

Про цитотоксини і реактивність

П. Д. Марчук

Інститут геронтології АМН СРСР, Київ

Проблема цитотоксинів була висунута І. І. Мечниковим і творчо розроблена О. О. Богомольцем та його школою.

Запропонувавши антиретиккулярну ситотоксичну сироватку (АЦС) і запровадивши її в практику радянської охорони здоров'я, академік О. О. Богомолець створив новий етап у вченні про цитотоксини.

В ряді праць О. О. Богомольця та його співробітників на великому експериментальному, а згодом і на клінічному матеріалі було показано практичне значення застосування АЦС при ряді захворювань, зв'язаних із зниженою реактивністю організму. Ці дані були узагальнені в матеріалах конференцій, симпозіумів і окремих працях.

Щодо питання про механізм дії цитотоксинів, то, ґрунтуючись на ряді даних, слід вважати, що введені в організм цитотоксини направляються до свого антигену, тобто до відповідного органу, і в ньому утворюють комплекс антиген — антитіло, що певним чином позначається на функції даного органу і виражається в стимуляції продуктами розпаду тканин аналогічних елементів, які залишались життєздатними.

Зазначений вплив АЦС на основі вчення О. О. Богомольця, яке цілком відповідає і сучасним науковим уявленням, слід трактувати як дію подразника, що здійснюється при взаємній кореляції всіх фізіологічних систем організму, серед яких сполучна тканина виконує роль внутрішнього середовища організму.

Останнім часом дослідники приділяють велику увагу вивченню тканини внутрішнього середовища. В основному це — сполучна основа і проміжна тканина органів, яка складається з основної речовини, волокнистих структур, клітинних елементів і судин. Значення тканин внутрішнього середовища може бути зведене до основних функцій, виконуваних нею, — трофічної (обмінної), захисно-приспосовувальної, пластичної, механічної (опорної) та ін.

Ще І. І. Мечников надавав клітинам сполучної тканини великого значення у формуванні імунітету, а потім О. О. Богомолець створив учення про фізіологічну систему сполучної тканини. Сучасний рівень досліджень значно розширив наші уявлення про сполучну тканину як систему.

Встановлена складна структура основного білка сполучної тканини — колагену. Це відкриває великі перспективи для більш глибокого вивчення сполучної тканини в нормі, патології та при старінні.

Звертаючись до історії розвитку вчення про антиретиккулярну цитотоксичну сироватку, слід вказати, що на перших етапах АЦС застосовували в нашій країні, а потім і за кордоном як метод, що сприяє посиленню захисних, пластичних і трофічних функцій системи сполучної тканини.

Вивчення механізму дії АЦС можливе лише в світлі проблеми специфічності цитотоксинів.

При введенні великих токсичнодіючих доз цитотоксичної сироватки зміну функції органу легко пояснити. Залежно від кількості антитіл, їх біологічної активності і функціональної лабільності клітинного субстрату функції органу в більшому чи меншому ступені кількісно та якісно порушуються.

Питання про механізм дії малих, стимулюючих доз цитотоксинів значно складніше. При утворенні комплексу антиген — антитіло функція антигену, тобто відповідних тканинних елементів, порушується. При цьому відбувається процес загальнобіологічного значення, який полягає в стимуляції продуктами розпаду тканин аналогічних елементів.

Очевидно, фізіологічна сукупність реакцій-відповідей організму на специфічну і неспецифічну дію первинного подразника (цитотоксинів) та його аутокаталітичних продуктів і лежить в основі дії цитотоксинів. Продукти аутокаталізу як специфічні подразники впливають на систему тканини, з якої був одержаний антиген. Дія аутокаталітичних продуктів і лежить в основі дії цитотоксинів.

Тепер уже одержані цитотоксичні сироватки проти тканин багатьох органів людини і тварин. Однак у кожному органі містяться різноманітні клітинні і неклітинні елементи. Крім основних клітин даного органу, в кожному органі є кров'яні елементи, нервові волокна, судинні утворення тощо. Тому при імунізації такими змішаними антигенами, які містять і неспецифічні для нього тканини, не можна одержати строго специфічних сироваток. Тільки сироватки, які здійснюють вибірний вплив на специфічні елементи відповідного органу, можуть застосовуватись як повноцінні стимулятори його функцій. Активність цитотоксичних сироваток встановлюється реакцією зв'язування комплементу їх титром і специфічністю [8, 10, 13].

В зв'язку з переважанням у взятій для імунізації тканині специфічних для даного органу паренхіматозних елементів, одержана сироватка звичайно містить цитотоксини проти останніх в значно більшому титрі, ніж проти інших тканинних компонентів. Є способи, які дають можливість звільнитися від неспецифічних для даної сироватки цитотоксинів. Тому більш активні цитотоксичні сироватки з високою вибіркою дією можна одержати при імунізації не нативним антигеном, а після ультрацентрифугування і введення імунізованим тваринам окремих клітинних органодів (ядер, мітохондрій, мікросом) — специфічних елементів даного органу.

В даний час в лабораторії імунології Інституту геронтології АМН СРСР проводять дослідження для одержання і вивчення цитотоксичних сироваток у відношенні не до цільної тканини, а до окремих органодів клітини — мітохондрій, ядер, ураховуючи роль і значення кожного з них для життєдіяльності організму.

При вивченні сироваток проти мітохондрій різних тканин щурів було показано, що титр їх в реакції зв'язування комплементу вищий, ніж титр сироваток, одержаних проти цільних тканин тих самих органів (печінки, скелетного і серцевого м'язів). При цьому необхідно відзначити, що імунізація провадилась в обох випадках антигенами, які містять однакову кількість білка. Була показана органодна специфічність сироваток у відношенні до зазначених тканин.

В біологічному експерименті при випробуванні сироваток проти мітохондрій печінки з метою вивчити її активність і вплив на процес репаративної регенерації була показана ефективність її дії [6]; при

випробуванні сироваток про показана її ефективність при серцевого м'яза [7].

При вивченні біологічної печінки щурів різного віку виявлено, що досліджувані організми характеризувалися різною активністю незважаючи на вік. Більш активними виявлялися молоді тварини [5].

Способи цитотоксичної функції різних органів і фізіологічних методів впливу на організм.

Великий досвід, нагромаджений процесів за допомогою яких наскільки велика роль саморегуляції ефектів і в процесі вивчення питань і

Поряд з цим питання і підвищення опірності і реактивності.

Серед засобів, спрямованих на зміну, особливе місце займає

Тепер навряд чи будуть зміни організму, як цілого, з точки зору системи і зв'язаного з ним апарата, і що основна роль належить системі сполучної тканини. Запальний процес, в ній утворюється здатність до фагоцитозу, каційна смуга і сумки, її клітини служать субстратом гістогенезу, роль у проникності та абсорбції, тому можна при вивченні: центральну нервову систему, органи або, нарешті, на ефективність.

Морфологічні і функціональні супроводжуються участю в процесі адаптації дані про роль нервової регуляції функції сполучної тканини, залоз по-різному впливають на діяльність, то ослаблюючи запальний, стан волокнистих структур сполучної тканини, реакції фагоцитозу.

Можливість впливу специфічних підтверджується створенням сироваток про аутоантигени і аутоімунізація в організмі.

Виявилось, що зміни біологічного впливом різних несприятливих факторів перебудов їх антигенних властивостей викликати утворення антитіл до них з відповідним антигеном клітин і розвиток тієї чи іншої спостереження підтвердили уявлення інші клітини шляхом взаємодії.

випробуванні сироваток проти мітохондрій серцевого м'яза була також показана її ефективність при застосуванні в умовах ушкодження серцевого м'яза [7].

При вивченні біологічного впливу сироваток проти ядер клітин печінки щурів різного віку на репаративну регенерацію печінки було виявлено, що досліджувані сироватки характеризуються різною біологічною активністю незважаючи на те, що вони мали однакові титри антитіл. Більш активними виявились сироватки проти ядер клітин печінки молодих тварин [5].

Способи цитотоксичної стимуляції і цитотоксичного пригнічення функції різних органів і фізіологічних систем міцно увійшли в арсенал методів впливу на організм.

Великий досвід, нагромаджений, зокрема, при лікуванні інфекційних процесів за допомогою хіміотерапевтичних препаратів, показує, наскільки велика роль самого організму, його захисних реакцій в лікувальному ефекті і в процесі видужання.

Поряд з цим питання про застосування засобів, спрямованих на підвищення опірності і реактивності організму набуває ще більшої актуальності.

Серед засобів, спрямованих на посилення захисних реакцій організму, особливе місце займають цитотоксини і насамперед АЦС.

Тепер навряд чи будь-хто може сумніватись у тому, що реактивність організму, як цілого, зумовлена станом його центральної нервової системи і зв'язаного з нею її вегетативного відділу та ендокринного апарата, і що основна роль у здійсненні захисних реакцій належить системі сполучної тканини. Адже саме в цій системі розвивається запальний процес, в ній утворюються антитіла, її елементи проявляють здатність до фагоцитозу, з них утворюються інфільтрати, демаркаційна смуга і сумки, її клітинні утворення і міжклітинні структури служать субстратом гістогематичних бар'єрів, які відіграють певну роль у проникності та абсорбції отруйних речовин. Змінювати реактивність тому можна при впливі на різні ланки рефлекторного механізму: центральну нервову систему, її вегетативний відділ, ендокринні органи або, нарешті, на ефекторний апарат — систему сполучної тканини.

Морфологічні і функціональні зміни сполучної тканини незмінно супроводжуються участю в цих процесах і інших органів. Уже нагромаджені дані про роль нервової системи і ендокринних органів в регуляції функції сполучної тканини. Гормони гіпофіза і надниркових залоз по-різному впливають на реактивність сполучної тканини, то посилюючи, то ослаблюючи запальний процес, змінюючи проникність капілярів, стан волокнистих структур, проліферативні процеси в клітинах сполучної тканини, реакції фагоцитозу тощо.

Можливість впливу специфічних антитіл на відповідні клітини підтверджується створенням цілого нового розділу імунології: вченням про аутоантигени і аутоантитіла, які під їх впливом утворюються в організмі.

Виявилось, що зміни білків певних органів, які виникають під впливом різних несприятливих факторів, можуть призвести до таких перебудов їх антигенних властивостей, що вони проявляють здатність викликати утворення антитіл у власному організмі, а взаємодія останніх з відповідним антигеном (клітинами) викликає ушкодження цих клітин і розвиток тієї чи іншої форми «аутоімунopatології». Отже ці спостереження підтвердили уявлення про можливість впливу на ті чи інші клітини шляхом взаємодії їх білків (антигенів) з відповідними

антитілами — цитотоксинами ендogenous або екзогенного походження.

У вченні про цитотоксини можна намітити кілька етапів. Спочатку цитотоксичні сироватки застосовували лише в експерименті з метою морфологічного і функціонального ураження відповідних тканин.

Наступний етап, для розвитку якого так багато зробив О. О. Богомолець, пов'язаний з прагненням стимулюючими дозами цитотоксинів посилити ослаблену функцію тих чи інших органів і фізіологічних систем.

Останнім часом, про що було вказано вище, вчення про цитотоксини лягло в основу вивчення аутоімунних реакцій при найрізноманітніших захворюваннях організму.

З цього питання опубліковано чимало нових досліджень. У хворих з ураженням серця визначаються аутокардіоцитотоксини. Цитотоксини по відношенню до антигена, виділюваного з тканин аорти і великих судин людини, виявлені у багатьох хворих на атеросклероз і гіпертонічну хворобу. Аутоцитотоксини містяться в сироватці багатьох осіб при захворюваннях (особливо гострих) нирок. Аутоантитіла проти відповідного тканинного антигена виявлені при різних захворюваннях шлунка, кишечника (зокрема, при виразковому коліті), печінки та ін.

У осіб, яким багаторазово переливали кров, та у жінок, що народили багато дітей, визначались цитотоксичні антитіла до лейкоцитів. При цьому було показано, що цитотоксичні антитіла не ідентичні лейкоаглютинінам і що цитотоксичні антитіла до лімфоцитів відрізняються від цитотоксичних антитіл до гранулоцитів.

Ми тепер маємо лише можливість констатувати наявність у хворому організмі аутоцитотоксинів та їх патогенну дію. Треба шукати шляхів для знешкодження патогенних аутоцитотоксинів, оскільки багато ще неясного про специфічну цитотоксичну стимуляцію і блокаду функцій організму та зміну при цьому його реактивності.

І. І. Мечников [9] і О. О. Богомолець [1, 2] висловились за можливість утворення в організмі аутоцитотоксинів проти клітин, що атрофуються в результаті склеротичних явищ при розсмоктуванні власних клітин організму.

На думку О. О. Богомольця, аутоцитотоксини утворюються при фізіологічних процесах і він надавав їм значення аутокатализаторів.

Висловлюється припущення, що в нормальних умовах існують подавляючі субстанції, які в разі утворення аутоантитіл і, особливо, тоді, коли останні не утворюються в надлишку, подавляють зв'язування аутоантитіл на відповідних тканинах. Інакше кажучи, визнано існування «фізіологічних» аутоантитіл [4].

Вчення про цитотоксини та аутоцитотоксини витримало випробування часом і тепер набуло широкого розвитку і дістало практичного застосування при створенні експериментальних моделей та одержання стимулюючого ефекту (в залежності від умов досліду), а також в клініці при діагностиці різних захворювань, в основі яких лежить імунopatологічний процес.

Дані експериментальної імунopatології і клініки аутоімунних захворювань виявляють нові аспекти механізму цитотоксичного ушкодження тканин, зокрема, значення аутоцитотоксинів у патогенезі процесів аутоімунної природи.

Реактивність є виразом взаємодії організму з умовами навколишнього середовища, що постійно змінюються, і визначає здатність організму до відповіді на ці зрушення відповідними змінами життєдіяльності. Інакше кажучи, є такий стан організму, який зумовлює його здатність відповісти на вплив факторів зовнішнього середовища.

Реактивна готує внутрішнього середовища, органів і тканин.

При розгляді реактивності необхідно враховувати будову і функції різних структур, систем, окремих клітин.

Патологічна реактивність в основному інфекційного походження, стосується здатності до адаптації до змін середовища, потовиділення, фагоцитозу, частковий регенерації.

Найважливішим фактором реактивності є нервова діяльність, ендокринна система, ендокринні сполучні тканини.

Стан реактивності визначається обміном речовин, сформованою реакцією на новий фактор, як реакція і закінчення реакції, стосування цитотоксичності організму.

Аутоцитотоксини в клініці: в клініці можливі аутоімунні процеси, кожний для створення нових явищ пов'язаний з реактивністю.

Вчення І. І. Мечникова про цитотоксини, підтримане вченими, витримало застосування в експерименті.

1. Богомолець А. А.
2. Богомолець А. А.
3. Гордиенко А. А. М., 1965.
4. Грабар П. Бу
5. Зайченко А. П. 1967, IV, 108.
6. Король С. А., 1965, 2, 54.
7. Король С. А., С
8. Марчук П. Д. К., 1941, 329.
9. Мечников И. И.
10. Нейман И. М. — 1966, III, 5.
11. Поликар А., К
12. Сиротинин Н. — возрастной физио
13. Федоров Н. А. сывороток. М., Изд

Реактивна готовність і реакція організму визначаються станом внутрішнього середовища організму і діяльності його фізіологічних систем, органів і тканин.

При розгляді питань, пов'язаних з імунологічною реактивністю, необхідно враховувати роль сполучної тканини, головним чином її клітинних структур, оскільки функцію захисту здійснюють лімфоїдно-ретиккулярні клітини.

Патологічна реактивність виникає під впливом дії на організм в основному інфекційних факторів і характеризується зниженням пристосувальної здатності організму і під час хвороби відбувається посилення тих чи інших функцій. Прикладами можуть бути гарячка, задишка, потовиділення, підвищення кров'яного тиску та інші зміни. Іноді ці процеси мають захисно-фізіологічне значення (виробка антитіл, фагоцитоз, частково запалення і т. ін.).

Найважливішими факторами індивідуальної реактивності є типи вищої нервової діяльності, функціональні особливості вегетативної нервової системи, ендокринних залоз і інших органів і тканин, зокрема сполучної тканини.

Стан реактивності організму найтісніше пов'язаний з його харчуванням і обміном речовин. Роль і значення реактивності О. О. Богомолець сформулював так: «Порушення нормальної реактивності — основний фактор, який визначає можливість виникнення хвороби, її перебіг і закінчення». Звідси безпосередній висновок про доцільність застосування цитотоксинів, як фактора, що сприяє підвищенню реактивності організму.

Аутоцитотоксини досліджуються і вивчаються в двох основних аспектах: в клініці — для діагностики різних захворювань, в яких можливі аутоімунна природа і динаміка патологічного процесу, а також для створення експериментальних моделей захворювань, виникнення яких пов'язано з утворенням аутоантитіл.

Вчення І. І. Мечникова про клітинні отрути — цитотоксини і аутоцитотоксини, підтримане і описане в працях О. О. Богомолець та інших вчених, витримало випробування часом, і тепер цитотоксини широко застосовуються в експериментальній і клінічній медицині.

Література

1. Богомолец А. А. — Мед. биол. журнал, 1926, 3, 35.
2. Богомолец А. А. — Доклады АН СССР, 1939, 23, 1, 76.
3. Гордиенко А. Н. — Экспериментальная иммунопатология. Изд-во «Здоровье», М., 1965.
4. Грабар П., Буртен П. — Иммуноэлектрофоретический анализ, М., 1963.
5. Зайченко А. П. — Цитотоксины в современной медицине. Изд-во «Здоровье», К., 1967, IV, 108.
6. Король С. А., Радионов Г. А. — Патол. физиология и экспер. терапия, М., 1965, 2, 54.
7. Король С. А., Скуба Н. Д. — Материалы симпозиума «Проблема возрастной физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы», М., 1966, 79.
8. Марчук П. Д. — Труды конфер. «Физиол. система соединит. ткани», АН УССР, К., 1941, 329.
9. Мечников И. И. — Академ. собр. соч., М., 1956, 11, X, 200.
10. Нейман И. М. — Сб. Цитотоксины в современной медицине, Изд-во «Здоровье», 1966, III, 5.
11. Поликар А., Колле А. — Физиология нормальной и патологической соединительной ткани. Новосибирск, Изд-во «Наука», 1966.
12. Сиротинин Н. Н. — Труды Всесоюзного симпозиума по ведущим проблемам возрастной физиологии и биохимии. М., Изд-во «Медицина», 1966, 337.
13. Федоров Н. А. с соавт. — Экспер. материалы по исследованию цитотоксических сывороток. М., Изд-во «Медгиз», 1956.