УДК 612.017

АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

В. А. Адо

Кафедра патологічної фізіології Університету дружби народів, Москва

Розвиток аутоагресивного процесу пов'язаний з появою в організмі так званих антигенів з власних тканин організму, які стають чужорідними для нього. З'являються спеціальні аутоантитіла, серед яких є й аутоантитіла агресивної дії, функція яких полягає в ураженні клітин і тканин організму, який сам їх і синтезував.

Аутоантитіла проти недоступних антигенів

Антиген називається недоступним в тому випадку, якщо він розташований всередині органа, який віддалений від кровоносних судин, або розташований в цитоплазмі клітин і не стикається з антитілоутворювальними клітинами. Близько 30 років тому було встановлено, що стимулювати аутоантитілоутворення проти таких аутоантигенів в організмі нескладно. У 1928 р. було встановлено [50], що у фізіологічних умовах аутоантитіла не утворюються у відповідь на появу антигенного матеріалу в крові, того ж часу була виявлена можливість появи в крові аутоантитіл при дії інших антигенів. У сироватці крові були виявлені [98] деякі органоспецифічні антигени і одразу було висловлене припущення про можливість формування проти них специфічних аутоантитіл. В літературі відзначено [29], що присутність «недоступних» антигенів у сироватці крові не включає імунологічного механізму «саморозпізнавання» (власних антигенів), вони сприймаються системою імунологічної пам'яті організму як чужорідні антигени,— тому проти них і починають вироблятися антитіла (аутоантитіла) [1, 17, 21].

Органоспецифічні аутоантитіла в експерименті. Ще в 1903 р. були вперше опубліковані праці з серології кришталика. Автор імунізував кроликів антигеном, одержаним з кришталика бика. У відповідь на це кролики виробляли антитіла, здатні реагувати з антигенним матеріалом тварин інших видів. Ця обставина дуже зацікавила автора, який прийшов до такого висновку: кришталики ссавців, птиць і амфібій мають сильні антигени. Кроляча сироватка проти антигенного матеріалу кришталика бика реагувала з антигенами кришталика самого кролика, який виробив цю сироватку. Отже, описані антитіла необхідно класифікувати як аутоантитіла, які реагували з антигенами тканин самого хазяїна (кришталика). Отже, описана гетероімунізація викликала процес вироблення організмом антитіл, які можна віднести до гетеро- і аутоантитіл.

Внутрівенне введення кроликам суспензії мозку бика викликало утворення у них так званих органоспецифічних антитіл, які вибірково реагували з різними антигенами мозку [28, 98].

Гаптени були визначені [59] як сполуки, за своєю молекулярною вагою надто невеликі для того, щоб викликати в організмі утворення антитіл; водночас вони достатньо великі для того, щоб вступити в реакцію з відповідними їх антитілами *in vitro*. Якщо гаптени вводити разом з білковими антитілами (будь-яких інших видів тварин) в організм, то такі гаптени стають самі антигенами і можуть стимулювати процес вироблення антитіл в організмі: так звана «комбінована імунізація» [80]. Білковий антиген, який вводять разом з гаптеном, стали називати «білконосієм» (*«Schlepper»*). Зрозуміло, що в цьому випадку антитіла утворюються як проти гаптенової частини такого компаунда (комплексної сполуки), так і проти білкової. При імунізації кроликів ліпідами, екстрагованими з різних органів кроликів, як білок-носій була використана нормальна свиняча сироватка [80]. Така імунізація викликала у цих тварин вироблення антитіл, які реагували потім майже з усіма ліпоїдними гаптенами вассерманівського типу, екстрагованими з різних органів тварин різних видів, та з органів самого «хазяїна».

Якщо кроликів імунізували компаундом: антигенна субстанція мозкової тканини бика + гаптен (ліпід, екстрагований з внутрішніх органів), то антитіла синтезу-

вались як проти білка-носія, так і проти гаптену; якщо ж як білок-носій була використана аналогічна гомогенна (аутогенна) тканина антигенної структури мозку теж кролика, а як гаптен — будь-який ліпід, то процес вироблення антитіл не розвивався.

Усі спроби пояснити природжену імунологічну «слабкість» усіх «недоступних» аутоантигенів невеликою молекулярною вагою не витримують критики. Таке пояснення їх імунологічної «немочі» застосовно до антигену Вассермана та до ліпідного антигену мозкової тканини. Антигени ж кришталика і деякі інші антигени мозкової тканини (крім специфічних ліпідів) не викликають процесу вироблення організмом антитіл при ізо- і аутоімунізації. Утворення аутоантитіл значно прискорювалось введенням ад'ювантів, виготовлених з тестикул [43], з паренхіми щитовидної залози [99], тканини кришталика [47], надниркових залоз [99]. Деякі ад'юванти містять мікроорганізми (або продукти їх життєдіяльності), причому принцип їх дії грунтується, видимо, на їх гетерогенній природі. Ізогенна імунізація кроликів еритроцитами [56], сироватковим гамма-глобуліном [38, 39, 71], антигенним екстрактом паренхіми підшлункової залози [79] викликала утворення тільки ізогенних типів антитіл: антисироватки реагували з відповідними антигенними структурами, одержаними з тканин тільки інших кроликів, але не з тканин організму «хазяїна». Це явище можна пояснити тим фактом, що групові ізоантитіла еритроцитів крові кролика *G* і *g* сильніше власних аутоантигенів; те саме і щодо сироваткових групових ізоантигенів (алотипів), активність яких різко підвищується після імунізації тварин сироватковим гамма-глобуліном або ізоантигенами підшлункової залози [13].

Роль аутоантитіл у розвитку аутоімунних захворювань у людини. Продукування організмом вассерманівських антитіл деякі імунологи пояснюють впливом на організм збудника *Treponema pallidum*, який має спільні детермінантні групи з органними антитілами — ліпідами хворого-сифілітика [40, 65]. У цьому випадку феномен появи специфічних антитіл в механізмі розвитку реакції Вассермана пояснюється гетерогенним впливом на організм. Але існує також й інша точка зору, що пояснює це явище інакше: ще в 1908 р. було висловлене припущення [95], що утворення антитіл в аналізованому випадку є результатом чисто аутоантигенного впливу на організм; цими аутоантигенами є ліпіди різних органів і тканин, які починають проявляти свої аутоагресивні властивості тільки після контакту з специфічним збудником і розвитком власне патологічного процесу. Було показано [77, 99], що сироватка хворих на хронічні форми тиреоїдиту дуже часто включає антитіла, які легко вступають в реакцію з антигенним матеріалом паренхіми самої щитовидної залози. Пізніше було встановлено, що такі сильні антигенні особливості властиві тиреоглобуліну [83, 99]; при дослідженні антигенних властивостей цього білка переконливо доведено, що не всі його фрагменти мають однакову антигенну силу.

У 1967 р. у сироватці хворих на хронічний неспецифічний тиреоїдит були виявлені спеціальні аутоантитіла другого порядку, які мали спорідненість тільки до антигенного матеріалу цитоплазми клітинної паренхіми.

Щодо реакції Вассермана, доцільно послатися на гіпотезу [80] про те, що *Treponema pallidum* може виконувати функцію білка-носія в патогенезі захворювання, стимулюючи і зумовлюючи появу антигенних властивостей аутоантигенних (власних) ліпідів різних органів і тканин хворого на сифіліс. Цю гіпотезу можна пов'язати з припущенням Вейла та ін. [95], і на неї не можна не звертати уваги. Залишається припустити, що таких комбінацій антигенних структур тканин білків і мікробних поліпептидів може бути набагато більше, ніж встановлено. Логічно припустити, що коли розвивається аутоімунний патологічний процес (захворювання), то, природно, мікробний антиген відіграє найімовірніше роль білка-носія (*carier*).

Природні аутоантитіла. Виявлені також і так звані природні антитіла проти недоступних аутоантигенів. Це, насамперед, *Т*-аутоантитіла, які дуже часто відзначаються майже у всіх дорослих здорових людей; механізм їх утворення ще не з'ясований [44, 88]. Ці природні аутоантитіла *Т* аглютинують еритроцити всіх здорових людей у тому випадку, якщо ці еритроцити заздалегідь піддавати спеціальній обробці продуктами метаболізму деяких бактерій. Гадають, що відповідний цим аутоантитілам антиген з'являється в результаті обробки бактеріальними ферментами клітинних мембран.

Оцінка ступеня патогенності аутоімунних конфліктів в результаті утворення аутоантитіл до недоступних антигенів. При виникненні у людини будь-якої інфекції її еритроцити *in vivo* можуть виявитися ураженими бактеріальними токсинами і ферментами. Ці уражені еритроцити згодом аглютинуються з допомогою природних аглютинуючих аутоантитіл типу *Т* [75] — виникає патологія. Експерименти з органоспецифічності антигенного матеріалу мозкової тканини відкривають широкі можливості для досліджень в галузі вивчення аутоімунних захворювань центральної нервової системи людини [1, 81]. Алергічний енцефаломієліт [54, 57, 67] відтворювали імунізацією морських свинок суспензіями мозкового антигенного матеріалу на провіднику Фрейнда (суміш мінерального масла, емульгатора і продуктів життєдіяльності деяких бактерій). У 1967 р. було показано [93], що коли морських свинок з експериментальним енцефаломієлітом імунізувати антигенами мозкової тканини, то у відповідь вони утворюють статус гіперчутливості

уповільненого типу. В 1960 р. в експерименті у щурів був відтворений енцефаломієліт введенням їм клітин лімфатичних вузлів заздалегідь активно імунізованих щурів. Адо [1] описав «проміжні» аутоантитіла, які утворюються з тканини вірусу і мозку та є новим білковим комплексом, на який організм починає виробляти аутоантитіла, що відіграють досить істотну роль у патогенезі енцефаломієлітів та деяких демієлінізуючих процесів. Ці «проміжні» ендоалергени називають також «новими», «вірус-індукованими», «інтермедіарними», «розчинними» тощо. З'являються відомості про те, що аутоантигени, подібні «проміжним» відіграють досить важливу роль також і при деяких інших захворюваннях.

У 1955 р. [43] був відтворений експериментальний асперматогенез у морських свинок, при імунізації їх сперматозоїдами самців морських свинок або тестикулярними суспензіями на провіднику Фрейнда. У імунізованих тварин розвивалась дегенерація тестикулярного шару із зникненням гермінативних клітин. Ці праці нагадують добре відомі дослідження нашого російського вченого І. І. Мечникова [12] про цитотоксини, що дістали згодом дальшого розвитку. Так, його припущення про видоспецифічність і органоспецифічність дії цитотоксинів дістало своє підтвердження в працях з асперматогенезу; наприклад, було встановлено, що тільки ізо- і аутоімунізація викликає у морських свинок асперматогенез; при гетероімунізації асперматогенез не виникав. Виявлено, що ця патологія виникає тільки при імунізації тварин на повному провіднику Фрейнда [21].

Прикладом аутоімунного захворювання може служити і експериментальний тиреоїдит [99]. У людини це захворювання позначають як «ідіопатичний тиреоїдит» (хвороба Хашимото). Гострий тиреоїдит відтворений в експерименті імунізацією кроликів, морських свинок і собак тиреоглобуліном на провідниках Фрейнда. Була застосована також аутоімунізація: вирізали (однобічно) праву або ліву долю щитовидної залози, виготовляли антиген, який і був використаний згодом для аутоімунізації. В останньому випадку ефективність препарату виявлялась значно вищою.

У 1961 р. з'явилось повідомлення про відтворення експериментального аутоімунного тиреоїдиту у здорових морських свинок введенням клітин з лімфатичних вузлів уже імунізованих тварин. У цьому випадку успішна «засвоюваність» організмом-реципієнтом імунологічно компетентних клітин хворого донора приводила до розвитку у реципієнта відповідного захворювання. Одержана така гіперчутливість уповільненого типу (за аналогією з реакціями пасивного переносу) стала називатися «прийомно-набутою імунізацією» [26].

Опубліковано цілий ряд праць [55], в яких поясняли розвиток статусу уповільненої гіперчутливості появою гуморальних антитіл. Ці антитіла виявлені в дуже невеликих титрах, але мали дуже високу активність [2]. Для прояву цієї активності необхідні набагато більші концентрації цих антитіл у сироватці, причому, процес синтезу таких антитіл має відбуватися неперервно. Тому, гадають автори [55], стан уповільненої гіперчутливості не можна передати пасивно з такою сироваткою крові. Це можна здійснити тільки введенням імунокомпетентних клітин хворого організму здоровому, які «вживаються» в нього з наступним розвитком процесу «набутої гіперчутливості».

Вертаючись повторно до реакції Вассермана у сифілітиків, можна трактувати різні стадії захворювання у них з точки зору аутоімунопатології. Так, було висловлене припущення [86], що антиліпідні аутоантитіла можуть сполучатися з власними ліпідами тканин головного і спинного мозку хворого з наступним розвитком уражень, типових для сифілітичного ураження центральної нервової системи.

Аутоантитіла проти доступних антигенів

Доступними антигенами називають ті, які можуть легко входити в контакт з будь-якими клітинами, що формують антитіла, та які легко можуть бути досягнуті будь-якими антитілами.

Недоступні антитіла. Ще у 1902 р. [59] були описані природні антитіла, які з'явились у сироватці людей і тварин при низькій температурі — 0° С. Ці антитіла аглютинували еритроцити тварин у межах виду, а також власні еритроцити «хазяїна». Присутність таких холодових гемаглютинінів не залежала від наявності в крові природних антитіл проти групових еритроцитарних антигенів (анти-*А* і анти-*В* ізоантитіла), які також описані в літературі [59]. Показано [33, 65], що більшість людей може виробляти гемаглютинуючі антитіла, які склеюють еритроцити більшості людей взагалі і в тому числі еритроцити самого «хазяїна». Ці аглютиніни були вперше виявлені не в сироватці крові, а в тканинній рідині пухиря, викликаного чуханням шкіри. Аглютинація еритроцитів груп крові 0 і A_2 відбувалась більш виражено, ніж еритроцитів інших груп, що свідчило про спільну анти-0 специфічність їх дії. Згодом було встановлено, що холодові (теплі) гемаглютиніни і антитіла, виявлені в шкірному пухирі, мають спільну природу. Холодові аутоантитіла здатні аглютинувати еритроцити людини в кровоносному руслі при низькій температурі тіла і навколишнього середовища; теплові аутоантитіла, сполучаючись з еритроцитами при нормаль-

ній і високій температурі тіла і навколишнього середовища, не проникають у кров'яне русло, і їх можна виявити тому тільки в тканинній рідині шкірного пухиря. Ці аутоантитіла (холодові і теплі) називаються «недоступними», оскільки в нормі еритроцити захищені від їх хвороботворного впливу: так, холодові аутоантитіла неактивні при температурі 37° С; досі не з'ясовано, чому теплові аутоантитіла, виявлені в тканинній рідині шкірного пухиря, не з'являються в кровоносному руслі [1].

Антитіла проти змінених аутоантигенів. Останнім часом з'явилась гіпотеза, яка свідчить про те, що реакції антиген + антитіло, які розвиваються *in vivo*, можуть стимулюватися ураженими (зміненими) патологічним процесом тканинами, які становлять аутогенний антигенний матеріал. Було показано, що антитіла, розташовані на поверхні молекули антигену, зазнають фізико-хімічних змін, після чого вони самі набувають антигенних властивостей [76]. Доведено [65], що сироватка крові приблизно 0,5% усіх людей (як хворих на різні захворювання, так і здорових) містить особливий фактор (білкової природи) — так звані «анти-антитіла»; ці анти-антитіла аглютинують еритроцити людини, імунізованої неповними анти-резус-фактор антитілами (так само, як і деякими іншими). Цей фактор реагував тільки з білковою частиною комплексу антиген+антитіло, яка належить до антитіл, але не вступав у реакцію ні з нормальною, ні з імунізованою людською сироваткою, ні навіть з очищеною гамма-глобуліновою фракцією сироватки людини. Чим же пояснити появу в крові цього фактора? Деякі гадають [22, 23, 68, 78, 91], що поява в крові такого фактора, як «анти-антитіла», зумовлена стимулюючим аутоантигенним впливом детермінантних груп комплексів антиген + антитіло виниклих раніше імунних конфліктів. При вивченні ролі комплементу в процесі утворення комплексу антиген + антитіло [32] було зроблено висновок про те, що адсорбція комплементу на поверхні комплексу антиген + антитіло створює немов ще один, новий антиген: (антиген + антитіло комплекс) + комплемент, що стимулює вироблення в організмі нових антитіл (аутоантитіл): «імуно-конглютинінів», які можна виявити спеціальним, так званим конглютинаційним тестом [87, 94]. Одержані високі титри імуно-конглютинінів у сироватці морських свинок, імунізованих комплексами антиген + антитіло. Імуно-конглютинін з'являється і в сироватці одужуючих від інфекційних захворювань.

Деякі гадають [1, 6, 7, 13, 21], що такі аутоантитіла, як імуно-конглютиніни відіграють чисто фізіологічну роль, допомагаючи організму «очищатися» (звільнятися) від патологічних комплексів антиген + антитіло.

Цілком можливо, що деякі аутоантитіла, які виникають під впливом тих чи інших патологічних умов, спрямовують свій вплив проти патологічно змінених ауто-антигенів з метою очищення організму від них. Так наприклад, так званий ревматоїдний фактор, характерний для ревматоїдного артриту [11, 15, 46, 58, 92, 100], має всі ознаки антитіл, спрямованих проти кролячого і людського гамма-глобуліну. Гадають, що в цілому ревматичний фактор складається з двох типів антитіл, один з яких спрямований проти кролячого, а другий — проти людського гамма-глобуліну. Показано [14, 15], що сироватка білих хворих-ревматиків містить особливий «груповий сироватковий фактор» (гамма-глобуліновий ізоантиген), який був виявлений також у 27% із загальної кількості обслідуваних хворих-негрів; але цей же фактор взагалі відсутній у осіб кавказького походження. Є дані про те [46], що сироватковий груповий фактор не відповідав повністю власному гамма-глобуліну хворого на ревматизм і відрізнявся також за груповою сироватковою специфічністю від інших індивідуумів.

У 1962 р. Мілгром та ін. [65] імунізували кроликів власним гамма-глобуліном, заздалегідь обробленим сульфатом амонію (на повному провіднику Фрейнда). Другу групу кроликів імунізували іншими сироватковими білками (власними), осадженими заздалегідь лужними солями алюмінію. Обидві групи кроликів виробляли антитіла, які легко вступали в реакцію з гамма-глобулінами інших видів тварин і людини; з власним (кролячим) гамма-глобуліном вони зовсім не реагували, або дуже рідко «узнавали» свій споріднений антиген. Видимо, попередня обробка кролячого гамма-глобуліну солями алюмінію трансформувала цей білок таким чином, що він став більше підходити за своєю будовою до гамма-глобулінів людини. Міллер [66] імунізував морських свинок їх власним гамма-глобуліном, заздалегідь денатурованим (на повному провіднику Фрейнда). Імунні відповіді реєструвались згодом шкірними тестами. Нативний гамма-глобулін контрольної групи морських свинок, а також гамма-глобулін інших інтактних морських свинок не давав ніяких контактних шкірно-алергічних реакцій; вони виникали тільки при тестуванні дослідних груп морських свинок таким самим денатурованим гамма-глобуліном як морських свинок, так і деяких інших тварин [2]. Отже, аутогенний гамма-глобулін, трансформований так чи інакше, стає аутоантигеном, який набуває водночас властивостей і чужорідного антигену. З цієї точки зору можна пояснити дію ревматоїдного фактора: видимо, це трансформований гамма-глобулін, який набув властивостей гетеро- і ізоантитіл, утворення яких зумовлювалось наявністю змінених аутоантигенів. Показано [42], що ревматоїдний фактор *in vivo* часто сполучається з власним гамма-глобуліном хворого-ревматика. Хоч сам по собі факт формування комплексів антиген-антитіло в організмі разом з гамма-глобуліном може безперечно викликати ті чи інші патологічні роз-

лади, проте все, що відомо тепер про ревматоїдний фактор, свідчить проти участі його в механізмах саме патологічних уражень при ревматизмі. Наприклад, діти, які хворіють на ревматоїдний артрит, зрідка формують ревматоїдний фактор [15]. Хворі на гамма-глобулінемію також не утворюють цього фактора, проте вони схильні до захворювань типу ревматоїдного артриту [45]. Більш того, переливання крові хворих, яка містить ревматоїдний фактор, цілком здоровим добровольцям, не викликало ніяких патологічних розладів [92].

Проте, деякі праці свідчать про те, що в ряді випадків розвитку клітинних імунних реакцій ревматоїдний фактор, мічений флуоресцентними барвниками, поглинався плазматичними клітинами синовіальних оболонок і підшкірних ревматичних вузликів, що свідчить про їх участь у клітинних ауто-імуно-патологічних процесах [15, 63].

Описано [61] кілька хворих на системний червоний вовчак і гепатит, сироватка яких дуже чітко реагувала з антигенними екстрактами з внутрішніх людських органів. Проте, спектр цих реакцій обмежувався антигенним матеріалом інших людей; якщо ж брали аутогенний (антигенний) матеріал — результати були негативними. Ці дослідники намагались пояснити такий факт можливістю формування в організмі як ауто-, так і ізоантитіл, що немов аутоантитіла поступово знижувались *in vivo* їх сполуками з аутоантитілами, тоді як ізоантигени залишались вільними.

Аутоантитіла, що формуються при аутоімунних захворюваннях внаслідок «імунологічного паралічу». Для ілюстрації можна взяти два аутоімунних захворювання даного типу: набуту гемолітичну анемію і системний червоний вовчак (*Lupus erythematosus*).

Перші повідомлення про принципіальну можливість появи в крові патологічного сироваткового фактора належать до 1904—1905 рр. [37]. Дуже часто цей синдром виникав у хворих на сифіліс, але як було встановлено пізніше, це був двохфазний гемолізин, і жодного відношення до реакції Вассермана він не мав [62, 65]. Ще у 1908 р. [31, 97] були виявлені ауто-антитілоподібні фактори в сироватці хворих на набуту гемолітичну анемію, ці фактори були агресивними щодо власних еритроцитів. У 1938 р. [35] морські свинки були імунізовані кролячою сироваткою проти еритроцитів морських свинок; при цьому був одержаний синдром, який сильно нагадував набуту гемолітичну анемію у людини. Згодом з'явились повідомлення [34, 36, 49, 51], автори яких прийшли до висновку, що еритроцити хворих на набуту гемолітичну анемію (НГА) дають позитивні серологічні реакції Кумбса (пямий тест). Сироватка таких хворих містить особливі антитілоподібні речовини (типу гамма-глобуліну), які вступають в реакцію як з еритроцитами хворого «хазяїна», так і з еритроцитами цілком здорових людей. У частині випадків цей фактор виявляв спорідненість до деяких групових антигенів крові і, зокрема, до *E*-антигену резус-системи крові. Деякі дослідники припускають присутність цього групового антигену в еритроцитах хворих на НГА. У хворих на системний червоний вовчак аутоімунний конфлікт спрямований проти антигенного матеріалу ядерної субстанції клітин [1, 3]. Незважаючи на локалізацію таких антигенів всередині клітин, їх можна віднести до «доступних» антигенів, оскільки вони розташовані всередині самих клітин, що виробляють антитіла [16, 20, 21].

Феномен системного червоного вовчака (*LE*) докладно описаний в літературі [5, 48]. Він полягає в тому, що у таких хворих відзначається фагоцитоз ядерної клітинної речовини, особливо чітко спостережуваний в мазках кісткового мозку. Фактором *LE*, відповідальним за ядерний фагоцитоз, є 7*S*-гамма-глобулін [52], у якого з'являються властивості агресивного антитіла проти ядер клітин [64], точніше, проти ядерних нуклеопротеїнів. *LE*-фактор не виявляє жодних ознак органо- і видоспецифічності і може бути виділений з різних органів і тканин хворого. Сироватка деяких таких хворих містить аутоантитіла проти дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) [19, 82]. Були здійснені спроби найбільш повного відтворення обох захворювань [25, 69, 74, 84]. Проте, ці моделі більше нагадували «карликову хворобу» (*«runt-disease»*), пов'язану з активацією прищепленого тварині трансплантата та пригніченням її імунного апарата (променями Рентгена, наприклад). До того ж, антитіла, виявлювані при цьому синдромі, носять скоріше характер ізоантитіл, а не аутоантитіл, які спрямовують свою агресивність проти трансплантованих клітин (лімфоцитів), відповідальних за формування антитіл. Описана [24] інбредна порода мишей лінії *NZB/BL*, у яких спонтанно виникла гемолітична анемія. При цьому виявлено, що ці миші дають позитивні реакції Кумбса у віці від трьох до дев'яти місяців. Наступна трансплантація клітин селезінки дорослих мишей цієї лінії молодим мишам цієї ж лінії *NZB/BL* (п'ять тижнів) викликала появу позитивних реакцій Кумбса у мишенят через три тижні після трансплантації клітинного матеріалу. В літературі є дані [73, 96], які ставлять під сумнів домінуюче значення аутоімунних зрушень при цих захворюваннях. Для пояснення аутоімунного патогенезу набутої гемолітичної анемії і системного червоного вовчака найбільш прийнятна теорія [29], що пояснює цей феномен так званим «імунологічним паралічом», внаслідок чого імунологічний апарат уже не «пізнає» свої власні антигени (свого організму) і приймає їх за «чужі» та починає виробляти проти них антитіла. Це відбувається внаслідок генетичних зрушень,

досі ще повністю не з'ясованих [8]. Часто обидва захворювання серологічно і клінічно не розвиваються паралельно [70]. До того ж встановлено, що деякі хворі на інші захворювання формують особливі аутоантитіла, дуже схожі з виявленими при набутій гемолітичній анемії і системному червоному вовчаку [1]. Лікування аутоімунних захворювань неспецифічне.

Література

1. Адо А. Д.— Общая аллергология, М., 1970.
2. Адо В. А.— Подавление аллергич. реакций низкомолекулярными соед., М., 1971.
3. Арутюнов В. Я.— Мед. работник, 1956, 105.
4. Багдасаров А. А.— Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, 2, 5, 3.
5. Бременер М. М.— Красная волчанка, М., 1949.
6. Здродовский П. Ф.— Пробл. инфекции и иммунитета, М., 1961, 279.
7. Зильбер Л. А.— Основы иммунитета, М., 1958.
8. Казначеев В. П.— Вестн. АМН СССР, 1969, 12, 68.
9. Кассирский И. А., Алексеев Г. А.— Клин. гематол., М., 1955.
10. Кассирский И. А., Рынская Л. М.— Ревматология, М., 1966.
11. Купчинскас Ю. К.— Клин. мед., 1957, 35, 11, 31.
12. Мечников И. И.— Иммунитет, СПб., 1898.
13. Монаенков А. М.— Иммуно-реактивность и тип нервной системы, М., 1970.
14. Нестеров А. И.— Терапевтич. архив, 1960, 32, 8, 15.
15. Нестеров А. И., Сигидин Я. И.— Клиника коллагеновых болезней, М., 1966.
16. Сиротинін М. М.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1971, 3, 304.
17. Струков А. И.— Совет. мед., 1962, 6, 5.
18. Тареев Е. М.— Коллагенозы, М., 1965.
19. Хачатурьян Г. Х.— Совет. мед., 1958, 4, 3.
20. Хрущов Г. К.— В кн.: Труды V Всес. съезда анат., гистол. и эмбриол., М., 1951.
21. Эфроимсон В. П.— Актуальные вопросы иммунол., М., 1964.
22. Andersen P.— Vox Sang., 1961, 6, 249.
23. Beck J.— Brit. J. Exp. Path., 1961, 42, 7.
24. Bielschowsky M., Helyer B., Howis J.— Proc. Univ. Otago Med. Sch., 1959, 37, 9.
25. Billingham R.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958, 73, 782.
26. Billingham R., Brent L., Medawar P.— Philos. Trans. R. Soc. (London), ser. B. Biol. Sc., 1956, 239, 357.
27. Bordet J.— Ann. Inst. Pasteur, 1898, 12, 688.
28. Brandt R., Guth H., Müller R.— Klin. Wohenchr., 1926, 5, 655.
29. Burnet F.— N. Eng. Med. J., 1961, 261, 24, 34.
30. Capellini R., Polli E., Celeda F.— Proc. Soc. exp. Biol., 1957, 96, 572, 74.
31. Chauffart A., Troisier J.— Sem. Méd., 1908, 28.
32. Coombs R., Coombs A., Ingram D.— Blackwell Sci. Pub., 1961.
33. Grawford H., Cutbush M., Mollison P.— Lancet, 1953, 264, 566.
34. Dacie J.— The Haemolytic Anaemias, N. Y.—Grune and Stratton, 1954.
35. Dameshek W., Schwartz S.— Amer. J. Med. Sci., 1938, 196, 769.
36. Dausset J.— Immuno-Hématol. Biol. et Clin. Paris—Flammarion, 1956.
37. Donath J., Landsteiner K.— Zeitschr. Klin. Med., 1905, 58, 173.
38. Dray S., Young G.— J. Immun., 1958, 81, 142.
39. Dubiski S., Dudziak Z., Skalba D.— Immun., 1959, 2, 84.
40. Eagle H., Fleischmann R.— J. Exp. Med., 1948, 87, 369.
41. Felix-Davies D., Waksman B.— Arth. and Theum., 1961, 4, 416.
42. Franklin E., Holman H., Muller-Eberhardt H., Kunkel H.— J. Exp. Med., 1957, 105, 425.
43. Freund J., Thompson G., Lipton M.— J. Exp. Med., 1955, 101, 591.
44. Friedenreich V.— The Thomsen Haemagglutination Phenomen, Copenhagen—Munksgaard, 1930.
45. Good R., Rotatein J.— Bull. Rheum. Dis., 1960, 10, 203.
46. Grubb R.— Arth. and Rheum., 1961, 4, 195.
47. Halbert S., Locatcher-Khoruzo D., Swick L., Witmer R., Seegal B., Fitzgerald P.— J. Exp. Med., 1957, 105, 453.
48. Hargraves M., Richmond H., Morton R.— Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1949, 24, 234.
49. Henneman H.— In: P. Miescher und K. Vorlaender, Immunopathologie in Klinik und Forschung, Stuttgardt—Thieme, 1961, 97.
50. Hirzfeld L.— Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung. Springer, 1928.
51. Holländer L.— In: P. Miescher und K. Vorlaender (eds), Immunopathologie in Klinik und Forschung, Stuttgardt—Thieme, 1961, 80.

52. Hilman H., Kunkel H.— Science, 1967, 126, 162.
53. Holmes M., Gorrie J., Burnet F.— Lancet, 1961, 2, 638.
54. Kabat E., Wolf A., Bezer A.— J. Exp. Med., 1947, 85, 117.
55. Karush F., Eisen H.— Science, 1962, 136, 1032.
56. Kellner A., Hedal E.— J. Exp. Med., 1953, 97, 33.
57. Kopeloff L., Kopeloff N.— J. Immun., 1947, 157, 229.
58. Kunkel H.— J. Chron. Dis., 1969, 10, 418.
59. Landsteiner K.— Uber Serumagglutinin. Munch, Med. Wchschr., 1902, 49, 1905.
60. Lille-Szysakowicz I., Gulmantowicz A.— Vox Sang., 1958, 3, 100.
61. Mackay I., Larkin L.— L. Clin. Sci., 1959, 18, 452.
62. Mackenzie G.— Nature, 1929, 8, 159.
63. Mellors R., Heimer R., Corcos J., Korngold L.— J. Exp. Med., 1959, 110, 875.
64. Miescher P., Fauconnet M.— Experientia (Basel), 1954, 10, 252.
65. Milgrom F., Witebsky E., Goldstein R., Loza U.— JAMA, 1962, 181, 476.
66. Miller F., MacCluskey R., Benacerraf B.— Fed. Proc., 1961, 20, 37.
67. Morgan I.— J. Bact., 1946, 51, 614.
68. Najjar V., Fisher J.— Biochem, biophys. acta, Amst., 1956, 20, 158.
69. Oliver H., Schwartz R., Dameshek W.— Blood, 1961, 1, 20.
70. Osgood E.— Arch. Intern. Med., 1961, 107, 313.
71. Oudin J.— Comp. rend. Acad. Sci., 1956, 242, 2389.
72. Paterson P.— J. Exp. Med., 1960, 111, 119.
73. Pirofsky B.— Blood, 1960, 15, 555.
74. Porter K.— J. Exp. Med., 1969, 41, 72.
75. Race R., Sanger R.— Blood Groups in Man. Oxford—Blackwell Sci. pub., 1958, 329.
76. Robert B., Grabar P.— Ann. Inst. Pasteur, 1957, 92, 56.
77. Roitt I., Doniach D., Campbell P., Vaugan-Hudson R.— Lancet. 1956, 2, 820.
78. Ropartz C., Lenoir J., Hurell R., Hemet Y., Breteau G.— Rev. d'Hematol., 1958, 13, 511.
79. Rose N., Metzger R., Witebsky E.— J. Immun., 1960, 85, 575.
80. Sachs H., Klopstock A., Weil A.— Deutsch. Med. Wchschr., 1925, 51, 589.
81. Schwentker F.— J. Exp. Med., 1934, 60, 559.
82. Seligmann M.— Compt. rend. Acad. sci., 1957, 245, 243.
83. Shulman S., Witebsky E.— Immun., 1969, 85, 559.
84. Simonsen M.— Acta Pathol., Microbiol. Scand., 1967, 40, 480.
85. Steinberg A., Giles B., Stauffer R.— Amer. J. Hum. Genet., 1969, 12, 44.
86. Steinfeld J.— Klin. Wchschr., 1930, 9, 1253.
87. Strend O.— Acta Path. Microbiol. Scand., Suppl., 1930, 3, 411.
88. Thomsen O.— Ztschr. f. Immunitäatsf., 1927, 52, 85.
89. Trotter W., Belyavin G., Waddams A.— Proc. R. Soc. Med., 1967, 509, 61.
90. Uhlenhuth P.— In: Festschrift zum Sechzigsten Geburtstae von Robert Koch, Jena, Fisher, 1903, 49.
91. Unger L., Wiener A., Katz L.— Amer. J. Clin. Path., 1958, 29, 113.
92. Vaughan J.— Amer. J. Med., 1969, 26, 596.
93. Waksman B., Morrison L.— J. Immun., 1967, 66, 421.
94. Wartiovaara T.— Acta Soc. med. fenn. duodecim (Ser. A. fasc. 3, art. 15), 1932, 14, 141.
95. Weil E., Braun H.— Wien. Klin. Wchschr., 1908, 21, 151.
96. Weiner W.— Blood, 1969, 14, 1057.
97. Widal F., Abrami P., Brule M.— Arch. mal. coeur., 1908, 1, 193.
98. Witebsky E.— Munch. med. Wchschr., 1927, 74, 1914.
99. Witebsky E., Milgrom F.— Immunol., 1962, 5, 67.
100. Ziff M.— J. Chron. Dis., 1967, 5, 644.

Надійшла до редакції
6.V 1971 р.