

У II серії хворих з низьким рівнем антитіл до інсуліну його вводили поступово в дуже малих дозах — по 0,1 од/кг/год. Реакцію на інсулін визначали за рівнем у крові НЕЖК і глюкози. У всіх хворих майже за той самий час після початку введення інсуліну значно зменшилась їх концентрація. За цей час кількість введенного інсуліну була значно нижча інсуліноз'язувальної здатності плазми. Більш швидко знижувалась концентрація НЕЖС, ніж глюкози. Отже, дія інсуліну не порушувалась антитілами до нього.

Отже, автори [13] встановили, що високий рівень антитіл до інсуліну у хворих на діабет, яким його вводили, може знизитися після внутрішнього введення високих доз його, що у частини таких хворих протягом тривалого часу поліпшується обмін речовин і, очевидно, зменшується утворення антитіл до інсуліну і, нарешті, що на дію інсуліну навіть у великих дозах впливають ще якісь фактори, не виявлені *in vitro*.

Антитіла до інсуліну утворюються через один-два місяці після початку його введення. Причина їх утворення досі нез'ясована. Невідомо, чому вони виробляються у одних у більшій кількості, у інших — в меншій або зовсім не виробляються, чому у одних хворих вони з часом змінюються в кількості та якості, а у інших не змінюються, чому у деяких хворих вони виробляються в таких кількостях, що розвивається резистентність до інсуліну. Оскільки зв'язок інсуліну з антитілами зворотний, то він може й зникати, і інсулін з неактивного стає активним і тоді раптово розвиваються тяжкі гіпоглікемії. Утворення антитіл до інсуліну у лікованих ним хворих розглядалось досі як неминучий наслідок повторного введення інсуліну. Але в 1972 р. [121, 123] було встановлено, що антигенність інсуліну зумовлена в основному якимись більш високомолекулярними домішками до нього в комерційних препаратах. А високоочищений інсулін бере участь в утворенні антитіл досить незначною мірою.

Потреба в інсуліні залежить не тільки від кількості циркулюючих у крові антитіл до нього, але й від інтенсивності їх утворення, зруйнування, від швидкості й інтенсивності утворення комплексів інсуліну з антитілами до нього та від ряду інших умов [20].

Отже, тривале введення комерційного інсуліну депанкреатизованим собакам, кроликам з алоксановим діабетом, хворим на діабет викликає утворення більшої або меншої кількості антитіл до нього різного типу, що може тією або іншою мірою позначатися на обміні речовин і, відповідно, на потребі в інсуліні. Навіть добре очищений інсулін в комерційних препаратах викликає утворення антитіл. Це стосується й препаратів людського інсуліну [46].

Про аутоімунний генез цукрового діабету. Цитовані нами дослідники виявили антитіла до інсуліну лише після його введення. Оскільки молекула інсуліну має антигенні властивості, виникло питання, чи можуть утворюватися антитіла до ендогенного інсуліну, якщо його молекула якось змінена; чи не може розвинутиись аутоімунний діабет, якщо молекула інсуліну чинно відрізняється від натуральної.

За останні роки це питання привернуло увагу багатьох дослідників. Запрограмований генетично біосинтез інсуліну за деяких умов може бути порушений не тільки кількісно, але й якісно [2, 3]. Антитіла можуть утворюватися в результаті накопичення в організмі ненормального інсуліну [24]. Утворення такого структурно зміненого інсуліну може бути зумовлено генетично ненормальним синтезом білка, включаючи інсулін, або в результаті «соматичної мутації» В-клітин, викликаной, наприклад, збільшенням віку та відповідною зміною функцій лімфоїдних клітин [48], які з віком можуть так змінитися, що втрачають здатність «розпізнавати» власні білки. При цьому збільшується резистентність до інсуліну периферичних тканин, посилюються функції В-клітин і понад міру збільшується вміст у крові інсуліну (а скоріше, проінсуліну) при предіабеті та ранньому діабеті дорослих [26, 32, 42]. Згодом В-клітини виснажуються і проявляється діабет. Лікування ж інсуліном хворих на діабет викликає нові імунотенні процеси, що призводять до ускладнення тканинних змін та імунного ураження кровоносних судин [48].

Про можливість утворення ненормальної молекули інсуліну виникла думка на тій підставі, що у хворих, діабет яких розвинувся після 40 років, ненормальний тест толерантності до глюкози поєднується часто з високим вмістом у плазмі крові імунореактивного інсуліну [22]. Тепер уже відомо, що високий рівень такого інсуліну ще не означає збільшеної кількості інсуліну, оскільки значна частина його може складатися з проінсуліну, активність якого у вісім разів нижча, ніж інсуліну при однаковій їх антигенності.

Є відомості про молекули інсуліну, які слабо реагують з антитілами, виробленими до нормального інсуліну [66, 92]. Слабо реагують з такими антитілами й повністю йодовані молекули інсуліну [21]. Молекула інсуліну може бути модифікована протаміном [21], ад'ювантом Фрейнда [117] і перебуванням у кислому розчині (але перебування в нейтральному розчині не викликає утворення антитіл до інсуліну [46]). Доведена можливість ізоімунізації модифікованим специфічно видовим інсуліном свиней, корів, баранів і шурів. Те саме відомо про людський інсулін [27, 45, 73, 82, 83, 117, 122]. Можлива ізоімунізація інсуліном, що міститься у запаленій тканині, в місці його введення, у високій його концентрації [42, 83, 117] або в нефізіологічному розчині [114]. Хронічне парентеральне введення інсуліну, яке травмує тканини, висока його концентрація, в мільйони разів більша, ніж у плазмі нормальних людей, може викликати імунні реакції, незвичайні для нормального організму: а) алергічні реакції уповільненого типу і б) специ-

фічне зв'язування антитіл із стінками судин і клітинними мембранами, так само як і з антигенами плазми. Ці реакції в багатьох відношеннях нагадують аутоімунне захворювання, при якому в організмі утворюються антитіла навіть у нормальних умовах [113]. Не виключена можливість, що тривале введення інсуліну викликає хронічну алергічну реакцію, яка сприяє розвитку у хворих пізніх діабетичних ускладнень [113]. Утворенню антитіл до інсуліну можуть сприяти й різні домішки в комерційних препаратах інсуліну [42].

Водночас виявлено, що інсулін підшлункової залози хворих на діабет і здорових людей, так само як і циркулюючий у крові, — ідентичні за формою кристалів, антигенністю і за цукрозируючою активністю [46, 47].

При тривалому введенні людям і кроликам гетерологічного інсуліну зв'язується велика кількість ендogenous інсуліну [64]. Але більш високий титр антитіл до введенного бичачого інсуліну не обов'язково приводить до зв'язування великої кількості ендogenous інсуліну. Так, його зв'язування у людей знижується, незважаючи на збереження рівня антитіл до бичачого інсуліну протягом 36 днів. Невідомо, чи часто з'являються аутоантитіла у людини, який вводять гетерологічний інсулін, але у кроликів — це звичайне явище.

Незважаючи на велику кількість інсуліну, зв'язаного з аутоантитілами, у кролика все ж залишається достатня його кількість, що підтримує нормальну глікемію і нормальний тест толерантності до глюкози. Можливо, що інсулін в міру потреби вивільнюється з свого зв'язку з антитілами [93]. Після припинення введення бичачого інсуліну титр антитіл до нього у людей і кроликів протягом шести—восьми тижнів знижується, а з часом зменшується і зв'язування ендogenous інсуліну, який сам в процесі імунізації не стає аутоантигеном.

Згодом було повідомлено [65] про дев'ять кроликів, імунізованих бичачим інсуліном, у яких не тільки утворилися аутоантитіла до ендogenous інсуліну, але й розвинувся гострий діабет. Їх В-клітини виявились тяжко ураженими, без гранул, тоді як α -клітини зберігались нормальними. В В-клітинах менш тяжко уражених кроликів відзначалася лімфоцитарна інфільтрація. У імунізованих бичачим інсуліном кроликів, у яких діабет не розвинувся, також були виявлені специфічні зміни в В-клітинах.

Про можливе утворення аутоантитіл у людей наведені такі дані. В плазмі крові нелікованих хворих на діабет виявлені речовини, які фіксують комплемент [110], у 58 проти 26% у недіабетичних людей [39]. Зв'язування комплементу пояснюють сироватковим комплексом білка з інсуліном. У трьох хворих на діабет, яким не вводили інсулін, флюоресценція з гамма-глобуліном виявили в В-клітинах [91]. У хворих на діабет, яких не лікували інсуліном, введення його викликає гемоаглютинацію [108]. Проте інші автори [42] відзначали, що введення міченого свинячого інсуліну не викликало утворення антитіл до нього у людей, яким не вводили інсулін, — у хворих на ювенільний діабет, у хворих, діабет яких розвинувся в зрілому віці; у хворих на ювенільний діабет похилого віку та у здорових осіб. У всіх хворих на діабет, яких лікували інсуліном, утворювались до нього антитіла.

У ювенільних хворих на діабет з недавнім його початком [144] не виявлено змін у другому компоненті сироваткового комплексу (C_2). Не підтверджені також результати, одержані методом імунофлюоресценції.

З допомогою реакції преципітації виявлені аутоантитіла до інсуліну у людей, яким його ніколи не вводили [48, 111], причому, у 22% похилого віку і у 13% молодих. Негативні результати інших авторів [35, 89] болгарські дослідники [48, 111] пояснюють недостатньо ретельним проведенням методу преципітації, що має вирішальне значення. У 1972 р. ці ж автори обстежували ще п'ять хворих на діабет, які ніколи не одержували інсуліну, та у яких також виявлені аутоантитіла до нього методом преципітації.

Отже, дані про гуморальні антитіла до інсуліну у хворих на діабет до початку лікування неоднозначні. Проте, аутоантитіла намагались виявити до нормальної молекули інсуліну. А вони, можливо, утворюються до модифікованої його молекули [45].

Клітинні антитіла до інсуліну. В 1964 р. була описана алергічна реакція на введення очищеного інсуліну у хворих на діабет, які не мали гуморальних антитіл до нього [42]. Через два роки у хворих з алергією до інсуліну виявили чутливі до нього лімфоцити. У частини хворих такі лімфоцити були виявлені до появи гуморальних антитіл до інсуліну [56]. З допомогою міченого флюоресцином інсуліну і «імунізцепленим методом» у хворих на діабет з уповільненою шкірною реакцією до інсуліну, а також у баранів, яким вводили гетерологічний і гомологічний інсулін, виявили зв'язування його периферичними клітинами крові [57]. Проте у хворих на діабет, яких не лікували інсуліном, чутливих до нього лімфоцитів не встановлено.

Еритематозні, гарячі, невеликі, злегка збільшені ін'єкцією інфільтрати розміром близько 2,5—3 см, відзначені у деяких хворих на діабет, що розглядаються нами як уповільнена гіперергічна реакція, розвиваються лише після кількох днів лікування інсуліном і за кілька тижнів до появи гуморальних антитіл до нього [45].

Імунофлюоресцентними методами не виявлено антитіл, зв'язаних у клітинах підшлункової залози кроликів з викликаним у них імунним діабетом. Зрідка вони виявлялись у клітинах плазми крові [81].

У чотирьох з шести хворих на діабет з внутрішкірним введенням екстракту підшлункової залози свиней виявлена уповільнена алергічна реакція по тесту «міграції лейкоцитів», специфічно клітинна чутливість головним чином до острівцевої тканини [105].

Інсуліт. Як уже було відзначено, деякі гістологічні зміни в острівцях підшлункової залози або навколо них у тварин і людей послужили підставою для обговорення питання про аутоімунний генез діабету. Наведено деякі додаткові дані.

1. У померлих у перинатальному періоді дітей від діабетичних матерів виявлена інфільтрація еозинофільних лейкоцитів навколо гіпертрофованої острівцевої тканини. Такі інфільтрати описані й у дітей (від діабетичних матерів), яким ніколи не вводили інсуліну, і тому у них не було до нього антитіл. Описані також схожі гістологічні зміни в підшлунковій залозі дітей від нелікованих діабетичних матерів і в підшлунковій залозі тварин, яким вводили антитіла до інсуліну [76, 127]. Але ці ураження можуть бути й реакцією острівцевої тканини, яка сильно проліферує в зв'язку з гіперглікемією. Такі *B*-клітини на внутрішнє введення глюкози секретують значно більше інсуліну, ніж *B*-клітини здорових дітей [70].

2. Надзвичайно рідко виявляється інфільтрація круглих клітин і поліморфноядерних лейкоцитів в острівцеву тканину і навколо неї у хворих на ювенільний цукровий діабет, які загинули протягом шести місяців після встановлення діагнозу [95, 107].

Феномен ізольованої мононуклеарноклітинної інфільтрації — вибірково острівця Лагерганса, а не як частини дифузного інтерстиціального панкреатиту — відомий ще з 1902 р. [126]. Спочатку це захворювання вважали рідким, описаним лише у кількох дітей з раннім початком цукрового діабету [78]. Але після появи гіпотези про аутоімунний генез інтерес до таких досліджень значно посилюється [104], і в 1965 р. [61] була описана інфільтрація лейкоцитів в острівцеву тканину вже у 15 з 22 хворих на ювенільний цукровий діабет тривалістю менше шести місяців та більш часто у осіб, яких не лікували інсуліном або яким вводили його лише за кілька годин до смерті. Клітини острівцевої тканини виявлялись при цьому зморщеними і дегенерованими [107]. Таких уражень острівцевої тканини підшлункової залози не було у хворих на діабет осіб похилого і молодого віку з багаторічним діабетом. Але в 1972 р. вперше [80] був описаний «інсуліт» або лімфоцитарна інфільтрація у двох осіб похилого віку, хворих на діабет, який розвинувся в пізньому віці. Проте у них не вдалося виявити імунофлюоресцентним методом зв'язування з клітинами антитіл та ізолювати вірус, який міг би викликати таке запалення острівцевої тканини.

3. За певних експериментальних умов «інсуліт» викликається й у тварин. При введенні телятам інсуліну з ад'ювантом Фрейнда [119, 120] у них утворювались антитіла до інсуліну одночасно з розвинутою лімфоцитарною інфільтрацією острівцевої тканини та з чіткою деструкцією лімфоцитами *B*-клітин і фіброзом [79]. Збережені ж *B*-клітини виявились гіперактивними [78]. Ми вже згадували про таку ж інфільтрацію *B*-клітин інсулярного апарату підшлункової залози у кроликів, яким вводили гетерологічний інсулін [65]. Нещодавно подібну реакцію викликали при імунізації баранів баранячою сироваткою [117]. У них виявили і зв'язування інсуліну еритроцитами периферичної крові. В інших дослідях [55, 57, 81] кроликам вводили бичачий інсулін з ад'ювантом Фрейнда та викликали утворення антитіл, а у деяких тварин виявлялась лімфоцитарна інфільтрація в острівцях зі зменшенням числа *B*-клітин і цукровим діабетом. Становить інтерес розвиток у тварин іноді запальної реакції в підшлунковій залозі вслід за ін'єкцією гетерологічних антиінсулярних антитіл [59, 75].

Наведені відомості про «інсуліт» нагадують дані, одержані при вивченні підшлункової залози рогатої худоби з спонтанним діабетом та «інсуліт» у молодих хворих на ювенільний діабет, яких ще не лікували інсуліном [61, 62].

Нагромадження лімфоцитів або інших мононуклеарних клітин у тканинах дозволяє припустити наявність алергічної уповільненої реакції, в якій не обов'язкова присутність гуморальних антитіл. Патологічні зміни в острівцевій тканині і навколо неї у тварин, активно або пасивно імунізованих інсуліном, описані й іншими авторами [75, 85, 119, 130, 134].

У деяких тварин ці зміни з'являються у вигляді масової інфільтрації круглих клітин, у інших — еозинофільних — в острівцях або навколо них, а у третіх — як дифузна інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами в підшлунковій залозі. Так, у кроликів, які стали в результаті активної імунізації інсуліном діабетичними, в острівцях виявили інфільтрацію круглих клітин, тоді як у кроликів, що не стали при цьому діабетичними, острівцева тканина виявилась нормальною [130].

Ці зміни одні автори [75] пояснюють прямим або непрямим впливом реакції антиген — антитіло, а інші [45] — ураженням *B*-клітин інсулярного апарату під час напруженої секреції інсуліну, при якій частина їх може навіть загинути.

У частково депанкреатизованих клітин, проте, ставших діабетичними після введення гіпофізарного екстракту, в острівцевій тканині не з'явилась інфільтрація круглих клітин, незважаючи на значне ослаблення секреції інсуліну [50]. Проте дуже важко порівнювати різні ураження типу «інсуліту» у тварин різних видів та у різних особин. Слід