

Про механізм аутоалергії

В. Т. Антоненко

Кафедра патологічної фізіології

Київського медичного інституту ім. акад. О. О. Богомольця

Успішному висвітленню питань алергії та аутоалергії сприяли праці Миколи Миколайовича Сиротиніна, в яких автор вивчав еволюцію патологічних процесів на основі палеопатологічного матеріалу і порівняльно-патологічних досліджень. Ним було створено струнке вчення про еволюційну патологію і еволюцію алергії [21, 23, 24, 26, 27]. Ці дослідження поряд з працями І. І. Мечникова з порівняльної патології становлять дуже цінний вклад у вітчизняну і світову науку.

Вивченню питань аутоалергії і виявленню значення аутоантител у патогенезі нефриту [9, 20], ревматизму [30], інфаркту міокарда [3, 5, 6, 7] у механізмі зруйнування еритроцитів при гіпоксичній гіпоксії [10] присвячені дослідження його співробітників. М. М. Сиротинін [25] вперше у 1959 р. при інфаркті міокарда, відтвореному перев'язкою низхідної гілки коронарної артерії, виявив справжні аутоантитіла. Висока чутливість хворих на інфаркт міокарда, а також алергіків до зміни атмосферних факторів дозволили йому вказати на значення аутоалергії в патогенезі інфаркту міокарда. Згодом це було підтверджено в наших дослідженнях по моделюванню нейрогенно-аутоалергічного інфаркту міокарда [5].

На основі проведених досліджень М. М. Сиротинін і його співробітники показали необхідність неспецифічного пригнічення в ряді випадків аутоалергізації організму за допомогою гормональної терапії, гіпотермії, гіпоксії.

Необхідність вивчення питань аутоалергії диктується не тільки запитамі клініки, а й пов'язана із загальнобіологічною проблемою — явищем імунологічної толерантності [4]. З праць М. М. Жукова-Вережникова [16], О. Є. В'язова [11] випливає, що власні білки, незважаючи на зміну їх антигенності в період ембріонального розвитку, аутоантигенності не мають.

Набуття білками організму аутоантигенних властивостей і включення аутоімунного механізму утворення аутоантител є необхідною умовою виникнення аутоалергічних реакцій в організмі. Аутоантигенності тканини можуть набувати під впливом різних факторів, які призводять до зміни тканинних структур, порушення обміну речовин тощо. Однак, за даними Г. Вуазін [38], для набуття білками аутоантигенних властивостей досить не тільки денатурації тканинної специфічності. Нами було показано [7], що з втратою специфічності при нейродистрофічному процесі спостерігається також набуття білками аутоантигенних властивостей. Аутоантигенність, як відомо, властива і деяким фізіологічно нормальним білкам, до яких відсутня імунологічна толерантність. Це білки тих тканин, які утворились в період сформування імунологічної реак-

тивності (молоко, сперма). Білки мозку, кристалика, щитовидної залози також характеризуються аутоантигенністю. Щодо них, очевидно, відсутня «інформація» в імунологічних клітинах в зв'язку з наявністю специфічних внутрішніх бар'єрів. Дистонія перелічених вище білків, яка виникає в результаті порушення проникності, може сприяти включенню аутоімунного механізму і виникненню аутоалергічних уражень органів (алергічний енцефаломієліт, симпатичне запалення ока, аутоімунний тиреоїдит тощо).

Отже, починаючи з праць І. І. Мечникова [18], С. І. Метальникова [19], П. А. Герцена [12], Д. Гриньова [15], в літературі зібралось багато доказів того, що процеси аутоімунізації та аутоалергії спостерігаються при різних захворюваннях неінфекційної та інфекційної природи.

Проте досі питання про механізм утворення аутоантитіл і значення їх у патології широко дискутуються, не вивчена також еволюція аутоалергії. Все це утруднює можливість визначення загальних закономірностей перебігу аутоалергічних процесів і спрямування відповідних заходів на подавлення проявів аутоагресії.

В організмі ж аутоантитіла беруть участь в ушкодженні клітин і сприяють переходу захворювання в хронічну форму [17, 30, 33]. Вважається, що аутоантитіла здатні за участю комплементу вступати в реакцію не тільки з ураженою тканиною, а й з нормальною, викликаючи зруйнування клітин.

Справді, методом флуоресціюючих антитіл було показано, що ниркові аутоантитіла фіксуються в ниркових клубочках. Крім того, виявлено відкладення в місцях ураження тканини імунних глобулінів [28]. Але такий механізм не може бути поширений на всі аутоантитіла, оскільки серед аутоантитіл є малоспецифічні, які вступають в реакцію з внутривидовими антигенами і, очевидно, є і високоспецифічні. Крім того, аутоантигенністю можуть характеризуватись не всі клітинні структури. Так, у дослідях на кроликах нами було показано, що при нейро-дистрофічному процесі в міокарді аутоантигенність первісно пов'язана з білками мітохондріального апарата [7]. А як показали деякі автори [35 та ін.], антиядерні і антимітохондріальні антитіла не здатні проникати через клітинні мембрани. В такому випадку необхідною умовою взаємодії таких антитіл з відповідними ядерними і мітохондріальними аутоантигенами є порушення клітинної проникності. Тому при відсутності умов, які забезпечують проникність антитіл, в крові часто виявляються циркулюючі аутоантитіла. На цій підставі деякі автори відносять їх до антиантитіл — «свідків». На нашу думку, існування таких аутоантитіл сумнівне [8].

Тепер відомо, що багато антитіл, яких раніше характеризували як «свідків», при опіках викликають ураження нирки і легень [32], а при алергічному енцефаломієліті на фоні порушеної проникності ГЕБ здатні вступати в реакцію з антигенними структурами мозку [14, 37]. При інфаркті міокарда аутоантитіла можуть відігравати важливу роль у виникненні повторних інфарктів [4, 8].

Деякі дослідники взагалі заперечують агресивність аутоантитіл та їх здатність вступати в реакцію в організмі [31, 34].

В 1961 р. А. Д. Адо [1] поділив усі аутоантитіла за їх роллю в патогенезі захворювань на три групи. Перша група — ушкоджуючі аутоантитіла, друга — «свідки», третя — захисні. У висловлюваннях наведених авторів проявляється однобічний підхід до процесу аутоалергізації організму і ролі аутоантитіл. Подібні висловлювання для розв'язання загальнобіологічних проблем неприйнятні. Нема в організмі диференціації антитіл на агресивні, захисні і «свідки», нема таких і аутоан-

титіл. Всі захиснопристосувальні реакції, вироблені в еволюції, відбивають діалектичну єдність двох процесів — захисту й ушкодження (запалення, гарячка, біль тощо). Чи будуть аутоантитіла виконувати функцію захисту або ушкодження, залежить від багатьох умов (гіперреактивності організму, схильності до посиленого аутоантитілоутворення, кількості «заборонених клонів», властивостей антигена, проникності клітинних мембран, бар'єрів та ін.).

За М. М. Сиротиніним, аутоалергічні реакції можливі при вираженій алергічній реактивності. В основі цих реакцій, очевидно, як і при алергії взагалі, лежить реакція антиген — антитіло, причому йдеться про реакції чи то негайного, чи то сповільненого типу. Правда, Ф. Бернет [31] висловлює думку про те, що реакції сповільненого типу не пов'язані з антитілами і що при них спостерігається взаємодія імунологічно комплементних клітин з відповідним антигеном. Проте більшість імунологів вважає, що реакція сповільненого типу пов'язана з фіксацією на клітинах антитіл, поки що не виявлюваних сучасними методами.

При аутоалергії також трапляються реакції негативного і сповільненого типу. Нами спільно з Н. Н. Третьяк були поставлені шкірно-алергічні реакції при нейрогенно-аутоалергічному інфаркті міокарда у кроликів, щурів і морських свинок з алергенами, виготовленими з гомологічних здорових і інфарктованих сердець. У кроликів позитивна шкірна реакція виявлена в 40% випадків у вигляді первинного набряку через 30 хв або значної обмеженої гіперемії. У щурів шкірно-алергічні проби були негативні. У морських свинок у 30% випадків спостерігались реакції сповільненого типу. У однієї свинки був виражений некроз тканини в місці введення алергена.

Крім цих експериментів, були проведені дослідження в клініці у хворих у передінфарктний і постінфарктний періоди. Алергени одержували з інфарктованих сердець людини. Ці дослідження показали, що у частини осіб на 10—30-й день після інфаркту через 15—30 хв в 30% випадків спостерігається реакція негайного типу у вигляді гіперемії розміром $1,5 \times 2$ см, яка зникала через п'ять-шість годин. Потім реакція іноді відновлювалась через 24 год. В сироватці хворих встановлено також збільшення титру аутоантитіл, особливо на 20—30-й день. У однієї хворої була реакція як негативного, так і сповільненого типу, перебіг постінфарктного періоду був ускладненим, хвора померла. У частини хворих (20% випадків), особливо в ранні строки постінфарктного періоду, спостерігались реакції сповільненого типу, які були позитивними через 12—24 год. У контрольних дослідах в усіх випадках проби були негативними.

Отже, була виявлена залежність між вираженістю шкірно-алергічної реакції, закінченням хвороби і динамікою антикардіальних аутоантитіл. Створюється також враження, що у експериментальних тварин (кроликів) частіше, ніж у людини, спостерігається негайна реакція. Наявність позитивних шкірно-алергічних проб у хворих в ранні строки інфаркту міокарда заслуговує на особливу увагу, бо ці дані дають підставу говорити про роль аутоантитіл у патогенезі інфаркту міокарда, особливо повторних інфарктів.

Більшість же алергічних процесів пов'язані з реакціями сповільненого типу, що, очевидно, залежить, по-перше, від імуноалергічної зрілості індивідуума, а, по-друге, від характеру антигену (аутоалергену). Антигени, які характеризуються слабким антигенним стимулом або ж генетично споріднені, здатні викликати частіше алергію сповільненого типу. Очевидно, це стосується більшості аутоантигенів. Але алергія сповільненого типу спостерігається, наприклад, при туберкульозі, коли

гетерогенність антигену не викликає сумніву, а також при багатьох стрептококових ураженнях. Це можна зв'язати з наявністю у деяких мікроорганізмів факторів, здатних гальмувати гуморальні механізми імунітету. До них відносять фактор проникності — гіалуронідазу і полісахариди (пневмококовий полісахарид). Гальмування утворення преципітинів на введення кінської сироватки під впливом бичачої тестикулярної гіалуронідази ми спостерігали у щурів спільно з В. Кравченко. Висловлені міркування потребують ще глибокого вивчення, проте можна висловити думку, що вони будуть основою для дальших досліджень.

Отже, на підставі всього викладеного, існування аутоалергічних механізмів у патогенезі ряду захворювань не може викликати заперечень. В зв'язку з цим виникає питання, в якому відношенні з імунологічною та алергічною реактивністю перебуває аутоалергія. В літературі нема фактичного матеріалу про порівняльно-патофізіологічне вивчення явищ аутоалергії.

М. М. Сиротинін [23] наводить непрямі дані про еволюцію аутоалергії, з яких випливає, що здатність аутоалергізуватись властива теплокровним і, очевидно, ссавцям в період, коли у них проявляється здатність продукувати специфічні антитіла у великих титрах. Аутоалергія, зазначає Микола Миколайович, можлива тільки при вираженій алергічній реактивності. Пізніше вона проявляється і в онтогенезі.

На протязі останніх років ми проводили порівняльно-патофізіологічні дослідження по вивченню аутоалергії у тварин з різним рівнем імунологічної та алергічної реактивності в їх філогенезі та онтогенезі (жаби, щури, кролики, морські свинки, собаки) на прикладі нейрогенно-аутоалергічних уражень міокарда і шкіри кінцівок.

Нейрогенно-аутоалергічні ураження моделювали шляхом тривалого подразнення блукаючого або сидничного нерва шляхом накладання на відповідний нерв мідного кільця. Імуноелектрофоретичне вивчення тканинних екстрактів дистрофічно змінених сердець кроликів показало, що білки K_1 -фракції набувають аутоантигенних властивостей на дво-чотиритижневий період від початку подразнення блукаючого нерва. Набуття аутоантигенних властивостей білками міокарда є дуже важливою патогенетичною ланкою у втраті тканинами цілісності при нейро-дистрофічному процесі.

З'ясуванню механізму набуття білками аутоантигенних властивостей сприяло вивчення функціонального стану тканинних білків і ферментів у міокарді з допомогою визначення «вільних» сульфгідрильних груп. При подразнюванні блукаючого нерва навіть на третю добу виявляється зниження вмісту сульфгідрильних груп. Максимально показники сульфгідрильних груп знижуються на 18—20-й день: з 0,3403 мкМ в нормі до 0,2470 мкМ на 100 мг тканини серця щура. Ці дані вказують на порушення синтезу білка і набуття тканинами аутоантигенності. В сироватці піддослідних тварин за допомогою латекс-аглютинації визначені аутоантитіла на 15—20-й і максимум 30—40-й дні. Титри справжніх антикардіальних аутоантитіл у кроликів становили 1:80—1:160; у морських свинок 1:8—1:16; у щурів і собак 1:8:1:32. У щенят аутоантитіла виявляються наприкінці першого місяця. У жаб аутоантитілоутворення і аутоантигенних властивостей міокарда не виявлено (температура середовища +16 — +22°C).

Результати спостережень, проведених над процесом утворення виразок у тварин з ураженим сидничним нервом показали, що у щурів, кроликів, морських свинок і собак цей процес чітко виражений. Проте у щурів строки появи нейрогенно-аутоалергічних уражень шкіри зволікалися, перебіг процесу був в'ялим. Аналогічні зміни спостерігались у

щенят до двох місяців. У дорослих собак виразки протягом двох-трьох тижнів регенерували, а потім через один-два тижні рецидивували. Найвиразніші зміни відзначались у кроликів і, особливо, у морських свинок. У жаб протягом тримісячного спостереження виразки не утворювалися. У новонароджених теплокровних — щурів, кроликів і собак при ураженні нервів нейрогенно-трофічні порушення виявляються пізніше, ніж у дорослих на 20—30 днів, що ми пов'язуємо з відсутністю у них у перший місяць постнатального життя здатності аутоалергізуватися.

Існує прямий зв'язок між аутоалергією та ступенем досконалості алергічної реактивності, що узгоджується з положенням М. М. Сиротиніна. Поява у теплокровних здатності аутоалергізуватися проявляється після остаточного формування імунологічної реактивності в їх онтогенезі, коли вже не можна у них відтворити ні повної, ані часткової імунологічної толерантності.

Література

1. Адо А. Д.— Вопросы аллергии. Медгиз. М., 1961.
2. Андреев П.— Arb. aus dem Keiserl. Gesundheitsamts, 1909, 30, 2, 450.
3. Антоненко В. Т.— Тезисы научн. студ. конфер., К., 1959.
4. Антоненко В. Т.— Явление иммунологической толерантности и вопросы гемотрансплантации. Автореф. дис. К., 1963.
5. Антоненко В. Т.— Тезисы докл. научн. конфер., посвящ. вопросам аллергии и реактивности органов и систем организма при эндокринных расстройствах и других патол. процессах. «Здоровье», 1964, 40.
6. Антоненко В. Т.— Цитотоксины в современной медицине. К., 1966, 3.
7. Антоненко В. Т.— Нейрогенная регуляция в норме и патологии. Тезисы докладов. Ужгород, 1965, 200.
8. Антоненко В. Т.— Тезисы докл. III Укр. конфер. патофизиол., Одесса, 1965 (а), 6.
9. Виноградов Г. И., Грутман М. И., Гюллинг Э. В.— Цит. за [22].
10. Виноградов Г. И., Грутман М. И., Гюллинг Э. В.— Патофизиол. и экспер. терапия, 1962, 6, 27.
11. Вязов О. Е.— Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей. М., 1956, 194.
12. Герцен П. А.— цит. за В. А. Парнас.
13. Головин С. С.— Русский врач, 1904, 22, 802.
14. Горбань В. А.— Экспер. данные о проницаемости сосудов мозга при аллергическом энцефаломиелите. Автореф. дисс. К., 1966.
15. Гринев Д.— Харьков. Мед. журнал, 1914, 14, 21.
16. Жуков-Вережников Н. Н.— Успехи соврем. биол., 1959, 47, 2, 233.
17. Купчинскас Ю. С.— Клин. мед., 11, 31.
18. Мечников И. И.— Клеточные яды. В кн.: Акад. собр. соч., 1952, 7.
19. Метальников С. И.— Цит. за И. И. Мечниковым.
20. Франкфурт М. И.— Цит. за М. М. Сиротининым.
21. Сиротинин Н. Н.— В сб.: Иван Григорьевич Савченко. 100 лет со дня рождения. Ростов-на-Дону, 1961, 120.
22. Сиротинин Н. Н.— Вопросы аллергии. М., 1961, (а), 106.
23. Сиротинин Н. Н.— Вестник АМН СССР, 1963, 4, 3.
24. Сиротинин Н. Н.— Вопросы патол. физиол. Госмедиздат УССР. К., 1963 (а), 5.
25. Сиротинин Н. Н.— Вопросы иммунопатологии. Труды III Всес. конфер. патофизиол., 1960, Медиздат, М., 1963, (6), 3.
26. Сиротинин Н. Н.— Патол. физиол. и экспер. терапия, 1965, 4, 3.
27. Сиротинин Н. Н.— Вопросы иммунологии. «Здоровье», 1965(а), 7.
28. Учитель, Колкер И. И., Перчинова Г. Е.— В сб.: Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М., 1963, 91.
29. Ген-Цзя-Пей— Гиперэргическая реакция в генезе ревматизма. Автореф. дисс. К., 1957.
30. Anderson J. R.— Brit. med. Bull., 1963, 19, 3, 251.
31. Бернет Ф. (F. Bernet.) — Целостность организма и иммунитет, М., 1964.
32. Bes J. Swanson — Brit. med. Bull., 1963, 3, 192.
33. Hana J.— Vnitr. lek., 1963, 9, 3, 228.
34. Haferkamp O. et al.— Virchows Archiv für pathol. Anat. und Physiol. und für Klinische Medizin. 1963, 337, 1, 65.
35. Frick E.— Kl.-Wsch., 1963, 93, 19, 687.

36. Meklek Swineford O. S.—Ann. Rheumat. Dis., 1961, 10, 2, 116.
37. Petterson P., Harwin S.—Simposia ČSAV, Mechanisms of immunological tolerance, Prague, 1961.
38. Voisine G.—Rev. Hemat., 1956, 11, 1, 49.

Надійшла до редакції
10.VI 1966 р.

О механизме аутоаллергии

В. Т. Антоненко

Кафедра патологической физиологии
Киевского медицинского института им. А. А. Богомольца

Резюме

В статье указывается на значение работ Н. Н. Сиротинина по эволюционной патологии для изучения эволюции аутоаллергии, а также роли аутоаллергии в патогенезе инфаркта миокарда.

Приводятся соответствующие исследования автора, выполненные в сравнительно-патофизиологическом аспекте (лягушки, крысы, кролики, морские свинки, собаки) по изучению механизма аутоаллергических реакций при нейрогенно-аутоаллергических поражениях миокарда и кожи конечностей.

Автор придает важное значение аутоаллергическому фактору в развитии инфаркта миокарда и в потере целостности тканями при нейродистрофическом процессе.

Впервые применены кожно-аллергические пробы в эксперименте и у больных инфарктом миокарда для выявления аутоаллергизации организма.

Показана прямая связь между степенью совершенства аллергической реактивности и способностью теплокровных аутоаллергизироваться.

On the Mechanism of Autoallergy

V. T. Antonenko

Department of pathophysiology of the A. A. Bogomoletz Medical Institute, Kiev

Summary

The significance of N. N. Sirotnin's work on evolutionary pathology for the study of the evolution of autoallergy is pointed out, and the role of autoallergy in the pathogenesis of infarction of the myocardium is discussed.

The author's study, in the comparative pathophysiological aspect (on frogs, rats, rabbits, guinea pigs, dogs), the mechanism of autoallergic reactions in neurogenic-autoallergic affections of the myocardium and the skin of the limbs.

The author attributes great importance to the autoallergic factor in the development of infarction of the myocardium and in the loss of intactness by the tissues during the neurodystrophic process.

Skin-allergic tests were applied for the first time in experiment and in myocardial infarction patients to ascertain autoallergization of the organism.

It is shown a direct connection exists between the degree of perfection of allergic reactivity and in the capacity of warm-blooded animals for autoallergization.