

УДК 612.6.02

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ НЕСУМІСНОСТІ ТКАНИН¹

М. М. Сиротинін

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

Несумісність чужорідних тканин давно відома. Ще наприкінці минулого сторіччя, завдяки дослідженням Ерліха, вважали встановленим, що тільки чужорідний білок, будучи введеним в організм тварини, зумовлює утворення антитіл. Вперше в лабораторії І. І. Мечникова була показана можливість виникнення аутоантитіл. Це було сприятливо зустрінуто переважно російськими дослідниками. Водночас, авторитет Ерліха був настільки великим, що більшість зарубіжних дослідників скептично ставилась до цього нового напрямку. Лише після того, як Кавельт та співробітники (1945) переконливо довели утворення аутоантитіл до нирки, цей факт уже не викликав заперечень і спричинився до великої серії досліджень щодо найрізноманітніших тканин; він послужив для пояснення патогенезу багатьох захворювань.

Наступним етапом у розвитку вчення про імунологічну несумісність було одержання І. І. Мечниковим (1899) антилімфоцитарної сироватки, яка, за даними його учня Кантакузена, стимулювала гемопоєз, що згодом було підтверджено рядом авторів. І. І. Мечников намагався з допомогою цитотоксичних сироваток стимулювати «благородні» паренхіматозні елементи органів і пригнічувати «неблагородну» сполучну тканину; отже він прагнув боротися з передчасним старінням. Але на той час методика титрування цитотоксичних сироваток була недосконалою, в силу чого позитивних результатів не було одержано. О. О. Богомолец [1] ще в своїй дисертації відзначив стимуляцію функцій надниркових залоз під впливом специфічної цитотоксичної сироватки. Пізніше такого роду стимуляція була неодноразово застосована в його лабораторіях. Вона дістала широкого поширення при розробці О. О. Богомольцем вчення про фізіологічну систему сполучної тканини. Сироватка проти елементів фізіологічної системи сполучної тканини (АЦС) виготовлялась у виробничому масштабі і була застосована з лікувальною метою при різних захворюваннях [17].

Значно менше досліджень було проведено з блокадою фізіологічної системи сполучної тканини. Експерименти показали, що порівняно невеликі кількості АЦС при внутрішньому введенні викликали шок за типом зворотної анафілаксії [13]. Застосування АЦС з лікувальною метою в деяких випадках призводило до таких явищ навіть при порівняно невеликому дозуванні. Це побудило О. О. Богомольця поступово зменшувати лікувальні дози; про застосування АЦС для блокади фізіологічної системи сполучної тканини у людей не доводилось і думати, тим більше, що тоді трансплантація в таких масштабах, як тепер, не була поширена. Крім того, було встановлено, що у відторгненні трансплантата беруть участь, в основному, лімфоцити. Юдіна [18] відзначила збільшення кількості лімфоцитів при наростанні імунітету; згодом під її керівництвом були проведені досліді з лейколізинами. Проте, роль

¹ Дослідження з імунологічної несумісності виконані в Інституті експериментальної біології і патології, а також в Інституті клінічної фізіології, директором яких був О. О. Богомолец. Після його смерті ці інститути були реорганізовані в Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР (М. С.).

лімфатичної системи новлена пізніше

Порівняльно О. О. Богомольця несумісності. М. прямок, закладає імунологічної і Алергічна реакція несумісності (А.

Одержані да продукувати істичну реакцію. Ці видів тварин, ро дослідження підтогенетичного р

Аналогічні з розрізі, привели сь якуго видно плували ембріон і нирки мишей л шість тижнів пер ла, оскільки при вав парабіоз кур ку тканин; вони криття сильно пр викликало багат

О. О. Богомо дії переливання цього переливанн О. О. Богомольц О. О. Богомолец колоїдоклазичну

«1. В основі омолодження, ле

2. Ці явища інституту, пошир та елімінації їх із

3. Наслідком є посилення проц ня, підвищення

4. Застосуван ти переливання кров: а) надто г ципієнта; б) з ці для рівномірного лена субститууюч

Під керівницт ливання нормаль за 24 год до роз у 80% піддослідн ві явища феномен як звичайно, і ш Артюса знижуєт

² Богомолец го действия перелива 2—К-44

лімфатичної системи в імунологічній реактивності остаточно була встановлена пізніше за кордоном.

Порівняльно-імунологічні дослідження, проведені під керівництвом О. О. Богомольця, також мали відношення до проблеми імунологічної несумісності. М. М. Сиротинін та його співробітники, продовжуючи напрямом, закладений І. І. Мечниковим, показали становлення і розвиток імунологічної і алергічної реактивності як у філо-, так і в онтогенезі. Алергічна реактивність по-суті, охоплює також і явища імунологічної несумісності (А. Д. Адо, П. Медовар, М. М. Сиротинін).

Одержані дані вказують на те, що спочатку з'являється здатність продукувати істинні антитіла, а потім властивість давати пряму алергічну реакцію. Це вказувало й на можливість трансплантації у різних видів тварин, розташованих послідовно в еволюційному ряду. Дальші дослідження підтвердили це припущення. Те саме виявилось і щодо онтогенетичного розвитку.

Аналогічні зарубіжні дослідження, проведені в онтогенетичному розрізі, привели до відкриття феномена імунологічної талантантності, суть якого видно з викладеного нижче. Біллінгхем та ін. (1958) прищеплювали ембріонам вагігних мишей лінії А завись шматочків селезінки і нирки мишей лінії В. Після народження мишенятм віком чотири — шість тижнів пересажували шкіру від мишей лінії В, і вона приживалася, оскільки при цьому антитіла не виникали. М. Гашек (1953) здійснював парабіоз курячих ембріонів і робив розвинутим курчатам пересадку тканин; вони приживлялись без утворення антитіл. Це крупне відкриття сильно просуло вперед проблему імунологічної несумісності і викликало багато досліджень у цьому напрямку.

О. О. Богомолець протягом багатьох років вивчав суть лікувальної дії переливання крові — її також вважають тканиною, і на підставі цього переливання можна розглядати як пересадку тканини. До праць О. О. Богомольця трансфузію крові розглядали як замісну терапію. О. О. Богомолець, дотримуючись цієї точки зору, запропонував свою колоїдоклазичну теорію гемотрансфузії.

«1. В основі впливу трансфузії крові, що має характер стимуляції і омолодження, лежать явища клітинної колоїдоклазії.

2. Ці явища колоїдоклазії, як видно з праць співробітників нашого інституту, поширюються на більш старі міцели, сприяють осадженню та елімінації їх із крові та з клітин.

3. Наслідком очищення клітин від старих міцел, що блокують їх, є посилення процесів біохімічної регенерації в клітинах, їх омолодження, підвищення їх функцій.

4. Застосування гетерогенної крові або сироватки не може замінити переливання індивідуально сумісної крові, оскільки гетерогенна кров: а) надто грубо руйнівні діє на повноцінні міцели організму реципієнта; б) з цієї причини її не можна вводити у кількості, достатній для рівномірного впливу на всі клітинні елементи організму; в) позбавлена субститууючого впливу»².

Під керівництвом О. О. Богомольця Марчук [12] показав, що переливання нормальної свіжої крові, проведене сенсibilізованим свинкам за 24 год до розрішальної ін'єкції, усуває анафілактичний шок майже у 80% піддослідних тварин; під впливом переливання гомогенної крові явища феномена Артюса якщо й розвиваються, то не так інтенсивно, як звичайно, і швидше припиняються; при гетеротрансфузії феномен Артюса знижується майже у 50% піддослідних тварин. Переливання

² Богомолец А. А. — Коллоидоклазический шок как основание стимулирующего действия переливания крови. Избр. труды. К., 1958, III, 100.

цитратної крові сенсibilізованим собакам за 24 год до розрішальної ін'єкції антигену перешкоджає розвитку типового для анафілактичного шоку зниження артеріального тиску.

Мошкевич під керівництвом М. М. Сиротиніна у великій серії порівняльно-патологічних досліджень, проведених як на холоднокровних [14], так і на ссавцях [15], показала, що токсичність гетерогенної крові в основному не зумовлюється ні гемолізом, ні агрегаціями, ні гістаміном: вона може бути пов'язана як з плазмою, так і з форменими елементами. Мошкевич прийшла до висновку про велику роль білкової несумісності в патогенезі явищ, що виникають в результаті гетеротрансфузії. Вона показала, що така сумісність у вузьких межах слідує правилу філогенетичних взаємовідношень, тоді як у широких межах цього може не спостерігатися. Так, кров вовка і собаки, яка генетично споріднена вовку, може бути взаємно заміщена настільки, що після тотального переливання крові такі тварини продовжують жити протягом тривалого часу; з іншого боку, можна навести ряд прикладів легкої переносимості крові видів тварин, що далеко відстоять.

Такого роду дослідження допомагають підібрати чужорідну кров найбільш переносиму, зокрема людським організмом. Це слід використати для виготовлення кровозамінників, яке проводиться у нас без достатнього урахування цього фактора з розрахунком на пригнічення чужорідних антигенів в результаті хімічної обробки. Але нерідко це призводить до того, що частково залишаються ще білкові комплекси, які зумовлюють алергічні явища. Не менш важливі такого роду дослідження для гетеротрансплантації і тимчасового підключення окремих гетерогенних органів, як наприклад, печінка, легені, що провадиться в клініках під час тимчасового виключення власних органів хворого. У нас досі це здійснювалось часто на підставі анатомічних показників без урахування порівняльно-імунологічних даних.

Під керівництвом О. О. Богомольця проводились дослідження з типової трансплантації органів і тканин у порівняльно-патологічному аспекті. Колпаков [7] провадив гомотрансплантацію шкіри у ящірок та вузків з позитивними результатами. Йому також вдалося здійснити гетеротрансплантацію у ящірок з приживленням шкіри, яка не відторгалась протягом усього часу спостереження, що тривало десять місяців. Схильність до розсмоктування та зменшення кількості лусочок була відзначена лише на десятимісячному трансплантаті. Так само успішно провадив Є. В. Колпаков пересадку говади у ящірок. Приживлення яєчників, пересаджених на придаток сім'яника у самців, у його дослідженнях здійснювалось цілком успішно. Є. В. Колпаков прийшов до висновку, що невдалі досліди такого роду у його попередників, видимо, залежали від техніки операції; так негативні результати трансплантації у тритонів і риб, очевидно, пов'язані з тим, що ці тварини перебувають протягом тривалого часу у воді, що заважає загоєнню рани. Останнім часом М. М. Сиротинін і І. М. Редько проводили трансплантацію шкіри у мишей і також прийшли до висновку, що перебування цих тварин у воді перешкоджало приживленню трансплантата.

І. М. Іщенко у великій оглядовій статті [5] навів основні положення з гомотрансплантації. Його співробітник Кучеренко [9] показав, що у людини клітинам легень, серцевого м'яза, яєчника, надниркових залоз, простати, сперми тощо притаманні специфічні групові ознаки, ідентичні з виявленими Ландштейнером та ін. в еритроцитах людської крові різних груп. Іщенко [6] встановив, що трансплантат шкіри при пересадці від сірої домашньої миші білій лабораторній відторгається через шість — вісім діб; при трансплантації шкіри від білої миші іншій білій

миші — через 1 тис. років тканини з доп Після гомотрансплантації випадках у миші великих титра

О. О. Богомольця і блокада када з допомогою

Під його керівництвом када барвників навпаки, проти живлення пересадки плантат. Це ймовірно, дав, що серологічний реципієнт відторгання стінок

Слід відзначити, що здебільшого за наявності численних антитіл у відторгненні антитіл; він відзначає раніше, ніж починається й до того, як вони були добу

Війна перешкодила Інституту підготувати після реєстрації ділі експериментальні війною це легко вдавалося І. М. Іщенко перший в СРСР рації з трансплантації в основному нервової системи

Праці того часу реімплантацію стіни стегна і випилювання з статевих втулок і Кучеренко, в кінцівці, заживає Через три-чотири тижні ла відновлюватимуться — рухова

Кореневські баки на шию з утворенням денервуваний більший концевий вила в таких випадках в судинах капілярів і компенсаторного склероз

миші — через 11—15 днів. При блокаді фізіологічної системи сполучної тканини з допомогою АЦС життя трансплантата триває 26—44 дні. Після гомотрансплантації шкіри, яечка, нирки у кроликів та в деяких випадках у мишей виникали комплементзв'язуючі антитіла, але не у великих титрах.

О. О. Богомолець [2] у статті про специфічну цитотоксичну стимуляцію і блокаду клітинних функцій тканин і органів відзначав, що блокада з допомогою АЦС сприяє росту і приживленню трансплантатів.

Під його керівництвом Олег О. Богомолець [3] встановив, що блокада барвником не тільки не сприяє приживленню трансплантатів, а навпаки, протидіє йому. Він вважав основною причиною невдачі приживлення пересадженої тканини те, що судини не врастають у трансплантат. Це й призводить до його вмертвіння. Олег О. Богомолець гадав, що серологічна і взагалі біохімічна несумісність органів донора і реципієнта відіграє меншу роль ніж відсутність повного і міцного зростання стінок судин, внаслідок їх взаємного негативного цитотропізму.

Слід відзначити, що блокада барвником звичайно погано вдається, здебільшого замість блокади відбувається стимуляція, чим, видимо, й пояснюються негативні дані Олега О. Богомольця. Наступні дослідження численних авторів підтвердили велике значення імунологічної несумісності у відторгненні пересадженої тканини. Кучеренко [10] показав виникнення антитіл після пересадки шкіри ембріона дорослим кроликам; він відзначив, що вмирання пересадженої ембріональної шкіри настає раніше, ніж при пересадці тканини дорослої тварини. Це відноситься й до трансплантата, пересадженого на тіло матері, у якій ембріони були добуті шляхом кесарського розтину.

Війна перервала дослідження з трансплантації органів і тканин в Інституті під керівництвом О. О. Богомольця. Вони були відновлені після реєвакуації інституту до Києва і провадились в основному у відділі експериментальної хірургії. Питання трансплантації, видимо, були навіяні війною і зводились передусім до пересадки кінцівок; технічно це легко вдавалося здійснити на собаках.

І. М. Іщенко передав керівництво відділом Ю. Ю. Вороному, який перший в СРСР здійснив пересадку нирки у собаки [4]. Кількість операцій з трансплантації значно збільшилась, але інтереси були направлені в основному не на імунологічну несумісність, а на трофічний вплив нервової системи.

Праці того періоду віддали данину часу. Левчук [11] здійснював реімплантацію кінцівок у собак з перепилюванням кісток у середній частині стегна і без перепилювання. Стегнову кістку після попереднього випилювання з неї шматка довжиною 1—1,5 см сполучали з допомогою сталевий втулки; нерви, судини і м'язи зшивали. Левчук, так само як і Кучеренко, відзначив, що рани, штучно відтворені на пересадженій кінцівці, заживляли значно швидше, ніж на протилежній — здоровій. Через три-чотири місяці після операції в реімплантованій лапі починала відновлюватись тактильна і больова чутливість, через п'ять-шість місяців — рухова функція.

Кореневський та ін. [8] провадили аутотрансплантацію нирки у собаки на шию за методом Вороного. Вони відзначили, що така нирка в умовах денервації виділяє індиго-кармін дещо слабкіше, а глюкозу в більшій концентрації, ніж інтактна нирка. Шведкова-Роше (1956) виявила в таких пересаджених нирках цілий ряд патоморфологічних змін в судинах капсул і клубочків; з боку каналців відзначені явища атрофії і компенсаторного розширення; в судинах мали місце явища початкового склерозу. Кореневський, Левчук і Шведкова-Роше [8] пов'язали

ці зміни з різкими порушеннями трофіки і гемодинаміки, що виникали в результаті «денервації» органа. В інституті ім. О. О. Богомольця були проведені й інші дослідження, пов'язані з трансплантацією, в яких провідного значення надавали трофічній ролі нервової системи. Звичайно, такі праці супроводжувались цитатами і посиланнями на І. П. Павлова, А. Д. Сперанського, К. М. Бикова. Проте тепер відомо, що людині можна пересаджувати нирку трупа так само успішно, як і щойно взяту від здорового донора. Наведені праці лише відвернули дослідження з трансплантації від раніше накресленого в Інституті ім. О. О. Богомольця шляху.

Реорганізація Інституту експериментальної біології і патології та Інституту клінічної фізіології після смерті О. О. Богомольця в Інститут фізіології АН УРСР надовго припинили дослідження з трансплантації. Питання про необхідність вивчення проблем імунологічної несумісності було порушено у зв'язку з приїздом З. Трка, який очолював цю проблему у Всесвітній Організації Охорони Здоров'я. Він повідомив зведені дані про трансплантацію, переважно нирки і при цьому спинився на питаннях, які вимагають найскорішого розв'язання (наприклад, у деяких випадках трупна нирка приживає краще, ніж щойно виділена з організму). Для розв'язання цих питань необхідні великі комплексні дослідження вчених багатьох країн, зокрема патофізіологів-імунологів з широким біологічним профілем. Проте того часу наші перші спільні спроби організувати на Україні подібні дослідження не були сприятливо зустрінуті. Але після успішних операцій Дж. Бернарда по пересадці серця людині МОЗ УРСР запропонувало АН УРСР провадити спільні дослідження з проблеми імунологічної несумісності.

Викладений нами план таких досліджень і накреслені заходи були сприятливо зустрінуті на засіданні Бюро Відділу фізіології АН СРСР. Так були відновлені дослідження з цієї проблеми в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця. За планом вони мали здійснюватися в контакті з іншими науково-дослідними закладами, зокрема з лабораторією М. Т. Гулого, який очолює проблемну комісію з молекулярної біології.

В Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця, згідно з наведеним планом було розпочате виготовлення антилімфоцитарної сироватки (АЛС). Вона була одержана у вигляді імуногаммаглобулінів, і її застосовували в опіковому центрі при пересадці шкіри, а також у Київському інституті гематології і переливання крові для лікування лейкозів (В. Т. Антоненко, А. Ф. Романова, Т. Ф. Бабенко) з позитивними результатами. О. М. Красюк в дослідах на тваринах встановив, що лікувальна дія АЛС посилюється в умовах високогірної гіпоксії і адаптації до неї.

Під керівництвом М. М. Сиротиніна і В. Т. Антоненка АЛС була очищена до 7S (гамма G) але з великими втратами. При застосуванні специфічної АЛС і фітогемаглютинінів, одержаних в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, І. М. Редько вдалося пересадити шкіру байбакам з приживленням протягом п'яти місяців. Вона так само пересадила байбакам щурячу карциному Герена з наступною трансплантацією в одну легеню, в якій пухлина почала швидко розвиватися. М. С. Пилипчук видаляв такі уражені раком легені і трансплантував замість них легені від нормальних байбаків; максимальний строк приживлення становив 2,5 місяця; проте тварина загинула від випадкової причини (непрохідність кишечника).

Ці перші відновлені дослідження в галузі імунологічної несумісності і трансплантації показують, що шлях, накреслений у цьому напрямку О. О. Богомольцем майже 40 років тому, цілком виправдав себе.

1. Богомолец
2. Богомолец
3. Богомолец
4. Вороной Ю
5. Іщенко І. М.
6. Іщенко І. М.
7. Колпаков
8. Коренев
9. Кучеренко
10. Кучеренко
11. Левчук Г. А.
12. Марчук П.
13. Моргун Е. І.
14. Мошквич
15. Мошквич
16. Сиротини
17. Физиол. систе
18. Юдіна Н. Д.

INVESTIGATION

Department of

After a long
plantation were re
effect of antilymp
of tissues was dep
piece of skin was
which transformed
tumour was remov
(N. S. Pilipchuk,
half months when

ALS for a r
amount in a form
tients gave positive

Література

1. Богомолец А. А.—(1909) Избр. труды, К., 1956, I, 61.
2. Богомолец О. О.—Мед. журн. Всеукр. АН, 1935, IV, 3-4, 447.
3. Богомолец Олег О.—Мед. журн. Всеукр. АН, 1935, V, 1, 137.
4. Вороной Ю. Ю.—Новый хирург. архив, 1931, 23, 1-2, 200; В сб.: Труды Всеукр. ин-та неотлож. хир. и перелив. крови, Днепропетровск, 1934, I, 221.
5. Іщенко І. М.—Мед. журн. Всеукр. АН, 1934, IV, 1, 59.
6. Іщенко І. М.—Мед. журн. Всеукр. АН, 1935, IV, 3-4, 571.
7. Колпаков Є. В.—Мед. журн. Всеукр. АН, 1934, IV, 1, 153.
8. Кореневский Л. И., Левчук Г. А., Шведкова-Роше Т. С.—Врач. дело, 1956, 3, 277.
9. Кучеренко Ю. Г.—Мед. журн. Всеукр. АН, 1934, IV, 1, 80.
10. Кучеренко Ю. Г.—Мед. журн. АН УРСР, 1936, VI, 1, 101.
11. Левчук Г. А.—Врач. дело, 1954, 10, 909.
12. Марчук П. Д.—Про десенсибілізуючу дію ізогемотрансфузії. Вид-во АН УРСР, К., 1941.
13. Моргун Е. Г.—Архив патол., 1952, 3, 52.
14. Мошкевич Л. С.—В кн.: Шок. Изд-во АН УССР, К., 1938, 199.
15. Мошкевич Л. С.—Мед. журн. АН УРСР, 1940, IX, 4, 1343.
16. Сиротинин Н. Н.—Эволюция иммунитета. Руководство по микробиол., клинике и эпидемиол. инфекц. болезней, М., «Медицина», 1964, III, 274.
17. Физиол. система соединит. ткани. Труды конфер., К., 1-4 декабря 1940, К., Изд-во АН УССР, 1941.
18. Юдіна Н. Д.—Мед. журн. АН УРСР, 1947, XVI, 187.

INVESTIGATION ON IMMUNOLOGICAL INCOMPATIBILITY OF TISSUES

N. N. Sirotnin

*Department of Hypoxia States, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

After a long interval the researches on immunological incompatibility and transplantation were renewed at the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology. Under the effect of antilymphocytic serum (ALS) and phytohaemagglutinines the incompatibility of tissues was depressed in the steppe marmots to such a degree that the transplanted piece of skin was not torn away for 5 months, the Heren rat's carcinoma reimplanted which transformed into the virulent strain (I. M. Redko). A lung, affected with this tumour was removed and instead of it the lung from a sound marmot was transplanted (N. S. Pilipchuk, I. M. Redko). The maximum time for reimplantation was two and a half months when introducing marmot ALS and phytomaemagglutinines.

ALS for a man is prepared in a form of immunogammaglobulins and a small amount in a form of gamma G (7S). Introduction of this preparation to leucosis patients gave positive results, however their number is yet small.