получения процесса после однократного введения энцефалитогенной эмульсии. Полученная модель подробно изучена клинически и патоморфологически (Вилков Г. А., 1966). Описаны разнообразные неврологические симптомы: парезы и параличи конечностей (моно-, пара-, геми-), атактические расстройства, судорожные проявления, слепота и т. д., а также морфологическая картина: периваскулярная, преимущественно моноклеарная инфильтрация и диффузные со значительной примесью полиморф-

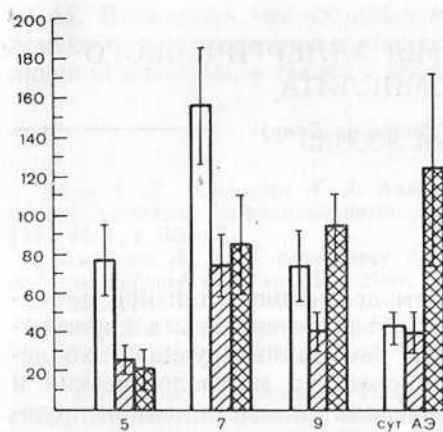


Рис. 18. Кинетика титров антител в процессе развития АЭ. Светлые столбики — титры антител к антигену из мозга intactных собак; заштрихованные косыми линиями — титры антител к антигену из мозга сенсibilизированных собак; заштрихованные в клетку — титры антител к антигену из мозга собак с аллергическим энцефаломиелитом.

ноядерных (зернистых) лейкоцитов, изменения в сосудах мозга (фибриноидный некроз, плазматическое пропитывание стенок сосудов и окружающих тканей), выраженная демиелинизация.

Установлены нарушения обмена веществ, которые выявляются в ранние сроки после иммунизации энцефалитогенной эмульсией. В частности, показано, что в ранние сроки сенсibilизации в мозге изменяется амидированность белков, увеличивается содержание аммиака, свободных аминокислот, мочевины, возрастает протеолитическая активность (Трапезонцева Р. А., 1969; Сааков Б. А. и др., 1972). Нарушается углеводный, фосфорный и энергетический обмены, снижается интенсивность окислительного фосфорилирования, усиливается анаэробный гликолиз (Колесова О. Е., 1967). Важное место в нарушениях обмена принадлежит нейрогуморальным механизмам регуляции. Установлено существенное значение нейроэндокринного звена в формировании нейроаллергии, характера и интенсивности обмена биогенных аминов в устойчивости животных к АЭ (Хоружая Т. А., 1976).

Принципиальной особенностью проведенных исследований было детальное изучение предпаралитического периода, что позволило конкретизировать ряд ключевых моментов патогенеза и, в частности, предположить важное значение гуморальных факторов — противомозговых антител, иммунных комплексов, биологически активных веществ.

В связи с этим одной из задач нашего исследования явилось установление закономерностей аллергической реакции немедленного типа в процессе развития АЭ. Помимо исследований титров

противомозговых антител классической реакцией связывания комплемента и реакцией потребления комплемента, сравнивали антигенные особенности мозга собак интактных, сенсibilизированных энцефалитогенной эмульсией и с развившимся АЭ. Интерес к этому вопросу возник в связи с ранее полученными дан-

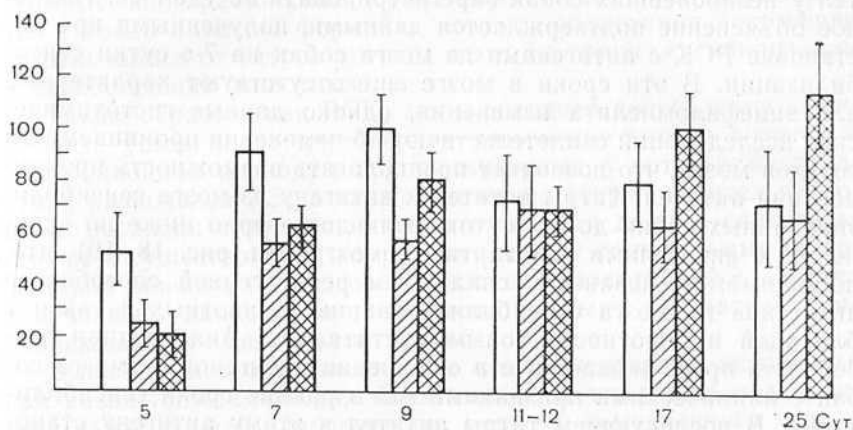


Рис. 19. Кинетика титров антител в группе незаболевших животных. Обозначения те же, что и на рис. 18.

ными о выраженных биохимических и функциональных изменениях в мозге в предпаралитический период АЭ (до появления клеточной инфильтрации в мозге), в происхождении которых, по-видимому, принимают участие антитела. Кроме того установлено, что в мозге животных с АЭ определяются более высокие титры антител в эксперименте и клинике (Леонович А. Л., 1968). Изложенные предпосылки диктовали необходимость выяснить некоторые закономерности и причины этого феномена.

Самые высокие титры антител зарегистрированы в группе заболевших собак на 7-е сутки сенсibilизации (рис. 18). В инкубационном периоде и особенно при развитии АЭ титры антител достоверно снижались по сравнению с предыдущим сроком. У незаболевших собак антитела на 5-е и 7-е сутки сенсibilизации определялись в более низких титрах по сравнению с предыдущей группой. В последующие сроки отмечена только тенденция к снижению уровня антител, однако достоверных колебаний, которые отчетливо прослеживаются у заболевших животных, отметить не удалось (рис. 19).

Таким образом, в период, предшествующий развитию АЭ, степень иммунологической реакции была достоверно более вы-

сокой в группе заболевших животных. Резкое падение титров антител перед развитием энцефаломиелимита на стадии манифестации клинических симптомов свидетельствует об их участии в патологическом процессе и связано, по-видимому, с фиксацией антител тканью мозга. Столь выраженного падения титров антител у незаболевших собак зарегистрировать не удалось. Подобное объяснение подтверждается данными, полученными при постановке РСК с антигенами из мозга собак на 7-е сутки сенсибилизации. В эти сроки в мозге еще отсутствуют характерные для энцефаломиелимита изменения, однако данные гистохимических исследований свидетельствуют об изменении проницаемости сосудов мозга, что позволяет предполагать возможность проникновения антител. Титры антител к антигену из мозга сенсибилизированных собак до 9-х суток были достоверно ниже по сравнению с антителами к интактному мозгу (см. рис. 18, 19), что, по-видимому, связано со снижением реактогенной способности антигенов из мозга сенсибилизированных животных в связи с блокадой их противомозговыми антителами. Аналогичная особенность прослеживается и в отношении антигенов из мозга собак с клиническими признаками АЭ в ранние сроки сенсибилизации. В последующем титры антител к этому антигену становятся наиболее высокими, что согласуется с результатами исследований других авторов (Леонович А. Л., 1968). Однако проведенное исследование позволяет считать, что в основе этого феномена лежит образование антител не только к антигенам, попадающим в кровь в результате деструкции мозга при АЭ, а к тем продуктам превращения энцефалитогенной эмульсии, которые образуются в результате ее длительного пребывания в организме сенсибилизированного животного. При развитии АЭ титры антител к мозгу, пораженному энцефаломиелимитом, не снижаются; возможно, это связано с наступающей к этому сроку нормализацией проницаемости гематоэнцефалического барьера для антител в связи с появлением периваскулярной инфильтрации (Culter R. et al., 1968). По-видимому, в патогенезе АЭ у собак основное значение принадлежит антителам к неизменной или малоизменной мозговой ткани.

Помимо классической РСК, использовали реакцию потребления комплемента, которая полностью подтвердила результаты предыдущей серии опытов. Обнаружена достоверная разница в преобладании титров антител у заболевших животных на 3—5—7-е сутки сенсибилизации и резкое снижение титров антител непосредственно перед развитием и особенно при появлении клинических симптомов АЭ. В этой серии опытов заболевшие животные были разделены на группы с «тяжелой» и «легкой» фор-

мой АЭ. При тяжелой форме АЭ, которая характеризовалась внезапным развитием параличей, судорог, коматозного состояния с последующей быстрой гибелью, антитела определялись в достоверно более низких титрах, чем у собак с легкой формой, которые, как правило, выздоравливали. Более того, титры антител у собак с легкой формой в момент заболевания достоверно не отличались от титров антител в эти же сроки сенсibilизации у незаболевших животных.

Таким образом, как РСК, так и реакцией потребления комплемента установлено достоверное повышение титров антител в инкубационном периоде в группе животных, у которых впоследствии развивался АЭ, а также снижение титров антител в процессе развития клинических симптомов. Эти данные свидетельствуют о существовании корреляции между степенью иммунологической реакции на мозговой антиген и развитием АЭ. Однако полученные данные не являются прямым доказательством повреждающего действия антител.

Выявлено достоверное падение комплементарной активности при развитии клинических симптомов АЭ, что также подчеркивает важную роль аллергических реакций немедленного типа в патогенезе аллергической демиелинизации. Подобное снижение уровня комплемента описано при ряде аутоиммунных процессов и связывается с фиксацией комплемента на территории органа-мишени, где происходит реакция антиген — антитело, например, при системной красной волчанке, гломерулонефритах, ревматизме и других аутоиммунных заболеваниях (Frank M., 1969; Steblau W., Rudofsky U., 1971).

Прямым доказательством повреждающей роли противомозговых антител является пассивная передача сывороткой. Для ее осуществления необходимо соблюдение по крайней мере двух условий, первым из которых является высокая концентрация антител в крови реципиента, а вторым — нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Как правило, одно или оба условия не соблюдались в предыдущих, довольно многочисленных неудачных попытках других исследователей.

В нашей лаборатории при осуществлении пассивной передачи мы использовали γ -глобулиновую фракцию сыворотки, получаемую от собак на 7-е сутки после сенсibilизации энцефалитогенной эмульсией, т. е. в сроки наибольшего, по нашим данным, содержания антител. Опыты с пассивной передачей проведены на морских свинках. С целью нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера через скелетированную кость производили термическую коагуляцию мозга по методу С. Левина и соавт. (Levine S. et al., 1971). Предварительное введение

γ -глобулиновой фракции с последующей термокоагуляцией привело во всех случаях к развитию распространенной воспалительной перифокальной реакции. По периферии очага некроза резко выражен отек, стенки многих сосудов в состоянии фибриноидного некроза. Ткань мозга диффузно инфильтрирована измененными нейтрофильными гранулоцитами. В более отдаленных от очага коагуляции участках — периваскулярные инфильтраты, состоящие из сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов, гистиоцитов, лимфоцитов. Наряду с периваскулярной инфильтрацией имеется нерезко выраженная диффузная инфильтрация сегментоядерными нейтрофильными гранулоцитами. Сосудистые сплетения на соответствующей стороне оболочки мозга, граничащие с очагом разрушения, и подоболочечные участки мозгового вещества также инфильтрированы нейтрофильными и незернистыми лейкоцитами. При окраске по Марки выявляется перинаксональный распад миелина с импрегнацией осмием в черный цвет. Обнаруженные изменения регистрировали через 24—48 ч после коагуляции у всех подопытных животных. Введение нормального γ -глобулина или полученного от собаки с клиническими проявлениями энцефаломиеелита, при прочих равных условиях, не приводило к появлению характерных для предыдущих опытов воспалительной инфильтрации и отдельных неврологических проявлений.

По-видимому, для осуществления пассивной передачи, так же как и для развития АЭ, необходимо проникновение определенного порогового (критического) количества противомозговых антител, в противном случае процесс протекает без грубых морфологических проявлений и неврологических симптомов. Не случайно, что пассивная передача сенсibilизированными клеточными элементами, осуществленная многими исследователями, возможна лишь при введении клеток лимфатических узлов от нескольких доноров одному реципиенту, а вторым условием является сохранение в организме реципиента способности клеток донора продуцировать антитела.

Наблюдаемая морфологическая картина сходна с той, которая имеет место при развитии сверхострых форм АЭ у крыс (Levine S. et al., 1965), а также некоторых случаев его развития у собак и обезьян (Вилков Г. А., 1966; Fild E., Raine C., 1968). Для нее характерны явления фибриноидного некроза стенок сосудов и диффузная полиморфноклеточная инфильтрация мозга.

Исходя из данных литературы, а также результатов собственных наблюдений можно считать, что периваскулярная клеточная инфильтрация скорее всего является неспецифическим реактивным процессом и может играть роль своеобразного до-

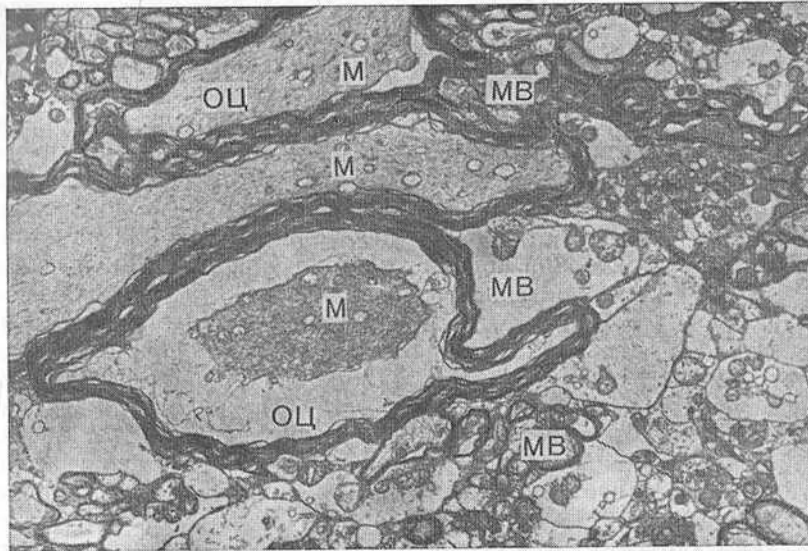


Рис. 20. Расслоение миелиновых волокон (МВ), набухание митохондрий (М) в осевых цилиндрах (ОЦ). В центре — срез миелинового волокна со сморщенным осевым цилиндром. $\times 6000$.

полнительного барьера, препятствующего дальнейшему проникновению антител в мозг. Преимущественно диффузный характер инфильтрации в наших опытах с пассивной передачей, связанный, очевидно, с быстрым и массивным проникновением антител, позволяет предполагать наличие более тонких структурных изменений по соседству с участками грубой альтерации мозга. С этой целью проведено электронно-микроскопическое исследование участков мозга, удаленных от места коагуляции у свинок с сывороточной пассивной передачей АЭ.

При электронно-микроскопическом исследовании таких участков установлено, что наиболее характерным является нарушение упорядоченности линейных структур миелина с потерей четкости рисунка и слиянием пластин в единое целое (рис. 20). Аксоплазма таких волокон, как правило, остается интактной. Наряду с этим отмечается явление везикуляции миелиновых оболочек с последующей демиелинизацией. В клетках невроглии, главным образом в олигодендроцитах (олигодендроглиоцитах), изменяются элементы эндоплазматического ретикулула (цитоплазматической сети) и митохондрии. Последние увеличиваются

в размерах, заметно набухают, кристы в них плохо различаются, редуцируются. Цистерны гранулярной сети расширяются и происходит перераспределение частиц РНП с преобладанием свободных рибосом.

Результаты опытов по пассивной передаче являются доказательством очевидного повреждающего действия противомозговых антител, обуславливающих развитие воспалительных изменений в мозге, демиелинизации и отдельных неврологических проявлений. Отличие от морфологической картины классических форм АЭ с характерной периваскулярной инфильтрацией незернистыми лейкоцитами можно объяснить быстрым и массивным проникновением антител, вызывающих выраженные изменения в участках, прилежащих к зоне с нарушенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Лейкоцитарная инфильтрация в этих условиях, как и при сверхострых формах АЭ, по-видимому, является наиболее адекватной реакцией организма на подобные повреждения. Наконец, миелинотоксическое действие антител подтверждается результатами электронно-микроскопических исследований.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о повреждающем действии противомозговых антител и об их очевидном участии в патогенезе АЭ. Наши выводы согласуются с данными, получаемыми при исследовании сыворотки животных с АЭ в культуре нервной ткани, где выраженный глио- и миелинотоксический эффект продемонстрирован многими исследователями (Коновалов Г. В., Родштейн О. А., 1977; Vogtstein R., Iwanami H., 1971, и др.). Иммунолюминесцентное исследование, инаktivация сыворотки и др. позволяют считать, что миелинотоксическим действием обладают сывороточные антитела.

Многочисленными исследователями установлено, что при АЭ происходит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (Горбань В. А., 1968; Culter R. et al., 1967). Особый интерес представляют данные о повышении проницаемости в предпаралитический период АЭ (Кривохарченко С. П., 1965; Culter R. et al., 1967). Это весьма важный момент патогенеза, поскольку неповрежденный гематоэнцефалический барьер препятствует попаданию антител и клеточных элементов в мозг и их действию на мозговую ткань. Причины нарушения проницаемости не установлены, хотя имеют важное значение для понимания патогенеза АЭ, выяснение которого, по-видимому, позволит наметить определенные терапевтические мероприятия.

Выяснение причин нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера было начато с гистохимического изучения со-

судов мозга, почки, печени, сердца в различные сроки после введения энцефалитогенной эмульсии на основании предположения о том, что генерализованный характер изменений в сосудах всех изучаемых органов должен свидетельствовать о ведущей роли гуморального начала. Нарушение проницаемости преимущественно или только в сосудах мозга позволило бы связать этот процесс с действием специфически сенсibilизированных лимфоцитов.

Как показали исследования в предпаралитическом периоде, при отсутствии грубых морфологических изменений в сосудах мозга имеет место неравномерное накопление нейтральных и кислых несulfатированных гликозаминогликанов. В печени, и особенно в почке, наряду с отчетливыми изменениями гликозаминогликанового комплекса наблюдались утолщение и гиперимпрегнация ретикулиновых волокон внутриорганных капилляров. В межуточной ткани коры и мозгового вещества почки обнаружены отдельные мононуклеарные инфильтраты с преобладанием плазматических клеток. Таким образом, в предпаралитический период налицо генерализованный характер нарушений сосудистой проницаемости, затрагивающий сосуды внутренних органов и особенно почек. При развитии АЭ резко усиливаются признаки поражения сосудов мозга (отек, разволокнение стенок, эластолиз, распад ретикулиновых волокон, мукоидное набухание периваскулярной ткани, экссудация) без особых изменений во внутренних органах. На основании предположения о том, что нарушение сосудистой проницаемости связано с образованием иммунных комплексов, доза энцефалитогенной эмульсии для иммунизации была увеличена вдвое. При этом полагали, что увеличение количества иммунных комплексов приведет к утяжелению сосудистых нарушений. На 7-е сутки сенсibilизации были обнаружены более выраженные сосудистые изменения во всех изучаемых органах. В почках они напоминали картину гломерулонефрита. Значительные изменения наблюдались в стенках сосудов печени, вплоть до распада отдельных структур (эластических и ретикулиновых волокон). Обнаруженные изменения сопровождались отложением высококислотных sulfатированных и несulfатированных кислых и нейтральных гликозаминогликанов в капиллярной сети печени, деполимеризованной гиалуроновой кислоты в виде гомогенной массы и крупноглыбчатого гликогена в стенках вен. Более выраженные изменения гликозаминогликанов, по сравнению с первой группой опытов, отмечены в мозге. Однако, как и в предыдущей серии опытов, на 7-е сутки сенсibilизации периваскулярной инфильтрации в мозге не обнаружено.

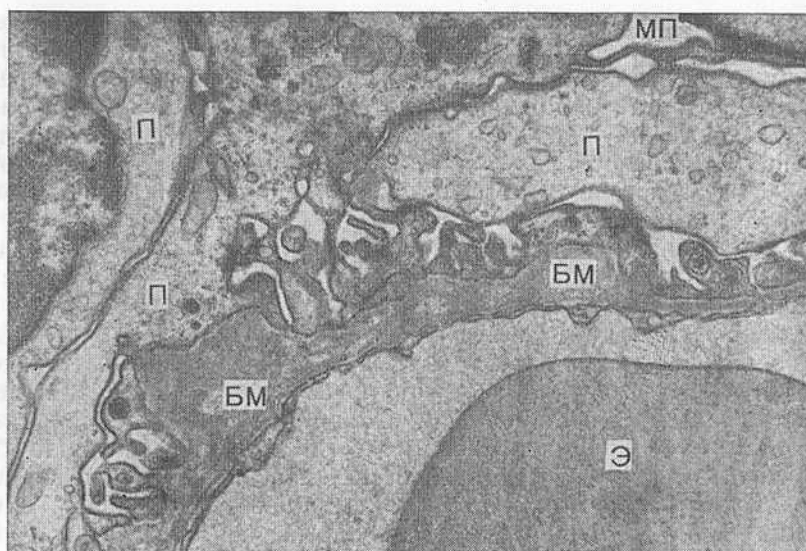


Рис. 21. Фрагмент капилляра клубочка при АЭ. Расслоение и утолщение базальной мембраны (БМ), значительное уменьшение мочевого пространства (МП). $\times 10\,800$.

П — подоциты; э — эритроциты.

С целью уточнения характера сосудистых поражений в почках проведено электронно-микроскопическое исследование их коркового вещества в период развития АЭ. Прежде всего обратило на себя внимание локальное утолщение базальной мембраны клубочков, обращенное в сторону мочевого пространства (рис. 21). В местах утолщений между плотной линией и наружной пластинкой мембраны, а также в цитоплазме подоцитов определяется однородное вещество. Электронно-плотные преципитаты обнаруживаются в подоцитах, лишенных отростков и непосредственно контактирующих с базальной мембраной капилляров клубочков. Описанная ультраструктура весьма напоминает мембранозный гломерулонефрит (Серов В. В., 1970), а электронно-плотные преципитаты являются, по-видимому, иммунными комплексами.

Можно предположить, что образование иммунных комплексов, с которыми связано развитие патохимической стадии (Адо А. Д., 1978) аллергических реакций с последующей активацией медиаторов сосудистой проницаемости, может явиться

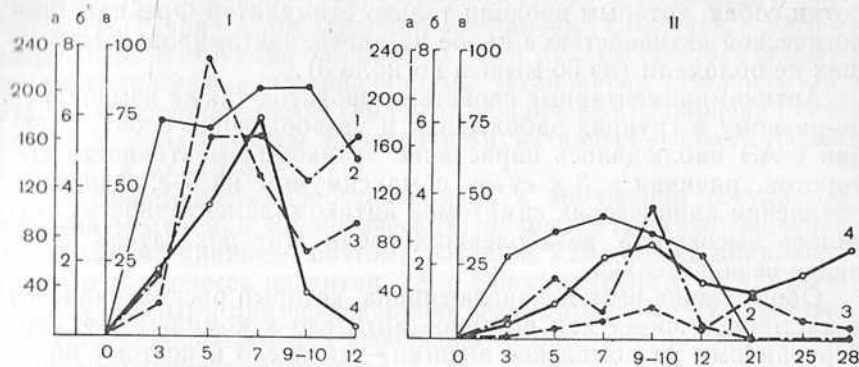


Рис. 22 Соотношение токсичности, антикомплемментарности, титра иммуноконглоутинина и наличия антител в сыворотке крови мышей в зависимости от развития клинических признаков АЭ.

По оси ординат: на шкале а — разведение сыворотки в РСК и реакции иммуноконглоутинин; б — степень задержки гемолиза в РСК, в условных единицах; в — количество павших мышей в процентах; по оси абсцисс — время после сенсibilизации, в сутках. I — заболевшие, II — незаболевшие мыши.

1 — количество погибших адrenaлэктомированных мышей, в процентах; 2 — степень задержки гемолиза, 3 — титры иммуноконглоутинина; 4 — титры противомозговых антител.

одним из факторов, ведущих к изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Определение циркулирующих иммунных комплексов проводили по методу, рекомендованному В. И. Иоффе (1973), включающему определение биологической активности сыворотки в опыте на адrenaлэктомированных мышях, антикомплемментарность сыворотки, образование иммуноконглоутинина и титр комплемента.

В нашей лаборатории Л. И. Межовой было установлено, что наибольшей токсичностью обладали сыворотки собак с тяжелой формой энцефаломиелимита (рис. 22). Токсичность начинала определяться с 5-х суток сенсibilизации. У собаки с тяжелой формой энцефаломиелимита, но заболевшей лишь на 21-е сутки после иммунизации, токсические свойства появились на 9-й день. В группе незаболевших собак токсические свойства сыворотки обнаружены только на 9-е сутки сенсibilизации. Из 66 адrenaлэктомированных мышей, на которых тестировали сыворотки собак с тяжелой формой энцефаломиелимита, погибло 33, а из 102 животных, которым вводили сыворотки незаболевших собак, погибло 16. Такая очевидная разница, наряду с более ранним появлением токсических свойств у заболевших собак, подтверждает важную роль иммунных комплексов в развитии АЭ. Сыво-

ротки собак, которым вводили только стимулятор Фрейнда, биологической активностью в пробе на адrenaлэктомированных мышцах не обладали (из 36 мышей погибло 3).

Антикомплементарные свойства сывороток также изменялись по-разному в группах заболевших и незаболевших собак. У собак с АЭ наблюдалось нарастание антикомплементарности сывороток, начиная с 3-х суток с максимумом на 7-е. В период появления клинических симптомов антикомплементарность оставалась высокой. У незаболевших собак этот показатель изменялся незначительно.

Образование иммуноконглютинина, который рассматривается в настоящее время как истинное антитело к комплементу, сорбированному на комплексе антиген — антитело и поэтому обладающему антигенными свойствами (Савельвольф Г. Б., 1973; Coombs R. et al., 1961), является информативным показателем наличия иммунных комплексов. Иммуноконглютинин начал определяться в группе заболевших собак с 3-х суток сенсибилизации, а у незаболевших — с 5-х. Максимальные титры иммуноконглютинина в группе заболевших животных были в 10 раз выше по сравнению с незаболевшими (см. рис. 22). У собак, которым вводили стимулятор Фрейнда, иммуноконглютинин не обнаруживался.

Комплементарная активность сыворотки у собак, иммунизированных только стимулятором, была выше по сравнению с животными, которым вводили энцефалитогенную эмульсию, что можно отнести за счет образования иммунных комплексов у последних.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что введение энцефалитогенной эмульсии приводит к образованию циркулирующих иммунных комплексов соответственно срокам появления противомозговых антител. Установление совершенно определенной разницы в интенсивности образования иммунных комплексов в группе заболевших и незаболевших животных позволяет считать, что иммунные комплексы играют важную роль в патогенезе АЭ. Это подтверждается ранее полученными результатами о защитном эффекте унитиола при АЭ, подавляющего комплементарную активность и препятствующего образованию иммунных комплексов.

Процесс формирования комплексов антиген — антитело — комплемент сопровождается увеличением содержания биологически активных веществ в сыворотке, в частности гистамина, серотонина, ацетилхолина и др. (Вилков Г. А., Хоружая Т. А., 1972). Характерными для нейроаллергии являются существенные сдвиги в обмене биогенных аминов, изменение их соотноше-

ния в мозге (Хоружая Т. А., Сааков Б. А., 1975). Последнее может способствовать лабильности миелиновых оболочек и их последующей деструкции (Сааков Б. А. и др., 1977). Электронно-микроскопическими исследованиями установлена этапность нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, связанная с образованием биологически активных веществ (Сааков Б. А. и др., 1976).

По современным представлениям, в нарушении сосудистой проницаемости при аллергических процессах важное значение принадлежит кининам, поэтому изучение калликреин-кининовой системы в процессе развития АЭ в сопоставлении с результатами, полученными при исследовании иммунных комплексов, казалось целесообразным для выяснения механизмов нарушения гематоэнцефалического барьера.

Исследование активности сывороточного калликреина — основного кининообразующего фермента, проведенное в нашей лаборатории Л. В. Милютиным и др., показало, что наиболее выраженные сдвиги происходят в предпаралитическом периоде, т. е. когда налицо признаки нарушения проницаемости гистогематических барьеров, в том числе и гематоэнцефалического. В эти же сроки определяется и самый высокий уровень противомозговых антител. Активность калликреина на 7-е сутки после введения энцефалитогенной эмульсии возрастает на 227% ($p < 0,001$) и остается такой же высокой при развитии клинических признаков АЭ. У незаболевших животных активация калликреина (на 56%, $p < 0,001$) была достоверно более низкой по сравнению с предыдущей группой ($p < 0,001$).

Полученные результаты позволяют считать, что степень активации калликреин-кининовой системы находится в прямой зависимости от выраженности процесса образования иммунных комплексов, степени иммунологической реакции и коррелирует с развитием клинических проявлений энцефаломиелита.

Определенный интерес представляло исследование активности калликреина в спинномозговой жидкости собак, что с одной стороны, могло служить показателем реакции антиген — антитело, происходящей непосредственно в мозге, а с другой, отражать степень нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Как и в сыворотке, наибольшая активность имеет место на 7-е сутки после введения энцефалитогенной эмульсии, однако разницы между заболевшими и незаболевшими животными в этом случае выявить не удалось. При развитии клинических признаков активность фермента практически не снижается и остается на весьма высоком уровне, превышая контрольные значения на 400%. У незаболевших собак на 11—15-е сутки после введе-

ния энцефалитогенной эмульсии активность калликреина также повышена по сравнению с контролем (табл. 10). По-видимому,

Таблица 10

Активность калликреина в спинномозговой жидкости собак в различные сроки после введения энцефалитогенной эмульсии

Группа и число животных	Активность калликреина, мкЕД/мл		
	контроль	7-е сутки	11—15-е сутки
Заболевшие (10)	$7,1 \pm 0,6$	$39,4 \pm 3,5$ $p < 0,001$	$36,2 \pm 3,3$ $p < 0,001$
Незаболевшие (9)	$7,3 \pm 0,7$	$37,9 \pm 2,5$ $p < 0,001$	$26,5 \pm 1,8$ $p < 0,001$

повышение активности калликреина в ликворе в период сенсibilизации связано с реакцией антиген — антитело, формирующейся в этот период в мозге. Отсутствие различий в степени активации в группах незаболевших и заболевших животных, очевидно, связано с особой чувствительностью ферментных систем спинномозговой жидкости и максимальной активацией при действии раздражителей в процессе сенсibilизации.

Обсуждение полученных результатов может носить лишь предварительный характер, в связи с тем, что в литературе отсутствуют данные об изменении этого показателя в ликворе при различных патологических состояниях и, в частности, при аллергии.

Для выяснения вопроса о влиянии реакции антиген — антитело, происходящей непосредственно в мозге, на уровень активности калликреина в спинномозговой жидкости и в крови была проведена серия опытов, в которой иммунный γ -глобулин в количестве 0,5 мл с 0,1 мл комплемента морской свинки вводили внутривенно собакам. Через 24 ч обнаружено повышение активности калликреина как в спинномозговой жидкости, так и в сыворотке. Однако в сыворотке оно оказалось менее значительным по сравнению с исходным. Нормальный γ -глобулин также вызвал повышение активности калликреина в спинномозговой жидкости, которое, однако, было достоверно меньше, чем в случаях с введением иммунного γ -глобулина. В сыворотке крови нормальный γ -глобулин не вызывал достоверных изменений (табл. 11). Данные, полученные при введении нормального γ -глобулина, не исключают возможность того, что повышение активности калликреина в спинномозговой жидкости происходит

Таблица 11

Активность калликреина в спинномозговой жидкости и сыворотке собак после введения иммунного и нормального γ -глобулинов

Исследуемая жидкость	Активность калликреина, мкЕД/мл		
	контроль	после введения нормального γ -глобулина	после введения иммунного γ -глобулина
Сыворотка	$20,3 \pm 2,5$ (12)	$27,5 \pm 2,4$ $p < 0,1$ (8)	$46,4 \pm 3,1$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ (8)
Спинномозговая жидкость	$7,6 \pm 0,54$ (13)	$26,2 \pm 2,2$ $p < 0,001$ (8)	$43,5 \pm 3,2$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ (13)

за счет проникновения в него сыворотки крови, поскольку известно, что при контакте сыворотки со спинномозговой жидкостью происходит активация кининовой системы (Sicutori F. et al., 1969). В то же время более выраженная активация калликреина при введении иммунного γ -глобулина позволяет считать, что реакция антиген — антитело вызывает выраженную активацию калликреин-кининовой системы.

Таким образом, можно считать, что активация калликреин-кининовой системы, происходящая в период сенсибилизации и связанная с образованием иммунных комплексов, является патогенетическим фактором в развитии АЭ, обуславливая нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Описанные механизмы, по-видимому, имеют место не только при АЭ, но и при других нейроаллергических процессах в клинике нервных болезней. Об этом свидетельствуют данные, полученные в нашей лаборатории при рассеянном склерозе, где обострение процесса сопровождается образованием иммунных комплексов и активацией калликреин-кининовой системы, а в период ремиссии, наряду с отсутствием иммунных комплексов, тенденцией к нормализации уровня калликреина (Вилков Г. А. и др., 1975).

Исследование других биологически активных веществ показало, что достоверное увеличение содержания гистамина и ацетилхолина в крови в группе заболевших собак происходит уже на 3-и сутки после введения энцефалитогенной эмульсии. Высокое содержание зарегистрировано и при развитии клинических

признаков АЭ. Аналогичным образом повышалась активность гистаминазы при низком гистаминапектическом индексе. В группе незаболевших собак достоверных изменений в содержании гистамина не обнаружено, а уровень ацетилхолина был ниже по сравнению с заболевшими животными.

С целью выяснения участия противомозговых антител в развитии важного морфологического признака нейроаллергического процесса — демиелинизации — были проведены исследования активности протеиназ в мозге при сенсibilизации энцефалитогенной эмульсией и при непосредственном действии на мозг (введение в ликворную систему) γ -глобулиновой фракции сыворотки крови собак, иммунизированных мозгом или основным белком миелина, выделенным по Мартенсону (1969). В настоящее время получены убедительные доказательства участия кислых протеиназ в деструкции миелина. Кислая протеиназа вызывает деградацию основного белка миелина и следствием ее активации является исчезновение этого белка из бляшек у больных рассеянным склерозом и из участков воспалительно-демиелинизирующих поражений у животных с АЭ. В то же время причины повышения активности этого фермента в мозге не установлены, требуют выяснения и источники кислой протеиназы. Изучение активности этого фермента в мозге в динамике АЭ позволило установить, что уже на 7-е сутки после введения энцефалитогенной эмульсии в различных отделах мозга происходит достоверное повышение активности кислой протеиназы. Отсутствие воспалительной инфильтрации в этот период позволяет предполагать, что причиной повышения активности фермента является действие противомозговых антител, а ее источником — нервные и глиальные клетки.

На основании полученных результатов общая схема патогенеза АЭ представляется следующим образом. Иммунизация энцефалитогенной эмульсией приводит к развитию аллергических реакций замедленного и немедленного типов. Связывание антигенов энцефалитогенной эмульсии противомозговыми антителами приводит к образованию иммунных комплексов и биологически активных веществ. Более интенсивное их образование приводит к последующему развитию клинических и морфологических признаков АЭ. Это позволяет считать, что интенсивность иммунологической реакции является определяющим фактором в развитии АЭ, обуславливая как выраженность явлений повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, так и формирование повреждения мозга за счет проникновения через гематоэнцефалический барьер большого количества противомозговых антител и специфически сенсibilизированных клеточных

элементов. Среди комплементсвязывающих антител к различным компонентам мозговой ткани преобладают цитотоксические или миелинотоксические антитела, поскольку при появлении клинических симптомов происходит снижение титра противомозговых антител и комплемента в крови, причем степень этого снижения зависит от тяжести клинических симптомов. Противомозговые антитела, образуя комплексы антиген — антитело — комплемент в мозге, вызывают повышение активности кислых протеиназ, специфически действующих на основной белок миелина и разрушающих его связи с липидными компонентами миелиновых оболочек, что в конечном итоге приводит к морфологически определяемой демиелинизации. Периваскулярная инфильтрация относится в большей степени к защитным механизмам, ибо при ее наличии процесс, как правило, носит ограниченный характер.

Результаты исследований иммунных комплексов и компонентов калликреин-кининовой системы у больных в разные фазы рассеянного склероза позволяют предполагать общность механизмов развития экспериментального и клинического вариантов нейроаллергии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. Общая аллергология. 2-е изд. — М.: Медицина, 1978. — 464 с.
- Адо А. Д., Царегородцева Т. М. Механизмы аллергических реакций при аутоиммунных поражениях нервной системы. — Журн. невропатол. и психиатр., 1968, т. 3, с. 321—327.
- Вилков Г. А. Некоторые вопросы патогенеза экспериментального аллергического энцефаломиелита. Автореф. дис. канд. — Ростов-н/Д., 1966, — 19 с.
- Вилков Г. А., Хоружая Т. А. О биологическом действии противомозговых антител. — Биология (Братислава), 1972, т. 27, № 9, с. 701.
- Вилков Г. А., Мартыросян В. В., Милютин Л. В. и др. Исследование некоторых компонентов кининовой системы при демиелинизирующих поражениях центральной нервной системы. В кн.: Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1975, с. 247—253.
- Горбань В. А. О взаимоотношении между состоянием гематоэнцефалического барьера и изменением содержания противомозговых антител при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. — В кн.: Физиология и патология гистогематических барьеров. — М.: Наука, 1968, с. 242—250.
- Иоффе В. И. К общей и частной серологии иммунологических процессов. — В кн.: Материалы IV Всесоюзной конференции по иммунопатологии. — Л., 1973, с. 105—116.
- Колесова О. Е. Некоторые черты энергетического обмена мозга в динамике экспериментального аллергического энцефаломиелита. Автореф. дис. канд. — Ростов-н/Д., 1967. — 21 с.
- Коновалов Г. В., Родштейн О. А. Применение культур нервной ткани для изучения демиелинизирующих заболеваний нервной системы. — В кн.: Культура нервной ткани. — М.: Медицина, 1977, с. 128—1133.
- Кривохарченко С. П. Значение гемато-энцефалического барьера в патогенезе ЭАЭ. — В кн.: Проблемы гисто-гематических барьеров. — М.: Наука, 1965, с. 196—202.

Леонович А. Л. К дифференциальной диагностике и патогенезу некоторых демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Автореф. дис. докт. — М., 1968. — 19 с.

Межова Л. И. К вопросу об иммунологической характеристике экспериментального аллергического энцефаломиелимита у собак. Автореф. дис. канд. — Л., 1975. — 16 с.

Сааков Б. А., Алимова С. Ф. Некоторые особенности состава липидов мозга в динамике ЭАЭ. — В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов. — Ростов-н/Д., 1972, вып. IV, ч. 2, с. 97—103.

Сааков Б. А., Бардахчян Э. А., Хоружая Т. А. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит. Ультраструктурные изменения гематоэнцефалического барьера. — Цитология и генетика, 1976, № 6, с. 546—551.

Сааков Б. А., Хоружая Т. А., Бардахчян Э. А. Ультраструктурные механизмы серотониновой демиелинизации. — Бюлл. exper. биол., 1977, № 5, с. 606—612.

Савельвольф Г. Б. Об образовании иммуноконглютина в условиях гетеро- и аутоstimуляции. — В кн.: Материалы IV Всесоюзной конференции по иммунопатологии. — Л., 1973, с. 27—36.

Серов В. В. Классификация гломерулонефрита по данным пункционной биопсии почек. — Арх. пат., 1970, № 4, с. 35—39.

Трапезонцева Р. А. Азотистый метаболизм мозга в динамике экспериментального аллергического энцефаломиелимита. Автореф. дис. докт. Ростов-н/Д., 1970. — 27 с.

Хоружая Т. А., Сааков Б. А. Изменение содержания моноаминов и активности моноаминоксидазы в структурах мозга при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. — Бюлл. exper. биол., 1975, № 6, с. 80—88.

Bornstein R. R., Iwanami H. Experimental allergic encephalomyelitis: demyelination activity of serum and sensitised lymph node cell on cultured nerve tissues. — J. Neuropath. exp. Neurol., 1971, v. 2, p. 240—244.

Culter R., Watters J., Hammerstadt I. et al. Origin of cerebrospinal fluid gammaglobulin in subacute sclerosing leukoencephalitis. — Arch. Neurol. (Chic.), 1967, v. 17, p. 620—623.

Field E., Rain C. EAE in the Rhesus monkeys. An electron microscopic study. — J. Neurol. Sci., 1969, v. 8, p. 397—403.

Frank M. M. The relationship of complement to allergic disease. — Ann. Allergy., 1969, v. 27, p. 490—499.

Levine S., Hoenig E. A new form of localized allergic encephalomyelitis featuring polymorphonuclear neutrophilic leucocytes. — Am. J. Path., 1971, v. 1, p. 13—18.

Levine S., Hirana A., Limmerman H. Hyperacute allergic encephalomyelitis. Electron microscopic observations. — Am. J. Path., 1965, v. 47, p. 20—26.

Martenson R. E., LeBaron R. Comparative studies of high basic protein of ox brain and rat brain. — J. Neurochem., 1969, v. 16, p. 889—893.

Sicuteri F., Franchi G., Fauciulacci M. et al. Permeability factor dilute anakinin formation by contaminating CSF with plasma in man. — Pharm. Res. Com., 1969, v. 1, p. 195—199.

Stebay W., Rudofsky U. Spontaneous renal lesions and glomerular deposits of IgG and complement in guinea pigs. — J. Immunol., 1971, v. 107, p. 1192—1198.

КОЖНО-РЕАКТИВНЫЙ ФАКТОР — МЕДИАТОР АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Н. В. Медуницын (Москва)

В изучении аллергических реакций замедленного типа сделаны большие успехи. Установлена определяющая роль Т-лимфоцитов в механизме ее возникновения, показана необходимость и сложность взаимодействия Т-клеток с макрофагами, выяснено значение этой реакции в патогенезе разнообразных аллергических и аутоаллергических заболеваний. Активное участие в решении этих вопросов принимает научная школа Андрея Дмитриевича Адо, в которой проблема аллергических реакций замедленного типа стала интенсивно изучаться в начале 60-х годов (Адо А. Д., 1963; Медуницын Н. В., 1963).

Подобно системе медиаторов в аллергических реакциях замедленного типа (гистамин, серотонин, МРВ-А и т. п.) существует система медиаторов (факторов) аллергических реакций замедленного типа. Эта система является более сложной, более многочисленной по составу медиаторов и менее изученной в отношении их физико-химических свойств и механизма действия (Медуницын Н. В., 1976).

Показано, что в запуске местных аллергических реакций замедленного типа участвует лишь небольшое число сенсибилизированных лимфоцитов. Последующее развитие реакций в значительной степени зависит от растворимых факторов (лимфокинов), которые выделяются из лимфоцитов под влиянием специфического антигена.

Специфическая гипосенсибилизация при аллергических реакциях замедленного типа мало эффективна, а набор средств неспецифического подавления этих реакций очень мал. Изучение медиаторов, ответственных за отдельные этапы развития реакций этого типа, является важным не только для теоретической аллергологии, но и для создания препаратов, которые будут способны или тормозить развитие реакций, например при аутоаллергии, контактной аллергии, отторжении трансплантата и т. п., или, наоборот, стимулировать ее, например при антиопухолевом иммунитете.

К медиаторам, участвующим в различных проявлениях аллергических реакций замедленного типа, можно отнести кожно-реактивный фактор (КРФ), фактор проницаемости, хемотаксический фактор, фактор переноса, многочисленные факторы, изменяющие функцию макрофагов, митогенный фактор, лимфотоксин и ряд других факторов, которые одновременно являются медиаторами клеточного иммунитета (Литвинов В. И., и др., 1976; Медуницын Н. В., 1976; Михайлова А. А., Петров Р. В., 1977).

КОЖНО-РЕАКТИВНЫЙ ФАКТОР

Общие закономерности образования КРФ. В 1968 г. было показано, что надосадочная жидкость активированных антигеном культур лимфоцитов обладает способностью вызывать воспаление в коже интактных животных (Bennett B., Bloom B., 1968; Dumonde D. et al., 1968), а год спустя были описаны свойства КРФ, выделенного из надосадочной жидкости (Pick E. et al., 1969).

Образование КРФ в культуре клеток зависит от исходного состояния сенсibilизации донора, отношения концентрации антигена к числу культивируемых клеток и от длительности культивирования. Выделение КРФ в окружающую среду начинается не ранее 6—8 ч после контакта лимфоцитов с антигеном, его максимум достигает через 16—24 ч культивирования клеток (Pick E. et al., 1969). Введение крысам полного адьюванта, который, как известно, способствует развитию сенсibilизации замедленного типа, значительно повышает выход КРФ из лимфоцитов, обработка животных неполным адьювантом не оказывает такого эффекта (Bakker W. et al., 1975).

КРФ вырабатывается прежде всего в Т-лимфоцитах лимфоидных органов и крови. С другой стороны, клетки тимуса животных не продуцируют или продуцируют небольшое количество КРФ (Pick E. et al., 1970). Для получения активного материала надосадочную жидкость культуры стимулированных тимоцитов крысы необходимо концентрировать в 5 раз (Bakker W. et al., 1975).

Образование КРФ лимфоцитами является активным процессом, так как оно тормозится частично актиномицином D в концентрации 2×10^{-3} г/л и полностью пурамицином в концентрации 50×10^{-3} г/л (Pick et al., 1969). Кожно-реактивный фактор может вырабатываться под влиянием специфического антигена и неспецифических митогенов (ФГА и конканавалина А).

Этот фактор можно получить из клеток некоторых линий лимфобластов человека, что свидетельствует о возможном уча-

стии В-клеток в его секрети (Calebaugh D., Paque R., 1974). Надосадочная жидкость культуры клеток внутрибрюшинного экссудата морской свинки обладает более высокой активностью по сравнению с супернатантом клеток лимфатических узлов тех же животных. На этом основании сделано предположение (Pick E. et al., 1969), что макрофаги, покрытые цитофильными антителами, также способны вырабатывать КРФ при контакте со специфическим антигеном, хотя это предположение требует тщательной экспериментальной проверки.

Механизмы действия КРФ. При испытании КРФ препарат вводят животному внутрикожно. Местная реакция появляется через 4—6 ч после инъекции, достигает максимума через 16—24 ч, сопровождается гиперемией и уплотнением кожи (Zschiesche W., 1973). При гистологическом исследовании воспаленного участка кожи преобладает инфильтрация незернистыми лейкоцитами с примесью зернистых клеток, а через 18—24 ч после инъекции КРФ, полученного из культуры лимфобластов человека, 50—70% клеток инфильтрата составляют незернистые лейкоциты.

Не отмечено существенных отличий при реакциях от введения образцов КРФ, полученных с помощью антигена и митогена (Pick E. et al., 1970a). Вероятно, КРФ способен преодолевать видовой барьер. КРФ, полученный от морских свинок, вызывает кожную реакцию у этих же животных, кроликов и крыс, а у мышей фактор индуцирует незначительную гиперемию с небольшой инфильтрацией ткани зернистыми лейкоцитами (Yoshida T. et al., 1973). Надосадочная жидкость, полученная из культуры клеток внутрибрюшинного экссудата без добавления антигена, также способна давать реакцию, но без индукции кожи. Надосадочная жидкость клеток лимфатических узлов этим свойством не обладает.

Неоднократно обсуждался вопрос о роли антигена, присутствующего в надосадочной жидкости стимулированных лимфоцитов, в возможном образовании растворимого комплекса антиген — антитело и его значении в проявлениях свойств КРФ. Действительно, с помощью радиоиммуноэлектрофореза показано присутствие в надосадочной жидкости активированных клеток лимфатических узлов животных комплекса антиген — антитело, однако его связь с КРФ остается пока неизвестной (Pick E. et al., 1969). Многие факты свидетельствуют не в пользу участия иммунного комплекса в кожных реакциях, вызванных КРФ: добавление антигена к надосадочной жидкости лимфоцитов не увеличивает ее активность, КРФ можно получить без антигена с помощью митогенов, КРФ вызывает в коже инфильтрацию

не зернистыми, а незернистыми лейкоцитами, характерную для действия комплекса антиген — антитело, и т. п.

При внутрикожном введении КРФ, полученного при культивировании клеток внутрибрюшинного экссудата с белковым антигеном (бычьим γ -глобулином), морским свинкам, кроликам или крысам развивается реакция в три фазы. Развитие первой фазы, более выраженной у морских свинок, можно подавить мепирамином. Такой КРФ не вызывает сокращения изолированного отрезка кишки, матки, высвобождения биологически активных веществ в перфузат изолированного легкого морской свинки, не обладает свойствами простагландинов. Изменение проницаемости сосудов в участках реакции вызывается непосредственно КРФ, а не активированными клетками крови. Даже через $1/2$ —3 ч после инъекции КРФ в участках кожи не бывает значительного количества таких клеток (Morley J., Williams T., 1973).

Время появления реакции, вызванной КРФ, ее макро- и микроскопическая картина являются типичными для аллергической реакции замедленного типа. Подкожное введение активной надосадочной жидкости тимоцитов крысы вызывает в паракортикальной зоне регионарных лимфатических узлов изменения, характерные для аллергической реакции замедленного типа (Baker W., 1975). Известный ингибитор клеточных реакций — антилимфоцитарная сыворотка, введенная до кожных проб с надосадочной жидкостью, подавляет развитие воспалительных явлений (Pick E. et al., 1969).

По данным Z. Spiger и соавт. (1974), образование КРФ на стимуляцию лимфоцитов ФГА и очищенным дериватом белка туберкулина (PPD) подавлено у больных инфекционными заболеваниями и у онкологических больных, леченных иммунодепрессантами. Это может свидетельствовать об угнетении сенсibilизации замедленного типа и клеточного иммунитета у таких больных. По мнению авторов, определение продукции КРФ является более простым методом оценки клеточной реактивности, чем определения фактора торможения миграции макрофагов.

Физико-химические свойства КРФ (табл. 12). Большинство исследователей указывает, что молекулярная масса КРФ находится в пределах 30 — 70×10^3 дальтон. Надосадочная жидкость активированных лимфоцитов может содержать низкомолекулярную фракцию, которая также обладает свойствами КРФ (Yoshida T. et al., 1973). При хроматографии жидкости на сефадексе Г-200 активность КРФ сосредоточивается во фракции с молекулярной массой сывороточного альбумина, при электрофорезе — в зоне α -глобулинов.

Таблица 12

Физико-химические свойства различных образцов КРФ

Источник клеток	Индуктор	Относительная молекулярная масса	Устойчивость к температуре	Устойчивость к ферментам	Авторы, годы
Человек. Лимфоциты крови	ФГА-М Конканавалин А	30 000— 60 000	Устойчив при 56 °С 30 мин	Разрушается пепсином, устойчив к ДНК-азе	Zschiesche W. (1973) Laguerre G. et al. (1975)
Морская свинка. Клетки внутрибрюшинного экссудата, лимфатических узлов	ФГА-Р Конканавалин А PPD	30 000— 60 000 70 000	Устойчив при 56 °С 30 мин	Разрушается пепсином, частично трипсином и панином; устойчив к ДНК-азе, РНК-азе	Pick E. et al. (1970a) Pick E. et al. (1969)
Морская свинка. Клетки лимфатических узлов, селезенки	Конканавалин А		Устойчив при 56 °С 30 мин, разрушается при 100 °С в течение 2 мин		Schwartz H. et al. (1970)
Морская свинка. Клетки селезенки	PPD	65 000			Yoshida T. et al. (1973)

Кожно-реактивный фактор устойчив к нагреванию при 56 °С в течение 30 мин и быстро инактивируется при 100 °С. Кожно-реактивный фактор морской свинки разрушается пепсином (0,25 г/л), частично трипсином (10 г/л) и папаином (10 г/л), устойчив к ДНК-азе, РНК-азе, осаждается при 50—66% насыщении сульфата аммония (Pick E. et al., 1969), обладает антигенными свойствами. При иммунизации морских свинок человеческим КРФ можно получить сыворотку, нейтрализующую его активность (Zschiesche W., 1973).

Не решен вопрос о связи КРФ с другими факторами аллергической реакции замедленного типа. Существует прямая зависимость между концентрациями КРФ и фактора торможения миграции макрофагов в надосадочной жидкости культуры стимулированных лимфоцитов крови морских свинок, сенсibilизированных БЦЖ. Оба фактора находятся в одной и той же фракции, выделенной на сефадексе Г-200 (Pick E. et al., 1970, a). Кроме того, было показано, что у морских свинок КРФ можно отделить от фактора торможения миграции макрофагов с помощью электрофореза. Кожно-реактивный фактор располагается в α -глобулиновой зоне, а второй фактор — в зоне сывороточного альбумина. Он продуцируется лимфобластами человека линии РРМ1 1788, в то время как фактор торможения миграции макрофагов и хемотаксический фактор этой линией не секретируются (Calebaugh D., Paque R., 1974).

ФАКТОРЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ

Особая группа факторов, обладающая кожно-реактивными свойствами, обнаружена в экстрактах из лимфоидных органов и участков кожи с признаками аллергической реакции замедленного типа.

Фактор, приготовленный из клеток лимфатических узлов интактных и сенсibilизированных к туберкулину морских свинок, не идентичен низкомолекулярным биологически активным веществам (гистамин, брадикинин и т. п.). Кожная реакция на этот фактор не изменяется после внутривенного введения животным антигистаминных препаратов. В коже фактор вызывает нарушения, характерные для туберкулиновой реакции: повышение проницаемости кровеносных сосудов, мононуклеарную инфильтрацию ткани незернистыми лейкоцитами, отложение фибриноидного материала (Willoughby D., 1966).

От лимфокинов, выделяющихся из клеток под влиянием антигена, фактор проницаемости лимфатических узлов отличается тем, что при внутрикожном введении животным вызывает моно-

фазную острую реакцию, не устранимую мепирамином (Morgley J., Williams T., 1973).

Фактор проницаемости устойчив к нагреванию при 56 °С в течение 30 мин, не диализуется, активен при испытании на крысах и мышах и менее — на морских свинках. Высказано предположение, что в состав фактора проницаемости входит РНК. Активность фактора не изменяется при контакте с папаином, трипсином и химотрипсином. Наибольшая его активность связана с компонентом, имеющим относительную молекулярную массу выше 100 000. При хроматографии экстракта на сефадексах и ионообменных смолах активность фактора распределяется по различным фракциям, содержащим альбумин и небольшое количество γ -глобулина.

Возможно, фактор обладает способностью образовывать комплексы с этими белками.

Обнаружена прямая зависимость между концентрацией активных веществ в экстракте и интенсивностью аллергической реакции замедленного типа у реципиентов. Антисыворотка кроликов, иммунизированных активным экстрактом, при внутривенном введении крысам тормозит развитие реакций замедленного типа, но не влияет на количество циркулирующих лимфоцитов и клеток лимфатических узлов (Willoughby D., 1966).

Описан также фактор проницаемости, полученный из гомогенатов селезенки крысы. Повышение проницаемости кровеносных сосудов, наблюдаемое при внутрикожном введении этого фактора, объясняется его способностью высвобождать гистамин и серотонин из клеток кожи. Этот же фактор вызывает высвобождение биологически активных веществ из изолированных перитонеальных тучных клеток, однако его действие отличается от действия на эти клетки антигена, препарата 48/80 или октиламина, так как оно не блокируется монойодуксусной кислотой и не меняется в отсутствие Ca^{2+} (Davies H. et al., 1974).

Аналогичный фактор выделен из участков кожи с аллергическими реакциями замедленного типа. Он образуется в коже на введение различных видов аллергенов: туберкулина, *B. pertussis*, бычьего сывороточного альбумина, яичного альбумина, контактных аллергенов и т. п. В экстрактах кожи, полученных с помощью 0,8 М КСI, обнаружена РНК, которая лишь в небольшой степени способствует повышению проницаемости кровеносных сосудов кожи. Фенерган, введенный донорам внутрибрюшинно за 30 мин до постановки кожных проб в дозе 2,5—10 мг/кг, подавлял активность этого фактора. Вероятно, фактор проницаемости кожи действует на кровеносные сосуды благодаря высвобождению гистамина или гистаминоподобных веществ. Вместе

с тем фактор не обладает способностью вызывать сокращение гладкомышечных органов (Inderbitzin T. et al., 1965).

Активные экстракты из кожи можно получить уже через 1 ч после постановки кожных проб с туберкулином. Возможно, фактор выделяется из незернистых лейкоцитов, которые проникают в участки туберкулиновой реакции еще до развития признаков воспаления. Факторы не только увеличивают проницаемость кровеносных сосудов, но и обладают хемотаксическим свойством по отношению к моноцитам и лимфоцитам, но не к нейтрофилам. Факторы проницаемости образуются не только в коже и лимфоидных органах, их можно выделить из других органов, например из легких или почек (Inderbitzin T. et al., 1965).

Большинство авторов, исследующих факторы проницаемости, работают не с чистым препаратом, а с надосадочной жидкостью или экстрактом, которые могут содержать смесь различных биологически активных веществ, включая различные лимфокины и низкомолекулярные медиаторы аллергических реакций немедленного типа. В связи с этим необходимо получение очищенных КРФ и факторов проницаемости для изучения механизмов их действия и для разработки препаратов для направленного изменения аллергических реакций замедленного типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. Аллергические реакции замедленного типа. — Врач. дело, 1963, № 6, с. 11—16.
- Литвинов В. И., Гергерт В. Я., Мороз А. М. и др. Медиаторы клеточного иммунитета. — Науч. обзор./Под ред. М. М. Авербаха. — М., 1976, 124 с.
- Медуницын Н. В. Замедленный тип повышенной чувствительности. — Успехи совр. биол., 1963, т. 56, № 4, с. 77—89.
- Медуницын Н. В. Медиаторы клеточного иммунитета. — Журн. микробиол., 1976, № 1, с. 12—18.
- Михайлова А. А., Петров Р. В., Хаитов Р. М. и др. — В кн.: Клеточный иммунитет. — М., 1976, с. 6—34.
- Bakker W. K., van den Berg, Hoedemaeker P. J. Lymphokines in sensitized rats (II). Skin reacting factors and lymphnode activating substances originating from thymocytes. — Z. Immun.-Forsch., 1975, Bd 150, S. 31—44.
- Bennett B., Bloom B. R. Reactions in vivo and in vitro produced by a soluble substance associated with delayed-type hypersensitivity. — Proc. N. Y. nat. Acad. Sci., 1968, v. 59, p. 756—762.
- Calebaugh D. L., Paque R. E. A skin reactive factor elaborated from a human lymphoblastoid cell line (RPMI 1788). — Cell. Immunol., 1974, v. 11, p. 286—303.
- Davies H. S., Hartley R. E., Schild H. O. The isolation from spleen tissue of high molecular weight proteins which alter vascular permeability: investigation of their pharmacological properties. — Agents a. actions, 1974, v. 4, p. 84—94.
- Dumonde D. C., Howson W. T., Wolstencroft R. A. The role of macrophages and lymphocytes in reactions of delayed hypersensitivity. — In: Immunopatho-

logy, 5-th international Symposium. — Basel, Stuttgart: Schwabe, 1968, p. 263—276.

Inderbitzin T., Maag F., Chorzelski T. Studies on the permeability increasing factor (P. I. F.). — *Int. arch. allergy*, 1965, v. 26, p. 181—189.

Morley J., Williams T. J. Pharmacological properties of a proposed mediator of delayed hypersensitivity reactions. — *Int. arch. allergy*, 1973, v. 45, p. 326—329.

Pick E., Brostoff J., Krejci J. et al. Interaction between «sensitized lymphocytes» and antigen in vitro. II. Mitogen-induced release of skin reactive and macrophage migration inhibitory factors. — *Cell. Immunol.*, 1970a, v. 1, p. 92—109.

Pick E., Krejci J., Cech K. et al. Interaction between «sensitized lymphocytes» and antigen in vitro. I. The release of a skin reactive factor. — *Immunology*, 1969, v. 17, p. 741—767.

Schwartz H. J., Leon M. A., Pelley R. P. Concanavalin A-induced release of skin-reactive factor from lymphoid cells. — *J. Immunol.*, 1970, v. 104, p. 265—268.

Spirer Z., Rudich A., Assif E. et al. Release of skin reactive factor by human lymphocytes. An in vitro correlate of cellular immunity. — *Int. arch. allergy*, 1974, v. 46, p. 331—338.

Willoughby D. A. The mechanism of cutaneous hypersensitivity in the rat and its suppression by immunological methods. — *J. Pathol. Bacteriol.*, 1966, v. 92, p. 139—150.

Yoshida T., Nagai R., Hashimoto T. Lack of species specificity of a skin-reactive factor release from sensitized guinea pig spleen cells. — *Lab. invest.*, 1973, v. 29, N 3, p. 329—335.

Zschiesche W. Charakterisierung des hautreaktiven Faktors aus Überständen humaner Lymphozytenkulturen. — *Allergie Immunol.*, 1973, Bd 19, S. 303—306.

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА ПРИ АНАФИЛАКСИИ И ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Т. Б. Толпегина (Казань)

Несмотря на большое число работ, изучение патогенеза анафилактического шока продолжает оставаться актуальной проблемой. Значительный интерес представляет выяснение патогенетических звеньев, связанных с участием различных биологически активных веществ (Адо А. Д., 1976). Среди последних в настоящее время привлекает внимание изучение роли калликреин-кининовой системы (ККС) в патогенезе анафилаксии.

В экспериментальных исследованиях было показано, что анафилактический шок у различных животных сопровождается активацией кининовой системы крови (Суровикина М. С., 1974; Толстых П. И., Беляков Н. В., 1976; Webster M., Clark W., 1959, и др.). Кроме того, рядом исследователей было установлено истощение кининогена в течение анафилактического шока (Васильева Г. К. и др., 1973; Diniz C., Carvalho G., 1963) и некоторых клинических форм аллергии (Огородова Т. С., 1975).

О возможном участии ККС в развитии шоковых состояний и аллергических реакций свидетельствуют данные о благоприятном влиянии трасилола при данных формах патологии (Васильева Г. К., Штейн С. А., 1976; Back N. et al., 1966, и др.). Однако сложные механизмы включения ККС в патогенез анафилактического шока требуют дальнейшего углубленного изучения этого вопроса.

Целью настоящей работы было сравнительное изучение кинетики активности компонентов ККС при анафилактическом шоке и специфической десенсибилизации организма, а также исследование влияния выключения ККС на развитие шока путем применения ингибитора эстераз — контрикала.

Материалы и методы. Работу проводили на 72 морских свинок (самки) с массой тела 300—350 г. Контрольную группу составили 12 животных.

Было проведено три серии опытов. В первой серии изучали состояние ККС при анафилактическом шоке. Морских свинок сенсibilizировали подкожно однократно человеческим γ -глобулином в дозе 0,10—0,15 мл. У части животных на 21-й день сенсibilизации в опытах *in vitro* проводили исследование чувствительности гладкой мускулатуры тонкой кишки к ацетилхо-

Т а б л и ц а 13
Кинетика компонентов ККС при различной иммунологической реактивности организма

Показатели ККС	Статисти- ческие показа- тели	Группа животных						
		контроль- ные	сенсibilизированные			десенсibilизированные		
			до разре- шающего введения антигена	через 30 мин после введения	через 24 ч после введения	до разре- шающего введения антигена	через 30 мин после введения	через 24 ч после введения
Спонтанная эсте- разная актив- ность (СЭА), ммоль/л	$M \pm m$ p	$27,3 \pm 2,6$ —	$33,0 \pm 3,4$ $<0,2$	$62,9 \pm 8,9$ $<0,01$	$49,9 \pm 4,6$ $<0,02$	$34,6 \pm 4,6$ $<0,2$	$27,5 \pm 5,2$ $<0,2$	$27,6 \pm 4,3$ $<0,5$
Прекалликреин (ПК), ммоль/л	$M \pm m$ p	$96,4 \pm 4,4$ —	$99,5 \pm 10,5$ $>0,5$	$54,3 \pm 5,6$ $<0,01$	$65,0 \pm 7,0$ $<0,02$	$78,0 \pm 3,7$ $<0,1$	$98,3 \pm 13,6$ $<0,2$	$99,9 \pm 15,2$ $<0,5$
Ингибитор калли- креина (ИК), ус- ловные единицы	$M \pm m$ p	$1,02 \pm 0,07$ —	$1,08 \pm 0,10$ $>0,5$	$0,27 \pm 0,06$ $<0,001$	$0,32 \pm 0,10$ $<0,001$	$1,34 \pm 0,10$ $<0,02$	$1,61 \pm 0,10$ $<0,1$	$1,07 \pm 0,10$ $<0,1$
Кининоген, мг/л	$M \pm m$ p	$4,2 \pm 0,3$ —	$6,12 \pm 0,20$ $<0,001$	$2,76 \pm 0,20$ $<0,001$	$3,6 \pm 0,3$ $<0,01$	$5,8 \pm 0,5$ $<0,02$	$5,4 \pm 0,5$ $>0,5$	$4,6 \pm 0,3$ $<0,1$

П р и м е ч а н и е. Значение р отражает степень достоверности различий:
в графе 4 — данных граф 3 и 4
» 5 — » 4 » 5
» 6 — » 4 » 6
» 7 — » 8
» 8 — » 9
» 9 — » 7 » 9

лину и специфическому антигену с целью подтверждения состояния сенсibilизации.

Анафилактический шок вызывали инъекцией 0,1 мл антигена в сердце. Тяжесть шока выражали в баллах: 4 балла — шок с летальным исходом, 3 балла — тяжелый шок с резко выраженными расстройствами дыхания, судорогами, непроизвольным отделением мочи и кала и т. п.; 2 балла — шок средней тяжести с беспокойством, резким учащением дыхания, 1 балл — легкий шок (тахипноэ).

Вторую серию опытов проводили на животных, десенсибилизированных специфическим антигеном. Десенсибилизацию начинали с 12-го дня после сенсibilизирующей инъекции. Антиген вводили 5 раз через сутки подкожно, начиная с 0,025 мл и каждый раз увеличивая дозу вдвое. Выраженность десенсибилизации проверяли по изменению чувствительности гладкой мускулатуры кишки к ацетилхолину и антигену.

В третьей серии опытов в качестве неспецифического ингибитора калликреина использовали контрикал (препарат из ГДР). Препарат вводили сенсibilизированным животным на 21-е сутки однократно внутривенно в дозе 25 000 ед. на 1 кг массы тела: а) за 25—30 мин до разрешающего введения антигена; б) сразу после шоковой дозы антигена.

Исследование ККС проводили многократно: на высоте сенсibilизации перед введением разрешающей дозы γ -глобулина, через 30 мин и 24 ч после введения разрешающей дозы.

Содержание кининогена в плазме крови определяли по методу Колмана и соавт. в модификации Т. С. Пасхиной и Т. П. Егоровой (1968). Три коррелирующих компонента — спонтанную эстеразную активность (СЭА), прекалликреин (ПК) и ингибитор калликреина (ИК) — определяли по методу Диниза, модифицированному О. А. Гомазковым (1972).

Результаты исследований обработаны статистическим методом Стьюдента — Фишера на ЭВМ М-22.

Результаты. Результаты первой серии опытов показали, что процесс сенсibilизации приводит к увеличению количества циркулирующего кининогена с 4,2 мг/л до 6,12 мг/л (табл. 13). Достоверных изменений других компонентов ККС по сравнению с контролем не обнаружено. На высоте сенсibilизации наблюдалось повышение чувствительности гладких мышц кишки к ацетилхолину и антигену (табл. 14).

Таблица 14

Пороговая чувствительность гладкой мускулатуры тонкой кишки к ацетилхолину и антигену

Препарат	Группа животных		
	контрольные	сенсibilизированные	десенсибилизированные
Ацетилхолин	10^{-3} — 10^{-4} мг/м	10^{-6} — 10^{-7} мг/л	10^{-2} — 10^{-3} мг/л
Антиген	1:400	1:1000	1:100

Введение разрешающей дозы антигена приводило к острой анафилактической реакции с выраженными расстройствами дыхания, двигательных функций, судорогами. Развитие шоковой реакции сопровождалось активацией кининовой системы плазмы, которая выражалась в $2\frac{1}{2}$ -кратном снижении концентрации кининогена, 2-кратном усилении активности калликреина, значительном снижении прекалликреина (на 50%) и резком падении уровня ингибитора калликреина (см. табл. 13). Через 24 ч наблюдалась тенденция к восстановлению этих показателей, однако они оставались ниже исходного уровня.

У десенсибилизированных животных показатели ККС несколько отличались от соответствующих данных в контроле. В частности, отмечалось повышение активности ингибитора калликреина и содержания кининогена; последнее было выражено слабее, чем у sensibilizirovannykh животных.

При разрешающем введении антигена на фоне десенсибилизации у подопытных животных анафилактический шок протекал в резко ослабленной форме или клинически не был выражен (табл. 15). Чувствительность гладкой мускулатуры кишечника к

Таблица 15

Выраженность анафилактического шока у различных групп животных

Группа животных		Количество животных, %				Тяжесть шока ($M \pm m$), баллы
		со смертельным шоком	с тяжелым шоком	с шоком средней тяжести	с легким шоком	
Сенсибилизированные		27	60	13	0	$3,13 \pm 0,17$
Десенсибилизированные		0	0	24	76	$1,24 \pm 0,11$
Сенсибилизированные с введением контрикала	до шока	0	0	25	75	$1,25 \pm 0,16$
	после шока	0	0	13	87	$1,13 \pm 0,13$

ацетилхолину и в особенности к антигену оказалась значительно сниженной (см. табл. 13). Проверка активности ККС, проведенная через 30 мин после введения антигена десенсибилизированным животным, показала, что уровень кининогена практически не снижался по сравнению с его величиной до инъекции разрешающей дозы антигена. Изменений других компонентов

ККС, указывающих на ее активацию, не наблюдалось. Напротив, имело место повышение уровня ингибитора калликреина, что, возможно, является выражением процесса адаптации. Через 24 ч после шока уровень ингибитора калликреина нормализуется.

В третьей серии опытов было установлено, что на фоне действия контрикала клиническая картина анафилактического шока не выявляется или интенсивность его значительно снижена, особенно при воздействии препарата после введения антигена.

Значения компонентов ККС не отличались существенно от соответствующих показателей в условиях сенсibilизации (табл. 16, см. табл. 13), кроме значений СЭА, которая оказа-

Таблица 16

Влияние контрикала на показатели ККС при анафилактическом шоке (через 30 мин после введения разрешающей дозы антигена)

Показатели ККС	Статистические показатели	Введение контрикала	
		за 30 мин до введения разрешающей дозы антигена	сразу после введения разрешающей дозы антигена
Спонтанная эстеразная активность, ммоль/л	$M \pm m$ р	$14,8 \pm 3,7$ <0,01	$19,0 \pm 5,6$ <0,05
Прекалликреин, ммоль/л	$M \pm m$ р	$92,7 \pm 12,2$ <0,5	$94,6 \pm 5,9$ >0,5
Ингибитор калликреина, условные единицы	$M \pm m$ р	$1,17 \pm 0,10$ >0,5	$1,10 \pm 0,20$ >0,5
Кининоген, мг/л	$M \pm m$ р	$4,7 \pm 0,2$ <0,1	$5,5 \pm 0,9$ >0,5

Примечание. Значения р отражают степень достоверности различий с соответствующими данными графы 4 в табл. 13.

лась даже ниже нормы; этот факт указывает на то, что контри-
кал предупреждает анафилактический шок или ослабляет его
интенсивность благодаря ингибированию калликреина и тормо-
жению образования брадикинина.

Обсуждение. Полученные нами данные показывают таким
образом, что процесс сенсibilизации сопровождается неболь-
шими сдвигами ККС, однако при развитии анафилактического
шока наблюдаются выраженные изменения ее компонентов, что
свидетельствует о включении ККС в патологический процесс.

В условиях специфической десенсибилизации параллельно с ослаблением тяжести шока отмечалось отсутствие достоверных изменений компонентов ККС. При подавлении активности ККС ингибитором контрикалом наблюдалось отчетливое ослабление шоковой реакции.

Анализ этих данных показывает, что активация кининовой системы происходит в процессе развития шока, поэтому в условиях специфической десенсибилизации, когда предотвращается специфический механизм шока, отсутствуют и предпосылки для активации ККС после разрешающего введения антигена. Кроме того, значительное ослабление шоковой реакции при действии контрикала, являющегося ингибитором эстеразы, свидетельствует о том, что ККС принадлежит существенная роль в механизме развития анафилактического шока.

Приведенные результаты позволяют считать целесообразной дальнейшую разработку вопроса о включении ингибиторов ККС в арсенал средств, применяемых в терапии аллергических состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адо А. Д. Очередные задачи изучения аллергических болезней. — В кн.: Тезисы докладов XXXVIII сессии общего собрания АМН СССР. — М., 1976, с. 55—58.

Васильева Г. К., Фролова Е. П., Шатилова Н. В. Влияние раздражения гипоталамуса на динамику кининогена в сыворотке крови кроликов в процессе сенсibilизации и при анафилактическом шоке. — Бюлл. exper. биол., 1973, № 8, с. 28—30.

Васильева Г. К., Штейн С. А. О роли брадикинина в патогенезе гипотензии при анафилактическом шоке и демпинг-синдроме. — В кн.: Кинины и кининовая система крови. — М.: 1976, с. 43—45.

Гомазков О. Л. Методические подходы к изучению калликреин-кининовой системы при инфаркте миокарда. — Кардиология, 1972, № 6, с. 25—31.

Огородова Т. С. Уровень отдельных компонентов кининовой системы при отеках типа Квинке, острой и хронической крапивнице. — Вестн. дерматол., 1975, № 7, с. 19—20.

Пасхина Т. С., Зыкина В. П., Егорова Г. П. и др. — В кн.: Современные методы в биохимии. Химические и биологические методы определения основных компонентов кининовой системы крови. М.: Медицина, 1968, т. 2, с. 232—262.

Суровикина М. С. Изменения кининовой системы плазмы морских свинок при сенсibilизации и анафилактическом шоке. — Бюлл. exper. биол., 1974, № 8, с. 48—49.

Толстых П. И., Беяков Н. В. Кининовая система плазмы крови морских свинок при сенсibilизации и анафилактическом шоке. — В кн.: Кинины и кининовая система крови. — М.: 1976, с. 47—48.

Back N., Wielkens H., Steger K. Fibrinolysis and vasoactive peptides in anaphylaxis. — In: Hypotensive peptides. — New York, 1966, p. 485—504.

Diniz C. R., Carvalho G. F. A micromethod for determination of bradykininogen under several conditions. — Ann. N. Y. Acad. sci., 1963, v. 1, p. 77—80.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ВЫСВОБОДИТЕЛИ ГИСТАМИНА И ИНГИБИТОРЫ ЕГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

И. С. Гуцин (Москва)

Успехи экспериментальной аллергологии, достигнутые в последнее время (Адо А. Д., 1970, 1976), дают основание для направленного поиска фармакологических способов контроля аллергических реакций. В ходе таких исследований самостоятельный интерес представляет всестороннее изучение наиболее широко используемых антиаллергических фармакологических препаратов, к которым относятся антигистаминные средства. Это изучение позволяет не только уточнить механизм их действия, но и определить некоторые дополнительные формы фармакологического управления аллергическим процессом (Увнас Б., 1976).

В 1946 г. J. Pellerat и M. Murat описали неожиданное явление, состоящее в том, что инъекция антигистаминных препаратов сопровождалась у человека повышением содержания гистамина в плазме крови. Частичное объяснение этого явления было дано в исследовании, проведенном О. Arunlakshana (1953), которая показала, что димедрол и антазолин вызывают высвобождение гистамина из ткани легких человека и морских свинок. Позже было обнаружено, что антигистаминные препараты высвобождают гистамин из различных изолированных тканей морских свинок и крыс (Mota J., Dias de Silva W., 1960) и лейкоцитов человека (Lichtenstein L., Gillespie E., 1975).

Однако механизм гистаминвысвобождающего действия антигистаминных препаратов до последнего времени оставался невыясненным. Выяснение же этого вопроса представляет интерес не только для объяснения связанных с гистаминвысвобождающей активностью антигистаминных препаратов побочных эффектов (Thermann M. et al., 1977), но и для разработки некоторых новых способов контроля аллергических реакций. В ходе таких исследований необходимым этапом должно явиться изучение гистаминвысвобождающих свойств антигистаминных препаратов непосредственно на клетках — источниках гистамина, каковыми являются тучные клетки.

Серия таких работ была выполнена нами (Гуцин И. С., Дерюгин И. Л., Каминка М. Э., 1978) с использованием ряда изве-

стных и оригинальных отечественных антигистаминных препаратов (фенкарол и его аналоги), относящихся к новому для антиаллергических средств химическому классу — производным хинуклидил-диарилкарбинолов, синтезированных в лаборатории М. Д. Машковского (Каминка М. Э. и др., 1976; Каминка М. Э., 1977). Все использованные антигистаминные препараты относились к соединениям, блокирующим Н-рецепторы.

Сравнение гистаминвысвобождающей активности испытанных препаратов на изолированных тучных клетках крыс со степенью их антигистаминной активности показывает, что между этими свойствами не существует прямой связи (табл. 17). При

Таблица 17

Сопоставление гистаминвысвобождающей и антигистаминной активности

Соединение	Испытанная концентрация, ммоль	Гистамин-высвобождающая активность	Антигистаминная активность*
I. Аминазин	0,025—0,4	+	0,5—0,7
II. Метиленовый синий	0,1—0,4	+	0
III. Этизин	0,1—0,4	+	1,2
IV. Дипразин	0,003—1,0	+	1,5
V. Пириламида малеат	0,1—0,4	—	1,5
VI. Димедрол	0,001—0,4	—	1,0
VII. Хинуклидил-3-ди-(ортотоллил) карбинола гидрохлорид	0,001—0,3	+	1,5**
VIII. Фенкарол	0,001—0,8	+	1,5
IX. Хинуклидил-3-ди-(ортометокси-фенил)карбинола гидрохлорид	0,001—0,8	+	1,5**
X. Хинуклидил-2-дифенилкарбинола гидрохлорид	0,075—0,8	—	0,1
XI. Пиридрол	0,075—0,3	—	0

* по отношению к активности димедрола, принятой за 1 и полученной в опытах in vivo на целых животных.

** соединения с пролонгированным антигистаминным действием.

Обозначения: + наличие свойства; — отсутствие свойства.

сопоставимой антигистаминной активности гистаминвысвобождающее действие обнаружено не у всех антигистаминных препаратов в пределах испытанных концентраций.

У фенотиазиновых антигистаминных препаратов (этизин, дипразин) гистаминвысвобождающая активность обусловлена фенотиазиновым ядром, поскольку она обнаружена у аминазина (Frisk-Holmberg M., 1971), и у метиленового синего, не имеющего в отличие от других испытанных фенотиазиновых производ-

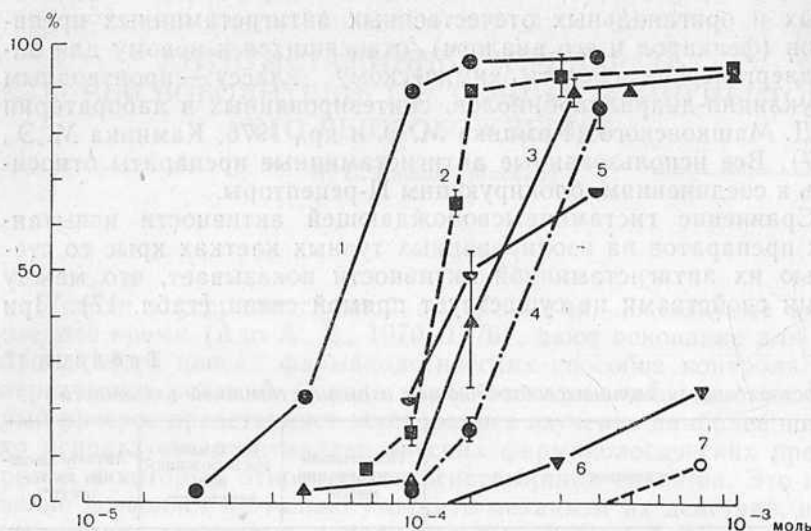
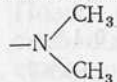


Рис. 23. Кривые «доза — ответ» для аминазина (1), соединения VII (2), дипразина (3), этизина (4), метиленового синего (5), соединения IX (6), фенкарола (7).

По оси абсцисс — концентрация веществ; по оси ординат — высвобождение гистамина, в процентах к общему содержанию в порции клеток. Инкубация — 10 мин при 38 °C (спонтанное высвобождение гистамина $2,76 \pm 0,48\%$).

ных боковой цепи при атоме азота фенотиазинового ядра. Гистаминвысвобождающая активность, по-видимому, не связана с



-группами, так как другие антигистаминные препараты (димедрол, пириламид-малеат), имеющие в своей структуре те же группы, не обладают такой активностью.

У хинуклидиновых производных способность вызывать высвобождение гистамина, по-видимому, не связана с особенностями хинуклидинового ядра. Об этом свидетельствует отсутствие гистаминвысвобождающей активности у соединения X при испытании его в довольно высокой концентрации (до 0,8 ммоль). Наконец, гистаминвысвобождающая активность не была обнаружена и у пиридола, содержащего вместо хинуклидинового пиперидинового ядра.

Степень гистаминвысвобождающей активности у испытанных препаратов оказалась неодинаковой, о чем свидетельствуют результаты построения кривых доза — ответ (рис. 23). Наибольшей гистаминвысвобождающей активностью обладали аминазин

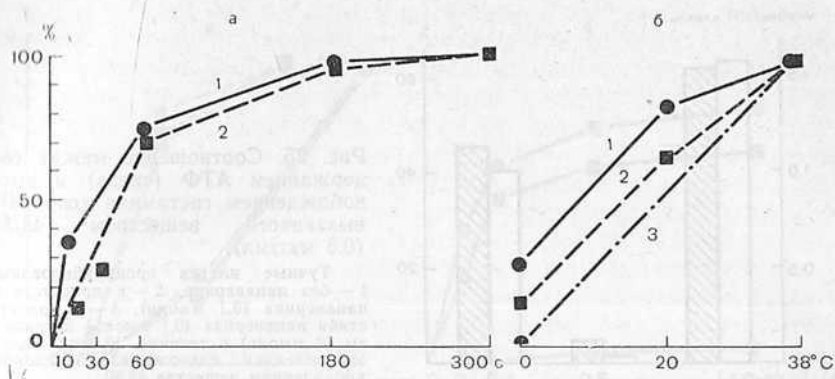


Рис. 24. Зависимость от времени (а) и температуры (б) высвобождения гистамина, вызванного дипразином (1), соединением VII (2) и веществом 48/80 (3). Клетки инкубированы в присутствии веществ при 38 °С (для а) и в течение 10 мин (для б). Дипразин—0,3 ммоль (для а) и 0,4 ммоль (для б); соединение VII—0,15 ммоль (для а) и 0,4 ммоль (для б), вещество 48/80—0,001 г/л.

По оси абсцисс — время (для а) и температура (для б); по оси ординат — высвобождение гистамина в процентах к максимальному. Максимальное высвобождение гистамина для дипразина — 74,35% (для а) и 94,86% (для б); для соединения VII — 90,5% (для а) и 92,64% (для б); для вещества 48/80 — 57,9%. Спонтанное высвобождение для а — 2,3%, для б — 2,6%.

(фенотиазиновое производное) и соединение VII (хинуклидиновое производное). У дипразина и этизина максимальное гистаминвысвобождающее действие достигалось при близких концентрациях. Во всех этих случаях кривые доза — ответ были весьма крутыми и удавалось достичь практически полного истощения гистамина в тучных клетках, что уже само по себе характерно для либераторов гистамина неизбирательного (цитотоксического) типа действия. Гистаминвысвобождающая активность у хинуклидиновых производных — фенкарола и соединения IX — начинала проявляться в сравнительно высоких концентрациях. Хотя такая низкая гистаминвысвобождающая активность и не имеет важного практического значения, она вместе с тем указывает на то, что способность высвобождать гистамин является, если не обязательным, то чрезвычайно распространенным свойством антигистаминных препаратов.

На примере дипразина и соединения VII показано, что высвобождение гистамина, вызванное этими препаратами, относительно медленно развивается во времени и достигает максимума через 3 мин (рис. 24, а).

Последующие испытания позволили более определенно установить механизм гистаминвысвобождающего действия антиги-

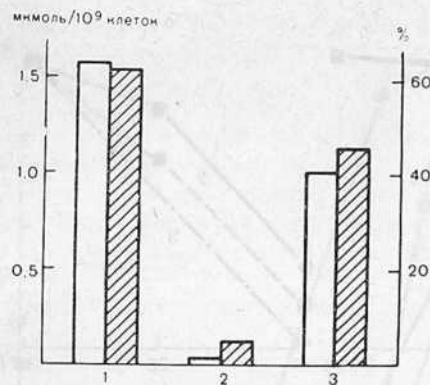


Рис. 25. Соотношение между содержанием АТФ (слева) и высвобождением гистамина (справа), вызванного веществом 48/80 (0,5 мкг/мл).

Тучные клетки преинкубированы: 1 — без папаверина, 2 — в присутствии папаверина (0,1 ммоль), 3 — в присутствии папаверина (0,1 ммоль) и глюкозы (2 ммоль) в течение 10 мин перед определением содержания АТФ или добавлением вещества 48/80.

стаминных препаратов. Характерным является то, что антигистаминные препараты (например, дипразин и соединение VII) проявляют гистаминвысвобождающее действие даже при низкой температуре (0°C), что отличает их от действия вещества 48/80 (рис. 24, б) и других избирательных (нецитотоксических) либераторов гистамина (Гущин И. С., 1976).

Ранее нами показано, что папаверин, помимо антифосфодиэстеразной активности, обладает свойствами, позволяющими использовать его для анализа энергозависимого этапа секреции гистамина из тучных клеток. В присутствии папаверина в среде без глюкозы наступает истощение запасов АТФ в тучных клетках за счет угнетения окислительного пути его накопления, что тормозит энергозависимый этап высвобождения гистамина, вызванного избирательными либераторами: например, веществом 48/80 (Гущин И. С., 1976; Fredholm B., Guschin I. et al., 1976), специфическим антигеном (Гущин И. С., 1977), MCD-пептидом (Гущин И. С. и др., 1977). Введение в среду глюкозы снимает это действие папаверина благодаря обеспечению гликолитического пути обмена и накопления таким образом АТФ. В идентичных условиях показано, что папаверин, истощавший запасы АТФ (рис. 25) и угнетавший вызванное веществом 48/80 высвобождение гистамина, не оказывал действия на высвобождение гистамина, вызванное дипразином и соединением VII (рис. 26).

Таким образом, представленные материалы показали, что гистаминвысвобождающая активность является распространенным свойством антигистаминных препаратов и проявляется за счет их непосредственного действия на тучные клетки — источники биологически активных веществ. По характеру кривой доза — ответ, по зависимости от температуры и по отсутствию

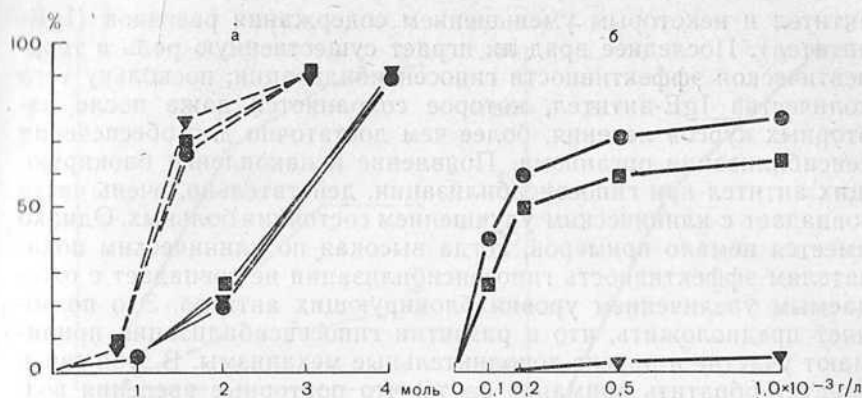


Рис. 26. Действие папаверина без (треугольники) и в присутствии (квадраты) глюкозы (10 ммоль) на высвобождение гистамина, вызванное дипразином (сплошная линия, а), соединением VII (пунктирная линия, а) и веществом 48/80 (б). Круги — контроль (в отсутствие папаверина). Клетки проинкубированы при 38 °С в течение 10 мин в присутствии папаверина (0,1 ммоль). Затем к ним добавлены испытуемые вещества в концентрациях, указанных на абсциссе (10⁻⁴ моль для а и г/л для б) и инкубация продолжена на 10 мин по оси ординат — высвобождение гистамина (% к общему содержанию в порции). Спонтанное высвобождение гистамина для а — 2,9 ± 0,8%; для б — 1,48%.

связи с энергозависимыми процессами гистаминвысвобождающая активность испытанных антигистаминных препаратов может быть отнесена к действию либераторов неизбирательного типа.

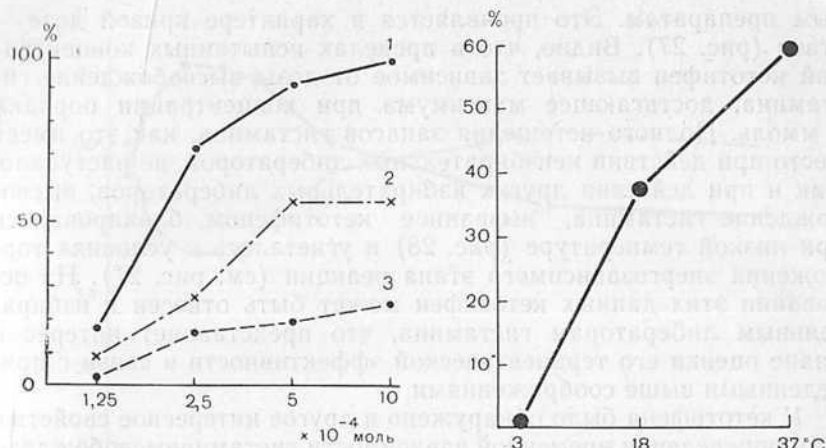
Установление степени гистаминвысвобождающего действия у разных антигистаминных препаратов представляет интерес прежде всего для оценки и предупреждения побочных эффектов, которые могут быть обусловлены таким действием. В частности, к подобным проявлениям побочного действия антигистаминных препаратов могут относиться гемодинамические нарушения (Thermann M. et al., 1977) и нарушения проходимости бронхов (Melville K., 1973).

Вместе с тем гистаминвысвобождающее действие может иметь не только одни нежелательные последствия. Это свойство может быть использовано и для разработки некоторых новых подходов к фармакотерапии аллергических реакций. Необходимо отметить, что эффективность специфической гипосенсибилизации при аллергических заболеваниях связывают лишь с иммунологическими сдвигами, а именно, с накоплением блокирующих

антител и некоторым уменьшением содержания реагинов (IgE-антител). Последнее вряд ли играет существенную роль в терапевтической эффективности гипосенсибилизации, поскольку того количества IgE-антител, которое сохраняется даже после повторных курсов лечения, более чем достаточно для обеспечения сенсibilизации организма. Появление и накопление блокирующих антител при гипосенсибилизации, действительно, очень часто совпадает с клиническим улучшением состояния больных. Однако имеется немало примеров, когда высокая по клиническим показателям эффективность гипосенсибилизации не совпадает с ожидаемым увеличением уровня блокирующих антител. Это позволяет предположить, что в развитии гипосенсибилизации принимают участие и другие дополнительные механизмы. В этой связи следует обратить внимание на то, что повторные введения возрастающих доз антигена в сенсibilизированный организм не могут не вызвать всей последовательной цепи событий, запускаемых реакцией аллерген — антитело. Хотя степень аллергической реакции при используемых дозах аллергена ниже той, которая проявляется клинически выраженными симптомами, она должна сопровождаться высвобождением медиаторов из клеток-мишеней и действием их на тканевые рецепторы. Длительное повторение таких процедур в силу хорошо известных физиологических закономерностей должно приводить к снижению чувствительности тканевых рецепторов к высвобождаемым медиаторам анафилаксии.

Действительно, у больных, прошедших курс гипосенсибилизации, отмечено снижение чувствительности к гистамину и некоторым другим испытанным медиаторам. Таким образом, вполне вероятно, что терапевтический эффект гипосенсибилизации хотя бы частично обусловлен повторным и многократным высвобождением медиаторов анафилаксии под действием «пороговых» доз аллергена, сопровождающимся понижением чувствительности периферических тканей к этим медиаторам.

Высказанные соображения оправдывают поиск, разработку и испытание в терапевтических целях соединений, обладающих способностью высвобождать биологически активные вещества из клеток-мишеней. Можно думать, что комбинации гистамин-высвобождающих и антигистаминных свойств у таких соединений может оказаться полезной. Следует предположить, что наиболее подходящими были бы соединения, высвобождающие медиаторы тем же механизмом (нецитотоксическим), что и специфический антиген (аллерген). Иными словами, такие соединения должны относиться к избирательным либераторам биологически активных веществ.



27.

28.

Рис. 27. Высвобождение гистамина, вызванное кетотифеном. Клетки преинкубированы 10 мин:

1 — без папаверина, 2 — в присутствии папаверина (0,1 ммоль) и глюкозы (10 ммоль), 3 — в присутствии папаверина (0,1 ммоль). Затем к клеткам добавлен кетотифен и инкубация продолжена еще 5 мин. По оси абсцисс — концентрация кетотифена ($\times 10^{-4}$ моль); по оси ординат — высвобождение гистамина (% к максимальному). Максимальное высвобождение гистамина — $43,5 \pm 5,02\%$, спонтанное его высвобождение — $3,3 \pm 0,8\%$.

Рис. 28. Влияние температуры на высвобождение гистамина, вызванное кетотифеном (1 ммоль). По оси абсцисс — температура; по оси ординат — высвобождение гистамина (% к общему содержанию в порции клеток). Спонтанное высвобождение гистамина — $3,5\%$.

Полученные нами данные о принадлежности испытанных антигистаминных препаратов к неизбирательным либераторам принципиально не исключают возможности обнаружения у иных антигистаминных препаратов способности вызывать высвобождение гистамина нецитотоксическим способом. В этой связи представляет интерес кетотифен, принадлежащий к классу бензо-циклогепта-тиофенов (Martin U., Roemer D., 1977). Кетотифен обладает, в частности, выраженными антигистаминными свойствами, низкой антифосфодиэстеразной активностью, тормозит вызванное веществом 48/80 поступление ионов Ca^{2+} в тучные клетки. Однако наличие этих свойств еще не позволяет объяснить особенность терапевтической эффективности кетотифена. Оказалось, что кетотифен обладает гистаминвысвобождающими свойствами. Однако механизм высвобождения гистамина, вызванного кетотифеном, отличается от гистаминвысвобождающего механизма, свойственного другим антигистамин-

ным препаратам. Это проявляется в характере кривой доза — ответ (рис. 27). Видно, что в пределах испытанных концентраций кетотифен вызывает зависящее от дозы высвобождение гистамина, достигающее максимума при концентрации порядка 1 ммоль. Полного истощения запасов гистамина, как это имеет место при действии неизбирательных либераторов, не наступало. Как и при действии других избирательных либераторов, высвобождение гистамина, вызванное кетотифеном, блокировалось при низкой температуре (рис. 28) и угнеталось в условиях торможения энергезависимого этапа реакции (см. рис. 27). На основании этих данных кетотифен может быть отнесен к избирательным либераторам гистамина, что представляет интерес в плане оценки его терапевтической эффективности в связи с приведенными выше соображениями.

У кетотифена было обнаружено и другое интересное свойство. При определении временной зависимости гистаминвысвобождающего действия оказалось, что кетотифен вызывает быстро развивающееся во времени высвобождение гистамина, достигающее максимума к 20-й секунде. Затем высвобождение гистамина уменьшается и достигает постоянного уровня ко 2-й минуте (рис. 29). Абсолютное содержание гистамина, как видно из того же рисунка, является по существу зеркальным отображением кривой высвобождения гистамина, выраженного в процентах к общему содержанию его в клетках. Единственным объяснением этих данных является то, что кетотифен вызывает обратный транспорт внутрь клеток высвободившегося гистамина. Вряд ли это связано с одним лишь повышением проницаемости цитоплазматической мембраны, так как другие избирательные либераторы гистамина не оказывают такого действия (Гущин И. С., 1976; Гущин И. С. и др., 1977). Более вероятно предположение о том, что кетотифен, вызывая повышение проницаемости мембран и высвобождение гистамина, сам поступает в клетку, перенося на себе гистамин.

Помимо гистаминвысвобождающих свойств, у антигистаминных препаратов обнаружена способность уменьшать анафилактическое высвобождение гистамина из тучных клеток (Mota I., Dias da Silva W., 1960) и базофилов, или базофильных гранулоцитов (Lichtenstein L., Gillespie E., 1975). По мнению некоторых исследователей (Lichtenstein L., Gillespie E., 1975), наличие этих свойств может быть использовано для отбора новых антиаллергических средств. Поэтому выяснение механизма тормозящего действия антигистаминных препаратов на высвобождение гистамина является важным для принципиального решения вопроса о целесообразности таких поисков.

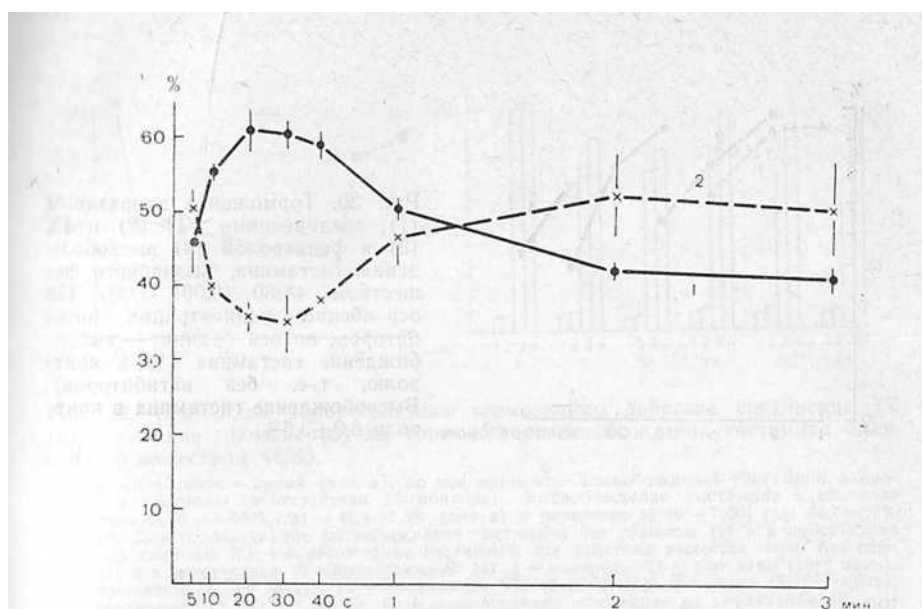


Рис. 29. Зависимость от времени высвобождения гистамина (1) и абсолютного содержания гистамина в тучных клетках (2) при действии кетотифена (1 ммоль). По оси абсцисс — время после добавления к клеткам кетотифена; по оси ординат — высвобождение гистамина (% к общему содержанию в порции клеток) и абсолютное содержание гистамина в клетках (% к исходному уровню).

В концентрациях, непосредственно предшествующих тем, которые начинали высвобождать гистамин, испытанные антигистаминные препараты тормозили высвобождение гистамина из тучных клеток, вызванное избирательным либератором — веществом 48/80 (рис. 30). Общая закономерность заключалась в том, что чем в меньших концентрациях проявлялась гистамин-высвобождающая активность препаратов, тем в меньших концентрациях они тормозили высвобождение гистамина.

Для более детального анализа было выбрано соединение IX (см. табл. 17), вызывавшее в пределах испытанных концентраций наиболее выраженное торможение высвобождения гистамина. С одной стороны, это соединение тормозило в зависимости от дозы высвобождение гистамина, вызванное не только веществом 48/80 (рис. 31, а), но и другими избирательными либераторами: MCD-пептидом и специфическим антигеном (рис. 31, б, в).

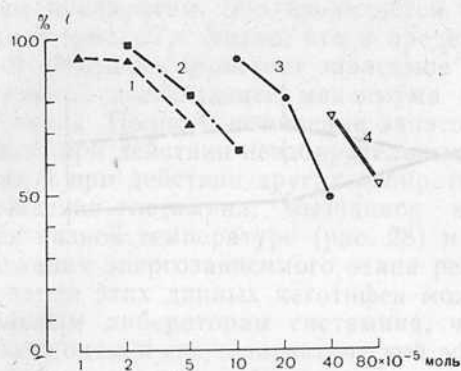


Рис. 30. Торможение дипразином (1), соединениями VII (2) и IX (3) и фенкаролом (4) высвобождения гистамина, вызванного веществом 48/80 (0,001 г/л). По оси абсцисс—концентрация ингибиторов; по оси ординат—высвобождение гистамина (% к контролю, т.е. без ингибиторов). Высвобождение гистамина в контроле $6,9 \pm 3,5\%$.

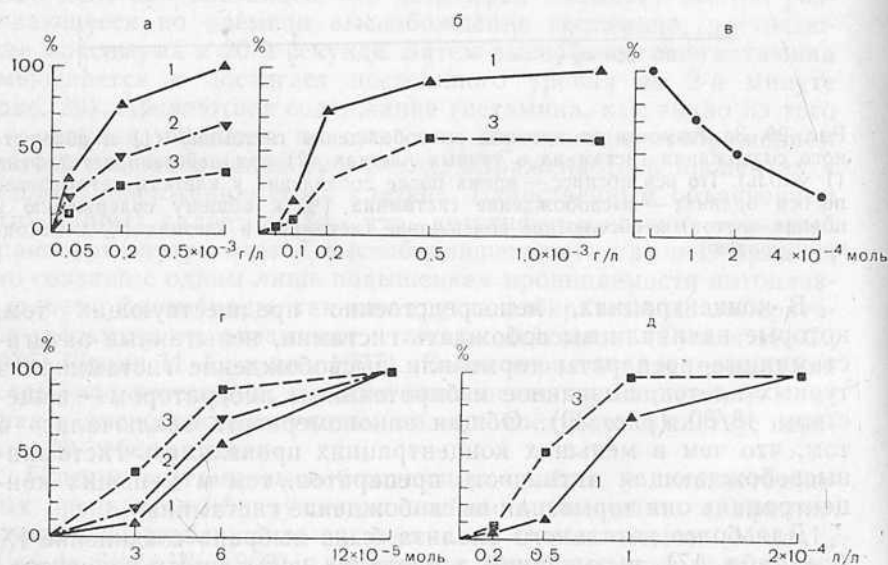


Рис. 31. Действие соединения IX на высвобождение гистамина, вызванное веществом 48/80 (а), MCD-пептидом (б), антигеном (в), аминокислотой (г) и тритоном X-100 (д).

По оси абсцисс—концентрации либераторов гистамина, по оси ординат—высвобождение гистамина (% к максимальному в контроле—без соединения IX). Высвобождение гистамина в контроле: для а—36,4%; для б—45,4%; для в—19,0%; для г—97%; для д—100%. Для а, б, г, д: контроль—1; присутствие соединения IX в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$ моль—2; в концентрации $4 \cdot 10^{-4}$ моль—3. Концентрация антигена (лошадиной сыворотки) 5×10^{-3} л/л (для в).

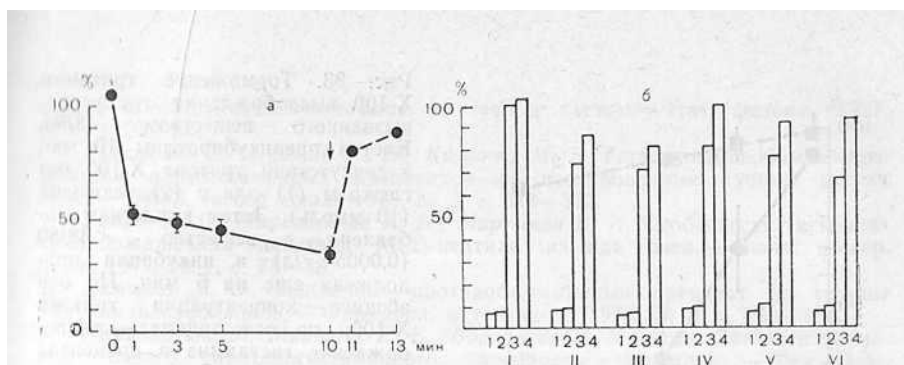


Рис. 32. Временная характеристика тормозящего действия соединения IX (а) и влияние глюкозы (б) на торможение высвобождения гистамина, вызванного веществом 48/80.

По оси абсцисс — время (для а); по оси ординат — высвобождение гистамина в процентах к контролю (в отсутствии ингибитора). Высвобождение гистамина в контроле (вещество 48/80 — 0,0005 г/л) — $49,4 \pm 1,3\%$ (для а) и (вещество 48/80 — 0,001 г/л) $63,7 \pm 1,7\%$ (для б). Для б: спонтанное высвобождение гистамина без глюкозы (1) и в присутствии 10 ммоль глюкозы (2); высвобождение гистамина при действии вещества 48/80 без глюкозы (3) и в присутствии 10 ммоль глюкозы (4). I — контроль, II — дипразин (10^{-4} моль), III — аминазин ($2 \cdot 10^{-5}$ моль), IV — соединение VII ($5 \cdot 10^{-5}$), V — фенкарал ($5 \cdot 10^{-4}$ моль), VI — соединение IX ($4 \cdot 10^{-4}$ моль). Стрелкой отмечено отмывание от соединения IX.

С другой стороны, соединение IX в дозах, не обладавших гистаминвысвобождающей активностью, отчетливо усиливало высвобождение гистамина, вызванное неизбирательными либераторами: тритоном X-100 и аминазином (рис. 31, г, д).

Временная характеристика тормозящего действия соединения IX на нецитотоксическое высвобождение гистамина соответствовала сравнительно быстрому нарастанию торможения (рис. 32, а). Эффект, как видно из того же рисунка, был обратимым, и после отмывания клеток от соединения IX чувствительность их к действию вещества 48/80 восстанавливалась.

Тормозящее действие как фенотиазиновых производных, так и производных хинуклидил-диарилкарбинолов уменьшалось в присутствии глюкозы (рис. 32, б).

Полученные данные позволяют считать, что описанное торможение нецитотоксического высвобождения гистамина может быть связано с цитотоксической гистаминвысвобождающей активностью использованных препаратов. Об этом свидетельствует: во-первых, четкая зависимость между дозами, в которых эти препараты тормозят высвобождение гистамина и сами высвобождают гистамин; во-вторых, в концентрациях, использованных для торможения нецитотоксического высвобождения гистамина, эти препараты усиливали цитотоксическое высвобождение. Кроме того, заведомо цитотоксический агент тритон X-100 в концентрациях, предшествующих гистаминвысвобождающим, также

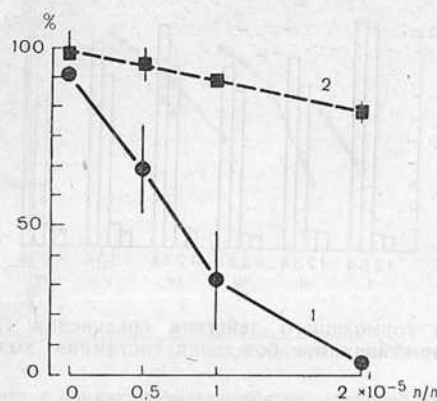


Рис. 33. Торможение тритоном X-100 высвобождения гистамина, вызванного веществом 48/80. Клетки преинкубированы 10 мин в присутствии тритона X-100 без глюкозы (1) или с (2) глюкозой (10 ммоль). Затем к клеткам добавлено вещество 48/80 (0,0005 г/л) и инкубация продолжена еще на 5 мин. По оси абсцисс — концентрация тритона X-100; по оси ординат — высвобождение гистамина в процентах к контролю (при действии вещества 48/80 в присутствии тритона X-100). Высвобождение гистамина в контроле — $50,6 \pm 6,1\%$, спонтанное высвобождение гистамина — $3,2 \pm 1,0\%$.

тормозил высвобождение гистамина, вызванное веществом 48/80 (рис. 33). Глюкоза уменьшала тормозящее действие и этого агента.

Уменьшающее действие глюкозы на торможение нецитотоксического высвобождения гистамина указывает на то, что тормозящий эффект обусловлен влиянием на энергозависимый этап секреции гистамина (Гущин И. С., 1976; Peterson C., 1974; Fredholm B. et al., 1976) за счет торможения дыхательного пути накопления АТФ, предотвращаемого глюкозой как источником гликолитического пути обеспечения энергетических затрат. Такой способ торможения высвобождения гистамина и соответственно аллергической реакции вообще представляется малоперспективным, так как для его проявления в условиях *in vivo* необходимо одновременное торможение и гликолиза, что осуществить в тех или иных тканях целостного организма невозможно. Таким образом, сопряженность тормозящего действия антигистаминных препаратов с их цитотоксической активностью и его реализация через угнетение энергозависимого этапа высвобождения гистамина делают малообоснованным использование описанного свойства антигистаминных препаратов для направленного поиска новых фармакологических веществ, обладающих антиаллергической активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1970. — 210 с.
 Гущин И. С. Немедленная аллергия клетки. — М.: Медицина, 1976. — 176 с.
 Гущин И. С. Действие простагландина E_1 и папаверина на анафилакти-

ческое высвобождение гистамина из тучных клеток. — Пат. физиол., 1977, № 1, с. 32—36.

Гущин И. С., Дерюгин И. Л., Каминка М. Э. Гистаминвысвобождающее действие антигистаминных препаратов на изолированные тучные клетки крыс. — Бюлл. exper. биол., 1978, № 3, с. 318—322.

Гущин И. С., Мирошников А. И., Мартынов В. И. Особенности гистаминвысвобождающего действия MCD-пептида из яда пчел. — Бюлл. exper. биол., 1977, № 7, с. 78—88.

Каминка М. Э. Фенкарал — противогистаминный препарат из группы хинуклидилкарбинолов. — Фармакол. и токсикол., 1977, № 2, с. 158—164.

Каминка М. Э., Михлина Е. Е., Воробьева В. Я. и др. Синтез и изучение нового противогистаминного препарата — фенкарала. — Хим.-фарм. журн., 1976, № 6, с. 48—53.

Каминка М. Э., Михлина Е. Е., Воробьева В. Я. и др. Синтез и фармакологическое изучение (хинуклидил-3)-дифенилкарбинолов с заместителями в фенильных ядрах. — Хим.-фарм. журн., 1976, № 9, с. 22—26.

Увнас Б. Биохимический и фармакологический контроль аллергического высвобождения гистамина. — Пат. физиол., 1976, № 6, с. 5—12.

Частная аллергология. /Под ред. А. Д. Адо. — М.: Медицина, 1976. — 206 с.

Arunlakshana O. Histamine release by antihistamines. — J. Physiol. (Lond), 1953, v. 119, p. 47—56.

Fredholm B., Guschin I. S., Elwin K. et al. Cyclic AMP independent inhibition by papaverine of histamine release induced by compound 48/80. — Biochem. Pharmacol., 1976, v. 25, p. 1583—1588.

Frisk-Holmberg M. On the mechanism of chlorpromazine-induced histamine release from rat mast cells. — Acta physiol. scand., 1971, v. 83, p. 412—416.

Lichtenstein L. M., Gillespie E. The effects of the H₁ and H₂ antihistamines on «allergic» histamine release and its inhibition by histamine. — J. Pharmacol. exp. therap., 1975, v. 192, p. 441—445.

Martin U., Roemer D. Ketotifen: a histamine release inhibitor. — Monographs in allergy, 1977, v. 12, p. 145—151.

Melville K. I. Antihistamine drugs. In: International encyclopedia of pharmacology and therapeutics. — Oxford: Pergamon press, 1973, v. 1, sect. 74, p. 127—136.

Mota I., Dias da Silva W. The anti-anaphylactic and histamine-releasing properties of the antihistamines. Their effect on the mast cells. — Brit. J. Pharmacol., 1960, v. 15, p. 396—402.

Pellerat J., Murat M. Action des antihistaminiques de synthese sur L'histamine. — C. R. Soc. Biol. (Paris.), 1946, v. 140, p. 297—303.

Peterson C. Role of energy metabolism in histamine release. A study on isolated rat mast cells. — Acta physiol. scand., 1974, suppl. 413, p. 5—34.

Thermann M., Loran W., Schmal A. et al. Influence of H₁- and H₂-receptor antagonists on the circulatory system and on the endogenous plasma histamine concentrations in dogs. — Agents and Actions, 1977, v. 7, p. 97—105.

ФИЗИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИИ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОТВЕТЫ НА ПАТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Cz. Maślinski (ПНР)

В течение последних лет отмечалось увеличение заболеваемости аллергическими болезнями. Этот рост не может быть объяснен просто улучшением диагностики аллергических поражений или распространением медицинского обслуживания на большую часть населения во всем мире. Несомненно, отмечается увеличение числа больных аллергией.

В высокоразвитых странах опосредованная через IgE атопическая аллергия значительно распространена: ею страдает около 20% взрослого населения (Smith J., 1974), а включая детей, до 50% населения (Rappaport H., Linde S., 1970). В развивающихся странах заболеваемость аллергией составляла около 2—4% (March D., 1976). Наблюдается и усиление выраженности симптомов аллергических заболеваний. В США сенная лихорадка, бронхиальная астма и другие проявления аллергии составляют $\frac{1}{3}$ всех хронических заболеваний среди детей до 17 лет; аллергия была одной из самых важных причин непосещения ими школ. Каждый день из-за аллергии 500 000 человек в США пропускают школу, работу или не отдыхают (March D., 1976).

Хотя причины такого увеличения числа и интенсивности аллергических заболеваний очень сложны, выяснение их представляет чрезвычайную важность. Многие наблюдения указывают на значение унификации технологии производственных процессов в современной жизни. Все больше людей используют массу сходных продуктов, редко применявшихся в прошлом или в развивающихся странах. Пищевые продукты содержат удобрения, анаболические средства, гормоны, массу пестицидов и других препаратов. Число веществ для гигиены и санитарной службы, промышленных химикалий и загрязнителей значительно увеличивается и унифицируется. Перечень их можно продолжить. Использование химикалий в пищевой промышленности значительно содействует «сходству» современной жизни и, вероятно, распространению аллергии. Современные связи позволяют получать продукты без учета сезонных, климатических или производ-

ественных ограничений. Развитие химической промышленности способствует этому. Продукты, получаемые в одном месте, могут подвергаться обработке в другом, продаваться в третьем и употребляться, где угодно. Созданы совершенно новые отрасли пищевой промышленности. Широко используются удобрения, пестициды, консерванты, приправы, специи и многие другие добавки, что значительно увеличивает число факторов риска. Некоторые примеры иллюстрируют распространение ряда промышленных химикатов, которые, как известно, являются аллергенами. Парафенилендиамин: красители для волос, красители для меха, кожевенная промышленность, вулканизация каучука, типографские чернила, жидкости для рентгеновских пленок. Меркаптобензотиазол: акселераторы резины, применение в текстильной промышленности и использование для изготовления вещей, содержащих резину, таких, как перчатки, губки, бюстгалтеры, противогазы, защитная одежда, пластыри, вставные челюсти, смазочные масла. Ртуть: промышленные процессы, включающие использование химического, электрического и специального научного оборудования; фотографическое, меховое, войлочное производства, медицинские, зубные, фармакологические и косметические продукты, такие, как зубные щетки, полотенца, контрацептивные препараты, свечи, глазные примочки, татуировочные и кожные красители, консерванты и бальзамирующие жидкости, растительные яды, фунгициды, бактерицидные средства. Раствор формальдегида: средства от потливости, лаки для ногтей, канифольные мыла, зубные пасты, лосьоны, фунгициды, инсектициды, бальзамирующие жидкости, денатурированный алкоголь, синтетические смолы, лейкопластыри.

В связи со столь широким использованием химических соединений важно подчеркнуть качественные и количественные различия между ограниченным непосредственным местным их действием, с одной стороны, и широким распространением влияний на человеческую популяцию в целом — с другой. Так, небольшие концентрации химикатов, даже низкой токсичности, могут вызывать значительные генетические изменения и повысить частоту генетических дефектов, опасных для всего вида. Вероятность идентичных поражений в гаплоидных гаметах увеличивается параллельно распространению однотипности условий жизни всей популяции. Более того, однородность условий жизни уменьшает число рекомбинаций и тем самым нарушает процесс отбора комбинаций, полезных для поддержания вида. Кумулятивный эффект таких токсических агентов хорошо известен.

Все иммунологические реакции, включая аллергические, могут быть рассмотрены как врожденное, биологическое противо-

поставление организма к единообразию. Они направлены на защиту индивидуальных свойств каждого представителя данного вида, способствующего сохранению как вида, так и индивидуальной генетической закодированной системы. Развившись в ходе эволюции, иммунологические процессы обеспечивают химическую идентичность и стабильность тканей и клеток и предотвращают или уменьшают изменения и мутации во врожденных самовоспроизводящихся кодовых системах, вызванные различными чужеродными веществами. Они приспособлены для узнавания «своего» и «чужого» и обеспечены механизмами регуляции для того, чтобы определять «чужое» и вызывать его удаление. Таким образом, аллергические реакции могут быть представлены в качестве средства защиты как вида, так и индивида.

В современной жизни влияние «чужого» чрезвычайно увеличивается, таким образом заболеваемость и степень проявления аллергии становится все более выраженной. Наиболее логичным решением проблемы должно было бы быть предотвращение влияния чужого, но это вряд ли возможно из-за роста применения химикатов и стандартизации технологических процессов; эти факторы так тесно связаны с современной жизнью, что их удаление или даже уменьшение было бы невозможно без значительного снижения жизненного уровня. В основном изменения, вызванные в организме влиянием окружающей среды, развиваются медленно и могут проявиться через десятилетия или даже у будущих поколений. Этот фактор в основном ответствен за недооценку возможных опасностей для вида. Исключения составляют лишь те редкие случаи, когда возможность немедленной угрозы явно превышает ожидаемую пользу.

Новый подход к аллергии связан с рядом проблем. Если аллергия является физиологическим феноменом, задача врачей-аллергологов становится гораздо трудней, так как они обязаны вмешиваться в естественный биологический механизм защиты вида и индивидуальности. Возможно, они должны действовать против биологических законов, что в принципе всегда является безуспешным. Лечение аллергии способами, совместимыми с биологическими законами, — трудная, но выполнимая задача. В современной жизни просто невозможно заметно уменьшить контакты с аллергенами без уменьшения промышленного производства и соответственного снижения жизненного уровня. Поэтому лечение аллергии должно основываться на уменьшении высвобождения медиаторов из тучных клеток или блокаде рецепторов, расположенных на этих клетках, так, чтобы медиаторы, даже если они выделяются, были бы совершенно безвредны.

Так как тканевая тучная клетка (и его аналог в крови — ба-

зофил) является единственной клеткой, обладающей специфическими распознающими единицами — IgE для антигенов, ее роль в защите организма представляет огромную важность. После контакта с антигеном начальной фазой ответа тучной клетки является высвобождение медиаторов, таких, как гистамин и МРВ-А. Клеточная фаза, ответственная за местное воспаление, имеет, очевидно, то значение, что она вовлекает другие медиаторы, например, эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии (ЭХФ-А), нейтрофильный хемотаксический фактор анафилаксии (НХФ-А), фактор, агрегирующий тромбоциты (ФАТ). Гистамин, ЭХФ-А и НХФ-А накапливаются и сохраняются в тучных клетках, тогда как другие являются, по-видимому, предшественниками, активируемыми в основном, но не обязательно, иммунологическими процессами. Тучные клетки являются основным источником гистамина у млекопитающих. Подсчитано, что этот амин занимает почти 10% сухой массы тучной клетки. Высокая концентрация гистамина в тучных клетках и базофилах является следствием его внутреннего образования и связывания вновь образованного гистамина. Гистидиндекарбоксилаза — фермент, катализирующий превращение гистидина в гистамин, обнаружена в тучных клетках. Образующийся в организме гистамин может захватываться тучными клетками, особенно если уровень гистамина в крови значительно увеличен. Гистамин, высвобождаемый при анафилаксии, действует на клетки-мишени, имеющие на своей поверхности рецепторы для гистамина. В течение многих лет рецепторы гистамина связывали с рецепторной зоной, блокируемой мепирамином (H_1 -рецепторы). На этом основании были синтезированы различные антагонисты гистамина конкурентного типа, которые используются при лечении аллергии. Однако при некоторых типах аллергии они оказываются неэффективными, а при других — подавляют не все проявления аллергической реакции. Более того, многие побочные эффекты этих препаратов и даже сенсibilизация ко многим из них (например, к производным фенотиазина), заметно стимулировали поиски новых препаратов и ставили под сомнение существование только одного типа рецепторов гистамина, вовлекаемых в аллергические реакции.

Недавно были описаны H_2 -рецепторы и показано их участие в регуляции высвобождения медиаторов аллергии из базофильных гепатоцитов и из ткани легких. Синтезированы и изучены новые антагонисты H_2 -рецепторов (Black J. et al., 1973; Brimblecombe R. et al., 1975). Показано, что новые антагонисты H_2 -рецепторов ингибируют реакцию ПКА (Czerninska U. et al., 1977). Этот факт наводит на мысль о том, что в определенных случаях

аллергии могут быть вовлечены H_2 -рецепторы и их специфическая блокада может представлять некоторый интерес при лечении аллергии.

Гистамин является основным медиатором аллергии, поэтому торможение синтеза гистамина или увеличение его распада может открыть новые пути лечения аллергии. Однако никакой из известных специфических ингибиторов гистаминдекарбоксилазы (ГДК) *in vitro*, например, α -метилгистидин или брокрезин, не обладает выраженной ингибирующей активностью *in vivo*. То же самое установлено для блокаторов неспецифической гистидиндекарбоксилазы (ГДК), или декарбоксилазы ароматических аминокислот. Катаболизм гистамина у человека заканчивается действием двух ферментов: диаминоксидазы (ДАО) и гистаминметилтрансферазы (ГМТ). Был разработан удобный метод количественной оценки ГМТ, который дает возможность определять влияние различных факторов на активность ГМТ. Метилирование гистамина происходит в две стадии. В нем участвует S-аденозилметионин в качестве донатора метильных групп. Он является лимитирующим фактором активности ГМТ. Установлено, что метионин увеличивает уровень S-аденозилметионина (S-АМ) во многих тканях и восстанавливает активность ГМТ, ингибированную введением L-ДОФА. Этот механизм разрушения гистамина необходимо учитывать при лечении.

Роль диаминоксидазы в разрушении гистамина представляется гораздо менее ясной. Методы, применяемые для определения активности ДАО, лимитированы недостатком их специфичности и чувствительности. В определенных случаях эти методы широко использовались. Например, метод Окуяма и Кобаяши (Okuyama J., Kobayashi P., 1961) дает надежные результаты только в тех случаях, когда используется высокоочищенный или кристаллический фермент. Из-за ограниченности наших знаний пока не существует методов лечения аллергии, основанных на усилении распада гистамина. Тем не менее, некоторая возможность существует. Полианионы (гепарин, сульфат декстрана, пентозополисульфат, поливинилсульфат, этиленсульфат, карагинин) являются хорошими либераторами ДАО. Гепарин высвобождает ДАО у различных видов животных (кошка, собака, корова, овца, коза, хомяки, мышь, крыса, курица, рыба, лягушка, человек).

Гистаминолитическая активность, которая в лимфе примерно в 100 раз выше, чем в плазме, может увеличиваться более чем в 100 раз после внутривенного введения гепарина. Считалось, что высокая активность ДАО во время анафилактического шока после инъекции анафилотоксина и при пенициллиновом шоке у

людей связана с высвобождением гепарина (Hahn F., 1973). Возможно, что использование гепарина может вести к уменьшению уровня гистамина и, таким образом, к уменьшению роли гистаминового компонента при аллергии. Гепарин уменьшал как интенсивность шока, так и смертность от анафилактического шока, состояния, характеризующегося высвобождением из тучных клеток главного, если не единственного, медиатора — гистамина. Кроме того, известны работы, в которых гепарин заметно не изменял интенсивность анафилактического шока, вероятно, потому, что при этом выделяется МРВ-А, не являющееся субстратом гистаминазы.

Угнетение высвобождения медиаторов является перспективным направлением в лечении аллергии. Такое угнетение может создавать стабилизацию мембран клеток-мишеней. Хромогликат натрия (Thomson D., Evans D., 1973), доксантразол (Haydn S. et al., 1975), АН 7725 (Assem E. et al., 1974), RS 7540 (Sprenkle A., Van Arsdel P., 1975) являются препаратами, действующими таким образом. Эти препараты обладают некоторыми общими чертами: все они ингибируют высвобождение медиаторов из пассивно сенсibilизированных тканей (Evans D., Thomson D., 1975) и высвобождение гистамина избирательными либераторами (Ogg T., Cox J., 1973). Они не обладают антигистаминными свойствами, но, вероятно, тормозят активность фосфодиэстеразы (Taylor W. et al., 1974) посредством уменьшения переноса ионов Ca^{2+} . В конечном счете их действие ведет к увеличению уровня цАМФ, который затем ингибирует высвобождение гистамина (Foreman L., Garland L., 1976).

Стабилизация мембран тучных клеток может быть осуществлена ионами цинка и некоторыми местноанестезирующими средствами. Тучные клетки содержат цинк в количестве, значительно превышающем (в 10—50 раз) его количество в других тканях. Функция цинка не ясна. Он присоединен к ферментам тучных клеток и может участвовать в соединении гистамина с гепарином и белком в гранулах, что было установлено в опытах *in vitro*. Ионы Zn^{2+} тормозят высвобождение гистамина из тучных клеток веществом 48/80 (Kazimierczak W., Maśliński Cz., 1974) и уменьшают проявление симптомов как анафилаксии, так и интенсивность анафилактического шока у морских свинок (Kazimierczak W., 1974). Было найдено, что ацетат цинка оказывает лечебное действие при бронхиальной астме, увеличивая дыхательный объем и форсированный экспираторный объем за первую секунду (Kubiak S. et al., 1976). Угнетающее действие цинка может быть объяснено действием на мембраны (Kazimierczak W., Maśliński Cz., 1974).

Местноанестезирующие средства, которые предотвращают деполяризацию мембраны за счет уменьшения транспорта ионов Na^+ и K^+ , тормозят высвобождение гистамина из тучных клеток, вероятно, посредством конкурентного торможения связывания ионов Ca^{2+} активными точками мембраны (Kazimierzczak W. et al., 1976). В нашей лаборатории были синтезированы новые цинклидокаиновые комплексы, которые тормозили вызванное веществом 48/80 высвобождение гистамина из изолированных тучных клеток крыс более сильно, чем каждый компонент в отдельности.

Был описан тормозящий эффект никотинамида на высвобождение гистамина, вызванное веществом 48/80 или специфическим антигеном из активно (Wyczółkowska J., Maśliński Cz., 1976) и пассивно (Wyczółkowska J., Maśliński Cz., 1975) сенсibilизированных тучных клеток. Найдено, что никотинамид ингибирует фосфодиэстеразу. Таким образом, его действие связывали с системой циклических нуклеотидов. Кроме того, было показано, что никотинамид, идентифицированный как IV фракция человеческого фактора передачи (Burger D. et al., 1976), угнетает вызванную митогенами и антигеном трансформацию лимфоцитов. Эти данные позволяют предположить, что никотинамид действует также через иммунологический механизм (Burger D. et al., 1976). Возможно, что при современной технологии очистки злаков, приводящей к потере большей части содержащегося в них никотинамида, создается его дефицит, с чем частично связано увеличение частоты аллергических реакций.

Использование блокаторов гистаминовых рецепторов, так же как и агентов, стабилизирующих клеточные мембраны, составляет основу симптоматической терапии. Существуют и другие способы лечения, которые основаны на использовании иммунологических механизмов; один из таких способов — десенсибилизация. Механизмы десенсибилизации не ясны; она может быть связана с образованием блокирующих антител, которые захватывают аллергены перед тем, как они достигают сенсibilизированной ткани. Возможно также, что при длительной стимуляции иммунокомпетентных клеток аллергенами складываются такие отношения между IgE и другими классами иммуноглобулинов, которые приводят к уменьшению IgE (Sobotka A. et al., 1976). Растворимый фактор (S), высвобождаемый из Т-лимфоцитов, возможно, является ответственным за подавление образования IgE (Ishizaka T., 1976; Tada T., 1976). Показано, что при покрытии тучных клеток анти-IgE-антителами рецепторы, связанные с IgE и свободные рецепторы перемещались к одному и тому же полюсу тучной клетки. В тех случаях когда перераспределения

молекул IgE не наблюдали, максимум высвобождения гистамина получали при низких концентрациях анти-IgE-антител. При высоких концентрациях анти-IgE-антител, которые вызывали перераспределение молекул IgE, возникало более или менее полное торможение высвобождения гистамина (Ishizaka K., 1976).

Однако для развития эффективной иммунотерапии аллергии необходимы новые данные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Assem E. S. K., Evans J. A., Mcallen M. Inhibition of experimental asthma in man by a new drug (All 7725) active when given by mouth. — *Br. Med. J.*, 1974, v. 2, p. 93—95.
- Black J. W., Duncan W. A. M., Emmett J. C. et al. Metiamide — an orally active histamine H_2 -receptor antagonist. — *Agents Act.*, 1973, v. 3, p. 133—137.
- Brimblecombe R. W., Duncan W. A. M., Durant G. J. et al. The pharmacology of cimetidine a new histamine H_2 -receptor antagonist. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1975, v. 53, p. 435—436.
- Burger D. R., Vandenbark A. A., Daves D. et al. Human transfer factor: fractionation and biologic activity. — *J. Immunol.*, 1976, v. 117, p. 789—796.
- Burger D. R., Vandenbark A. A., Aves D. D. et al. Nicotinamide: suppression of lymphocyte transformation with a component identified in human transfer factor. — *J. Immunol.*, 1976, v. 117, p. 787—801.
- Czerwinska U., Kazimierzczak W., Wyczółkowska J. et al. The pharmacological inhibition of the heterologous PCA reaction by histamine antagonists and chlorpromazine. — *Agents Act.*, 1977, v. 7, p. 110—111.
- Evans D. P., Thompson D. S. Inhibition of immediate hypersensitivity reactions in laboratory animals by phenanthroline salt (ICI 74, 917). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1975, v. 53, p. 409—418.
- Foreman L. C., Garland L. G. Cromoglycate and other antiallergic drugs: A possible mechanism of action. — *Brit. Med. J.*, 1976, v. 1, p. 820—821.
- Gustafson A., Forshal G. P. Purification of N-methyltransferase. — *Acta Chem. Scand.*, 1963, v. 17, p. 541—542.
- Hahn F. Heparin and histaminase (DAO) in anaphylaxis. In: *Histamine/Ed. Cz. Maśliński*. — Inc. Stroudsburg: FA Dowden, Hutchinson, 1973, p. 171—188.
- Haydn S. P., Bradley J. L., Huphes D. I. D. Inhibitory effect of oral doxantrazole on asthma induced by allergen inhalation. — *Brit. Med. J.*, 1975, v. 3, p. 283—284.
- Ishizaka K. Induction and suppression of IgE antibody responses. — In: *Molecular and biological aspects of the acute allergic reactions/Eds.: S. G. O. Johansson, K. Strandberg, B. Uvnäs*. — New York, London, Plenum Press, 1975, p. 59—78.
- Ishizaka T. Functions and development of cell receptors for IgE. In: *Molecular and biological aspects of the acute allergic reactions/Eds.: S. G. O. Johansson, K. Strandberg, B. Uvnäs*. — New York, London: Plenum press., 1976, p. 199—213.
- Kazimierzczak W., Maśliński Cz. Histamine release from mast cells by compound 48/80. The membrane action of zinc. — *Agents Act.*, 1974, v. 4, p. 320—323.
- Kazimierzczak W., Maśliński Cz. The effect of zinc on selective and nonselective histamine release in vitro. — *Agents Act.*, 1974, v. 4, p. 1—6.

Kazimierczak W., Peter M., Maśliński Cz. The action of local anaesthetics on histamine release. — *Biochem. Pharmacol.*, 1976, v. 25, p. 1747—1750.

Kazimierczak W. The influence of zinc ions administered in vivo on guinea pig anaphylaxis. — *Acta Physiol. Pol.*, 1974, v. 25, p. 609—611.

Kubiak S., Glomka S., Kazimierczak W., Maśliński Cz. Próba zastosowania octanu cynku w leczeniu dychawicy oskrzelowej. — *Balneol. Polska*, 1976, v. 21, p. 59—66.

March D. G. A model for studying the genetics of human immune response. — In: *Molecular and biological aspects of the acute allergic reactions*. (Eds.: S. G. O. Johansson, K. Strandberg, B. Uvnäs. — New York, London: Plenum press, 1976, p. 23—55.

Okuyama T., Kobayashi Y. Determination of diamine oxidase by liquid scintillation counting. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961, v. 95, p. 242—250.

Orr T. S. C., Cox J. S. G. The mast cell and asthma. — In: *8th International Congress Allergy*. — Tokyo, 1973, p. 105—109.

Rapoport H. G., Mötter S. The complete allergy guide. — New York: Simon-Schuster, 1970. — 451 p.

Smith J. M. Incidence of atopic disease. — *Med. Clin. N. Am.*, 1974, v. 58, p. 3—24.

Sobotka A. K., Valenntine M. D., Ishizaka K., Lichtenstein L. M. Measurement of IgG-blocking antibodies development and application of a radioimmunoassay. — *J. Immunol.*, 1976, v. 117, p. 84—90.

Sprenkle A. C., Van Arsdel P. P., C. Warren Bierman. New class of antiallergic compounds effective in man. — *J. Allergy*, 1975, v. 55, p. 118—121.

Tada T. T-cell-mediated regulation of IgE antibody production. — In: *Molecular and biological aspects of the acute allergic reactions*. (Eds.: S. G. O. Johansson, K. Strandberg, B. Uvnäs. — New York, London: Plenum press, 1976, p. 79—102.

Taylor W. A., Francis D. H., Sheldon D., Roitt I. M. Antiallergic actions of disodium cromoglycate and other drugs known to inhibit cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase. — *Int. Arch. Allergy*, 1974, v. 47, p. 175—193.

Thompson D. S., Evans D. P. Inhibition of immediate hypersensitivity by reactions by sodium cromoglycate. Requirements for activity in two laboratory models. — *Clin. exp. Immunol.*, 1973, v. 13, p. 537—544.

Wyczółkowska J., Maśliński Cz. Inhibition by nicotinamide of antigen-induced histamine release from mouse peritoneal mast cells. — *Int. Arch. Allergy*, 1976, v. 50, p. 729—736.

Wyczółkowska J., Maśliński Cz. Inhibition by nicotinamid of an homologous PCA reaction and antigen-induced histamine release from rat peritoneal mast cells. — *Int. Arch. Allergy*, 1975, v. 49, p. 285—291.

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

Т. В. Митина (Львов)

При аллергических процессах тесно переплетаются специфические и неспецифические нарушения. Более того, неспецифические нарушения становятся частью патогенетического звена в цепи причинно-следственных отношений по ходу развития аллергического процесса. Несомненно, представляет большой интерес определение при аллергических реакциях немедленного типа степени и характера изменений как специфических, так и неспецифических механизмов. Установление конкретных механизмов аллергической реакции необходимо для целей патогенетической корригирующей терапии аллергического процесса.

В настоящей работе обобщены результаты исследований коллектива сотрудников кафедры, изучавших неспецифические и специфические процессы при аллергии немедленного типа, происходящие в тканях в различные сроки после действия антигена на различных моделях.

Материал и методы. Исследование выполнено на кроликах, морских свинках, крысах. Тестами избраны: определение активности ряда ферментов, лизоцима как показателя неспецифической сопротивляемости организма, определение содержания биологически активных веществ — серотонина, гистамина, адреналина, норадреналина. Активность холинэстеразы определяли по методу Хестрина (Hestryn S., 1949), моноаминоксидазы — методом Грина и Хейтона (Green A., Haugthon M., 1961). Активность альдозазы, лактатдегидрогеназы, аспартат-аминотрансферазы, аланин-аминотрансферазы определяли методом Кулганека и Клашке (1960), Коровкина (1965), Пасхиной (1970). Активность лизоцима определяли по методу Кисель (1972). Ацетонированный препарат биомассы тест-штамма *Micrococcus lysodeicticus* получали по методу Каграмоновой и Ермольевой (1966). Содержание гистамина в крови и тканях определяли в модификации Мещеряковой (1971) на флюорометре типа «Spekol» с первичной волной возбуждения 360 нм и интерференционным фильтром 460 нм. Определение количества серотонина проводили в модификации Оксуюнкра (1969) на флюорометре при 490 нм, возбуждая флюоресценцию на волне 365 нм.

Сенсибилизацию крыс и шок у них вызывали по методу Ишимовой (1962). Кроликов сенсибилизировали многократно нормальной лошадиной сывороткой подкожно и внутривенно по методу Мелешко (1973).

Модель бронхиальной астмы у морских свинок вызывали по методу Желтвой в модификации Бабича (1977). Результаты исследований обрабатывали статистически. Полученные данные представлены в табл. 18—24.

Результаты. Результаты проведенных исследований, как видно из табл. 18, показали, что в индуктивной фазе иммуногенеза

Таблица 18

Активность холинэстеразы тканей внутренних органов при сенсibilизации немедленного типа*

Группа и число животных	Мозг	Сердце	Легкие	Печень	Селезенка	Почки
Интakтные (10)	4.31±0.16	1.18±0.17	1.17±0.16	0.87±0.15	1.68±0.13	0.81±0.13
Сенсibilизированные:						
на 7-й день (10)	4.37±0.18 p>0.5	1.13±0.19 p>0.5	1.13±0.22 p>0.5	1.02±0.08 p<0.5	1.59±0.21 p>0.5	1.29±0.14 p<0.5
на 14-й день (10)	4.58±0.16 p<0.5	1.34±0.17 p>0.5	1.26±0.25 p<0.5	1.40±0.16 p<0.5	1.45±0.16 p<0.5	1.48±0.15 p<0.01

* Активность выражали в мкг ацетилхолина, разрушенного 75 мг гомогената ткани за 30 мин.

при аллергии и в начальном периоде продуктивной фазы не наблюдалось изменения активности холинэстеразы тканей большинства исследуемых органов. Исключение составляли лишь ткани печени и почек, в которых имело место возрастание активности холинэстеразы. К 14-му дню латентного периода анафилактики повышалась активность холинэстеразы всех тканей органов, кроме миокарда.

В табл. 19 представлены данные по изучению активности четырех ферментов в тканях различного происхождения и функциональных свойств — гипоталамусе, слизистой оболочке желудка и коже.

Результаты опытов показали наличие органных особенностей исследуемых ферментов. Наибольшая активность лактатдегидрогеназы в коже, затем в ткани гипоталамуса и в слизистой оболочке желудка. Изменений активности этого фермента во всех перечисленных органах при анафилактическом шоке не происходило.

Активность альдолазы оказалась более высокой в ткани гипоталамуса и в коже, чем в слизистой оболочке желудка. При анафилактическом шоке уровень активности во всех органах стал одинаковым. Достоверные изменения этого фермента — снижение активности до уровня активности в слизистой оболочке желудка имели место в ткани гипоталамуса и в коже, где в контроле она высокая.

Активность аланин-аминотрансферазы наиболее высокая в слизистой оболочке желудка, затем следует величина ее в коже и, наконец, в ткани гипоталамуса.

Таблица 19

Результаты определения активности ферментов в тканях при сенсибилизации и анафилактическом шоке

Группа животных	Гипоталамус			
	альдолаза	ЛДГ	ААТ	АСАТ
Интактные (контроль)	42,0±2,569	4,85±0,787	85,6±4,266	123,2±7,681
Сенсибилизированные на 3-й день	53,8±2,168 p<0,01	10,51±1,664 p<0,01	83,3±5,535 p>0,05	134,9±3,688 p>0,05
на 21-й день	2,37±0,164 p<0,001	7,24±0,189 p<0,01	40,78±2,865 p<0,01	83,84±3,347 p<0,02
При анафилактическом шоке	10,40±0,181 p<0,001	4,14±0,118 p>0,05	24,68±0,311 p<0,001	19,60±0,314 p<0,001

Продолжение

Группа животных	Слизистая оболочка желудка			
	альдолаза	ЛДГ	ААТ	АСАТ
Интактные (контроль)	12,00±2,265	2,25±0,126	209,60±5,089	61,84±2,872
Сенсибилизированные на 3-й день	10,00±1,300 p>0,05	3,16±0,277 p<0,01	200,38±7,007 p>0,05	57,04±3,507 p>0,05
на 21-й день	2,80±0,144 p<0,02	10,63±0,219 p<0,001	291,27±58,460 p>0,05	84,64±3,142 p<0,01
При анафилактическом шоке	9,40±1,153 p>0,05	2,77±0,100 p>0,05	71,55±2,598 p<0,001	16,22±0,300 p<0,001

Продолжение

Группа животных	Кожа			
	альдолаза	ЛДГ	ААТ	АСАТ
Интактные (контроль)	46,5± 1,761	8,80± 1,738	144,37± 5,225	42,07± 2,759
Сенсибилизированные на 3-й день	50,40± 2,775 p>0,05	1,94± 0,509 p<0,02	93,11± 6,090 p<0,001	32,29± 2,379 p<0,02
на 21-й день	6,38± 1,118 p<0,001	8,68± 0,118 p<0,05	74,21± 3,464 p<0,001	34,52± 1,972 p<0,05
При анафилактическом шоке	10,40± 1,879 p<0,001	5,09± 0,151	14,08± 0,284 p<0,001	6,22± 0,164

Примечание. Активность альдолазы выражена в условных единицах, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — в микрограммах на 100 мг ткани, аланин-аминотрансферазы (ААТ) — в единицах на 100 мг ткани и аспартат-аминотрансферазы (АСАТ) — в единицах на 100 мг ткани.

При анафилактическом шоке во всех тканях активность фермента снижалась, причем наиболее значительно (в 10 раз) в коже крыс. Активность аспартат-аминотрансферазы тканей была наиболее высокой в ткани гипоталамуса, затем следовала слизистая оболочка желудка, наименьшие величины ее отмечены в коже. При анафилактическом шоке произошло снижение активности во всех тканях, наиболее значительное в гипоталамусе.

Проведенное исследование показывает, что активность большинства исследуемых ферментов снижается. Лактатдегидрогеназа является исключением — ее активность не изменялась во всех тканях, как и активность альдолазы в слизистой оболочке желудка.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении при анафилактическом шоке ферментативных процессов, связанных с энергетическими и пластическими затратами. Изменения углеводного обмена при анафилактическом шоке во всех тканях не были ведущими.

Данные, представленные в табл. 20, свидетельствуют о повышении активности моноаминоксидазы (МАО) во всех исследуе-

Таблица 20

Активность моноаминоксидазы (МАО)* в тканях внутренних органов кроликов при сенсibilизации и анафилактическом шоке

Группа и число животных	Сердце	Печень	Почки	Тонкая кишка	Продолговатый мозг
Интakтные (6)	32,8±0,8	40,8±0,5	48,5±0,6	56,25±0,7	32,4±1,0
Сенсibilизированные на 21-й день (6)	48,75±0,7 p<0,01	81,25±1,1 p<0,001	61,25±0,8 p<0,001	48,75±0,9 p<0,02	37,32±0,9 p<0,01
При анафилактическом шоке (6)	25,5±0,4 p<0,02	81,25±1,1 p<0,001	81,5±1,1 p<0,001	72,5±1,1 p<0,001	38,10±1,0 p<0,01

* Активность выражена в мкмоль расщепленного тирамина/200 мг ткани.

мых тканях внутренних органов по ходу развития процесса сенсibilизации. Исключение составляла активность МАО в тканях тонкой кишки к завершению процесса сенсibilизации. При анафилактическом шоке в тканях всех внутренних органов за исключением миокарда активность МАО повышалась.

Процесс сенсibilизации не приводил к изменению активности лизоцима (табл. 21) тканей большинства внутренних орга-

Таблица 21

Активность лизоцима в сыворотке (мкг/мл) и тканях крыс (мкг) при сенсibilизации и анафилактическом шоке

Группа животных	Сыворотка крови	Почки	Легкие	Селезенка	Печень
Интakтные (контроль)	1,5±0,1	394±27	365±31	46±24	15±2,0
Сенсibilизированные: на 12-й день	0,8±0,35 p<0,05	460±18 p>0,05	430±10,6 p>0,05	170±12 p<0,05	10±2,5 p>0,05
» 21-й »	0,7±0,12 p<0,05	330±29 p>0,05	315±25 p>0,05	138±19 p>0,05	20±9,0 p>0,05
При анафилактическом шоке	0,6±0,23 p<0,05	572±44 p<0,05	540±54 p>0,05	214±26 p<0,05	20±5,0 p>0,05

нов, исключение составляла селезенка, где повышение его активности отмечалось с первого дня латентного периода анафи-

лаксии и до конца формирования процесса сенсибилизации, но максимальные величины активности приходились на 12-й день. При анафилактическом шоке очень заметно проявлялись особенности органов: в миокарде активность лизоцима в два раза снижалась по сравнению с нормой, в тканях остальных органов значительно повышалась.

Содержание адреналина на модели бронхиальной астмы (табл. 22) снижалось в ткани мозга, миокарде, легочной ткани,

Таблица 22

Содержание адреналина и норадреналина в тканях внутренних органов при моделировании бронхиальной астмы у морских свинок

Группа и число животных	Адреналин, мкг/г ($M \pm m$)					
	мозг	сердце	легкие	печень	селезенка	почки
Интактные свинки (контроль) (10)	$0,0197 \pm 0,062$	$0,036 \pm 0,0072$	$0,011 \pm 0,0028$	$0,12 \pm 0,0048$	$0,062 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,016$
Модель бронхиальной астмы (10)	$0,0015 \pm 0,00013$ $p < 0,05$	$0,0021 \pm 0,0001$ $p < 0,001$	$0,0038 \pm 0,0001$ $p < 0,05$	$0,0029 \pm 0,00013$ $p < 0,001$	$0,00198 \pm 0,00017$ $p < 0,001$	$0,0041 \pm 0,0003$ $p < 0,01$

Продолжение

Группа и число животных	Норадреналин, мкг/г ($M \pm m$)					
	мозг	сердце	легкие	печень	селезенка	почки
Интактные свинки (контроль) (10)	$0,101 \pm 0,025$	$0,26 \pm 0,036$	$0,092 \pm 0,0083$	$0,33 \pm 0,033$	$0,46 \pm 0,109$	$0,28 \pm 0,034$
Модель бронхиальной астмы (10)	$0,105 \pm 0,029$ $p > 0,5$	$0,304 \pm 0,013$ $p > 0,05$	$0,02 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$0,505 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$0,075 \pm 0,0055$ $p < 0,005$	$0,124 \pm 0,0016$ $p < 0,05$

печени, почках, селезенке. Количество норадреналина достоверно снижалось в легких, селезенке, почках.

Изменение других физиологически активных веществ (гистамин, серотонин) на модели бронхиальной астмы (табл. 23, 24) также показало на наличие органных особенностей.

Количество гистамина повышалось в крови, легочной ткани, печени и не изменялось в почечной ткани, селезенке, миокарде.

Содержание серотонина понижалось в крови и возрастало в

Таблица 23

Содержание гистамина в крови и тканях внутренних органов морских свинок при моделировании бронхиальной астмы

Группа и число животных	Гистамин, мкг/г сырой ткани ($M \pm m$)					
	кровь	сердце	легкие	печень	селезенка	почки
Интактные (контроль, 10)	$0,034 \pm 0,003$	$0,175 \pm 0,004$	$0,4 \pm 0,05$	$0,176 \pm 0,005$	$0,78 \pm 0,017$	$0,146 \pm 0,01$
Модель бронхиальной астмы (7)	$0,043 \pm 0,001$ $p < 0,05$	$0,246 \pm 0,037$ $p < 0,05$	$0,193 \pm 0,023$ $p > 0,05$	$0,149 \pm 0,007$ $p < 0,05$	$0,265 \pm 0,034$ $p < 0,05$	$0,138 \pm 0,006$ $p > 0,5$

Таблица 24

Содержание серотонина в крови и тканях внутренних органов морских свинок при моделировании бронхиальной астмы

Группа животных и число	Серотонин, мкг/г ткани					
	кровь	сердце	легкие	печень	селезенка	почки
Интактные (контроль, 10)	$0,19 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,052$	$0,68 \pm 0,038$	$1,28 \pm 0,25$	$0,698 \pm 0,020$	$0,58 \pm 0,057$
Модель бронхиальной астмы (10)	$0,136 \pm 0,019$ $p < 0,05$	$0,59 \pm 0,059$ $p < 0,05$	$0,80 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$4,45 \pm 0,19$ $p < 0,001$	$0,62 \pm 0,036$ $p > 0,05$	$0,68 \pm 0,023$ $p > 0,05$

миокарде, легочной ткани и печени, не изменялось в тканях селезенки и почек.

В настоящей работе представлены результаты исследований, дающие представление о множественности нарушений в различных органах при разных видах аллергических реакций немедленного типа. Изучение межорганных взаимоотношений поврежденных органов при аллергии немедленного типа и межсистемных взаимоотношений представляет собой важную проблему, нуждающуюся в дальнейшем глубоком изучении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бабич В. И. Модификация метода вызывания бронхиальной астмы. Желтвэй В. В. (1973). — В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Т. III. — Львов, 1978, с. 215—219.

Каграманова К. А., Ермольева З. В. Сравнительная характеристика методов определения активности лизоцима. — Антибиотики, 1966, № 10, с. 917—922.

Кисель С. С. Улучшенная турбодиметрическая методика определения активности лизоцима. — Здравоохран. Белоруссии, 1972, № 5, с. 36—39.

Коровкин Б. В. Ферменты в диагностике инфаркта миокарда. — М.: Медицина, 1965. — 54 с.

Кулганек В., Клашка В. Упрощенное определение альдолазной активности в сыворотке крови. — Вопр. мед. химии, 1961, № 4, с. 434—437.

Мелешко В. Е. Гисто- и биохимическое изучение АТФ-азной активности слизистой желудка в норме и при развитии аллергического процесса. — В кн.: Физиология и патология органов пищеварения. — М.: Медицина, 1971, с. 293—299.

Мещерякова С. А. Флюориметрический метод определения гистамина в крови и в тканях. — Лабор. дело, 1971, № 2, с. 103—107.

Оксенкруг Г. Ф. Применение нингидриновой реакции для флюориметрического определения тканевого серотонина, экстрагированного из кислой среды. — Вопр. мед. химии, 1969, № 3, с. 317—322.

Пасхина Т. С. Методика определения аспартат-аминотрансферазы и аланин-аминотрансферазы. — М.: Медицина, 1970, 27 с.

Green A. L., Haugthon M. M. A colorimetric method for the estimation of monoamine oxidase. — Biochem. J., 1961, v. 78, p. 172—179.

Hestrin S. The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine and its analytical applications. — J. Biol. Chem., 1949, v. 180, p. 249—254.

О СТРУКТУРЕ ЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

И. П. Гаранина (Астрахань)

В соответствии с классификацией А. Д. Адо (1970), к системным аллергическим реакциям немедленного типа, или так называемым химергическим реакциям, относятся цитотоксический шок, анафилактический шок, сывороточная болезнь, обратная анафилаксия и туберкулиновый шок. Среди них наиболее изученным в условиях эксперимента является анафилактический шок, который представляет собой в то же время нередкое явление в клинике, в частности, при лечении сыворотками и антибиотиками.

Ведущее значение в генезе анафилактического шока имеют расстройства кровообращения и дыхания. Установлено, что быстрое и значительное понижение артериального давления типично для анафилактического шока у собак. Тяжесть анафилактического шока зависит от степени падения артериального давления. Расстройства кровообращения у собак связываются с сокращением гладкомышечных сфинктеров печеночных вен, вследствие чего развивается резкая гиперемия печени, скопление большого количества крови в разветвлениях воротной вены и уменьшение поступления крови к правому сердцу и снижение общего артериального давления. Выключение сосудистых областей воротной вены и исключение печени из кровообращения у этих экспериментальных животных предупреждает развитие анафилактического шока (Гордиенко А. Н., 1961).

В последнее время изучены особенности микроциркуляции в кишечнике при анафилактическом шоке (Овсяников В. Г., 1976). Сразу после введения разрешающей дозы обнаружено ускорение кровотока во всех отделах микроваскулярного русла и увеличение количества функционирующих капилляров. Вслед за этим наступает расширение венул и замедление кровотока, уменьшение просвета артериол почти полное исчезновение функционирующих капилляров, что совпадает во времени с первичным падением артериального давления. В период устойчивой гипотонии эти изменения усиливаются, резкое сужение артериол сочетается с расширением венул и наличием стазов в некоторых участках венозного русла.

В то же время механические причины, связанные с уменьшением количества циркулирующей крови и повышением тонуса гладкой мускулатуры печеночных вен вряд ли могут полностью объяснить сущность и происхождение нарушений кровообращения при анафилактическом шоке. Известно, что падение артериального давления и застой в системе воротной вены наблюдаются во время шока не только у собак, но и у некоторых других видов животных, а также человека, не имеющих упомянутого выше своеобразия строения мышечных жомов в области печеночных вен. Кроме того, печень и желудочно-кишечный тракт не играют существенной роли в патогенезе анафилактического шока у кошек, хотя они и имеют хорошо выраженный печеночный жом (Гордиенко А. Н., 1961).

В литературе неоднократно высказывались предположения, что в механизме циркуляторных расстройств при аллергических реакциях немедленного типа существенную роль играют сосудорасширяющие эффекты, связанные с нарушением функции вазомоторного центра (Петров И. Р., 1961; Шуба М. Ф., 1960). Роль первичных изменений сердечной деятельности в механизме анафилактической гипотензии обычно отвергается. Специальные эксперименты на изолированном сердце различных видов животных (в том числе и собак) показали, что под влиянием разрешающего воздействия аллергена наблюдается быстрое угнетение сердечной деятельности и иногда полная остановка сердца. Т. Б. Толпегина (1952) на ранних сроках сенсibilизации наблюдала тахикардию, а на более поздних — брадикардию и резкий ваготропный эффект антигена. А. Н. Медеяновский (1957) исследовал изменения ЭКГ при анафилаксии и отмечал урежение синусового ритма, удлинение интервалов *ST* и *PQ*, увеличение амплитуды зубца *T*. G. Feigen и соавт. (1960) описали изменения мембранного потенциала действия в сердечной мышце морской свинки в результате разрешающего воздействия яичного белка. Изменения со стороны сердца при анафилаксии, однако, кратковременны и не могут, по мнению большинства авторов, объяснить длительного понижения артериального давления в период анафилактического шока.

Несомненно, что в реализации циркуляторных расстройств важное значение принадлежит центральной нервной регуляции сосудистого тонуса и ее изменениям в условиях аллергической альтерации. По данным E. Zunz и J. La Barre (1924), удаление большого и среднего мозга, а также декапитация не исключают снижения артериального давления после разрешающего воздействия аллергена. Исследования Г. К. Васильевой (1958) позволили прийти к выводу, что при односторонней декорткации со-

стояние сенсibilизации и анафилактический шок развиваются в той же степени, что и у контрольных собак; после двустороннего удаления коры больших полушарий проявление шоковой реакции резко ослаблено. Согласно нашим наблюдениям, степень общих циркуляторных нарушений при анафилаксии у собак зависит не только от индивидуальных особенностей животных, но и от типа высшей нервной деятельности (Гаранина И. П., 1963). Ослабление и извращение сосудистых реакций на холодовой и тепловой раздражители после разрешающего воздействия аллергена свидетельствуют о нарушении возбудимости сосудодвигательного центра (Гаранина И. П., 1968).

Согласно представлениям А. Д. Адо, первичное расширение сосудов, обуславливающее начало снижения артериального давления при анафилактическом шоке, совершается с помощью быстро наступающих рефлекторных механизмов. Участие печени и сосудов внутренностей брюшной полости в патогенезе анафилактической гипотензии выражается главным образом в удержании упавшего артериального давления на низком уровне в течение более или менее длительного времени (Адо А. Д., 1970). Существенная роль в определении начальных изменений кровообращения принадлежит рефлексам с хеморецепторов кровеносных сосудов, чувствительных к антигенному раздражению.

Как известно, тонус сосудов и периферическое их сопротивление могут изменяться в зависимости от частоты, длительности и массивности нервной импульсации, воздействующей на сосудистую стенку (Удельнов М. Г., Кулагина В. П., 1970). В то же время антигены в сенсibilизированном организме являются «чрезвычайными раздражителями» для нервной системы (Адо А. Д., 1952). В лаборатории, руководимой А. Д. Адо, доказана возможность сенсibilизации окончаний чувствительных нервов, в частности на примере хемо- и механорецепторов каротидного синуса к чужеродному белку (Адо А. Д., Ерзин М. А., 1940; Адо А. Д., Ишимова Л. М., 1947; Ишимова Л. М., 1952). Разрешающее воздействие антигена на изолированный от кровообращения каротидный синус вызывает резкое снижение артериального давления у сенсibilизированных собак. По данным электрофизиологических исследований Л. М. Ишимовой (1958), проводимых в условиях регистрации биопотенциалов отдельных ветвей синусного нерва у животных, сенсibilизированных лошадиной или бычьей сывороткой, наблюдается увеличение возбудимости рецепторов каротидного узла как к фармакологическим, так и к антигенным раздражителям, особенно к специфическому антигену.

Таким образом, на основании вышеприведенных и некоторых других материалов в настоящее время можно считать твердо установленным участие сосудистых периферических и центральных механизмов в происхождении циркуляторных нарушений при анафилактическом шоке.

При изучении анафилактического шока у собак обращали внимание главным образом на общий уровень артериального давления и его изменения в динамике шоковой реакции. Однако следует заметить, что само по себе артериальное давление не является объектом регулирования, а скорее служит критерием качества регуляции кровообращения (Шик Л. Л., 1966; Хаятин В. М., 1968). Артериальное давление отражает соответствие сердечного выброса сосудистому сопротивлению, характеризую сбалансированность именно этих параметров (Селезнев С. А., 1969).

В то же время роль сердечного компонента в генезе анафилактической гипотензии является до конца не выясненной. Не подвергалось специальному изучению значение изменений деятельности сердца в механизме компенсации гемодинамических расстройств при анафилаксии.

В настоящей работе сделана попытка проследить соотношения частоты сердечных сокращений, пульсовой амплитуды и артериального давления в процессе развития анафилактического шока и в условиях восстановления циркуляторных нарушений у собак.

Опыты проводили на 20 ненаркотизированных животных, которых предварительно в течение ряда дней приучали к обстановке эксперимента. Регистрацию артериального давления производили с помощью ртутного манометра через бедренную артерию, отпрепарованную под местной анестезией. Изменения артериального давления регистрировали на миллиметровой бумаге при быстром вращении барабана электрокимографа. Мы определяли максимальное, минимальное, а также так называемое среднее артериальное давление по методу, рекомендованному И. П. Павловым, который определял среднее артериальное давление как среднюю высоту кривой от нулевой линии (метод ординат).

Сывороточную аллергию воспроизводили путем сенсибилизации животных нормальной лошадиной сывороткой трехкратно путем ежедневных подкожных инъекций из расчета 0,2 мл на кг массы тела. На высоте сенсибилизации, а именно спустя 19—28 дней после первой сенсибилизирующей инъекции, воспроизводился анафилактический шок. Разрешающую дозу специфического антигена вводили внутривенно в количестве 0,2 мл на кг массы тела. Указанная стандартная доза являлась достаточной, чтобы вызвать у ненаркотизированных собак несмертельный анафилактический шок. У 5 животных шок воспроизводили дважды, второй раз — через 17 дней после первичного воздействия.

Разрешающее введение лошадиной сыворотки в оптимальные сроки, на высоте сенсибилизации у всех собак приводило к раз-

витию клинической картины анафилактического шока. В первые $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ мин можно было отметить стадию возбуждения, появлялась двигательная реакция, визг, диспноэ, иногда рвота и дефекация. Артериальное давление быстро снижалось до 40—20 мм рт. ст. В двух случаях пониженного кровяного давления предшествовала короткая стадия гипертензии. На рис. 34 схематически представлены результаты исследований артериального давления у двух собак, у одной из которых наблюдалась типичная анафилактическая гипотензия (Тарзан), а у другой двухфазные изменения артериального давления (Гранат).

Приближение артериального давления к исходному уровню происходило не ранее, чем через 30 мин после разрешающего воздействия, обычно значительно позднее.

Повторный анафилактический шок протекал менее тяжело по сравнению с первичным. Одышка имела место у всех животных. В то же время у двух собак из пяти артериальное давление при вторичном шоке почти не изменилось (Тарзан, Черный), а у Полкана оно понизилось лишь при введении разрешающей дозы антигена, в 5 раз большей, чем обычно. На рис. 35 представлены изменения артериального давления при первичном и повторном шоке у одной из собак (Барбос). Степень понижения кровяного давления и длительность анафилактической гипотензии при повторном шоке значительно слабее.

Изучение среднего артериального давления, пульсовой амплитуды и частоты сердечных сокращений позволило выявить три типа циркуляторных расстройств при анафилактическом шоке. Первый тип, наиболее часто встречающийся, характеризуется тахикардией и уменьшением пульсовой амплитуды. Эти изменения проявляются в начальные стадии шоковой реакции и совпадают по времени с развитием артериальной гипотензии. Амплитуда пульсовой волны понижалась в 5—10 раз и более по сравнению с исходной величиной, а частота сердечных сокращений возрастала в $1\frac{1}{2}$ —2 раза, составляя до разрешающего воздействия антигена $129 \pm 7,9$ и на высоте шоковой реакции $209 \pm 13,3$ в минуту ($p < 0,001$). На рис. 36 отражена динамика изменений деятельности сердца во время анафилактического шока у собаки с первым типом циркуляторных расстройств.

Второй тип гемодинамических нарушений, для которого характерна наряду со снижением пульсовой волны тенденция к замедлению сердечной деятельности на фоне понижения артериального давления, мы наблюдали у трех собак (рис. 37).

При этом уменьшение пульсовой амплитуды было выражено почти в той же мере, что и у собак с первым типом циркуляторных нарушений, а частота сокращений сердца практически не

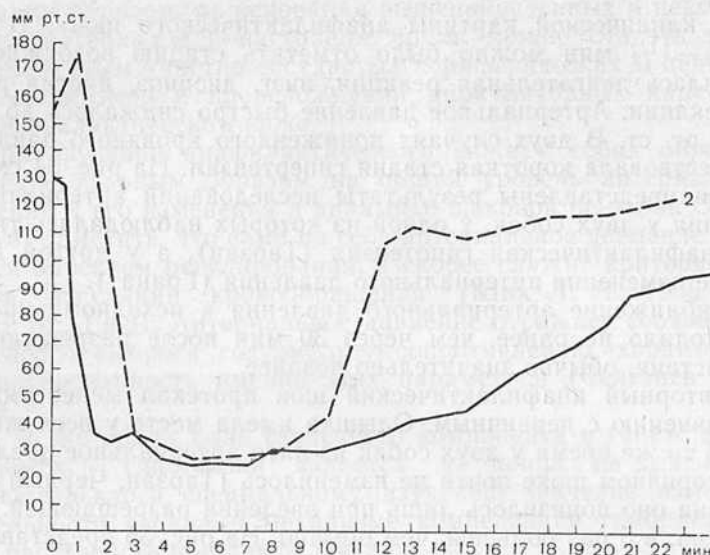


Рис. 34. Изменения артериального давления в процессе развития анафилактического шока. На оси абсцисс — время, на оси ординат — величины артериального давления в бедренной артерии у Тарзана (1) и Граната (2).

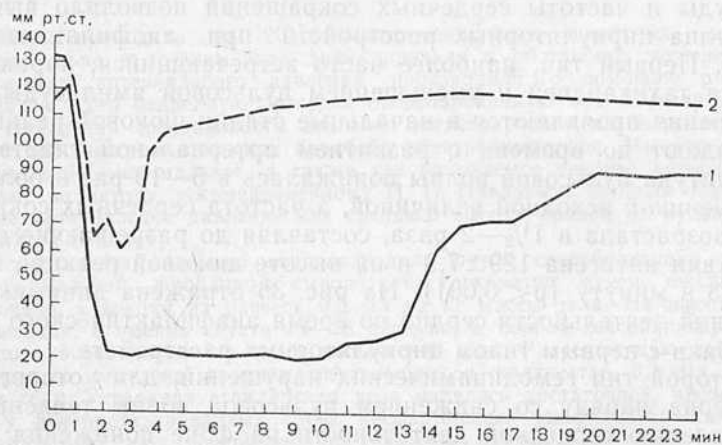


Рис. 35. Изменения артериального давления в процессе развития первичного (1) и повторного (2) анафилактического шока у Барбоса. Обозначения те же, что на рис. 34.

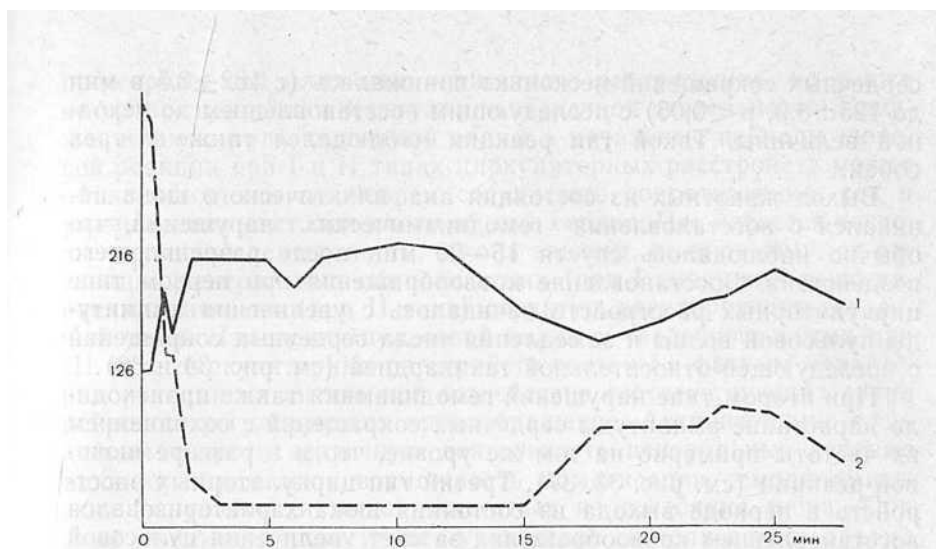


Рис. 36. Изменение частоты сокращений сердца (1) и амплитуды пульсовой волны (2) при анафилактическом шоке у Каштанки. Цифры на оси ординат обозначают исходную и максимальную частоту сердечных сокращений в минуту, на оси абсцисс — время после разрешающего воздействия антигенов.

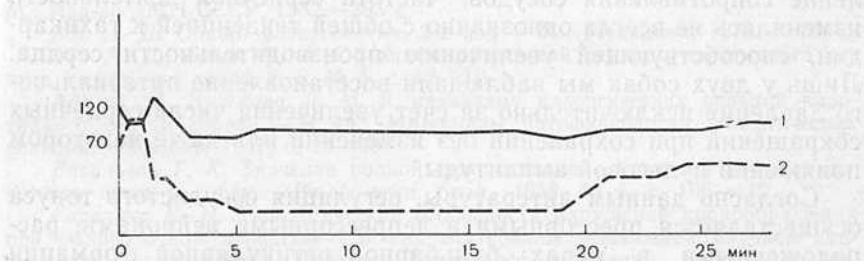


Рис. 37. Изменение частоты сокращений сердца (1) и амплитуды пульсовой волны (2) при анафилактическом шоке у собаки Черный. Обозначения те же, что на рис. 36.

изменялась [$124 \pm 12,8$ в минуту до начала развития шока и $104 \pm 12,8$ ($p < 0,5$) в разгаре анафилактической реакции].

При третьем типе гемодинамических нарушений анафилактическая гипотензия сопровождалась двухфазными изменениями деятельности сердца. В первые минуты после введения разрешающей дозы антигена пульсовая амплитуда нарастала, в дальнейшем приближаясь к исходному уровню; при этом частота

сердечных сокращений несколько понижалась ($с\ 162 \pm 3,5$ в мин до $125 \pm 8,9$; $p < 0,05$) с последующим восстановлением до исходной величины. Такой тип реакции наблюдался также у трех собак.

Выход животных из состояния анафилактического шока начинался с восстановления гемодинамических нарушений, что обычно наблюдалось спустя 15—20 мин после разрешающего воздействия. Восстановление кровообращения при первом типе циркуляторных расстройств начиналось с увеличения амплитуды пульсовой волны и замедления числа сердечных сокращений с последующей относительной тахикардией (см. рис. 34 и 36).

При втором типе нарушений гемодинамики также происходило нарастание амплитуды сердечных сокращений с сохранением их частоты примерно на том же уровне, что и в разгаре шоковой реакции (см. рис. 33, 37). Третий тип циркуляторных расстройств в периоде выхода из состояния шока характеризовался восстановлением кровообращения за счет увеличения пульсовой амплитуды и возрастания числа сердечных сокращений. Таким образом, при всех указанных типах изменений гемодинамики в период анафилактического шока выход из шокового состояния сопровождался нарастанием амплитуды пульсовой волны, что отражает увеличение систолического объема сердца и восстановление сопротивления сосудов. Частота сердечной деятельности изменялась не всегда однозначно с общей тенденцией к тахикардии, способствующей увеличению производительности сердца. Лишь у двух собак мы наблюдали восстановление артериального давления исключительно за счет увеличения числа сердечных сокращений при сохранении без изменений или даже некотором понижении пульсовой амплитуды.

Согласно данным литературы, регуляция сосудистого тонуса осуществляется прессорными и депрессорными нейронами, расположенными в ядрах бульбарной ретикулярной формации (сетчатого образования) (Овсяников Ф. В., 1871; Сметанкин Г. Н., 1965). Некоторые авторы полагают, что тонус сосудов обусловлен исключительно констрикторным влиянием на сосуды (Хяутин В. М., 1968), а депрессорное действие каротидного синуса осуществляется путем торможения активности сосудосуживающего центра. Однако факты показывают, что при определенных количественных вариациях вазомоторная импульсация может оказывать и активное сосудорасширяющее влияние (Удельнов М. Г., Кулагина В. И., 1972).

Полученные нами данные свидетельствуют о нарушениях кровообращения при анафилаксии, выявляющихся не только в результате активации депрессорных нейронов или торможения

прессорных под влиянием антигенного раздражения, но также на уровне центральной регуляции сердечной деятельности. Понижение амплитуды пульсовой волны в начальные периоды шоковой реакции при I и II типах циркуляторных расстройств может объясняться как снижением сосудистого сопротивления, так и уменьшением систолического объема сердца. Что касается частоты сердечной деятельности, то она зависит, по-видимому, от активации центральных симпатических (при I типе) или реже парасимпатических (при II типе) структур, регулирующих сердечный ритм. Изменения пульсовой волны и сердечного ритма при III типе циркуляторных расстройств связаны с фазным характером реакции на антигенное воздействие соответствующих групп нейронов, регулирующих кровообращение. Активирующие сосудистый тонус и сердечную деятельность центральные нервные влияния определяют возможность компенсации гемодинамических нарушений и выход животных из состояния шока. При этом решающую роль играет увеличение систолического объема сердца, обуславливающее возрастание минутного объема сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. — М.: Изд-во АМН СССР, 1952. — 203 с.
- Адо А. Д. Общая аллергология. 2-е изд. — М.: Медицина, 1978. — 464 с.
- Адо А. Д., Ерзин М. А. Об анафилактической реакции каротидного синуса. — Арх. пат., 1940, т. 6, № 4, с. 12—21.
- Адо А. Д., Ишимова Л. М. К механизму аллергических реакций каротидного синуса собаки. — В кн.: Материалы патофизиологии аллергических реакций. — Казань, 1947, с. 21—29.
- Васильева Г. К. Значение полной декорткации в развитии анафилактического шока у собак. — Бюлл. эксп. биол., 1958, № 4, с. 106—112.
- Гаранина И. П. Типологические особенности нарушений кровообращения при сывороточной аллергии. — В кн.: Материалы всесоюзной научной конференции, посвященной 90-летию Казанского ветеринар. ин-та. — Казань, 1963, с. 479—486.
- Гаранина И. П. О лабильности сосудистых реакций при изменении иммунологической реактивности организма. — Тр. Астрахан. мед. ин-та, 1968, т. 16, с. 165—171.
- Ишимова Л. М. К вопросу о влиянии сывороточных и бактериальных антигенов на возбудимость центров синокаротидного рефлекса. — Бюлл. эксп. биол., 1952, т. 34, № 7, с. 56—59.
- Меделяновский А. Н. Электрокардиографические показатели при сенсibilизации и анафилактическом шоке. — В кн.: Краткие рефераты докладов 1-й научн. конф. аспирантов и ординаторов I Моск. мед. ин-та. — М.: 1957, с. 46—52.
- Овсяников В. Г. Характеристика микроциркуляции в кишечнике при анафилактическом шоке. — В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации. — Тезисы докладов 2-го Всесоюзн. съезда патофизиол. — Ташкент, 1976, т. 2, с. 269—276.

(Овсяников Ф. В.) *Ovsjanikov F. V.* Die tonischen und reflectorischen Centren der Gefossnerven. — Ber. sächs. Ges. Wiss. Math.-Physik., 1871, Bd 29, S. 135—141.

Петров И. Р. О влиянии сенсibilизации организма на течение шока и кислородной недостаточности. — В кн.: Вопросы аллергии. — М.: Медгиз, 1961, с. 32—39.

Селезнев С. А. О некоторых критических пунктах в гемодинамике при травматическом шоке. — Пат. физиол., 1969, № 3, с. 23—27.

Сметанкин Г. Н. О взаимоотношениях коры больших полушарий, гипоталамуса и продолговатого мозга в регуляции артериального давления. — Физиол. журн. СССР, 1965, № 1, с. 76—83.

Толпегина Т. Б. О действии антигенов на симпатическую нервную систему при аллергии. — Арх. пат., 1952, № 1, с. 31—36.

Удельнов М. Г., Кулагина В. П. Основной и нейрогенный тонус сосудов. — Успехи совр. биол., 1972, т. 74, № 1, с. 28—34.

Хаютин В. М. Сосудодвигательные рефлексы. — М.: Наука, 1964, 376 с.

Шик Л. Л. Кислородный запрос и кровообращение. — В кн.: Кислородный режим организма и его регулирование. — Киев, Наукова думка, 1966, с. 103—111.

Шуба М. Ф. Некоторые вопросы рефлекторной регуляции сосудистого тонуса при анафилактическом шоке. — Бюлл. эксп. биол., 1960, т. 49, № 4, с. 52—59.

Feigen G. A. Histamine release and intracellular potentials during anaphylaxis in the isolated heart. — Circ. Res., 1960, v. 8, p. 713—721.

Zunz E., La Barre J. Modifications de la coagulabilite et de la tension superficielle du plasme lors de l'anaphylaxie serique chez des cobayes decedres. — C. R. Soc. Biol., 1924, v. 90, p. 658—663.

РОЛЬ СЕРОТОНИНА В РАЗВИТИИ СПАЗМА МОЗГОВЫХ АРТЕРИЙ

Г. И. Мchedlishvili (Тбилиси)

Спазм артерий, нарушающий кровоснабжение жизненно важных органов, является старой патофизиологической проблемой. Она возникла еще в прошлом столетии, когда физиологи показали способность стенок артерий активно менять сосудистый просвет.

Однако возможность возникновения патологического спазма артерий головного мозга долгое время подвергали сомнению, хотя наблюдаемые в клинике нарушения функции мозга нередко легче всего было объяснить именно ангиоспазмом. Причинами этих сомнений были, во-первых, невозможность доказать наличие спазма у больных из-за отсутствия адекватных методов исследования и, во-вторых, невозможность на трупном материале обнаружить спазм и изучить его морфологию в каких бы то ни было сосудах головного мозга.

Возможность спазма артерий головного мозга стала общепризнанной с того времени, как усовершенствованная нейрохирургическая техника позволила открыть доступ к крупным артериям основания мозга и манипулировать с ними. Наряду с этим, усовершенствованная экспериментальная техника дала возможность детально изучать функцию тех артерий, для которых возникновение спазма является наиболее типичным.

На основании функциональных особенностей разных частей артериальной системы головного мозга было сделано заключение, что наиболее типичным местом развития ангиоспазма в мозге являются его магистральные артерии (т. е. внутренние сонные и позвоночные), а также крупные артерии основания мозга (Мchedlishvili Г. И., 1977).

В патофизиологическом механизме развития ангиоспазма важную роль должны играть два момента: во-первых, наличие таких эндогенных сосудосуживающих факторов, которые могут вызвать значительное сужение артерии, и, во-вторых, условия, при которых это сужение будет носить характер ангиоспазма, т. е. сокращение гладких мышц будет длительным и нерасслабляющимся.

Среди известных в настоящее время эндогенных сосудосуживающих веществ, особо важная роль в возникновении спазма крупных мозговых артерий принадлежит серотонину. Такое значение серотонина в развитии патологической вазоконстрикции в мозге обусловлено следующими особенностями его эффекта: во-первых, из всех известных физиологически активных веществ серотонин действует на крупные артерии мозга наиболее сильно, во-вторых, такой эффект специфичен именно в отношении этих артерий и, в-третьих, при повторном (следовательно, длительном) действии серотонина вызванный им эффект не ослабевает.

Серотонин известен как вещество, вызывающее сокращение гладких мышц вообще и кровеносных сосудов в частности. Однако величина его констрикторного эффекта на разные артерии оказалась неодинаковой. В большинстве органов (брыжейка, почка, конечности) величина вызванной им вазоконстрикции значительно меньше, чем аналогичных доз адреналина, а мозговые сосуды, наоборот, реагируют на серотонин значительно сильнее, чем на адреналин (Allen G. et al., 1974). Была показана высокая чувствительность к серотонину изолированной *in situ* внутренней сонной артерии собаки (Мчедlishvili Г. И. и др., 1971). Наконец, то же самое подтвердили опыты с измерением кровотока во внутренней сонной артерии у бабуинов (Crimson B. et al., 1969; Deshmukh B., Harper A., 1973; Welch K. et al., 1973). О специфическом действии серотонина именно на внутренние сонные артерии свидетельствует факт, что на пилальные артерии он оказывает значительно более слабое действие (необходимы более высокие концентрации) и эффект бывает непостоянным — наступает либо слабая констрикция, либо дилатация, либо эффект вовсе отсутствует.

Итак, можно заключить, что серотонин оказывает специфическое действие именно на внутренние сонные и возможно на другие крупные артерии головного мозга.

В исследованиях, проведенных у нас в лаборатории на изолированной *in situ* внутренней сонной артерии собаки (Мчедlishvili Г. И. и др., 1971), было обнаружено, что чувствительность сосудистой стенки к серотонину весьма высокая: ее гладкие мышцы реагируют на внутриартериальное введение 0,1—0,4 мкг серотонина. При этом концентрация серотонина внутри артерии в течение 10 с составляла сотые доли мг на 1 л перфузата, что даже значительно меньше, чем в крови собак, где в среднем было обнаружено 0,37 мг/л серотонина (Zervas N. et al., 1973), а также у человека и других животных (Курский М. Д., Бакшеев Н. С., 1974).

При введении некоторой средней дозы серотонина, равной 0,4 мкг, сопротивление во внутренней сонной артерии увеличивалось в наших опытах в среднем от 6,6 до 11 мм рт. ст./мл/мин., т. е. примерно $1\frac{1}{2}$ раза, что значительно уменьшало кровоток в артерии в естественных условиях. Во многих случаях сопротивление во внутренней сонной артерии увеличивалось значительно больше, особенно, если количество серотонина было больше и он относительно долго присутствовал в просвете сосуда, т. е. действие его было длительным.

Вполне естественно, что серотонин можно было бы отнести к соединениям, играющим важную роль в развитии спазма внутренней сонной артерии только в том случае, если бы констрикторный эффект его не уменьшался при длительной циркуляции в сосудистом просвете. И действительно, при повторном введении серотонина в изолированную *in situ* внутреннюю сонную артерию величина констрикции артерии не уменьшалась.

Описанный эффект серотонина на гладкие мышцы внутренней сонной артерии должен быть связан с наличием в области гладкомышечных клеток специфических серотонинреактивных структур или рецепторов. О наличии специфических серотонинрецепторов в гладких мышцах внутренней сонной артерии свидетельствует тот факт, что констрикторный эффект серотонина значительно ослабляется или полностью устраняется после воздействия соответствующих блокаторов. Используя блокатор, специфичный только для серотонинрецепторов — дезерил (метизергид, фирма «Сандоз»), удалось показать (Мчедlishvili Г. И. и др., 1971), что он полностью устраняет констрикторный эффект серотонина на изолированную *in situ* внутреннюю сонную артерию, но не оказывает влияния на эффект α -адреномиметических средств — адреналина и норадреналина. Рецепторы серотонина располагаются, вероятно, на поверхности цитоплазматических мембран гладкомышечных клеток, так как серотонин малорастворим в липидах и потому медленно проникает через эти мембраны (Курский М. Д., Бакшеев Н. С., 1974).

На стенку внутренних сонных и других мозговых артерий может влиять серотонин, циркулирующий в крови. Однако значительно большую роль в развитии спазма артерий, по-видимому, играет местное образование серотонина в области той или иной артерии. Серотонин может синтезироваться внутри артериальных стенок или же высвобождаться из связанного состояния в тучных клетках соединительной ткани. Кроме того, важным источником серотонина являются тромбоциты, которые могут накапливать большое количество этого физиологически активного вещества. Из них серотонин может высвобождаться как

внутри сосудистого просвета, так и снаружи артериальных стенок (например, при кровоизлияниях). Из тромбоцитов серотонин высвобождается в процессе свертывания крови. Поэтому накопление его в просвете внутренней сонной артерии может иметь место в том случае, когда на атероматозных бляшках оседают тромбоцитические массы. Высвобождающийся внутри или вблизи артериальных стенок серотонин может вызывать местное сужение сосудистого просвета. На основании этого многие авторы придают большое значение серотонину, высвобождающемуся из тромбоцитов при кровоизлияниях вокруг аневризм крупных мозговых артерий (Арутюнов А. И. и др., 1969; Symon L., 1971).

На людях было показано, что при мигрени имеет место сужение внутренних сонных артерий типа спазма, причем полагают, что эта вазоконстрикция вызвана прямым действием серотонина на стенки внутренней сонной артерии (Crimson B. et al., 1969). В пользу этого говорит, в частности, эффективное предупреждение приступов мигрени под влиянием специфического блокатора серотонинрецепторов — дезерила (метизергида) (Lloyd-Smith D., McNaughton F., 1963). Установлено (Мчедlishvili Г. И. и др., 1972), что серотонин может образовываться (синтезироваться или высвобождаться) внутри стенок изолированной *in situ* внутренней сонной артерии собаки и вызывать ее длительное сокращение, подобное спазму. Это имеет место при местном действии чужеродных сывороточных белков человека, лошади, барана и кролика. При введении гетерогенной крови (0,5—1 мл) в перфузат, поступающий во внутреннюю сонную артерию, перфузионное давление повышалось на $72 \pm 5,3$ мм рт. ст., что соответствовало увеличению сопротивления в артерии примерно на 60% от исходного. Это имело место при введении в артерию гетерогенной крови, разведенной 1:100 (т. е. примерно в той же концентрации, как в кровеносном русле при гетеротрансфузионном шоке) и даже 1:1000 (в последнем случае констрикция развивалась не всегда и относительно медленно). При повторном введении гетерогенной крови величина констрикции внутренней сонной артерии не уменьшалась. Вазоконстрикция наступала при введении в перфузат внутренней сонной артерии собаки не только сывороточных белков гетерогенной крови, но и раствора кристаллического яичного альбумина. Таким образом, констрикция артерий была обусловлена не какими-либо активными веществами, содержащимися в крови, а действием гетерогенных белков. После такой вазоконстрикции эффект серотонина на внутреннюю сонную артерию, как правило, усиливался. Влияние гетерогенных белков на внутреннюю сонную артерию устранялось не только после внутриартериального введения

дигидроэрготоксина, но и дезерила. Ввиду того, что последний является специфическим блокатором серотонинрецепторов (но не α -адренорецепторов), можно заключить, что местное действие гетерогенных белков на внутреннюю сонную артерию зависит от высвобождения под их влиянием серотонина в сосудистой стенке.

Возникновению ангиоспазма под влиянием серотонина может способствовать его временное накопление в области серотонинрецепторов или внутри гладкомышечных клеток артерий. О том, что такое накопление серотонина в сосудистой стенке может вызывать длительную вазоконстрикцию, свидетельствуют опыты с резерпином. Последний, как известно (Курский М. Д., Бокшеев Н. С., 1974; Sagri A., 1972), вызывает высвобождение серотонина, как и других моноаминов, из запасов в гладких мышцах и ингибирует способность последних накапливать серотонин.

В опытах на изолированной *in situ* внутренней сонной артерии было показано (Мchedlishvili Г. И. и др., 1971), что под влиянием резерпина величина констрикторного эффекта серотонина на изолированную *in situ* внутреннюю сонную артерию собаки значительно уменьшалась — на $48 \pm 5,7\%$, а длительность эффекта уменьшалась на $50,0 \pm 4,9\%$, т. е. расслабление сосудистой стенки наступало значительно быстрее. Если в опытах имела место задержка расслабления сосудистой стенки после воздействия серотонина, такое остаточное сокращение, как правило, устранялось. Все это свидетельствует, что высокий тонус сосудистой стенки может быть связан с накоплением в ней серотонина.

Другой причиной накопления серотонина в сосудистой стенке может быть задержка его разрушения, которое в нормальных условиях осуществляется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), находящейся внутри гладкомышечных клеток. Если этот фермент ингибирован, то серотонин, так же как и катехоламины, будет накапливаться в сосудистой стенке и вызывать ее длительное сокращение, подобное спазму. В наших опытах на изолированной *in situ* внутренней сонной артерии собаки при ингибировании МАО ипрониазидом, ниламидом или нардилом было обнаружено, что вазоконстрикция, вызванная серотонином, значительно увеличивалась и удлинялась. По-видимому, этот механизм может действовать и в естественных условиях, так как уменьшение активности МАО в артериях пальцев было отмечено при болезни Рейно, при которой легко возникает спазм этих артерий под влиянием различных раздражителей (Burch G., Phillips J., 1963).

Описанные особенности констрикторного эффекта серотонина на крупные мозговые артерии были использованы для экспериментального спазма изолированной *in situ* внутренней сонной артерии собаки (Мчедlishvili Г. И., 1977). Такой спазм возникает при условии, что в перфузат добавляется серотонин из расчета 0,05—0,1 мг/л, т. е. в такой концентрации, которая имеет место в крови животных и человека в естественных условиях. Экспериментальный спазм изолированной *in situ* внутренней сонной артерии может быть вызван также при стимуляции образования серотонина в артериальной стенке — белками гетерогенной крови: при добавлении к перфузату плазмы или сыворотки крови человека, лошади, кролика или барана в разведении 1 : 100—1 : 1000, когда наступает длительное сокращение стенки артерии типа спазма. Этот спазм устраняется блокаторами серотонина — дигидроэрготоксином или дезерилом. Серотониновому спазму внутренней сонной артерии способствует, во-первых, ингибирование МАО, вызывающей разрушение серотонина в сосудистой стенке, во-вторых, катехоламины, усиливающие констрикторный эффект серотонина и замедляющие процесс последующего расслабления сосудистой стенки, и, в-третьих, вазопрессин, под влиянием которого сокращение гладких мышц сосуда от серотонина становится более длительным.

Вызванный серотонином спазм наиболее эффективно можно устранить с помощью блокады серотонинорецепторов, например, при действии дезерилом или другими производными лизергиновой кислоты. Эффективным в этих случаях является также резерпин, который нарушает связь серотонина с его специфическими рецепторами, способствует его высвобождению и прекращению вазоконстрикторного эффекта. В случаях когда «накопление» серотонина в гладкомышечных клетках обусловлено понижением активности МАО, целесообразно ее активировать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Арутюнов А. И., Барон М. А., Майорова Н. А. Прижизненное изучение развития субарахноидального кровоизлияния в свете патогенеза спазма артерий мозга. — *Вопр. нейрохир.*, 1969, № 5, с. 4—11.
- Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические основы механизма действия серотонина. — Киев: Наук. думка, 1974. — 296 с.
- Мчедlishvili Г. И. Спазм артерий головного мозга. Тбилиси: Мецниереба, 1977. — 261 с.
- Мчедlishvili Г. И., Гарфункель М. Л., Ормоцадзе Л. Г. и др. Мозговое кровообращение при гетеротрансфузионном шоке. — *Пат. физиол.*, 1972, № 6, с. 25—31.

Мchedlishvili Г. И., Ормоцадзе Л. Г., Кометиани П. А. Исследования эффекта серотонина на изолированную *in situ* внутреннюю сонную артерию. — Пат. физиол., 1971, № 5, с. 21—24.

Allen G. S., Henderson L. M., Chou S. N. Cerebral arterial spasm. Part 1: In vitro contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. — J. Neurosurg., 1974, v. 40, p. 433—441.

Burch G. E., Phillips J. Peripheral vascular diseases — diseases other than atherosclerosis. — In: Handbook of Physiology./Ed. W. F. Hamilton. V. 2. Washington: Wilkins, 1963, p. 1215—1249.

Carpi A. Drugs related to chemical mediators. — In: Pharmacology of the cerebral circulation. Pergamon press. Oxford—New York—Toronto: 1972, v. 1, p. 87—124.

Crimson B. S., Robinson S. C., Danford E. T. et al. Effect of serotonin on internal and external carotid blood flow in the baboon. — Am. J. Physiol., 1969, v. 216, p. 50—55.

Deshmukh V. D., Harper A. M. The effect of serotonin on cerebral and extracerebral blood flow with possible implication of migraine. — Acta neurol. scand., 1973, v. 49, p. 649—658.

Lloyd-Smith D. L., McNaughton F. L. Methysergide (sansert) in the prevention of migraine: a clinical trial. — Canad. Med. Ass. J., 1963, v. 89, p. 1221—1223.

Welch K. M. A., Hashi K., Meyer J. S. Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. — J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1973, v. 36, p. 724—735.

Zervas N. T., Kuwayama A., Rosoff Ch. B., Salzman E. W. Cerebral arterial spasm. — Arch. Neurol., 1973, v. 28, p. 400—404.

ОТЕК ЛЕГКИХ И ТАХИФИЛАКСИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ ЧУЖЕРОДНОГО СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА

Г. В. Курыгин (Ярославль)

Кроме истинных аллергических процессов, в основе которых лежат специфические иммунологические реакции, в клинической и экспериментальной патологии встречаются явления, внешне сходные с аллергическими, но основанные на иных механизмах. А. Д. Адо (1970) предложил называть их ложными аллергическими реакциями. К ним относятся феномены Шварцмана, Борде, реакция крыс на яичный белок и другие либераторы гистамина. По-видимому, к этому же классу явлений можно отнести описанные нами (1958) острейший отек легких и тахифилаксию, которые развиваются при введении белым крысам свежей крови или сыворотки крупного рогатого скота. Следует отметить, что нарушения кровообращения в малом круге, приводящие к отеку легких, постоянно сопровождают гемотрансфузионный шок у разных животных (Глозман О. С., Касаткина А. П., 1950; Aviado D., Schmidt C., 1955, и др.), а также у человека (Неменова Н. М., 1961) и иногда являются основной причиной смерти (Аграненко В. А., Киселев А. Е., 1973; Blümel G., Kucher R., 1962, и др.). Тахифилаксия при различных трансфузиях является также нередким феноменом: она известна при переливаниях несовместимой крови (Глозман О. С., Касаткина А. П., 1950; Любан Г. Л., 1963; Аграненко В. А., Недошивина Р. В., 1963, и др.), сыворотки (Спасокукоцкий Ю. А., 1961; Краинская-Игнатова В. Н., Черненко М. И., 1955, и др.), гетерогенных кровезаменителей (Беленький Н. Г., 1950; Гроздов Д. М., 1960; Спасокукоцкий Ю. А., 1961, и др.), но природа ее мало изучена.

Было установлено, что внутривенное вливание белым крысам свежей бычьей крови или сыворотки (обычно 1—2 мл/100 г за 30 с) вызывает гемотрансфузный шок. Наиболее характерным проявлением его является развитие интенсивного отека легких, возникающего вследствие нарушения тонуса и проницаемости легочных сосудов. Относительная масса легких при этом увеличивается, как правило, в 4—5 раз. Смерть таких животных наступает через несколько минут после трансфузии. После введения малой (дошкоковой) дозы крови или сыворотки (0,2—

0,5 мл/100 г) развивается тахифилаксия. Она проявляется в том, что при вливании смертельных доз той же крови или сыворотки на этом фоне не возникает, как правило, шока, сопровождающегося отеком легких. Эффективную тахифилаксию можно было отметить на протяжении от 3 мин до 1½ ч после вливания малой дозы крови или сыворотки. Опыты показали, что оба свойства сыворотки заключены во фракции белка, движущейся при электрофорезе на бумаге вместе с наиболее мобильной частью γ -глобулинов и содержащей небольшую примесь β -глобулинов.

Кроме свойства вызывать отек легких и тахифилаксию, активные глобулины вызывают агглютинацию эритроцитов крыс, а при внутрикожном введении вызывают местное повышение проницаемости капилляров. Эти глобулины отличаются по своим свойствам от таких ранее изученных активных белков, как агглютинины, плазмин, пропердин, глобулиновый фактор проницаемости капилляров (ФПК), относящийся к системе калликреинов.

Следует отметить, что иногда встречается сыворотка, введение которой в обычных дозах вызывает отек легких, но не тахифилаксию. По отношению к такой сыворотке быстрый защитный эффект может быть получен введением другой, тахифилактогенной бычьей сыворотки. Эти факты вместе с данными о большей устойчивости тахифилактогенного свойства сыворотки к денатурирующим воздействиям (тепло, этанол) по сравнению с эдемогенным указывают, что изучаемые свойства существуют независимо друг от друга и позволяют поставить вопрос, выяснение которого имеет практический интерес, присущи ли эти качества одному белку или они связаны с разными белками?

Для опытов с перекрестной тахифилаксией, вызываемой сыворотками животных разных видов, была избрана, наряду с бычьей, кроличья сыворотка. Кровь кроликов, по нашим данным, не вызывает выраженной тахифилаксии по отношению к бычьей крови. Установлено, что большие дозы свежей кроличьей сыворотки вызывают значительный отек легких у белых крыс. Однако введением этой сыворотки не удается получить тахифилаксии к последующим введениям ни кроличьей сыворотки, ни бычьей. Напротив, бычья сыворотка вызывает выраженную тахифилаксию к обеим сывороткам (кроличьей и бычьей). Таким образом, в кроличьей сыворотке содержится фактор, вызывающий острый отек легких у белых крыс, но практически отсутствует фактор, вызывающий тахифилаксию. Кровь человека, а также собаки обладает способностью вызывать тахифилаксию, но менее выраженную, чем бычья кровь или сыворотка.

Новые данные об отеке легких и тахифилаксии были получены в нашей лаборатории П. А. Чижевским (1975). В своих опытах он использовал фракцию активных глобулинов, получаемых из сыворотки крови крупного рогатого скота несколько модифицированным методом Гопкинса и Вормола (Hopkins S., Wormal H., 1933) — осаждением углекислым газом на холоде. Полученная глобулиновая фракция растворялась изотоническим раствором хлорида натрия до первоначального объема сыворотки. Этот раствор, почти лишенный балластных веществ, использовали в тех же дозах, что и сыворотку.

В табл. 25 приведены некоторые показатели, характеризующие легочный отек и выраженность тахифилаксии. Все животные после введения смертельной дозы активных глобулинов (АГ) погибали через $6,0 \pm 0,5$ мин. Введение таких же доз АГ на фоне тахифилаксии не приводило к появлению заметных патологических явлений.

Приведенные данные показывают, что введение смертельной дозы АГ вызывает развитие массивного легочного отека. При этом возникает резкая гиперемия легких, повышение проницаемости аэрогематического барьера и накопление в органе отечной жидкости. Введение небольшой (тахифилактогенной) дозы приводило лишь к некоторому увеличению кровенаполнения легких у большинства животных. Вливание на этом фоне (через 6 мин) смертельной для интактных крыс дозы АГ вызывало лишь тенденцию к повышению кровенаполнения легких. Проницаемость аэрогематического барьера не изменялась, а содержание воды в легких оказалось даже ниже, чем в норме. Таким образом, выраженность тахифилаксии оказалась весьма высокой.

Представлялось интересным выяснить изменение активности некоторых тканевых ферментов при введении АГ в аналогичных описанных опытах. П. А. Чижевский исследовал изменения активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы (ЦО и СДГ, при использовании солей неотетразолия и синего тетразолия), ацетилэстеразы (АЭ, субстрат — паранитрофенилацетат), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ и КФ, субстрат — паранитрофенилфосфат) в коре головного мозга, продолговатого мозга, шейном и грудном отделах спинного мозга, легких, почках и плазме крови.

У животных, погибших от отека легких после введения АГ в коре головного мозга повышалась активность ЦО; в продолговатом мозге наблюдалась тенденция к повышению активности КФ; в шейном отделе спинного мозга активность изученных ферментов не изменялась; в грудном отделе спинного мозга повышалась активность СДГ и ЩФ и снижалась активность ЦО; в

Таблица 25

Показатели отека легких у крыс после внутривенного введения эдемогенной дозы раствора активных глобулинов бычьей сыворотки на фоне тахифилаксии и без нее (Чижов П. В., 1975)

Группа животных и показатели различий	Весовой коэффициент правого легкого, г/кг массы тела	Сухой остаток, %	Индекс отеочной жидкости правого легкого, г/кг массы тела	Увеличение кровенаполнения правого легкого, г/кг массы тела	Содержание синего Эванса, мг/кг сырой ткани легкого
I. Интактные	$2,83 \pm 0,15$	$19,58 \pm 0,71$	$0,00 \pm 0,10$	$0,00 \pm 0,18$	$31,34 \pm 8,28$
II. Эдемогенное вливание	$12,25 \pm 1,08$	$12,76 \pm 0,83$	$4,67 \pm 0,27$	$4,75 \pm 1,01$	$66,06 \pm 9,59$
III. Тахифилактогенное вливание	$3,04 \pm 0,19$	$20,48 \pm 0,89$	$-0,14 \pm 0,12$	$0,35 \pm 0,12$	$33,03 \pm 7,62$
IV. Тахифилактогенное и эдемогенное вливания	$2,90 \pm 0,22$	$20,69 \pm 0,99$	$-0,16 \pm 0,13$	$0,23 \pm 0,22$	$31,51 \pm 8,62$
Вероятность различия (p) между группами:					
I—II	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,002$
I—III	$<0,05+$	$>0,2+$	$<0,1+$	$<0,05+$	$<0,1+$
I—IV	$>0,5$	$<0,05+$	$<0,05+$	$<0,1+$	$>0,5$
II—III	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,02$
II—IV	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,02$
III—IV	$>0,5$	$>0,5$	$>0,5$	$>0,5$	$<0,01+$

Примечание. Индекс отеочной жидкости и увеличение кровенаполнения определены по методу Гоора и Сигера (Gaag K., Seager L., 1965).
Знак + указывает, что показатель достоверности рассчитан методом альтернативного варьирования.

легких повышалась активность АЭ и снижалась активность СДГ; в плазме крови повышалась активность АЭ и КФ.

Существенные сдвиги в активности ферментов вызвало введение тахифилактогенной дозы АГ; в коре головного мозга снижалась активность ЦО, АЭ и КФ; в продолговатом мозге повышалась активность АЭ; в шейном отделе спинного мозга повышалась активность ЦО и КФ; в грудном отделе спинного мозга снижалась активность АЭ и наблюдалась тенденция к повышению активности КФ; в легких повышалась активность ЦО; в плазме крови резко падала активность ЩФ.

Введение большой дозы АГ на фоне тахифилаксии вызывало по отношению к соответствующему контролю: в коре головного мозга — повышение активности ЦО и АЭ; в продолговатом мозге — снижение активности ЦО, АЭ и КФ; в шейном отделе спинного мозга — повышение активности ЩФ и снижение активности КФ; в грудном отделе спинного мозга — повышение активности АЭ; в легких — снижение активности ЦО и повышение активности АЭ; в плазме крови — понижение активности КФ.

Активность изученных ферментов у крыс, которым большую дозу АГ вводили на фоне тахифилаксии, отличалась от таковой у животных, которым не вводили тахифилактогенной дозы глобулинов перед макротрансфузией: в коре головного мозга повышалась активность АЭ; в продолговатом мозге снижалась активность СДГ и ЩФ; в шейном отделе спинного мозга понижалась активность СДГ и КФ, а также повышалась активность ЦО и ЩФ; в грудном отделе спинного мозга была выше активность ЦО; в легких была ниже активность КФ и имела тенденцию к снижению активность АЭ; в плазме крови была ниже активность АЭ, а также ЩФ и КФ.

По сравнению с интактными животными, у крыс, которым большую дозу АГ вводили на фоне тахифилаксии, также наблюдались отличия в активности изученных ферментов: в коре головного мозга была выше активность ЦО и АЭ; в продолговатом мозге была ниже активность СДГ и выше активность АЭ; в шейном отделе спинного мозга — выше активность ЦО и ЩФ и ниже активность КФ; в грудном отделе спинного мозга — выше активность АЭ; в легких — выше активность ЩФ; в плазме крови — ниже активность КФ и имела тенденцию к снижению активность КФ.

Таким образом, предупреждая развитие отека легких, тахифилаксия одновременно предотвращает повышение активности СДГ и ЩФ и понижение активности ЦО в грудном отделе спинного мозга, снижение активности СДГ, повышение активности

КФ и значительное повышение активности АЭ в плазме крови. Более того, в то время как у интактных крыс шокогенная трансфузия вызывает повышение активности КФ в плазме крови и тенденцию к ее повышению в продолговатом мозге, макротрансфузия на фоне тахифилаксии вызывает понижение активности КФ. Тахифилаксия резко снижает активность ЩФ в плазме крови и удерживает ее на этом уровне после введения шокогенной дозы глобулинов. Однако тахифилаксия не предупреждает повышения активности ЦО в коре головного мозга, сопутствующего развитию сывороточного легочного отека.

Из этих опытов следует, что активность наибольшего числа изученных ферментов при развитии сывороточного отека легких из всех исследованных тканей ЦНС изменяется в ткани грудного отдела спинного мозга. Введение смертельной дозы АГ сопровождалось также повышением содержания общего белка в грудном отделе спинного мозга. Тахифилаксия, защищая от отека легких, предупреждает появление ферментативных сдвигов и увеличение содержания общего белка в грудном отделе спинного мозга. Эти данные подтверждают результаты наших исследований и свидетельствуют о важном значении верхних грудных сегментов спинного мозга в формировании сывороточного отека легких.

Однако отек легких и тахифилаксия имеют периферический генез. Вместе с тем формирование этих процессов в большой мере зависит от нейрогуморальных влияний. Так, для реализации отека легких необходима афферентная связь верхних 3—4 грудных сегментов спинного мозга с вышележащими отделами ЦНС. Для воспроизведения тахифилаксии необходимо наличие вагусной афферентной импульсации хотя бы по одному нерву, вызываемой естественно или с помощью стимуляции электрическим током и подобранной так, чтобы устранить диспноэ. Причем, по данным опытов с хирургической и фармакологической децентрализацией легких, в обоих случаях соответствующие влияния от нервных центров к легким передаются гуморальным путем. Вместе с тем у крыс, лишенных на протяжении 2½—3 нед гипофиза, резко снижается выраженность тахифилаксии. Это зависит в основном, но не исключительно, от выпадения секреции АКТГ и последующего снижения секреции глюкокортикоидов. У крыс с удаленными надпочечниками резко снижается устойчивость к первичному действию сыворотки. Это является следствием комплексной гормональной недостаточности. Сопоставление полученных данных дало основание для утверждения, что в центральном механизме развития сывороточного отека и тахифилаксии существенное значение принадлежит нейросекре-

ции, регулируемой вагусной и спинальной афферентной импульсацией. При этом спинальная афферентация усиливает центральные гуморальные влияния, а вагусная их тормозит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аграненко В. А., Киселев А. Е. Гемотрансфузионные осложнения (клиника и лечение). Науч. обзор. — М.: ВНИИМИ, 1973. — 141 с.
- Аграненко В. А., Недошивина Р. В. Экспериментальное изучение острой почечной недостаточности при гемотрансфузионных осложнениях. — Пат. физиол., 1963, № 1, с. 71—74.
- Адо А. Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1970. — 243 с.
- Беленький Н. Г. Видовонеспецифическая сыворотка. — М.: Сов. наука, 1950, — 264 с.
- Глозман О. С., Касаткина А. П. Полное замещение и обменное переливание крови как методы патогенетической терапии. — М.: Изд-во АМН СССР, 1950. — 148 с.
- Гроздов Д. М. Реакции и осложнения после переливания крови и кровезамещающих жидкостей. — В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови. — М.: Медгиз, 1960, в. 35, с. 193—204.
- Краинская-Игнатова В. Н., Черненко М. И. К изучению методов предупреждения реакций типа анафилаксии при переливании некоторых препаратов гетерогенной сыворотки. — В кн.: Вопросы переливания крови, т. 4. — Киев: Госмедиздат УССР, 1955, с. 97—104.
- Курыгин Г. В. Экспериментальная модель гетеротрансфузионного шока у белых крыс, сопровождающегося острым отеком легких. — Бюлл. эксп. биол., 1958, т. 45, № 6, с. 114—116.
- Курыгин Г. В. Защитно-приспособительные реакции организма при введении малой дозы чужеродной крови. — Бюлл. эксп. биол., 1958, т. 46, № 12, с. 42—45.
- Любон Г. Л. Терминальные состояния и реактивность организма. — В кн.: Эндокринные факторы и реактивность организма при реанимации. — Новосибирск, 1963, с. 7—16.
- Неменова Н. М. Патологическая анатомия осложнений при переливании крови. — В кн.: Большая медицинская энциклопедия. 2-е изд. — М.: Сов. энциклопедия, 1961, с. 819—822.
- Спасокукоцкий Ю. А. О методах предупреждения и устранения шоковых реакций при переливании гетерогенных белковых препаратов. — В кн.: Вопросы гематологии, переливания крови и кровезаменителей. Т. 3. — Киев, 1961, с. 117—119.
- Чижов П. А. О путях повышения резистентности организма к отеканию легких. Дис. канд. — Ярославль, 1975, 206 с.
- Aviado D. M., Schmidt C. F. Respiratory burns with special reference to pulmonary edema and congestion. — Circulation, 1955, v. 6, p. 666—680.
- Blümel G., Kurher R. Beitrag zur Therapie nicht hamolitisch bedingte Blut-transfusionsstörungen. — Anaesthesist, 1962, Bd 11, S. 297—300.
- Gaar K. A., Seager L. D. Differentiation of pulmonary congestion and edema in the rat, induced by epinephrine, and their modification by various procedures. — Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1965, v. 118, p. 287—289.
- Hopkins S. J., Wörmall A. Phenyl isocyanate protein compounds and their immunological properties. — Biochem. J. (London), 1933, v. 27, p. 740—753.

О МОДЕЛИРОВАНИИ МИАСТЕНИИ

И. М. Рахматуллин (Казань)

Патогенез миастении является еще во многом не изученным. Исследования последних лет обращают особое внимание на значение аутоиммунного процесса в природе этого заболевания и практически в настоящее время патогенез миастении изучается преимущественно с иммунологических позиций. Интерес к этому направлению исследований особенно возрос еще и потому, что установлена важная роль в системе иммунитета вилочковой железы (тимуса), с патологией которой связывают патогенез миастении. Удаление и облучение рентгеновскими лучами этой железы находятся в арсенале средств лечения миастении. Несмотря на достигнутые успехи, до сих пор еще не доказана прямая связь иммунологических факторов с природой нервно-мышечного блока, хотя многочисленные исследования различного характера (электрофизиологические, патоморфологические, серологические и др.) указывают на важную роль аутоиммунного фактора в патогенезе миастении. Ограниченные рамками небольшого обзора, мы коснемся только лишь наиболее важных, на наш взгляд, достижений последних лет в этой области, ни в коей мере не претендуя на полноту освещения всей проблемы.

Известно, что основными признаками миастении является мышечная слабость и резкая утомляемость. Эти явления вызывает нервно-мышечный блок, который выявляется электромиографически и характеризуется быстрым снижением потенциала действия (ПД) в ответ на непрямое раздражение.

В исследованиях последних лет с применением микроэлектродной техники у больных с миастенией было обнаружено уменьшение амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки без уменьшения количества квантов медиатора, выделяющихся в ответ на нервный импульс (Albuquerque E. et al., 1976).

Таким образом, результаты электрофизиологических исследований свидетельствуют о нарушении нервно-мышечной передачи на уровне постсинаптической мембраны.

При морфологических исследованиях скелетных мышц при миастении обнаружено наличие различных изменений в мышечной ткани, которые, по-видимому, не являются характерными только для этого заболевания (см. Irvine I., Kalden I., 1975). Данные ультраструктурного анализа свидетельствуют об изменениях пре- и постсинаптических мембран: сморщивание аксонов, уменьшение диаметров их терминальных расширений, снижение количества синаптических пузырьков, деструкция постсинаптической мембраны, расширение синаптической щели (Albuquerque E. et al., 1976; см. Irvine I., Kalden I., 1975). Однако среди этих работ в последнее время особо указывается на уменьшение количества ацетилхолиновых рецепторов (АХР) при миастении (Green D. et al., 1975).

По-видимому, основными характерными для миастении морфологическими изменениями являются расширение синаптической щели и уменьшение количества АХР.

Известно, что при миастении наблюдается поражение вилочковой железы. У 10% больных миастенией обнаружена тимомма, среди оставшихся в 80% отмечено наличие множественных зародышевых центров в мозговом веществе этой железы. Кроме того, у больных выявляются «миоидные» клетки, обычно не встречающиеся в постнатальном периоде у здоровых людей. В этом плане представляют особый интерес исследования, свидетельствующие о связи тимуса с развитием нервно-мышечного блока. Так, рядом авторов показана секреторная активность эпителиальных клеток телец Гассала (телец вилочковой железы). Кроме того, в последние годы была продемонстрирована способность экстракта из тимуса и фактора, названного тиминном (тимозином, тимопоэтином) вызывать нервно-мышечный блок (Goldstein G., Manganaro A., 1971). Введение синтетического пептида, в котором повторялась присущая тимопоэтину последовательность аминокислот, через 1—5 дней вызывало частичный нервно-мышечный блок.

Показано, что тимэктомия приводит к увеличению амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки в мышцах крыс, в то время как увеличение массы тимуса за счет трансплантации — к противоположному эффекту (Goldstein G., Hoffman W., 1969). О возможном блокирующем действии гормонов тимуса свидетельствуют и результаты тимэктомии у больных миастенией, когда наряду с улучшением состояния больных наблюдается резкое снижение содержания тимозина в крови (Hooper J. et al., 1975).

Заслуживает внимания изучение сыворотки больных миастенией с иммунологических позиций. Не останавливаясь на

исследованиях иммуноглобулинового спектра белков сыворотки крови, уровня комплемента и др., необходимо указать, что ряд исследователей сообщают о наличии в крови многих больных миастенией антител к скелетной мышце. Показано взаимодействие мышечных антител с цитоплазмой «миоидных» клеток тимуса. Что касается участия мышечных антител в патогенезе миастении, то большинство исследователей считают, что они не вызывают нервно-мышечного блока и дефект передачи связан с другими аутоантителами (Irvine I., Kalden I., 1975). Кроме мышечных антител у больных миастенией находят антитела и к другим тканям. В последние годы в сыворотке больных обнаружены антитела, которые реагируют с АХР, выделенными из денервированных мышц крысы или нормальных мышц человека (Almon R., Appel S., 1975). При этом частота и титр антител к АХР коррелировали с тяжестью заболевания. Показано, что сыворотка больных тормозит связывание бунгаротоксина интактными АХР нормальных нервно-мышечных синапсов человека (Bender A. et al., 1975).

Не только в сыворотке, но и в экстрактах тимуса больных имеются иммуноглобулины, которые связываются с АХР крысы или мышц человека и фиксируют комплемент в присутствии АХР электрического ската (Vincent A., 1976).

В исследованиях, посвященных изучению реакции бласттрансформации лимфоцитов у больных миастенией при воздействии ФГА, бактериальных антигенов, ткани тимуса и скелетной мышцы, а также реакции торможения миграции лейкоцитов, были получены неоднозначные результаты (Irvine I., Kalden I., 1975). Но воздействие АХР, экстрагированными из электрического органа угря (Abramsky O. et al., 1975), постоянно вызывало стимуляцию лимфоцитов.

Таким образом, наиболее характерным для миастении является наличие антител к АХР, выделенных из ткани человека и ряда животных, и лимфоцитов, чувствительных к АХР. Повреждение нервно-мышечного соединения могут вызывать или комплекс антиген — антитело с фиксирующимся на нем комплементом, или прямое цитотоксическое действие активированных лимфоцитов. Кроме того, не исключена возможность участия анафилактических реакций в области нервно-мышечного соединения (Полетаев Г. И., Рахматуллин И. М., 1967).

Поскольку нервно-мышечный блок при миастении сопровождается поражением тимуса и нервно-мышечного соединения, включая АХР, при моделировании этого заболевания необходимо вызвать дефект передачи после аутоиммунного поражения вилочковой железы или АХР.

Первая модель включает однократную иммунизацию животных гомогенатом или экстрактом из ткани тимуса теленка, морских свинок или мышей в полном адьюванте Фрейнда. Через 2 нед после иммунизации развивается тимит, выражающийся в инфильтрации лимфоцитами телец Гассалья, который сопровождается частичным нервно-мышечным блоком. При этом антиген мышечной ткани был менее активен, чем антиген тимуса, количество случаев тимита зависело от дозы антигена и коррелировалось с числом случаев нервно-мышечного блока. Предполагается, что при тимите увеличивается продукция гормонов тимуса, которые и вызывают частичный нервно-мышечный блок. Предварительная тимэктомия предотвращала развитие блока, а частичная тимэктомия, выполненная через 2 нед после иммунизации, уменьшала продолжительность нервно-мышечного блока (Irvine I., Kalden I., 1975). Считают, что опыты с тимэктомией являются подтверждением того, что нервно-мышечный блок вызывается веществом, выделяющимся из тимуса. Эти данные были подтверждены рядом исследователей (Kawanami S., Mori R., 1972), хотя другие не обнаружили частичного нервно-мышечного блока при иммунизации тимусом теленка.

Мы также предприняли попытку вызвать экспериментальный тимит и частичный нервно-мышечный блок. Морских свинок однократно иммунизировали в подушечки передних конечностей экстрактом из тимуса теленка в полном адьюванте Фрейнда. Через 2 нед у животных развивался тимит с инфильтрацией лимфоцитами телец Гассалья. Электромиографические исследования, выполненные после перерезки спинного мозга на уровне VII шейного позвонка, выявили незначительное снижение потенциалов действия *m. Extensor digitorum longus* и *m. Soleus*, достоверное увеличение степени депрессии ПД при частоте раздражения двигательного нерва 60 Гц и незакономерное увеличение — при частоте 8 Гц. Дефект передачи при низкочастотном раздражении был больше выражен у *m. Extensor digitorum longus*, а при высокочастотном — у *m. Soleus*. Тимэктомия приводила к противоположным изменениям: достоверному снижению степени депрессии ПД при низкочастотном раздражении и незакономерному снижению ее при высокочастотном.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о появлении частичного нервно-мышечного блока при тимите и улучшении передачи при тимэктомии.

При экспериментальном тимите этот блок может быть перенесен нормальным или тимэктомизированным животным с помощью сыворотки или сенсibilизированных лимфоцитов (Kawanami S., Mori R., 1972). По мнению этих авторов, экспе-

риментальная миастения включает два звена: появление сенсибилизированных лимфоцитов и высвобождение гуморальных веществ.

К недостаткам этой модели следует отнести отсутствие клинических признаков миастении и неизученность связи поражения тимуса с АХР.

Вторая модель основана на предположении об участии АХР в патогенезе этого заболевания. Иммунизация кроликов, крыс и других животных (Green D. et al., 1975; Lindstrom J. et al., 1976a; Bevan S. et al., 1976) АХР, выделенными из электрических органов ската, угря или денервированных мышц крысы, приводила к появлению характерных для миастении клинических признаков. У кроликов и обезьян наблюдают резкую мышечную слабость, они погибают от дыхательной недостаточности. У морских свинок и крыс обычно развивается подострое заболевание, часто временное, выражающееся клинически пониженной активностью, отвисанием головы и уменьшением массы тела. Мышечная слабость объективно регистрируется не только электромиографически в виде более быстрого снижения ПД мышцы во время ритмического раздражения, но и с помощью микроэлектродной техники, когда отводятся потенциал концевой пластинки и миниатюрный потенциал концевой пластинки меньшей амплитуды и выявляется снижение чувствительности концевой пластинки к ацетилхолину (Green D. et al., 1975). При этом также наблюдается уменьшение связывания бунгаротоксина АХР.

Сыворотка иммунизированных животных в течение первого часа уменьшала амплитуду миниатюрных потенциалов концевой пластинки в нервно-мышечных синапсах лягушки до 15% (Green D. et al., 1975), а также связывание бунгаротоксина денервированной мышцей крысы (Bevan S. et al., 1976).

Одновременное ультраструктурное и электрофизиологическое исследование нервно-мышечного соединения иммунизированных крыс показало, что в первые 7 дней после иммунизации не наблюдалось никаких изменений; между 7-м и 11-м днем обнаруживали воспалительную реакцию в области нервно-мышечного соединения с интенсивной дегенерацией постсинаптических зон и выраженный нервно-мышечный блок (Lindstrom J. et al., 1976a). В хронической стадии сохранялись очаговая дегенерация, уменьшение амплитуды потенциала концевой пластинки и количества АХР. Аналогичные данные получены на кроликах.

R. Tagrab-Hazdai и соавт. (1975) продемонстрировали пассивный перенос экспериментальной миастении с помощью лим-

фоцитов селезенки морских свинок, иммунизированных АХР электрического ската; через 7—14 дней после переноса у крыс развивались характерные для экспериментальной миастении синдромы, обычно сохраняющиеся в течение 3—4 дней. Механизм, с помощью которого сенсibilизированные лимфоциты вызывают экспериментальную миастению, не ясен. Авторы считают, что сенсibilизированные клетки могут действовать непосредственно на нервно-мышечное соединение или опосредованно, выделяя антитела или неиммуноглобулиновые медиаторы. Введение γ -глобулиновой фракции или очищенного IgG из сыворотки крыс с экспериментальной миастенией также вызывало появление симптомов острой экспериментальной миастении у здоровых крыс-реципиентов: эти симптомы появлялись через 48—60 ч и сохранялись несколько дней (Lindstrom J. et al., 1976b). При этом во многих мышечных волокнах миниатюрные потенциалы концевой пластинки не регистрировались или были уменьшены по амплитуде: отмечена инфильтрация зоны концевой пластинки фагоцитами. Параллельно развитию симптомов экспериментальной миастении снижалось общее количество АХР мышц.

О линейных различиях в аутоиммунном ответе мышей на АХР сообщают S. Fuchs и соавт. (1976). На основании того, что клинические симптомы экспериментальной миастении развивались у животных не всех линий при сходных титрах антител, авторы считают, что антитела не играют существенной роли в патогенезе экспериментальной миастении.

Анализ результатов вышеописанных исследований показывает, что по клиническим, морфологическим и электрофизиологическим признакам экспериментальная миастения, вызванная иммунизацией АХР, является более близкой миастении человека, чем модель с экспериментальным тимитом.

Хотя при экспериментальной миастении у животных и показано блокирующее действие антител к АХР на изолированном нервно-мышечном препарате, попытки обнаружить подобное действие антител к АХР при миастении человека оказались безуспешными. Возможно, что это связано с высокой специфичностью антител к АХР при миастении, необходимостью более длительного действия их на мишень — область постсинаптической мембраны или другими факторами (Almon R., Appel S., 1975). Так, действительно при пассивном переносе миастении человека с помощью иммуноглобулинов у мышей через 1—14 дней развивались типичные признаки миастении. Наблюдалось уменьшение амплитуды миниатюрного потенциала концевой пластинки и числа АХР. При этом на мышцах с истощенным

С3, но не С5 иммуноглобулины больных действовали в меньшей степени.

Представляет интерес изучение иммунологической связи АХР с тимусом. Между ними были установлены перекрестные реакции как на гуморальном, так и на клеточном уровнях. Общим антигеном могут быть те же АХР, которые в тимусе располагаются на «миоидных» клетках. Это было подтверждено в опытах с культурой «миоидных» клеток тимуса (Као I. et al., 1977).

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения важность опосредованного лимфоцитами или антителами иммунного ответа на АХР в патогенезе миастении, в то время как конкретные механизмы участия гуморальных и клеточных факторов в поражении нервно-мышечного синапса неизвестны. Не исключена также возможность того, что антитела к АХР могут быть только эпифеноменом или частью механизма, предназначенного для защиты рецепторов от клеточного иммунитета (Vincent A., 1976). В отличие от эффекторного звена аутоиммунного поражения механизм нарушения центрального звена регуляции иммунных реакций неясен. Возможно, что «миоидные» клетки тимуса участвуют в инициации аутоиммунной реакции к АХР, характерной для миастении (Као I. et al., 1977). Имеется предположение, что вследствие поражения тимуса при некоторых инфекциях или действии каких-то внешних факторов развивается тимит и аутоиммунные реакции, направленные на АХР.

Таким образом, анализ результатов многочисленных исследований по изучению патогенеза миастении свидетельствует об участии аутоиммунных процессов в генезе этого заболевания. По нашему мнению, более перспективным направлением в исследовании механизмов развития нервно-мышечного блока при миастении является изучение экспериментальной модели миастении, вызываемой иммунизацией АХР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abramsky O., Aharanov A., Webb C., Fuchs S. Cellular immune response to acetylcholine receptor-rich fraction in patients with myasthenia gravis. — Clin. Exp. Immunol., 1975, v. 19, p. 11—17.
 Albuquerque E. X., Rash I. E., Mayer R. F., Satterfield I. R. An electrophysiological and morphological study of the neuromuscular junction in patients with myasthenia gravis. — Exp. Neurol., 1976, v. 51, p. 536—538.
 Almon R. R., Appel S. H. Interaction of myasthenic serum globulin with acetylcholine receptor. — Biochim. biophys. Acta, 1975, v. 393, p. 66—70.

Bender A. N., Ringel S. P., Engel W. K. et al. Myasthenia gravis: a serum factor blocking acetylcholine receptors of the human neuromuscular junction. — *Lancet*, 1975, v. 1, p. 607—610.

Bevan S., Heinemann S., Lennon V. A., Lindstrom J. M. Reduced muscle acetylcholine sensitivity in rat immunised with acetylcholine receptor. — *Nature*, 1976, v. 260, p. 438—441.

Fuchs S., Nevo D., Tarrab-Hazdai R., Vaar I. Strain differences in the auto-immune response of mice to acetylcholine receptors. — *Nature*, 1976, v. 263, p. 329—333.

Goldstein G., Hoffman W. W. Endocrine function of the thymus affecting neuromuscular transmission. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1969, v. 4, p. 181—186.

Goldstein G., Manganaro A. Thymin: a thymic polipeptide causing the neuromuscular block of myasthenia gravis. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, v. 183, p. 230—236.

Green P. P. L., Miledi R., Vincent A. Neuromuscular transmission after immunization against acetylcholine receptors. — *Proc. Roy. Soc. Med. (London)*, 1975, v. 189, p. 1094—1099.

Hooper F. A., McDaniel M. C., Thurman G. B. et al. The purification and properties of bovine thymosin. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1975, v. 279, p. 125—130.

Irvine I., Kalden I. R. Muscle in allergic disease. Myasthenia gravis and polymyositis. — In: *Clinical Aspects immunology* 3rd. — Oxford e. a., 1975, p. 1467—1472.

Kao I., Drachman D. B. Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. — *Science*, 1977, v. 195, p. 74—79.

Kawanami S., Mori R. Experimental myasthenia in mice. The role of the thymus and lymphoid cells. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1972, v. 12, p. 447—451.

Lindstrom J. M., Engel A. G., Seybold M. E. et al. Pathological mechanism in experimental autoimmune myasthenia gravis. II. Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia gravis in rat with anti-acetylcholine receptor antibodies. — *J. Exp. Med.*, 1976a, v. 144, p. 739—743.

Lindstrom J. M., Seybold M. E., Lennon V. A. et al. Antibody to acetylcholin receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. — *Neurology*, 1976b, v. 26, p. 1054—1059.

Tarrab-Hazdai R., Aharonov A., Abramsky O. et al. Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia by lymph node cells in inbred guinea pigs. — *J. Exp. Med.*, 1975, v. 142, p. 785—790.

Vincent A. Experimental myasthenia gravis a new autoimmune model. — *Trend Biochem. Sci.*, 1976, v. 1, p. 289—294.

КУЛЬТУРА ПУЛЬСИРУЮЩИХ КЛЕТОК СЕРДЦА КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Н. А. Терехова-Уварова (Москва)

Наши предыдущие исследования, проведенные в условиях целостного организма (Терехова-Уварова Н. А., 1971; Терехова-Уварова Н. А., Самойлов А. В., 1974), продемонстрировали повреждающее влияние на сердце гомологичных противосердечных антител и комплекса амброзийный аллерген — противоамброзийное антитело. Однако наличие в организме многообразных нейрогуморальных влияний, подчас трудно поддающихся учету, существенно затрудняет изучение аллергических реакций сердца. Непосредственное влияние иммунологического фактора на сердечные миоциты можно наблюдать в культуре этих клеток. Характерная особенность данной культуры состоит в том, что клетки сердца сохраняют при культивировании свою сократительную способность. Это позволяет учитывать не только морфологические, но и функциональные изменения в сердечных миоцитах при воздействии различных раздражителей, в том числе иммунологических.

Лишь в единичных работах имеются указания о влиянии гетерологичных противосердечных антител на культуру пульсирующих клеток сердца (Thompson A., Halbert S., 1971; Lin T.-M. et al., 1972). Действие гомологичных противосердечных антител, сенсibilизированных лимфоцитов и противопыльцевых антител на культуру сердечных миоцитов вообще не изучалось.

Задача наших исследований состояла в изучении влияния на культуру пульсирующих клеток сердца куриных и частично утиных эмбрионов противоамброзийных антител, противосердечных антител и лимфоцитов крови кур, иммунизированных тканью гомологичного миокарда.

Для решения поставленных задач в общей сложности проведено более 1000 наблюдений.

Материал и методы. Культуру клеток сердца куриных и утиных эмбрионов получали следующим образом. Сердца 6—10-дневных куриных и 10—12-дневных утиных эмбрионов извлекали в асептических условиях, измельчали на кусочки диаметром не более 0,5 мм, отмывали от крови в растворе

Хенкса и инкубировали в 0,3% растворе трипсина Дифко при температуре 37 °С в течение 30 мин. Обработанную трипсином взвесь клеток дополнительно измельчали с помощью пипетирования и трижды отмывали в растворе Хенкса центрифугированием (2000 об/мин, 5 мин). Осадок из сердечных миоцитов на дне пробирки ресуспендировали в среде, состоящей из равных объемов гомологичного эмбрионального экстракта, гомологичной плазмы и раствора Хенкса. Взвесь клеток засевали в камеры Розе, нижней стенкой которых служило покровное стекло, а верхней стенкой — полистерол толщиной 150—200 мкм, обеспечивающий диффузию кислорода и углекислого газа. Культуру выращивали в термостате при 37 °С. Наблюдения за ростом клеток сердца в культуре производили с помощью фазово-контрастной микроскопии, микрокиносъемки; запись сокращений клеток осуществляли при посредстве аппарата, работающего на принципе фотоэлектрометрии.

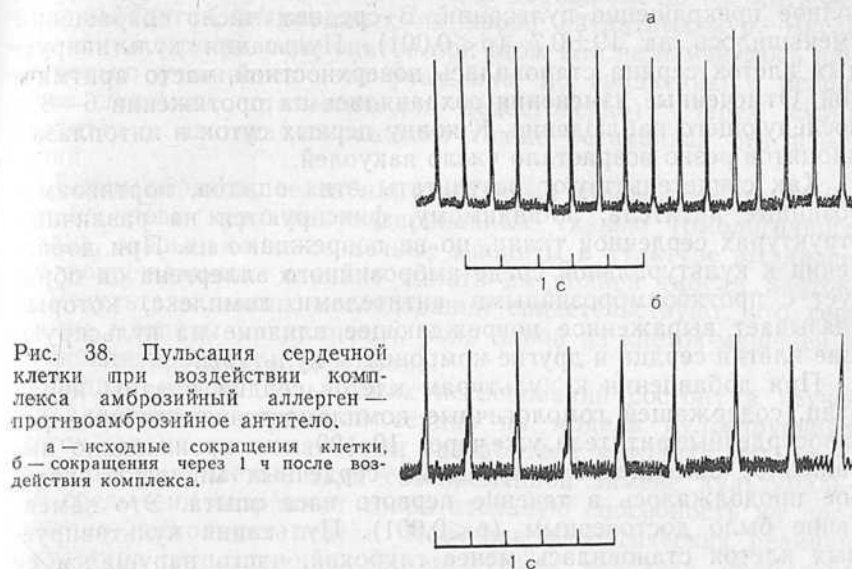
Лимфоциты выделяли из крови кур. Для этого 1—2 мл овежей гепаринизированной крови кур смешивали с равным объемом среды 199, насливали на фиколл-урацitraстную смесь и центрифугировали при 0 °С в течение 40 мин (1500 об/мин). На границе двух жидкостей образуется белое кольцо из лимфоцитов. Его отсасывали в пробирку и дважды отмывали центрифугированием в среде 199 с добавлением 10% сыворотки крови теленка. Надосадочную жидкость сливали, осадок на дне пробирки разводили в небольшом количестве среды 199 и использовали в опыте. В камеру вводили 0,2 мл взвеси, содержащей в 1 мкл $4 \pm 5 \cdot 10^5$ клеток.

Иммунизация кур и уток. Для получения противоамброзийных антител иммунизировали кур 5% взвесью пыльцы амброзии в геле гидроокиси алюминия (стимулятор) по 2 мл взвеси в обе конечности внутримышечно раз в неделю, на протяжении 6 нед. В опытах использовали плазму крови кур, в которой в РСК и РПГА были выявлены противоамброзийные антитела в титрах 1:80—1:160.

Противосердечные антитела получали из крови кур и уток, сенсibilизированные лимфоциты — из крови кур. Птиц иммунизировали 30—35% гомогенатом сердечной ткани соответствующих эмбрионов (на поздних стадиях развития) в сочетании с равным количеством 20% взвеси гидроокиси алюминия. Гомогенат вводили внутримышечно по 1,5 мл в обе конечности с интервалом в 4—5 дней на протяжении 3—4 нед. Противосердечные антитела оттитровывали в РСК при 4 °С. Титры антител составляли 1:80—1:160.

Результаты. Характер роста сердечных миоцитов куриных и утиных эмбрионов в культуре был сходным. Сразу после заполнения камер клетки и мельчайшие частички ткани сердца находятся во взвешенном состоянии. Часть их пульсирует. Через несколько часов эти структуры прикрепляются к стеклу камеры и начинают проявлять свою сократительную способность более интенсивно. Кусочки сердечной ткани как бы «округляются», одеваются оболочкой и начинают обрастать клетками. Сердечные миоциты в культуре размножаются и образуются структуры, напоминающие волокна. Отдельные клетки, соединяясь друг с другом отростками, формируют клеточные пласты различной величины.

Частота пульсации сердечных миоцитов и других элементов культуры колеблется в значительных пределах; чаще она составляет от 30 до 80 сокращений в минуту.



Более детальное описание роста и характеристики структур, входящих в состав культуры, приведены в наших предыдущих публикациях (Терехова-Уварова Н. А., Школьник Р. Я., 1975; Терехова-Уварова Н. А., Самойлов А. В., 1977). При замене среды, в которой культивировались клетки сердца, на среду, содержащую противоамброзийные антитела, не происходило сколько-нибудь существенных изменений числа и ритма сокращений сердечных миоцитов. Отмечено лишь некоторое статистически недостоверное учащение пульсации, сходное с таковым при обычной замене питательной среды.

Таким образом, противоамброзийные антитела сами по себе не оказывают существенного влияния на сокращения сердечных клеток в культуре.

В дальнейшем была поставлена задача исследовать влияние противоамброзийных антител в комплексе с амброзийным аллергеном. Для этого к культуре, выращиваемой в среде с противоамброзийными антителами, добавляли по 2 капли экстракта пыльцы амброзии в разведении 1:80 (аллерген). В контрольных опытах экстракт пыльцы амброзии добавляли к культурам клеток сердца, которые выращивали в обычной среде. При этом число и глубина сокращений сердечных миоцитов не изменялись. После добавления амброзийного аллергена к подопытным культурам сокращения сердечных миоцитов становились более редкими (рис. 38). В ряде случаев отмечено

полное прекращение пульсации. В среднем число сокращений уменьшилось на $19 \pm 0,7$ ($p < 0,001$). Пульсация культивируемых клеток сердца становилась поверхностной, часто аритмичной. Отмеченные изменения сохранялись на протяжении 6—8 ч последующего наблюдения. К концу первых суток в цитоплазме миоцитов резко возрастало число вакуолей.

Как свидетельствуют результаты этих опытов, портивноамброзийные антитела, по-видимому, фиксируются на различных структурах сердечной ткани, но не повреждают их. При добавлении к культуральной среде амброзийного аллергена он образует с противоямброзийными антителами комплекс, который оказывает выраженное повреждающее влияние на пульсирующие клетки сердца и другие компоненты культуры.

При добавлении к культурам клеток сердца плазмы крови птиц, содержащей гомологичные комплементсвязывающие противосердечные антитела, уже через 10—20 мин происходило выраженное замедление сокращений сердечных миоцитов, которое продолжалось в течение первого часа опыта. Это замедление было достоверным ($p < 0,001$). Пульсация культивируемых клеток становилась менее глубокой, часто нарушался ее ритм. В клетках заметно возрастало число вакуолей.

В контрольных опытах на культивируемые клетки воздействовали плазмой крови интактных или иммунизированных тканью гомологичной печени птиц. При этом происходило некоторое, статистически недостоверное учащение сокращений сердечных миоцитов.

Таким образом, гомологичные, комплементсвязывающие, противосердечные антитела оказывают непосредственное повреждающее влияние на пульсирующие клетки сердца.

При добавлении к культуре сердечных миоцитов куриного эмбриона сенсibilизированных лимфоцитов происходили выраженные изменения частоты и характера пульсации культивируемых клеток. Уже через 30 мин от начала воздействия лимфоцитов отмечено некоторое урежение сокращений сердечных миоцитов. Это урежение нарастало на протяжении последующих нескольких часов. По сравнению с числом сокращений в исходном состоянии, замедление пульсации под влиянием сенсibilизированных лимфоцитов статистически достоверно ($p < 0,001$). Изменялся и характер сокращений; они становились поверхностными, часто нарушался их ритм. В ряде случаев происходило полное прекращение пульсации.

Через 1—2 сут отмечены сильная вакуолизация и сморщивание культивируемых клеток; нередко происходило полное или частичное отлипание их от стекла.

В контрольных опытах в камеры добавляли по 0,2 мл взвеси лимфоцитов, выделенных из крови интактных кур. Число пульсаций сердечных миоцитов при этом или не изменялось или несколько учащалось (это учащение, по сравнению с исходными данными, статистически недостоверно). Через сутки характер и частота сокращений также оставались без изменений.

Таким образом, сенсibilизированные лимфоциты, выделенные из крови кур, иммунизированных тканью гомологичного сердца, оказывают на сердечные миоциты в культуре выраженное повреждающее влияние вплоть до полной гибели клеток.

Результаты наших исследований свидетельствуют, что сердечные миоциты могут играть роль одной из клеток-мишеней в сенсibilизированном организме.

Задача наших дальнейших исследований состоит в изучении аллергических реакций сердца на модели пульсирующих клеток сердца человека. Нами разработана методика культивирования этих клеток. При своевременной замене культуральной среды они сохраняют сократительную способность на протяжении нескольких недель. Изучение аллергических реакций в культуре пульсирующих клеток сердца человека приблизит данный эксперимент к насущным задачам клиники.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Терехова-Уварова Н. А. Аутоаллергические процессы при экспериментальном поражении миокарда. — В кн.: Проблемы аллергологии. — М., 1971, с. 215—219.

Терехова-Уварова Н. А., Самойлов А. В. Аллергические реакции немедленного и замедленного типов при сенсibilизации пылью амброзии в эксперименте. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 11, с. 16—19.

Терехова-Уварова Н. А., Самойлов А. В. Влияние противоамброзийных антител на пульсирующие клетки сердца в культуре. — Пат. физиол., 1977, № 2, с. 74—76.

Терехова-Уварова Н. А., Школьник Р. Я. Влияние противосердечных антител на культуру пульсирующих клеток сердца утиных эмбрионов. — Пат. физиол., 1975, № 3, с. 71—72.

Lin T.-M., Halbert S. P., Paskevitz A. The cardiac auto-immune system. V. Human heart antibodies cross-reactive with rabbit anti-rabbit heart antibodies. — Int. Arch. Allergy, 1972, v. 42, p. 88—109.

Thompson A., Halbert S. P. The cardiac auto-immune system. 3. Studies on the cytotoxicity of heart antibodies for pulsating rabbit and rat heart cells in tissue culture. — Int. Arch. Allergy, 1971, v. 40, p. 274—286.

О РОЛИ ХЕМОРЕЦЕПТОРОВ СОСУДОВ И ТКАНЕЙ В МЕХАНИЗМЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Л. М. Ишимова (Москва)

В настоящее время хорошо известно, что аллергическая перестройка организма сопровождается многими функциональными и морфологическими изменениями, которые затрагивают ряд систем, органов и тканей. Среди функциональных изменений существенное значение имеют прежде всего состояние различных звеньев рефлекторных дуг — центров (нервных клеток), эффекторных органов и афферентного звена рефлекторной дуги — чувствительных нервных окончаний (рецепторов).

Нами совместно с А. Д. Адо были проведены детальные исследования новых свойств аллергенов (антигенов) как раздражителей нервной системы, влияющих на различные звенья рефлекторных дуг рефлексов, управляющих этими процессами.

Из физиологии и фармакологии известно большое количество различных веществ, являющихся раздражителями для хеморецепторов сосудистых рефлексогенных зон, таких, как холинергические и симпатергические агенты (ацетилхолин, никотин, лобелин, цититон, адреналин и др.), яды дыхательных и гликолитических систем (цианиды, сульфиды, азиды, моноиодацетат и др.), изменения газового состава крови и другие раздражители. Раздражающие свойства веществ антигенного характера до наших исследований почти не изучались.

Еще в первых работах по этой проблеме, выполненных А. Д. Адо совместно с Л. М. Ишимовой (1948) было сделано принципиально важное заключение о том, что раздражающие свойства веществ макромолекулярной природы с антигенными свойствами существенно зависят от иммунологического состояния подопытного животного. Последнее определяет возбудимость хеморецепторов сонного (каротидного) узла, стволых центров синокаротидных рефлексов, а также влияет на процессы корковой регуляции дыхательных движений.

В наших дальнейших работах подверглись подробному изучению наряду с белковыми и сывороточными антигенами, и раз-

личные бактериальные антигены, такие, как экзотоксины дифтерии, бактерий газовой гангрены, эндотоксины (возбудителей брюшного тифа и дизентерии Флекснера), полные дизентерийные и брюшнотифозные антигены и белковые и полисахаридные гаптены этих бактерий. Нами испытывались свойства данных антигенов как раздражителей для хеморецепторов каротидного синуса и центров синокаротидных рефлексов у животных (собаки, кролики, морские свинки, белые крысы), иммунологическое состояние которых изменяли как с помощью белковых, так и бактериальных аллергенов. Подопытные животные находились в состоянии сывороточной или бактериальной аллергии.

Опыты, проведенные на несенсибилизированных (или «нормальных») животных, подтвердили концепцию А. Д. Адо о том, что макромолекулярные раздражители антигенной природы не являются для хеморецепторного аппарата этих животных сильными раздражителями. Антигены обладают физиологической активностью лишь в очень большой концентрации, т.е. действуют в неизмеримо больших количествах, чем обычные фармакологические раздражители хеморецепторов каротидного узла (ацетилхолин, никотин, лобелин и др.). Так, например, если минимальной действующей дозой никотина для каротидных хеморецепторов собаки обычно является количество, равное сотым долям мкг, а иногда и тысячным его долям, то дифтерийный токсин даже у такого высокочувствительного к нему животного, как морская свинка, возбуждает хеморецепторы в разведении не свыше 1:200. У малочувствительного к нему животного — крысы требуются значительно большие количества данного токсина для воспроизведения возбуждения хеморецепторов.

Характер рефлексов на дыхание и кровообращение, вызываемых различными видами антигенов, представляет собой однотипную, почти стандартную реакцию. Наблюдаются усиление и учащение дыхательных движений и незначительное повышение артериального давления или же кровообращение остается без изменений.

Видовые особенности животных, несомненно, оказывают влияние на возбудимость хеморецепторов, но она не столь уже значительна и не меняет существенно ни типа рефлекса, ни его интенсивности.

В связи с дискуссией, возникшей по поводу утверждения А. Д. Сперанского, что каждый антиген, бактериальный токсин или микроб, как таковой, воздействует на свой специальный рецепторный прибор, и в связи с этим «заболевание инфекцион-

ным процессом начинается с активного контакта специфического раздражителя не с любым, а со своим рецепторным нервным прибором» (Сперанский А. Д., 1946), мы провели специальный цикл экспериментов с отведением биотоков синусного нерва при раздражении рецепторов каротидного синуса фармакологическими и антигенными раздражителями. При этом никаких специфических, качественно особенных форм импульсации в нервных проводниках при воздействии микробов или их очищенных антигенов на рецепторы установить не удалось.

Таким образом, мы пришли к утверждению, что инфекционный процесс не начинается по типу рефлекса.

По представлению А. Д. Адо (1952), низкая возбудимость хеморецепторов к микробным токсинам и антигенам является важным защитным приспособлением организма человека и высших животных, ограждающим их организм от резких нарушений дыхания, кровообращения и других функций при первичном попадании из внешней среды различных микробов в организм до начала развития инфекционного процесса. Если бы первичная возбудимость хеморецепторов к микробным антигенам и токсинам была высокой, то любое попадание из внешней среды случайных, незначительных количеств тех или иных микробов могло бы сопровождаться резчайшими изменениями рефлекторной регуляции дыхания, кровообращения и других функций, вызывающих ненужное напряжение и нарушение жизнедеятельности такого организма. Иначе говоря, животное могло бы вовлекаться в состояние бактериального шока (токсико-инфекционного коллапса) или иного тяжелого расстройства жизнедеятельности не в конце, а в начале того или иного инфекционного заболевания, что явно противоречило бы основным принципам приспособительной эволюции и биологической целесообразности реакций, закрепляемых в ходе естественного отбора и видообразования.

Совершенно иные отношения наблюдаются у животных с измененной иммунологической реактивностью. Прежде всего следует подчеркнуть факт, впервые обнаруженный в лаборатории, руководимой А. Д. Адо, а в дальнейшем подтвержденный многими исследователями как в нашей стране, так и за рубежом, а именно — повышение возбудимости рецепторов каротидного синуса к специфическому аллергену в процессе сенсibilизации организма животного.

Мы обнаружили повышение чувствительности хеморецепторов синуса ко всем испытанным нами аллергенам при соответствующей сенсibilизации.

Это явление в большей или меньшей степени специфично, однако повышение возбудимости распространяется всегда на ряд антигенов, т. е. эта специфичность является относительной. В ходе наших исследований о действии антигенов белков лошадиной сыворотки на хеморецепторы каротидного синуса сенсibilизированных собак было показано, что интенсивность рефлексов с хеморецепторов каротидного узла на антиген варьируют в зависимости от сроков и эффективности сенсibilизации и от состояния первичной реактивности организма. В опытах, поставленных на ранних сроках сенсibilизации (7—14 дней), рефлекс на антиген были еще слабо выражены или даже совсем отсутствовали. С нарастанием длительности сенсibilизации интенсивность этих реакций увеличивалась, и в оптимальные сроки аллергизации животного (17—25 дней) они большей частью выражались в виде резкого возбуждения дыхательных движений, резкой гипотензии и брадикардии, т. е. в форме «синус-шока».

Необходимо также отметить, что в процессе возникновения рефлексов с хеморецепторов каротидного синуса на антиген известное значение имеет первичная реактивность организма животного в смысле способности, подготовленности животного к анафилаксии, в смысле потенциальной возможности к сенсibilизации. У животных с резко выраженной первичной реактивностью и в ранние сроки сенсibilизации в ответ на воздействие разрешающей дозы антигена на хеморецепторы могут возникать сильные рефлекс на кровообращение и дыхание типа «синус-шока», и наоборот, если первичная реактивность слабо выражена, то даже в оптимальные сроки сенсibilизации разрешающая доза антигена оказывается малоэффективной.

После перенесения аллергической реакции наступает частичная гипосенсibilизация хеморецепторов, но в нерезкой, быстропроходящей форме. Обычно повторное введение антигена в синус, переживший за 20—30 мин перед этим аллергическую реакцию, вызывает хотя и несколько более слабое, но достаточно четкое возбуждение дыхания и более слабые рефлекс на сердце и сосудистый тонус.

Те сложные изменения системы дыхания и кровообращения, которые возникают в результате действия бактериальных или сывороточных антигенов на хеморецепторы сосудов сенсibilизированного организма, являются следствием включения антигенов как чрезвычайных раздражителей в регуляцию обменных процессов в тканях каротидного узла. Доказательством этого положения являются колебания чувствительности ре-

цепторов к их физиологическим адекватным раздражителям, возникающие в процессе сенсibilизации и гипосенсибилизации.

Мы показали, что процесс сенсibilизации животного к лошадиной сыворотке резко повышает возбудимость хеморецепторов каротидного синуса к ацетилхолину по сравнению с животными с неизменной иммунологической реактивностью. Если у последних возникали отчетливые рефлексы на дыхание при воздействии на хеморецепторы 0,1 мкг ацетилхолина, то у сенсibilизированных животных минимальная рефлексогенная доза ацетилхолина в среднем составляла 0,001—0,01 мкг. После перенесения хеморецепторами аллергической реакции возбудимость их к ацетилхолину угнетается в различной степени в зависимости от интенсивности этой реакции. Повышение возбудимости хеморецепторов к ацетилхолину при сенсibilизации и угнетение возбудимости их после аллергической реакции синуса является специфическим именно для ацетилхолина, в меньшей степени возбудимость менялась к лобелину и цититону, и почти не менялась к никотину.

Увеличение чувствительности парасимпатической нервной системы, а также органов, иннервируемых ею, к ацетилхолину в процессе развития сенсibilизации наблюдал еще А. М. Мелик-Меграбов (1938). В дальнейшем в многочисленных работах, выполненных в лабораториях, руководимых А. Д. Адо, было показано повышение чувствительности к ацетилхолину различных структур и тканей (гладкие мышцы кишечника, матки, бронхов, желчного пузыря, зоба голубей и др.) в процессе сенсibilизации организма. Позднее тот же эффект в отношении проприорецепторов скелетных мышц наблюдала Г. А. Ерзина (1960, 1964). При сенсibilизации повышалась возбудимость нервно-мышечного аппарата, гладкой мускулатуры стенки кровеносных сосудов (Падегимас Б. И., 1970), бронхолегочного аппарата к гистамину и ацетилхолину у кроликов (Гургенидзе Г. В., 1969). М. С. Суровикина (1975) показала повышение чувствительности трахеобронхиальной цепочки активно сенсibilизированных морских свинок к ацетилхолину, гистамину, серотонину и брадикинину.

Имеется предположение (Szentivangi A., 1968), что повышение чувствительности тканей и органов к биологически активным веществам основано на блокаде β -адренергических рецепторов.

В соответствии с этим предположением находятся данные, полученные В. Н. Абросимовым (1973). Автор исследовал чувствительность к катехоламинам гладких мышц изолированной

трахеальной цепочки активно сенсibilизированных морских свинок. В качестве антигенов служил яичный белок и вакцина БЦЖ. Расслабление гладкомышечного препарата сенсibilизированных животных происходило при большей концентрации адреналина, норадреналина и изадрина по сравнению с реакциями аналогичного препарата от несенсibilизированной морской свинки. Это свидетельствовало о понижении чувствительности гладких мышц активно сенсibilизированной трахеи к катехоламинам.

По мнению автора, причина такого понижения возбудимости заключается в функциональных нарушениях между α - и β -адренергическими рецепторами тканей бронхов, возникающих при сенсibilизации.

В то же время в литературе имеются указания и на отсутствие повышения чувствительности тканей в результате сенсibilизации (Pora V. et al., 1973). В работе J. Takino (1971) развивается мысль о врожденной природе имеющейся повышенной чувствительности. Нельзя возражать против значения наследственности в определении предрасположения к аллергии. Однако значительно важнее другое, что само состояние сенсibilизации резчайшим образом изменяет возбудимость живых тканей и именно этот факт лежит в основе многих проявлений нарушения функции органов и систем при аллергических реакциях (анафилактический шок и др.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы.— М.: Медгиз, 1952. — 203 с.
- Абросимов В. Н., Мукеева С. Т. О холинергической возбудимости бронхального дерева у больных бронхиальной астмой. — Тер. арх., 1977, № 3, с. 42—45.
- Гургенидзе Г. В. К механизму аллергического бронхоспазма. — В кн.: Тезисы докл. межвузовской научной конференции вузов Сибири и Дальнего Востока. — Томск, 1969, с. 62—63.
- Ерзина Г. А. О рефlekсах на дыхание и кровообращение, вызванных антигенами с хеморецепторов скелетных мышц. — Пат. физиол., 1960, № 2, с. 37—41.
- Ерзина Г. А. О влиянии сенсibilизации на рефlekсы, вызванные с проприорецепторов скелетных мышц. — Пат. физиол., 1964, № 3, с. 35—40.
- Ишимова Л. М. Об аллергических реакциях хеморецепторов каротидного синуса собаки. Дис. канд. — Казань, 1948. — 166 с.
- Мелик-Меграбов А. М. Нервный и гуморальный факторы в явлениях анафилактического шока. — В кн.: Аллергия. — Киев, 1938, с. 179—185.
- Падегимас Б. И., Цибас П. Б., Кондратос А. А. Аллергическая альтерация гладкомышечных органов и роль некоторых биологически активных веществ. — В кн.: Аллергические реакции гладкой и сердечной мускулатуры. — М., 1970, с. 19—20.

Сперанский А. Д. Заболевание в инфекционном процессе. — В кн.: Труды объединенной научной сессии АН СССР и АМН СССР. — М., 1946, с. 17—25.

Popa V., Douglas J. S., Bouhuys A. Airway responses to histamine, acetylcholine and propranolol in anaphylactic hypersensitivity. — J. Allergy Clin. Immunol., 1976, v. 57, p. 344—356.

Takimo J., Sugahava A., Horino J. Two lines of guinea pigs sensitive and nonsensitive to chemical mediators and anaphylaxis. — J. Allergy, 1971, v. 47, p. 247—261.

ЧАСТЬ II

Механизмы клинических аллергических процессов



АМБРОЗИЙНЫЙ ПОЛЛИНОЗ В СССР

А. И. Остроумов (Краснодар)

Из 30 видов амброзии на территории СССР встречается три: амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiaefolia*), амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida* L.) и амброзия многолетняя (*Ambrosia psilostachya* D. C.). В основном амброзия произрастает в южных зонах Советского Союза: на Северном Кавказе, Черноморском побережье, в Восточном Закавказье, южных областях Украины, Алма-Атинской области и Приморском крае.

Несмотря на значительное распространение амброзии в нашей стране, аллергенные свойства пыльцы этого растения длительное время оставались неизвестными. Не исследовались формы патологии, обусловленные действием пыльцы амброзии, не изучалась их связь с периодами цветения этого растения, поэтому и не предпринимались попытки проведения специфической профилактики и лечения аллергических заболеваний, вызываемых пыльцой амброзии.

Изучение аллергии к пыльце амброзии в нашей стране было начато на кафедре фармакологии Кубанского медицинского института по инициативе и под руководством академика АМН СССР А. Д. Адо. Первые случаи заболевания амброзийным поллинозом в СССР были установлены нами в 1963 г. В дальнейшем роль пыльцы амброзии в возникновении поллинозов была выявлена в Алма-Атинской (Ермекова Р. К., Жукова О. М., 1968), Ростовской (Поляк А. И., Ракова К. А., 1970), Донецкой (Жукова Т. К., 1972) областях и Грузинской ССР (Гургенидзе Г. В., 1972).

В специальных сериях исследований, проведенных с помощью гравиметрического и волюметрического методов было установлено содержание пыльцы амброзии в воздухе в зависимости от времени года и суток.

Наблюдения, проведенные нами совместно с В. М. Сысоевым в Краснодарском крае с 1966 по 1976 г. показали, что время, в течение которого пыльца амброзии улавливается в атмосферном воздухе, продолжается с августа по ноябрь. При этом наи-

высшая концентрация наблюдалась с 20—24 августа по 5—10 сентября. В этот период в различные годы в 1 м³ воздуха содержалось от 216 до 632 пыльцевых зерен, что в 11—25 раз превышает пороговую концентрацию, вызывающую амброзийный поллиноз. Наивысшее содержание пыльцы амброзии наблюдается утром и днем.

В настоящее время под нашим наблюдением находится 2427 больных, страдающих повышенной чувствительностью к пыльце амброзии. Среди них 52% женщин и 48% мужчин. Наибольшее число больных приходится на возраст от 30 до 39 лет, что составляет 37% от общего числа заболевших. При этом до 14 лет лица мужского пола заболевали несколько чаще, чем лица женского пола, а с 15 до 50 лет женщины заболевали чаще мужчин. После 50 лет заболеваемость амброзийным поллинозом наблюдалась чаще у мужчин.

Продолжительность заболевания колеблется в пределах от 1 года до 29 лет.

Жители городов составляют 85% заболевших, в сельской местности живут только 15%. По социальному составу 57% — лица умственного труда, 26% — рабочие, 14% — домохозяйки и пенсионеры и 3% — учащиеся.

У 49% больных имеется наследственное предрасположение к аллергии по восходящей, нисходящей и боковым линиям родства.

Клиническая картина амброзийного поллиноза прежде всего характеризуется строгой сезонностью. Ежегодно, почти с точностью до одного дня, у сенсibilизированных к пыльце амброзии больных появляются приступы чиханья, легкий зуд в носу и зеве, иногда недомогание, потеря аппетита. Эти первые признаки заболевания наблюдаются за 7—10 дней до более тяжелых симптомов и обычно соответствуют началу цветения амброзии.

В дальнейшем возникают резко выраженные конъюнктивит и ринит. Конъюнктивит выражается в сильном воспалении слизистых оболочек глаз, отеке век, слезотечении и светобоязни. Для ринита характерна триада симптомов: 1) ощущение зуда в носу, сопровождающееся изнуряющими приступами чиханья; 2) затрудненное носовое дыхание, вызванное отеком слизистой оболочки носа, и 3) сильный насморк с профузным водянистым отделяемым. При риноскопии слизистая оболочка носа отечная. Цвет ее варьирует у разных больных от бледно-розового до синюшного. Характерными признаками ринита являются серозно-слизистые выделения. У 8% больных были обнаружены полипы носа, исходившие из средних носовых ходов. Их размеры

не превышали обычно 1,5 см. У 22,3% больных с явлениями ринопатии наблюдался отек и гиперемия носоглотки.

В целом для клинической картины заболевания характерно наличие разнообразных синдромов и симптомов. При этом наиболее часто встречаются сочетание конъюнктивита и ринита (54%), а также конъюнктивита, ринита и бронхиальной астмы (26%). Одним из грозных клинических проявлений амброзийного поллиноза является бронхиальная астма, которой страдает 46% больных. Характерно, что бронхиальная астма самостоятельно (без других проявлений поллиноза) отмечена лишь у 4% больных. У 6% больных были выявлены различные кожные проявления поллиноза: крапивница, отек Квинке, экзема, атопический и контактный дерматиты.

Как показали исследования нашего сотрудника А. В. Золоташко, при атопическом дерматите на открытых частях тела (кожа предплечий и лица) появляются экзематозные высыпания и участки лихенизации. Для контактного амброзийного дерматита характерно более тяжелое течение. Клинически он проявляется изнуряющим зудом, диффузными везикулярными экзематозными высыпаниями на открытых частях тела, особенно лица, шеи, кистей и голеней. Гораздо реже при амброзийном поллинозе встречаются сочетания ринита и конъюнктивита с мигренью, синдромом Меньера, миокардитом, колитом, вульвитом, психической астенией. Приблизительно у 30% больных может наблюдаться повышение температуры от 37,1° до 39°С.

На высоте клинических проявлений поллиноза больные, как правило, становятся нетрудоспособными от 1—2 нед до 1½—2 мес.

Наш многолетний опыт показывает, что, несмотря на многочисленные методы специфической диагностики при амброзийном поллинозе, наиболее ценными по легкости постановки и достоверности получаемых результатов остаются кожные (скарификационные, внутрикожные) и провокационные (конъюнктивальные, назальные) пробы.

При аллергии, вызываемой пылью амброзии, практически трудно прекратить контакт больного с аллергеном, а неспецифическое лечение дает кратковременные и непостоянные положительные результаты.

Поэтому без преувеличения можно сказать, что успехам, достигнутым в лечении и профилактике поллинозов, мы прежде всего обязаны широкому внедрению в практическую медицину методов специфической гипосенсибилизации.

Начиная с 1963 г., в аллергологических кабинетах Краснодарского края была проверена эффективность различных мето-

дов специфической терапии у больных, страдающих амброзийным поллинозом.

Каждый из методов отличался как по виду аллергена (водно-солевой, эмульгированный, аллпирал), так и по времени и по длительности лечения (предсезонное, сезонное, круглогодичное). Эффект лечения при этом колебался в пределах от 60 до 87% в зависимости от метода гипосенсибилизации.

Известно, что перечисленные выше виды экстрактов пыльцы содержат как активные, так и неактивные компоненты.

В этой связи нашими сотрудниками Р. А. Ханферяном и Т. Л. Эдигаровой была исследована возможность лечения амброзийного поллиноза очищенной аллергенноактивной фракцией пыльцы (фракция А). Эту фракцию выделяли на колонке (70×2,5 см) с сефадексом Г-100. Аллерген элюировали К, Na-фосфатным буфером (рН 7,2) со скоростью 20—25 мм/ч.

При проверке эффективности специфической гипосенсибилизации очищенной фракцией пыльцы на 100 больных амброзийным поллинозом в 87% случаев были получены положительные результаты.

В 1972 г. для лечения амброзийного поллиноза был предложен разработанный нами с Е. Л. Михайловым пероральный метод специфической гипосенсибилизации таблетками и пилюлями, содержащими нативную пыльцу амброзии в дозах от 125 до 5000 PNU.

Специфическую пероральную гипосенсибилизацию проводят перед началом сезона, в течение 2½—3 мес. Лечение начинают с минимальной дозы. Каждая последующая доза должна быть на 25—50% больше предыдущей.

При применении этого метода специфической терапии 119 больных амброзийным поллинозом в 74% случаев были получены отличные и хорошие результаты. При этом пероральный метод превосходит парентеральный по простоте, безопасности и экономичности.

Проблема борьбы с амброзийным поллинозом значительно более широкая, чем только выявление и специфическое лечение больных. Решение этой проблемы осуществимо лишь в случае применения специальной системы выявления, лечения и профилактики заболевания, что в значительной степени зависит от ряда организационных мероприятий. Самым лучшим способом, разумеется, явилось бы полное уничтожение сорняка амброзии в местах его распространения. Однако в силу ряда обстоятельств программа уничтожения амброзии не может быть рассчитана на ближайшие годы. Поэтому на сегодняшний день единственным реальным способом борьбы с амброзийным

поллинозом является создание специальной системы аллергологической службы. Система аллергологической службы, разработанная и принятая в Краснодарском крае, оправдала себя на практике. Структура этой службы представлена Краевым аллергологическим центром, межрайонными аллергологическими кабинетами и пунктами по проведению специфической гипосенсибилизации.

Результаты апробации деятельности аллергологической службы в зоне широкого распространения самого типичного аллергического заболевания — амброзийного поллиноза — позволяют надеяться на использование накопленного опыта при организации противоаллергических мероприятий в других местах распространения аллергических заболеваний в нашей стране.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акопов И. Э., Остроумов А. И. Аллергия к пыльце амброзии полынно-листной. — Сов. мед., 1966, № 12, с. 96—99.

Ермекова Р. К., Жукова О. М. Поллинозы в Алма-Атинской области. — В кн.: Материалы I Межреспубликанской научно-практической конференции оториноларингологов Средней Азии, Казахстана и Московского науч.-исслед. ин-та уха, горла и носа. М-ва здравоохран. РСФСР. — Душанбе, 1968, с. 58—66.

Гургенидзе Г. В., Лобадзе Р. М. Поллинозы в Грузии. — В кн.: Поллинозы. — Краснодар, 1973, с. 24—26.

Жукова Т. К. Поллинозы Донецкой области. — В кн.: Поллинозы. — Краснодар, 1973, с. 29—30.

Поляк А. И., Ракова К. А. Распространенность и причины поллинозов в городе Ростове-на-Дону и его окрестностях. — В кн.: Поллинозы. — Краснодар, 1973, с. 50—51.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

М. М. Хакбердыев (Ташкент)

Проблема аллергии актуальна в патологии детей. Это объясняется тем, что аллергические заболевания среди детей встречаются довольно часто и в последние годы их число увеличивается (под ред. М. Я. Студеникина и Т. С. Соколовой, 1971).

В настоящее время в Узбекистане проводятся интенсивные исследования в области краевой аллергологии. Одним из важных направлений в научных исследованиях является изучение распространенности аллергических заболеваний среди детей. Известно, что многие аллергические заболевания у взрослых формируются еще в детском возрасте. Своевременное выявление и лечение этих заболеваний у детей в ранних стадиях развития имеет большое профилактическое значение. Аллергические заболевания у детей проявляются в следующих формах: 1) собственно аллергические (бронхиальная астма, аллергодерматозы, поллинозы и др.); 2) инфекционно-аллергические (ревматизм, острый нефрит и др.); 3) заболевания, в патогенезе которых определенное значение имеет аллергический механизм (пневмония и др.).

В данном сообщении описана первая группы аллергических заболеваний у детей.

Выявлено, что среди различных форм аллергических заболеваний среди детей чаще всего встречаются бронхиальная астма, аллергические поражения кожи, поллинозы, пищевая и лекарственная аллергия. Дети могут заболеть одной из этих форм болезни в любом возрасте. Тем не менее считают, что у детей раннего возраста чаще встречаются аллергодерматозы и патология органов пищеварения, а у детей более старшего возраста аллергия дыхательной системы и поллинозы.

По вопросу о том, как часто болеют дети аллергическими заболеваниями нет единого мнения. По данным различных авторов, уровень аллергической патологии у детей колеблется в довольно широких (от 10 до 40%) пределах.

В. Л. Лебедева (1975) приводит данные авторов, которые изучили распространенность аллергических заболеваний в различных климато-географических зонах страны. Оказалось, что в Ленинграде аллергия встречается у 4,8% детей, в Киеве — у 6%, Фрунзе — у 20%.

При изучении распространенности аллергических заболеваний среди детей в Узбекистане мы руководствовались следующими принципами, принятыми в нашей стране: 1) сравнительная оценка частоты аллергических заболеваний в различных климато-географических зонах СССР; 2) выяснение влияния социально-бытовых и этнических факторов в распространении болезни; 3) оценка роли внешних и внутренних факторов в формировании болезни.

При изучении распространенности аллергических заболеваний среди детей пользовались учетно-регистрационными документами, позволяющими проводить подобные исследования: форма 25б, карта выбывшего из стационара, история болезни. Кроме того, проводили активное выявление больных экспедиционным методом, разработанным научно-исследовательской аллергологической лабораторией АМН СССР, руководимой академиком АМН СССР А. Д. Адо.

Выяснено, что аллергические заболевания среди детей, живущих в различных районах Узбекистана, распространены неравномерно. Так, по данным Республиканского педиатрического аллергологического центра, организованного в Ташкенте в 1972 г. на базе Узбекского научно-исследовательского института педиатрии, в течение 4 лет за помощью обратилось 3208 детей, страдающих различными аллергическими заболеваниями. Из них на диспансерный учет было взято 2739 детей: мальчиков 1458 (53,2%) и девочек 1281 (46,8%). Из общего числа детей с аллергией на долю больных зудящими дерматозами приходилось 827 (30,1%), бронхиальной астмой — 650 (23,7%), поллинозами — 258 (9,3%).

К наиболее тяжелым формам аллергических заболеваний относится бронхиальная астма — доля которой, по данным литературы, колеблется в широких пределах. Так, частота бронхиальной астмы среди детей, живущих в зарубежных странах, составляет по данным литературы 0,7—4%.

Распространенность бронхиальной астмы среди детей, живущих в различных климато-географических зонах нашей страны, также не однозначна.

Так, в Москве бронхиальная астма среди детей обнаружена в среднем от 0,29—0,32% (Тюрин Н. А. и др., 1976) до 0,6% (Муковников М. Г., 1974), в Минске — 0,6% (Саевич И. А.,

1967), в Абхазской АССР — 0,39% (Кереселидзе Т. С., 1971), в Баку — 0,35—0,59% (Кац П. Д. и др., 1977), в Грузинской ССР — 0,4—0,46% (Гиунашвили Т. И. и др., 1977). В Узбекистане, по данным обращаемости больных в аллергологические учреждения республики, на долю бронхиальной астмы приходится 30% (взрослые) и 33,2% (дети).

У детей бронхиальная астма не только часто встречается, но и клинически протекает более тяжело. Описаны случаи смерти детей на высоте приступа бронхиальной астмы как в нашей стране, так и за рубежом. Дети чаще умирают в тех городах, где воздух сильно загрязнен. Имеются доказательства, свидетельствующие о прямой связи между концентрацией окислов серы и частотой смерти больных астмой детей.

Наряду с бронхиальной астмой у детей довольно часто встречаются и поллинозы. Пыльца самых разнообразных растений может быть причиной болезни. В нашей стране поллинозы встречаются среди детей, живущих в различных климато-географических районах. Заболеваемость детей поллинозами находится в пределах 9,8—52% (Хутуева С. Х., 1972; Кац П. Д., 1973; Бойко А. Н., 1973; Халитова Р. Т., 1976).

Наряду с бронхиальной астмой у детей довольно часто встречается и лекарственная аллергия. По данным разных авторов, доля лекарственной аллергии среди аллергических заболеваний находится в пределах от 1,5 до 60% и зависит от частоты приема лекарственных средств (Северова Е. Я., 1977).

Лекарственная аллергия не является синдромом, а представляет собой заболевание, имеющее собственную этиологию и собственный патогенез. Формы проявления лекарственной аллергии разнообразны: от легких поражений кожи до тяжелого анафилактического шока со смертельным исходом.

Кроме того, у детей встречается пищевая аллергия, доля которой составляет 40—50% (Голубева С. Н., 1968). Заболеваемость детей аллергодерматозами имеет тенденцию к росту (Попхристов П., 1971). Проведенные исследования показали, что в Узбекистане в течение 1971—1973 гг. обращаемость первичных больных аллергодерматозами составляла 24,9—27%.

Нашими сотрудниками были предприняты исследования с применением экспедиционного метода для изучения распространенности аллергических заболеваний среди детей некоторых районов Ташкента и Нукуса. С этой целью Л. Я. Сгибова (1976, 1977) обследовала 21885 детей в трех районах Таш-

кента и выявила 933 больных, страдающих различными аллергическими заболеваниями, что составляет 42,6 больных на 1000 детского населения.

М. Д. Дальжанов (1976) обследовал 35 000 детей Нукуса, где было выявлено 3260 больных — 93,1 на 1000 детского населения.

В табл. 26 представлены результаты изучения некоторых форм аллергических заболеваний. Сравнение этих данных показывает, что пищевая, лекарственная аллергия, а также поллинозы относительно чаще встречаются среди детей, живущих в Ташкенте.

Таблица 26

Заболеваемость различными формами аллергических заболеваний у детей (по Л. Я. Сгибовой, 1976 и М. Д. Дальжанову, 1976)

Наименование заболевания	По 3 районам Ташкента		По Нукусу	
	абс. число	%	абс. число	%
Пищевая аллергия	556	59,6	465	36,1
Лекарственная аллергия	174	18,6	126	9,8
Поллинозы	114	12,2	99	7,7
Бронхиальная астма	38	4,1	100	7,8
Мигрень	18	2,0	18	1,4
Аллергия на укусы насекомых	11	1,2	57	4,4
Прочие аллергические заболевания	22	2,3	422	32,8
Всего	933	100	1 287	100

Этиологическими факторами пищевой и лекарственной аллергии были: коровье молоко, питательные смеси, мясо, рыба, антибиотики, сульфаниламиды.

Бронхиальная астма атопической формы встречалась в 38%, а инфекционно-аллергической в 62% случаев. Причиной атопической формы бронхиальной астмы были аллергены из домашней пыли, пыльцы растений, а инфекционно-аллергической формы — некоторые бактериальные аллергены (стрептококки, стафилококки и др.).

Результаты этих исследований были использованы органами здравоохранения Узбекистана и Каракалпакской АССР.

В созданных педиатрических аллергологических центрах дети получают квалифицированную аллергологическую лечебно-профилактическую помощь.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные для углубленного изучения различных аспектов аллергологии в патологии детей. Среди них важное профилактическое значение имеет выяснение эпидемиологии аллергических заболеваний по республике, специфическая диагностика и терапия их ранних форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аллергические заболевания у детей.* /Под ред. М. Я. Студеникина и Т. С. Соколовой. — М.: Медицина, 1971. — 301 с.
- Бойко А. Н., Илинин Т. С., Перченко Т. А.* Аллергия к пыльце растений у детей г. Ростова-на-Дону. — В кн.: Поллинозы. — Краснодар, 1973, с. 16—21.
- Голубева С. Н.* Клинические методы выявления пищевой аллергии. — В кн.: Труды II Всероссийского съезда оториноларингологов 22—26 мая 1967 г. — Л., 1968, с. 171—177.
- Гиунашвили Т. И., Насидзе Г. И., Лабадзе О. Ф. и др.* Результаты отдаленных наблюдений при бронхиальной астме у детей. — В кн.: Аллергия в клинике и эксперименте. Тезисы Республ. конф. аллергологов 5—7 октября. — Тбилиси, 1977, с. 67—72.
- Дальжанов М.* Изучение распространенности аллергических заболеваний среди детского населения г. Нукуса. — В кн.: Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии. — Ташкент, 1976, с. 33—38.
- Кереселидзе Т. С.* Особенности течения бронхиальной астмы у детей в климатических условиях Абхазской АССР. — В кн.: Труды 9-го Всесоюзного съезда детских врачей 17—21 апреля 1967 г. — М., 1971, с. 102—108.
- Кац П. Д.* О распространенности аллергии к пыльце растений в г. Баку. — В кн.: Поллинозы. — Краснодар, 1973, с. 33—39.
- Кац П. Д., Эюбова А. А., Кафар-Заде Т. М. и др.* Некоторые вопросы организации и совершенствования аллергологической службы в Азербайджанской ССР. — В кн.: Аллергия в клинике и эксперименте. Тезисы Республ. конф. аллергологов. 5—7 октября. — Тбилиси, 1977, с. 122—129.
- Лебедева В. А.* Организация педиатрической аллергологической службы в Казахской республике. — В кн.: Аллергические заболевания у детей. — Алма-Ата, 1975, с. 3—12.
- Муковников М. Г.* К вопросу о распространенности экссудативного диатеза среди детей первых 3 лет жизни. — *Вопр. охр. мат.*, 1971, № 7, с. 88—94.
- Попхристов П.* Распространение и клинические формы аллергических кожных заболеваний в Болгарии. — В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. — М.: 1971, с. 94.
- Сгибова Л. Я.* Распространенность аллергических заболеваний среди детей г. Ташкента. — В кн.: Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии. — Ташкент, 1976, с. 106—113.
- Северова Е. Я.* Лекарственная непереносимость. — М.: Медицина, 1977. — 204 с.
- Саевич Н. А.* О распространенности бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста (от 3 до 7 лет). — В кн.: Некоторые вопросы патологии детского возраста. — Минск, 1967, с. 27—34.

Тюрин Н. А. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 1974. — 187 с.

Хутуева С. Х. Аллергия к пыльце растений у детей. — Нальчик: Эльбрус, 1972. — 120 с.

Халитова Р. Г. Частота выявления поллинозов и особенности их клинического течения у детей г. Алма-Аты. — В кн.: Тезисы докл. конференции аллергологов Казахстана и республик Средней Азии. — Алма-Ата, 1976, с. 59—66.

Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и некоторые вопросы организации диспансеризации больных в Узбекистане (метод рекомендации). / Сост. Л. Д. Сгибова. — Ташкент, 1977, 41 с.

КОРТИЗОЛРЕЗИСТЕНТНАЯ ПОПУЛЯЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ И НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ЛЮДЕЙ

В. И. Пыцкий (Москва)

Лимфоциты при внешней морфологической однородности представляют собой смесь различных популяций и субпопуляций клеток, различающихся по функции, поверхностным маркерам, отношению к митогенам и другим свойствам. По отношению к глюкокортикоидным гормонам также выделяют два вида лимфоидных клеток. Одни разрушаются глюкокортикоидами, за что получили название кортикостероид- или глюкокортикоид-чувствительных, другие не разрушаются ими и обозначаются как кортикостероид- или глюкокортикоидрезистентные. Известен ряд свойств той и другой популяции лимфоцитов. Считают, что на различных стадиях дифференцировки лимфоцитов меняется их чувствительность к глюкокортикоидам. Антигенная стимуляция делает соответствующие лимфоциты устойчивыми (Baxter G., 1976). Устойчивость к глюкокортикоидам более характерна для уже дифференцированных клеток, выполняющих определенные эффекторные функции. К ним относятся В-лимфоциты, начинающие секретировать антитела, Т-клетки (хелперы, киллеры и супрессоры). Однако остается еще много неясного в роли обеих популяций лимфоцитов в механизмах иммунитета и аллергии, далеко не исследованы их свойства и совершенно неизвестны механизмы устойчивости к цитолитическому действию глюкокортикоидов. Поэтому коллектив кафедры общей патологии II МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова работает над этой проблемой, и в настоящей статье излагаются некоторые результаты этих исследований. Одной из задач работы было исследование кинетики кортизолрезистентной популяции лимфоцитов, т. е. выяснение следующих вопросов. Как меняется величина этой популяции лимфоцитов? При каких процессах и заболеваниях это наблюдается? Имеются здесь какие-либо закономерности или их нет?

Материал и методы. Для решения этих вопросов на различных стадиях исследуемого процесса брали у животных лимфатические узлы, а у людей периферическую кровь и выделяли лимфоциты.

Лимфоциты из крови выделяли с помощью фиколл-урографической смеси на одноступенчатом градиенте плотности. Полнота выделения составляла 80—90%, а чистота взвеси лимфоцитов — 92—96%. Выделенные лимфоциты в концентрации 0,5—2 млн/мл культивировали в течение 18 ч при 37°C с кортизолом в конечной концентрации $0,552 \times 10^{-6}$ и $2,76 \times 10^{-6}$ М, что соответствует 20 и 100 мкг%, и без гормона. Затем подсчитывали количество оставшихся лимфоцитов и с помощью теста с трипановым синим определяли их жизнеспособность. О величине кортизолрезистентной популяции лимфоцитов судили по выживаемости клеток и выражали ее в процентах по отношению к контролю. Одновременно по разнице концентраций кортизола во флаконах без лимфоцитов и с лимфоцитами рассчитывали метаболизм гормона в мкг на 10 млн. клеток. Содержание кортизола определяли флуорометрическим методом. Для выяснения принадлежности исследуемых популяций лимфоцитов к Т-системе ставили тест спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана до и после инкубации.

Результаты. Для лимфолитического теста необходимо было подобрать адекватный кортикостероид. Данные литературы в этом плане были противоречивы. Наряду с данными о лимфолитическом действии глюкокортикоидов в опытах *in vitro* были и отрицательные результаты. Наибольшее значение имеют опыты Н. Claman и соавт. (1971), которые при исследовании лимфолитического действия кортизола *in vitro* использовали кортизол-21-натрий сукцинат в концентрации от 10^{-8} М до 10^{-4} и 10^{-3} М и не получили литического эффекта на тимоцитах морских свинок и людей. Этот эффект выявлен только на тимоцитах мышей. Аналогичные результаты на лимфоцитах периферической крови людей получили D. Cowling и D. Quaglino (1965), а также R. Schrek (1961), которые даже при очень больших концентрациях кортизол-сукцината не наблюдали лизиса клеток. На основании результатов своих опытов Н. Claman (1972, 1975) разделил исследованные виды животных на стероидчувствительные (хомяки, мыши, крысы, кролики) и стероидрезистентные (хорьки африканские, обезьяны, морские свинки, человек). Данные Н. Claman широко цитируются в литературе. Учитывая противоречивость данных литературы, мы проверили способность кортизола и эквимольных концентраций его эфиров, а также других кортикостероидов разрушать лимфоциты (табл. 27) ¹.

¹ В работе принимали участие Е. Э. Арутюнова, А. В. Леонтьев, И. А. Ходакова.

Таблица 27

Влияние эквимольных концентраций ($2,76 \times 10^{-6}$ М) различных глюкокортикоидных препаратов на выживаемость лимфоцитов

Источник лимфоцитов	Выживаемость лимфоцитов, % ($M \pm m$)				
	кортико- стерон	кортизол	кортизол- ацетат	кортизол- 21-сукцинат	кортизон
Шейные лимфатические узлы интактных морских свинок	—	58,9 ± 1,80	83,4 ± 2,49	95,0 ± 2,16	98,0 ± 0,35
Периферическая кровь здоровых людей (москвичей)	80,2 ± 1,32	55,7 ± 1,29	84,7 ± 0,81	93,5 ± 0,93	93,5 ± 0,19
Лимфатические узлы интактных крыс	54,1 ± 2,15	68,3 ± 2,32	68,7 ± 0,43	87,5 ± 3,14	94,5 ± 4,65
Периферическая кровь собак	83,0 ± 0,91	56,0 ± 1,95	89,4 ± 2,31	88,2 ± 1,75	110,2 ± 0,71

Как видно из представленных в табл. 28 данных, кортизол-21-сукцинат практически не вызывает разрушения лимфоцитов. В этом наши результаты совпадают с данными указанных выше авторов. Однако кортизол вызывал выраженный лизис лимфоцитов у собак, морских свинок и людей и несколько меньший у крыс. Кортизон не влиял на них. Имеются некоторые различия в действии кортикостерона и кортизола на лимфоциты собак, крыс и людей. На лимфоциты крыс действие кортикостерона было достоверно более выраженным, чем кортизола, а на лимфоциты людей и собак наоборот. На основании этих результатов можно сделать следующие выводы: 1) для исследования *in vitro* лимфолитического действия глюкокортикоидов нельзя использовать их эфиры; 2) учитывая, что Н. Claman и соавт. (1971) использовали в своих опытах не кортизол, а его производное, а также принимая во внимание полученные нами результаты, концепцию Н. Claman (1972, 1975) о делении животных на кортизолрезистентные и кортизолчувствительные виды следует считать недоказанной; 3) вероятно, животных и человека можно разделить на кортизолчувствительные и кортикостерончувствительные виды. У крыс имеет место кортикостероновый тип стероидогенеза и их лимфоциты более чувствительны к кортикостерону; у человека и собак — кортизоловый тип стероидогенеза и их лимфоциты более чувствительны к кортизолу.

Результаты исследования влияния кортизола на лимфоциты здоровых людей показали, что лимфолитическое действие этого гормона зависит от его дозы, и что лимфоциты участвуют в обмене кортизола. Интенсивность метаболизма зависела также от концентрации гормона. По данным Н. М. Маликова (1978), у 37 здоровых людей выживаемость лимфоцитов при $0,552 \times 10^{-6}$ М кортизола составила $78,2 \pm 1,29\%$ (m), а при $2,76 \times 10^{-6}$ М — $59,3 \pm 1,17\%$. Соответственно и метаболизм гормона в расчете на 10 млн. лимфоцитов был $0,749 \pm 0,066$ и $2,650 \pm 0,221$ мкг за 18 ч инкубации.

Применение теста спонтанного розеткообразования показало, что разрушение лимфоцитов людей под влиянием кортизола происходит в основном за счет Т-клеток. С помощью данных, полученных в результате применения этого теста, были рассчитаны величины как общей популяции Т-лимфоцитов, так и ее кортизолрезистентной фракции в периферической крови (табл. 28) 23 здоровых кашкадарьинцев (Маликов Н. М., 1978) и 16 москвичей (Леонтьев А. В., 1978).

Из данных табл. 28 видно, что хотя относительная величина кортизолрезистентной популяции лимфоцитов (КРПЛ) и отличается у лиц, живущих в разных климато-географических зонах, абсолютная ее величина практически одинакова. По отношению к кортизолу из популяции Т-лимфоцитов можно выделить две субпопуляции. Одна — чувствительная к кортизолу, другая — резистентная к нему. Сравнение величины общей КРПЛ с величиной кортизолрезистентной фракции Т-лимфоцитов показывает, что последняя также составляет меньшую часть общей резистентной популяции лимфоцитов.

Таблица 28

Содержание некоторых видов лимфоцитов в периферической крови здоровых людей

Количество лимфоцитов в 1 мкл крови			Количество Т-лимфоцитов в 1 мкл крови				Авторы
оба вида	резистентные при 2,76×10 ⁻⁶ М кортизола		оба вида		резистентные при 2,76×10 ⁻⁶ М корти- зола		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
1869 ± 66	1052 ± 44,2	56,2 ± 1,14	1196 ± 44	63,6 ± 0,70	371 ± 20,4	31,0 ± 1,05	Маликов Н. М.
2290 ± 148	1190 ± 76	52,2 ± 0,66	1392 ± 84	61,4 ± 0,64	551 ± 46,0	38,8 ± 1,22	Леонтьев А. В.

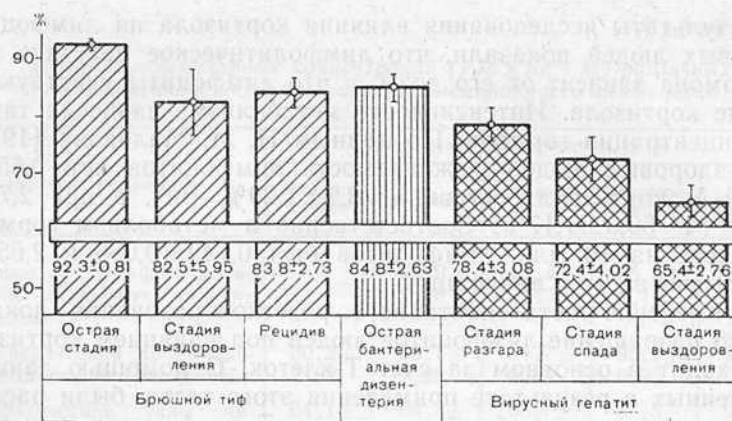


Рис. 39. Выживаемость лимфоцитов из периферической крови больных различными острыми инфекционными заболеваниями в культуре в присутствии $2,76 \times 10^{-6}$ М кортизола, в процентах. Сплошная горизонтальная полоса — выживаемость лимфоцитов здоровых людей в тех же условиях ($M \pm m$).

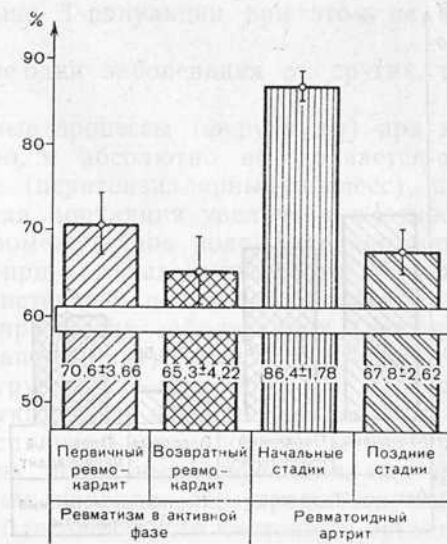
Кинетика КРПЛ была определена при различных заболеваниях. Нозологические формы были подобраны таким образом, чтобы были обследованы больные с различной степенью стимуляции иммунологических механизмов защиты, а также больные с развитием неспецифического защитного механизма (острое воспаление).

Инфекционные заболевания сопровождаются значительной активацией иммунологических механизмов. Поэтому была обследована группа этих больных.

По данным Н. М. Маликова (1978), при исследовании крови 15 взрослых больных брюшным тифом обнаружено значительное увеличение КРПЛ на различных стадиях развития этого заболевания (рис. 39), а также во время его рецидива. Кортизолрезистентная популяция лимфоцитов была резко увеличена уже на 12-й день заболевания (ранее больных не обследовали). У 14 больных острой бактериальной дизентерией при обследовании с 7-го по 25-й день заболевания КРПЛ также оказалась увеличенной. Эта популяция лимфоцитов была увеличена также на разных стадиях вирусного (в основном инфекционного) гепатита (см. рис. 39).

Таким образом, общим для больных трех нозологических форм инфекционных заболеваний является увеличение КРПЛ,

Рис. 40. Выживаемость лимфоцитов из периферической крови больных ревматизмом и ревматоидным артритом в культуре в присутствии $2,76 \times 10^{-6}$ М кортизола в процентах к контролю. Остальные обозначения те же, что на рис. 39.



наиболее выраженное при брюшном тифе и постепенно снижающееся по мере выздоровления.

В группе инфекционно-аллергических заболеваний также отмечается увеличение КРПЛ. Это увеличение обнаружено при обследовании больных первичным ревмокардитом (активная фаза) и практически мало отличалось от нормы у больных возвратным ревмокардитом также в активной фазе (рис. 40). Интересно, что у больных первичным ревмокардитом увеличивается кортизолрезистентная фракция Т-лимфоцитов. Это увеличение является и относительным (рис. 41) и абсолютным (с $371 \pm 20,4$ в 1 мкл крови у здоровых людей до 550 у больных).

В начальных стадиях ревматоидного артрита увеличение КРПЛ выявлено в первые 2—5 мес. При многолетнем течении заболевания в периоды обострения выявлялось увеличение КРПЛ, но оно было небольшим (см. рис. 40) и выявлялось не у всех больных.

А. В. Леонтьев (1978) обследовал 38 больных бронхиальной астмой. Он обнаружил увеличение КРПЛ у больных инфекционно-аллергической формой заболевания, которое выявлялось как в стадии ремиссии, так и обострения. У больных атопической формой заболевания увеличения КРПЛ практически не наблюдалось.



Рис. 41. Содержание Т-лимфоцитов в периферической крови здоровых людей и больных первичным ревмокардитом ($M \pm m$) в процентах по отношению к общему количеству лимфоцитов.

Изменения в обмене кортизола в лимфоцитах менее отчетливы. Четкое снижение интенсивности метаболизма этого гормона выявлено только у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы.

В группу больных с острыми гнойными воспалениями вошли больные с перитонзиллярным абсцессом, острой фолликулярной ангиной, острым аппендицитом, фурункулом носа и носогубной складки и острым гнойным воспалением среднего уха. Эти больные были обследованы совместно с Н. М. Маликовым.

Анализ результатов показывает, что имеют место как некоторые общие изменения, характерные для всех острых гнойных процессов, так и особенности, характерные для каждого из них.

Общие изменения выявлены в системе Т-лимфоцитов. К ним относятся следующие: 1) при всех заболеваниях общее количество Т-лимфоцитов находится в пределах нормы, хотя у отдельных больных при перитонзиллярном абсцессе и ангине выявлено достоверное их увеличение; 2) при всех заболеваниях имеет место абсолютное и относительное увеличение кортизолрезистентной фракции Т-лимфоцитов. На основании этих двух фактов и можно сделать вывод, что при острых гнойных воспалительных процессах происходят качественные изменения в содержании различных субпопуляций Т-лимфоцитов: увеличение кортизолрезистентных их форм и уменьшение кортизолчув-

ствительных. Общая величина Т-популяции при этом не меняется.

Особенности, отличающие одни заболевания от других, заключаются в следующем;

1) имеются воспалительные процессы (фурункулы) при которых КРПЛ и относительно, и абсолютно не отличается от нормы; 2) есть заболевание (перитонзиллярный абсцесс), при котором кортизолрезистентная популяция увеличена и относительно, и абсолютно; 3) промежуточное положение занимают ангина, аппендицит и отит, при которых имеет место абсолютное увеличение кортизолрезистентной популяции, но нет относительного увеличения; 4) при одних заболеваниях (перитонзиллярный абсцесс, ангина, аппендицит) процент Т-лимфоцитов снижен, при других (отит, фурункулы) — нормален.

Мы предполагаем, что указанные особенности связаны со степенью генерализации воспалительного процесса и его продолжительностью. При таких локальных инфекциях, как фурункулы, развивающихся, как правило, без предшествующей инфекции, как бы на фоне благополучного состояния организма, общее количество лимфоцитов и их кортизолрезистентной популяции относительно и абсолютно не отличается от нормы. Перитонзиллярный абсцесс развивается, как правило, на фоне острого или хронического тонзиллита. Следовательно, здесь имеет место предшествующая антигенная стимуляция. Перитонзиллярный абсцесс является более общим по сравнению с отитом и фурункулами инфекционным процессом, в связи с чем при этом заболевании выявляются и более выраженные изменения: увеличение общего содержания лимфоцитов, а также относительное и абсолютное увеличение КРПЛ. Промежуточное положение занимают острые фолликулярная ангина и аппендицит, при которых, очевидно, в связи с небольшой продолжительностью заболевания успевает увеличиваться абсолютное содержание КРПЛ, но в связи с ростом общего содержания лимфоцитов, не выявляется пока относительного ее увеличения.

Интересны изменения в относительном содержании Т-лимфоцитов. В тех случаях когда общее содержание лимфоцитов не превышает нормы (отит, фурункулы), содержание Т-лимфоцитов также не выходит за пределы нормальных колебаний. При ангине, перитонзиллярном абсцессе и аппендиците наряду с увеличением общего содержания лимфоцитов имеется достоверное снижение процентного содержания Т-лимфоцитов, так что абсолютное их количество не выходит за пределы нормальных колебаний.

Мы обнаружили также и некоторые изменения в КРПЛ при соматических заболеваниях. При язвенной болезни ее содержание немного, но достоверно увеличивалось, а при гипертонической болезни — снижалось. Это свидетельствует о том, что противоположные изменения тонуса парасимпатического и симпатического отделов нервной системы, которые отмечаются у этих больных, через соответствующие холин- и адренергические рецепторы на лимфоцитах влияют на устойчивость этих клеток к кортизолу.

В эксперименте КРПЛ и метаболизм кортизола в лимфоцитах исследовали при белковой сенсibilизации и экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) у морских свинок и адъювантном артрите у крыс. У исследованных животных лимфоциты выделяли из периферических лимфатических желез¹.

Результаты этих исследований при белковой сенсibilизации у морских свинок представлены в табл. 29.

Таблица 29
Влияние различных концентраций кортизола на выживаемость лимфоцитов и метаболизм этого гормона в лимфоцитах интактных и сенсibilизированных морских свинок ($M \pm m$)

Группа и число животных	Выживаемость лимфоцитов, %		Метаболизм кортизола, мкг на 10^7 лимфоцитов	
	$0,552 \times 10^{-6}$ М	$2,76 \times 10^{-6}$ М	$0,552 \times 10^{-6}$ М	$2,76 \times 10^{-6}$ М
Интактные (32)	$73,2 \pm 1,60$	$57,3 \pm 1,74$	$0,401 \pm 0,017$	$0,931 \pm 0,040$
Сенсibilизированные:				
6 дней (6)	$67,9 \pm 4,24$ $p > 0,05$	$49,5 \pm 3,43$ $p > 0,05$	$0,178 \pm 0,024$ $p < 0,001$	$0,422 \pm 0,089$ $p < 0,001$
17—30 дней (6)	$82,7 \pm 2,74$ $p < 0,01$	$71,0 \pm 2,93$ $p < 0,01$	$0,121 \pm 0,020$ $p < 0,001$	$0,375 \pm 0,045$ $p < 0,001$
60 дней (6)	$74,0 \pm 3,44$ $p > 0,05$	$60,3 \pm 4,64$ $p > 0,05$	$0,206 \pm 0,029$ $p < 0,001$	$0,588 \pm 0,049$ $p < 0,001$
90 дней (6)	$77,05 \pm 2,15$ $p > 0,05$	$54,9 \pm 3,97$ $p > 0,05$	$0,347 \pm 0,045$ $p > 0,05$	$1,077 \pm 0,140$ $p > 0,05$

Как видно из табл. 29, на 6-й день сенсibilизации выживаемость клеток не отличается от контроля, хотя интенсивность метаболизма кортизола в лимфоцитах уже достоверно снижена.

¹ В этой работе принимали участие Д. С. Донадзе, Е. Э. Арутюнова, А. В. Леонтьев.

На 17—30-й день увеличивается КРПЛ, что также сопровождается достоверным снижением интенсивности метаболизма кортизола. К 60-му дню сенсibilизации величина КРПЛ восстанавливается до нормы, тогда как интенсивность метаболизма кортизола остается еще сниженной и нормализуется только к 90-му дню.

В процессе воспроизведения ЭАЭ у морских свинок (табл. 30) на 6-й день после введения энцефалогенной смеси выживаемость лимфоцитов не отличается от контроля, хотя интенсивность метаболизма уже достоверно снижается. В период развития парезов и параличей значительно увеличивается КРПЛ, что также сопровождается достоверным снижением интенсивности метаболизма кортизола.

Таблица 30
Влияние различных концентраций кортизола на выживаемость лимфоцитов и метаболизм этого гормона в лимфоцитах морских свинок с ЭАЭ по сравнению с контрольными ($M \pm m$)

Группа и число животных	Выживаемость лимфоцитов		Метаболизм кортизола, мкг на 10 млн. лимфоцитов	
	$0,552 \times 10^{-6}$ М	$2,76 \times 10^{-6}$ М	$0,552 \times 10^{-6}$ М	$2,76 \times 10^{-6}$ М
Интактные (32)	$73,2 \pm 1,60$	$57,3 \pm 1,74$	$0,401 \pm 0,017$	$0,931 \pm 0,040$
На 6-й день после введения энцефалогенной смеси (6)	$76,13 \pm 2,7$ $p > 0,05$	$54,38 \pm 3,71$ $p > 0,05$	$0,145 \pm 0,020$ $p < 0,001$	$0,439 \pm 0,041$ $p < 0,001$
На 2—3-й день появления парезов и параличей (11)	$95,5 \pm 1,22$ $p < 0,001$	$86,3 \pm 1,56$ $p < 0,001$	$0,244 \pm 0,049$ $p < 0,01$	$0,515 \pm 0,03$ $p < 0,001$
На 17—30-й день после введения полного стимулятора (7)	$92,5 \pm 1,43$ $p < 0,001$	$78,3 \pm 1,26$ $p < 0,001$	$0,115 \pm 0,007$ $p < 0,001$	$0,601 \pm 0,08$ $p < 0,001$

При адьювантном артрите у крыс также обнаружено увеличение КРПЛ, которое выявлялось с 6-го дня после введения полного стимулятора и сохранялось на протяжении 3 мес наблюдения. Одновременно снижалась интенсивность метаболизма кортизола.

Обсуждение. Возникает закономерный вопрос — насколько увеличение КРПЛ отражает процессы, происходящие в иммунной системе, и не связано ли это с разрушением кортизолчувствительных лимфоцитов в организме под влиянием эндогенных кортикостероидов, концентрация которых может увеличи-

ваться при различных стрессовых ситуациях? Анализ имеющегося материала показывает следующее:

1) при белковой сенсibilизации и особенно при введении полного стимулятора у морских свинок увеличивается КРПЛ, однако при этом концентрация 11-ОКС в плазме крови не отличается от таковой у контрольных животных (Пыцкий В. И., 1968). Следовательно, возможность разрушения кортизолчувствительной популяции лимфоцитов, которая могла бы привести к относительному преобладанию кортизолрезистентной популяции лимфоцитов, здесь не играет роли;

2) во многих случаях наблюдается не только относительное увеличение КРПЛ, но и абсолютное;

3) при сопоставлении у больных вирусным гепатитом величины КРПЛ и концентрации кортикостероидов в крови (общие 11-ОКС, свободные и связанные) не найдено какой-либо корреляции (Змызгова А. В. и др., 1977).

Это дает основание сделать вывод о том, что увеличение КРПЛ является самостоятельным процессом, связанным с активацией иммунных механизмов.

Вместе с тем нельзя полностью отрицать влияние эндогенных кортикостероидов. Значительное увеличение их концентрации может оказывать определенное влияние на величину КРПЛ. Это следует из наших опытов с ЭАЭ на морских свинках (см. табл. 30). У морских свинок в период клинического проявления ЭАЭ КРПЛ была выше, чем у морских свинок, получивших только полный стимулятор. По нашим данным (Пыцкий В. И., 1967), развитие ЭАЭ сопровождается резким увеличением содержания в крови 11-ОКС, что очевидно, оказывает влияние на чувствительную популяцию лимфоцитов.

* * *

Таким образом, как в клинике, так и в эксперименте различные процессы, связанные со стимуляцией иммунных механизмов, сопровождаются увеличением КРПЛ. Это увеличение определяется в рециркулирующем пуле лимфоцитов в периферической крови людей, и в лимфатических узлах подопытных животных. Вместе с тем, полученные результаты свидетельствуют о том, что степень увеличения КРПЛ различна и зависит от многих факторов, в том числе от вида активированных иммунных механизмов, степени и продолжительности их активации. Одновременно происходят изменения в системе Т-лимфоцитов, которые выражаются в перераспределении между ее субпопуляциями в сторону накопления кортизолрезистентных форм Т-клеток.

Развитие сенсibilизации сопровождается снижением интенсивности метаболизма кортизола в лимфоцитах лимфатических узлов морских свинок и крыс. Аналогичные изменения свойств лимфоцитов периферической крови людей выявляются отчетливо только при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы.

Определена величина кортизолрезистентной популяции лимфоцитов периферической крови людей и ее фракция, относящаяся к Т-лимфоцитам. Показана неубедительность концепции Н. Сламана о делении животных на кортикостероидчувствительные и кортикостероидрезистентные виды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Змызгова А. В., Пыцкий В. И., Маликов Н. М., Сирина Л. К. Кинетика и некоторые свойства кортизолрезистентной популяции лимфоцитов периферической крови больных вирусным гепатитом. — В кн.: Тезисы доклад. V Всесоюзной конференции по клин. биохимии, морфологии и иммунологии инф. болезней. Рига, 18—20 октября 1977 г. — Рига: Изд. МЗ СССР, 1977, с. 216—217.

Леонтьев А. В. Анализ действия некоторых кортикостероидов на лимфоциты периферической крови больных бронхиальной астмой и крыс с адьювантной болезнью. — Дис. канд. М., 1978, 199 с.

Маликов Н. Кинетика и некоторые свойства кортизолрезистентной популяции лимфоцитов периферической крови больных с острыми воспалительными, инфекционными и инфекционно-аллергическими заболеваниями. Дис. канд. М., 1978, 206 с.

Пыцкий В. И. Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы и связывание белком плазмы крови гидрокортизона в процессе развития экспериментального аллергического энцефаломиелимита у морских свинок. — Вестн. АМН СССР, 1967, № 2, с. 86—89.

Baxter G. D. Glucocorticoid hormone action. — Pharmac. — Ther., 1976, v. 2, p. 605—659.

Cowling D. C., Quaglino D. Effect of some antigens on leucocyte cultures. — J. Path. Bact., 1965, v. 89, p. 63—68.

Claman H. N. Corticosteroids and Lymphoid cells. — New Engl. J. Med., 1972, v. 287, p. 388—392.

Claman H. N. How corticosteroids work. — J. Allergy, 1975, v. 55, p. 145—151.

Claman H. N., Moorhead G. W., Benner W. H. Corticosteroids and lymphoid cells in vitro. I. Hydrocortisone lysis of human, guinea pig, and mouse thymus cells. — J. Lab. clin. Med., 1971, v. 78, p. 499—507.

Schrek R. Cytotoxicity of adrenal cortex hormones on normal and malignant lymphocytes of man and rat. — Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1961, v. 108, p. 328—332.

ПРЕДАСТМА И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ДИАГНОСТИКА)

Г. Б. Федосеев (Ленинград)

В 1969 г. А. Д. Адо и П. К. Булатов в классификацию бронхиальной астмы включили состояние, которое они назвали предастмой. Это состояние предшествует возникновению бронхиальной астмы и характеризуется угрозой ее возникновения.

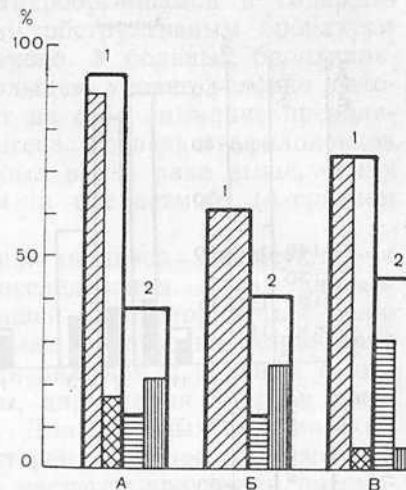
Изучение предастмы важно для практического здравоохранения, так как открывает реальные перспективы для выявления лиц, находящихся под угрозой возникновения бронхиальной астмы, и профилактики этого заболевания.

За последние 5 лет мы наблюдали за 251 больным предастмой, из которых 84 человека находились под наблюдением повторно на протяжении нескольких лет. У всех наблюдавшихся нами больных предастма формировалась как инфекционно-аллергический процесс на фоне хронического обструктивного бронхита. Наши данные подтвердили реальность угрозы возникновения бронхиальной астмы у больных предастмой. У 14 из 84 больных (16,7%) за время наблюдения предастма перешла в бронхиальную астму, что проявилось в возникновении типичных для бронхиальной астмы приступов удушья.

Диагностика инфекционно-аллергической формы предастмы у больных хроническим обструктивным бронхитом основана на симптомокомплексе, включающем клинические и лабораторные признаки.

Одним из главных клинических признаков является изменение характера кашля, который у больных хроническим бронхитом в состоянии предастмы становится приступообразным. Приступы кашля начинают появляться при контакте с каким-либо запахом, при смене температуры окружающего воздуха, после физической нагрузки, в ночное время и от других причин. Иногда эти приступы сопровождаются ощущением недостатка воздуха. Типичным для больных предастмой является сочетание хронического обструктивного бронхита с такими аллергическими заболеваниями, как вазомоторный ринит, крапивница, отек Квинке, мигрень. Эти аллергические заболевания встречаются у больных предастмой в 8 раз чаще, чем у больных хрониче-

Рис. 42. Частота выделения (в процентах) патогенных (1) и условно патогенных (2) микроорганизмов из бронхиального содержимого больных с обострением хронического бронхита (А), предастмы (Б) и инфекционно-аллергической бронхиальной астмы легкого течения (В). Косой штриховкой показана частота высева *Dipl. pneumoniae*, штриховкой в клеточку — *H. influenzae*, горизонтальной штриховкой — *Staph. aureus*, вертикальной — грамотрицательных бактерий.

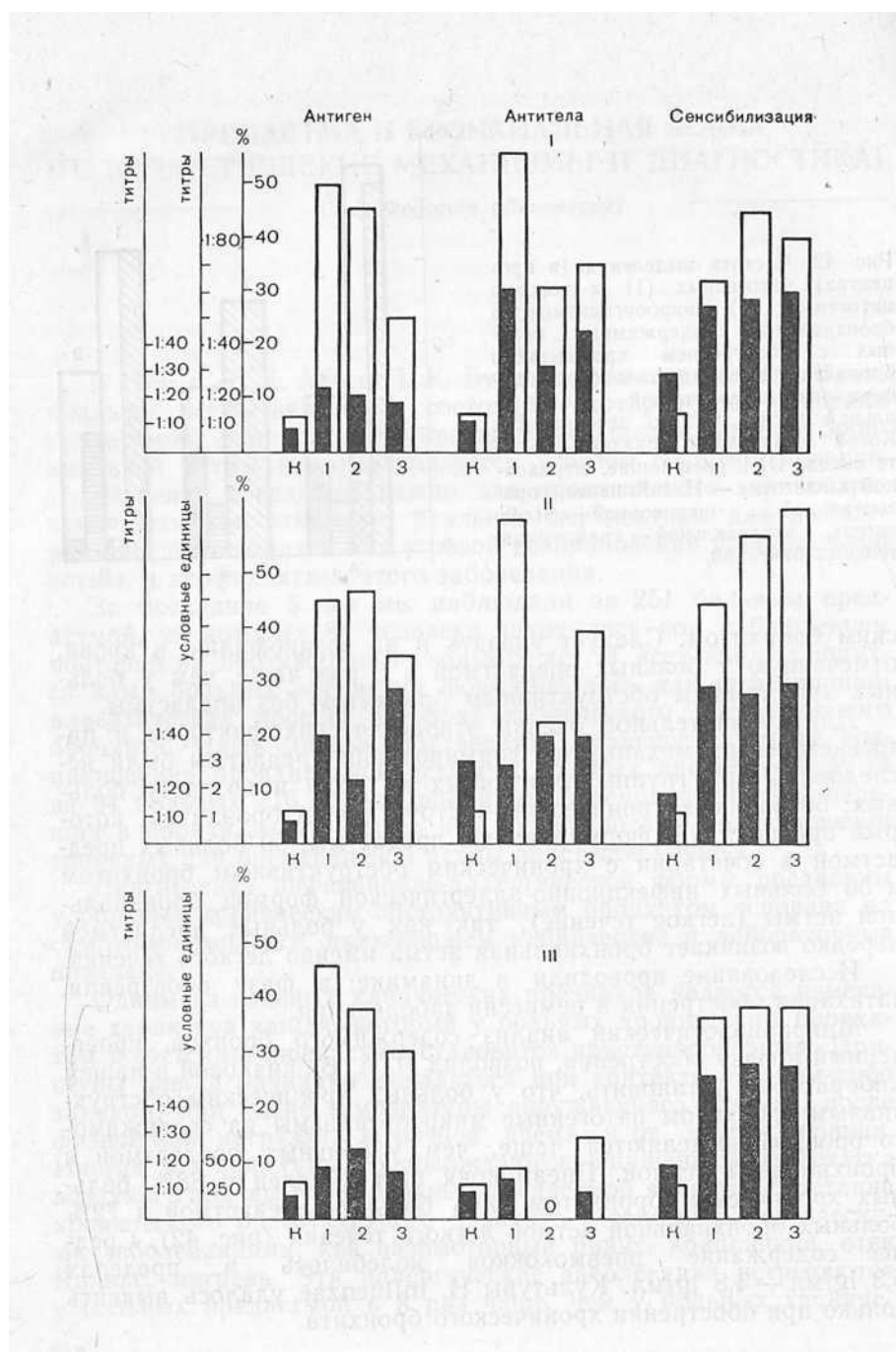


ским бронхитом. Следует указать и на эозинофилию в крови, отмеченную у больных предастмой в 5 раз чаще, чем у больных хроническим обструктивным бронхитом без предастмы.

Для сравнительной оценки этиологических факторов и патогенетических механизмов формирования предастмы были исследованы три группы идентичных по полу и возрасту больных: 50 больных хроническим обструктивным бронхитом, который предшествует формированию предастмы; 50 больных предастмой в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и 50 больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы (легкое течение), так как у больных предастмой нередко возникает бронхиальная астма именно легкого течения.

Исследование проводили в динамике: в фазу обострения, затихания обострения и ремиссии заболевания.

Микробиологический анализ содержимого бронхов, проведенный в фазу обострения, позволил Л. А. Вишняковой в нашей лаборатории установить, что у больных хроническим обструктивным бронхитом патогенные микроорганизмы из содержимого бронхов выделяются чаще, чем у больных предастмой и бронхиальной астмой. Пневмококк был выделен у 88% больных хроническим бронхитом, 60% больных предастмой и 72% больных бронхиальной астмой легкого течения (рис. 42). Среднее содержание пневмококков колебалось в пределах 5,3 lg/мл — 4,8 lg/мл. Культуры *H. influenzae* удалось выявить только при обострении хронического бронхита.



Группа условно патогенных микроорганизмов в содержимом бронхов больных хроническим обструктивным бронхитом и предастмой представлена одинаково. У больных бронхиальной астмой при незначительно большем уровне условно патогенных микроорганизмов обращает на себя внимание преобладание среди этой группы *Staph. aureus*. Уровень стафилококков у больных бронхиальной астмой был в $2\frac{1}{2}$ раза выше, чем у больных хроническим бронхитом и предастмой (в среднем 4,0 lg/мл).

Результаты микробиологических анализов согласуются с данными иммунологического исследования. По данным И. В. Походзей, полученным в нашей лаборатории, для больных хроническим бронхитом в фазе обострения характерна более частая и в более высоких титрах, чем у больных с легким течением бронхиальной астмы, циркуляция в крови пневмококкового антигена (рис. 43). Для больных хроническим обструктивным бронхитом характерен и более выраженный гуморальный иммунный ответ. По частоте циркуляции пневмококкового антигена данные, полученные при обследовании больных предастмой, приближаются к результатам обследования больных хроническим бронхитом. Однако гуморальный иммунный ответ на пневмококк у больных значительно слабее, в то время как сенсibilизация пневмококком у больных предастмой выражена больше, чем у больных хроническим обструктивным бронхитом.

Стафилококковый антиген циркулирует в крови у больных предастмой и хроническим обструктивным бронхитом в одинаковом числе случаев. Несколько реже, однако в более высоких титрах, он встречается у больных бронхиальной астмой легкого течения. Гуморальный иммунный ответ наблюдается чаще у больных хроническим бронхитом, чем у больных бронхиальной астмой. Для больных предастмой и бронхиальной астмой легкого течения характерно выраженное состояние сенсibilизации стафилококком при циркуляции соответствующих гуморальных антител только у половины больных.

Стрептококковый антиген наиболее часто циркулирует в крови больных хроническим обструктивным бронхитом, реже у

Рис. 43. Циркуляция антигенов, сенсibilизация и гуморальный иммунитет к некоторым микроорганизмам (I — пневмококкам, II — стафилококкам, III — стрептококкам) у больных хроническим бронхитом (1), предастмой (2) и бронхиальной астмой (3) легкого течения по сравнению со здоровыми донорами (K). Интенсивность реакции обозначена черными, а частота положительных реакций — светлыми столбиками. По левой вертикали — титры антигена, по средней — титры антител, по правой — частота сенсibilизации.

больных предастмой и бронхиальной астмой легкого течения. При этом гуморальный иммунный ответ выражен слабо, а у больных предастмой вообще отсутствует. Состояние сенсibilизации к стрептококку определяется примерно в одинаковом числе случаев во всех анализируемых группах больных.

Таким образом, в отношении пневмококка и стафилококка у больных предастмой и бронхиальной астмой по сравнению с больными хроническим бронхитом более выражена сенсibilизация и слабее развиты гуморальные защитные механизмы.

Учитывая сложное взаимное влияние биологически активных веществ, их отношение к воспалительным и аллергическим процессам, а также возможность некоторых из них вызывать и устранять бронхоспазм, представлялось важным изучить уровень некоторых биологически активных веществ у больных хроническим обструктивным бронхитом, предастмой и бронхиальной астмой (легкое течение).

Как показал анализ предварительных данных, полученных совместно с Н. В. Сыромятниковой, имеются общие изменения биохимических показателей у больных исследованных нами клинических групп в фазе обострения. Это касается высоких величин содержания адреналиноподобных веществ, гистамина, тромбоцитарного и общего серотонина, активации кининовой системы по убыли предшественника брадикинина — кининогена. При сравнении этих результатов с соответствующими данными у здоровых людей выявляются наиболее лабильные, подвижные изменения в содержании адреналиноподобных веществ, серотонина тромбоцитов, ацетилхолина, кининогена, и более устойчивые показатели содержания — свободной фракции серотонина, антитриптической активности.

Общее представление о характере сдвигов соотношения между биологически активными веществами свидетельствует о неуравновешенности систем серотонина, кининовой, гистамина, катехоламинов, что говорит о возможном участии этих биологически активных веществ в формировании болезни.

Основные патофизиологические и клинические изменения у больных предастмой и бронхиальной астмой связаны с нарушением функции легких и, особенно, бронхов. Функциональное состояние легких и бронхов было изучено в динамике совместно с З. Я. Дегтяревой у 251 больного предастмой, 150 больных хроническим обструктивным бронхитом и 150 больных бронхиальной астмой с легким течением. Было установлено, что для больных предастмой характерны преимущественно обструктивные изменения (у 69,7% больных). Преимущественно рестриктивные изменения имелись только у одного больного

(0,4%). Нарушения смешанного характера, при которых рестриктивный и обструктивный компоненты были равнозначны или имелось незначительное преобладание одного из них, отмечены у 11,15% больных. Не выявлены нарушения функции внешнего дыхания у 18,74% больных предастмой. Обструктивные изменения у больных предастмой выражены так же, как и у больных хроническим обструктивным бронхитом, и несколько меньше, чем у больных с легким течением бронхиальной астмы.

Обструктивный компонент нарушений у больных предастмой представлен в значительной степени бронхоспазмом, который был обнаружен по реакции на ингаляцию эуспирана у 69,02% больных, и у 44,2% больных определен умеренный бронхоспазм. Следует отметить, что бронхоспазм чаще выявлялся у больных предастмой, чем у больных обструктивным бронхитом. Кроме того, у больных предастмой отмечена большая степень снижения бронхиального сопротивления после ингаляции эуспирана.

В процессе лечения и наступления ремиссии наибольший эффект в отношении снижения бронхиального сопротивления получен у больных предастмой, наименьший — у больных хроническим обструктивным бронхитом. Это различие обусловлено, вероятно, тем, что у больных предастмой преобладают функциональные, а у больных хроническим обструктивным бронхитом — органические изменения.

У 11% больных предастмой обструктивный компонент обусловлен в основном нарушением проходимости мелких бронхов. Об этом мы судили по сочетанию увеличенного остаточного объема легких с нормальными показателями проходимости бронхов.

Перераспределение легочных объемов в структуре общей емкости легких, обусловленное обструктивными нарушениями, было наиболее значительным у больных хроническим обструктивным бронхитом как в фазу обострения, так и в фазу ремиссии.

Невентилируемая зона у больных предастмой оказалась довольно значительной; она превышала нормальные величины на 21,4% в фазу обострения и на 15,2% в фазу ремиссии.

Наибольшие изменения показателей, характеризующих равномерность вентиляции и отношение вентиляции к кровотоку, имелись у больных хроническим обструктивным бронхитом, наименьшие — у больных предастмой. Больные с легким течением бронхиальной астмы занимают по степени нарушения этих показателей промежуточное положение.

Комплексное исследование больных инфекционно-аллергической формой предастмы и больных сравнимых групп (хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая форма, легкое течение) позволяет сделать следующие выводы.

1. Имеются клинические, лабораторные и инструментальные признаки угрозы (факторы риска) возникновения бронхиальной астмы, которые позволяют больным поставить диагноз предастмы.

2. Часть больных с признаками угрозы (факторами риска) возникновения бронхиальной астмы (предастмой) заболевают бронхиальной астмой.

3. Имеются различия в патогенезе хронического обструктивного бронхита, предастмы и бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адо А. Д., Булатов П. К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. — М., 1969.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

L. Jager (ГДР)

По мере расширения знаний о заболевании менялась соответственно и их диагностика. На раннем этапе развития заболевания определяются более или менее характерные жалобы и симптомы (синдром) заболевания. В более поздней стадии заболевания главным является выявление функциональных и морфологических изменений. Оптимальное положение создается тогда, когда одновременно учитываются важнейшие этиологические и патогенетические механизмы. Это же относится и к диагностике бронхиальной астмы. Описание синдромов существовало уже в древности. Функциональное направление в диагностике стало возможным с развитием адекватных методов исследования функционального состояния легких, позволяющих оценить состояние бронхоспазма (жизненная емкость, емкость выдоха за 1 с, сопротивление выдоху), а затем применить фармакодиагностические тесты, которые расширяют возможности диагностики (ацетилхолин, гистамин). С учетом этого нами в 1962 г. были предложены методы диагностики (American Thoracic Society, 1962), которые широко распространены и сегодня.

Бронхиальная астма — это заболевание, характеризующееся повышенной чувствительностью трахей и бронхов к различным раздражениям и выражающееся усиленным спазмом дыхательных путей на различные раздражители, сила которого меняется спонтанно или в зависимости от терапии. При определении бронхиальной астмы с этих позиций разногласий среди исследователей почти не было. С развитием этиологического и патогенетического направления в диагностике это определение перестало удовлетворять. Первая попытка классификации, имеющая всеобщее значение, была сделана F. Rackemann (1918), который различал бронхиальную астму «экзогенного происхождения» и «эндогенного происхождения». Неоспоримая заслуга этого автора состоит в том, что он впервые высказал мысль о гетерогенности синдрома бронхиальной астмы. Но в дальнейшем это оказалось верным лишь отчасти. Такое пред-

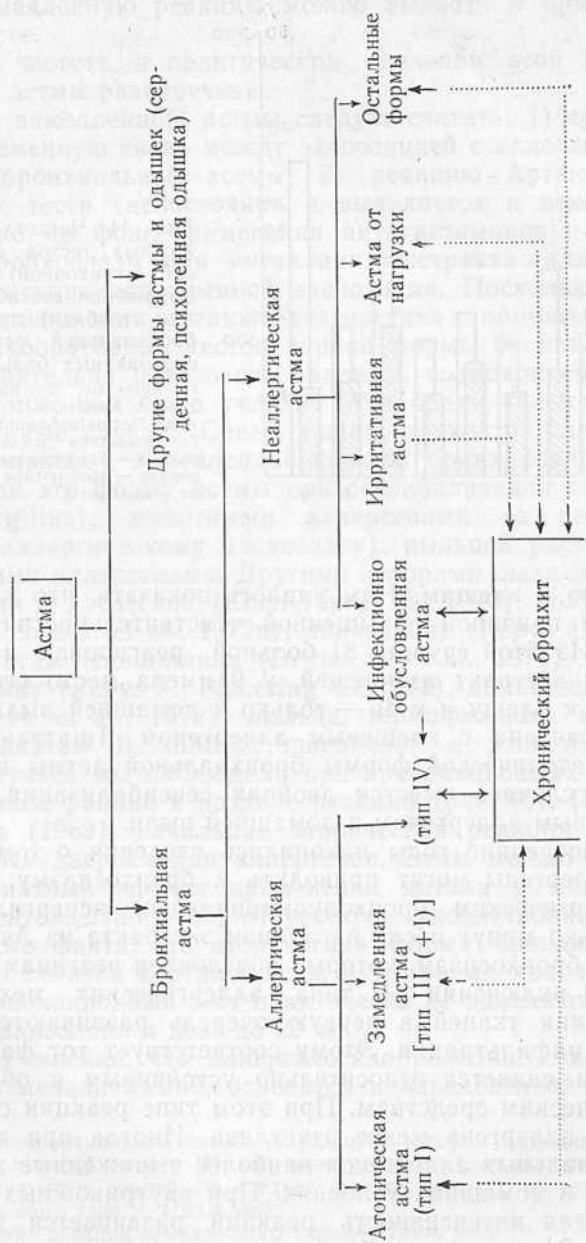
ставление существовало около 40 лет. В 60-х годах в связи с достижениями в развитии аллергологии возобновились попытки создать новую классификацию бронхиальной астмы. С одной стороны, была выделена бронхиальная астма экзогенного типа, связанная с реакиновой сенсibilизацией (атопическая астма). С другой стороны, стала значительно яснее роль инфекции в патогенезе бронхиальной астмы. Предложения А. Д. Адо и П. К. Булатова (1968) способствовали дальнейшему развитию классификации. Они предложили разделять бронхиальную астму на две формы: инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую (атопическую). В каждой из форм были выделены клинические стадии течения бронхиальной астмы. В дальнейшем оказалось, что, кроме реакиновой сенсibilизации, могут иметь место и другие иммунологические и неиммунологические механизмы сенсibilизации. Современные представления о бронхиальной астме систематизированы и представлены на схеме 3. Можно сказать, что бронхиальная астма — это полиэтиологический синдром.

Наши исследования были сконцентрированы на выявлении механизмов аллергической бронхиальной астмы и на роли инфекции в ее патогенезе. Наряду с изучением анамнеза мы ставили внутрикожные пробы с имеющимися в продаже или специально приготовленными аллергенами. На втором этапе ставили провокационные ингаляционные тесты для выявления этиологических факторов. Для диагностики неатопической сенсibilизации, кроме внутрикожных и провокационных тестов использовали реакции преципитации в геле.

Критериями атопической астмы являются: 1) типичный приступ бронхиальной астмы, возникающий в определенное время после контакта с аллергеном; 2) появление ранней уртикарной реакции через 20 мин после внутрикожной пробы; 3) определение состояния сенсibilизации, как причины астмы, с помощью ингаляции соответствующих аллергенов (уменьшение емкости выдоха за 1 с более чем на 15% или увеличение сопротивления выдоху более чем на 20 мм вод. ст./л·с⁻¹).

При строгом учете перечисленных критериев у 29% больных бронхиальной астмой были выявлены в первую очередь атопические механизмы. На первом месте стоят классические ингаляционные аллергены (домашняя пыль, грибы, перо, чешуйки эпидермиса животных и пыльца растений). Пищевые аллергены играют меньшую роль и выявлены в 7% случаев (рис. 44). Эти данные почти полностью соответствуют результатам, полученным А. Д. Адо и соавт. (1976). В группе больных, чувствительных к домашней пыли, мы выявляли сенсibil-

Схема 3
Формы бронхиальной астмы и их отношение к хроническому бронхиту



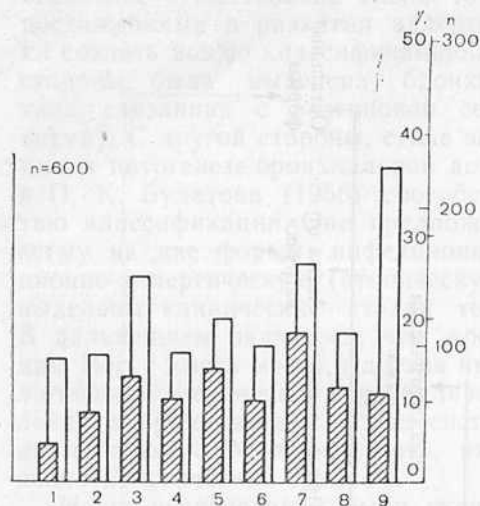


Рис. 44. Частота положительных кожных тестов (столбики с косой штриховкой) и клинического выражения сенсibilизации (светлые столбики) при аллергической бронхиальной астме у 600 обследованных больных. Аллергены: 1 — пищевые, 2 — пыльцевые, 3 — эпидермис животных, 4 — перо, 5 — клещи вида *Dermatophagoides*, 6 — грибковые, 7 — домашняя пыль, 8 — промышленные, 9 — бактериальные. По вертикали справа — абсолютное количество, слева — проценты.

лизацию к клещам. Нам удалось показать, что клещ является важной причиной повышенной чувствительности к домашней пыли. Из этой группы 81 больной реагировал на домашнюю пыль и экстракт из клещей, у 9 имела место сенсibilизация только к клещу и у 46 — только к домашней пыли, которая не была связана с клещевым аллергеном. Тщательные исследования атопической формы бронхиальной астмы показали, что в 45% случаев имеется двойная сенсibilизация, например к пыльцевым аллергенам и домашней пыли.

В последние годы накопились сведения о том, что и другие аллергены могут приводить к бронхоспазму: у пациентов с аллергическим бронхопульмональным аспергиллезом через несколько минут после ингаляции экстракта из *Aspergillus* возникает бронхоспазм, который обусловлен реакциями.

При включении III типа аллергических механизмов повреждения тканей в первую очередь развиваются гиперемия, отек и инфильтрация. Этому соответствует тот факт, что бронхоспазм является относительно устойчивым к обычным бронхолитическим средствам. При этом типе реакции связь с экспозицией аллергена менее отчетлива. Иногда при действии профессиональных аллергенов наиболее выраженные жалобы появляются в домашних условиях. При внутрикожных пробах максимальная интенсивность реакций развивается только через 4—6 ч. В этом случае более надежна реакция преципитации in

vitro. Эту замедленную реакцию можно выявить и при ингаляционном тесте.

Мнения о частоте и практическом значении этой формы бронхиальной астмы разноречивы.

Критерием замедленной¹ астмы следует считать: 1) соответствующую временную связь между экспозицией с аллергеном и проявлением бронхиальной астмы; 2) реакцию Артюса при внутрикожном тесте (непостоянна и выявляется в некоторых случаях только на фоне применения антигистаминов); 3) замедленный бронхоспазм при ингаляции экстракта аллергена или после имитации естественной экспозиции. Поскольку клиническая идентификация, а также диагностика с помощью кожных проб и лабораторных тестов данной формы бронхиальной астмы затруднительна и не очень надежна, возможно, что она встречается чаще, чем было указано. Мы брали только абсолютно доказанные случаи. Среди наших пациентов выявлено только 5% больных с замедленной формой бронхиальной астмы. Мы нашли эту форму астмы при сенсibilизации спорами гриба (*Aspergillus*), животными аллергенами (с нечетким переходом к аллергическому альвеолиту), пылью растений и промышленными аллергенами. Другими авторами была описана сенсibilизация к древесине (Chen-Yeung M., 1973), толуен-диизоционату (Pepys J. et al., 1972a), пиперазину (Pepys J. et al., 1972b), дериватам пенициллина (Devies R. et al., 1974), аминоксилэтаноламину (Pepys J., Pickering C., 1972), домашней пыли (Booij-Noord H. et al., 1972), пыльце, термофильным актиномицетам, дериватам *B. subtilis*, пшеничной и ржаной муке. В 12 из 19 случаев мы наблюдали при провокационных тестах комбинированные ранние и поздние реакции (рис. 45). По данным J. Pepys (1969), начальная атопическая реакция играет роль «открытых дверей» для аллергенов. Этим можно объяснить благоприятный эффект применения интала у многочисленных пациентов. Напротив, отсутствует удовлетворительное объяснение того факта, что атопическая форма бронхиальной астмы хорошо лечится кортикостероидами, в то время как кожная реакция и провокационный тест практически не изменяются под влиянием преднизолона в дозе до 20 мг.

Существует мнение, что аллергические реакции, связанные с клеточными механизмами², относятся к определенной форме

¹ Эту форму бронхиальной астмы, названную автором замедленной, в основе развития которой лежит III тип аллергических (иммунологических) механизмов повреждения тканей, не следует отождествлять с аллергической реакцией замедленного типа. — *Прим. ред.*

² Аллергические реакции замедленного типа. — *Прим. ред.*

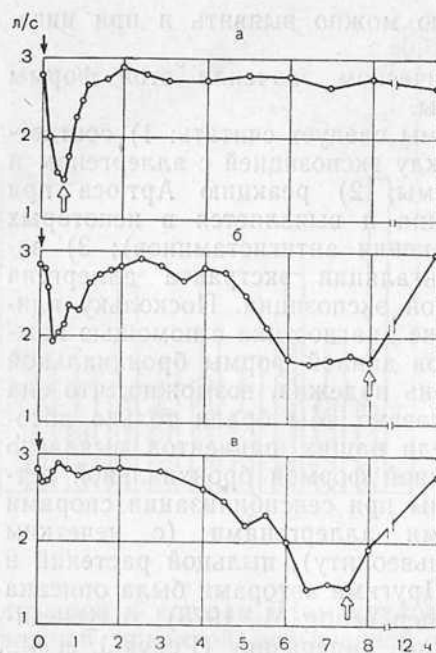


Рис. 45. Результаты провокационных (ингаляционных) тестов у больных бронхиальной астмой:

а — реакция немедленного типа на пылевой аллерген; б — комбинированная реакция на *Aspergillus*; в — замедленная реакция на домашнюю пыль. Черная стрелка — введение аллергена, светлая — введение бронхолитического средства — изопреналина. По оси ординат — форсированная жизненная емкость легких в литрах за 1 с; по оси абсцисс — время.

астмы. Эти аллергические реакции и проявляются при контакте сенсibilизированных Т-лимфоцитов с соответствующими антигенами. Вследствие этого высвобождаются многочисленные биологически активные вещества — лимфокины, которые активизируют в первую очередь макрофаги и обладают цитотоксическим эффектом. В первую очередь при этом протрагированном процессе отмечается инфильтрация незернистыми лейкоцитами и повреждение клеток. При внутрикожном тесте происходит инфильтрация, достигающая своего максимума через 24—48 ч. Аналогичную реакцию после ингаляционной провокационной пробы уловить невозможно из-за спонтанных астматических расстройств дыхания, в результате чего эта проба оказывается непригодной. Однако есть указания на то, что этот путь сенсibilизации также имеет патогенетическое значение, особенно при сенсibilизации инфекционными возбудителями и низкомолекулярными ингаляционными аллергенами, так называемыми гаптенами. Особую роль играет он при профессиональной сенсibilизации. Однако это проявляется не в виде типичной астмы, а астмоидного бронхита с бронхоспазмами различной степени выраженности, которые продолжаются от часа до суток.

Среди наших пациентов этот механизм имел место в 3% случаев и в первую очередь при сенсibilизации низкомолекулярными соединениями (гаптенами).

Отдельно необходимо рассмотреть взаимосвязи между бронхиальной астмой и инфекцией. Клиницисту понятны эти тесные взаимоотношения. В некоторых случаях провести точную дифференцировку между бронхиальной астмой и спастическим бронхитом невозможно. Эти предположительные связи отражаются в таких названиях, как инфекционная астма, инфектастма, инфекционно-аллергическая астма, бактериально-аллергическая астма. Прежнее название «эндогенная астма» объединяет в первую очередь случаи, имеющие близкое отношение к инфекции. Под термином «инфекционно обусловленная астма» мы понимаем такие заболевания пациентов, которые характеризуются следующим: 1) первый приступ астмы во время или после инфекции верхних дыхательных путей; 2) рецидивы, тесно связанные с инфекцией; 3) видимая связь с другими экзогенными факторами не выявляется.

Для оценки бактериальной сенсibilизации проводили сравнительное обследование групп по 30 человек с atopической астмой, инфекционно обусловленной астмой и с хроническим бронхитом. Проводили внутрикожные тесты с различными возбудителями бронхита, которые изображены на рис. 46, а также с *Neisseria catarrhalis*. Результат реакции оценивали через 20 мин и 48 ч. В отличие от данных А. Д. Адо и сотрудников, мы нашли, что сенсibilизация к *Neisseria catarrhalis* отмечается сравнительно редко. Необходимо отметить, что при этом не проводилась дифференцировка различных видов возбудителя и что ограниченное число обследованных пациентов не позволяет сделать обобщающие выводы в отношении вида возбудителя. Однако мы думаем, что можно выделить следующее:

а) важнейшие возбудители бронхита приводят чаще всего к реакиновой сенсibilизации при инфекционно обусловленной астме (особенно возбудитель гриппа и пневмококки). Замечено, что чаще выявляется кожная реакция замедленного типа;

б) у пациентов с хроническим бронхитом и atopической астмой не отмечено различий в состоянии сенсibilизации.

Патогенетическое значение бактериальной сенсibilизации очевидно. Против того, что сенсibilизация обусловлена только этим механизмом, говорит тот факт, что такую сенсibilизацию смогли выявить только у 19 из 30 случаев, а клинически из этих 19 только у 9. Доказательством того, что в основе

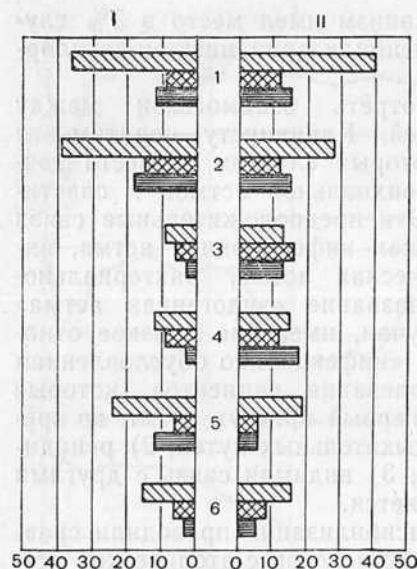


Рис. 46. Частота положительных кожных реакций немедленного (I) и замедленного (II) типов на внутрикожное введение бактериальных аллергенов больным с инфекционно-обусловленной бронхиальной астмой (столбики с косой штриховкой), атопической астмой (столбики, заштрихованные в клетку) и хроническим бронхитом (столбики с горизонтальными линиями).

Аллергены: 1 — Haemophilus influenzae, 2 — Pneumococcus, 3 — E. coli haem., 4 — Staph. aureus haem., 5 — Klebs. pneumoniae, 6 — Neisseria catarrh. По горизонтали — частота положительных кожных реакций в процентах к количеству поставленных внутрикожных тестов с данным аллергеном.

кожной реакции замедленного типа лежит участие сенсibilизированных лимфоцитов, является тест бласттрансформации (Jager L., 1973). Но окончательное выяснение патогенетического значения бактериальной сенсibilизации в настоящее время значительно затруднено. Поэтому можно предположить, что неиммунологические механизмы тоже имеют значение. На основании этого мы используем термин «инфекционно обусловленная астма» в следующих случаях: 1) сенсibilизация микробными аллергенами с I, III и IV типами реакций; 2) облегченное проникновение других аллергенов через воспаленную и разрыхленную слизистую; 3) вторичный бронхоспазм, обусловленный воспалительной реакцией, в которой не доказано ни участие иммунологических механизмов ни их отсутствие.

Эти тесные взаимосвязи инфекционно обусловленной астмы, хронического бронхита и иммунологических механизмов представлены на схеме 3. Эта форма астмы встречалась не более чем у 45% обследованных нами пациентов. Конкретные патогенетические механизмы развития астмы не играют роли с клинической точки зрения, так как при лечении таких больных необходимо прежде всего ликвидировать инфекцию.

Типичными примерами неаллергической астмы являются астма от нагрузки и ирритативная форма астмы.

В заключение необходимо представить наиболее частные комбинации форм астмы. Центральную роль при проявлении астматического синдрома играет повышенная бронхомоторная возбудимость, которую можно выявить с помощью ацетилхолинового и гистаминового тестов. Эта возбудимость может быть врожденной. Но чаще она возникает на почве хронической бронхиальной инфекции или аллергических заболеваний. Соответствующие механизмы еще не ясны. При этом могут иметь значение: 1) врожденное или приобретенное нарушение активности β -адренергических рецепторов (Szentivanyi A., 1968) — снижение интенсивности синтеза аденилциклазы, частичная блокада или продукция дефектных молекул ферментов — в результате дефекта внутриклеточной мессенджер-системы; 2) через накопление МРВ-А (Brocklehurst W., 1976) или других медиаторов, выделение которых может произойти в результате действия специфического или неспецифического раздражителя на фоне предшествующих субпороговых раздражений; 3) в результате гипертрофии гладкой мускулатуры. Из этого следует, что другие раздражители, даже психогенные факторы, могут вызывать приступ бронхоспазма, в результате чего может возникнуть астматический синдром, который невозможно дифференцировать патогенетически. Только своевременная этиологическая терапия может прервать такое течение заболевания. Но для этого необходимо не только установление диагноза астмы, но знание патогенеза ее. Многие данные свидетельствуют о том, что повышенная бронхомоторная возбудимость является центральным механизмом развития бронхиальной астмы. По вышеописанным механизмам, эта возбудимость может быть врожденной или приобретенной. Безусловно, особенно важным фактором является аллергическая реакция. Другие механизмы также могут привести к бронхиальной астме, поскольку физиологические компенсаторно-приспособительные реакции выражены недостаточно.

Следовательно, бронхиальную астму можно назвать «синдромом гиперреактивных бронхов». Во всех случаях, однако, необходимо искать фактор, через который реализуется бронхоспазм, поскольку устранение только этого фактора может способствовать эффективному лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д., Булатов П. К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. — М.: Медицина, 1969. — 179 с.
 Адо А. Д., Адрианова Н. В. Бронхиальная астма. — В кн.: Частная алергология./Под ред. А. Д. Адо. — М.: Медицина, 1976, с. 57—62.

American thoracic society committee on diagnostic standards for nontuberculous diseases. Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1962, v. 85, p. 762—766.

Booi-Noord H., de Vries K., Sluiter H. J. et al. Late bronchial obstructive reaction to experimental inhalation of house dust extract. — *Clin. Allergy*, 1972, v. 2, p. 43—51.

Burtin P. P., Buffe D., Carton J. et al. L'allergie retardée ala poussière de maison. — *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1967, v. 21, p. 8—13.

Chan-Yeung M. Maximum expiratory flow airways resistance during induced bronchoconstriction in patients with asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1973, v. 108, p. 1103—1107.

Davies R. J., Hendrick D. J., Pepys J. Asthma due to inhaled chemical agents-Ampicillin, benzyl-penicillin, 6-amino-penicillanic acid and related substances. — *Clin. Allergy*, 1974, v. 4, p. 227—230.

Fdindt M. L. H. Pulmonary diseases due to the inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzymes. — *Lancet*, 1969, v. 1, p. 1177—1179.

Jäger L. Bacterial allergic genesis of intrinsic asthma — *Allergol. Immunopathol.*, 1973, v. 1, p. 169—172.

Jäger L. Neue Aspekte der Pathophysiologie des Asthma bronchiale. — *Z. Erkr. Atmungsorgane*, 1976, Bd 144, S. 240—246.

Kerrigan A. T., Robertson D., Chalmers R. et al. — Late asthmatic reactions (LAR) in ragweed pollen sensitivity. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, v. 5, p. 95—101.

Mitchell C. A., Candevia B. Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1971, v. 104, p. 1—10.

Pepys J. Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. — Basel: Karger, 1969. — 302 p.

Pepys J., Hargraeve F. E., Long-Bottom J. L. et al. Allergic reactions of the lungs to enzymes of *Bacillus subtilis*. — *Lancet*, 1969, v. 1, p. 1181—1187.

Pepys J., Pickering C. A. C. Asthma due to inhaled chemical fumes-Aminoethyl ethanolamine in aluminium soldering flux. — *Clin. Allergy*, 1972, v. 2, p. 197—204.

Pepys J., Pickering C. A. C., Breslin A. B. X. et al. Asthma due to inhaled chemical agents-Tolylene diisocyanate. — *Clin. Allergy.*, 1972, v. 3, p. 225—229.

Pepys J., Prickering C. A. C., London H. W. G. Asthma due to inhaled chemical agents-Piperazine hydrochloride. — *Clin. Allergy*, 1972, v. 2, p. 189—194.

Rackemann F. M. A clinical study of 150 cases of asthma. — *Arch. Intern. Med.*, 1918, v. 22, p. 517—521.

Robertson D. G., Kerrigan A. T., Hargraeve F. E. et al. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, v. 54, p. 244—249.

Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atropic abnormality in bronchial asthma. — *J. Allergy*, 1968, v. 42, p. 203—208.

АЛЛЕРГИЯ НА ДОМАШНЮЮ ПЫЛЬ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

B. Romanski (ПНР)

Атопическая форма бронхиальной астмы чаще всего проявляется уже в раннем детстве, ей предшествуют симптомы так называемого экссудативного диатеза. В более старшем возрасте эта форма часто сочетается с другими проявлениями аллергии, особенно с приступообразным насморком, крапивницей и отеком Квинке.

В первые годы жизни причиной приступов является прежде всего питание, в дальнейшем — вдыхаемые аллергены, наиболее важными и распространенными из которых во всем мире являются: домашняя пыль, споры плесневых грибов, развивающихся внутри домов, пыльца растений, перья, эпидермис и шерсть животных. Экстракты из упомянутых аллергенов, введенные в кожу больных, вызывают немедленную реакцию, выражающуюся в покраснении и отеке. Общий уровень IgE в сыворотке крови больных атопической формой астмы обычно повышен. С помощью радиоизотопного метода РАСТ можно выявить также наличие характерных антител (IgE), направленных против определенных аллергенов (Wide L., 1973; Torsten L., Berg J., 1974).

Аллергия на домашнюю пыль у больных атопической формой астмы может проявиться в различные периоды жизни, часто в раннем детстве, исключительно редко в пожилом возрасте, причем приобретенное состояние сенсibilизации может удерживаться ряд лет и стать причиной расстройств со стороны дыхательных путей. Аллергические расстройства, спровоцированные пылью, обычно проявляются в течение всего года, однако наиболее сильными бывают осенью.

Аллергия на домашнюю пыль распространена и одинаково часто наблюдается в странах Европы, Америки, Азии и Африки. Частота аллергии на пыль в разных странах у взрослых лиц и детей с бронхиальной астмой распределяется по-разному (табл. 31).

Относительно данных, представленных в табл. 31, следует добавить, что обычно число случаев аллергии на пыль дается

Таблица 31

Частота аллергии на домашнюю пыль у больных бронхиальной астмой

Авторы, годы	Страна	Число обследованных	Число случаев, %
Gimenez Diaz C. (1950)	Испания	989	29,0
Pasteur V. R., Blamoutiez P. (1951)	Франция	400	49,5
Flensburg E. (1955)	Дания	863 (дети)	64,0
Davis E. (1960)	США	200 (дети)	80,0
Romanski B. (1963)	Польша (Гданьск)	500	44,0
Halpern B. et al. (1964)	Франция	428 (дети)	49,0
Kasliwal R., Sethi I. (1966)	Индия	500	79,0
Адо А. Д., Адрианова Н. В., Федосеева В. Н. (1968)	СССР	527	80,0
Romanski B. et al. (1970)	Марокко	300	78,5
Verstraeten J. (1970)	Бельгия	1303	89,0
Romanski B. et al. (1977)	Польша (Быдгощ)	380	50,0

по всей исследуемой группе больных астмой. Но среди больных атопической формой астмы это число доходит до 90% (Romanski B. et al., 1977).

Уже много лет проводят исследования по установлению характера аллергена домашней пыли. Эта пыль, как известно, является смесью многочисленных и разнородных веществ, как органических, могущих вызывать сенсибилизацию (например: пища, эпидермис людей и животных, перья, споры грибов и бактерий), так и неорганических (кристаллы кварца и разные частицы), раздражающих дыхательные пути.

На основе опытов, из которых следует, что больные астмой с аллергией на пыль почти одинаково реагируют на экстракты из домашней пыли, взятой в различных географических зонах (например, европейцы — на американскую пыль, а африканцы — на европейскую пыль), сформулирована теория о том, что домашняя пыль содержит характерный антиген независимо от составляющих ее компонентов. Вначале предполагали, что этот антиген является продуктом воздействия плесени на растительные, либо животные волокна и образуется под действием фермента, находящегося в пыли.

В 1964 г. голландские ученые R. Voorhorst и M. Spieksema-Boeseman выдвинули гипотезу, по которой фактором, обуславливающим сенсибилизирующие свойства пыли, являются находящиеся в ней клещи размером от 300 до 400 мкм, а особенно

вид *Dermatophagoides pteronyssinus*. R. Voorhorst первым показал, что экскременты и секреты этих клещей содержат такие же сильные антигены, как и тела этих насекомых.

В ходе многочисленных исследований установлено, что клещи максимально развиваются при температуре 25°C, лучше всего во влажном и умеренном климате, причем, пик размножения приходится на осень. Основным кормом этих клещей, вероятно, является эпидермис человека, однако некоторые из них, например *D. farinae* (*culinae*), могут заражать частички пищи, находящейся в пыли. Некоторые виды клещей-сапрофитов могут развиваться также на здоровой коже либо зараженной чесоткой или грибами, а единичные их виды были выделены из мочи человека и мокроты лиц, страдающих бронхиальной астмой (Bronswijk I., Sinha R., 1971).

Клещи находятся в домашней пыли на всех континентах. Из некоторых сообщений следует, что вид *D. pteronyssinus* наиболее распространен в Европе и Японии, а *Dermatophagoides farinae* преобладает в США (Frankland A., 1972).

В ходе наших исследований, проведенных в 1973 г. в 50 домах Быдгоща с помощью метода Спиксми, мы обнаружили в 50 пробах домашней пыли всего 694 вида клещей. Среди идентифицированных — 332 экземпляра отнесено к виду *D. pteronyssinus*, 197 — к виду *Glycyphagus domesticens*, 108 — к виду *Glycyphagus destructor*, остальные принадлежали к другим видам.

При клинических обследованиях обнаружено, что у больных астмой можно наблюдать положительные как кожные, так и ингаляционные пробы после применения экстрактов из домашней пыли или из клещей. В крови таких больных выявлены характерные антитела класса IgE, вступающие в реакцию с антигенами клещей. Показано, что гипосенсибилизация аллергенами из клещей дает хорошие результаты (Frankland A., 1972). Однако свести полностью сенсибилизацию домашней пылью к сенсибилизации за счет имеющихся в ней клещевых аллергенов нельзя (Perus J. et al., 1968).

В ходе исследований, проведенных за последние годы, мы стремились вместе с нашими сотрудниками установить, можно ли считать правильной гипотезу, согласно которой аллергены домашней пыли и сапрофитов идентичны. В этих исследованиях мы использовали экстракт из домашней пыли, выпускаемый институтом Пастера в Париже и экстракт из *D. pteronyssinus*, полученный в лаборатории R. Voorhorst. Результаты внутрикожных проб у 100 больных бронхиальной астмой представлены в табл. 32.

Таблица 32

Сравнение выраженности кожных проб на аллергены из домашней пыли и *D. pteronyssinus* у больных бронхиальной астмой

Результаты кожных проб	Число больных
Одинаково положительные на домашнюю пыль и <i>D. pteronyssinus</i>	21
Более выраженная реакция на домашнюю пыль	45
Более выраженная реакция на <i>D. pteronyssinus</i>	2
Положительная реакция на домашнюю пыль и отрицательная на <i>D. pteronyssinus</i>	32
Всего	100

Из представленных в табл. 32 результатов следует, что положительные реакции кожи на оба исследованные аллергена проявились у 68 больных, причем экстракт из пыли вызывал более сильную реакцию, чем экстракт из сапрофита, у 45 больных. Следует подчеркнуть, что у 32 больных с аллергией на пыль, реакция кожи на аллерген из *D. pteronyssinus* была отрицательной, но ни у одного больного мы не наблюдали обратного положения.

У 45 больных мы провели провокационные ингаляционные пробы с обоими аллергенами. Результаты проб считали положительными лишь в тех случаях, когда ингаляция одного из разведений аллергенов (в пределах от 1:500 000 до 1:5000 для пыли и от 1:100 000 до 1:1000 для сапрофита) вызывала в течение 15—20 мин уменьшение максимального объема выдоха на 20% и более или когда вследствие этой ингаляции у исследуемого развивался приступ астмы.

Результаты провокационных проб представлены в табл. 33.

Из представленных результатов следует, что многие больные астмой с аллергией на домашнюю пыль сенсibilизированы и к аллергенам из клещей. Однако эти же наблюдения свидетельствуют о том, что аллергия на домашнюю пыль и аллергия на сапрофиты не всегда сосуществуют у больных астмой. Эти результаты позволяют предположить, что домашняя пыль содержит другие аллергены, действующие на больных астмой. Возникает вопрос, каков же источник этих аллергенов?

Таблица 33

Результаты провокационных ингаляционных проб
с аллергенами из домашней пыли и *D. pteronyssinus*
у больных бронхиальной астмой

Результаты проб	Число больных
Положительная на пыль и сапрофиты	20
Положительная на пыль и отрицательная на сапрофиты	10
Отрицательная на пыль и положительная на сапрофиты	2
Отрицательная на пыль и сапрофиты	13
Всего	45

В ходе исследований, которые мы проводили в 1963—1964 гг. в Гданьске, Сопоте, Грыне, установлено, что домашняя пыль из этих городов содержит многочисленные споры несовершенных грибов (*Fungi imperfecti*) видов: *Cladosporium*, *Botrytis*, *Penicillium*, *Mucor*, *Aspergillus*, *Alternaria*.

Тогда же мы обратили внимание на частый параллелизм положительных реакций кожи на домашнюю пыль и плесневые грибы у исследуемых больных (Romanski B., 1963; Romanski B. et al., 1968). Через несколько лет мы наблюдали подобный параллелизм положительных реакций кожи на упомянутые аллергены у больных астмой в Марокко (Romanski B. et al., 1970). Поэтому мы решили проверить не связана ли способность домашней пыли вызывать аллергию с этими грибами.

В 1975 г. у 18 больных бронхиальной астмой в возрасте от 17 до 45 лет мы определяли уровень общих IgE в сыворотке и содержание специфических IgE антител к аллергенам из домашней пыли, *D. pteronyssinus* и плесневых грибов *Aspergillus* и *Cladosporium*. Эти исследования проводили с помощью методов RIST и RAST с реактивами фирмы «Farmacia». Результаты представлены в табл. 34.

Из данных, приведенных в табл. 34, следует, что биологическая черта атопии, а именно — значительно повышенный уровень IgE в сыворотке, проявилась у 12 из 18 обследуемых больных с резко положительной реакцией кожи на введение экстрактов из экзогенных аллергенов.

Специфический IgE к аллергену из клеща-сапрофита обнаружен в сыворотке 10 больных, причем из 12 больных с повы-

Таблица 34

Уровень общих и специфических IgE в сыворотке крови, результаты провокационных проб и теста БТЛ у больных бронхиальной астмой

Наблюдение	Пол	Возраст (годы)	Уровень общих IgE ЕД/мл	Провокационная проба на		Тест БТЛ (%) на		RAST, баллы			
				домашнюю пыль	D. pteronyssinus	домашнюю пыль	D. pteronyssinus	домашняя пыль	D. pteronyssinus	Cladosporium	Aspergillus
1-е	Ж	26	340	+	+	7,5	1,2	0	0	0	0
2-е	Ж	39	1 800	—	+	4,6	2,4	0	2	0	0
3-е	М	25	370	+	+	5,2	5,5	0	1	0	0
4-е	Ж	25	125	+	+	2,8	1,0	0	0	0	0
5-е	Ж	21	140	—	—	6,2	1,8	0	0	0	0
6-е	М	18	3 400	+	+	4,2	4,6	2	4	0	0
7-е	М	17	4 000	+	—	2,6	1,4	0	0	1	2
8-е	Ж	29	625	+	—	4,0	3,4	0	0	0	0
9-е	М	19	4 000	+	—	0,4	1,2	2	4	0	0
10-е	М	28	1 020	—	—	9,0	6,2	0	1	0	0
11-е	М	18	2 500	—	—	2,1	0,9	2	4	0	0
12-е	М	45	3 800	+	+	1,2	1,4	1	3	0	0
13-е	Ж	21	320	—	—	1,0	1,5	0	2	0	0
14-е	Ж	17	420	+	—	4,2	2,1	3	0	0	0
15-е	Ж	17	2 050	—	—	3,4	2,1	2	4	0	0
16-е	Ж	23	620	—	—	1,6	0,6	0	1	0	0
17-е	М	24	620	—	—	2,0	2,1	0	1	0	0
18-е	М	31	1 900	+	+	2,1	2,0	0	0	0	0

шенным уровнем общих IgE специфические IgE имели только 8 человек. Специфические IgE к аллергену из домашней пыли обнаружены у 6 больных, имеющих одновременно высокий уровень IgE в сыворотке. Необходимо отметить, что специфические IgE-антитела, направленные против обоих аллергенов одновременно, имели место только у 5 больных. У 5 больных выявлены специфические антитела только против D. pteronyssinus, а у одного больного — только против аллергена из домашней пыли.

В исследуемой группе больных не обнаружено явного параллелизма результатов кожных реакций (резко положительных у всех больных), провокационных тестов (у всех больных), БТЛ и RAST. Все упомянутые тесты были одновременно положительными только у 2 больных (наблюдение 3-е и 6-е, см. табл. 35), положительная провокационная проба коррелировала с положительным результатом RAST для аллергена из сапро-

фита у 4, а для аллергена из домашней пыли — у 3 больных. Явно положительный тест БТЛ (выше 5% трансформированных клеток) коррелировал с положительным результатом RAST для обоих аллергенов только у 2 больных астмой. Радиоаллергосорбентный тест с аллергенами из плесневых грибов был положителен только в одном случае, а именно, в наблюдении 7 (см. табл. 35), причем в сыворотке этого больного обнаружены специфические IgE (уровень 2 балла против *Aspergillus* и уровень 1 балл против *Cladosporium*). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что именно у этого больного уровень общих IgE составлял 4000 ЕД/мл, провокационная проба была положительной только для домашней пыли, а БТЛ и RAST с аллергеном из пыли и *D. pteronyssinus* — отрицательными.

Проведенные исследования указывают на атопический характер астматического заболевания у наших больных, значительно повышенный уровень общих IgE (выше 600 ЕД/мл) мы выявили у 12 из них, а специфические IgE против различных аллергенов удалось выявить у 11 из 18 обследованных больных. Благодаря RAST удалось выявить наличие специфических антител против аллергенов домашней пыли и *D. pteronyssinus* в 6-м и 10-м наблюдениях.

В целом уровень специфических IgE-антител против аллергенов *D. pteronyssinus* в общем более высокий, чем против аллергена домашней пыли, что может подтвердить предположение о том, что первый из этих аллергенов вызывает в организме более сильную иммунологическую реакцию. То обстоятельство, что у одного из наших больных с положительными реакциями кожи на пыль и *D. pteronyssinus* и положительной провокационной пробой только на домашнюю пыль обнаружены в сыворотке специфические IgE, направленные только против аллергенов *Aspergillus* и *Cladosporium*, подтверждает предположение о сложном составе аллергенов из домашней пыли.

Однако существуют и другие возможности выявления выраженных аллергенных свойств экстракта из домашней пыли. Повидимому, эта пыль содержит антигены некоторых насекомых, особенно тараканов.

Еще в 1945 г. С. Sutherland первым высказал мнение, что находящиеся в домашней пыли выделения насекомых могут играть роль ингаляционных аллергенов. В 1967 г. Н. Bernton и Н. Brown провели кожные тесты с экстрактом из обычных в США тараканов (*Blattella germanica*). Из 755 больных аллергическими заболеваниями положительную кожную реакцию наблюдали у 257 больных, т. е. в 44% случаев. Наибольшее число положительных реакций наблюдалось у уроженцев Пуэрто-

Рико, проживающих в бедных кварталах Нью-Йорка. В ходе следующих исследований, проведенных в штате Колумбия, эти же авторы получили положительную кожную реакцию на аллерген из тараканов у 41% обследуемых больных аллергией и 11% больных неаллергическими заболеваниями. Обследуемые положительно реагировали на экстракт из тела и выделений тараканов (Bernton H., Brown H., 1970). В 1972 г. H. Bernton и соавт. получили положительную провокационную ингаляционную пробу с аллергеном из тараканов у больного астмой. Подобные результаты этой пробы наблюдал в 1976 г. B. Kang у 14 из 16 больных астмой с положительными реакциями на аллерген из тараканов.

С целью проверки могут ли аллергены из тараканов играть роль в патогенезе бронхиальной астмы также и в европейских условиях, мы провели у 76 больных астмой в возрасте от 21 до 62 лет, которые лечились в аллергологической поликлинике при нашей больнице, кожные тесты с экстрактами из обычных ингаляционных аллергенов: домашней пыли, смеси плесневых грибов (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*) и перьев (производство Института Пастера в Париже), а также точечные тесты с экстрактом из *D. pteronyssinus* и 1% экстрактом из тараканов (*Periplaneta* sp.), приготовленными фирмой Bencard. Кожные реакции с диаметром 10 мм мы обозначали ++, с диаметром 15 мм +++, а с диаметром более 15 мм ++++. У всех исследуемых определяли также уровень общих IgE в сыворотке.

Положительные реакции кожи на один или несколько примененных аллергенов мы наблюдали всего у 53 больных, в то время как у 23 обследованных реакция кожи на все аллергены была отрицательной. Среди больных с положительными реакциями кожи было 22 с положительной реакцией на введение экстракта из тараканов и с повышенным уровнем общих IgE в сыворотке (табл. 35).

Из данных табл. 35 видно, что все больные с положительной реакцией кожи на аллерген из тараканов имели резко положительную реакцию кожи на аллерген из домашней пыли, а 13 из них — положительные реакции разной интенсивности на аллерген *D. pteronyssinus*. У 4 больных, кроме того, проявились положительные реакции кожи на аллергены из плесневых грибов.

Данные табл. 35 свидетельствуют о том, что у многих больных (как и в группах ранее обследованных больных) не наблюдается корреляции между положительной реакцией кожи на полный экстракт из домашней пыли и *D. ptero-*

Таблица 35

Результаты обследования больных с положительными кожными пробами на аллерген из тараканов

Наблюдение	Пол	Возраст, годы	Кожные пробы на аллергены из				
			домашней пыли	D. pteronyssinus	перьев	грибов	тараканов
1-е	М	26	++++	—	—	++++	++++
2-е	Ж	25	++++	—	—	—	++++
3-е	Ж	44	++++	++++	—	—	++++
4-е	Ж	35	++++	++++	—	—	++++
5-е	М	49	++++	++	—	—	++++
6-е	Ж	54	++++	++++	—	—	++++
7-е	Ж	41	++++	++++	—	—	++++
8-е	М	24	++++	++++	—	—	++++
9-е	М	23	++++	++++	—	—	++++
10-е	М	36	++++	++++	—	—	++++
11-е	М	18	++++	++++	—	—	++++
12-е	М	29	++++	++++	—	—	++++
13-е	М	18	++++	++++	—	—	++++
14-е	М	18	++++	++++	—	—	++++
15-е	Ж	24	++++	—	—	—	++
16-е	М	18	++++	—	—	—	++
17-е	Ж	34	++++	—	—	—	++
18-е	М	12	++++	—	—	++++	++
19-е	Ж	41	++++	—	—	++++	++
20-е	М	42	++++	—	—	—	++
21-е	М	25	++++	++++	—	++++	++
22-е	Ж	27	++++	—	—	—	++

pyssinus. В 9 случаях с выраженной реакцией кожи на пыль реакция на сапрофиты была отрицательной. Это наблюдение подтверждает предположение, что полный экстракт из домашней пыли содержит, кроме аллергенов из клещей, и другие аллергены. В 4 случаях (наблюдения 1, 18, 19, 21-е) и аллергены плесневых грибов дали резко положительные кожные реакции.

Положительная кожная реакция на аллерген из тараканов наблюдалась у 22 из 53 больных атопической формой бронхиальной астмы. Эта реакция всегда сочеталась с положительной реакцией на полный экстракт из пыли, но наблюдалась также у больных с отрицательной реакцией на аллерген из D. pteronyssinus. Кроме того, эта реакция была в высшей степени специфичной, так как она не наблюдалась ни в одном случае неатопической формы астмы. Поэтому можно предположить,

что аллерген из тараканов часто содержится в домашней пыли и отличается от аллергена из клещей.

Результаты проведенных нами исследований подтверждают данные авторов, описавших аллергию на аллергены из тараканов. Вероятно, что эти насекомые вызывают аллергию также и у больных атопической формой астмы в Польше. В настоящее время мы стремимся доказать, что аллергены из тараканов вызывают бронхоспазм у наших больных.

Следовательно, можно считать, что домашняя пыль является наиболее частой причиной атопической формы астмы во всем мире, а также, что наиболее сильным аллергеном из этой пыли является аллерген из *D. pteronyssinus*.

Для выявления сенсibilизации к домашней пыли с очень хорошими результатами давно применяются экстракты из этой пыли, а в последнее время также экстракты из клещей. Однако у некоторого числа лиц десенсibilизация не дает результатов, что свидетельствует о недостаточности наших познаний об аллергенах домашней пыли.

У некоторых лиц наиболее выраженные признаки аллергии вызывают споры плесневых грибов, содержащихся в домашней пыли. Эти люди должны дополнительно подвергаться десенсibilизации аллергенами из грибов. У других лиц этим фактором могут быть, по всей вероятности, аллергены тараканов.

Более близкое знакомство с механизмом воздействия этих аллергенов в будущем позволит усовершенствовать методы специфической десенсibilизации больных атопической формой астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (Адо А. Д., Адрианова Н. В., Федосеева В. Н.) Ado A. D., Adrianova N. V., Fedoseeva V. N. Classification of asthma and specific therapy. — *Interasthma Bull.*, 1969, v. 2, p. 19—24.
- Bernton H. S., Brown H. Cockroach allergy. 11. The relation of infestation to sensitization. — *S. Afr. Med. J.*, 1967, v. 60, p. 852—856.
- Bernton H. S. Insect Allergy. The allergenicity of the excrement of the cockroach. — *Ann. Allergy*, 1970, v. 28, p. 543—548.
- Bernton H. S., McMahon T. S., Brown H. Cockroach asthma. — *Brit. J. Dis. Chest.*, 1972, v. 66, p. 61—63.
- Bronswijk I. E. M. H., van Sinha R. N. Pyroglyphid mites (Acari) and house dust allergy. A review. — *J. Allergy*, 1971, v. 47, p. 31—35.
- Davis E. M. Mold sensitivity in asthmatic children. — *Ann. Allergy*, 1960, v. 18, p. 65—71.
- Flensburg E. Age and sex variations of cutaneous reactions in asthmatic children. — *Acta paediat. belg.*, 1955, v. 44, suppl. 103, p. 4—23.
- Frankland A. W. House dust mites and allergy. — *Arch. Dis. Childh.*, 1972, v. 47, p. 327—332.

Halpern B. N., Krzypow B., Romanski B. Etiologie et evolution de l'asthme infantile d'après une statistique portant sur 428 cas. — *Med. et Hygiene (Geneve)*, 1964, v. 625, p. 47—50.

Kang B. Study on cockroach antigen as a probable causative agent in bronchial asthma. — *J. Allergy*, 1975, v. 58, p. 353—356.

Pasteur V., Blamoutier P. 400 cas d'asthme bronchique allergique. — *Presse Med.*, 1951, v. 8, p. 1697—1701.

Pepys J., Chan M., Hargreave E. Mites and house-dust allergy. — *Lancet*, 1968, v. 1, p. 1270—1274.

Romanski B. Rola zarodnikow grzybow w etiopatogenezie dychawicy oskrzelowej. — *Acta Biol. Med. Soc. Sc. Gedan.*, 1963, v. 7, p. 249—251.

Romanski B., Taraszkiewicz W., Swiderska A. Asthme aux moisissures. Etude clinique et immunologique. — *Revue franc. d'Allergie*, 1968, p. 50.

Romanski B., Haitem E. Etude sur la frequence et sur l'importance de la sensibilisation aux moisissures chez les habitants de Meknes. — *Maroc. med.*, 1970, v. 541, p. 716—719.

Romanski B., Pawlik K., Wilewska-Klubo T. Asthma atopowa u mieszkancow bydgoszczy w etiopatogeneza chorob alergicznych. — *Bydroszcz. (Pol.)*, 1977, v. 77, p. 204—207.

Sutherland C. The allergen of house dust. — *Med. J. Aust.*, 1945, v. 1, p. 583—588.

Torsten L. O., Berg G. O. Allergy diagnosis with the radioallergosorbent test. — *J. Allergy*, 1974, v. 54, p. 209—213.

Voorhorst R., Speksma-Boezeman M. J. A., Speksma F. Th. M. Is a mite (*Dermatophagoides* sp.) the producer of the housedust allergen? — *Allerg. Asthma*, 1964, v. 10, p. 329—332.

Wide L. Clinical significance of measurement of reaginic (IgE) antibody by RAST. — *Clin. Allergy*, 1973, v. 3, p. 583—589.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К ВИРУСУ ГРИППА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

М. Hajós (ВНР)

Бактериальная сенсibilизация занимает важное место в этиологии бронхиальной астмы. Респираторная инфекция отягощает симптомы обструкции у большинства больных астмой и может быть пусковым моментом астматического приступа. При астме, вызванной экзоаллергенами, успешная элиминация аллергена и гипосенсибилизация сопровождаются устойчивостью к обструктивному действию респираторной инфекции и наоборот — терапия аутовакциной может защитить больных от экзогенных аллергических реакций, таких, как реакции на домашнюю пыль и пыльцу, способных вызвать приступы астмы.

Наиболее часто встречающимися инфекционными заболеваниями, с которыми связано развитие бронхиальной астмы, являются бронхопневмония, острый бронхит, коклюш и туберкулез с плевритом. В 1957 г. во время пандемии азиатского гриппа, после того как острая инфекция шла на убыль, мы наблюдали рецидивы симптомов, а также свежие случаи бронхиальной астмы после перенесения острой инфекции (Hajós M., 1961). Детальное изучение связи гриппа с астмой дает возможность предположить, что вирус гриппа может обладать значительной аллергенной активностью (Hajós M., 1963; Rajko E., Korossy S., 1976). Основываясь на клинических данных, мы сочли необходимым собрать четкие доказательства патогенной роли вирусной аллергии. Многие вещества бактериальной и вирусной природы способны вызывать у людей и животных специфические иммунологические эффекты. Не подлежит сомнению, что белок, который содержит бактерии и вирусы, как и чужеродный белок, может вызывать у соответствующих лиц аллергические реакции немедленного типа (Aas K., 1972). Кроме того, бактериальная и вирусная аллергия относятся к иммунологически четко определенному IV типу иммунных реакций, при котором морфологические изменения в тканях не соответствуют изменениям, наблюдаемым при бронхиальной астме.

Кожные тесты с экстрактами из бактерий и вирусов обладают малой ценностью в том случае, если речь идет об аллер-

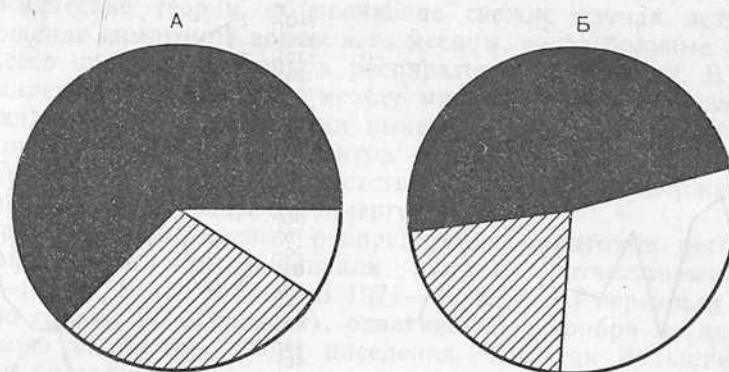


Рис. 47. Результаты провокационных ингаляционных тестов (Б) с инфекционными аллергенами у 110 больных инфекционной бронхиальной астмой (А), вызванной вирусной инфекцией или обострившейся под ее влиянием. Черная часть круга — 67 больных астмой, возникшей после перенесенного гриппа (А) и 52 случая положительных ингаляционных тестов с вирусом гриппа (Б); заштрихованная часть круга — 33 случая возникновения астмы после аденовирусной инфекции (А) и 24 случая положительных тестов на аллергены F_2 (Б); светлая часть круга — 10 случаев астмы после перенесенной бактериальной инфекции (А) и 34 случая отрицательных тестов (Б).

гических реакциях немедленного типа, а замедленные реакции туберкулинового типа должны оцениваться по наличию корреляции с легочными провокационными тестами. В работе, где рассматривалась связь гриппа с бронхиальной астмой, корреляция между кожными тестами и провокационными пробами мы наблюдали в 50% случаев. Еще большее соответствие отмечалось в тех случаях, когда в анамнезе имели место указания на вирусную сенсibilизацию (Hajós K., Hajós M., 1964).

На рис. 47 показано, что у больных, по истории болезни перенесших грипп A_2 (сингапурский), протекавший с появлением или усугублением симптомов бронхоспазма, вызванных инфекционной бронхиальной астмой, отмечались положительные провокационные тесты с экстрактами из вируса гриппа. Интересно отметить, что реакции к вирусу гриппа часто сочетались с реакциями на *H. Influenzae* (Bencard F_2 и экстракты из *H. Influenzae*), в связи с чем можно предположить, что положительные провокационные ингаляционные тесты с бактериальными штаммами, имеющие место в постгриппозный период, могут свидетельствовать о сенсibilизации к вирусу.

Для того чтобы оценить роль вирусной сенсibilизации, мы изучали частоту астматических приступов в зависимости от

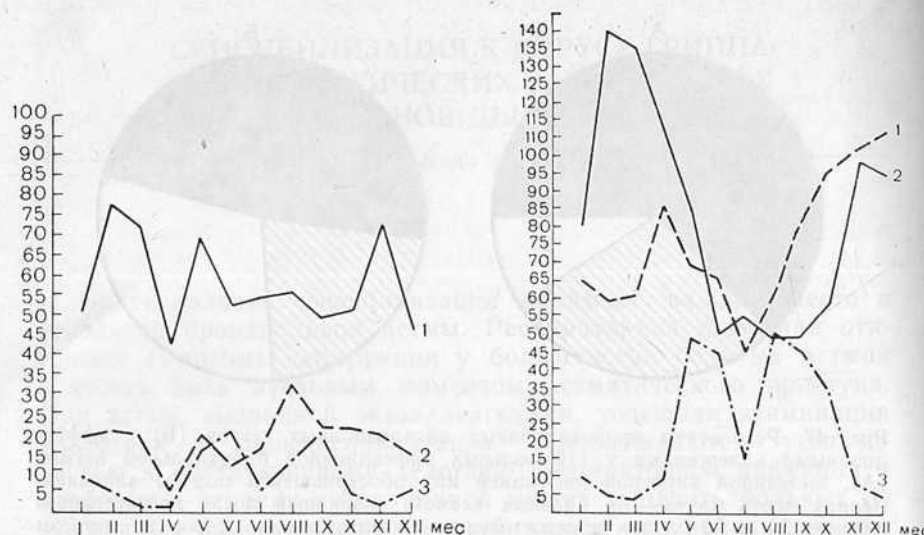


Рис. 48. Частота аллергических заболеваний органов дыхания в зависимости от времени года.

1 — бронхиальная астма, 2 — ринит, 3 — поллиноз. По оси ординат — частота, по оси абсцисс — месяцы года.

Рис. 49. Распределение частоты аллергических заболеваний органов дыхания в зависимости от времени года в Будапеште в 1972—1973 гг.

1 — ринит (1973 г.), 2 — астма (1972 г.), 3 — поллиноз (1973 г.). Остальные обозначения как на рис. 48.

сезона года. На рис. 48 представлены кривые распределения заболеваний за 5 лет — с 1965 по 1970 г., когда не отмечалось эпидемий гриппа. Мы включили в число предастматических состояний аллергические риниты и поллинозы с бронхоспастическим компонентом. Пики для бронхиальной астмы приходились на февраль и ноябрь — основные сезоны респираторной инфекции. Прямое токсическое действие инфекции на дыхательные пути ведет не только к воспалительной реакции с отеком слизистых, но и к изменению объема и консистенции слизи, что в свою очередь является причиной сниженной и неравномерной аэрации легких, которая предъявляет повышенные требования к выдоху и может стать причиной обструктивных явлений, эмфиземы и астмы. Возвращаясь к нашим данным относительно роли вирусной и бактериальной сенсibilизации в патогенезе аллергии, считаем, что они могут дополнять механические и

биохимические теории, объясняющие свежие случаи астмы и отягощение симптомов астмы в те месяцы, когда больные больше всего предрасположены к респираторной инфекции. В случае аллергических ринитов между микробной сенсibilизацией и клиническими проявлениями выявлена менее четкая связь, средняя величина значения пиков как для ринитов, так и для поллинозов находится в соответствии с сезонным содержанием в атмосфере респираторных аллергенов.

При сравнении кривых распределения симптомов респираторной аллергии мы оценивали данные соответственно за 1971—1972 и 1972—1973 гг. В 1971—1972 гг. мы пережили эпидемию гриппа А₂ (Гонгконг), охватившую с ноября по январь большую часть городского населения. Так как большинство наших больных проживают в столице, данные в основном касаются Будапешта. Как показано на рис. 49, четкое увеличение числа симптомов регистрировалось в декабре, и это всегда происходило в период острой инфекции, другие же провоцирующие факторы мы не контролировали. То, что другой наивысший пик отмечался в феврале, когда острая инфекция шла на убыль, позволяет предположить вирусную сенсibilизацию и как следствие ее — аллергические реакции замедленного типа.

В 1972—1973 гг. наблюдалось другое распределение, хотя имела место жестокая эпидемия. Согласно данным Института вирусологии, эпидемия была вызвана вирусом штамма В, вследствие чего использованная для профилактики вакцина против штамма А была неэффективной. Кривая, характеризующая заболеваемость бронхиальной астмой в зависимости от сезона, похожа на кривую тех лет, которая демонстрировалась выше (см. рис. 48), а именно: четкий пик аллергических ринитов в декабре и более поздний пик в апреле, что позволяет предположить аллергию замедленного типа к штамму А₂ в обоих случаях бронхиальной астмы. Хотя соответствующие исследования с экстрактами из вирусов не были проведены, мы, основываясь на предыдущих наблюдениях о связи гриппозной инфекции с реакциями на аллерген *H. Influenzae*, изучали риноманометрические изменения, которые возникают после контакта с аллергенами F₂ Bencard (*H. Influenzae*, *K. pneumoniae*, *N. catarrhalis*, *St. albus*) и экстрактами из *H. Influenzae*. Результаты показали, что реакции, положительные при аллергических ринитах, появлялись после вирусной инфекции и сохранялись после ее перенесения.

При сухой, теплой, ветреной погоде весной и летом мы отмечали значительное усиление и учащение случаев поллинозов. Несмотря на то что происхождение августовского поллиноза в

настоящее время ясно — оно связано с распространением амброзии в нашей стране — проявления майского поллиноза частично могут быть связаны с ранее перенесенной вирусной инфекцией.

Выяснение роли вирусной сенсibilизации имеет длинную и довольно противоречивую историю. К. Hajós уже в 1933 г. сообщила о существовании замедленного типа сенсibilизации: ведь астматические симптомы вспыхивают после острого периода гриппа, а заболеваемость астмой среди населения в то же время не повышается. Хотя диагностические проблемы и остаются неразрешенными и мы не можем сделать окончательных выводов, неоспоримо, что вопрос о механизмах вирусной сенсibilизации поднимает проблему эффективной терапии, которую необходимо предпринимать в целях предотвращения отягощения симптомов. Мы полагаем, что иммунизация вирусом гриппа с целью профилактики гриппа может иметь у больных астмой положительный эффект. Нами обнаружено, что у иммунизированных больных приступы астмы и ринита были менее выражены во время «критического» сезона, чем у нелеченых больных аллергией. Проводимая профилактическая вирусная вакцинация должна быть специфической, вакцина должна содержать штаммы, вызывающие данную эпидемию. Аутовакцины или сложные вакцины могут в большей или меньшей степени готовиться из смеси микробов (патогенных и непатогенных), что соответствует атмосферному распределению.

Те методы, которые мы используем для оценки бактериальных и вирусных аллергенов, небыстречны, тем не менее, корреляция между данными истории болезни, внутрикожными и провокационными тестами является подтверждением наличия инфекционной астмы. Более того, даже если при некоторых случаях инфекции может усилиться атопическая аллергия, обусловленная IgE-антителами, ауто- или гетеровакцины должны быть включены в иммунотерапию ингаляционными аллергенами для того чтобы стимулировать защитные механизмы, поврежденные вирусной или бактериальной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hajós K., Hajós M. K. Früh- und Spätreaktionen mit Bakterienallergenen bei Bronchialasthma. — *Allergie Asthma*, 1964, Bd 10, S. 258—263.
Hajós M. K. Influenza virus sensitization in bronchial asthma. — *Acta Allergol.*, 1961, v. 16, p. 347—364.
Hajós M. Influenza es asthma bronchiale. — *M. Belorv. Arch.*, 1963, v. 4, p. 184—190.
Immunological aspects of allergy and allergic diseases. E. Rajka, S. Korossy/Eds. Budapest: Akademia, 1976, v. 5, p. 39—43.

К МЕХАНИЗМУ ПОВЫШЕННОЙ ВОЗБУДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В. Н. Абросимов (Москва)

Самым характерным симптомом для больных бронхиальной астмой является повышенная возбудимость дыхательных путей к специфическим и неспецифическим раздражителям (аллергены, холодный воздух, дым, гистамин, ацетилхолин, брадикинин, простагландин $F_{2\alpha}$ и др.). Механизмы этого явления до настоящего времени не ясны, хотя за последние десятилетия и достигнуты определенные успехи в разработке этой проблемы. Применение физиологических, иммунологических, биохимических, фармакологических и других методов исследования расширило возможности изучения процессов, лежащих в основе повышенной возбудимости дыхательных путей при бронхиальной астме. В связи с этим появились новые факты и гипотезы (Абросимов В. Н., Мукеева С. Т., 1977; Абросимов В. Н., Брукмайерова М. Р., 1978). Теория аллергического (иммунологического) патогенеза бронхиальной астмы предполагает участие в качестве вторичного фактора нейрогенного механизма. Имеется ряд возможных объяснений повышенной возбудимости бронхов. Предполагается, что в механизме этого явления может играть роль частичная блокада β -адренорецепторов и нарушение равновесия между α - и β -адренорецепторами в клетках гладких мышц бронхов.

В механизме повышенной возбудимости дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в настоящее время ведущее значение придается недостаточности аденилатциклазной системы.

В связи с тем что в регуляции бронхомоторного тонуса как в норме, так и в патологии наряду с адренергическими имеют значение и холинергические процессы, мы поставили задачу изучить роль холинорецепторов в механизмах повышенной возбудимости дыхательных путей и аллергического бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

С целью изучения роли холинергических процессов в механизмах повышенной возбудимости бронхов и роли сенсibilизации организма аллергенами нами проведены (Абросимов В. Н.,

Мукеева С. Т., 1977) сравнительные исследования холинергической чувствительности бронхов у больных инфекционно-аллергической и неинфекционно-аллергической формами бронхиальной астмы, легкой и средней тяжести течения (по классификации А. Д. Адо и П. К. Булатова, 1969).

Исследование чувствительности бронхов к ацетилхолину у больных различными формами бронхиальной астмы показало, что после ингаляции раствора ацетилхолина в зависимости от его дозы наступает разной степени снижение форсированной жизненной емкости легких за 1 с (ФЖЕЛ₁), указывающее на сокращение гладкой мускулатуры бронхов. Предварительные исследования на здоровых людях показали, что пороговые дозы ацетилхолина, вызывающие бронхоспазм у здоровых людей, были значительно больше, чем у больных бронхиальной астмой. Если у здоровых людей пороговая доза ацетилхолина равнялась в среднем 20 000 мкг, то у больных бронхиальной астмой она составляла 5000—1000 мкг и ниже. В среднем у больных бронхиальной астмой в межприступный период пороговая доза ацетилхолина равнялась: 2024 ± 61 мкг. Повышение возбудимости гладкой мускулатуры бронхов к ацетилхолину было выражено в большей степени у больных бронхиальной астмой, сенситизированных домашней пылью, по сравнению с больными, сенситизированными *Neisseria perflava*. Пороговая доза ацетилхолина для больных бронхиальной астмой средней и легкой тяжести течения, сенситизированных *Neisseria perflava*, составляла 2462 ± 61 мкг, а у больных бронхиальной астмой той же тяжести течения, сенситизированных домашней пылью, — 1752 ± 60 мкг.

Таким образом, наши исследования показывают значение вида аллергена, вызывающего сенситизацию, в механизме повышенной возбудимости бронхов к холинергическим веществам. Реакции гладкой мускулатуры у больных бронхиальной астмой, сенситизированных бактериальными и небактериальными аллергенами, на ацетилхолин обладают функциональными особенностями. Это свидетельствует о некоторых различиях в функциональных нарушениях холинорецепторов гладких мышц бронхов, возникающих у больных бронхиальной астмой в процессе сенситизации различными аллергенами. В связи с этим необходимо выяснение специфического действия различных аллергенов на бронхиальную мускулатуру и раскрытие механизма повышенной возбудимости дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.

С целью дальнейшего изучения роли холинергических процессов в механизме повышенной возбудимости бронхов мы оп-

ределяли величину ацетилхолинового бронхоспазма у больных бронхиальной астмой до и после ингаляционного провокационного теста со специфическим аллергеном. Под влиянием разрешающей дозы специфического аллергена мы наблюдали в большинстве случаев уменьшение коэффициента бронхоспазма на пороговую дозу ацетилхолина по сравнению с коэффициентом бронхоспазма до воздействия специфического аллергена. Так, если у больных, сенсibilизированных *Neisseria perflava*, коэффициент бронхоспазма на пороговую дозу ацетилхолина вначале составлял в среднем $27,0 \pm 6,5$, то после воздействия аллергена он равнялся $16,0 \pm 7,0$. У больных, сенсibilизированных домашней пылью, коэффициент бронхоспазма на пороговую дозу ацетилхолина вначале составлял $21 \pm 5\%$, после воздействия аллергена коэффициент равнялся $14 \pm 5\%$.

Следовательно, под влиянием разрешающей дозы специфического аллергена происходит угнетение возбудимости бронхов к ацетилхолину. Это указывает на участие холинергических процессов в механизме повышенной чувствительности бронхов у больных бронхиальной астмой, сенсibilизированных как домашней пылью, так и бактериями рода *Neisseria perflava*. В литературе описано большое число клинических данных, указывающих на повышение чувствительности больных бронхиальной астмой к ацетилхолину. Указывается, что степень повышения чувствительности зависит от тяжести заболевания. Однако клинических исследований по выяснению значения отдельных видов аллергенов в механизме повышенной возбудимости бронхов при бронхиальной астме в доступной литературе мы не встретили. На основании наших данных можно считать, что степень нарушения активности холинорецепторов бронхов может зависеть и от вида аллергена.

В связи с этим следует считать, что блокада β -адренергических рецепторов, хотя и может быть одним из факторов, вызывающих повышенную чувствительность бронхов у больных бронхиальной астмой, но мало вероятно, что она является единственной ее причиной.

В патогенезе бронхиальной астмы, в частности в механизме обструкции дыхательных путей при этом заболевании, наряду с гиперсекрецией и отеком слизистой оболочки бронхов существенную роль играет аллергический бронхоспазм (Адо А. Д., Абросимов В. Н., 1976). Провокацию приступа бронхиальной астмы можно вызвать путем нанесения специфического аллергена на слизистую оболочку бронхов через бронхоскоп или путем ингаляции аэрозоля экстракта из аллергена. Все изменения на слизистой оболочке бронхов можно снять на киноленту, на

которой хорошо видны изменения при аллергической реакции в бронхах после нанесения специфического аллергена через бронхоскоп: расширение сосудов, отек слизистой оболочки, сужение просвета бронхов вследствие бронхоспазма, гиперсекреция в области мелких бронхов. Все описанные выше изменения в бронхах являются следствием аллергической реакции аллерген — антитело. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов под влиянием специфического аллергена у больных бронхиальной астмой было убедительно показано также и в экспериментальных исследованиях *in vitro* на изолированной цепочке бронхиальных колец человека. Несмотря на то что у больных атопической формой бронхиальной астмы хорошо известна повышенная чувствительность дыхательных путей к аллергенам и химическим медиаторам, освобождающимся при аллергической реакции I типа, остается нерешенным вопрос, как происходит сокращение гладкой мускулатуры бронхов под влиянием ингаляции аллергена у этих больных и как объяснить иммунологическую специфичность провокационной реакции бронхов на специфический аллерген.

С целью выявления у больных бронхиальной астмой действия антихолинэргических веществ при аллергической обструкции дыхательных путей и установления возможной роли холинэргических процессов в механизме бронхоспазма, вызываемого ингаляцией специфического аллергена, нами совместно с М. Р. Брукмайеровой (Анисимов В. Н., Брукмайерова М. Р., 1978) были обследованы больные неинфекционной формой бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения, находившихся на лечении в аллергологическом отделении 1-й Городской клинической больницы имени Н. И. Пирогова. Для воспроизведения аллергического бронхоспазма (бронхиальной аллергической реакции) мы проводили аэрозольную ингаляцию растворов аллергенов из домашней пыли в разведении 1:10 (1000 PNU) или 1:1 (10 000 PNU) в течение 5—10 мин. Все исследования были проведены у больных, находившихся в межприступном периоде. Для оценки степени бронхиальной проходимости у больных определяли при полном выдохе ФЖЕЛ и ФЖЕЛ₁. У здоровых лиц ФЖЕЛ₁ составляет 70—80% от ФЖЕЛ. При нарушении бронхиальной проходимости (бронхиальной обструкции) ФЖЕЛ₁ снижается. Мы применяли определенную классификацию бронхиальной обструкции, согласно которой различают легкую ее степень, когда ФЖЕЛ₁/ФЖЕЛ равняется 55—69%, среднюю степень, когда ФЖЕЛ₁/ФЖЕЛ равняется 40—54%, и тяжелую степень, когда ФЖЕЛ₁/ФЖЕЛ составляет меньше 40%. Мы также вычисля-

ли ФЖЕЛ₁ в процентах к должным величинам и пневмотахометрически находили максимальную скорость выдоха. Для блокады парасимпатических постганглионарных эфферентных путей были использованы ингаляции атропина сульфата и препарат атровент (фирма «Boehringer», Ingelheim), которые применяли до и во время бронхоспазма, вызванного аэрозолем экстракта из домашней пыли. Оценку величины бронхоспазма производили по его коэффициенту, который вычисляли по формуле:

$$\text{Коэффициент бронхоспазма, \%} = \frac{\text{ФЖЕЛ}_1 \text{ до ингаляции} - \text{ФЖЕЛ}_1 \text{ после ингаляции}}{\text{ФЖЕЛ}_1 \text{ до ингаляции}} \times 100.$$

Ингаляционный провокационный тест считали положительным, если коэффициент бронхоспазма составлял не меньше 15%. Мы не испытывали более одного аллергена в день.

Было проведено 106 бронхиальных провокационных тестов у 62 больных, у которых скарификационные кожные пробы были положительными на домашнюю пыль (от 1+ до 4+). У каждого больного проводили от 1 до 5 провокационных ингаляционных тестов. Положительная реакция бронхов была установлена у 32 больных из 62.

Наши наблюдения показали, что больные бронхиальной астмой могут по-разному реагировать на ингаляцию специфического аллергена. Положительная бронхиальная реакция у большинства больных выражалась в раннем (от 2 до 20 мин после ингаляции) появлении признаков типичного приступа бронхиальной астмы: экспираторное затрудненное дыхание, кашель, ощущение тяжести в груди, заложенность носа. Можно было не сомневаться, что при этом имела место аллергическая реакция немедленного типа. У таких больных максимальная скорость выдоха была значительно снижена с $4,1 \pm 0,9$ до $2,4 \pm 0,9$ л/с. ФЖЕЛ₁ уменьшалась с $2658 \text{ мл} \pm 643$ мл до 1745 ± 549 мл. Мы наблюдали, что ингаляция специфического аллергена (домашней пыли) снижала бронхиальную проходимость (ФЖЕЛ₁) в среднем на 35% по сравнению с исходными величинами (табл. 36).

Различие в действии аэрозоля изотонического раствора хлорида натрия и аллергена было статистически достоверным ($p < 0,05$). У других больных бронхоспазм (положительная бронхиальная реакция) развивался более медленно, становясь очевидным только через 1—6 ч после окончания ингаляции аллергена. Этот тип реакции тоже сопровождался затрудненным дыханием и появлением в легких хрипов. Больные бронхиальной астмой реагировали на ингаляцию специфического

Таблица 36

Действие аэрозоля специфического аллергена (домашняя пыль)
и изотонического раствора хлорида натрия на ФЖЕЛ у больных
бронхиальной астмой

Аэрозоль	ФЖЕЛ, мл		
	до ингаляции	после ингаляции	изменение, %
Изотонический раствор хлорида натрия	2611±497	2548±564	—4
Аллерген	2658±643	1745±543	—35

аллергена в разной концентрации. В 10% случаев бронхиальная реакция на аллерген имела место в разведении 1:10, в 90% случаев положительная реакция наблюдалась только при высокой концентрации аллергена (1:1).

Таким образом, обследование 62 больных с положительными кожными пробами на домашнюю пыль показало, что в 52% случаев у больных имели место положительные ингаляционные бронхиальные провокационные тесты с тем же самым аллергеном. Кроме того, мы наблюдали, что положительная бронхиальная реакция имела место чаще у тех больных, у которых имелась высокая кожная чувствительность к тому же аллергену.

Принимая во внимание вышеописанные результаты исследования мы для изучения возможной роли холинергического механизма аллергического бронхоспазма выбрали больных бронхиальной астмой по следующим данным: 1) с повышенной чувствительностью к домашней пыли в анамнезе; 2) резкоположительные кожные пробы (скарификационные 3+ или внутрикожные 3+) на экстракты из домашней пыли; 3) эозинофилия в крови и мокроте; 4) отсутствие клинических и рентгенологических признаков хронического бронхита и эмфиземы легких.

С целью выяснения возможной роли холинергических процессов в механизме бронхоспазма, вызываемого ингаляцией специфического аллергена, у отобранных 20 больных бронхиальной астмой исследовали влияние атропина и атровента до и после положительной ингаляционной провокационной пробы с аллергеном.

У больных бронхиальной астмой ФЖЕЛ₁ до провокации специфическим аллергеном составляла в среднем 2610±629 мл или 58—83% от должной. После провокации ФЖЕЛ₁ снижалась до 1621±519 мл, а после ингаляции раствора атропина

(на фоне бронхоспазма) повышалась до 2124 ± 700 мл. В серии исследований с предварительной ингаляцией атропина нами были получены следующие данные: если до провокации аллергеном ФЖЕЛ₁ составляла 2605 ± 416 мл, то после ингаляции атропина она равнялась 2942 ± 606 мл, а после провокации аллергеном — 2449 ± 387 мл.

Таким образом, аэрозольная ингаляция атропина (0,1—0,5% раствора) в течение 1—3 мин на фоне бронхоспазма повышала бронхиальную проходимость в среднем на 32% в течение 15 мин. Если аэрозольную ингаляцию раствора атропина проводили до провокации аллергеном, то это препятствовало снижению бронхиальной проходимости на ингаляцию аллергена — ФЖЕЛ₁ снижалась после провокации аллергеном только на 6% по сравнению с исходными величинами.

В другой серии исследований мы наблюдали, что у больных бронхиальной астмой ФЖЕЛ₁ до провокации специфическим аллергеном в среднем составляла 2540 ± 368 мл, или 50—84% от должной.

После провокации специфическим аллергеном ФЖЕЛ₁ равнялась 1716 ± 367 мл, а после ингаляции атровента (на фоне бронхоспазма) она увеличилась до 2057 ± 491 мл. В серии исследований с предварительной ингаляцией атровента нами были получены следующие данные: если до провокации аллергеном ФЖЕЛ₁ составляла 2567 ± 470 мл, то после ингаляции атровента она равнялась 2712 ± 493 мл, а после провокации аллергеном — 2511 ± 464 .

Таким образом, аэрозольная ингаляция атровента (0,04—0,08 мг) у больных на фоне бронхоспазма, вызванного специфическим аллергеном, также повышала бронхиальную проходимость в среднем на 19% по сравнению с исходным уровнем. Предварительное назначение ингаляции атровента предотвращало предполагаемое увеличение бронхиального сопротивления после аллергенной провокации: ФЖЕЛ₁ снижалась в среднем только на 2% по сравнению с исходным уровнем. Бронходилататорный эффект атропина и атровента, т. е. снижение степени бронхоспазма у больных бронхиальной астмой, вызванный ингаляцией специфического аллергена, зависел от степени аллергического бронхоспазма, т. е. от величины его коэффициента. В табл. 38 представлены данные о зависимости бронходилататорного эффекта атропина и атровента от коэффициента бронхоспазма. Из табл. 37 видно, что как атропин, так и атровент существенно уменьшали бронхоспазм, вызванный ингаляцией специфического аллергена, и восстанавливали бронхиальную проходимость у больных бронхиальной астмой, только в

Таблица 37

Зависимость между коэффициентом бронхоспазма и эффектом действия атропина или атровента

Наблю- дение	Коэффициент бронхоспазма после ингаляции специфического аллергена, %	Восстановление проходимости бронхов после ингаляции атропина или атровента, %*	Наблю- дение	Коэффициент бронхоспазма после ингаляции специфического аллергена, %	Восстановление проходимости бронхов после ингаляции атропина или атровента, %*
1-е	20	90	13-е	49	72
2-е	45	57	14-е	35	87
3-е	66	61	15-е	21	92
4-е	52	57	16-е	63	43
5-е	48	58	17-е	35	87
6-е	39	75	18-е	40	66
7-е	20	98	19-е	20	98
8-е	21	100	20-е	20	96
9-е	20	93	21-е	20	97
10-е	29	130	22-е	20	92
11-е	54	59	23-е	40	56
12-е	20	107	24-е	34	85

* По отношению к исходному уровню ФЖЕЛ₁.

тех случаях, когда коэффициент бронхоспазма был не более 30—35%.

Большинство исследователей предполагают, что при бронхиальной астме бронхоспазм является следствием местного действия химических медиаторов на гладкую мускулатуру бронхов. Химические медиаторы высвобождаются из тканевых тучных клеток (лаброцитов) после реакции аллергена с антителами-реагинами, фиксированными на поверхности клеток. Проведенные нами исследования показали, что аллергический бронхоспазм в 52% случаев может быть вызван у больных бронхиальной астмой ингаляцией специфического аллергена и уменьшен или предупрежден действием антихолинергических веществ (атропин, атровент). Холинолитическое действие атропина связано с блокадой М-холинорецепторов, расположенных в клетках гладкой мускулатуры бронхов в области окончаний парасимпатических нервных волокон, и холинорецепторов, расположенных в тучных клетках легких. Атровент, являющийся производным атропина, также тормозит действие ацетилхолина на постганглионарные рецепторы. В связи с этим применение этих веществ дает возможность выявить роль холинергических процессов в механизме развития аллергической обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.

В литературе описаны единичные противоречивые клинические данные о действии атропина и атровента на бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, вызванный ингаляцией специфического аллергена.

На основании полученных нами данных можно заключить, что у больных неинфекционной формой бронхиальной астмы в механизме аллергического бронхоспазма, вызванного ингаляцией специфического аллергена, возбуждение парасимпатической нервной системы имеет важное значение. Под влиянием реакции аллерген — антитело высвобождаются химические медиаторы (гистамин, МРВ-А, брадикинин, простагландин), которые не только непосредственно вызывают сокращение гладких мышц, но также вызывают возбуждение афферентных нервных окончаний бронхов и рефлекторный бронхоспазм. В свою очередь бронхоспазм ведет к рефлекторному возбуждению афферентных нервных окончаний, что вызывает усиление бронхоспазма, создается «порочный круг».

Для понимания механизма повышенной возбудимости бронхов особое значение имеют данные о том, что тучные клетки обладают холинергическими рецепторами. При этом высвобождение из тучных клеток химических медиаторов (гистамина, МРВ-А, брадикинина, простагландина) зависит от образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и может быть блокировано атропином.

Наши данные указывают на то, что в механизме повышенной возбудимости дыхательных путей у больных бронхиальной астмой имеет значение активация холинергических процессов в бронхах, а также вид аллергена, вызывающего сенсibilизацию. У больных бронхиальной астмой неинфекционной формы в механизме аллергического бронхоспазма, вызванного ингаляцией специфического аллергена, одним из существенных компонентов являются рефлекторные реакции, связанные с легочными афферентными и бронхомоторными эфферентными путями, проходящими в блуждающих нервах. Предварительная ингаляция аэрозоля раствора атропина или атровента предотвращает развитие бронхоспазма, вызванного ингаляцией специфического аллергена. Аллергический бронхоспазм, вызванный ингаляцией специфического аллергена у больных бронхиальной астмой неинфекционной формы, может быть частично блокирован антихолинергическими веществами (атропин, атровент). Наиболее выраженное блокирующее действие на аллергический бронхоспазм аэрозоля атропина или атровента наблюдается в тех случаях, когда коэффициент аллергического бронхоспазма у больных бронхиальной астмой неинфекционной фор-

мы составляет не более 35—30%. При более высоком коэффициенте аллергического бронхоспазма положительное действие атропина и атровента является менее выраженным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абросимов В. Н., Мукеева С. Т. О холинергической возбудимости бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой. — Тер. арх., 1977, т. 49, № 3, с. 42—45.

Абросимов В. Н., Брукмайерова М. Р. Антихолинергическая блокада аллергического бронхоспазма у больных бронхиальной астмой. — Тер. арх., 1978, т. 50, № 3, с. 22—25.

Адо А. Д., Абросимов В. Н. Внешнее дыхание при бронхиальной астме. — В кн.: Частная аллергология. / Под ред. А. Д. Адо. — М.: Медицина, 1976, с. 213—259.

Булатов П. К., Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма. — Л.: Медицина, 1975. — 303 с.

(Halpern B. N.) Альперн Б. Н. Аллергия. Пер. с франц. — М.: Медицина, 1973. — 271 с.

О РОЛИ ИНФЕКЦИИ
И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ОРГАНИЗМА В МЕХАНИЗМЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ
ЭКЗО- И ЭНДОАЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Г. В. Гургенидзе (Тбилиси)

Современный уровень знаний позволяет считать бронхиальную астму конгломератом различных форм этого заболевания, которые отличаются друг от друга по этиологии, патогенезу и клинике. Подробное изучение различных форм бронхиальной астмы, их разделение на подгруппы с учетом этиологии и ведущих патогенетических механизмов фактически было начато после создания А. Д. Адо и П. К. Булатовым (1969) классификации, по которой выделяются две основные формы заболевания — инфекционно-аллергическая и неинфекционно-аллергическая (атопическая).

Предложенная классификация основных клинико-патогенетических форм бронхиальной астмы дает возможность более детально анализировать состояние больных, предупреждать возникновение заболевания и на основе знания формы, стадии и тяжести течения болезни выработать рациональную схему лечения для каждого больного.

Среди двух основных клинико-патогенетических форм бронхиальной астмы — атопической и инфекционно-аллергической доминирующее клиническое значение имеет инфекционно-аллергическая, которая встречается наиболее часто. Кроме того, установлено, что из всех существующих неинфекционных аллергенов, которые могут быть причиной заболевания, наиболее часто встречается сенсibilизация к домашней пыли (пылевая астма).

Особенности патогенеза основных форм бронхиальной астмы во многом определяются характером иммунологических процессов, формирующих аллергию, что во многом зависит от этиологического фактора (аллергена) и конституциональных особенностей организма. Поэтому неслучайно, что в опубликованных за последнее время работах изучению патогенеза указанных этиологических форм бронхиальной астмы уделяется особое внимание.

До настоящего времени в литературе нет единого мнения об оценке роли инфекции в этиологии и патогенезе бронхиальной

астмы. Многочисленные авторы отмечают наступление астматических приступов после инфекции дыхательных путей и связывают их с бактериальной сенсibilизацией. Роль микробной сенсibilизации у больных бронхиальной астмой подтверждается сопоставлением данных изучения кожной реактивности, ингаляционно-провокационных тестов, результатов вакцинотерапии и т.д. Естественно возникает вопрос, если микробная агрессия при бронхиальной астме наблюдается столь часто, не может ли она включать развитие этого заболевания.

Исследования последних лет, направленные на уточнение роли инфекционного компонента в патогенезе бронхиальной астмы, позволяют предположить, что при некоторых формах заболевания определенную роль может играть эндоаллергизирующий компонент, непосредственно не связанный с бактериальными продуктами. Эти предположения, выдвигаемые рядом исследователей (Г. Б. Федосеев и соавт., 1967; Dinu L., Roth L., 1964), в большинстве случаев основаны на данных сопоставления результатов определения титра противолечочных антител и клинического течения заболевания.

По мнению некоторых исследователей, источником аутосенсibilизации является мокрота самого больного. Имеются работы по изучению общности антигенов мокроты и слизистой оболочки бронхов (Such R. H., Leppel M. H., 1965; Thiers H. et al., 1967). Однако следует отметить, что до настоящего времени недостаточно изучены гуморальные и клеточные факторы аутосенсibilизации, соотношение между аутосенсibilизацией к легочной ткани и микробной сенсibilизацией у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы, а также роль конституциональных особенностей организма в механизме аутосенсibilизации.

Роль конституциональных факторов в возникновении бронхиальной астмы в настоящее время получила новое толкование в свете исследований антигенных свойств эпителиальных клеток слизистых дыхательных путей и ряда экзогенных аллергенов. В частности установлено наличие общих антигенов микробов и слизистой оболочки дыхательных путей (Адо А. Д., Адрианова Н. В., 1976). Имеются данные о содержании в аллергенах из домашней пыли групповых аллергенов А и В.

Изложенные факты служат материалом для изучения новых путей тесной связи между экзо- и эндоаллергическими реакциями. Однако публикации, подтверждающие высказанное предположение, единичны и противоречивы.

Исходя из вышеизложенного, в аллергологической клинике Тбилисского медицинского института на протяжении ряда лет

большое внимание уделяется исследованию иммунологических особенностей различных форм бронхиальной астмы, разработке методов их специфической диагностики и терапии. И прежде всего это относится к инфекционно-аллергической форме заболевания.

С целью исследования значения эндоаллергизирующего компонента в патогенезе указанной формы заболевания исследовали сыворотки больных на наличие противолечных антител. Параллельно ставили внутрикожные пробы и провокационно-ингаляционные тесты с диализатом собственной мокроты, полученной по Турсу с соавт. (1970), а также изучали иммунную реакцию лейкоцитов периферической крови на указанные антигены.

На основании проведенных исследований было показано, что по мере прогрессирования заболевания, при далеко зашедших случаях инфекционно-аллергической астмы часто выявляются противолечные антитела (реакция микропреципитации и РСК). Титры этих антител у больных увеличены по сравнению с контрольной группой.

При статистической обработке результатов серологических исследований можно было убедиться в наличии взаимосвязи между интенсивностью реакции, титром циркулирующих антител и фазой, а также тяжестью течения заболевания.

Если в стадии обострения при тяжелом и длительном течении заболевания титры антител и степень интенсивности реакции микропреципитации возрастают, то при ремиссии характерным является снижение титров в РСК: как к антигену из легочной ткани, так и к диализату собственной мокроты и аутоэритролизату (имеющих, как известно, общие антигены с другими тканями организма, и в частности трахеи и бронхов).

У этих же больных при внутрикожном введении диализата из собственной мокроты в большинстве случаев наблюдались положительные кожно-аллергические реакции. Непосредственное введение диализата в шоковый орган (путем ингаляции) в большинстве случаев через 1½—3 ч приводило к развитию астматического приступа с последующим появлением хрипов в легких, сохраняющихся в течение 1—2 дней. У части больных такой же результат был получен при ингаляции ауто-сыворотки и аутоэритролизата.

Развитие аллергии в указанных случаях характеризовалось повышением чувствительности нейтрофилов (нейтрофилоцитов) к указанным антигенам. При этом наблюдается определенная корреляция между специфической чувствительностью нейтрофи-

лов к указанным антигенам и клиническим течением заболевания.

Данные этих исследований позволили нам (Гургенидзе Г. В., 1970) провести у группы больных с выраженными показателями аутоенсибилизации с определенным терапевтическим эффектом специфическую иммунотерапию с применением постепенно возрастающих разведений диализата аутомокроты и аутоэритролизата.

Результаты этих исследований позволили нам согласиться с предположением ряда авторов, что в патогенезе некоторых форм инфекционно-аллергической бронхиальной астмы определенную роль играет эндоаллергизирующий компонент, непосредственно не связанный с бактериальными продуктами.

Кроме того, для изучения некоторых вопросов, связанных с уточнением путей взаимосвязи между экзо- и эндоаллергическими реакциями и для оценки роли конституциональных особенностей организма в указанной взаимосвязи, исследовали клиническое значение групповых антигенов в аллергенах из домашней пыли. С этой целью изучали характер и частоту кожных аллергических реакций на аллерген из домашней пыли, как у лиц, не страдавших аллергией, так и у больных пылевой астмой; исследовали частоту заболеваний и характер клинического течения в зависимости от групповой принадлежности больных к системе крови АВ0. Предполагалось, что у лиц группы АВ, не страдающих аллергией, не должно быть положительной реакции на соответствующий аллерген, поскольку они не обладают антителами против антигенов А и В. Естественно, что и заболеваемость пылевой астмой в этой группе, по сравнению с другими группами должна быть минимальной. У лиц, не страдающих аллергией с группой крови В, следовало ожидать более высоких показателей заболеваемости и частоты положительных кожных реакций по сравнению с лицами группы крови А в соответствии с более высоким содержанием фактора А в экстрактах из домашней пыли по сравнению с фактором В.

Сравнительно высокую частоту положительных проб на указанные антигены и высокую заболеваемость следовало ожидать у лиц с группой крови 0, обладающих антителами против антигенов А и В.

Было показано, что у здоровых людей возможны положительные кожные реакции на аллерген домашней пыли. Вместе с тем следует отметить, что при сравнении результатов кожных проб у лиц группы крови 0 и А положительные результаты чаще отмечались в группе 0. Между группами крови 0 и В до-

достоверной разницы выявлено не было, а между группами крови 0 и АВ наблюдалась достоверная разница.

Наши наблюдения позволяют сделать вывод, что люди с группой крови 0 и В более предрасположены к заболеванию пылевой астмой, чем люди с группами крови А и АВ. При этом установлено, что у больных с группой А и В по сравнению с больными с группой крови 0 и В заболевание протекает относительно доброкачественно. Положительная кожная реакция на лизат аутоэритроцитов отмечалась чаще у больных с группой крови 0, чем у больных с группами крови А и В. У этих же больных наблюдалась определенная корреляция между результатами кожных проб на указанный антиген и пылевой аллерген.

Эти данные, а также результаты реакции перекрестной преципитации с применением специфических сывороток к домашней пыли и тканевых антигенов (антиген из легочной ткани, трахеобронхиальной слизи с группами крови 0 и А, лизат аутоэритроцитов) дают возможность предполагать существование у этих больных иммунологической общности между слизистой оболочкой дыхательных путей и пылевым аллергеном, обусловленной содержанием в них групповых веществ. Последняя способствует предрасположению больных к сенсибилизации пылью. На фоне существующего иммунологического родства между аллергеном и легочной тканью действие пылевого аллергена может явиться дополнительным иммунологическим раздражителем, способствующим включению аутоиммунного компонента в патогенез пылевой астмы.

Все выше изложенное, с учетом данных анализа большого материала (1200 больных астмой различной этиологии) позволяет выделить (по характеру этиологического фактора и элементам патогенеза) несколько патогенетических вариантов заболевания и предложить соответствующие пути иммунотерапии.

1. Неинфекционно-аллергическая бронхиальная астма:

а) пылевая бронхиальная астма, в патогенезе которой решающую роль играет реактивный тип гиперчувствительности, в сыворотке выявляется высокий уровень общих (1,5—3,0 мг/л) и специфических IgE, при специфической гипосенсибилизации достигаются наилучшие результаты;

б) пылевая бронхиальная астма, в патогенезе которой важную роль играет повышение уровня общих (0,8—2,0 мг/л) и специфических IgE против аллергенов из домашней пыли и клещей (*Dermatophagoides pteronissinus*). Приблизительно в 8% случаев аллергические реакции на указанные аллергены отно-

сятся к немедленно-замедленному типу и циркулирующие антитела в основном относятся к классу IgG. В эту же группу входит бронхиальная астма пищевой, бытовой, медикаментозной этиологии. Специфическая гипосенсибилизация дает хорошие результаты только при IgE-зависимых формах;

в) бронхиальная астма, при которой наряду с сенсibilизацией бытовыми аллергенами, важное значение имеет бактериальная сенсibilизация по немедленно или немедленно-замедленному типу, провокационные тесты часто дают позднюю реакцию, в сыворотке обнаруживаются повышение общих IgE, IgG и IgM, высокие показатели повреждения нейтрофилов (ППН) по Фрадкину хорошо коррелируют с результатами кожных проб. Часто этот вариант бронхиальной астмы принимается практическими врачами за инфекционно-аллергическую астму. На основе полученных результатов мы склонны отнести этот патогенетический вариант к III типу иммунологической реакции по P. Gell и R. Coombs (1968). Определенный терапевтический эффект достигается при специфической гипосенсибилизации на фоне применения хромогликата натрия (интала) и малых доз кортикостероидов.

2. Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма:

а) вариант астмы, при котором аллергическая реакция на микробные аллергены протекает по немедленно или немедленно-замедленному типу, на неинфекционные аллергены реакция отсутствует. Аллергическую реакцию немедленного типа удается перенести пассивно по Праустнитцу — Кюстнеру. Уровень общих сывороточных IgE повышен (0,4—1,0 мг/л), наблюдается также высокое содержание IgG и IgM;

б) вариант астмы, при котором аллергическая реакция на микробные аллергены протекает по замедленному типу, выражена активация Т-клеточного иммунитета. Успешно применяется терапия моно- и поливакцинами как гетеро-, так и аутопроисхождения;

в) астма с выраженным аутоиммунным компонентом, непосредственно не связанная с бактериальными продуктами. Результаты исследования у этой группы больных указывают на то, что инфекционный процесс так изменяет слизистую оболочку дыхательных путей, что она сама становится антигеном. При этом возможным источником аутоантигенов можно считать мокроту больных, в которой содержатся антигены, общие с антигенами других тканей организма, в частности трахеи и бронхов. В этих случаях с определенным успехом можно применить лечение аутосывороткой, аутоэритролизатом и диализатом собственной мокроты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адо А. Д., Булатов П. К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. — М.: Медицина, 1969. — 202 с.

Адо А. Д., Адрианова Н. В. Бронхиальная астма. — В кн.: Частная аллергология./Под ред. А. Д. Адо. — М.: Медицина, 1976, с. 57—63.

(Гургенидзе Г. В.) Gurgeniidse G. W. Untersuchungen zur endoallergisierenden Komponente beim infectallergischen Asthma und über Möglichkeiten ihrer therapeutischen Auswertung. — All. Asthma, 1970, Bd 16, S. 3—8.

Гургенидзе Г. В., Киласония Л. О. Гипосенсибилизирующая терапия аутоэритролизатом больных бронхиальной астмой. — Тер. арх., 1971, № 12, с. 83—88.

Федосеев Г. Б., Чухловина М. Г., Услонцев Б. М., Старикова Т. В. К иммунологической характеристике пневмонии и бронхиальной астмы у детей и взрослых. — Вестн. АМН СССР, 1967, № 2, с. 56—63.

Dinu L. V., Roth L. Prezența anticorpilor antiplasmă în sêrul astmaticilor. — Med. Interna, 1964, v. 16, p. 1471—1479.

Gell P., Coombs R. Clinical aspects of immunology. — Oxford — Edinburgh, 1968. — 404 p.

ОБ ИЗМЕНЕНИИ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

П. Кирчев, Ж. Милева (НРБ)

По современным понятиям, во всех жизненных проявлениях организма участвуют в большей или в меньшей степени одна или несколько ферментных систем. Ферментные диагностические методы находят все более широкое применение в клинике. Но в области клинической и отчасти экспериментальной аллергологии исследования ферментов проводятся еще недостаточно, а результаты их часто противоречивы.

В настоящем труде изложены результаты наших энзимологических исследований за последние 10 лет как у больных с аллергическими заболеваниями, так и при экспериментальном анафилактическом шоке и на модели хронической бронхиальной астмы. Экспериментальные животные были сенсibilизированы путем введения 2 мл 20% раствора яичного белка по 1 мл подкожно и внутривенно. Разрешающую дозу вводили в форме аэрозоля на 21-й день после сенсibilизации.

В соответствии с современными данными экспериментальной и клинической аллергологии исследованные ферментные системы можно распределить в соответствии с их участием в начальных или поздних фазах аллергических реакций (табл. 38).

Протеолитические ферменты. Предположение о связи анафилактических реакций с активированием определенных протеолитических ферментов не ново.

Ранее была выдвинута гипотеза об активировании некоторых протеаз во время анафилактической реакции. Активация некоторых протеолитических ферментных систем может происходить как в клетках, так и во внеклеточных жидкостях, в результате чего высвобождаются медиаторы. Подобные наблюдения были сделаны и у больных бронхиальной астмой.

Результаты наших обследований в этой области представлены в табл. 39 и 40. Из табл. 39 видно, что в то время, как средняя активность протеолитических ферментов у обследованных нами больных астмой в период между приступами и у здоровых лиц одинакова, то средняя активность трипсина и ЛАП у тех же больных значительно более высокая, чем у здоровых

Таблица 38

Ферменты, принимающие участие на ранних и поздних стадиях
аллергических реакций

Ферменты, связанные с ранней фазой реакции антиген—антитело	Ферменты, связанные с поздней фазой реакции антиген—антитело
1. Протеолитические ферменты Протеаза Трипсин Лейцинаминопептидаза (ЛАП) 2. Ферменты, участвующие в обмене медиаторов Диаминоксидаза (ДАО) Холинэстераза Каталаза Нейраминидаза 3. Ферменты, влияющие на проницае- мость мембран Гиалуронат-лиаза (гиалуронидаза)	Ферменты, активность которых зави- сит от неспецифического повреж- дения паренхиматозных органов и гипоксии а) Цикл Кребса Аконтитатгидратаза (аконитаза) Фумаратгидратаза (фумараза) Малатдегидрогеназа (МДГ) Изоцитратдегидрогеназа (ИЦДГ) Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) б) Гликолитическая цепь Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в) Цикл мочевины Орнитин-карбамоилтрансфераза (ОКТ) Аргиназа Другие ферменты Щелочная фосфатаза Кислая фосфатаза Аспарагиназа

Таблица 39

Активность некоторых протеолитических ферментов у больных
бронхиальной астмой в периоде между приступами

Фермент	Группа обследованных	
	здоровые	больные
Протеаза, г/л	0,0339±0,0025 0,028—0,0532	0,0315±0,0044 0,0084—0,1568
Трипсин, МЕ/л	7800±350 4000—12500	15030±1170 5000—38000
Лейцинаминопептидаза, МЕ/л	17,68±0,68 11,70±26,50	22,20±0,97 10,50—39,74

Примечание. Здесь и в табл. 41 верхний ряд цифр показывает $M \pm m$ или M , а нижний — пределы колебаний.

лиц. В 56,8% случаев наблюдалась повышенная активность трипсина, а в 26,7% — повышенная активность ЛАП в сыво-

Т а б л и ц а 40

Изменения активности некоторых протеолитических ферментов
при экспериментальной анафилаксии у морских свинок

Ферменты	Контрольные животные	При остром анафилактическом шоке через		
		1 мин	30 мин	180 мин
Протеаза, г/л	$0,0318 \pm 0,0025$ $0,0056-0,0558$	$0,1588 \pm 0,0206$ $0,084-0,3304$	—	$0,0432 \pm 0,0151$ $0,0294-0,0742$
Трипсин, МЕ/л	2620 ± 120 $1000-6400$	24400 ± 2580 $8000-30000$	—	3200 ± 360 $2000-6000$
Лейцин-аминопептидаза, МЕ/л	$118,04$ $102,80-133,90$	$138,36$ $132,90-143,90$	$95,69$ $92,90-102,60$	$116,51$ $101,80-132,90$

ротке крови. Создалось впечатление, что изменения активности протеаз значительно более разнообразны, а именно — у 5 больных (12,5%) отмечалась повышенная активность ферментов, а у 19 (47,5%) небольшое уменьшение активности протеаз. Такое разнообразие можно объяснить различием характера и продолжительности межприступных периодов, в течение которых обследовали больных. У 3 больных, обследованных во время приступов удушья, наблюдалось параллельно резко выраженное колебание в активности трех указанных протеаз. (Р. Kirtchev, I. Mileva, 1970a).

Во время острого анафилактического шока у морских свинок (см. табл. 40, рис. 50) наблюдалось резкое колебание общей активности протеолитических ферментов и трипсина в сыворотке крови и умеренное повышение активности ЛАП. Через 2 ч после начала шока эти показатели нормализовались.

Среди упомянутых ферментов представляют интерес изменения активности ЛАП. По мнению некоторых авторов, этот фермент отщепляет гистидин от гистидинсодержащих полипептидов и обеспечивает субстрат для гистидиндекарбоксилазы и последующего образования гистамина. Поэтому повышенная активность ЛАП рассматривается как часть увеличенной общей протеолитической активности сыворотки при экспериментальном анафилактическом шоке и при аллергических заболеваниях, а также как выражение нарушения функции почек в результате гипоксии.

Наряду с протеолитическими ферментами в сыворотке находятся их ингибиторы. Доказано, что в сыворотке крови человека имеются два антитрипсиновых ингибитора, связанные с

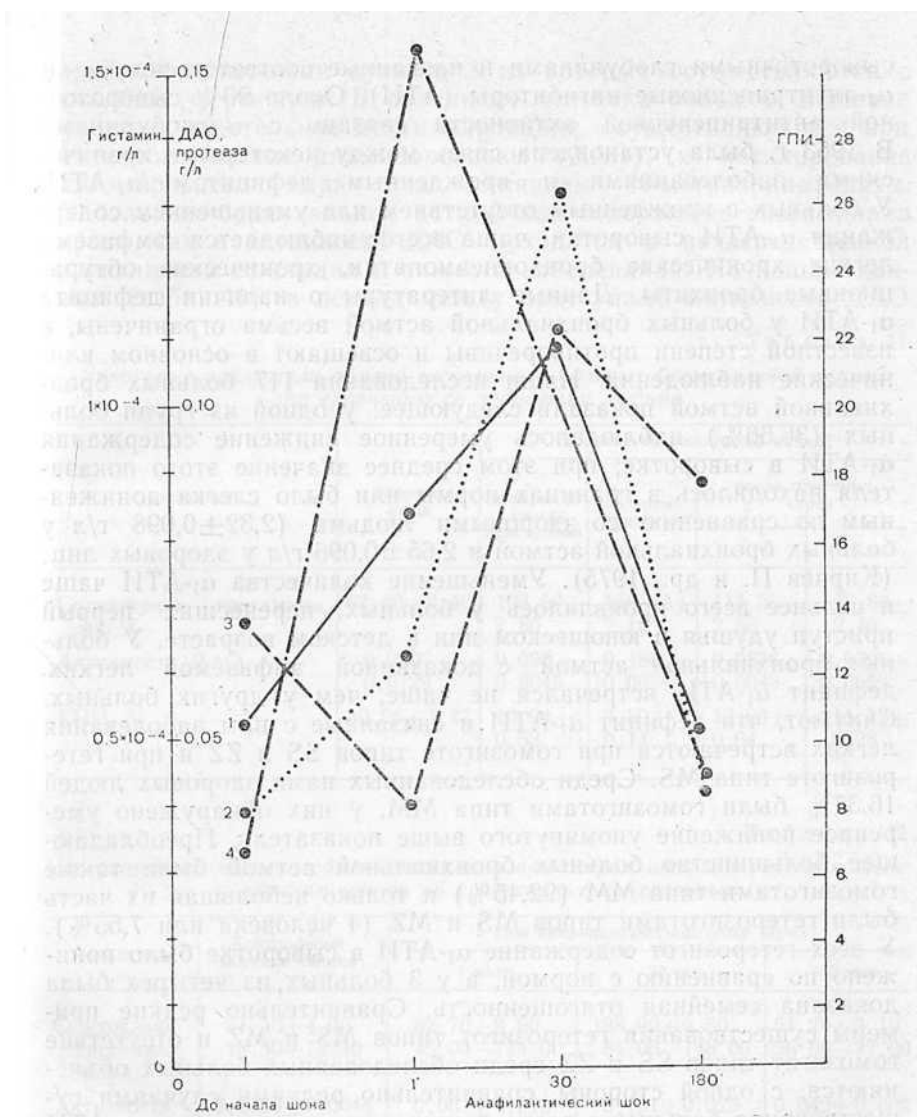


Рис. 50. Содержание гистамина в крови (1), активность диаминооксидазы (2), протеазы (4) и гистаминопексический индекс (3) при остром анафилактическом шоке у морских свинок. По оси ординат — концентрация гистамина, г/л, активность диаминооксидазы и протеазы, г/л (слева); гистаминопексический индекс (ГПИ), % (справа); по оси абсцисс — время от начала анафилактического шока, мин.

сывороточными глобулинами и названные соответственно α_1 - и α_2 -антитрипсиновые ингибиторы (АТИ). Около 90% сывороточной антитрипсиновой активности связано с α_1 -глобулинами. В 1963 г. была установлена связь между некоторыми хроническими заболеваниями и врожденным дефицитом α_1 -АТИ. У больных с врожденным отсутствием или уменьшением содержания α_1 -АТИ сыворотки чаще всего наблюдается эмфизема легких, хронические бронхопневмопатии, хронические обструкционные бронхиты. Данные литературы о наличии дефицита α_1 -АТИ у больных бронхиальной астмой весьма ограничены, в известной степени противоречивы и освещают в основном клинические наблюдения. Наши исследования 117 больных бронхиальной астмой показали следующее: у одной из групп больных (36,66%) наблюдалось умеренное снижение содержания α_1 -АТИ в сыворотке; при этом среднее значение этого показателя находилось в границах нормы или было слегка пониженным по сравнению со здоровыми людьми ($2,32 \pm 0,098$ г/л у больных бронхиальной астмой и $2,65 \pm 0,096$ г/л у здоровых лиц; (Кирчев П. и др., 1975). Уменьшение количества α_1 -АТИ чаще и сильнее всего проявлялось у больных, перенесших первый приступ удушья в юношеском или в детском возрасте. У больных бронхиальной астмой с доказанной эмфиземой легких дефицит α_1 -АТИ встречался не чаще, чем у других больных. Считают, что дефицит α_1 -АТИ и связанные с ним заболевания легких встречаются при гомозиготе типов SS и ZZ и при гетерозиготе типа MS. Среди обследованных нами здоровых людей 16,37% были гомозиготами типа MM, у них обнаружено умеренное понижение упомянутого выше показателя. Преобладающее большинство больных бронхиальной астмой были также гомозиготами типа MM (92,45%) и только небольшая их часть были гетерозиготами типов MS и MZ (4 человека или 7,55%). У всех гетерозигот содержание α_1 -АТИ в сыворотке было понижено по сравнению с нормой, а у 3 больных из четырех была доказана семейная отягощенность. Сравнительно редкие примеры существования гетерозигот типов MS и MZ и отсутствие гомозигот типов SS и ZZ среди обследованных больных объясняются, с одной стороны, сравнительно редкими случаями существования больных с резко пониженным количеством α_1 -АТИ в сыворотке, с другой стороны, отсутствием среди обследованных нами больных астмой лиц с полным отсутствием этого фактора.

Ферменты, участвующие в обмене медиаторов. Гистамин и ферменты. Из известных медиаторов наиболее подробно изучен гистамин. В аллергической реакции гистамин инактиви-

руется 4 основными путями, 3 из которых осуществляются с участием ферментов. В организме человека большое значение имеют окислительное дезаминирование, осуществляющееся при активном участии диаминооксидазы (ДАО), и метилирование имидазольного ядра под влиянием N-метилтрансферазы. У больных бронхиальной астмой как содержание гистамина в крови, так и активность ДАО находятся в непосредственной зависимости от стадии и тяжести заболевания. По нашим данным (табл. 41), в период между приступами активность ДАО

Таблица 41

Некоторые показатели обмена гистамина у больных бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми людьми

Показатель	Здоровые люди	Больные бронхиальной астмой			
		в периоде между приступами	во время приступа	после приступа через	
				2 ч	48 ч
Содержание гистамина, мкг/л	67,40±2,40	103,50±2,80	196,30±2,10	114,30±2,50	78,80±2,40
Активность ДАО, г/л	0,2007±0,0129	0,095±0,0045	0,186±0,0074	0,0876±0,0043	0,0796±0,0059
ГПИ, %	30,26±1,47	10,94±0,53	3,89±0,14	19,63±0,64	11,42±0,28

Таблица 42

Некоторые показатели обмена гистамина при остром анафилактическом шоке у морских свинок по сравнению с контрольными

Показатель	Контрольные морские свинки	При анафилактическом шоке через		
		1 мин	30 мин	180 мин
Содержание гистамина, мкг/л	51,30±4,90 18,50—73,30	82,70±9,60 45,00—134,00	108,90±6,50 84,00—148,00	51,20±3,10 25,00—77,00
Активность ДАО, г/л	0,0383±0,0044 0,0105—0,0735	0,061±0,018 0,021—0,108	0,131±0,025 0,108—0,188	0,042±0,002 0,018—0,066
Активность каталазы, ЕД/л	27800 21800—3800	18200 14200—20000	37000 33000—45000	28000 22000—40000
ГПИ, %	13,28±1,82 10,00±30,00	7,90±2,11 0,00—16,00	22,12±2,16 9,10—34,00	17,68

сильно снижается по сравнению с таковой у здоровых людей, а во время приступов она значительно возрастает, достигая нормы и очень часто превышая ее (Кирчев П., 1963; Милева Ж., 1970).

Во время острой экспериментальной анафилаксии наблюдаются подобные изменения активности ДАО и других показателей (табл. 42, см. рис. 50). Следует обратить внимание на то, что лучше всего изменения выявляются через 30 мин после наступления шока, когда наряду со значительными повышениями активности ДАО синхронно повышаются гистаминопексический индекс (ГПИ) и активность каталазы. Наблюдаемые изменения ферментативной активности, вероятно, связаны с выделением из печени гистаминазы, а также с последующей сильно выраженной тканевой гипоксией и установленными некоторыми авторами изменениями функции надпочечников у больных астмой (Kirtchev P., Mileva J., 1970b).

Что касается N-метилтрансферазы, то об ее активности судили в основном по количеству выделенной с мочой 1,4-метилимидазолуксусной кислоты. По мнению некоторых авторов, во время приступа удушья появляется небольшое увеличение содержания этого метаболита в моче, на основании чего возникло предположение, что во время сильных и продолжительных приступов удушья активность метилирующего фермента в тканях повышается. Проведенные работы показали, что в первые 30 мин после наступления острого анафилактического шока независимо от его степени (включая даже смертельный исход) не наступает изменения активности N-метилтрансферазы в легких и печени. Полное ингибирование активности ДАО во время шока амингуанидином тоже не влияет на ее активность. Метилирующий фермент значительно инертнее ДАО и других инактивирующих ферментов и изменяется значительно медленнее (Mileva J. et al., 1978).

Активность холинэстеразы. Данные об активности холинэстеразы в сыворотке крови у больных астмой очень разноречивы (Евнина Е. А., 1967; Кирчев П., 1963). По нашим данным, во время ремиссии активность холинэстеразы в сыворотке имеет тенденцию к снижению, а во время приступа удушья — резко повышается, что можно рассматривать как компенсаторный механизм, связанный с повышением содержания ацетилхолина (Евнина Е. А., 1967).

Нейраминовая кислота и нейраминидаза. Об активности нейраминидазы, участвующей в расщеплении нейраминовой (сиаловой) кислоты, можно судить по изменениям в уровне этой кислоты. У больных бронхиальной астмой была

Таблица 43

Содержание нейраминовой кислоты в сыворотке крови больных
бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми людьми

Обследованные	Нейраминовая кислота, ЕД/л
Здоровые люди	15790±480 10500±25500
Больные:	
бронхиальная астма	24750±1480
бронхиальная астма+аллергический ринит	33940±2450
бронхиальная астма+хронический бронхит	4770±4320
бронхиальная астма+аллергический ринит+хронический бронхит	74870 39430±7190
В среднем	10000±155000

установлена выраженная тенденция к повышению содержания нейраминовой кислоты в сыворотке (табл. 43). У 53,12% больных это содержание было выше нормы. Средняя концентрация сиаловой кислоты у наблюдаемых нами больных бронхиальной астмой в 2¹/₂ раза выше, чем у здоровых лиц. Указанные изменения более ярко выражены у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы, у которых поражаются верхние дыхательные пути и выявляется инфекция бронхолегочных путей.

Калликреин-кининовая система. Еще в 1963 г. было установлено, что плазма больных бронхиальной астмой не разрушает брадикинина. Фермент, участвующий в расщеплении брадикинина, карбоксипептидаза, названная кининазой. В настоящее время большинство авторов считают, что у больных бронхиальной астмой отмечается снижение активности кининазы в плазме и нарушение расщепления брадикинина. У исследованного нами 51 больного астмой установлено следующее: уровень брадикининогена в плазме этих больных был значительно ниже, чем у здоровых лиц (21 200 ЕД/л). При неосложненной бронхиальной астме этот уровень в среднем 11 070 ЕД/л, а при осложнениях — 7200 ЕД/л. Наблюдаемое снижение, вероятно, связано с активизацией протеолиза и превращением брадикининогена в брадикинин.

Серотонин и ферменты. По мнению некоторых авторов, активность сывороточной моноаминоксидазы, участвующей в расщеплении серотонина, у больных аллергическими заболеваниями и особенно у больных бронхиальной астмой, снижена по сравнению с таковой у здоровых людей. Во время приступа астмы она значительно выше, чем в период ремиссии. По нашим данным, уровень серотонина у больных бронхиальной астмой находится в пределах нормы (60—400 мкг/л), при этом у больных с осложненной астмой уровень его значительно выше, чем у больных бронхиальной астмой без осложнений (Chachaj W. et al., 1971).

Ферменты, связанные с мембранной проницаемостью. Гиалуронат-лиаза или гиалуронидаза — фермент, который играет ведущую роль в регуляции проницаемости тканей путем участия в обмене гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов. Роль гиалуронат-лиазы в аллергических реакциях до конца еще не выяснена. Из данных, представленных на табл. 44

Таблица 44

Активность гиалуронат-лиазы у больных бронхиальной астмой и при экспериментальном анафилактическом шоке

Группа и число обследованных	Гиалуронат-лиаза, ЕД/л
Здоровые люди (90)	23300±790 10000—40000
Больные (40)	46080±440 (13000—150000)
Морские свинки контрольные (20)	38560±3240 (25000—50000)
при анафилактическом шоке (22)	18000±2610 (5000—51000)
через 2 ч после начала шока	34500±2450 (26000—48000)

видно, что у больных в периоде между приступами среднее значение активности этого фермента приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых лиц; при анализе отдельных случаев повышенная активность фермента отмечена у 52,5% больных (Kirtchev P., Mileva J., 1970a). Во время острого анафилактического шока у морских свинок наблюдается резкое снижение

средней активности этого фермента в сыворотке, которое имело место у 80% животных. Через 2 ч после шока активность гиалуронат-лиазы устанавливалась в границах нормы. Указанные изменения свидетельствуют о вовлечении системы гиалуронозой кислоты (гиалуронидаза — антигиалуронидаза) в сложные аллергические реакции. Полную нормализацию ферментативной активности через 2 ч после шока можно объяснить быстрым включением естественных регуляторных механизмов. Выше были отмечены подобные наблюдения и по отношению к сывороточному гистамину. Отсутствие синхронности в наблюдаемых изменениях у больных астмой в безприступном периоде и у животных во время шока объясняется как различной клинической, патофизиологической, иммунологической и биохимической характеристиками обоих состояний, так и тяжелыми нарушениями обмена веществ у больных бронхиальной астмой, которые задерживают нормализацию показателей даже в периоде между приступами.

Ферменты, активность которых зависит от неспецифического повреждения паренхиматозных органов и гипоксии. К этой группе могут быть отнесены ферменты гликолитической цепи и цикла Кребса. Исследования в этом направлении проводились в основном в клинике (Kirtchev P., Mileva J., 1968; Sundberg M. et al., 1968; Colldahl H., 1971; П. Кирчев, Ж. Милева, 1974).

Интерес к обмену глюкозы, а в связи с этим к циклу Кребса и дыхательной цепи объясняется экспериментально доказанной зависимостью аллергических реакций и, в частности, выделения гистамина, от обмена глюкозы, а также в связи с возможностью ингибирования аллергических реакций путем угнетения обмена глюкозы.

Результаты наших наблюдений, касающиеся изменений активности ЛДГ и некоторых ферментов цикла Кребса у 180 больных бронхиальной астмой представлены в табл. 45 (Кирчев П., Милева Ж., 1974; Kirtchev P., Mileva J., 1968). У 30 больных проведены параллельные исследования 6 ферментов. Ферментативная активность у больных бронхиальной астмой колебалась в гораздо более широких границах, чем у здоровых лиц. Это относится ко всем изученным ферментам. Создается впечатление, что если активность аконитат- и фумаратгидратазы у больных бронхиальной астмой в межприступный период имела тенденцию к понижению, то активность ЛДГ, МДГ и ИЦДГ, наоборот, у некоторых больных повышена в сравнении с нормой. Особенно ярко это проявляется в активности МДГ и ЛДГ. У 48,52% больных бронхиальной астмой активность МДГ повышена от 2 до 10 раз по сравнению с нормой, при этом в 25%

Таблица 45

Активность некоторых ферментов гликолиза, цикла Кребса и цикла мочевины у больных бронхиальной астмой

Фермент	Активность ферментов у разных групп людей	
	здоровые	больные
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	72670 ± 3100 (38400—120330)	143810 ± 6340 (43930—334300)
Аконитатгидратаза, МЕ/л	2820 ± 130 (2000—5000)	1740 ± 280 (200—4000)
Фумаратгидратаза, МЕ/л	6240 ± 240 (4000—10000)	4140 ± 400 (500—10000)
Изоцитратдегидрогеназа, МЕ/л	1760 ± 110 (300—3000)	2980 ± 190 (1300—5300)
Малатдегидрогеназа, МЕ/л	62500 ± 1980 (49200—98500)	224500 ± 1860 (48200—488000)
Аргиназа, г/л	$0,012 \pm 0,002$	$0,0077 \pm 0,001$
Орнитин-карбамоилтрансфераза, МЕ/л	$0,162 \pm 0,012$	$0,303 \pm 0,05$

Примечание. Приведены средние значения активности ($M \pm m$), в скобках — пределы колебаний.

случаев она превышает 300 000 МЕ/л. Средняя активность МДГ в 4 раза больше, чем у лиц контрольной группы (см. табл. 45). Активность ЛДГ у больных бронхиальной астмой была выше нормы в 53,03% случаев, при этом в среднем у больных астмой она была в 2 раза выше, чем у здоровых лиц.

Интерес представляют результаты, полученные у 30 больных бронхиальной астмой, у которых 6 ферментов были исследованы параллельно. У 40% из них имело место снижение активности аконитатгидратазы, а у 36,6% — уменьшение активности фумаратгидратазы в сыворотке крови. Повышение активности МДГ наблюдалось в 46,66% случаев, ИЦДГ и ЛДГ — у 36,66% лиц, включенных в эту группу. Интересно отметить, что у больных с самой высокой активностью дегидрогеназ, активность аконитат- и фумаратгидратаз была самой низкой. Такая зависимость наблюдалась у 3 больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. У 11 больных имело место одновременное изменение всех исследованных показателей.

Таблица 46

Активность некоторых ферментов цикла Кребса и гликолиза у морских свинок с экспериментальной анафилаксией

Фермент	Контрольные	Острый анафилактический шок	Модель хронической бронхиальной астмы
Аконитатгидратаза, МЕ/л	3840±400	1140±130	1640±150
Фумаратгидратаза, МЕ/л	3310±890	1390±390	1670±149
Изоцитратдегидрогеназа, МЕ/л	3290±380	3630±410	3470±140
Малатдегидрогеназа, МЕ/л	89,00±5,55	148,00±6,22	138,45±7,44
Сукцинатдегидрогеназа, ЕД/кг			
легкие	164100±20690	—	188870±24230
печень	274210±39140	—	385010±24210
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	147,28±9,18	294,78±19,24	91,90±8,81

Представляет интерес также установить связь между тяжестью заболевания и изменениями активности ферментов. Самая высокая активность дегидрогеназ и самое выраженное уменьшение активности аконитат- и фумаратгидратаз в сыворотке наблюдалось у лиц с тяжелой формой болезни, у которых отмечался выраженный бронхоспазм. У больных, у которых наблюдалась аллергия верхних дыхательных путей или активная бронхопневмония чаще отмечались изменения ферментативной активности, чем у больных бронхиальной астмой. У больных с легко протекающей бронхиальной астмой (без клинических и спирографических данных о бронхоспазме) в момент исследования не наблюдалось отклонений в активности ферментов в сыворотке крови от нормы.

Те же самые ферменты были исследованы и у животных при остром анафилактическом шоке и на модели хронической бронхиальной астмы. Из табл. 46 видно, что у определенного числа морских свинок, исследованных во время острого анафилактического шока, наблюдается уменьшение активности аконитатгидратазы (30% случаев) и фумаратгидратазы (20%) и явное увеличение активности ЛДГ (60,43%), МДГ (75%) и ИЦДГ (25%) в сыворотке.

Подобная тенденция, но выраженная менее значительно установлена у животных на модели хронической бронхиальной астмы. В отличие от других ферментов, средняя активность ЛДГ у этих морских свинок ниже, чем у здоровых животных,

при этом в 45,5% случаев наблюдалось снижение активности этого фермента. Активность СДГ в легких и печени у животных этой группы колебалась в более широких пределах по сравнению с нормой, но никакой определенной тенденции не отмечалось. В 22,5% случаев имела место повышенная активность фермента, а в 12,5% — пониженная. Средние величины оставались в пределах нормы. У 9 морских свинок (выделенных в самостоятельную подгруппу) с моделью хронической бронхиальной астмы при тяжелой клинической картине изменения активности ферментов были выражены немного сильнее, чем у других животных этой же группы. У двух животных этой группы, погибших во время одного из «мягких» анафилактических шоков, активность всех исследованных ферментов (включая МДГ, ЛДГ и ЦДГ) была намного ниже по сравнению с нормой.

С циклом трикарбоновых кислот непосредственно связана дыхательная цепь. Показателем, по которому можно было бы косвенно судить об интенсивности окислительных процессов в дыхательной цепи, а следовательно, и об окислительно-восстановительных процессах во время аллергических реакций, была выбрана НАД·Н₂-цитохром с-редуктаза печени. В настоящее время ее рассматривают как сложный комплекс, содержащий флавиннуклеотид, убихинон, цитохромы b и c.

У животных в состоянии анафилактического шока установлено значительное увеличение активности этого фермента по сравнению со здоровыми животными. При этом наблюдалась определенная зависимость между ферментативной активностью и характером анафилактического шока (острый или хронический) и периодом времени после начала шока. Ферментативная активность была выше во время многократно повторяющегося шока в сравнении с однократным. После окончания шока активность НАД·Н₂-цитохром с-редуктазы постепенно снижалась. Активность фермента изменялась также под влиянием проведенного лечения.

Изменения активности ферментов гликолитической цепи, цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи больных аллергией и, в частности, у больных астмой, объясняются изменением паренхимы печени под влиянием гипоксии, которая сопровождает приступы астмы. Имеет значение и связанная с гипоксией повышенная проницаемость клеточных мембран (M. Sundberg et al., 1961).

У животных с острым и хроническим анафилактическим шоком значительную роль играет также гипоксия, сопровождающая шок. Наблюдаемые изменения активности ферментов у

этих животных можно объяснить уменьшением притока кислорода и ухудшением тканевого дыхания во время тяжелого острого анафилактического шока или хронически рецидивирующего шока. Гипоксия как фактор, влияющий на ферментативную активность во время анафилактического шока, проявляется преимущественно в шоковом органе. Но как показали наши предыдущие исследования по фиксации разрешающей дозы антигена (меченного ^{131}I альбумина), шоковым органом у морских свинок являются не только легкие, как это указывается в литературе, но и печень, которая поглощает самое большое количество меченого антигена.

Самые низкие величины активности ферментов наблюдались у животных с ярко выраженной гипоксией, погибших во время шока. Вполне вероятно, что высокая степень гипоксии подавляет ферментативную активность. В результате гипоксии, вероятно, наступают дискретные изменения в гепатоцитах. Можно предположить также, что наблюдаемая при анафилактическом шоке активизация электронного транспорта в дыхательной цепи выражающаяся в повышенной активности цитохром *c*-редуктазы, является своего рода компенсирующей реакцией, сопровождающей тяжелую гипоксию. Разрушением клеток печени при гипоксии объясняются и изменения в активности некоторых ферментов орнитинового цикла. Известно, что выделение в процессе дезаминирования аммиака и образование мочевины влияют на рН тканей, что косвенно отражается на интенсивности аллергических реакций и возбудимости интерорецепторов в слизистой бронхов. Логично предположить, что между орнитиновым циклом, основным поставщиком мочевины в организме и участвующими в нем ферментными системами, с одной стороны, и аллергическими реакциями — с другой стороны, существует известная, хотя и не прямая, связь. Аргиназа и орнитин-карбамоилтрансфераза (ОКТ) являются наиболее изученными ферментами орнитинового цикла и относятся к группе специфических ферментов печени.

Результаты наших исследований активности этих двух ферментов у 88 больных представлены в табл. 46. У больных бронхиальной астмой наблюдалась тенденция к повышению активности ОКТ в сыворотке, причем у 15,05% больных это повышение выражено явно, что отражается и на средней активности этого фермента (см. табл. 45). Это повышение отмечалось значительно чаще у больных астмой с активным аллергическим ринитом, с обострением хронической бронхопневмонии и эмфиземой легких, у которых существуют условия для большего проявления гипоксии, чем у больных бронхиальной астмой без

осложнений. Активность аргиназы у обследованных больных не изменялась.

Другие ферменты. В литературе появляются единичные сообщения об изменениях активности той или иной ферментной системы у больных аллергией и в условиях экспериментальной анафилаксии. Во многих случаях результаты противоречивы, что объясняется трудностями уточнения стадии аллергического процесса и различными методами, применяемыми разными авторами.

Такие сообщения существуют об амилазе (диастазе), лизоциме, щелочной и кислой фосфатазах (ЩФ и КФ). По мнению ряда исследователей активность сывороточных ЩФ и КФ у больных бронхиальной астмой практически не меняется, либо в некоторых случаях увеличивается. Данные наших исследований об активности этих ферментов у больных бронхиальной астмой во время приступа показаны в табл. 47. Из этой таблицы вид-

Таблица 47

Активность некоторых ферментов у больных бронхиальной астмой

Фермент	Здоровые люди	Больные бронхиальной астмой
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	$40,92 \pm 1,65$ (23—66)	$19,03 \pm 1,35$ (4—47)
Кислая фосфатаза, МЕ/л	$7,83 \pm 0,41$ (4,44—13,13)	$10,36 \pm 0,83$ (1,01—35,3)
Аспарагиназа, г/л	$0,062 \pm 0,003$ (0,035—0,096)	$0,124 \pm 0,018$ (0,035—0,537)

но, что средняя активность ЩФ у больных астмой в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, при этом в 58,33% случаев установлено явное снижение ее активности. Изменения активности КФ проявлялись несистематически — у определенной группы больных обнаруживалось понижение ферментативной активности (43,33%), а у другой (16,66%) — ее повышение. Средняя активность КФ в сыворотке сохранялась в границах нормы.

У 54 больных бронхиальной астмой была исследована активность аспарагиназы в сыворотке крови. Из табл. 47 видно, что среднее значение активности аспарагиназы у больных бронхиальной астмой в периоде между приступами в два раза больше, чем у здоровых лиц, у 37,03% больных была установлена пониженная ее активность.

Аспарагиназа — это фермент, который участвует в дезаминировании аспарагина, переводя его в аспарагинат. Последний после превращения в фумарат включается в цикл трикарбоновых кислот. Изменения активности аспарагиназы, по-видимому, связаны с известным нарушением обмена белков при аллергических заболеваниях, что в свою очередь влияет на цикл трикарбоновых кислот. У больных бронхиальной астмой с выраженной аллергией верхних дыхательных путей эти изменения проявляются значительно сильнее, чем у лиц без вовлечения этих путей.

В настоящее время никто не отрицает огромного значения энзимологических исследований при аллергических заболеваниях и в условиях экспериментальной аллергии. Постепенно энзимологические исследования при аллергических заболеваниях широко вошли в лабораторную практику. Независимо от существующих противоречий в данных литературы исследования активности ферментов могут быть не только полезными при уточнении стадии аллергических реакций, но и при оценке лечебного эффекта. Кроме того, исследования ферментов оказывают помощь и при построении научно обоснованного прогноза аллергических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Герасименко Н. Изменение уровня церулоплазмينا у больных бронхиальной астмой. — Клини. мед., 1969, № 1, с. 20—21.

Евнина Е. А. Биохимический состав крови и мочи при тяжелой форме бронхиальной астмы. — Врач. дело, 1967, № 7, с. 39—43.

Кирчев П. Приложение на някои ензими в диагностиката и практиката. — София: Мед. и физ., 1963.

Кирчев П., Милева Ж. Промяна в активността на някои ензими от цикъла на трикарбоновите киселини при остър анафилактичен шок и модел «хронично протичаща бронхиална астма». Сборник на третата нац. конф. по бакт. инф. и имунология, 1974, в. 1, с. 348—353.

Кирчев П., Милева Ж., Огнянов М. Опит за последяване на алфа-1 АТИ на серума при болни от бронхиална астма. — Пробл. на вътр. мед., III, 1975, № 3, с. 101—107.

Милева Ж. Динамични промени в кръвния хистамин, диаминооксидазната активност и ХПСС при болни от бронхиална астма в трите стадии на болестта. — Фтизиатрия, 1970, т. VII, № 3, с. 131—134.

Chachaj W., Cieslinska A., Ciosek W. Aktywnosc ceruloplazminy w roznych stanch klinicznych dychwicy oskrelowej oraz pod wplywem ACTH hydrocortysonu, i deserylu. — Pol. Tyg. Lek., 1970, 25, N 17, 598.

Chachaj W., Cieslinska A., Metolepsz J. Aktywnosc monoaminooksyday (MAO) w surowicy osob chorych na dychawice oskrelowa iosob zdrowych. — Pol. Tyg. Lek., 1971, 26, N 15, 537—539.

Colldahl H. A study of serum enzymes in patients suffering from periods

of respiratory insufficiency especially bronchial asthma. — *Acta allerg.*, 1971, v. 26, N 4, p. 301—308.

Kirtchev P., Mileva J. Le changement de certains enzymes du cycle des acides tricarboxyliques chez les asthmatiques et au cours de choc anaphylactique. VII. Congr. europ. d'allerg. West Berlin, 1968.

Kirtchev P., Mileva J. Etude de L'activite de la protease, de la trypsine et de la hyaluronidase chez les asthmatiques et chez les cobayes en choc anaphylactique. X Semaine med. Balcanique, 1970, S. 1027—1030.

Kirtchev P., Mileva J. Sur le metabolisme de l'histamine au cours du choc anaphylactique experimental chez les cobayes. — *Allergie und Asthma*, 1970, Bd 16, N 4, S. 179—181.

Mileva J., Santais M. C., Foussard C., Ruff F., Parrot J. L. Metabolisme of histamine during Anaphylactic shock in Guinea-Pigs. — *Agent and Actions*, 1978, v. 8, N 3, p. 399—400.

Sunberg M., Ahlqvist J., Kotovirta M. Z. Serum Transaminase activity and liver alterations in bronchial asthma. — *Acta allerg.*, 1968, v. 23, N 1, p. 54—68.

РОЛЬ Т- И В- ЛИМФОЦИТОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

A. Oehling, C. D. Crisci (Испания)

В последние десять лет установлена связь лимфоцитов в иммунном ответе. При более подробном изучении их функций было обнаружено две субпопуляции лимфоцитов: первая — В-лимфоциты, участвующие в гуморальном иммунитете, и вторая — Т-лимфоциты, ответственные за клеточный иммунитет. Кажущееся столь определенным разделение лимфоцитов на Т- и В-клетки, имеющие различную функцию, в принципе не так просто. Действительно, до сих пор было известно, что В-лимфоциты трансформируются в плазмочиты и являются ответственными за продукцию различного рода иммуноглобулинов. Эти лимфоциты могут играть важную роль в механизме сенсibilизации, связанной с образованием антител. В настоящее время не известно, увеличено ли у больных аллергией образование иммуноглобулинов в связи с увеличением популяции В-лимфоцитов или эта популяция не увеличивается, но продуцирует больше антигенспецифических антител. Можно предположить, что у больных аллергией увеличение содержания реактивов является следствием одного из этих явлений.

Известно, что с Т-лимфоцитами связано развитие клеточного иммунитета, продукция лимфокинов, развитие аллергических реакций замедленного типа, как, например, в случае контактной экземы. Опыт, накопленный в результате работ, проведенных в последние десять лет, свидетельствует об их участии и в гуморальном иммунитете.

В настоящее время стало известно, что для продукции антител В-лимфоциты должны быть стимулированы двумя путями. Первым является соединение антигена с иммуноглобулиновыми рецепторами на В-лимфоцитах. Кроме того, было установлено, что Т-хелперы, высвобождающие растворимый фактор, избирательно активируют В-лимфоциты, продуценты антигеноспецифических иммуноглобулинов. Таким образом, независимо от функции Т-клеток в клеточном иммунитете они являются тем типом клеток, которые способны кооперироваться с В-лимфоцитами, помогая им в продукции антител. Значит,

Т-хелперы способны каким-то образом участвовать в гуморальном иммунитете. Мы придаем большое значение участию Т-лимфоцитов в развитии болезней, в которых принимают участие реактины. Недавно К. Ishizaka (1977) высказал предположение, что имеется уже достаточно доказательств зависимости продукции IgE от Т-клеток и что «хелперная» функция последних осуществляется посредством растворимого фактора. Р. Bretscher (1977) считает, что путь, по которому осуществляется контроль Т-хелперами иммунного ответа, определяется числом получаемых стимуляций (сигналов). Когда число сигналов невелико, развивается клеточный иммунитет. При стимуляции средней интенсивности клеточный иммунитет подавляется и возрастает синтез IgM. Наконец, при большом числе стимуляций клеточный иммунитет и синтез IgM подавляются, провоцируя синтез IgM и других иммуноглобулинов. Согласно I. Ishizaka (1975), растворимый фактор (или вещество), высвобождающийся из Т-хелперов после антигенной стимуляции, способен стимулировать В-лимфоциты, различно для каждого типа иммуноглобулинов, в частности IgG и IgE.

Независимо от вышеописанных Т-лимфоцитов имеется другая популяция Т-клеток, которая выполняет роль супрессоров в синтезе антител. Возможно, что эти клетки играют важную роль в предупреждении аутоаллергии. Согласно Т. Tada и соавт. (1977), эти клетки-супрессоры могут быть охарактеризованы по их ответу на антигенную стимуляцию или митогены (конканавалин А). Их действие также осуществляется посредством растворимых факторов. Отсутствие или уменьшение количества Т-супрессоров у крыс сопровождается увеличением уровня IgE. Возможно, что фактор супрессии подавляет образование антител во взаимодействии с другими подклассами Т-лимфоцитов и не действует непосредственно на В-клетки.

Исходя из вышеизложенного и принимая во внимание ту роль, которую играет каждый из этих двух типов Т-клеток в аллергических заболеваниях, мы считаем, что Т-лимфоциты являются важным фактором в развитии гуморального иммунитета. С одной стороны, зная, что продукция антигеноспецифических антител связана с В-лимфоцитами, и отмечая высокий уровень этих антител в крови больных аллергическими заболеваниями и шоковых органах, можно думать, что это повышение является следствием увеличения числа В-лимфоцитов или повышения их активности. С другой стороны, исходя из вышеизложенного, можно думать, что уменьшается действие, оказываемое Т-супрессорами, следствием чего оказывается повышение

продукции антител В-лимфоцитами. Без сомнения, все вышеизложенное ставит множество вопросов, на которые еще не получен ответ, и позволяет выдвигать различные гипотезы.

В последние годы стали внимательно изучать субпопуляции лимфоцитов у больных аллергическими заболеваниями. Необходимо отметить, с одной стороны, малое число работ, с другой стороны, их разноречивые результаты.

Проведенные в различных лабораториях исследования дали возможность говорить о том, что аллергические заболевания могут быть связаны с иммунодефицитом. Атопические формы заболевания более часто сопровождаются лимфопенией, чем лимфоцитозом (Luckasen J. et al., 1974), и ответ лимфоцитов на стимуляцию ФГА и конканавалином А значительно понижен (McGeady S., Buckley R., 1975; Strannegard I. et al., 1976). Число Т-лимфоцитов уменьшено при атопическом дерматите (Luckasen J. et al., 1974; Strannegard I. et al., 1976) и бронхиальной астме (Ghazanshahi S. et al., 1976; Strannegard I. et al., 1976). Что касается роли В-лимфоцитов при атопии, то результаты исследований были настолько противоречивыми, что возможности сделать какие-либо выводы нет. Высказано предположение (Strannegard I. et al., 1976), что атопия связана с дефицитом Т-клеток, которые оказывают супрессивное влияние на формирование реактинов; такой дефицит в функции Т-супрессоров приводит к увеличению продукции IgE. Доказано Strannegard I. et al. (1976), что «нулевые» клетки, которые нельзя идентифицировать как Т- и В-лимфоциты обычными маркерами и которые находятся в большом количестве при атопии, отражают дефицит Т-супрессоров.

Исходя из вышеизложенного мы обследовали больных с целью выяснения роли лимфоцитов в развитии аллергических заболеваний.

Для этого мы выбрали 100 больных в возрасте от 17 до 65 лет, обоего пола, которые страдали различными аллергическими заболеваниями. Была обследована также группа здоровых людей (35 человек) без каких-либо проявлений аллергии (контроль).

В группу больных вошли 40 человек с поллинозом (с резко положительными кожными тестами на полынь), 24 человека с хронической крапивницей, 24 человека, сенсibilизированных *Candida albicans* (с положительными кожными тестами к экстракту из *Candida albicans*), а также 12 человек с лекарственной аллергией, подтвержденной положительным тестом бласттрансформации лимфоцитов.

Смесь крови с раствором ЭДТА (4 части крови с 1 частью 4,5% раствора ЭДТА) насливали на смесь, содержащую 12 частей 9% раствора фикола («Pharmacia», Uppsala) и 5 частей 33% раствора урвизона («Schering») с плотностью 1,077 кг/л. Центрифугировали в течение 30 мин

при 1500 об/мин при комнатной температуре, затем с помощью пипетки отсасывали взвесь лимфоцитов. Одновременно подсчитывали содержание лимфоцитов в крови и высчитывали процент выделенных лимфоцитов.

Для определения Т-лимфоцитов использовали метод Е-розеткообразования в модификации Панга (Pang G. et al., 1974).

В качестве маркера Т-лимфоцитов применяли эритроциты барана. Производили подсчет 200 клеток. Клетки, присоединившие к своей поверхности 3 эритроцита барана и более, рассматривали как Е-розетки.

Для определения числа В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецептор к комплементу, использовали технику ЕАС-розеткообразования с бараньими эритроцитами по Бианко (Bianco S. et al., 1970). Клетки, присоединившие 3 эритроцита и более, рассматривали как ЕАС-розетки.

Содержание «нулевых» клеток высчитывали по разнице между 100% и суммой Т- и В-лимфоцитов. Затем рассчитывали абсолютное содержание этих клеток.

Результаты. Процентное содержание Т-, В- и нулевых клеток в периферической крови у 35 человек контрольной группы и 100 больных аллергией представлено в табл. 48.

Таблица 48

Содержание различных видов лимфоцитов в периферической крови здоровых людей и при некоторых аллергических заболеваниях

Группа и число обследованных	Средняя величина и границы колебаний, %		
	Т-лимфоциты	В-лимфоциты	нулевые клетки
Здоровые люди (35)	63(52—72)	22,5(17—28)	14,5(0—31)
Больные:			
поллинозом (40)	60(44—80)	26,8(14—38)	13,1(0—37)
хронической крапивницей (24)	64,2(42—78)	26,2(13—39)	10,3(0—37)
кандидозом (24)	58,3(35—82)	28,1(18—45)	13,6(0—42)
лекарственной аллергией (12)	58,6(48—76)	26,6(22—41)	15,2(0—27)

Как видно из табл. 48, у больных поллинозом и хронической крапивницей содержание исследованных видов лимфоцитов практически не отличалось от здоровых людей.

Некоторое отличие выявлялось у больных, страдающих от инфекции, вызванной *Candida albicans*, подтвержденной положительными кожными пробами с экстрактом из этого гриба и у больных с лекарственной аллергией.

Перевод относительных значений, содержания Т-, В- и нулевых клеток в абсолютные осуществляли одновременно с подсчетом лимфоцитов. Общее число лимфоцитов периферической крови, а также число Т-, В- и нулевых клеток у больных аллергией представлены в табл. 49.

Т а б л и ц а 49

*Содержание различных видов лимфоцитов в периферической крови
здоровых людей и при некоторых аллергических заболеваниях*

Группа обследованных	Среднее количество лимфоцитов в 1 мкл крови			
	все виды лимфоцитов	Т-лимфоциты	В-лимфоциты	нулевые клетки
Здоровые люди	1400	882±95	315±40	203±105
Больные				
поллинозом	1288	747	350	191
хронической крапивни- цей	1130	743	250	133
кандидозом	1269	754	347	168
лекарственной аллер- гией	1488	848	372	268

Сравнивали средние значения и стандартное отклонение у здоровых и больных людей. У больных поллинозом и кандидозом отмечено некоторое уменьшение числа Т-клеток, тогда как число В- и нулевых клеток оставалось в пределах нормы. У лиц с хронической крапивницей было отмечено более заметное отклонение среднего числа лимфоцитов в периферической крови, с аналогичным изменением в трех изученных клеточных субпопуляциях. Разница между средним количеством лимфоцитов в периферической крови, Т-, В- и нулевыми клетками в группе больных лекарственной аллергией по сравнению со здоровыми статистически недостоверна.

Для более наглядного представления разницы между субпопуляции лимфоцитов в табл. 50, 51 и 52 представлены абсолютное и относительное количество больных с увеличенным, нормальным или сниженным содержанием лимфоцитов в крови по сравнению со здоровыми людьми. Эти результаты могут быть резюмированы следующим образом:

Поллиноз: у 55% больных число лимфоцитов в периферической крови было в пределах нормы, у 62% имелось уменьшение количества Т-клеток, тогда как у 75% больных число В-клеток было либо в пределах нормы, либо повышено и 65% имели нормальное содержание нулевых клеток (табл. 50).

Хроническая крапивница: у 58,3% больных содержание лимфоцитов и В-клеток в периферической крови было в пределах нормы, наблюдалось уменьшение числа Т-лимфоцитов. Число нулевых клеток было в пределах нормы или пониженным (табл. 51).

Таблица 50

Изменения субпопуляций лимфоцитов у больных поллинозом

Виды лимфоцитов	Количество больных						Содержание лимфоцитов у здоровых людей в 1 мкл крови
	с увеличенным содержанием		с нормальным содержанием		со сниженным содержанием		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Общее количество	9	22,5	22	55,0	9	22,5	900—1900
Т-лимфоциты	6	15,0	9	22,5	25	62,5	728—1008
В-лимфоциты	12	30,0	18	45,0	10	25,0	238—392
Нулевые клетки	5	12,5	26	65,0	9	22,5	98—336

Таблица 51

Изменения субпопуляций лимфоцитов у больных хронической крапивницей

Виды лимфоцитов	Количество больных						Содержание лимфоцитов у здоровых людей в 1 мкл крови
	с увеличенным содержанием		с нормальным содержанием		со сниженным содержанием		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Общее количество	1	4,2	14	58,3	9	37,5	900—1900
Т-лимфоциты	6	25,0	4	16,6	14	58,3	728—1008
В-лимфоциты	3	12,5	14	58,3	7	29,2	238—392
Нулевые клетки	0	—	13	54,2	11	45,8	98—336

Таблица 52

Изменения субпопуляций лимфоцитов у больных кандидозом

Виды лимфоцитов	Количество больных						Содержание лимфоцитов у здоровых людей в 1 мкл крови
	с увеличенным содержанием		с нормальным содержанием		со сниженным содержанием		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Общее количество	2	8,3	17	70,8	5	28,8	900—1900
Т-лимфоциты	4	16,6	8	33,3	12	50,0	728—1008
В-лимфоциты	7	29,1	16	66,6	1	4,2	238—392
Нулевые клетки	3	12,5	12	50,0	9	37,5	98—336

Кандидоз: более 70% больных имели нормальное содержание лимфоцитов в периферической крови, у 50% наблюдалось уменьшение числа Т-клеток, у 66% больных отмечалось нормальное содержание В-лимфоцитов и у 50% больных нормальное количество нулевых клеток (табл. 52).

Обсуждение. Как мы уже видели, общее число лимфоцитов было несколько уменьшенным у больных поллинозом, кандидозом и хронической крапивницей; процентное содержание Т- и В-лимфоцитов — одинаковым у больных аллергией и у здоровых лиц, но у больных поллинозом, кандидозом и хронической крапивницей отмечалось некоторое уменьшение абсолютного количества Т-лимфоцитов. В большинстве случаев содержание В-лимфоцитов находилось в пределах нормы, однако при кандидозе и поллинозе наблюдалось их увеличение. Количество нулевых клеток было также в пределах нормы, но в некоторых случаях хронической крапивницы и кандидоза их число было уменьшенным. Эти результаты согласуются с данными работ, в которых обнаружено понижение функции Т-лимфоцитов при атопических формах заболеваний (Crove D. et al., 1975). I. Strannegard и соавт. (1976) обнаружили уменьшение количества Т-лимфоцитов и отсутствие изменений количества В-клеток. Ответ на стимуляцию ФГА и в меньшей степени на конканавалин А был значительно пониженным у детей, страдающих атопической формой, тогда как стимуляция Pokeweed или корнем локоноса разницы не выявила. Эти результаты сообщены J. Luckasen и соавт. (1974), S. McGeady, R. Buckley (1975), наблюдавших больных с атопическим дерматитом, I. Ghazan-shahi и соавт. (1976), Gupta S. и соавт. (1975) у больных бронхиальной астмой и A. Zielinsky и соавт. (1977) у больных поллинозом. Однако результаты последних исследований S. McGeady и соавт. (1976) и J. Clot и соавт. (1976) подтверждают отсутствие изменений количества Т-лимфоцитов при атопических формах заболеваний. Интересно отметить, что K. Hsiem (1976) обнаружил увеличение количества Т-лимфоцитов у больных бронхиальной астмой детей. Однако, необходимо отметить, что это повышение может быть следствием общего лимфоцитоза. Кроме того, это исследование было проведено на детях, страдающих исключительно «экзогенной» астмой.

Что касается количества В-лимфоцитов, то согласно работам S. Ghazan-shahi и соавт. (1976) и A. Zielinski, K. Buczylko (1977) оно несколько уменьшается. Однако результаты большей части работ, проведенных до настоящего времени, согласуются с нашими данными о нормальном (Clot J. et al., 1976; McGeady S. et al., 1976; Strannegard I. et al., 1976) или несколь-

ко увеличенном количестве В-клеток, большая часть которых имеет IgE и IgD на своей мембране при atopическом дерматите и контактной экземе (Carapeto F. et al., 1976). A. Coldman и соавт. (1974) и I. Strannegard и соавт. (1976) предложили гипотезу, согласно которой atopия может быть связана с недостатком субпопуляции Т-супрессоров. Функцией этих клеток является контроль за синтезом поверхностных IgE при воздействии аллергена. Отсутствие или угнетение функции этих клеток сопровождается увеличением популяции В-клеток — продуцентов IgE, следствием чего является повышение уровня IgE при atopических формах, сопровождающееся уменьшением числа Т-лимфоцитов. I. Strannegard и соавт. (1976) предположили, что нулевые клетки представляют собой неполноценные Т-супрессоры. На эту мысль наводит увеличение их количества у больных аллергией.

Результаты наших исследований показали нормальные значения нулевых клеток при различных аллергических заболеваниях, что противоречит этой гипотезе.

S. Gupta и соавт. (1975) и K. Hsiem (1976) не нашли связи между числом Т-лимфоцитов и уровнем сывороточного IgE у больных астмой. Однако известно, что уровень циркулирующих IgE не параллелен содержанию IgE в шоковом органе.

Результаты наших исследований, полученные при обследовании больных поллинозом, хронической крапивницей и кандидозом, подтверждают наши предыдущие данные и наводят на мысль о связи аллергии с дефицитом Т-лимфоцитов. Однако кажется странным, что три этиологически различных заболевания имеют однотипные изменения. Дефицит функции Т-клеток, очевидно, определяется дефицитом субпопуляции Т-супрессоров, функция которых состоит в регуляции образования реактинов. Это объяснение приемлемо для больных с atopическим дерматитом, поллинозом и atopической формой бронхиальной астмы. Однако оно несколько менее подходит для объяснения патогенеза хронической крапивницы и сенсибилизации к *Candida albicans*.

Обобщая результаты, касающиеся роли, которую играют Т- и В-лимфоциты при аллергических заболеваниях, мы нашли много вопросов, на которые еще нет ответа. Можно сказать, что при аллергических заболеваниях имеет место уменьшение популяции Т-лимфоцитов. Почти все исследователи согласны с этим. Предложенная нами гипотеза о том, что уменьшение популяции Т-лимфоцитов является результатом дефицита Т-супрессоров, требует дальнейшего глубокого изучения. Кроме того, требует уточнения вопрос о том, предшествует ли уменьше-

ние количества Т-лимфоцитов при аллергических заболеваниях первого проявлению болезни или оно развивается в ходе заболевания вторично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bianco C., Patric R., Nussenzweig V. A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody-complement complexes. I. Separation and characterization. — *J. Exp. Med.*, 1970, v. 132, p. 702.
- Boyum A. Isolation of leucocytes from human blood. — *Scand. J. Lab. Clin. Invest.*, 1968, Suppl. 97, p. 9—28.
- Bretscher P. A. An interpretation of B and T lymphocytes in immune activation. — In: B and T cells in immune recognition. Eds. F. Looz and G. E. Roelants. London — New York. Publ. J. Wiley and Sons., 1977, p. 457—464.
- Carapeto F. J., Winkelmann R. K., Jordon R. T and B lymphocytes in contact and atopic dermatitis. — *Arch. Dermat.*, 1976, v. 112, p. 1095.
- Clot J., Charmasson E., Brochier J. Asthme et souspopulations de lymphocytes. — *Rev. Franc. Allerg.*, 1976, v. 16, p. 177—181.
- Ghazanshahi S., Townley R., Chaperone E. et al. T and B lymphocyte rosettes in bronchial asthma. — *Ann. Allergy*, 1976, v. 36, p. 324—327.
- Goldman A. S., Lord R. A., Dupree E. et al. Lack of suppression of certain immunoglobulin producing lymphocytes in T-lymphocyte deficiency. — *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1974, v. 3, p. 69—75.
- Grove D. I., Burston T. O., Wellby M. L. et al. Humoral and cellular immunity in asthma. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1975, v. 55, p. 152.
- Gupta S., Frenkel R., Rosenstein M. et al. Lymphocyte subpopulations, serum IgE and total eosinophil counts in patients with bronchial asthma. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1975, v. 22, p. 438—444.
- Hsiem K. H. Study of E rosettes, serum IgE and eosinophilia in asthmatic children. — *Ann. Allergy*, 1976, v. 37, p. 383—387.
- Ishizaka I. Cellular mechanisms of IgE antibody response. — In: Molecular and cellular aspects of allergy. — Eds. Edited, B. Diamant, P. Kallos, H. Rorsman. — Basel: Karger, 1975, p. 255—264.
- Ishizaka K. Cellular mechanisms of the IgE antibody response. — In: Allergy and clinical immunology/Eds. E. Mathov, T. Sindo, P. Naranjo. — Amsterdam: Excerpta m d., 1977, p. 75—81.
- Luckasen I. R., Sabad A., Goltz R. W., Kersey J. H. T and B lymphocytes in atopic eczema. — *Arch. Derma.*, 1974, v. 110, p. 375—381.
- McGeady S., Buchley R. H. Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1975, v. 56, p. 393—399.
- McGeady S., Saraclar Y., Mansmann H. C. Normal T-cell numbers found in atopic children. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1976, v. 57, p. 194—200.
- Pang G. T. M., Baguley D. M., Wilson J. D. Spontaneous rosettes as a T lymphocyte marker. A modified method giving consistent results. SRBC rosettes. — *J. Immunol. Methods*, 1974, v. 4, p. 41—46.
- Strannegard I. L., Lindholm L., Strannegard O. T lymphocytes in atopic children. — *Int. Arch. Allergy*, 1976, v. 50, p. 684—689.
- Tada T., Takemori T., Tokuhisa T. et al. Suppressor T cells in allergy. — In: Allergy and clinical immunology/Eds. E. Mathov, T. Sindo, P. Naranjo. — Amsterdam: Excerpta Med., 1977, p. 95—103.
- Zielinski A., Buczylo K. Cytological studies of T and B lymphocyte rosettes in various stages of pollinosis. — *Allerg. Immunopathol.*, 1977, v. 5, p. 311—318.

О СОЧЕТАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОПИСТОРХОЗА

Д. Д. Яблоков (Томск)

В патогенезе описторхоза сенсибилизация организма хозяина является закономерностью. В связи с этим большое внимание уделяется аллергическим изменениям в организме при описторхозе. Большинство исследователей (Плотников Н. Н. и др., 1967, 1970; Доронин А. В. и др., 1969; Словцев А. А. и др., 1974, и др.) рассматривают ранний описторхоз как острое аллергическое заболевание. Но и в клинике хронического описторхоза аллергический фактор имеет весьма существенное значение. Аллергические реакции при описторхозе, как и при других гельминтозах, могут быть немедленными и замедленными, общими и местными.

В связи с этим представляет интерес вопрос, как часто описторхоз сочетается с бронхиальной астмой и имеется ли какая-либо патогенетическая взаимосвязь и взаимовлияние этих заболеваний. Литература по этому вопросу скудна.

В. Н. Дроздов и соавт. (1969) сообщили об одном 16-летнем больном, у которого приступы бронхиальной астмы возникали одновременно с обострениями описторхозного ангиохолецистита. Однако оснований для признания патогенетической связи между описторхозом и бронхиальной астмой в данном случае нет, так как последняя наблюдалась у больного с раннего детства, когда он безвыездно жил в Якутске, а описторхозом заболел через 5—7 лет, когда с семьей переехал в Западную Сибирь. Случай обострения бронхита при описторхозе на фоне лечения хлорсилом описали Н. С. Зальнова и М. И. Алексеева (1966). У больной 30 лет в первые дни после лечения хлорсилом появились приступы удушья, крапивница, увеличение содержания эозинофилов (ацидофилоцитов) в крови, летучий инфильтрат в легких и миокардит. Не отрицая того, что аллергический синдром у больной обусловлен описторхозной инвазией, авторы полагают, что обострение его связано с лечением хлорсилом, после назначения которого наступила массовая гибель паразитов, что и привело к усилению симптомов аллергии. У одного больного, страдавшего бронхиальной астмой

М. П. Пряженникова и В. С. Егоров (1970) наблюдали через 2 ч после приема хлосила возникновение приступа удушья с повышением температуры до 40°C. Подобное явление наблюдалось и после повторного приема препарата. Авторы считают, что указанная реакция связана либо с индивидуальной лекарственной непереносимостью, либо явилась ответом на массовую гибель описторхисов при приеме хлосила. Л. П. Дубровченко и Н. А. Зубов (1970) наблюдали 12 больных хроническим описторхозом, страдавших одновременно бронхиальной астмой. У всех больных последняя развилась на фоне многолетней описторхозной инвазии. Общепринятая длительная терапия бронхиальной астмы не дала эффекта. После лечения хлосилом приступы бронхиальной астмы прекратились на длительное время.

Изменения со стороны легких и, в частности, бронхоспастический синдром чаще возникают в острой фазе описторхоза. Б. А. Павлов и соавт. (1974) среди 92 больных в острой фазе описторхоза у трех выявили бронхит с астматическим компонентом. У одного больного возникло обострение астматического бронхита, зарегистрированного раньше. На фоне описторхоза у него появились тяжелые приступы бронхиальной астмы. А. В. Налобин и соавт. (1974) наблюдали тяжелое течение бронхиальной астмы у больного в острой фазе описторхоза. Обычно применяемая терапия бронхиальной астмы не дала эффекта и только проведенное лечение описторхоза хлосилом привело к резкому улучшению состояния больного. А. А. Соловьев и соавт. (1974), проанализировав истории болезни 128 больных бронхиальной астмой, нашли сочетание ее с описторхозом у 32 больных, у 21 из которых заболевание астмой возникло в год инвазии или вскоре после нее.

Мы проанализировали 500 историй болезни больных описторхозом, лечившихся в нашей клинике. Из них сочетание его с бронхиальной астмой наблюдалось у 45 человек (9%). Среди них мужчин было 11 и женщин 34. Большинство больных (32) были в возрасте от 20 до 46 лет. У 35 больных из 45 бронхиальная астма была средней тяжести и у 10 — тяжелой формы. Учитывая нередко латентное течение описторхоза, трудно установить последовательность этих заболеваний, но на основании изучения анамнеза с большой степенью вероятности можно было определить, что у 23 больных бронхиальная астма возникла до инвазии описторхозом, у 11 больных описторхоз был диагностирован за несколько лет до заболевания бронхиальной астмой, у 9 больных установить хронологическую последовательность возникновения указанных заболеваний не удалось.

Лишь у одной больной бронхиальная астма появилась в ранний (острый) период описторхоза. Последний случай представляет интерес еще и в том отношении, что у больной наряду с выраженным бронхоспастическим синдромом наблюдался летучий эозинофильный инфильтрат в легких.

Больная 40 лет, швея. Поступила в клинику с жалобами на приступы удушья, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты. Заболела в начале 1969 г., когда среди полного здоровья появился кашель со скудным отделением слизистой мокроты, типичные приступы бронхиальной астмы. Температура повышалась до $37,6-38^{\circ}\text{C}$. Больная обратилась к врачу. При рентгенологическом исследовании был обнаружен небольшой облаковидный инфильтрат в верхнем поле левого легкого. Заподозрен туберкулез легких (в семье имелся контакт — мать больной умерла от туберкулеза) и больная была направлена в противотуберкулезный диспансер. Там диагноз туберкулеза был отвергнут, и она была направлена в клинику с диагнозом летучего эозинофильного инфильтрата, описторхозного ангиохолестита. Состояние больной средней тяжести. В легких на фоне ослабленного дыхания прослушивались рассеянные сухие свистящие хрипы. При рентгенологическом исследовании инфильтрата, бывшего на рентгенограмме, снятой до поступления в клинику, уже не было обнаружено. При обследовании больной со стороны сердца патологических изменений не найдено. На ЭКГ обнаружено наличие синусовой аритмии и небольших диффузных изменений миокарда. Печень выступала по среднеключичной линии на 1,5 см из-под реберной дуги, нормальной консистенции, безболезненна. Размеры по Курлову: 12—10—9 см. Желчный пузырь не пальпировался; симптомы Ортнера, Кера, Мюсси отрицательные. Показатели функционального состояния печени нормальны. Результаты анализа крови: Hb 12,8 г/л, эр. 433×10^6 в 1 мкл, л. $14,9 \times 10^3$ в 1 мкл, э. 39%, п. 2%, с. 35%, лимф. 20%, мон. 40%; СОЭ 40 мм/ч. При дуоденальном зондировании найдено: порция А желчи 25 мл, золотисто-желтого цвета, прозрачна, лейкоциты 10—18 в поле зрения, яйца описторхисов 9—18 в поле зрения, порция В желчи 45 мл, оливкового цвета: лейкоциты, окрашенные желчью, до 25 в поле зрения; яйца описторхисов до 20 в поле зрения, порция С желчи 25 мл, золотисто-желтого цвета; лейкоциты до 10 в поле зрения, яйца описторхисов до 12 в поле зрения. Температура тела субфебрильная ($37,3-37,6^{\circ}\text{C}$). Во время пребывания больной в клинике ежедневно наблюдались приступы бронхиальной астмы. Больной проведено лечение десенсибилизирующими и спазмолитическими средствами и затем 5-дневный курс хлоксилем. Больная выписалась из клиники со значительным улучшением общего состояния, прекратились приступы бронхиальной астмы, температура тела и СОЭ нормализовались, число лейкоцитов снизилось до $7,8 \times 10^3$ в 1 мкл, но эозинофилия еще сохранялась.

При анализе клинического течения бронхиальной астмы в сочетании с хроническим описторхозом можно отметить некоторые особенности. У таких больных чаще, чем при изолированном описторхозе наблюдалась эозинофилия крови (соответственно в 71 и 46% случаев); при этом процентное содержание эозинофилов было также более высоким — достигало 21—32% (у 13% больных). Несколько чаще наблюдалось повышение СОЭ (соответственно в 60 и 40% случаев) и температуры тела (в 53 и 40% случаев). Другие проявления аллергии (крапивни-

ца, вазомоторный ринит) были отмечены у 24,5% больных. Почти у всех больных имелись симптомы паразитарного ангиохолецистита. Бронхиальную астму у больных лечили комплексно в соответствии с индивидуальной клинической картиной заболевания. Кроме того, 26 больным был проведен курс лечения хлосилом по 5-дневной схеме. Учитывая, что при лечении хлосилом вследствие гибели описторхисов могут усиливаться проявления симптомов аллергии в сенсibilизированном организме, что поведет к появлению и усилению приступов бронхиальной астмы, дегельминтизацию проводили на фоне десенсибилизирующей терапии. Больные хорошо переносили хлосил. У 20 из них было достигнуто улучшение в течении бронхиальной астмы — приступы прекратились или стали более редкими, но при дальнейшем наблюдении за ними (после выписки из клиники) приступы астмы вновь возникали. У 6 больных с тяжелой формой бронхиальной астмы дегельминтизация хлосилом не дала явного улучшения течения бронхиальной астмы.

Конечно, наш материал недостаточен для категорических выводов, тем более, что полученные нами результаты значительно скромнее, чем некоторых других авторов (Дубровченко Л. П., Зубов Н. А., 1970). Однако можно отметить, что ликвидация или снижение интенсивности описторхозной инвазии, не давая стойкой длительной ремиссии, приводят к некоторому, иногда значительному, облегчению течения бронхиальной астмы. Возможно также допустить, что инвазия описторхисов в некоторых случаях, падая на почву, подготовленную предшествующими хроническими воспалительными процессами в бронхолегочной системе, может явиться разрешающим патогенетическим фактором в возникновении бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Доронин А. Б., Скаретнов Н. И., Забозлаева Е. А., Моисеева М. И. Клиника ранней фазы описторхоза. — Мед. паразитол., 1969, № 2, с. 173—176.

Дроздов В. Н., Зубов Н. А., Варман Е. Г. Описторхоз у детей. — М.: Медицина, 1969. — 181 с.

Дубровченко Л. П., Зубов Н. А. Бронхиальная астма у больных описторхозом. — В кн.: Пневмокониозы, хронические бронхиты и бронхиальная астма. — Красноярск, 1970, с. 71—79.

Зальнова Н. С., Алексеева М. И. К развитию выраженных аллергических реакций при описторхозе на фоне лечения хлосилом. — Тер. арх., 1966, № 5, с. 120—132.

Налобин А. Б., Кокарев Н. И., Виноградова Е. Н. Атопическая бронхиальная астма у больного в ранней фазе описторхоза. — Тер. арх., 1974, № 12, с. 25—33.

Павлов Б. А., Павлова В. Ф., Карпова Н. И. О клинике острой фазы описторхоза. — В кн.: Вопросы описторхоза. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1974, с. 122—129.

Плотников Н. Н., Озерцовская Н. Н. К клинике и лечению описторхоза в ранней фазе. — Мед. паразитол., 1967, № 4, с. 37—44.

Плотников Н. И., Озерцовская Н. Н., Карнаухов В. К. и др. Аллергия в патогенезе, клинике и терапии описторхоза и некоторых других гельминтозов человека. — В кн.: Материалы 1-го съезда терапевтов Тюменской обл. — Тюмень, 1970, с. 69—78.

Пряженникова М. Т., Егоров В. С. К лечению описторхоза хлоксиллом. — В кн.: Материалы 1-го съезда терапевтов Тюменской обл. — Тюмень, 1970, с. 130—141.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ

A. W. Frankland (Англия)

Споры гриба *Aspergillus fumigatus* все чаще распознаются как причина воспалительных и аллергических заболеваний у человека, животных и птиц. Аллергический бронхолегочный аспергиллез впервые описан в Англии всего 27 лет тому назад. Острая форма заболевания описана J. Pepys и соавт. (1959), хроническая — J. Malo и соавт. (1977). Эти грибы относятся к слабо патогенным и могут вызывать при определенных условиях патологический процесс при наличии у больного атопии, особенно на фоне: 1) лечения антибиотиками; 2) тех или иных поражений легочной ткани; 3) лечения стероидами или иммунодепрессантами.

Диагноз легочного аспергиллеза основывается на следующих данных: 1) больной должен страдать атопической формой бронхиальной астмы; 2) у него должен быть положительный тест на *A. fumigatus*; 3) наличие эозинофилии в периферической крови и мокроте; 4) *A. fumigatus* в мокроте; 5) транзиторные легочные инфильтраты, определяемые рентгенологически.

Поскольку только у $\frac{2}{3}$ больных находят преципитирующие антитела *A. fumigatus*, их нельзя использовать для диагностики. У многих больных бывает кровохарканье в связи с бронхоэктазами, но диагностическое значение этих симптомов будет детально обсуждаться ниже. Тяжесть течения бронхолегочного аспергиллеза может зависеть от продолжительности заболевания. Поскольку различные лечебные учреждения могут наблюдать различные группы больных и лечить их разными методами, следует ожидать расхождений в оценке течения болезни. За некоторыми больными наблюдения продолжались только 5 лет (Safirstein B. et al., 1973), за другими — до 10 лет (Malo J. et al., 1977). J. Pepys (1976) отметил, что у половины из группы больных до 31 года отмечалась аллергия к *A. fumigatus* и быстрое прогрессирование заболевания. Однако автор не получил оснований для подтверждения этого положения, наблюдая 86 больных, поскольку только у 8 из них легочный аспергил-

лез начался после 45 лет и только у одного заболевание протекало тяжело. Общая оценка течения болезни позволила нам прийти к заключению, что оно зависит от тяжести астмы, которая приводит к необратимой или частично обратимой обструкции дыхательных путей. Именно это приводит часть больных к необходимости постоянного применения стероидной терапии.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПОСТАНОВКУ ДИАГНОЗА

1. Больной страдает атопической формой астмы с положительным кожным тестом (укол на *A. fumigatus*). Можно выделить группу больных, у которых только этот тест является положительным при тестировании с многими обычными ингаляционными аллергенами. Эта группа относительно мала. Исследований по определению общих и специфических IgE в этой группе немного, хотя сравнительно детальное определение этих показателей описано J. Malo и соавт. (1977). В различных странах, включая США, заболеваемость бронхолегочным аспергиллезом значительно ниже, чем в Англии. Это может объясняться двумя причинами. Во-первых, пока далеко не все больные тестируются с экстрактом *A. fumigatus*, поэтому диагноз часто не ставится, и пациентов ведут как больных бронхиальной астмой с обострением бронхита или пневмонией. Во-вторых, следует помнить, что экстракт из *A. fumigatus*, который используют для кожных, бронхиальных провокационных и иммунологических тестов недостаточно стандартен. Было показано, что различные экстракты при тестировании на одном и том же больном дают различия в степени выраженности реакций до 10^3 . Есть экстракты «сильные» и «слабые». Этим можно объяснить причину получения различных результатов.

2. Диагноз легочного аспергиллеза не может быть поставлен до тех пор, пока у больного не получен положительный кожный тест на *A. fumigatus*. В Англии обычно применяется тест уколом, принятый в качестве кожного теста для диагноза атопических заболеваний. В других странах, в частности в Голландии, для этого используются внутрикожные тесты. Следует указать, что, используя тест уколом, не всегда можно зарегистрировать двухфазную реакцию. Тип I (немедленная реакция) развивается быстро, начинается в течение 2 мин, достигает максимальной величины приблизительно через 15 мин и быстро исчезает. Тип III, или местная реакция Артюса, развивается медленно как диффузный безболезненный инфильтрат, достигает максимальной величины через 5—8 ч и медленно исчезает

в течение 1—2 дней. Эти реакции называют поздними, или промежуточными (полузамедленными), и их не следует смешивать с замедленными, характерными для IV типа аллергических реакций, вызываемых сенсибилизированными лимфоцитами. Однако недавние исследования показали, что некоторые IgE-зависимые реакции могут приводить к образованию диффузного позднего инфильтрата, макроскопически отличного от феномена Артюса. Очевидно, эти реакции нуждаются в детальном изучении с иммунологической, физиологической и клинической точек зрения. Расхождения в оценке синдрома бронхолегочного аспергиллеза будут существовать до тех пор, пока не будут проведены исследования с применением стандартных экстрактов и стандартных методов тестирования.

3. Очень часто недостаточно хорошо ищут эозинофилы как в мокроте, так и в периферической крови. Число их в периферической крови обычно бывает выше 10% и нередко почти вдвое превышает эту цифру. В связи с циркадными колебаниями количества эозинофилов в крови, невозможно установить прямую линейную зависимость между нарастанием их числа и появлением транзиторных легочных инфильтратов. Количество эозинофилов в мокроте также варьирует. Гнойная на вид мокрота может содержать большие скопления эозинофилов.

4. *A. fumigatus*, патогенный для человека, можно выращивать на обычных диагностических бактериологических средах с учетом того, что он относится к термофильным грибам. Однако часто бактериологи держат чашки с посевами в термостате не достаточно долго для того, чтобы выявился рост гриба. По этой причине мокроту нужно сеять на среды, содержащие ингибиторы роста бактерий, и выдерживать по крайней мере 5 дней (Noble W., Clayton Y., 1963).

5. Рентгенологические симптомы бронхолегочного аспергиллеза недавно описаны достаточно детально (Malo J. et al., 1977). Авторы проанализировали 1242 рентгенограммы грудной клетки 50 больных астмой в фазе обострения. На 267 из них зарегистрированы транзиторные тени (в среднем у 5,3% больных). При большей длительности заболевания отмечено большее количество транзиторных теней. В периоды обострения отмечались цилиндрические, округлые и линейные тени с обедненным сосудистым рисунком. Рентгенологические проявления бронхолегочной аллергии детально описаны D. McCarthy и соавт. (1970). Верхние, средние и нижние легочные поля поражаются одинаково часто, однако линейные тени чаще находят в верхних отделах. Транзиторные инфильтраты могут быть бессимптомными и диагностироваться только рентгенографиче-

ски. Стетоскоп в таких случаях бесполезен. Если же тени в верхних зонах держатся длительно (даже если раньше они имели транзиторный характер), стетоскоп, наоборот, следует использовать для того, чтобы подтвердить локализацию серьезной легочной патологии. У этой группы больных обычно находят преципитины и положительные кожные тесты по немедленному типу. Иногда развиваются бронхоэктазы в проксимальных отделах, где могут скапливаться массы мицелия *A. fumigatus*. Рентгенологически в таких случаях картина очень сходна с карциномой и при бронхоскопии не всегда удается эвакуировать массу мицелия хотя бы частично (Frankland A., 1977).

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Определение общих и специфических IgE к *A. fumigatus* описано достаточно детально (Malo J. et al., 1977). Уровень общих IgE у больных бронхолегочным аспергиллезом и специфических против *A. fumigatus*, хотя и повышен, но не нарастает (подобно IgG) при появлении легочных инфильтратов. Отмечено быстрое снижение уровня IgE в сыворотке после обострения, тогда как уровень IgG в этот период повышается параллельно нарастанию титров преципитинов. Преципитины определяли методом двойной диффузии и встречного иммуноэлектрофореза. Следует указать, что при использовании метода двойной инфузии сыворотку необходимо концентрировать в 4 раза, если с обычной сывороткой получен отрицательный результат. Число положительных преципитиновых тестов при такой методике может быть больше, чем в лабораториях, где не применяют концентрации сыворотки или достаточной дозы экстракта антигена (30 г/л).

КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ И ЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ

Известно, что у больных с кистозным фиброзом (муковисцидозом) очень часто выявляется атопия и они особенно склонны давать положительные немедленные кожные тесты на *A. fumigatus* (McCarthy D. et al., 1969). У них также особенно часто обнаруживают преципитирующие антитела к *A. fumigatus* (Mearns M. et al., 1967). Возможно, что у группы больных, которые повторно и длительно получают антибиотики, создаются благоприятные условия для того, чтобы *A. fumigatus* вызывал инфекционный процесс.

ЛЕЧЕНИЕ

Препараты против грибов. Поиски эффективных препаратов против грибов были длительными и не очень успешными. К настоящему времени, однако, синтезировано большое число таких препаратов, некоторые из них многообещающи. Можно надеяться, что амфотерицин, который, как правило, вызывает токсические реакции у больных, уже можно заменить другими более эффективными и менее токсичными средствами: 1) нистатином; 2) клотримазолом; 3) 5-фторцитозином, 4) миконазолом и 5) дийодоксифинолином (Jesiotr M., 1973). Двадцатидневный курс лечения последним из этих препаратов в суточной дозе 1500—1800 мг привел к клиническому улучшению у 7 из 13 больных с исчезновением грибов из мокроты и преципитинов из сыворотки крови. Есть основания считать, что этот препарат эффективен (Horsfield K. et al., 1977) и нуждается в дальнейшем изучении.

Необходимо помнить, что все больные с бронхолегочным аспергиллезом страдают бронхиальной астмой. Поэтому они нуждаются в лечении спазмолитическими средствами и многие — в постоянном или периодическом лечении стероидами в связи с продолжительной бронхиальной обструкцией. Интал и дексаметазон дипропионат — препараты, которые часто эффективны при аллергической астме, при этом заболевании имеют очень ограниченную ценность.

Специфическая иммунотерапия. До настоящего времени не проводилось контролируемых исследований по иммунотерапии при бронхолегочном аспергиллезе, и, пока это не сделано, мы не можем с уверенностью сказать, дает ли иммунотерапия неспецифический или специфический эффект. У больных с наличием преципитирующих антител к *A. fumigatus* инъекции препаратов, содержащих антигены *A. fumigatus*, вызывают образование местных воспалительных инфильтратов. Эти инфильтраты формируются примерно в течение 5 ч и сохраняются 2—3 дня, не беспокоя больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Horsfield K., Nicholls A., Cumming G. et al. Treatment of pulmonary aspergillosis with di-iodohydroxyquinoline. — *Thorax*, 1977, v. 32, p. 250—253.
Jesiotr M. Treatment of aspergillosis with emetine hydrochloride. — *Scand. J. Resp. Dis.*, 1973, v. 54, p. 326—332.
Malo J. L., Hawkins R., Pepys J. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 1. Clinical and physiological findings. — *Thorax*, 1977, v. 32, p. 254—261.

Malo J. L., Longbottom J., Mitchell J. et al. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 3. Immunological findings. — *Thorax*, 1977, v. 32, p. 269—274.

Malo J. L., Pepys J., Simon G. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 2. Radiological findings. — *Thorax*, 1977, v. 32, p. 262—268.

McCarthy D. S., Pepys J., Batten J. Hypersensitivity to fungi in cystic fibrosis. Immunological reactions to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. — In: *Proceedings fifth international cystic fibrosis conference*. Ed. D. Lawson — London, 1969, p. 194—201.

McCarthy D. S., Somon G., Hargreave F. E. The radiological appearances in allergic bronchopulmonary aspergillosis. — *Clin. Radiol.*, 1970, v. 21, p. 366—375.

Mearns M., Longbottom J., Batten J. Precipitating antibodies to *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. — *Lancet*, 1967, v. 1, p. 538—539.

Noble W. C., Clayton Y. M. Fungi in the air or hospital wards. — *J. gen. Microbiol.*, 1963, v. 32, p. 397—402.

Pepys J., Riddell R. W., Citron K. M. et al. Clinical and immunologic significance of *Aspergillus fumigatus* in the sputum. — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1959, v. 80, p. 167—180.

Safirstein B. H., D'Souza M. F., Simon G. et al. Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1973, v. 108, p. 450—459.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОКАЦИОННЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ТЕСТОВ В СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ У ДЕТЕЙ

D. Hofmann, R. Wonne (ФРГ)

Методы аллергологического обследования детей за последние годы приобрели большое значение, так как специфическая гипосенсибилизация при лечении аллергических заболеваний все больше становится терапией выбора. Причиной этого является хорошая переносимость десенсибилизирующего лечения с применением полудепонированных аллергенов. Широкое применение для специфической диагностики аллергических кожных тестов (укол и внутрикожные) все настоятельнее выдвигает вопрос о точности методов кожного тестирования. Как велика возможность ошибки, если делают заключение о гиперчувствительности слизистых оболочек носа или бронхов к аллергену по положительному кожному тесту? Ранние работы Н. Colldahl (1952), обобщающие наблюдения над взрослыми пациентами, так же как и наблюдения S. Краепелин (1959), J. Kaude (1961) и F. Geubelle (1963) над детьми, показали, что ингаляционные провокационные тесты были положительными только в половине всех случаев с положительными кожными пробами. Другими словами, согласно этим данным, ошибка при ориентации исключительно на результаты кожных проб может достигать 50% и более. W. Solomon и соавт. (1965), G. Taylor, R. Shivalkar (1973), W. Rudiger (1977) представили принципиально сходные данные, полученные при сопоставлении результатов кожных проб с интраназальными провокационными тестами.

В настоящей работе перед нами стояла задача проверить с помощью современных лабораторных методов исследования соответствие результатов, полученных при постановке кожных и провокационных тестов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Риноманометрия. Сопротивление носовых ходов определяли по градиенту давления в надглоточном пространстве и носовом ходе, при прохождении через нос воздуха.

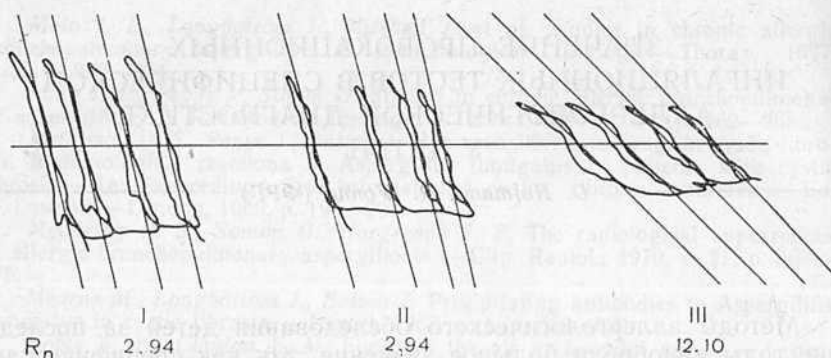


Рис. 51. Результаты риноманометрических исследований динамического сопротивления носового хода больного поллинозом при воздействии пыльцы ржи, см вод. ст./л·с.

I — до воздействия; II — после аппликации разводящей жидкости; III — после аппликации аллергена.

Для измерения носового сопротивления мы разработали следующую методику исследования: пластиковый зонд диаметром около 1 мм вводят в надглоточное пространство пациенту. После этого соответствующее носовое отверстие перекрывают таким образом, чтобы при спокойном дыхании через него не проходил поток воздуха. С помощью индивидуально подгоняемой маски дыхательный воздух собирают и проводят через пневмотахометр. Сигнал пневмотахометра регистрируют и совмещают синхронно с величиной градиента давления, измеренного в надглоточном пространстве. При этом тангенс угла наклона соответствует носовому сопротивлению. Так же определяли выходное сопротивление в непокрытой половине носа. Вслед за первым фоновым измерением носового сопротивления делали второе после аппликации на слизистую оболочку носа свободной от фенола разводящей жидкости. Это измерение служило контролем. И, наконец, проводили аппликацию на слизистую оболочку носа аллергена и через 10—15 мин после этого проводили заключительное (третье) измерение носового сопротивления (рис. 51).

Ингаляционная проба с аллергеном. Используя метод зондирования пищевода, F. Geubelle (1963) определял общее сопротивление легких (сопротивление легочного потока). Это сопротивление можно длительно контролировать с помощью пневмотахометра, регистрирующего силу дыхательного потока в полости рта. Таким образом, благодаря равномерному увеличению концентрации аллергена во вдыхаемом аэрозоле, появилась возможность продолжительного измерения общего сопротивления легких, оценки изменения реактивности бронхиального дерева по отношению к применяемому аллергену. Увеличение общего сопротивления легких или уменьшение динамической

эластичности (compliance-тест) свидетельствует о положительной реакции на вдыхаемый аллерген. В этот момент реакцию на аллерген необходимо ингибировать с помощью бронхолитических средств. Реакции замедленного типа развивались редко, за исключением тех случаев, когда вводили аллерген домашней пыли.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Риноманометрия. При сравнении носового сопротивления до начала аппликации с его величиной после аппликации свободной от фенола разводящей жидкостью отмечалось увеличение носового сопротивления на 29,7%, которое было статистически достоверным ($p < 0,005$). Наряду с небольшим увеличением может иметь место случайное снижение носового сопротивления максимально до 65%. После аппликации аллергена увеличение носового сопротивления достигало в среднем 377,5% и было статистически достоверным ($p < 0,005$). Интересным является анализ влияния отдельных аллергенов на величину носового сопротивления (табл. 53). Было проведено 357 провокационных

Таблица 53

Результаты риноманометрических исследований у детей с положительными кожными пробами

Аллерген	Количество положительных кожных проб	Количество положительных назальных тестов по отношению к кожным пробам	
		абс. число	%
Пыльца растений	357	176	49,5
Другие аллергены	59	19	31
Итого	416	195	47

проб с пыльцевыми аллергенами, из которых в 176 случаях (49%) они были положительными, а в 181 случае (51%) — отрицательными. 59 провокационных проб проведено с непыльцевыми аллергенами. Только в 19 случаях из них (31%) реакции были положительными. При применении отдельных видов пыльцевых аллергенов получены различные данные (табл. 54). При употреблении пыльцы трав из 49 детей с положительными кожными пробами провокационные тесты были положительны-

Таблица 54

Результаты риноманометрических исследований с различными пылевыми аллергенами и домашней пылью у детей с положительными кожными пробами

Аллерген	Количество положительных кожных проб	Количество положительных назальных тестов по отношению к кожным пробам	
		абс. число	%
Пыльца рано цветущих деревьев	36	15	39
Пыльца поздно цветущих деревьев	20	5	25
Пыльца трав	49	36	74
» ржи	51	30	59
» ячменя	48	27	56
» овса	49	28	57
» пшеницы	50	21	42
Домашняя пыль	22	3	14

ми у 36 (74%). В противоположность этому, при употреблении пыльцы поздно цветущих деревьев положительные реакции наблюдались только у 5 пациентов (25%) из 20.

Данные наших риноманометрических измерений при применении непылевых аллергенов следует интерпретировать с осторожностью, так как у большинства пациентов с типичной сезонной аллергией к пыльце положительные кожные пробы к непылевым аллергенам были случайной находкой и не имели анамнестического подтверждения. Нами установлено, что как положительные, так и отрицательные провокационные пробы встречались при различной степени выраженности кожных проб. Однако у больных с наиболее интенсивными кожными реакциями положительные провокационные пробы наблюдались особенно часто.

Ингаляционные провокационные пробы с аллергенами. Мы проанализировали результаты 1626 ингаляционных провокационных проб на различные аллергены. Из них 541 проба была положительной, а 1085 проб отрицательными. Это означает, что только у $\frac{1}{3}$ детей с положительными кожными пробами на аллерген, эти аллергены вызывали аллергические заболевания бронхиальной системы. Аналогичные данные имеются в литературе (Geubelle F., 1963; Gaubelle F., Hoffmann D., 1971; Hardt H., Meiser W., 1975). Если проанализировать провока-

ционные пробы отдельно с пыльцевыми и непыльцевыми аллергенами становится очевидным, что из 778 провокационных проб с пыльцевыми аллергенами — 310 (40%) проб положительны. При постановке провокационных проб с непыльцевыми аллергенами наблюдалось 23! (27%) положительная проба (из 848). Результаты применения отдельных важнейших аллергенов представлены в табл. 55. Согласно нашим данным, среди

Таблица 55

Провокационные начальные тесты у детей с положительными кожными пробами

Аллерген	Количество положительных кожных проб	Количество положительных назальных тестов по отношению к кожным пробам	
		абс. число	%
Пыльца рано цветущих деревьев	89	35	39
Пыльца поздно цветущих деревьев	34	6	17,5
Пыльца трав	152	81	53
» ржи	111	47	42
» ячменя	81	46	57
» овса	86	31	36
» пшеницы	101	34	34
Домашняя пыль	100	22	22

особенно агрессивных аллергенов, таких как пыльца трав, количество положительных провокационных проб достигало 53%, а в случаях с применением пыльцы ячменя — даже 56%. Менее агрессивная пыльца (от поздно цветущих деревьев) вызывала положительные провокационные пробы в 17,5%. Среди непыльцевых аллергенов одним из наиболее агрессивных является перхоть лошади, которая вызывала положительные реакции в 75% случаев. Относительно слабый аллерген (шерсть собаки) вызывал провокационные положительные пробы лишь в 14% случаев. Шерсть овец исследовали на 11 пациентах, при этом положительные реакции со стороны слизистых оболочек бронхов не были установлены ни в одном случае. Важную роль играют плесневые грибы, которые вызывали положительные реакции в 33% случаев. Ингаляция домашней пыли вызывала реакции немедленного типа в 18% случаев, а замедленного типа (6—18 ч после ингаляции) появлялись в 45% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные риноманометрических исследований и интрабронхиальных ингаляционных провокационных проб со всей очевидностью показывают необходимость доставки аллергена в шок-орган. Различия, которые наблюдаются между результатами, полученными при риноманометрии и применении пылевых и непылевых аллергенов, как уже упоминалось, связаны с подбором пациентов для обследования. Речь идет о пациентах с сезонной пылевой аллергией, у которых дополнительно обнаруживаются положительные тесты к непылевым аллергенам. Данные наших исследований отличаются от результатов работ, выполненных с применением других методов (Debelic M., Virchow C., 1970; Aas, 1975). Полученные нами данные не дают возможности решить вопрос, как часто встречаются положительные провокационные тесты на фоне отрицательных кожных проб (речь идет о ложноотрицательных кожных пробах). В этом направлении необходимы дополнительные исследования. Трудности в исследовании часто вызываются тем, что количество аллергена, вводимого при проведении провокационных проб в шок-орган, невозможно точно определить. Это вызывает необходимость в современных лабораториях проводить индивидуальную стандартизацию аллергенов.

Другим важным моментом является необходимость того, чтобы пациенты во время проведения обследования находились в состоянии стойкой ремиссии. Влажные свистящие хрипы, которые исчезают после кашля, не оказывают значительного влияния на провокационные пробы. Поздние реакции (тип III?) наблюдались в наших исследованиях при проведении провокационных проб с домашней пылью и аллергенами клещей из домашней пыли. Появляющиеся через 6—18 ч после ингаляции аллергенов, явления бронхоспазма у детей легко устраняются. Применение слишком больших доз аллергенов может вызвать у больных замедленные реакции и на другие аллергены, например пылевые (Williams H., Phelaw P., 1975).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При аллергологическом обследовании детей необходимо проводить тесты с непосредственным введением аллергена в шок-орган, так как у них обычно имеет место плохое соответствие между кожными и провокационными пробами. Современные методы исследования дают возможность проводить провокационные пробы без всякого риска. Определение аллергена,

вызывающего интенсивную реакцию слизистых оболочек, является необходимой предпосылкой для успешного проведения гипосенсибилизирующей специфической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aas K. Diagnosis of immediate type respiratory allergy pediat. — Clin. N. Am., 1975, v. 22, p. 33—37.
- Colldahl H. A study of provocation tests on patients with bronchial asthma. — Acta Allerg. (Kbh), 1952, v. 5, p. 154—159.
- Debelic M., Virchow C. Veränderungen der Haut- und Schleimhautreagibilität gegen Antigenextrakte in den verschiedenen Altersstufen. — Respiration, 1970, v. 27, p. 178—180.
- Geubelle F. Le test de provocation par voie pulmonaire chez l'enfant asthmatic. — Rev. Med. Liege, 1963, v. 18, p. 161—166.
- Geubelle F., Hofmann D. Diagnostische Möglichkeiten beim Asthma. Syndrom im Kindersalter. — Mchr. Kinderhkl., 1971, Bd 119, S. 233—236.
- Hardt H., Meiser W. Allergentestungen beim kindlichen Asthma bronchiale. — Mchr. Kinderhkl., 1975, Bd 123, S. 577—581.
- Kaude J. Ueber die Haut und Bronchialallergie der Asthmatiker. — Münch. med. Wschr., 1961, Bd 103, S. 900—909.
- Kraepelin S. Respiratory studies in children. — Acta Paediat., 1959, v. 48, p. 335—339.
- Rüdiger W. Phinomanometry in assessment of nasal mucosal reaction. — In: European Congress of allergology and clinical immunology 4—9 Sept. — Prag., 1977, p. 205—211.
- Taylor G., Shivalkar R. Changes in nasal airway resistance on antigenic challenge in allergic rhinitis. — Clin. Allergy, 1973, v. 1, p. 63—68.
- Williams H. E., Phelan P. D. Respiratory Illness in children. Oxford — London — Edinburgh — Melbourne: Blackwell, 1975. — 406 p.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

А. А. Польшер (Москва)

Специфическая лабораторная диагностика аллергических заболеваний неизменно продолжает привлекать внимание аллергологов как практиков, так и теоретиков. Вполне понятно стремление аллергологов объективизировать данные аллергологического анамнеза при помощи тех или иных иммунологических методов. Однако лишь немногие из этих методов имеют практическое значение в аллергологической клинике для проведения специфической диагностики. Если же эти реакции производят в лаборатории без наблюдения назначившего их врача, то и они теряют свое диагностическое значение. В этих условиях лабораторная диагностика не приносит пользы в деле развития практической аллергологии.

Для развития этих идей нам кажется целесообразным высказать соображения по поводу проведения лабораторной диагностики в клинике заболеваний, вызванных аллергенами экзогенного происхождения. Особо важное значение приобретает лабораторная диагностика при лекарственной аллергии. Как известно, существующие методы специфической аллергологической диагностики можно условно подразделить на ряд этапов: 1) аллергологический анамнез; 2) различные виды кожных аллергических тестов; 3) провокационные аллергические тесты; 4) лабораторная специфическая диагностика.

Кожные аллергические тесты со многими препаратами вообще не воспроизводятся. Что касается тех препаратов, с которыми кожные реакции могут дать положительный результат, то здесь целесообразно привести их оценку, данную Хорне (1974): «Кожные тесты для определения аллергии к пенициллину, даже если они выполняются квалифицированным специалистом, ненадежны, малоэффективны, потенциально опасны и могут привести к летальному исходу. Внутрикожная инъекция пенициллина может быть причиной смерти даже до появления видимой местной реакции»¹.

¹ Horne G. O. The implications of fatal penicillin anaphylactic reaction. — Singapore med. Journal, 1974, v. 14, N 4, p. 467—471. (Реферат в Экспресс-информации ВИННИМИ, 1974, № 12, с. 7—10).

Применение провокационных тестов с лекарственными ал-
лергенами производят в исключительных случаях в специали-
зированных аллергологических отделениях. Таким образом, до
настоящего времени основным методом специфической диагно-
стики лекарственной аллергии остается аллергологический
анамнез. Проблема лабораторной диагностики лекарственной
аллергии остается крайне актуальной, но до конца неразре-
шенной проблемой в практической аллергологии.

Объективные трудности лабораторной диагностики лекар-
ственной аллергии обусловлены рядом ее особенностей, в част-
ности большим разнообразием иммунологических механизмов
лекарственной аллергии. В табл. 56 приведены различные виды
иммунологических механизмов, лежащих в основе реакций раз-
личного типа.

Таблица 56

*Иммунологические механизмы лекарственной аллергии
(по J. P. Girard, 1974, с некоторыми видоизменениями)*

Иммунологические механизмы	Клинические проявления
Реагиновый механизм с участием IgE	Системная анафилаксия, крапивни- ца, ангионевротический отек Квин- ке
Патогенное действие с участием IgG, IgM и комплемента	Сывороточноподобные реакции, вас- кулиты, лихорадка, гломерулиты, гемолитическая анемия, лейкопе- ния, тромбоцитопения
Клеточные аллергические реакции замедленного типа	Эритродермия, кореподобные и др. сыпи, контактный аллергический дерматит

Трудности лабораторной диагностики лекарственной аллер-
гии определяются также и тем, что антигенные детерминанты
лекарств как аллергенов еще недостаточно изучены, равно и
как возникновение новых детерминант в процессе превращения
препаратов в организме. Один лекарственный препарат может
дать множество конъюгатов в организме, как это показано в
отношении пенициллина.

Сложность лабораторной диагностики определяется наличи-
ем неиммунологических или псевдоаллергических реакций на

Таблица 57

Признаки псевдоаллергических и истинных аллергических реакций

Признак	Псевдоаллергические реакции	Истинные аллергические реакции
Свойства аллергена	Либраторы гистамина, серотонина	Гаптены или полноценные антигены
Количество аллергена, вызывающее реакцию	Чаще значительное	Может быть крайне незначительным (например, пенициллин)
Наличие периода сенсибилизации	Не удается установить	Иногда удается установить период сенсибилизации или обнаружить скрытую сенсибилизацию
Патогенез	Энзимопатия, высвобождение биологически активных веществ, нарушения системы гистамина—диаминоксидаза, изменения в системе цАМФ, патологические изменения тучных клеток и др.	Аллергические реакции немедленного, замедленного типов или сывороточноподобные реакции (определяются участием IgE, IgG, IgM, сенсибилизованных лимфоцитов)
Особенности, выявляемые при сборе аллергологического анамнеза	Не выражены характерные особенности анамнеза больного аллергическим заболеванием; иногда — признаки патологии гипоталамодиэнцефальной системы; в некоторых случаях — непереносимость никаких медикаментов	Характерный анамнез больного аллергическим заболеванием, признаки атопии
Особенности специфической диагностики	Лабораторные тесты отрицательны или сопровождаются неспецифическими изменениями в контроле (тучных клеток, базофилов)	Лабораторные тесты могут быть положительными при правильном подборе концентраций аллергена

Продолжение

Признак	Псевдоаллергические реакции	Истинные аллергические реакции
Особенности кли- ники	Могут напоминать проявле- ния аллергии немедленно- го типа (крапивница, отек Квинке и др.)	Характерные проявления аллергических реакций не- медленного типа (анафи- лактический шок, приступ бронхиальной астмы, ост- рая аллергическая кра- пивница и др.; поражения кожи, сывороточноподоб- ные реакции; гематологи- ческие нарушения аллер- гического генеза и др.
Лечебно-профилак- тические меро- приятия	Терапия основного заболе- вания; снижение дозы или отмена препарата, вызвавшего реакцию; симптоматическая тера- пия	Полное прекращение кон- такта с аллергеном, даже в минимальных количест- вах; прекращение контак- та с перекрестно реаги- рующими лекарственными и пищевыми аллергенами, а также со сложными ле- карствами (смесями), их содержащими; особый учет больных с высокой степенью сенсibilизации

препараты (ложные аллергические реакции по А. Д. Адо, 1970). В табл. 57 мы попытались обобщить различные признаки этих псевдоаллергических реакций.

Остановимся на перечне конкретных тестов, которые могут служить методами вспомогательной диагностики при лекарственной аллергии (по данным 8-го Международного конгресса по аллергологии).

1. Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) при аллергии немедленного типа к пенициллину.

2. Реакция на базофилах (базофильных гранулоцитах) и тучных клетках (лаброцитах).

3. Реакция специфического высвобождения гистамина сенсibilизированными лейкоцитами или пассивно сенсibilизированной тканью легких (при аллергии к пенициллину).

4. Реакция бласттрансформации лимфоцитов (с использованием ^{14}C -тимидина).

5. Тест розеткообразующих клеток (лишь для тех препара-
тов, которые можно связать с мембраной эритроцитов).

6. Реакция торможения миграции макрофагов или лейкоцитов (различные варианты прямых и непрямых методов). Достаточно полное изложение перечисленных методических приемов имеется в литературе (Адо А. Д. и др., 1970, 1971; Фрадкин В. А., 1975; Польшер А. А. и др., 1976; Соколова Т. С. и др., 1977).

Лишь ограниченное количество методических приемов может служить для лабораторной диагностики аллергии вообще и лекарственной аллергии в частности. Еще меньшее количество тестов может иметь практическое значение в аллергологических стационарах и кабинетах. Ряд современных тестов разработан лишь для диагностики немедленной аллергии к пенициллину, развивающейся по реактиновому механизму и основанной на иммунологических и биологических свойствах IgE (РАСТ, специфическое высвобождение гистамина).

Ограниченное применение методов, основанных на реакции преципитации обусловлено тем, что антитела класса IgG и IgM определяют патогенез сравнительно узкого круга аллергических реакций (типа сывороточной болезни и некоторых других), а также крайне низкой концентрацией аллергических антител в сыворотке крови при их поразительно высокой биологической активности. Что касается IgE, то они принимают незначительное участие и в РПГА. Данная реакция, испытанная в различных ее вариантах, не имеет практического значения для диагностики реактиновой аллергии (Польшер А. А., 1971). Реакция пассивной гемагглютинации с пенициллином не может быть средством специфической диагностики, ибо она, по данным Ю. П. Бородин (1971), наблюдается также у лиц, лечившихся пенициллином, но без аллергических осложнений. Реакция микропреципитации по Уанье малоспецифична, плохо воспроизводится при повторных исследованиях и также не отражает симптомов аллергии немедленного типа (Бородин Ю. П., 1971).

В практической работе в аллергологической клинике (кафедра клинической аллергологии ЦОЛИУв) для диагностики лекарственной аллергии мы чаще всего используем следующие реакции. Это — базофильный тест Шелли (непрямая и прямая реакции) для диагностики аллергических реакций немедленного типа и реакция торможения миграции лейкоцитов периферической крови для диагностики аллергических реакций замедленного типа. Базофильный тест может быть заменен реакцией ДТК по Л. М. Ишимовой и Л. И. Зеличенко (1968). Методики этих реакций и показания для их назначения опубликованы.

Как показала практика, важным условием информативности указанных реакций является соблюдение определенных требований к лекарствам-аллергенам.

1. Препарат должен быть водорастворимым.
2. Препарат не следует применять в виде смеси с другими веществами (например, тетрациклин в виде олететрина).
3. Лучше брать препарат в форме, предназначенной для парентерального введения; в случае отсутствия таковой для данного вещества, его следует заменить родственным препаратом, предназначенным для парентерального введения (например, этазол-натрием, для многих сульфаниламидных препаратов).
4. Препарат не должен иметь резко кислой или щелочной реакции, что может вызвать неспецифические изменения в контроле, лучше всего, если рН лекарственного аллергена приближается к 7,0—7,3.

5. Концентрация препарата должна быть: а) нетоксичной, показателем чего является контроль; б) оптимальной для данной иммунологической реакции; это предварительно устанавливают для заведомо положительного случая.

В табл. 58 приведены оптимальные концентрации некоторых лекарственных аллергенов.

Таблица 58

Концентрация некоторых лекарственных препаратов для тестов на базофилах и тучных клетках (по данным А. А. Польнера и Т. И. Серовой)

Название препарата	Исходная концентрация	Оптимальная концентрация	
		ЕД/мл или %	г/л
Бензилпенициллин (натриевая соль)	500 000 ЕД/мл	1000 ЕД/мл	0,593
Стрептомицин	500 000 ЕД/л	500 ЕД/мл	0,500
Тетрациклин	—	1000 ЕД/мл	1,000
Новокаин	0,5%	0; 0,1%	0,100
Этазол-натрий	10%	1%	10,000
Анальгин	50%	1%	10,000
Амидопирин	4%	0,2%	2,000
Витамин В ₁	6%	0,3%	3,000

Особую практическую ценность имеет сочетание двух реакций, производимых с одной и той же порцией крови, взятой у больного: прямого базофильного теста и реакции торможения миграции лейкоцитов. Эта рациональная комбинация двух те-

стов, один из которых основан на механизме немедленной аллергии, а другой — замедленной, может быть применена при широком круге аллергических реакций различного патогенеза, главным образом при лекарственной аллергии (Польнер А. А. и др., 1977). У больных, страдающих бронхиальной астмой (инфекционно-аллергическая и неинфекционно-аллергическая формы, о классификации А. Д. Адо и П. К. Булатова), у которых лекарственная аллергия проявлялась в течение 2 ч после введения медикамента в виде крапивницы, отека Квинке, приступа удушья, наибольший процент положительных реакций с медикаментами получен при постановке прямого базофильного теста (35%). У больных, не страдающих бронхиальной астмой, у которых лекарственная аллергия проявлялась в виде крапивницы, отека Квинке и в некоторых случаях в виде единичных приступов удушья после приема лекарства, основным методом, давшим положительные результаты, также явился прямой базофильный тест. Что же касается больных с лекарственной аллергией, протекающей в виде контактных дерматитов (у медицинского персонала), то у них реакция торможения миграции дала положительные результаты в 68% случаев. Таким образом, комбинация реакции торможения миграции лейкоцитов и прямого базофильного теста на лейкоцитах человека является рациональным сочетанием доступных лабораторных методов, которое можно рекомендовать для проведения в аллергологических стационарах при условии назначения и трактовки реакций аллергологом.

В заключение следует остановиться на проблеме лабораторной диагностики при поллинозах и бронхиальной астме. Лабораторная диагностика при поллинозах является в высшей степени вспомогательным методом, который назначается в редких случаях по особым показаниям, например при невозможности произвести кожные аллергические тесты, при расхождении результатов различных этапов аллергологического обследования, при невозможности в этих случаях поставить реакцию Прауснитца — Кюстнера. Наибольшее практическое значение при поллинозах могут иметь: РАСТ, прямой и непрямой базофильный тесты, тест ДТК и, по нашим данным, реакция торможения миграции лейкоцитов. В реакциях применяются оптимальные (не всегда наивысшие!) концентрации пылевых аллергенов, предназначенных для кожных проб (Серова Т. И., 1973).

Лабораторная диагностика при бронхиальной астме имеет свои особенности. При неинфекционно-аллергической форме заболевания обнаружение реагиновых антител тем или иным прямым или косвенным методом еще не означает повышенной чув-

ствительности бронхолегочного аппарата к данному аллергену и не может служить показанием для специфической гипосенсибилизации этим аллергеном. Так, обнаружение реагинов к аллергену домашней пыли (например, путем базофильного теста и последующей проверки реакцией Прауснитца — Кюстнера) не означает еще целесообразности гипосенсибилизации этим аллергеном. Такие лабораторные тесты, применяемые при неинфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы, как РАСТ, тесты на базофилах и тучных клетках, не заменяют и не отменяют такие классические методы диагностики, как кожные и бронхиальные тесты. Это относится и к реакции Прауснитца — Кюстнера, служащей критерием ценности лабораторных методов при аллергии немедленного типа, но не способной заменить провокационные тесты.

Еще большую трудность для трактовки имеет лабораторная диагностика при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы. При этой форме заболевания используют такие методы, как реакцию БТД, РТМ макрофагов, тест повреждения нейтрофилов. При этой форме бронхиальной астмы положительные результаты лабораторных реакций с каким-либо аллергеном, например с аллергеном гемолитического стрептококка, еще не означают целесообразности гипосенсибилизации этим аллергеном. Обязательно следует сопоставлять результаты лабораторных реакций с клиническими данными, с результатами кожных и провокационных тестов.

Нам представляется, что будущее развития практической аллергологии того направления, инициатором которого у нас в стране является А. Д. Адо, будет происходить по пути дальнейшего совершенствования самых различных направлений специфической диагностики и терапии аллергических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адо А. Д. Вопросы патогенеза и классификация клинических форм бронхиальной астмы. — В кн.: Бронхиальная астма. — М.: Медицина, 1969, с. 39—42.

Адо А. Д. Общая аллергология. 2-е изд. — М.: Медицина, 1978, с. 12—16. (Адо А. Д., Польшер А. А., Серова Т. И.) Ado A. D., Polner A. A., Serova T. I. A propos du mecanisme du test de Schelley. — Rev. Franc. Allerg., 1970, v. 10, p. 303—308.

Адо А. Д., Польшер А. А., Серова Т. И. Реакция Шелли при аллергии к растительной пыльце. — Пат. физиол., 1971, № 3, с. 20—24.

Бородин Ю. П., Аллергия к пенициллину и другим лекарственным препаратам. Дис. докт. — М., 1971. — 212 с.

Ишимова Л. М., Зеличенко Л. И. Пассивная анафилаксия тучных клеток и не прямой тест их дегрануляции. — В кн.: Тучные клетки соединитель-

ной ткани. Матер. конф. по соединительной ткани. — Новосибирск, 1963, с. 151—158.

Польнер А. А. О некоторых видах антител к аллергенам растительной пыльцы. Дис. докт. — М., 1971. — 301 с.

Польнер А. А., Горячкина Л. А., Серова Т. И. Лабораторная диагностика аллергии в клинике (прямой базофильный тест и реакция торможения миграции лейкоцитов). — В кн.: Бронхиальная астма и аллергические заболевания. /Под ред. А. Д. Адо и В. Н. Абримова. II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. М.: 1977, с. 137—142.

Польнер А. А., Серова Т. И., Скворцова В. А. и др. Лабораторные методы специфической аллергологической диагностики. — М.: ЦОЛИУ врачей, 1976. — 206 с.

Серова Т. И. Реакция базофилов крови при поллинозах. Дис. канд. — М.: 1973. — 261 с.

Соколова Т. С., Лусс Л. В., Рошаль Н. И. Пищевая аллергия у детей. — М.: Медицина, 1977. — 206 с.

Фрадкин В. А. Аллергодиагностика in vitro — М.: Медицина, 1975. — 186 с.

Allergology. Proc. of the VIII international congress of allergology. — Amsterdam: Excerpta med., 1974, 505 p.

Girard J. P. Diagnostic tests in drug allergy. — In: *Allergology. Amsterdam: Excerpta med.*, 1974, p. 460—469.

Mechanisms in drug allergy/Eds. by C. Dash, H. Jones. — Edinburg — London, 1972, 621 p.

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ IN VITRO И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

В. А. Фрадкин (Москва)

В 1962 г. для диагностики аллергии нами был предложен тест ППН (показатель повреждения нейтрофилов). Речь шла об оценке различий в амебоидной активности нейтрофильных гранулоцитов в процессе инкубации крови с антигеном и без него. В результате обследования 800 больных туберкулезом легких и изучения вопроса в экспериментальных условиях было сделано два нижеследующих вывода.

1) Феномен повреждения нейтрофильных лейкоцитов может быть воспроизведен пассивно, т. е. внесением сыворотки больного туберкулезом и аллергена в кровь нормального реципиента. Таким образом, механизм теста ППН укладывается в рамки ответной реакции со стороны клетки-мишени на повреждающее действие комплекса антиген — антитело.

2) Время появления повышенных реакций нейтрофилов на туберкулин и их выраженность могут существенно различаться в зависимости от характера местных реакций со стороны наружных кожных покровов. Наиболее отчетливо это проявляется при обследовании детей, как больных туберкулезом, так и ревакцинированных БЦЖ. Известно, что регистрация интенсивности кожных проб у больных в клинике туберкулеза не позволяет надежно разграничить фазу обострения заболевания и фазу затухания. Тест ППН позволил осуществить такую дифференцировку. После внутрикожной инокуляции живой вакцины БЦЖ кожные пробы достигают своей максимальной выраженности спустя 10—12 мес и сохраняются на таком уровне несколько лет. Тест же ППН оказывается умеренно повышенным лишь первые 6 мес после вакцинации, а затем реакция нейтрофилов угасает. Природа таких различий до настоящего времени остается нерасшифрованной.

Были представлены доказательства того, что, пользуясь реакцией нейтрофилов, удастся более отчетливо дифференцировать различия в сенсibilизации организма к относительно близким в антигенном отношении возбудителям некоторых бактериальных инфекций (дизентерия, сальмонеллез) по сравне-

нию с внутрикожными пробами (учет реакций спустя 24 ч). При введении дизентерина больным сальмонеллезом положительные результаты обнаруживаются в 25—30% случаев. Тест ППН, поставленный с дизентерином у этой же группы больных, был положительным только в 4% (Алексеева М. Н., 1974).

Кроме того, тест ППН может быть применен и для регистрации аллергических реакций немедленного типа у больных с выраженным поллинозом (Беклемишев Н. Д. и др., 1974).

Если тест ППН в течение первого десятилетия широко применяли с инфекционными аллергенами и лишь в последние годы с аллергенами неинфекционного ряда, то с тестом непрямо́й дегрануляции тучных клеток дело обстоит наоборот: получив признание как метод диагностики аллергических реакций немедленного типа, он после сообщения Г. С. Суходоевой (1974) проходит апробацию с бактериальными аллергенами. Таким образом, возникает ситуация, при которой клетки-мишени в присутствии специфических сывороток больных однозначно реагируют на антигенные комплексы, вызывающие аллергические реакции как замедленного, так и немедленного типа. Существенно, что к настоящему времени представлены новые доказательства того, что с помощью одних и тех же бактериальных культур удастся воспроизвести оба типа аллергических реакций.

Рассмотрим с аналогичных позиций результаты диагностики аллергии при помощи тестов *in vitro* с иммунокомпетентными клетками — лимфоцитами крови. Из литературы известно, что абсолютное большинство такого рода работ выполнялось с инфекционными аллергенами, а также с тканевыми экстрактами, приготовленными в целях изучения проявлений аутосенсibilизации или явлений сопутствующих пересадке органов. Исследований, при которых в качестве антигенов использовали бы аллергены неинфекционного ряда, крайне недостаточно. И тем не менее их результаты не дают оснований для утверждения того, что лимфоциты сенсibilизированных больных не реагируют *in vitro* на такие препараты. Известно, что у большинства больных с аллергией к пыльце трав лимфоциты трансформируются под влиянием специфического антигена. А Passaleva и соавт. (1975), изучавшие возможность применения реакции торможения миграции лейкоцитов у больных поллинозом, указывали, что для воспроизведения феномена требуются высокие дозы аллергенов (такое же условие необходимо и для использования теста ППН). Положительные результаты они наблюдали у $2/3$ больных. Ранее R. Panzani, I. Viguelloux (1972)

сообщали, что РТМ лейкоцитов был положительным у 89 человек из 116 с проявлениями лекарственной аллергии (к ацетилсалициловой кислоте, амидопирину, новокаину и др.), которая проявлялась в виде аллергической реакции немедленного типа.

Данные о факторах, влияющих на результативность тестов *in vitro*, должны быть дополнены сведениями о воздействии одних категорий клеток на характер ответной специфической реакции других элементов. Так, в одной из наших работ присутствие в культуральной среде гранулоцитов стимулировало процесс бласттрансформации со стороны лимфоцитов крови.

Аналогичный вывод сделали В. Sharma и соавт. (1975), указав, что гранулоциты содержат аллогенные антигены, под влиянием которых происходит активация лимфоцитов *in vitro*. С другой стороны, по нашим данным, надосадочная жидкость, взятая после культивирования сенсibilизированных лимфоцитов с аллергеном, потенцировала амебoidную активность нейтрофилов в тесте ППН при добавлении этого же аллергена.

Совокупность приведенных выше материалов указывает на то, что в условиях применения реакций клеток *in vitro* для диагностики аллергии разграничение проявлений аллергических реакций замедленного и немедленного типов становится затруднительным.

Применение в целях диагностики аллергии тестов *in vitro* увеличило число исследований, направленных на дальнейшую расшифровку механизма аллергических реакций замедленного типа. В нашей лаборатории были оценены возможности воспроизведения у морских свинок повреждения нейтрофилов антигеном в условиях сенсibilизации животных лошадиной сывороткой (аллергическая реакция немедленного типа) и культурой стафилококка в неполном адьюванте Фрейнда (аллергическая реакция замедленного типа). Оказалось, что лишь во втором случае амебoidная активность нейтрофильных гранулоцитов (тест ППН) существенно возрастала. В процессе изучения крови сенсibilизированных к бактериальным антигенам людей удалось показать, что усиление амебoidной активности нейтрофильных гранулоцитов зависело прежде всего от циркуляции антител класса IgG. Ранее А. Beckmann, I. Burmeister (1974), изучая гуморальные факторы хемотаксиса и условия фагоцитоза, отмечали, что наряду с комплементзависимым путем высвобождения ферментов из нейтрофильных гранулоцитов существует и комплементнезависимый путь, связанный с воздействием разных иммуноглобулинов.

Иммунологические тесты *in vitro* открывают новые возможности для практической аллергологии. Рассмотрим с этих позиций ситуацию, сложившуюся в ходе оценки сенсibilизации организма к вирусам. Известно, что закрепленная в ходе эволюции интеграция между вирусами и клетками человеческого организма обусловила в конечном итоге переход определенной генетической информации одной биологической системы в другую. Этой проблеме лишь недавно начали уделять серьезное внимание. В вопросе расшифровки механизма возникновения сенсibilизации в результате взаимодействия вирусов и клеток несомненное значение имеет концепция А. Д. Адо (1962) о так называемых промежуточных антигенах.

Использование кожных проб для диагностики вирусной аллергии встречает обоснованные возражения, так как вирусосодержащие препараты содержат значительные количества балластных, высокоактивных белков животного происхождения. В этих условиях диагностика аллергии *in vitro* представляется наиболее рациональной в силу своей полной безвредности. Впервые этот путь был апробирован при помощи теста ППН С. П. Карповым (1967). В последние годы проводились работы

Таблица 59

Выраженность теста ППН по В. А. Фрадкину после оспенной вакцинации у детей (Перетрухина А. Т. и др., 1977)

Группа и число обследованных	Индекс ППН*				Среднегрупповой ППН ($M \pm m$)	Количество положительных реакций, %
	до 0,1	0,1—0,2	0,6—0,3	0,3—0,5		
Невакцинированные дети (23)	23	—	—	—	$0,02 \pm 0,02$	—
Дети со сроком после вакцинации:						
от нескольких мес до 1 года (10)	—	6	2	2	$0,24 \pm 0,04$	100
от 1 года до 3 лет (64)	34	20	7	3	$0,08 \pm 0,02$	47
Первично ревакцинированные в возрасте:						
от 8 мес до 12 лет (33)	18	13	1	1	$0,09 \pm 0,03$	45
от 12 до 14 лет (24)	11	12	1	—	$0,07 \pm 0,03$	54

* Индекс ППН = $\frac{N_1 - N_2}{100}$, где N_1 — число нейтрофилов, поврежденных в опыте, N_2 — число нейтрофилов, поврежденных в контроле.

не только по оценке вирусной аллергии в клинических условиях (клещевой энцефалит, грипп, гепатит и др.), но и по результатам предшествующей профилактической вакцинации. А. Т. Перетрухина (1977), работавшая под нашим с О. А. Васильевой руководством, предложила сухой инактивированный культуральный оспенный аллерген. Совместно с Н. А. Тюриным нашей группой было обследовано 154 ребенка в возрасте от 2 нед до 14 лет. Одни дети не подвергались противооспенной вакцинации, другие были вакцинированы первично, третьи — повторно (ревакцинация). Как видно из табл. 59, среди детей, не подвергавшихся вакцинации, тест ППН был отрицательным. В противоположность этому, после первичной вакцинации реакция нейтрофилов в 100% случаев была высокой или повышенной в течение 12 мес. В срок от года до 3 лет после введения оспенной вакцины повышенные значения ППН сохранялись у 47% детей. Важно подчеркнуть, что наличие у детей клинически выраженных аллергических синдромов, не связанных с противооспенной вакцинацией, не отражалось на результатах специфической диагностики *in vitro*.

Завершая краткий неполный очерк о проявлениях аллергических реакций замедленного типа с позиций диагностики аллергии *in vitro*, мы имели в виду подчеркнуть два основных обстоятельства: 1) реакции клеток на аллерген *in vitro* указывают на необходимость пересмотра ряда положений по разграничению проявлений аллергических реакций замедленного и немедленного типов, положений, сформулированных с учетом фактов, полученных в процессе многолетнего использования кожных проб; 2) диагностические тесты *in vitro* существенно расширяют возможности выявления проявлений сенсibilизации организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адо А. Д. О промежуточных антигенах в ткани мозга животных, зараженных нейровирусами. — В кн.: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. — М.: Медгиз, 1962, с. 184—189.
- Беклемишев Н. Д., Ермекова Р. К., Мошкевич В. С., Жукова О. М. Поллинозы. — Алма-Ата: Наука, 1974, 206 с.
- Passaleva A., Giunti F., Ricci M. Studio della inibizione della migrazione leucocitaria in presenza di estratti allergenici in pasienti affetti da pollinosi. — *Folia allerg.*, 1977, v. 22, p. 109—112.
- Sharma B., Terasaki P., Mickey M. Lymphocyte transformation induced by human granulocytes. — *Transplantation*, 1975, v. 20, p. 499—502.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПОЛЛИНОЗОВ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

П. Д. Кац (Баку)

В настоящем сообщении обобщаются результаты специфического лечения 412 детей и подростков, больных бронхиальной астмой и поллинозами, проведенного в детском аллергологическом центре Баку за период 1969—1978 гг.

Возрастной состав больных: до 3 лет — 24 человека, 4—7 лет — 104; 8—12 лет — 209; 13—15 лет — 61, старше 15 лет — 14 человек. Специфическая диагностика основывалась на результатах анализа кожных проб, некоторых клеточных реакций (РАСТ).

На основании проведенных исследований у 112 больных установлена инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы. При этом чаще всего определялась поливалентная сенсибилизация к гемолитическому стрептококку, гемолитическому стафилококку, групповому пневмококку, реже — к энтерококку, кишечной палочке, различным видам протей.

У 248 больных диагностирована атопическая форма бронхиальной астмы. Ведущим аллергеном во всех случаях была домашняя пыль. У 13 больных аллергия к домашней пыли сочеталась с повышенной чувствительностью к эпидермальным, а у 20 больных — к пыльцевым аллергенам. У 52 больных установлен поллиноз, причем в 22 случаях выявлена аллергия к луговым травам, в 15 случаях — к сорнякам, в 2 случаях — к пыльце деревьев. У 13 больных была поливалентная аллергия к разным группам пыльцевых аллергенов.

Выявление полного спектра аллергенов, с которыми связана сенсибилизация, является непременным условием гипосенсибилизации. При наличии полисенсибилизации специфическую терапию проводили приготовленными наборами аллергенов.

Отдельно готовили набор бактериальных аллергенов, отдельно — смесь бытовых и пыльцевых. Каждую лечебную смесь водорастворимых аллергенов готовили из исходных биопрепаратов, содержащих в 1 мл 10 тыс. PNU. Специфическую гипосенсибилизацию осуществляли по схеме, рекомендованной Научно-исследовательской аллергологической лабораторией АМН СССР, несколько видоизмененной применительно к детям в аллергологической клинике Института педиатрии АМН. Начальную дозу аллергена определяли с помощью алергометрического титрования.

Согласно нашим данным, у больных с инфекционно-аллергической формой астмы пороговая доза, как правило, соответствует разведению 10^{-6} . При атопической форме бронхиальной астмы с такого разведения можно было начинать гипосенсибилизацию только у 77 из 248 больных. В 73 случаях лечение начинали с разведения в 10^{-7} , в 48 случаях — с 10^{-8} , а у 50 больных — с еще больших разведений. Почти у всех больных поллинозами начальная доза аллергена была ниже 10^{-9} , нередко доходила до 10^{-12} и даже до 10^{-15} разведения.

Данные литературы о конечных дозах аллергенов для специфического лечения также противоречивы. Имеются указания, что как чрезмерно низкие, так и чрезмерно высокие дозы аллергена могут быть причиной недостаточного эффекта гипосенсибилизации. Ю. А. Порошина (1965) указывала, что следует достичь по возможности как можно более высоких доз, так как клинический эффект прямо пропорционален высоте конечных доз. При проведении специфической гипосенсибилизации мы также стремились достичь минимальных разведений, учитывая при этом индивидуальную переносимость вводимых аллергенов. Так, у 24 детей нам удалось довести конечную дозу аллергена до разведения 10^{-1} , у 323 детей — до 10^{-2} , в остальных случаях по тем или иным причинам мы не могли увеличить дозу и, таким образом, у 65 больных конечная доза достигала разведения 10^{-3} .

Вопрос о продолжительности специфической терапии при аллергических заболеваниях, в том числе бронхиальной астме, тоже не может считаться решенным. А. Д. Адо и Н. В. Адрианова (1976) указывают, что наилучшие результаты получаются при длительном лечении в виде повторных курсов либо при проведении одного курса с последующим применением поддерживающих доз.

Мы чаще всего проводили курсовое лечение продолжительностью в 5—8 мес с последующим переходом на поддерживающую терапию. Такой курс специфической гипосенсибилизации проведен 215 больным. После 2—3-месячного перерыва в летнее время 79 больным проведен второй курс лечения, 26 проведено 3 курса и более, 36 больным с бронхиальной астмой проведена круглогодичная гипосенсибилизация на протяжении 2—3 лет.

При поллинозах проводили предсезонную гипосенсибилизацию продолжительностью в 3—4 мес, при этом у ряда больных с началом цветения растений гипосенсибилизацию не прекращали, а проводили поддерживающими дозами, уменьшенными в 5—10 раз, на протяжении всего сезона.

Результаты специфической гипосенсибилизации, оцененные по общепринятой четырехбалльной системе и проанализированные в зависимости от формы болезни и длительности лечения, представлены в табл. 60.

Таблица 60

Эффективность специфической гипосенсибилизации при бронхиальной астме и поллинозах у детей в зависимости от продолжительности лечения

Заболевание	Продолжительность лечения	Число наблюдений	Результаты лечения			
			отличные	хорошие	удовлетворительные	неудовлетворительные
Инфекционно-аллергическая форма астмы	1 курс	75	10	33	22	10
	2 курса	26	13	7	4	2
	3 »	3	2	1	—	—
	Непрерывно 3 года	2—	8	5	3	—
Атопическая форма астмы	1 курс	144	27	80	30	7
	2 курса	54	28	17	7	2
	3 »	23	17	5	1	—
	Непрерывно 3 года	2—	28	20	8	—
Поллинозы	1 курс	29	16	10	3	—
	2 курса	13	10	3	—	—
	3 »	10	7	3	—	—

Из представленных результатов видно, что при инфекционно-аллергической форме астмы один курс лечения более чем у половины больных проходит с отличным и хорошим результатом (58%). После двух курсов лечения эффективность гипосенсибилизации возрастает. После трех курсов гипосенсибилизации либо непрерывного лечения в течение 2—3 лет у больных инфекционно-аллергической формой астмы отмечались только отличные и хорошие результаты проведенной терапии. Подобная закономерность, но выраженная в большей степени, отмечена при лечении больных и атопической формой астмы. После одного курса лечения отличные и хорошие результаты наблюдались у 74% больных, после двух курсов — у 85% больных. Лечение больных тремя и более курсами либо проводившееся непрерывно в течение 2—3 лет приводило, как правило, к хорошим результатам.

Наибольшая эффективность специфической гипосенсибилизации наблюдалась при поллинозах у детей. Даже после одного курса лечения более чем у 80% больных отмечены отличные и хорошие результаты. После 2—3 лет применения специфической гипосенсибилизации при поллинозах наблюдались только отличные и хорошие результаты.

При анализе результатов специфического лечения в зависимости от давности болезни нами установлено, что в группе детей с давностью болезни до 3 лет результаты проводимой терапии были лучшими, чем у больных с длительностью болезни свыше 3 лет. Характерно также, что неудовлетворительные результаты лечения наблюдались в основном у детей, болеющих свыше 7 лет. Следует подчеркнуть, что такая зависимость между клиническим эффектом гипосенсибилизации и длительностью заболевания многими авторами не выявляется. Между тем А. Д. Адо и соавт. (1974) справедливо считают, что специфическая терапия бронхиальной астмы, особенно ее атопической формы, дает лучшие результаты на ранних этапах болезни, когда еще нет осложнений. Наши данные подтверждают это мнение.

Наблюдения свидетельствуют также о наличии определенной зависимости между результатами специфического лечения и конечной дозой вводимого аллергена. Согласно нашим данным, у всех детей, у которых удалось довести конечное разведение лечебных аллергенов до 10^{-1} , результаты гипосенсибилизации оценивали как отличные или хорошие. При доведении конечного разведения до 10^{-2} наряду с отличными и хорошими результатами наблюдались удовлетворительные, а иногда и неудовлетворительные результаты. Наименьший клинический эффект имел место при использовании конечных разведений 10^{-3} . Однако при наличии высокой чувствительности к аллергену нередко не представлялось возможным увеличить концентрацию вводимого аллергена больше, чем до разведения 10^{-3} . В этих случаях переход на длительную поддерживающую терапию обеспечивал хорошие результаты.

В литературе, посвященной изучению эффективности специфической терапии бронхиальной астмы, подчеркивается, что результаты ее зависят при прочих равных условиях от тяжести болезни. Анализ наших наблюдений свидетельствует о наличии указанной зависимости только при инфекционно-аллергической форме астмы. При атопической форме и поллинозах этот параллелизм не всегда прослеживается столь четко.

При изучении причин, влияющих на результаты специфической терапии, мы учитывали также предшествующее приме-

ние стероидных гормонов, которые, по данным литературы, угнетают эффект гипосенсибилизации.

Согласно нашим данным, у 32 больных, получавших за 3—12 мес до начала гипосенсибилизации непродолжительный курс лечения стероидными гормонами, эффективность специфического лечения мало чем отличалась от результатов соответствующего лечения детей, никогда не получавших глюкокортикоидов. Специфическое лечение 18 детей было предпринято на фоне поддерживающих доз стероидных гормонов. У 10 из них лечение сопровождалось частыми обострениями и провести его до конца не удавалось. В 6 случаях специфическая терапия способствовала стабилизации состояния больных, на ее фоне удалось в последующем отменить гормоны, и последующие результаты лечения зависели от длительности проводимой гипосенсибилизации. Опыт многолетнего проведения специфической гипосенсибилизации свидетельствует, что возникающие в связи с этим осложнения чрезвычайно редки. За 10 лет работы аллергологического кабинета лишь в одном случае после гипосенсибилизации возник анафилактический шок с благоприятным исходом, в единичных случаях возникали приступы бронхиальной астмы. Значительно чаще наблюдались кратковременные явления бронхоспазма с появлением сухого кашля и хрипов. Наиболее частой органной реакцией являлись сосудисто-секреторные расстройства в дыхательных путях, которые протекали легко и не служили основанием для прерывания специфической терапии. С наибольшим постоянством отмечались местные реакции в виде гиперемии и образования папул на месте инъекции. Необходимо отметить, что проводимая в последние годы специфическая гипосенсибилизация на фоне ингаляций интала значительно уменьшила число бронхоспастических реакций и сосудисто-секреторных расстройств со стороны дыхательных путей. Уменьшению интенсивности местных реакций способствует применение небольших доз антигистаминных средств. При изучении клинических показателей специфической терапии мы попытались сопоставить их с некоторыми факторами гуморального иммунитета. В частности, с этой целью у группы больных atopической формой бронхиальной астмы в процессе длительного специфического лечения изучена динамика сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G. Результаты этих исследований, отражающие изменение средних показателей всех изученных иммуноглобулинов, представлены на рис. 52.

Согласно полученным данным, перед началом лечения (75 больных) средний уровень сывороточных иммуноглобулинов не

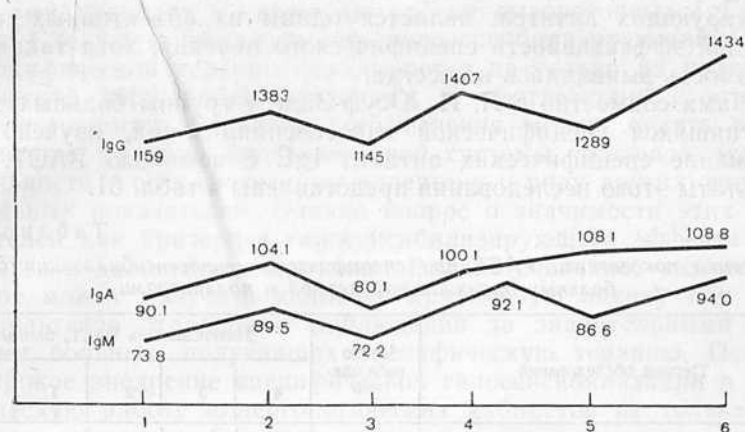


Рис. 52. Изменения под влиянием гипосенсибилизации средней концентрации иммуноглобулинов в крови детей, больных бронхиальной астмой и поллинозом.

1 — до лечения; 2 — после первого курса гипосенсибилизации; 3 — перед вторым курсом; 4 — после второго курса; 5 — перед третьим курсом; 6 — после третьего курса.

отличался от показателей нормы, хотя у ряда больных их уровень был сниженным. После первого курса лечения (72 больных) отмечалось достоверное увеличение уровня IgG, к которым относятся блокирующие антитела. Содержание иммуноглобулинов классов А и М у этих больных тоже имело тенденцию к увеличению. Характерно, что у больных с выраженным клиническим эффектом от гипосенсибилизации содержание IgM увеличивалось более значительно, а у больных с низким уровнем IgA клинический эффект наблюдался лишь в тех случаях, если имело место увеличение содержания IgG. В то же время у отдельных больных изменений в содержании иммуноглобулинов не отмечалось. При обследовании группы больных после 2—3-месячного перерыва перед вторым курсом лечения (38 человек) нами установлено, что к этому времени уровень IgG в целом снижается по сравнению с предыдущим исследованием. То же самое отмечалось и в отношении уровня других иммуноглобулинов. К концу второго курса специфической гипосенсибилизации содержание IgG вновь увеличивалось, особенно после 3-го курса лечения. К этому времени выявлялось и наибольшее увеличение уровня IgA и IgM.

Таким образом, наши исследования показали, что прогрессирующее увеличение содержания IgG, отражающее накопление

блокирующих антител, является одним из объективных показателей эффективности специфического лечения, хотя такая зависимость выявлялась не всегда.

Нами совместно с Л. И. Юсуф-Заде у группы больных, подвергавшихся специфической гипосенсибилизации, изучено содержание специфических антител IgE с помощью РАСТ. Результаты этого исследования представлены в табл. 61.

Таблица 61

Кинетика показателей РАСТ при специфической гипосенсибилизации детей, больных бронхиальной астмой и поллинозами

Период обследования	Число наблюдений	Интенсивность РАСТ, баллы				
		4	3	2	1	0
До лечения	39	4	16	15	4	—
После I курса	50	2	18	25	4	1
» II »	21	2	7	9	1	2
» III » и последующих	10	3	5	3	—	—

Из представленных данных видно, что у всех больных до начала специфического лечения РАСТ был положительным, причем лишь у 4 больных его интенсивность расценивалась в один балл. После первого и второго курсов лечения интенсивность РАСТ несколько снижалась и в единичных случаях наблюдалось даже отрицательное значение этого теста. В то же время у многих больных с хорошим клиническим эффектом гипосенсибилизации уровень специфических антител IgE не менялся. Даже после 3 и более курсов лечения выявлялись положительные и даже резко положительные результаты РАСТ (3 и 4 балла).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что уровень специфических IgE-антител не может рассматриваться как фактор, отражающий клинический эффект специфической гипосенсибилизации. Возможно, что для снижения их содержания в сыворотке крови требуются более продолжительные сроки гипосенсибилизации. Тем не менее следует полагать, что иммунологическую основу гипосенсибилизации составляет не снижение уровня реагинов, а повышение антигенсвязывающих свойств сыворотки крови. На ранних этапах гипосенсибилизации указанный иммунологический ответ является, вероятно, основным. Возникающая под влиянием длительного лечения интерференция между блокирующими антителами и реа-

гинами приводит к снижению уровня сывороточных IgE-антител. Следует подчеркнуть, что гипосенсибилизирующий эффект специфической терапии складывается не только из иммунологической перестройки организма. В соответствии с этим об эффективности специфического лечения можно судить по изменению функции бронхолегочной системы, тканевой чувствительности к специфическому аллергену и ряду других функциональных показателей. Однако вопрос о значимости этих показателей как критериев гипосенсибилизирующего эффекта нуждается в дальнейшем изучении. Вполне очевидно, что этот вопрос может получить наиболее правильную оценку при учете результатов отдаленных наблюдений за значительными группами больных, получавших специфическую терапию. Поэтому широкое внедрение специфической гипосенсибилизации в практическую работу аллергологических кабинетов не только приносит исцеление больным, но и является важным условием познания механизмов и дальнейшего усовершенствования схем и методов данного вида терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адо А. Д., Адрианова Н. В. Бронхиальная астма. — В кн.: Частная аллергология. Под ред. А. Д. Адо. — М.: Медицина, 1976, с. 57—63.

Адо А. Д., Адрианова Н. В., Порошина Ю. А. и др. Десятилетний опыт специфической гипосенсибилизации при atopической пылевой бронхиальной астме. — В кн.: Бронхиальная астма. Тезисы докладов Всесоюз. конф. — М.: Ин-т педиатрии АМН СССР, 1974, с. 85—91.

Порошина Ю. А. Специфическая диагностика, клиника и специфическое лечение поллинозов. Дисс. канд. М., 1965. — 199 с.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

V. Zavazal, V. Rasprimova (ЧССР)

Количественное определение содержания иммуноглобулинов в плазме человека за последние 10 лет стало ценным диагностическим методом. Для сравнения результатов отдельных лабораторий возникла необходимость его стандартизации.

Прогресс в области изучения иммуноглобулинов плазмы человека, определения общих и различных признаков пяти основных классов иммуноглобулинов значительно повлиял на методы их определения. В настоящее время не вызывает сомнения, что для количественного определения иммуноглобулинов нет другого пути, кроме иммунохимического анализа. Выбор иммунохимического метода обусловлен тремя факторами.

Во-первых, важен подбор источника антител, который в данном случае представлен антителами сыворотки крови животного-продуцента. Качество антисыворотки обуславливает специфичность и избирательность реакции. Такую же важную роль играют образцы, применяемые для построения калибровочной кривой. Третьим, не менее важным, фактором является выбор собственно иммунохимической техники.

В течение двух последних лет часто обсуждалась проблема качества и стандартизации антисывороток, применяемых для количественного определения иммуноглобулинов. Однако до сих пор не установлены точные критерии и не подготовлен единый материал образцов.

Однако накоплен ряд данных, которые можно использовать при выборе антисыворотки для количественного метода. Лучшей является та антисыворотка, которая изготавливалась против полиштамного иммуногена, т. е. иммуноглобулина, выделенного из группы обычных человеческих сывороток и свободного от антител против детерминант не только легких цепей, но и тяжелой цепи.

В случае иммуноглобулина IgG самыми пригодными были антисыворотки, приготовленные путем насыщения антител против детерминант Fab-фрагмента IgG. Эти антисыворотки давали большое совпадение между действительным и установ-

ленным содержанием IgG, чем антисыворотки, приготовленные против Fc-фрагмента IgG. Предпосылкой для этого способа насыщения является высокий титр антител против тяжелой цепи данного иммуноглобулина в необработанной антисыворотке. Согласно нашему опыту, при насыщении антител Fab-фрагментом происходит потеря титра вплоть до 40%. В будущем мы хотим этот способ насыщения использовать для приготовления антисывороток против иммуноглобулинов всех классов, применяемых в количественном анализе. Единые схемы иммунизации, фирмы-изготовители, иммуногены и способы насыщения в настоящее время нам кажутся одним из возможных путей стандартизации антисывороток, применяемых в качестве реактивов в количественном иммунохимическом анализе.

Как и вопрос стандартизации антисывороток, до сих пор представляется открытым вопрос о едином во всем мире материале образцов для количественного определения иммуноглобулинов в плазме крови человека. Комитет по биологической стандартизации при ВОЗ решил для этих целей применять смесь обычных сывороток человека. Такой материал был приготовлен и предоставлен в распоряжение лабораторий, где производят указанные определения или изготавливают комплекты для количественного определения. Содержание иммуноглобулинов в этом материале дано в международных единицах, т. е. определяется активностью, содержащейся в 0,8147 мг сухого вещества, или в 1 мл международного эталона. Было предложено содержание иммуноглобулинов и в дальнейшем выражать в международных единицах на 1 мл сыворотки. Для этого сравнивают свой рабочий стандарт с международным эталоном или материалом, стандартизированным по нему, т. е. национальными стандартами для иммуноглобулинов. Чтобы обеспечить связь с предшествующей практикой, временно рекомендуется выражать содержание иммуноглобулинов и в весовых единицах. Поскольку эталон гетерогенен, ясно, что в весовом выражении имеются различия как между отдельными лабораториями, так и изготовителями комплектов. Поэтому в настоящее время выражение содержания иммуноглобулинов в весовых единицах уже не применяется, а при использовании новых стандартов определяют их величины у здоровых людей для каждой географической области и возрастной категории, чтобы в кратчайшие сроки можно было осуществить сравнение в масштабе всего мира. Различия в установленных величинах контрольных образцов при применении единого стандарта можно в таком случае отнести за счет антисыворотки и собственно иммунохимического метода.

Иммуноглобулиновая лаборатория при ВОЗ в качестве основного метода количественного определения иммуноглобулинов в плазме человека рекомендовала простую радиальную иммунодиффузию.

Принцип метода: исследуемые образцы вносят в круглую ямку, вырезанную в геле, который содержит антитело. Антиген (определяемый иммуноглобулин) мигрирует из ямки и, реагируя с антителом, образует кольцо преципитации. Величина кольца преципитации пропорциональна концентрации определяемого белка.

Принципы простой радиальной иммунодиффузии были разработаны в лабораториях Манчини в 1963 г. (Mancini J. et al., 1965) и Фагея в 1964 г. Хотя оба метода на первый взгляд кажутся идентичными, они весьма различны в способе оценки и в настоящее время обозначаются как варианты простой радиальной иммунодиффузии.

Метод простой радиальной иммунодиффузии по Фагею основан на математических формулах, описанных Оудином для простой вертикальной иммунодиффузии. Оценка основана на законе Фика о диффузии: скорость миграции определяемого белка в среду с антителом прямо пропорциональна концентрации белка и обратно пропорциональна концентрации антител в геле. Полученную зависимость расстояния линии преципитации от края геля Оудин формулировал следующим образом: расстояние прямо пропорционально логарифму концентрации определяемого белка. В случае простой радиальной иммунодиффузии объем нанесенного образца небольшой, антиген мигрирует горизонтально во всех направлениях из лунки, следовательно, здесь имеется большой риск, что будут исчерпаны все свободные антигены. Это существенный недостаток методики. Поэтому оценка диффузии должна производиться в такой интервал времени, когда она еще не окончена. Оптимальную величину этого интервала необходимо установить экспериментальным путем для данной концентрации антител в геле и данного диапазона концентраций. Диапазон концентраций, для которых приводится зависимость, очень узок (обычно в рамках одного порядка).

Если соблюдены основные условия, то радиус кольца преципитации пропорционален логарифму концентрации определяемого иммуноглобулина. При низкой концентрации, когда в данный момент времени скорость диффузии нулевая, необходимо выбрать другие условия. Предметом оценки результатов, полученных с применением простой радиальной иммунодиффузии по Манчини, является интервал времени, в течение которого происходит диффузия. Автор исходит из предпосылки, что оп-

ределяемый иммуноглобулин мигрирует в геле до того момента, а следовательно, и на то расстояние, пока весь свободный антиген в реакции со специфическим антителом не исчерпал себя. При этом величина образованного кольца преципитации прямо пропорциональна количеству определяемых антител и обратно пропорциональна концентрации антител в геле. В связи с тем, что объем нанесенного образца в данной системе постоянный, можно сказать, что площадь кольца преципитации прямо пропорциональна концентрации антител. Условием правильной оценки результатов простой радиальной иммунодиффузии является необходимость производить оценку в такой интервал времени, когда иммунопреципитация окончена и для самой высокой концентрации определяемого белка. Графическое изображение указанной функции проявляется в линейности калибровочной кривой. Следовательно, если иммунодиффузия для данного диапазона концентраций окончена, калибровочная кривая имеет характер прямой. Это верхняя граница диапазона концентраций. Нижняя граница соответствует такой концентрации иммуноглобулина, когда диффузия антител в преципитационное кольцо еще незначительна. Этот феномен проявляется также в прогибе калибровочной кривой. Для таких образцов плазмы концентрация Ig, которая не укладывается в линейную часть калибровочной кривой, необходимо применить низкую концентрацию антител в геле, т. е. при более высоких концентрациях Ig в плазме необходимо разбавлять перед анализом.

Из сравнения обоих вариантов метода простой радиальной иммунодиффузии следует, что вариант Фагея позволяет определить содержание иммуноглобулинов в плазме за короткое время — 3—6, максимально 12 ч. Вариант Манчини требует минимум 48 ч. Однако этот вариант метода обладает более высокой воспроизводимостью и широким диапазоном концентраций. В то время как вариант Фагея имеет коэффициент вариации около 10%, вариант Манчини для IgM имеет коэффициент вариации 4,5%, для IgA — 6,0%, а для IgG — 8,5%.

Для тщательного и критического анализа следует применять вариант Манчини.

Взвесив указанные преимущества отдельных вариантов и проверив их на клиническом материале, мы решили использовать метод Манчини и разработали основной ход анализа, единый для всех изготавливаемых до сих пор комплектов реактивов для количественного определения белков в плазме. Стандарты для определения количества иммуноглобулинов сравнивали с рабочим стандартом, приготовленным на основе международ-

ного эталона для иммуноглобулинов классов М, А, G и препарата для IgD. Согласно требованиям ВОЗ, мы проверили метод и определяли уровень иммуноглобулинов в плазме здоровых людей и выражали в международных единицах.

Естественно, что больше всего клинических данных было получено количественным параметром сывороточных иммуноглобулинов человека. Для широкого использования в клинике прежде всего необходимо получить информацию о содержании иммуноглобулинов у нормальных лиц, так как известно, что существуют определенные различия у лиц, проживающих в разных климато-географических зонах. Динамика иммуноглобулинов весьма ускорена, в особенности в детском возрасте, и, как видно из табл. 62, для каждой узкой возрастной группы существуют наиболее часто встречающиеся средние величины, а также диапазон различий, который, естественно, значителен.

Таблица 62
Содержание иммуноглобулинов в плазме крови здоровых детей

Класс Ig	Статистические данные	Возрастные группы детей								
		1 нед	2 мес	4 мес	6 мес	1 год	2 года	5 лет	10 лет	15 лет
G	N	17	18	12	11	109	37	61	151	152
	M	113,75	103,37	84,75	89,50	96,75	113,50	119,75	130,12	132,50
	σ	21,50	18,75	30,00	17,12	26,75	35,62	25,62	21,75	21,50
A	N	17	18	12	11	109	37	61	151	152
	M	12,00	32,00	22,00	33,00	45,00	49,00	79,00	110,50	121,50
	σ	8,00	30,50	10,00	14,00	26,00	32,50	33,50	52,50	58,00
M	N	17	18	12	11	109	37	61	151	152
	M	24,00	81,00	105,00	115,50	148,50	163,50	168,00	181,50	204,50
	σ	7,50	39,00	85,50	43,50	72,00	73,50	70,50	73,50	115,50
D	N	17	18	12	11	227	43	89	197	148
	M	0,00	4,30	3,15	7,04	24,13	40,64	51,67	63,30	68,50
	σ	0,00	12,17	10,44	14,94	44,43	47,97	30,73	28,57	37,63
E	N	17	18	12	11	69	10	23	30	15
	M	43,50	9,44	30,83	57,27	25,90	67,00	74,70	67,60	79,60
	σ	104,48	38,94	68,97	136,32	95,00	155,00	132,00	117,00	153,00

Примечание. N — количество случаев, M (ЕД/мл) — среднее арифметическое в международных единицах ВОЗ, σ (ЕД/мл) — стандартное отклонение в международных единицах ВОЗ.

У взрослых людей зависимость этих показателей от возраста тоже значительна, в особенности в молодые годы и в старости, когда у части лиц значение показателей уменьшается, в то время как в других случаях в связи с патологическими состояниями, напротив, повышается, достигая значительных различий.

Несмотря на это, однако, на протяжении длительного периода среднего возраста можно в качестве нормы принять определенные средние величины. Выявленные у нашего населения данные следующие: содержание IgG составляет 160 ЕД, IgA — около 160 ЕД, IgM — около 200 ЕД, IgD — около 70 ЕД и, наконец, IgE — около 200 ЕД. Обращает на себя внимание, что естественный разброс величин повышается по мере понижения содержания данного иммуноглобулина в плазме, что можно объяснить повышением доли специфического иммуноглобулина к общему числу молекул иммуноглобулинов при понижении их общего содержания. Без сомнения, часть этих различий обусловлена иммунной реакцией в большинстве случаев на инфекционный антиген, протекающей также у здоровых лиц в большинстве случаев без клинического ответа. Кроме того, известно, что воспалительный процесс в ранней стадии проявляется общим повышением IgM, а в дальнейшей фазе IgG, а иногда и IgA.

Во многих областях медицины количественный анализ иммуноглобулинов может иметь значение при постановке диагноза или прогноза. Приведем лишь некоторые, наиболее важные состояния.

При болезнях печени количественный анализ IgG и IgM помогает в начале заболевания дифференцировать гепатиты А и В. В более позднем периоде развития обоих видов гепатита персистирование IgG и в особенности IgA является признаком стойкого повреждения печени и возможности перехода заболевания в хроническое. Билиарный цирроз, напротив, характеризуется высоким содержанием IgM.

Для хронического гепатита типичным является повышение содержания всех иммуноглобулинов, однако уровни IgA и IgG наиболее выражено коррелируют с развитием болезни и ее переходом в цирроз печени.

Можно считать весьма целесообразным пользоваться индексом IgA/трансферрин, повышающимся благодаря увеличению содержания и понижению образования трансферрина и являющимся тонким показателем развития цирроза.

Мы видим, что количественный анализ иммуноглобулинов и сывороточных белков не только помогает проведению диффе-

ренициальной диагностики заболевания, но и оценке его прогноза. Такое его использование возможно и при других болезнях, например ревматических, острых и хронических гломерулонефритах и нефрозах.

Количественный анализ иммуноглобулинов стал неотъемлемым при аллергических болезнях дыхательных путей, часто сочетающихся с воспалительными процессами.

Естественно, что наиболее серьезным заболеванием является бронхиальная астма, при которой у многих больных атопической формой для оценки механизмов болезни можно использовать повышенное содержание IgE; при формах с инфекционным компонентом, напротив, содержание IgE, как и остальных иммуноглобулинов не отклоняется от нормы; иногда содержание IgA оказывается даже пониженным, в частности в секретах. Кроме того, у больных с симптомами бронхита оказывается повышенным содержание IgG или IgA.

На этом примере мы видим, что при комплексном патогенезе болезни имеет место сложный гуморальный ответ, протекающий во времени и требующий повторных исследований.

А теперь вновь обратимся к типичной модели атопии на примере поллиноза. Не так давно это заболевание рассматривали как обусловленное исключительно реакиновым механизмом IgE. В настоящее время, однако, механизм болезни считают более сложным в связи с установлением роли и других иммунологических механизмов в его патогенезе: реакинов другого чем IgE типа, блокирующих антител, иммунных антител, иммунных комплексов, аутоиммунных процессов, клеточных механизмов, регулирующих функцию В-лимфоцитов, продуцирующих IgE, и, наконец, ряда других неспецифических факторов. Однако не наблюдается существенных изменений в содержании классических иммуноглобулинов и IgD, но зато повышенное в несколько раз содержание IgE является типичным проявлением этой атопии.

Динамические наблюдения за IgE в ходе повторной до 10 раз гипосенсибилизации показывают, что содержание IgE после временного повышения в течение второго и третьего курса лечения постепенно снижается.

Если сравнить содержание IgE после повторного курса лечения с клиническим состоянием, то можно убедиться в наличии определенной прямо пропорциональной зависимости между содержанием IgE и выраженностью симптомов болезни в период пыления растений.

Аналогичная зависимость выявляется также между содержанием IgE и степенью кожной аллергической реакции

(рис. 53). По мере понижения уровня IgE повышается содержание специфических антител класса IgG, а иногда и IgA против пыльцевого аллергена, о чем свидетельствует радиоавтографическая запись результатов радиоиммуноэлектрофореза с пыльцевым аллергеном, меченным ^{125}I . Аналогичным методом

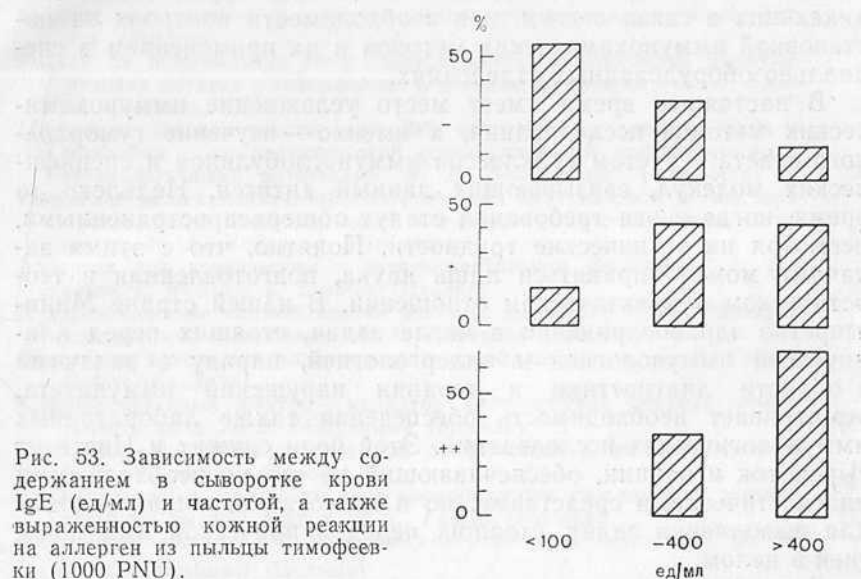


Рис. 53. Зависимость между содержанием в сыворотке крови IgE (ед/мл) и частотой, а также выраженностью кожной реакции на аллерген из пыльцы тимфеевки (1000 PNU).

с использованием антисывороток против субклассов IgG можно было бы продемонстрировать, что способность к связи IgG обусловлена почти исключительно субклассом IgG₄, который, согласно нашим данным, опережает способность связывать пыльцевой аллерген и блокирует способность его к связи с реагинами.

Естественно, что можно было бы привести ряд других примеров для доказательства того, что количественный анализ иммуноглобулинов у человека имеет клиническое значение. Мы, однако, считаем, что объем данных, накопленных за последние 10 лет (с тех пор, как метод иммунодиффузии был внедрен в практику), столь значителен, что данная техника стала обычной в лабораториях клинической иммунологии и аллергологии, как и в целом ряде биохимических лабораторий. Скорее наоборот, нам кажется необходимым концентрировать эти пробы в опытных руках иммунологов и вести борьбу против необдуманной

постановки исследований и проведению проб в клинических отделениях. Исходя из собственного опыта в ЧССР, мы знаем, что простота проведения пробы делает заманчивым ее непосредственное осуществление у постели больного и что некоторые зарубежные наборы реактивов также содействуют этому. Однако мы повторно убеждаемся в ошибках определения, возникающих в связи с этим, и в необходимости контроля за постановкой иммунохимических методов и их применением в специально оборудованных отделениях.

В настоящее время имеет место усложнение иммунохимических методов исследования, а именно — изучение гуморального ответа с учетом субклассов иммуноглобулинов и специфических молекул, связывающих данный антиген. Недалеко то время, когда и эти требования станут общераспространенными, несмотря на технические трудности. Понятно, что с этими задачами может справиться лишь наука, подготовленная в теоретическом и практическом отношении. В нашей стране Министерство здравоохранения в числе задач, стоящих перед клинической иммунологией и аллергологией, наряду с задачами в области диагностики и терапии нарушений иммунитета, усматривает необходимость обеспечения также лабораторных иммунологических исследований. Этой цели служит и Институт сывороток и вакцин, обеспечивающий не только необходимыми диагностическими средствами, но и подготавливающий условия для выполнения задач, стоящих перед клинической иммунологией в целом.

Важным фактором для дальнейшего ускоренного развития теоретической и клинической иммунологии является то обстоятельство, что на XXV съезде КПСС иммунология была упомянута как одна из дисциплин, дальнейшее развитие которой имеет важное значение для реализации научно-технической революции в медицинской науке. Мы также делаем в данной отрасли все для выполнения этих сложных задач. Мы уверены, что наши взаимные контакты будут содействовать проведению совместных работ в самых важных областях иммунологии и быстрому использованию всех достижений для решения задач, поставленных нашим социалистическим обществом в области здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

Mancini G., Carbonare A., Henemans T. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. — *Immunochemistry*, 1965, v. 2, p. 235.

СОДЕРЖАНИЕ

Андрей Дмитриевич Адо (к 70-летию со дня рождения) 5

Часть I

Механизмы экспериментальных аллергических процессов

О системном подходе к изучению механизмов воспаления. <i>А. М. Чер- нух</i> (Москва)	15
Может ли повреждение гипоталамуса изменять количество циркули- рующих антител и интерферона в реакции на антиген? <i>N. H. Spec- tor</i> (Бетезда, США)	21
Некоторые закономерности сочетаний аллергии замедленного типа к микробам с анафилактической сенсibilизацией гомологичными и гетерологичными антигенами. <i>Н. Д. Беклемишев</i> (Алма-Ата)	38
Патогенез экспериментальной аллергической бронхиальной астмы, вос- производимой сенсibilизацией клещевым (<i>D. pteronyssinus</i>) анти- геном. <i>М. И. Ундрицов</i> (Чебоксары)	52
Аллергия при хроническом и экспериментальном бронхите. <i>L. Vi- sinco, E. Businco, L. Businco</i> (Италия)	61
К характеристике «адьювантной» болезни, вызванной сенсibilизацией коклюшными микробами. <i>А. Х. Канчури</i> (Москва)	74
Некоторые механизмы аллергического энцефаломиелимита. <i>Б. А. Сааков</i> (Ростов-на-Дону)	85
Кожно-реактивный фактор — медиатор аллергических реакций замед- ленного типа. <i>Н. В. Медуницын</i> (Москва)	103
Калликрен-кининовая система при анафилаксии и десенсибилизации. <i>Т. Б. Толпегна</i> (Казань)	112
Антигистаминные препараты как высвободители гистамина и ингиби- торы его высвобождения. <i>И. С. Гуцин</i> (Москва)	118
Физиология аллергии. Физиологические ответы на патогенные факто- ры. <i>Cz. Maslinski</i> (Польша)	132
Изменение некоторых биохимических показателей при аллергических реакциях немедленного типа. <i>Т. В. Митина</i> (Львов)	141
О структуре циркуляторных нарушений при аллергических реакциях немедленного типа. <i>И. П. Гаранина</i> (Астрахань)	149
Роль серотонина в развитии спазма мозговых артерий. <i>Г. И. Мчед- lishvili</i> (Тбилиси)	159
Отек легких и тахифилаксия при введении животным чужеродного сы- вороточного белка. <i>Г. В. Курыгин</i> (Ярославль)	166
О моделировании миастении. <i>И. М. Рахматуллин</i> (Казань)	173
Культура пульсирующих клеток сердца как модель для изучения ал- лергических реакций. <i>Н. А. Терехова-Уварова</i> (Москва)	181
О роли хеморецепторов сосудов и тканей в механизме аллергических реакций. <i>Л. М. Ишимова</i> (Москва)	186

Часть II

Механизмы клинических аллергических процессов

Амброзийный поллиноз в СССР. <i>А. И. Остроумов</i> (Краснодар)	195
Распространенность аллергических заболеваний среди детей в Узбе- кистане. <i>М. М. Хакбердыев</i> (Ташкент)	200

343

Кортизолрезистентная популяция лимфоцитов при экспериментальных аллергических процессах и некоторых заболеваниях у людей <i>В. И. Пыцкий</i> (Москва)	206
Предастма и бронхиальная астма (патогенетические механизмы и диагностика). <i>Г. Б. Федосеев</i> (Ленинград)	218
Исследование этиологии и патогенеза аллергической бронхиальной астмы. <i>L. Jager</i> (ГДР)	225
Аллергия на домашнюю пыль у больных атопической формой бронхиальной астмы. <i>B. Romanski</i> (ПНР)	235
Сенсибилизация к вирусу гриппа при аллергических заболеваниях органов дыхания. <i>M. Hajos</i> (ВНР)	246
К механизму повышенной возбудимости дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. <i>В. Н. Абросимов</i> (Москва)	251
О роли инфекции и конституциональных особенностей организма в механизме взаимосвязи между экзо- и эндоаллергическими реакциями при бронхиальной астме. <i>Г. В. Гургенидзе</i> (Тбилиси)	261
Об изменении активности некоторых ферментных систем при аллергических заболеваниях и экспериментальном анафилактическом шоке. <i>П. Кирчев, Ж. Милева</i> (НРБ)	268
Роль Т- и В-лимфоцитов при аллергических заболеваниях. <i>A. Oehling, C. D. Crisci</i> (Испания)	285
О сочетании бронхиальной астмы и описторхоза. <i>Д. Д. Яблоков</i> (Томск)	294
Аллергический бронхолегочный аспергиллез. <i>A. W. Frankland</i> (Англия)	299
Значение провокационных ингаляционных тестов в специфической аллергологической диагностике у детей. <i>D. Hofmann, R. Wonne</i> (ФРГ)	305
Специфическая лабораторная диагностика в аллергологической клинике. <i>А. А. Польшер</i> (Москва)	312
Диагностика аллергии <i>in vitro</i> и аллергические реакции замедленного типа. <i>В. А. Фрадкин</i> (Москва)	321
Клинико-иммунологические данные об эффективности специфического лечения бронхиальной астмы и поллинозов у детей и подростков. <i>П. Д. Кац</i> (Баку)	326
Применение иммунохимических диагностических средств в клинической практике. <i>V. Zavazal, V. Rasprimova</i> (ЧССР)	334

ИБ 1804

Патогенез аллергических процессов в эксперименте и клинике

Редактор *Е. М. Кедрова*
Художественный редактор *Л. М. Воронцова*
Оформление художника *Л. М. Воронцовой*
Технический редактор *Н. И. Любковская*
Корректор *М. Н. Зверева*

Сдано в набор 26.06.79. Подписано к печати 21.09.79. Т-17613. Формат бумаги 60×84¹/₁₆. Бум. тип. № 1. Гарн. лит. Печать высокая. Усл. печ. л. 20,0. Уч.-изд. л. 20,71. Тираж 3946 экз. Заказ № 1643. Цена 3 р. 30 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Москва Петровверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, Пятницкая ул., д. 1.

Государственного
медицинского института
гор. Андижан

ADTI
152 899 RESURS MARKAZI
7074