

Пересадка органов в связи с реакциями иммунитета.

(Предварительное сообщение*).

Д-ра Н. В. Соколова.

Всякая пересадка органов имеет целью вживление данного трансплантата на новом месте. Для успешного достижения этой цели необходим целый ряд условий, которые лежат, с одной стороны, в свойствах самого трансплантата, с другой—в свойствах организма, воспринимающего последний.

Трансплантат должен проявить максимум жизнениости и приспособляемости, чтобы сохраниться, пока, с проростанием новых сосудов, не установится питание в новой среде; он должен проявить способность к росту и устойчивость, чтобы преодолеть все те препятствия, которые связаны с его переносом в новую среду.

Жизненная сила и регенерационная способность различных животных и различных тканей неодинаковы: низшие животные в общем обладают ими в большей степени (Trembley, Soest), чем высшие.

Способность вживления клеток, по Lexer'у, обратно пропорциональна степени их дифференцировки и степени кровоснабжения. Поэтому клетки эпидермиса, периоста, перихондра—более пригодны для пересадки, чем клетки железистых органов. Большинство авторов, работавших с пересадками (Marchand, Lazahn, Schöpe и др.), подчеркивает преимущественную силу энергии к росту эмбриональных тканей и тканей молодых организмов.

Организм воспринимает трансплантат тем легче, чем больше биохимического сходства методу ним и трансплантатом. В этом сходстве или различии кроется, в общем, главная причина удач или неудач пересадки.

Первым условием успешности пересадки является способность трансплантата захватить и усвоить питательный материал из окру-

*) Сообщение сделано в Обществе Врачей при Казанском Университете.

жающей среды. Если между трансплантатом и воспринимающим организмом нет разницы в биохимическом отношении, то белок будет усваиваться первым; если существует незначительная разница, то трансплантат, видимо, приспособляет свою структуру для усвоения питательного материала; если, наконец, разница в биохимической структуре между трансплантатом и воспринимающим организмом настолько значительна, что первый приспособиться к усвоению питательного материала из новой среды не может, то, с истощением собственных запасов, он гибнет от недостатка питания (Ribbert, Ehrlich).

Следующим важным условием для успешности пересадки является отношение к трансплантату воспринимающего организма. Этот вопрос всецело связан с разницей биохимической структуры обоих компонентов. Если между ними есть хотя незначительная разница, то воспринимающий организм относится к трансплантату, как к антигену, и отвечает на его внедрение выработкой противотел,—организм иммунизируется трансплантатом. Уже из этого ясно, какого рода пересадки могут иметь принципиально больше шансов на успех.

Гетеротрансплантация обречена на неудачу вследствие резко выступающей разницы биохимической структуры обоих компонентов. Вследствие чужеродности белка его ассимиляция становится невозможной. Трансплантат является ясным антигеном, вызывая сильное противодействие со стороны воспринимающего организма в виде энергичной выработки противотел, что и доказано работами Чистовича, Bordet, Ehrlich'a, Morgenroth'a, Uhlenuth'a, Dungen'a и др.

При гомопластиче условия для пересадки должны быть лучше, так как здесь мы имеем дело с однородным материалом в смысле биохимической структуры, вследствие чего трансплантату в новых условиях, с одной стороны, обеспечивается наличие подходящего для него питательного материала, а с другой—и воспринимающий организм вследствие отсутствия разницы в биохимической структуре не относится уже к нему, как к антигену.

Однако, как показывают исследования Landsteiner'a, Dungen'a и Hirschfeld'a и др., в пределах одного и того же вида могут существовать индивидуальные различия в биохимической структуре соков и клеток организма, а именно, работами указанных авторов установлено различие в строении красных кровяных шариков отдельных индивидуумов одного и того же вида. Это различие можно обнаружить путем исследования сывороток отдельных особей на содержание в них естественных изоагглютининов. Раз-

личием в структуре крови и следует объяснить частые неудачи переливания крови, которое можно также рассматривать, как своего рода пересадку ткани.

Кроме того, при гомопересадке в отношении воспринимающего организма к трансплантату, как показывают опыты Ehrlich'a, Morgenroth'a, Метальникова и др., можно подметить явления аналогичные наблюдаемым при гетеропластике, т. е. трансплантат и при условиях гомопластики может действовать, как антиген. За это говорят удачные опыты с получением специфических противотел путем иммунизации животного клеточными элементами органов другого животного того же вида (таковы спермотоксины, гепатотоксины, невротоксины и пр.). Кроме того, введение в брюшную полость кролика эмульсий печени, мозга, мышц, яичников, яичек, селезенки, как это делали Mayer, Fuchs и Парсамов, вызывает в крови выработку ферментов, которые во многих случаях обнаруживают ясную специфичность в отношении вводимого органа.

Если факт образования противотел и ферментов при введении клеточных образований гомогенного происхождения считать твердо установленным, то, быть может, именно этим и следует объяснить, почему и гомопластика, наряду с удачами, дает частые неудачи.

Таким образом полная неудача гетеропластических пересадок и частая неудача — гомопластических может быть объяснена сложностью условий, затрудняющих пересадку, — разностью биохимической структуры плазмы и клеточных элементов и ясно-антигенными свойствами трансплантата. Поэтому в аутопересадке должно бы ждать полной удачи, так как здесь менее всего можно предполагать разницу биохимической структуры компонентов и враждебное отношение воспринимающего организма к трансплантату. Обозывается, однако, что и аутопересадка в ряде случаев дает неудачи, так как и здесь трансплантат может встречать препятствие со стороны воспринимающего организма.

Несмотря на предполагаемое полное тождество в биохимической структуре трансплантата и воспринимающего организма, — и здесь нужно принять во внимание возможность образования противотел и ферментов, носящих ясный органоспецифический характер. На это указывают опыты Heiler'a и Petri и Парсамова, которые доказали, что введение небольшого количества аутогенной сыворотки уже через 15 минут дает возможность получить нингидриновую реакцию. Halpern, впрыскивая в брюшную полость собаке эмульсию из ее собственных органов (почки, селезенки, поджелудочной железы, яичек), получал выработку противотел, которые с соответствующими органами в реакции связывания комплемента

задерживали гемолиз крови. Adler, впрыскивая морским свинкам эмульсию из тканей их собственных яичек, мог получить противотела, действовавшие не только на сперматозоидов других животных того же вида, но и на собственных (*in vitro*).

Уже из приведенных данных ясно, что и аутогенная ткань, введенная парэнтерально, может служить антигеном, несмотря на полное предполагаемое сходство компонентов в биохимическом отношении.

Все те факторы, значение которых мы подчеркивали в вопросе об успехе и неудачах трансплантации, убедительно иллюстрируются опытами Cargel'я и его школы с выращиванием тканей вне организма: ими доказано, что на молодой плазме рост тканей определенно лучше, чем на старой; лучше всего, затем, ткани растут в плазме того же животного, хуже—в гомогенной, еще хуже—в гетерогенной. Далее, опытами Gadde, Lambert'a, Rosentala'я и Valton'a доказано, что ткани, культивируемые в плазме животных, иммунизированных ранее эмульсией этих тканей,—не растут в ней, или растут чрезвычайно плохо, легко дегенерируя и распадаясь.

Придавая большое значение, при трансплантации, роли противотел и не имея в литературе определенных указаний на непосредственную связь успеха и неуспеха пересадок с выработкой организмом последних, мы, по предложению проф. В. М. Аристовского, поставили в лаборатории Бактериологического Института ряд опытов, причем, не задаваясь целью полностью осветить вопрос о причинах удач и неудач пересадок,—задались задачей, во-первых, выяснить влияние на ход трансплантации противотел, которые или предсуществуют в организме, или образуются в нем впервые после пересадки, во-вторых, установить связь между наличием и выработкой противотел и успехом пересадки.

Задавшись этою целью, мы при постановке своих опытов оставились на гомопластике. Гетеропластика для нас не представляла интереса потому, что она, как указано в литературном обзоре, заранее обречена на неудачу вследствие резкой разницы в биохимической структуре между трансплантатом и воспринимающим организмом,—разницы, делающей уже с принципиальной точки зрения невозможным приживание трансплантата. При гомопересадке такой разницы не существует, и здесь влияние органоспецифических противотел должно выступать редко; быть может, с этой точки зрения аутопластика дала-бы наиболее чистые результаты, так как в этом случае совершенно исключается влияние разницы в составе соков организма на ход трансплантации. Принимая, однако,

во внимание большие удобства экспериментирования при гомопластике, в смысле подбора материала и разнообразия в постановке опытов, а также возможность заранее учесть, до известной степени, индивидуальные биохимические различия у экспериментальных животных,—мы сочли более целесообразным остановиться на гомопластике, имея в виду осветить вопрос только в пределах поставленной задачи.

Все наши опыты были произведены на кроликах. Прежде всего производилось исследование на наличие изоагглютининов у кроликов, которым предстояла пересадка, и кроликов, которые должны были дать трансплантат,—чтобы исключить возможное влияние на результат трансплантации различия крови. Нужно заметить, что реакция изоагглютинации редко давала у кроликов положительный результат: произведенные нами исследования целой серии кроликов не только не обнаружили естественных изоагглютининов, но их не удавалось вызвать и путем иммунизации крови; на 50 кроликов только один обнаружил способность агглютинировать кровь трех других кроликов. Все кролики до постановки опыта обследовались на наличие специфических противотел в отношении того органа, на котором предполагалось ставить опыт, путем реакции связывания комплемента Bordet-Gengou; кроме того, часть кроликов испытывалась при помощи реакции Abderhalden'a, причем технически последняя производилась согласно указаниям, имеющимся в руководстве Abderhalden'a „Abwehrfermente“.

Подобрав таким образом кроликов, не обнаруживающих индивидуальных различий в составе крови и не содержащих в сыворотке органоспецифических противотел, мы, согласно поставленной себе задаче, прежде всего считали нужным изучить влияние органоспецифических противотел, выработанных организмом и имеющихся налицо в моменту пересадки. Изучение этого вопроса мы вели путем сравнения результатов пересадки одного и того же органа—с одной стороны у кроликов, предварительно иммунизированных соответствующим органом, а с другой—у кроликов нормальных.

С целью вызвать появление в крови специфических противотел, кролики обрабатывались в двух направлениях: часть их подвергалась иммунизации впрыскиванием эмульсии того органа, на котором предполагалось вести опыт; эмульсия эта вводилась в брюшную полость с интервалами в 7 дней с обязательным обследованием крови на появление противотел; инъекцию приходилось производить от 2 до 3 раз; другая часть кроликов подвергалась операции перевязки проводящих и отводящих сосудов соответствующего органа, чтобы путем вызывания атрофического процесса в же-

лезистых элементах вызвать в крови выработку противотел. Подготовленные таким образом кролики обследовались на содержание в их сыворотке органоспецифических противотел по методу Bordet-Gengou и в части опытов—на содержание ферментов по Abderhalden'y. Реакция связывания комплемента производилась не только по отношению к органу, служившему для иммунизации животного, но и к некоторым другим. Не вдаваясь в подробности полученных при этом результатов, мы теперь же отметим, что во всех случаях мы получили указания на резкую специфичность сывороток, хотя она не всегда была абсолютна, давая в некоторых случаях частичную задержку гемолиза и с эмульсиями органов, не служивших для иммунизации. Убедившись в достаточном накопленном противотел, мы производили таким кроликам гомопластическую пересадку соответствующего органа и одновременно часть того же органа пересаживали нормальному кролику. В дальнейшем оставалось только отметить результат трансплантации в том и другом случае. Для этого, спустя определенный промежуток времени, трансплантат удалялся и подвергался микроскопическому исследованию. Для того, чтобы избежать влияния на результат сравнительного исследования случайных обстоятельств и придать большую убедительность полученным результатам, удаление трансплантата у контрольных кроликов производилась чрез более продолжительный срок после пересадки, чем у кроликов иммунизированных.

Переходим теперь к краткому описанию произведенных нами опытов и полученных результатов.

Иммунизация кроликов путем впрыскивания эмульсии органа была проведена на 5 животных, причем ин'екцией эмульсий из щитовидной железы были обработаны 2 кролика, ин'екцией эмульсии из яичка—также 2 кролика и ин'екцией эмульсии из яичника—1 кролик. Появление в крови этих животных специфических противотел, устанавливаемое посредством реакции Bordet-Gengou, было обнаружено между 13 и 23 днями после первой ин'екции. В ближайшие дни после появления противотел животным производилась пересадка соответствующего органа. Перевязка сосудов органов произведена была у 8 кроликов, а именно, у 3 перевязаны были сосуды левой доли щитовидной железы, у 3—сосуды одного яичка, у 2—сосуды левого яичника. Появление противотел, установленное путем реакции Bordet-Gengou, было обнаружено между 12 и 19 днями. Произведенная параллельно в 6 случаях реакция Abderhalden'a дала всюду отрицательный результат. Вскоре после обнаружения в крови противотел животным производилась пересадка соответствующего органа.

Контрольные пересадки были произведены у 5 кроликов, в том числе у 2—пересадки щитовидной железы, у 2—яичка и у 1—яичника. При пересадках этих всегда кусочек трансплантата брался от того же животного, которое поставляло трансплантат и для опытного животного.

Для сравнения результатов трансплантации у опытных и контрольных кроликов, как сказано выше, мною было производимо удаление трансплантата чрез определенный промежуток времени для микроскопического исследования. При выборе времени для удаления трансплантата у иммунизированных кроликов мы руководствовались, с одной стороны, состоянием трансплантата (объем его, консистенция и т. п.), с другой—наличием в сыворотке противотел. У контрольных кроликов трансплантат удалялся, как правило, несколько позднее, чем у соответствующих опытных кроликов. В I серии опытов трансплантаты были удалены в промежуток времени от 22 до 30 дней после пересадки, во II—между 16 и 30 днями, а у контрольных животных—между 30 и 40 днями.

У всех кроликов I и II серии опытов результаты по существу были одни и те же: ни в одном случае при микроскопическом исследовании не было обнаружено даже следов железистой ткани, вместо которой виден был только клеточный распад, а в одном случае у кролика, иммунизированного щитовидной железой с последующей гомопластической пересадкой этого органа, трансплантат вовсе не был обнаружен. У контрольных кроликов результаты были совершенно другие: в одном трансплантате щитовидной железы микроскопически был обнаружен рост железистой ткани в периферической зоне, во всех других железистая ткань сохранилась— правда, с более или менее выраженными явлениями дегенерации.

Сопоставление результатов пересадки у опытных и контрольных животных дает нам право установить определенное влияние наличия специфических противотел в крови на трансплантат: в то время, как трансплантаты у контрольных кроликов, где при пересадке в крови не оказалось специфических противотел, в период времени от 30 до 40 дней сохранили свое железистое строение, а 1 трансплантат обнаружил даже рост,—пересадки у опытных кроликов, где до пересадки в крови находились специфические противотела, подвергались в период времени от 16 до 30 дней полному некрозу. Отсюда видно, что наличие в крови специфических противотел неблагоприятно влияет на ход пересадки,— трансплантат при этом быстро подвергается некрозу.

К выработке органоспецифических противотел ведет не только иммунизация животного эмульсией соответствующего органа, но, как

показывают опыты, и атрофические процессы в органах, вызванные нарушением питания при перевязке сосудов, имеют тот же эффект. Мало того, исследования, произведенные на людях, страдающих атрофическими процессами определенных органов, свидетельствуют, что процессы эти также приводят к накоплению в крови специфических противотел по отношению к этим органам. Так, Berkley, соединяя сыворотку больных Basedow'ой болезнью с антигеном из щитовидной железы в реакции связывания комплемента, получал задержку гемолиза. Нами было поставлено 5 опытов с исследованием сыворотки у мужчин, среди каковых опытов в 1 сыворотка 30-летнего больного с туберкулезом яичка при соединении с антигеном из яичка другого субъекта в реакции Bordet-Gengou дала ясную задержку гемолиза, из остальных же—сыворотки мужчин от 58 до 65 лет с явлениями атрофии яичек, при соединении с такими же антигеном в реакции связывания комплемента, дали заметную задержку гемолиза в 2.

В связи с указанными фактами наши опыты приобретают известное практическое значение, так как, несомненно, всякая попытка к производству трансплантации у человека, в сыворотке которого к моменту операции имеются уже органоспецифические противотела, будет иметь тот же результат, что и у наших иммунизированных кроликов.

В виду того значения, которое присуще органоспецифическим противотелам для судьбы трансплантата, естественно возникает вопрос, не играют ли эти вещества подобной же роли и при гомопластике у нормальных животных, т. е. таких, которые к моменту операции не содержат этих противотел? Мы знаем, что гомопересадка у нормальных животных приводит иногда к неудовлетворительным результатам, и, если у таких животных в послеоперационном периоде под влиянием пересадки действительно могут быть обнаружены органоспецифические вещества, то едва ли было бы возможно отрицать за ними присущее им губительное влияние на трансплантат и результат пересадки. Поэтому на том же опытном материале, который нами был выше приведен, мы поставили себе целью изучить влияние трансплантации на выработку противотел как у предварительно иммунизированных, так и у нормальных животных.

При всех опытах после пересадки кровь опытных и контрольных животных исследовалось на наличие в ней противотел тем же методом, т. е. при помощи реакции связывания комплемента Bordet-Gengou, и у большей части животных—параллельно при помощи реакции Abderhalden'a. У всех опытных иммунизированных кроликов вскоре после пересадки сила реакции связывания

комплимента увеличивалась, и становилась ясной реакция Abderhalden'a, у контрольных же кроликов, у которых до пересадки реакция давала отрицательный результат, после пересадки реакцией обнаруживалось появление в разные сроки противотел, хотя и не в таком количестве, как в крови опытных кроликов. Следовательно, наши опыты показывают, что всякий трансплантат действует, как антиген, вызывая увеличение противотел в крови опытных кроликов и появление их в крови контрольных. И это совершенно понятно, так как часть трансплантата у контрольных животных за период времени, который проходит до момента восстановления нормального питания в трансплантате, подвергается некрозу, что должно повести к выработке в крови противотел. Это обстоятельство в свою очередь должно сразу ухудшить условия для вживления оставшихся жизнеспособными клеток трансплантата, которые, обладая способностью вступать в реакцию с образовавшимися противотелами, гибнут. Напротив, клетки органов, находящихся в условиях нормального питания, не испытывают, по видимому, вредного влияния противотел. За это, по крайней мере, говорят наблюдения над иммунизированными животными, у которых, несмотря на наличие органоспецифических противотел, соответствующие органы не подвергаются их воздействию. Аналогично этому клетки трансплантата могут стать устойчивыми и недоступными для губительного действия противотел только тогда, когда и они станут в условия нормального питания. — Пока же этого нет, и, вследствие ненормальных условий питания, клетки находятся в состоянии пониженной жизнедеятельности, они не в состоянии бывают оказать должного противодействия циркулирующим в соках организма специфическим веществам, будь то вещества типа фиксаторов, или защитные ферменты, — и гибнут в борьбе за существование. Таким образом судьба трансплантата, а вместе с ней и успех или неуспех пересадки, зависит оттого, насколько быстро клеточные элементы в трансплантате в новых условиях существования окрепнут, чтобы быть в состоянии оказать противодействие губительному действию неизбежно появляющихся под влиянием самой пересадки в соках организма специфических веществ; другими словами говоря, успех здесь зависит с одной стороны от интенсивности выработки иммунных противотел, с другой — от быстроты восстановления нормальных условий питания в остающихся жизнеспособными частях трансплантата.

На основании произведенных нами опытов мы можем высказать следующие положения:

1) При гомопластике наличие органоспецифических противотел в организме, воспринимающем трансплантат, резко понижает шансы на успех органотрансплантации.

2) Имеющее место при всякой трансплантации хотя-бы частичное омертвление клеток трансплантата приводит к выработке в организме специфических противотел, которые оказывают присутствующее им губительное действие на оставшуюся жизнеспособную часть трансплантата.

3) По мере восстановления нормальных условий питания трансплантата, клетки последнего начинают оказывать противодействие вредному действию иммунтел, которые постепенно исчезают из соков организма по мере прекращения процессов рассасывания трансплантата.

4) От интенсивности выработки противотел с одной стороны и быстроты восстановления нормальных условий питания трансплантата—с другой зависит и успех или неудача пересадки.

5) При практическом решении вопроса о пересадках на людях является совершенно необходимым предварительное исследование крови на содержание в ней специфических противотел по отношению к тому органу, который пересаживается, так как несомненно, что при некоторых атрофических процессах в организме вырабатываются противотела, обрекающие последующую трансплантацию на неудачу.
