

- 10, 3, 244 (14).—95. Schechter D. C., Nealon T. E., Gibbon I. H. Surgery, 1958, 892.—96. Schreiner G. Treatment of acute intoxication. In: Artificial kidney, artificial liver and artificial cells. Ed. T. M. S. Chang, New York, London: Plenum press, 1978.—97. Stahilevitz M. Birth. Defects, 1978, 14(5), 261.—98. Weston M. I., Langiex P. G. a. o. Cut., 1977, 18, 897.—99. Yatzidis H. Nephron, 1964, 1.—100. Yatzidis H., Yulis G., Digenis P. Kidney Int., 1976, 10.

Поступила 23 ноября 1982 г.

УДК 576.8.097.32

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ

И. М. Рахматуллин, Р. С. Фассахов

Кафедра патологической физиологии (зав.—заслуж. деят. науки ТАССР проф. И. М. Рахматуллин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

Многолетний опыт применения гипосенсибилизации создал ей заслуженную репутацию наиболее оправданного и эффективного метода лечения аллергических заболеваний. Предложенная еще в 1911 г. [25], она до настоящего времени является основным способом специфической гипосенсибилизирующей терапии, эффективность которой составляет 60—80% при бронхиальной астме атопических форм и 45—55% при инфекционно-аллергических заболеваниях [1, 6, 4].

Однако, наряду с практическим единодушным признанием эффективности и целесообразности метода, вопрос о механизмах, лежащих в его основе, не имеет до настоящего времени однозначного объяснения, хотя «...выяснение отдельных звеньев механизма специфической гипосенсибилизации может дать совершенно неожиданный повод для создания принципиально новых методов лечения аллергических заболеваний» [36].

Традиционной является точка зрения, объясняющая механизм гипосенсибилизации накоплением так называемых блокирующих антител [16, 29, 33]. Было обнаружено, что сыворотка больных, прошедших курс специфической гипосенсибилизации, содержит особый вид антител, связывающих аллерген, но не дающих кожную аллергическую реакцию. Позднее они были подробно изучены и названы блокирующими антителами [24]. Выяснилось, что в отличие от реагинов они относятся к иммуноглобулином класса G, имеют константу седиментации 7S, термостабильны, устойчивы к обработке меркаптоэтанолом и проходят через плаценту [29]. Наиболее простым методом их обнаружения является ингибиция сывороткой больных, прошедших гипосенсибилизацию, реакции Прауснитца—Кюстнера [30].

Мнения о механизме защитного действия блокирующих антител разноречивы. Согласно наиболее распространенной точке зрения, их эффект заключается в связывании аллергена до его контакта с фиксированным на тучных клетках и базофилах иммуноглобулином Е, то есть имеет место конкуренция за антиген [16, 10, 11]. Рассматривается также возможность конкуренции за связывание рецепторов на тучных клетках между IgE и блокирующими антителами класса IgG<sub>4</sub> [8].

При дальнейшем изучении свойств блокирующих антител были получены данные, показывающие, что описанный механизм является далеко не единственным. Оказалось, что блокирующие антитела способны связывать не только аллерген. Сыворотка крови десенсибилизованных больных преципитировала в зоне γ<sub>2</sub>-глобулина при иммуноэлектрофорезе с сывороткой этого же больного, взятой до лечения [13]. Видимо, блокирующие антитела нейтрализуют циркулирующие реагины, а фиксированные IgE-антитела поступают в круг циркуляции с последующим снижением сенсибилизации тканей. Некоторые авторы предположили, что блокирующие антитела являются «антинантелами» и направлены против комплекса аллерген — антитело, в частности против реагинов, структура которых изменена после контакта с аллергенами [16, 18]. Дальнейшие исследования позволили установить, что связывание реагинов происходит не только при циркуляции, но и в месте их секреции [2].

Особого внимания эта гипотеза заслуживает в связи с открытием идиотипической регуляции иммунного ответа [17, 20]. Лимфоидная система может регулировать свою функциональную активность при помощи иммунных реакций на себя. Иначе говоря, постулируется существование особых антигенных маркеров (идиотипов), антигенраспознавающих рецепторов лимфоцитов и антител, а также наличие аутологичных анти-идиотипических реакций, которые являются не патологией, а нормой и регулируют функциональную активность идиотипположительных лимфоцитов. Эта реакция про-

является образованием антинидиотипических антител (антиантител), регулирующих синтез антител против антигена [5].

Следующим возможным механизмом действия блокирующих антител является известный феномен антигенной конкуренции. При длительной стимуляции иммунокомпетентных клеток аллергеном между IgE и другими классами иммуноглобулинов складываются такие отношения, которые приводят к уменьшению IgE-антителопродукции [12, 21в].

Однако вопрос о роли снижения концентрации IgE в процессе гипосенсибилизации считается весьма дискутабельным. По мнению одних авторов его уровень в процессе специфической терапии снижается [22, 23], а по мнению других — возрастает [3в, 14а]. Оригинальное объяснение этому факту дает Филипп (1978). С его точки зрения введенный подкожно аллерген в начале сенсибилизации вызывает увеличение количества реагинов как результат вторичного иммунологического эффекта. В следующей фазе иммунотерапии клон специфически сенсибилизованных клеток — продуцентов иммуноглобулина Е — элиминируется последующими инъекциями аллергена. Малые количества аллергена, введенные через месяцы и даже годы, связывают рецепторы специфических IgE-антителопродуцентов и «замораживают» их поверхность. Плазматические клетки элиминируются вследствие вторичными процессами — фагоцитозом и (или) комплементарным лизисом, что приводит к снижению продукции IgE.

Однако уменьшение содержания IgE антител не является обязательным признаком при клинически проявляющемся эффекте гипосенсибилизации, тем более, что повышение их содержания не сопровождается возрастанием тканевой чувствительности к аллергену. Более информативным считается определение специфических к аллергену как IgE, так и блокирующих IgG антител.

Анализ многочисленных исследований по количественному определению блокирующих антител демонстрирует достаточно высокий процент совпадения этого показателя с клинической эффективностью гипосенсибилизации [1а, б]. В то же время становится ясным, что терапевтическую ценность гипосенсибилизации не всегда можно объяснить только присутствием блокирующих антител, а «...вопрос о том, является ли продукция „блокирующих“ антител единственным методом, объясняющим эффект специфического лечения, до настоящего времени остается открытым» [16].

Другие авторы связывают эффект гипосенсибилизации с изменением чувствительности тканей и клеток к аллергену и медиаторам аллергии.

В 1964 г. была предложена методика оценки высвобождения гистамина из лейкоцитов крови, принцип которой заключался в следующем: раствор лейкоцитов пациента инкубировали с серийными разведениями аллергена. Взаимодействие аллергена с фиксированным на лейкоцитах IgE приводило к активации клеток и высвобождению гистамина, концентрацию которого измеряли в супернатанте после удаления клеток. Ту концентрацию аллергена, в результате которой высвобождалось 50% гистамина, считали показателем чувствительности клеток к этому аллергену. Оказалось, что для лейкоцитов пациентов, прошедших курс гипосенсибилизирующей терапии, для высвобождения гистамина требуются более высокие концентрации аллергена, чем те, что были до лечения. Известно, что у больных бронхиальной астмой наблюдается повышенная чувствительность бронхолегочного аппарата к ингаляции ацетилхолина и гистамина [3б]. В основе гипосенсибилизации лежит снижение чувствительности к медиаторам. Даже после месячного курса лечения у больных бронхиальной астмой атопической формы отмечается снижение чувствительности к ингаляируемым гистамину и ацетилхолину. В ходе проведения специфической гипосенсибилизации при длительных повторных введениях аллергена в сенсибилизированный организм многократно воспроизводятся клинически непроявляющиеся аллергические реакции, сопровождающиеся высвобождением медиаторов и взаимодействием их на тканевые рецепторы. Постоянное воздействие медиатора на receptor приводит к снижению чувствительности последнего к гормону, известному как феномен десенситизации. Такой механизм объясняет отчасти эффект гипосенсибилизации и соответственно переносимость возрастающих доз гормона.

Заслуживает внимания также применение некоторых антигистаминных препаратов, в частности фенкарола и кетотифена. Оказалось, что в определенных концентрациях указанные препараты избирательно высвобождают гистамин. При продолжительном введении этих агентов было отмечено снижение кожной чувствительности к гистамину и серотонину. Приведенные данные являются вполне определенной предпосылкой для разработки на основании одного из элементов механизма специфической гипосенсибилизации метода противоаллергического лечения с использованием дробного введения в организм высвободителей медиаторов аллергической реакции, рассчитанного на формирование сниженной чувствительности тканевых рецепторов к этим медиаторам [3а]. В механизме данного неспецифического эффекта могут, на наш взгляд, иметь место индукция и (или) активация ферментных систем, участвующих в инактивации медиаторов (диаминооксидазы и др.).

Изменение чувствительности клеток и тканей представляет собой, вероятно, лишь один из элементов сложного механизма гипосенсибилизации, являющейся методом иммунотерапии, в которой иммунологическим механизмам принадлежит определяющая роль.

Исследование иммунологических основ гипосенсибилизации стало возможным благодаря фундаментальным открытиям в иммунологии за последние два десятилетия. В настоящее время уже доказано, что синтезу и продукции антител IgE присущи те же закономерности, как и продукции иммуноглобулинов других классов [21 а, в], и для этого требуется кооперация клеток трех типов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов [6, 9].

Ряд авторов отмечают снижение количества Т-лимфоцитов в периферической крови при бронхиальной астме [3 в, 3], атопическом дерматите [31], хотя другим исследователям обнаружить дефицит Т-лимфоцитов не удалось [28]. Констатировано, что Т-лимфоциты аллергических больных активно пролиферируют в ответ на специфический аллерген [16, 26]. Известно, что популяция Т-лимфоцитов является гетерогенной в функциональном отношении и состоит из субпопуляций, среди которых важная роль в регуляции гуморального иммунного ответа принадлежит Т-хеллерам и Т-супрессорам. Т-хеллеры помогают В-клеткам в антителопродукции, а Т-супрессоры ограничивают их ответ. В настоящее время получила распространение гипотеза об аллергии как иммунодефицитном состоянии с преимущественным недостатком Т-супрессоров, ведущим к преобладанию хелперного влияния и гиперпродукции иммуноглобулина Е [31, 32].

В связи с этим представляют интерес воздействия, направленные на восстановление супрессорных функций. Так, удалось показать, что химической модификацией аллергена (в частности денатурации) можно индуцировать антигенспецифические Т-супрессоры, подавляющие IgE-продукцию [19].

В экспериментах с исследованием синтеза IgE *in vitro* было обнаружено, что в крови аллергических больных отсутствуют Т-лимфоциты, супрессирующие спонтанную продукцию IgE [27, 29]. В группе десенсибилизованных больных такие Т-супрессоры оказались у 5 лиц из 8 [15].

Мы исследовали популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови морских свинок в процессе специфической гипосенсибилизации. Эксперименты показали, что, наряду с увеличением количества Т-лимфоцитов, в крови возрастают субпопуляции Т-лимфоцитов с рецептором к гистамину параллельно с увеличением теофиллинчувствительной субпопуляции, известной как супрессорной. Ранее нами была продемонстрирована способность гистамина к иммуномодулирующему эффекту *in vivo* [7]. Исходя из этого мы предположили, что одним из элементов механизма специфической гипосенсибилизации может являться индукция неспецифических супрессорных Т-лимфоцитов гистамином через receptor к нему на их предшественниках.

Данный механизм привлекателен, на наш взгляд, по двум причинам: во-первых, он предлагает материальную основу для объяснения неспецифического компонента, имеющего место при специфической гипосенсибилизации; во-вторых, может являться важным моментом в регуляции высвобождения медиаторов аллергии по принципу обратной связи: высвобождающийся при аллергической реакции гистамин взаимодействует с H<sub>2</sub>-рецепторами к нему на тучных клетках, активируя тем самым аденил-циказу и повышая уровень внутриклеточного цАМФ с последующим угнетением высвобождения медиаторов.

Однако факты, подтверждающие эту гипотезу, были получены не на чистых клеточных популяциях, и данные последних исследований заставляют усомниться в истинности этого предположения. Механизм обратной связи представляется нам не прямым, а опосредованным: гистамин, высвобождающийся при дробном введении аллергена, активирует супрессорные Т-лимфоциты, угнетающие выработку реагинов.

Наши данные свидетельствуют о том, что механизм гипосенсибилизации до конца не изучен и требует дальнейшего углубленного исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д. а) Общая аллергология. М., Медицина, 1970; б) Частная аллергология. М., Медицина, 1976.—2. Брысин В. Г. В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации. Ташкент, 1976.—3. Гущин И. С. а) в кн.: Патогенез аллергических процессов в эксперименте и клинике. М., 1980; б) в кн.: Вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и терапии аллергических заболеваний. Ташкент, 1980; в) Иммунология, 1982, 2.—4. Мошкович В. С. Там же, 1981, 6.—5. Несторенко В. Г. Там же, 1982, 2.—6. Петров Р. В. В кн.: Труды XII Международного конгресса по переливанию крови. М., 1969.—7. Фассахов Р. С., Рахматуллин И. М. В кн.: Актуальные вопросы иммунологии. Алма-Ата, 1981.—8. Ahlstedt S., Eriksson N. Int. Arch. Allergy, 1977, 55, 1—6.—9. Беренbaum M. C. J. Pharmacol. 1969, 203, 671.—10. Bernton H. S., Chambers D. S. J. Allergy, 1962, 33, 1.—11. Deicher H. Therapiewoche, 1979, 29, 14.—12. de Macedo M., Mota I. Immunology, 1980, 40, 4.—13. Ferste A. Acta allergologica, 1964, 19, 6.—14. Filiipp G. a) J. Asthma Res., 1972, 9, 127; b) Allergol. Immunopathol., 1978, 6, 5.—15. Fischer P. M., Buckley P. H. J. Immunol., 1979, 123, 4.—16. Gatien J. G. a. o. Clin. Immunol. Immunopathol., 1975, 4, 32.—17. Geha R. S. New Engl. J. Med., 1981, 305, 1.—18. Gell P., Kelus A.

- In: Adv. Immun. 1966, 4—19. Ishiraka K., Okudoira H. Immunol., 1975, 114, 110—20. Jerne N. K. Ann. Immunol., 1974, 125, 373—21. Kishimoto T., Ishizaka K. a) J. Immunol., 1974, 3, 1194; b) Allergology. Amsterdam, 1974.—22. Levy D. A., Osler A. G. J. Immunol., 1967, 99, 1068.—23. Lichtenstein L. M. a. o. J. Clin. Investig., 1973, 52, 472—24. Loveless M. H. J. Immunol., 1941, 41, 15—25. Noon L. Lancet, 1911, 1, 1572—26. Rochlin R. J. J. Clin. investig., 1974, 53, 735—27. Romagnani S. a. o. Lancet, 1978, 1260.—29. Saxon A., Stevens P. Int. Arch. Allergy, 1981, 66, Sup. 1.—30. Sherman W. B. In: I Congress Internatonal de Allergologia. Madrid, 1964.—31. Strohnergard I.-L. a. o. Int. Arch. Allergy, 1976, 50, 6—32. Strohnergard O., Strohnergard I.—L. Clin. Allergy, 1979, 9, 637.—33. Urbaneck R. Allergologie, 1980, 3, 6.

Поступила 27 сентября 1982 г.

## ЛЕКЦИИ

УДК 612.42+616—003.24

### РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В НАРУШЕНИЯХ ГОМЕОСТАЗА И В ИХ КОРРЕКЦИИ

М. М. Миннебаев

Кафедра патофизиологии (зав.—заслуж. деят. науки ТАССР проф. И. М. Рахматуллин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

Наши знания о лимфатической системе с точки зрения теории и клиники все еще недостаточны по сравнению с тем, что известно об остальной сосудистой сети. Лимфатическая система, являясь неотъемлемой составной частью сердечно-сосудистой системы (ее третьим компонентом) и связующим звеном всех жидкостей сред организма, играет важную роль в поддержании гомеостаза. Она принимает непосредственное участие в процессах обмена между кровью и межклеточной жидкостью, с одной стороны, между межклеточной жидкостью и клетками — с другой.

В связи с возрастающим вниманием исследователей к проблеме периферического кровообращения с его важнейшей функцией — доставкой к клеткам паренхимы кислорода и питательных веществ, а также удалением из тканей продуктов метаболизма — в настоящее время принято считать, что понятие «микроциркуляция» означает не только собственно капиллярное кровообращение, но и закономерности циркуляции лимфы в различных условиях жизнедеятельности организма. Соответственно неотъемлемой составной частью морффункциональной единицы микроциркуляторного ложа (капиллярно-соединительнотканые структуры или микrorайон) являются и лимфатические капилляры. Поэтому современное представление о повреждении неразрывно связано с функционированием дренажной системы соединительнотканых пространств.

Характеризуя значение лимфатической системы в организме, можно выделить пять следующих чрезвычайно важных ее функций.

#### 1. Поддержание объема и состава экстрацеллюлярной жидкости.

В нормальных условиях лимфатической системой ежедневно транспортируется из межклеточных соединительнотканых пространств обратно в кровоток около 50—100% всего количества циркулирующих плазменных белков и в соответствующем объеме жидкости. При патологических условиях транспорт белков лимфатической системой может протекать еще более интенсивно. Кроме того, лимфатические сосуды, обладая способностью резко расширяться, в условиях патологии могут депонировать большое количество жидкости, что создает дополнительные условия для развития и усугубления тяжелых циркуляторных расстройств. При этом следует иметь в виду, что объем лимфы в системе лимфатических сосудов в нормальных условиях составляет значительную величину (5—10% всей содержащейся в организме жидкости). В связи с этим лимфатическую систему можно рассматривать как депо жидкости. Помимо этого, лимфатическая система в результате развитой вегетативной иннервации ее может служить источником афферентных влияний на системы, регулирующие объем плазмы и в конечном итоге сердечный выброс.

Однако не только лимфатические сосуды, но и лимфатические узлы обладают способностью депонировать жидкость. В особенности это существенно при состояниях значительной продукции лимфы и ее застоя.

#### 2. Резорбция и транспорт — в общую циркуляцию макромолекулярных веществ, синтезированных в клетках паренхиматозных органов и эндокринных желез (лимфо-