

УДК 612.116.3

Н. А. Федоров, Б. Е. Мовшев

ТЕОРИЯ А. А. БОГОМОЛЬЦА О КОЛЛОИДОКЛАЗИИ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ И ЕЕ СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ

Важнейшим вкладом А. А. Богомольца в трансфузиологию явилось создание нового направления — изучения механизма действия переливания крови. Многообразие эффектов гемотрансфузии, которое долгое время было камнем преткновения различных теорий, Богомolec пытался количественно объяснить с позиций учения о коллоидоклазии.

Впервые понятие коллоидоклазии (от греч. *clasis* — разрушение) было введено в клиническую медицину в 1913 г. Видалем [29]. Представление о коллоидоклазии белков крови как ведущем факторе в патогенезе аллергии и анафилаксии получило в свое время широкое распространение и поддержку.

Анализ коллоидоклазии как основы всех серологических реакций послужил для Богомольца отправным пунктом учения о физико-химических изменениях крови и клеток реципиента после гемотрансфузии. Изучая повторные трансфузии гомологичной плазмы, Богомolec подверг критике механистическое объяснение анафилактического шока эмболией капилляров и выдвинул на первый план значение химических изменений в коллоидах клеток. Обязательными явлениями, свойственными процессу взаимодействия белков сенсibilизированного организма с проникшим внутрь клетки анафилактогеном, он считал адсорбцию, коллоидоклазию и флокуляцию [3]. Таким образом, вначале взгляды Богомольца на гемотрансфузию находились в русле наиболее распространенной в то время теории анафилаксии [2].

Сравнивая характер патологических реакций при гетеропротениотерапии и гомоготрансфузии, Богомolec отмечал преимущество гомокрови которая, по его словам, «отличается меньшей степенью несовместимости». Основанием для такого вывода послужили стимулирующий эффект гемотрансфузии, гипопротениемия, развивающаяся в ответ на переливание крови, и явление блокады клеток собственными составившимися белками.

А. А. Богомolec увидел в переливании крови «способ для стимуляции освобождения организма от старых белков». «При коллоидоклазическом шоке... нарушение электроколлоидального равновесия вызывает выпадение и последующее разрушение наиболее старых и потому наименее устойчивых белковых мицелл. Переливание крови равносильно... омолаживающему влиянию на клетку» [3]. В этот период представление о коллоидоклазическом шоке как о *primum movens* реакции реципиента на введение донорской крови Богомolec связывал с проблемой старения организма. Экспериментальные наблюдения стимулирующего эффекта гемотрансфузии были объяснены освобождением организма от шлаков [15].

Поскольку эффект стимуляции после переливания возникал не всегда, Богомolec предположил, что это связано со степенью несовместимости крови донора и реципиента. «Несовместимая кровь... оказы-

вает гораздо более грубое действие реципиента. В процесс коллоидности крови и клеточной плазмы, а разрушительный для опень разрушительного действия Богомolec пытался количественно не стимулирующего эффекта. Происходит столь значительно в состоянии справиться с разблюдается.

Дальнейшие исследования рующем эффекте гемотрансфузо старением во многом преуния, Богомolec сумел прийти цессов, лежащих в основе дей

В 1931 г. А. А. Богомolec ческой идентичности белков дидоклазического шока, имея славливает несовместимость А. А. Богомольца не было то четверть века спустя прямы белков было доказано, что р следовательно аминокисл

Намечая широкую прог А. А. Богомolec подчеркивал чения функций клеток, но пр множения. Усиление функций он, наблюдается во всех фи специфического характера.

Под руководством А. А. ментальных и клинических представления о коллоидокл гической реакции организма

Уменьшение содержания логичной крови [13], повы ента за счет белков с наиме лительно-восстановительного другие факты рассматрива ческих изменений в результа

Основные положения А. А. Богомольцем на I (Е по переливанию крови. До ние и поддержку. Под не впервые поднял вопрос о заметил, что несовместимой индивидуумов, и что полн вообще не может быть. Та принцип индивидуальных би и подчеркнута необходимост

Новый аспект теории лений сенсibilизации и де правильное, с современной тов повторных гемотрансфу токах теории лежало набл

вает гораздо более грубое действие на белковые мицеллы организма реципиента. В процесс коллоидоклазии вовлекаются и полноценные элементы крови и клеточной плазмы и он приобретает уже не очистительный, а разрушительный для организма характер» [3]. Связывая степень разрушительного действия трансфузии с несовместимостью крови, Богомолец пытался количественно оценить коллоидоклазию по величине стимулирующего эффекта. Так, при переливании чужеродной крови происходит столь значительное повреждение белков, что организм не в состоянии справиться с разрушением, и эффекта стимуляции не наблюдается.

Дальнейшие исследования показали, что представления о стимулирующем эффекте гемотрансфузий и их значение как средства борьбы со старением во многом преувеличены. Однако, развивая эти положения, Богомолец сумел прийти к глубокому и верному пониманию процессов, лежащих в основе действия переливания крови.

В 1931 г. А. А. Богомолец выдвинул постулат «о значении химической идентичности белков донора и реципиента» в развитии коллоидоклазического шока, имея в виду, что именно различие белков обуславливает несовместимость крови при переливании. Это предвидение А. А. Богомольца не было тогда обосновано никакими фактами. Лишь четверть века спустя прямыми исследованиями первичной структуры белков было доказано, что различия между белками определяются последовательностью аминокислот в полипептидных цепях.

Намечая широкую программу исследований по коллоидоклазии, А. А. Богомолец подчеркивал необходимость изучения всех без исключения функций клеток, но прежде всего функции питания, роста и размножения. Усиление функций под влиянием трансфузии крови, считал он, наблюдается во всех физиологических системах в направлении их специфического характера.

Под руководством А. А. Богомольца был выполнен ряд экспериментальных и клинических исследований, в которых были развиты представления о коллоидоклазии как составной части сложной биологической реакции организма на введение донорской крови.

Уменьшение содержания белков в плазме после переливания гомологичной крови [13], повышение альбумин/глобулинового коэффициента за счет белков с наименьшей дисперсностью [12], снижение окислительно-восстановительного потенциала крови и тканей [6] — эти и другие факты рассматривались как подтверждение коллоидоклазических изменений в результате переливания крови.

Основные положения теории коллоидоклазии были доложены А. А. Богомольцем на I (Рим, 1935) и II (Париж, 1937) конгрессах по переливанию крови. Доклад советского ученого встретил понимание и поддержку. Под несомненным влиянием Богомольца Симонен впервые поднял вопрос о несовместимости плазмы крови. Богомолец заметил, что несовместимой является и клеточная протоплазма разных индивидуумов, и что полной совместимости белков при переливании вообще не может быть. Таким образом, был сформулирован общий принцип индивидуальных биохимических особенностей строения живого и подчеркнута необходимость подробного изучения явлений несовместимости.

Новый аспект теории коллоидоклазии был связан с анализом явлений сенсibilизации и десенсibilизации [4]. В этой работе получили правильное, с современной точки зрения, объяснение результаты опытов повторных гемотрансфузий, выполненные в конце 20-х годов. В истоках теории лежало наблюдение эффектов, которые возникали вслед-

ствие повторных переливаний совместимой по групповым клеточным факторам крови. По-видимому, соответствующие эффекты были обусловлены иммунной реакцией между антигенами детерминантами плазменных белков и образующимися против них антителами.

Введенное Богомольцем понятие «активной белковой сенсibilизации при переливании крови» отражает его представления о существовании групповых факторов плазменных белков, ответственных за формирование реакции организма при повторных переливаниях. Лишь много позже были экспериментально обнаружены генотипические антигенные маркеры иммуноглобулинов [27].

Взгляды Богомольца на коллоидоклазию никогда не были застывшими, раз навсегда заданными. Все новые данные науки Богомолец неизменно пропускал через призму своей теории, что в конце концов позволило расширить определение коллоидоклазии: «При коллоидоклазическом шоке, наступающем в крови и клетках организма при переливании крови, нарушение электроколлоидального равновесия приводит к выпадению и дальнейшему ферментативному разрушению в клеточной протоплазме и в крови наиболее старых и потому наименее стойких белковых мицелл... Идеально совместимая кровь реципиента и донора, не дающая коллоидоклазической реакции, может встретиться как редкое исключение» [5].

Теория А. А. Богомольца оказалась очень плодотворной и стимулировала научный поиск во многих направлениях. Одно из них развивалось в цикле физико-химических исследований при гемотрансфузиях.

Копачевский впервые указал на нестабильность коллоидов после переливания крови [28]. Изменение коллоидного равновесия при этом сопровождается повышением поверхностного натяжения, снижением вязкости сыворотки, изменением электрического заряда глобулинов.

Установлено изменение коллоидно-осмотического давления при непосредственном смешивании *in vitro* сыворотки, плазмы и крови различных животных [9]. В большинстве случаев наблюдается снижение коллоидно-осмотического давления смеси по сравнению с исходными образцами. Эффект возникает при смешивании плазмы или крови различных животных и несколько реже — при смешивании сывороток. Результаты опытов были расценены как следствие уменьшения степени дисперсности белков плазмы после смешивания *in vitro*. Образование в смеси более грубых частиц белка рассматривалось как важное экспериментальное подтверждение взглядов Богомольца на механизм действия гемотрансфузии в условиях *in vivo*.

Новейшими по тому времени методами были изучены [25] те свойства плазмы реципиента, которые являются функцией размеров белковых частиц: рассеяние и поглощение света, вязкость и поверхностная активность раствора, подвижность частиц в электрическом поле. В эксперименте ставилась задача сравнить состояние белков плазмы реципиента после переливания крови (опыты *in vivo*) и при смешивании плазмы донора и реципиента в пробирке (опыты *in vitro*). Результаты проведенного исследования оказались весьма убедительными. Во-первых, авторы, по-видимому, впервые указали на значение объемных соотношений крови донора и реципиента, взятой для смешивания или переливания. При смешивании *in vitro* «в трансфузионном объемном соотношении» (донор-реципиент 1:10) коэффициент поглощения света заметно не изменялся по сравнению с теоретически рассчитанной величиной. Найденные различия не выходят за пределы ошибки метода (в среднем около 10 %) и не зависят от характера системы — гомологичной (смесь плазмы собак) или гетерологичной (смесь плазмы козы

и собаки). Значительное увеличение происходит в том случае, если и донорская и реципиентская плазмы гетерологичны. При этом в гетерологичной смеси обнаруживаются чаще (в во-дородной) (в двух опытах из во-дородной) плотности смеси было рас-сечением вследствие взаимодей-ствия плазмы и более сильной ми. На основании измерения шивания *in vitro* авторы при взаимодействии касаются п-а не степени гидратации.

Были исследованы [8] при введении животным-реципиентам донорской плазмы. При этом установ-лено, что деградация и времени от степени чужеродности не белков реципиента возника-ет. кролика, козы, быка. В кон-гичной крови или смешиван-ии существенно не изменялись.

А. А. Богомолец обраща-ет внимание на направление иссле-дования казательства физиологичес-кого переливания крови.

Рассматривая гемотранс-фузионную теорию, А. А. Богомолец рассматривает различия физиоло-гического функционального сос-тояния между функциями сос-тояния белков сыворотки реци-пиента больных злокачественными опухолями, степень анаэробного глико-лиза лейкоцитов и опсонический оседания остроморданных собаках бы-ков и печеночного гликоге-на явления сопровождались по-дацией жира печени.

До настоящего времени периментально-клинических исследований вклада А. А. Богомольца в физиологическое направление исследования гемотрансфузии, что идеи Богомольца опере-жают теорию серьезно зат-раченных методов исследова-ния гемотрансфузионных р-ств.

Даже принимая во вни-мание главного эффекта гемотранс-фузии в основном: действительно, в переливании лежит химичес-кое взаимодействие молекул разных организ-мов как молекулярных взаимодей-ствиях как частоту ныне принципиальное представление научной аргументации и к-ва решенные проблемы.

и собаки). Значительное увеличение коэффициента поглощения происходит в том случае, если исследуется смесь равных объемов плазмы. При этом в гетерологичной системе коллоидоклазические изменения обнаруживаются чаще (в восьми опытах из десяти), чем в гомологичной (в двух опытах из восьми). Во-вторых, увеличение оптической плотности смеси было расценено как проявление белковой несовместимости вследствие взаимодействия белков одной плазмы с белками другой плазмы и более сильного рассеяния света укрупненными частицами. На основании измерения вязкости образцов плазмы до и после смешивания *in vitro* авторы пришли к выводу, что изменения белков при взаимодействии касаются преимущественно степени их дисперсности, а не степени гидратации.

Были исследованы [8] количественные показатели белков крови при введении животным-реципиентам гетеро- или гомологичной крови доноров. При этом установлено различие структурной вязкости, степени дегидратации и времени желатинизации белков крови в зависимости от степени чужеродности переливаемой крови: наибольшие изменения белков реципиента возникали при введении гетерокрови — собаке от кролика, козы, быка. В контрольных опытах — при введении гомологичной крови или смешивании крови *in vitro* — белковые показатели существенно не изменялись по сравнению с исходными до опыта.

А. А. Богомолец обращал самое пристальное внимание на физиологическое направление исследований по теории коллоидоклазии, на доказательство физиологической активации органов и систем в условиях переливания крови.

Рассматривая гемотрансфузионные реакции с позиций коллоидоклазической теории, А. А. Богомолец и его ученики исследовали состояние различных физиологических функций, а также корреляцию между функциональным состоянием органов и тканей и характеристикой белков сыворотки реципиента. Под влиянием гемотрансфузии у больных злокачественными новообразованиями временно уменьшалась степень анаэробного гликолиза, возрастали фагоцитарная активность лейкоцитов и опсонический индекс сыворотки [14]. В опытах на ангиостомированных собаках было установлено усиление утилизации глюкозы и печеночного гликогенолиза при изогемотрансфузии [20]. Эти явления сопровождались повышением основного обмена и мобилизацией жира печени.

До настоящего времени сохраняется значение как результатов экспериментально-клинических наблюдений, так и особенно идейно-теоретического вклада А. А. Богомольца в становление и разработку проблемы механизма гемотрансфузий. Без преувеличения можно сказать, что идеи Богомольца опередили свое время. Однако дальнейшее развитие теории серьезно затруднялось отсутствием тонких инструментальных методов исследования, а также ввиду многообразия и сложности гемотрансфузионных реакций.

Даже принимая во внимание переоценку Богомольцем стимулирующего эффекта гемотрансфузий, следует признать его прозорливость в главном: действительно, в основе несовместимости белков крови при переливании лежит химически обусловленная индивидуальность макромолекул разных организмов, действительно, представления о межбелковых взаимодействиях как основе гемотрансфузионных реакций получают ныне принципиальное подтверждение. Настало время по достоинству оценить представления Богомольца, осмыслить их на основе строго научной аргументации и контраргументации, открыто указать на нерешенные проблемы.

В настоящее время исследования по механизму действия переливания крови развиваются преимущественно в тех самых направлениях, которые наметил А. А. Богомольц. Анализ клинического направления выходит за рамки данной статьи и требует специального освещения. Поэтому мы кратко остановимся на двух других направлениях исследований — изучении физиологических и физико-химических механизмов гемотрансфузионных реакций.

Особенно значительные успехи были достигнуты в изучении функциональных изменений в организме реципиента после переливания гомологичной донорской крови. Итогом подробного анализа этих изменений явилась концепция двухфазного действия гемотрансфузии [22]. Кратковременная первая фаза, имеющая патологическую направленность, не всегда выражена клинически, но обязательно выявляется с помощью лабораторных методов исследования. Для второй фазы более характерны защитно-приспособительные реакции. Соотношение между фазами определяется исходным состоянием организма реципиента, объемом переливаемой крови, степенью совместимости крови донора и реципиента.

Эти экспериментальные данные получили полное подтверждение при анализе клинических реакций на гемотрансфузию [1].

Логическим развитием физиологического направления в учении о механизме действия переливания крови явилось исследование синдрома массивных трансфузий, вызываемого переливанием больших объемов гомологичной крови [23, 26].

Эта модель с характерными функциональными нарушениями всех органов и систем (кровь, кровообращение, гемостаз, иммунная система, печеночно-почечная система дезинтоксикации, белковая система крови) представляет несомненный интерес как крайнее выражение гемотрансфузионных реакций.

Разнообразные нарушения вегетативных функций, свойственные симптомокомплексу массивных трансфузий, возникают, несмотря на подбор доноров согласно правилам изоэрологии и совместимости крови донора и реципиента по групповым антигенам эритроцитов. В связи с этим было высказано предположение, что одной из причин несовместимости при переливании является генетически обусловленная гетерогенность плазменных белков донора и реципиента и взаимодействие макромолекул в сосудистом русле [24].

Эта точка зрения является дальнейшим развитием теории Богомольца, считавшего, что укрупненные белковые комплексы «...несомненно могут приводить... к весьма серьезным изменениям функционального состояния организма» [4].

Преемственность идей и последовательная разработка научного наследия А. А. Богомольца по кардинальному вопросу трансфузиологии — о механизме действия переливания крови — получили отражение в исследованиях отдела патологической физиологии Центрального института гематологии и переливания крови.

В настоящем сообщении мы хотели бы привлечь внимание к анализу изменений в белковой системе, возникающих при переливании гомологичной крови, а именно к явлению макропротеинемии при синдроме массивных трансфузий [16].

Количественный анализ функции макромолекулярных белков выполнен в экспериментах на собаках в условиях переливания массивных доз гомологичной крови. С помощью дисперсионного и факторного анализа изучали влияние срока опыта, реактивности животных, состава препарата, совместимости крови и донора и реципиента, а также ха-

рактера экспериментальной плазмы реципиента.

Установлено, что при переливании крови закономерно развиваются фракции. Если подопытный (50 мл/кг массы), то последствие переливания не приводит к нормализации, напротив, еще больше увеличивается потеря, почти полностью покрываемая переливанием аутологичной крови.

На основании проведенных исследований установлено, что наибольшее значение имеет несовместимость переливаемой крови. Влияние этого фактора на развитие синдрома массивных трансфузий в условиях гиперволемии подтверждено экспериментально.

Фактор несовместимости крови донора и реципиента в условиях нормального кровотока и без переливания, развивающейся без переливания, в этом случае уровень выработки незначителен, а увеличение выработки незначительно.

В меньшей степени по сравнению с переливанием крови экспериментальной модели развиваются другие факторы. Индивидуальные различия в составе препаратов, влияющие на вариабельность уровня выработки признака синдрома массивных трансфузий, ранние сроки опыта, а также гомологичность крови.

Полученные данные по влиянию факторов на развитие синдрома массивных трансфузий о механизме возникновения всего следует отметить за явления после острой кровопотери. Влияние фактора. Вместе с тем реакция белковой системы организма на переливание крови еще более усиливается. Принципиальное значение имеет переливание донорской и реципиентской плазмы. В белковой системе, переливаемой фракции к средне- и крупным фракциям, переливание внутренней перестройки белка *de novo*. Сравнительно экспериментальным методом изучены эффекты, на которые сосудистой стенки действуют физико-химические явления белковых молекул. Последствием образования белковых макромолекул.

Значение физико-химических факторов подтверждается опытами *in vivo* от разных животных, выражается в относитель-

рактера экспериментальной модели на уровень М-фракции белков плазмы реципиента.

Установлено, что при переливании массивных доз гомологичной крови закономерно развивается увеличение макромолекулярных белковых фракций. Если подопытные животные перенесли кровопотерю (50 мл/кг массы), то последующее переливание гомологичной крови не только не приводит к нормализации состояния белковой системы, но напротив, еще больше увеличивает уровень М-фракции. В отличие от этого переливание аутологичной крови животным, перенесшим кровопотерю, почти полностью нормализует уровень белковых фракций.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, о том, что наибольшее значение для генеза макропротеинемии имеет фактор несовместимости переливаемой крови. По объективным показателям влияние этого фактора наилучшим образом выявляется в ранние сроки опыта в условиях гипervолемической гемотрансфузии после кровопотери с падением артериального давления.

Фактор несовместимости переливаемой крови оказывает свое действие и в условиях нормо- или гипervолемической обменной гемотрансфузии, развивающейся без снижения артериального давления. Однако в этом случае уровень высокомолекулярной М-фракции изменяется незначительно, а увеличивается уровень средномолекулярной G-фракции.

В меньшей степени по сравнению с несовместимостью и характером экспериментальной модели влияют на развитие макропротеинемии другие факторы. Индивидуальные различия реактивности животных, а также состав препаратов, используемых для трансфузии, частично влияют на варибельность уровня М-фракции. Дисперсия и средний уровень изучаемого признака проявляют тенденцию к увеличению в ранние сроки опыта, а также при переливании компонентов гомологичной крови.

Полученные данные позволяют выдвинуть некоторые предположения о механизме возникновения и развития макропротеинемии. Прежде всего следует отметить закономерный характер возникновения этого явления после острой кровопотери и подчеркнуть значение гемодинамического фактора. Вместе с тем при трансфузии гомологичной крови реакция белковой системы на кровопотерю не только не устраняется, но еще более усиливается как по интенсивности, так и по продолжительности. Принципиальное значение имеет несовместимость крови донора и реципиента по плазменно-белковым и, возможно, по лейкоцитарно-тромбоцитарным факторам. Относительный характер изменений в белковой системе, перераспределение материала от низкомолекулярных фракций к средне- и высокомолекулярным, указывают на преобладание внутренней перестройки системы, не связанное с синтезом белка *de novo*. Сравнительный анализ изменений, свойственных разным экспериментальным моделям, подтверждает возможную роль гемодинамических эффектов, например, избирательное увеличение проницаемости сосудистой стенки для белковых макромолекул, а также значение физико-химических явлений, в частности, изменения дисперсности белковых молекул. Последнее может быть непосредственным результатом образования белковых комплексов вследствие взаимодействия макромолекул.

Значение физико-химического механизма макропротеинемии подтверждается опытами *in vitro*. При смешивании образцов плазмы, взятых от разных животных, происходит взаимодействие белков, которое выражается в относительном приросте высокомолекулярных фракций

по сравнению с теоретически ожидаемым уровнем. Развитие этого явления частично зависит от генотипической характеристики белков, поскольку отмечается при смешивании образцов плазмы беспородных собак, образцов плазмы крыс разных линий, но не обнаруживается при смешивании плазмы, взятой от собак одной породы, от кроликов, от крыс одной линии.

Для проявления макропротеинемии *in vitro* необходимо, чтобы смешиваемые образцы имели нормальный уровень М-фракции. Аномально высокий или аномально низкий уровень М-фракции хотя бы в одном образце препятствует обнаружению макропротеинемии в смеси.

Чрезвычайное разнообразие состава белковой системы крови затрудняет количественную характеристику отдельных белков. Поэтому особое значение приобретают качественные различия между ними.

В результате многочисленных экспериментов на модели массивной обменной трансфузии гомологичной крови у собак удалось установить, что макромолекулярная фракция плазмы реципиента характеризуется присутствием особого белкового компонента, который обозначен нами как «коллоидоклазический фактор Богомольца» (КФБ). Поскольку ни в одном из опытов фракционирования нормальной плазмы или плазмы после трансфузии аутологичной крови не было отмечено никаких признаков присутствия КФБ, есть основание считать его появление свидетельством конформационной перестройки белковой системы в ответ на переливание гомологичной крови.

Физико-химические свойства КФБ, в частности, молекулярная масса $442\,000 \pm 14\,000$ и электрофоретическая подвижность, соответствующая α_2 - β_1 -глобулинам сыворотки, не позволяют идентифицировать этот белковый компонент ни с одним из известных белков нормальной сыворотки и плазмы [7].

По-видимому, КФБ представляет собой комплекс белковых молекул, образующийся в результате их взаимодействия в сосудистом русле реципиента при трансфузии гомологичной крови. Комплекс является сравнительно неустойчивым: при хранении препарата, а также под действием ультрафильтрации молекулярная масса компонента уменьшается примерно вдвое.

В результате изучения биологической активности белковых препаратов, выделенных из плазмы после гемотрансфузии, установлено, что КФБ обладает выраженными токсическими свойствами при введении мышам с блокадой РЭС, угнетает миграцию лейкоцитов. По мере очистки КФБ токсическая активность препарата возрастает. Токсический эффект макромолекулярной белковой фракции и выделенного из нее КФБ является отличительным признаком плазмы после переливания гомологичной крови; нормальная плазма или плазма реципиента после переливания аутологичной крови подобного действия не оказывают.

Препараты макромолекулярной фракции и особенно КФБ обладают значительной гипотензивной активностью, вызывая снижение артериального давления после однократного внутривенного введения нормальным крысам [17]. Установлено, что гипотензивный эффект КФБ не связан с присутствием в составе препарата свободного калликреина — фермента кининогеназной системы плазмы крови. Об этом свидетельствует отсутствие эстеразной активности и кининогеназных свойств в образцах плазмы и ее фракций. Ни один из испытанных препаратов не обладает способностью к образованию свободных кининов при инкубации с кининогеном.

В опытах на кроликах физиологической активности кам плазмы после трансфузии раты КФБ и макромолекулы свободять гистамин и сервзвеси. Подобное действие пее фракционирования выраж

Перестройка макромолеющаяся одновременным измпо нашему мнению, может ифузионных реакций. Сходствгическими реакциями, которимассивных доз гомологичнойпосттрансфузионные расстроиковым компонентом. Посколменения в составе белковыхзии гомологичной крови, можтимости по плазменно-белкоорганизма на гемотрансфузии

Современное развитие тваться на важнейших успехаправлениям.

Первое из этих направл и неспецифического взаимодей собой и с другими вещества ческих взаимодействий относ

В последние годы выявлков, сходные с групповыми доноров-людей по системе G трансфузионных реакций приской системе [19].

Однако иммунологически возникновение макропротеиневи в эксперименте, когда пребелками может быть полности

Заслуживает специально иммунологических реакцийвиях [10].

Способность белков к такомплементарностью макромопримитивным способом отличлюции на основе «дониммунвия развились совершенныестрат» и «антиген — антителся как одно из проявлений [11]. Подобным образом друглеводов (гликопротеины), лип

Нами было высказано пствования специфических реане исчез и наиболее примитивий, в частности, между разНаиболее подходящими для переливания крови, т. е. приных белков одного организма

В опытах на кроликах подтверждены основные закономерности физиологической активности, свойственной макромолекулярным белкам плазмы после трансфузии гомологичной крови. Кроме того препараты КФБ и макромолекулярной фракции обладают способностью высвобождать гистамин и серотонин из лейкоцитарно-тромбоцитарной взвеси. Подобное действие препаратов нормальной плазмы и продуктов ее фракционирования выражено значительно слабее.

Перестройка макромолекулярных белковых фракций, сопровождающаяся одновременным изменением их физиологической активности, по нашему мнению, может иметь важное значение в генезе гемотрансфузионных реакций. Сходство между активностью КФБ и патофизиологическими реакциями, которые развиваются в организме при введении массивных доз гомологичной крови, позволяет считать, что некоторые посттрансфузионные расстройства могут быть индуцированы этим белковым компонентом. Поскольку все количественные и качественные изменения в составе белковых фракций возникают только при трансфузии гомологичной крови, можно предположить важную роль несовместимости по плазменно-белковым факторам в формировании реакции организма на гемотрансфузию.

Современное развитие теории А. А. Богомольца должно базироваться на важнейших успехах белковой химии, достигнутых по двум направлениям.

Первое из этих направлений посвящено изучению специфического и неспецифического взаимодействия белковых макромолекул между собой и с другими веществами. К числу наиболее изученных специфических взаимодействий относится реакция «антиген — антитело».

В последние годы выявлены групповые различия плазменных белков, сходные с групповыми различиями эритроцитов. Создана панель доноров-людей по системе *Gt* и доказана возможность тяжелых посттрансфузионных реакций при несовместимости по этой изосерологической системе [19].

Однако иммунологическими механизмами не удается объяснить возникновение макропротеинемии при переливании гомологичной крови в эксперименте, когда предшествующая иммунизация чужеродными белками может быть полностью исключена.

Заслуживает специального рассмотрения вопрос о пограничных иммунологических реакциях и псевдоиммунологических взаимодействиях [10].

Способность белков к такого рода взаимодействию обеспечивается комплементарностью макромолекул и является наиболее ранним и примитивным способом отличать «свое» от «чужого». В процессе эволюции на основе «доиммунологического» межбелкового взаимодействия развились совершенные специфические реакции «фермент — субстрат» и «антиген — антитело». Не случайно антитела рассматриваются как одно из проявлений транспортной функции глобулинов крови [11]. Подобным образом другие белки приспособлены для переноса углеводов (гликопротеины), липоидов (липопротеины) и т. д.

Нами было высказано предположение, что в процессе совершенствования специфических реакций с участием белковых макромолекул не исчез и наиболее примитивный способ межбелковых взаимодействий, в частности, между разноименно заряженными биополимерами. Наиболее подходящими для его выявления оказываются условия при переливании крови, т. е. при непосредственном поступлении аллогенных белков одного организма в сосудистое русло другого.

Второе важное для рассматриваемого вопроса направление белковой химии связано с изучением особых состояний, промежуточных между нативным и денатурированным. При взаимодействии белков с метаболитами, с некоторыми лекарственными веществами обнаружены конформационные изменения в макроструктуре белковых молекул.

Если изучаемому белку свойственна определенная физиологическая активность, в эксперименте можно обнаружить ее изменение и связь с конформационной перестройкой макромолекул [18].

Можно предположить, что при переливании гомологичной крови вследствие взаимодействия белков, наступает конформационная модификация макроструктуры молекул, изменяется реакционная активность их функциональных групп. Это выражается в нарушении физиологического соотношения некоторых биологически активных веществ (адреналин, норадреналин, ацетилхолин, аммиак, гистамин, серотонин), в отношении которых белковые макромолекулы выполняют важную функцию связывания, транспортировки и высвобождения.

N. A. Fedorov, B. E. Movshev

THE A. A. BOGOMOLETZ THEORY ON COLLOIDOCLASIA IN THE MECHANISM OF BLOOD TRANSFUSION ACTION AND MODERN DEVELOPMENT OF THE THEORY

Summary

In the theory of colloidoclasia A. A. Bogomoletz was the first to advance a scientifically substantiated ideas about the role of plasma proteins in the blood transfusion action mechanism. Besides theoretical developments of colloidoclasia within serologic reactions, sensibilization and autocatalysis, extensive experimental and clinical research was performed aimed mainly at studying physiological functions of the organism in transfusion. Application of up-to-date methods of protein chemistry made it possible to study the phenomena of protein incompatibility directly during hemotransfusions. The study of conformational changes of molecules resulted from interprotein interactions as well as the analysis of biological activity of protein complexes in the recipient organism is most promising.

Central Institute of Hematology and
Blood Transfusion, Moscow

Список литературы

1. Багдасаров А. А., Альперин П. М. Успехи в деле переливания крови и гематологии за 25 лет.— В кн.: Совр. проблемы гематологии и переливания крови. М., 1953, вып. 30, с. 5—10.
2. Безредка А. М. Анафилаксия и антианафилаксия. М.: Госмедиздат, 1928.
3. Богомолец А. А. Научное и практическое значение метода переливания крови.— Избр. тр. Киев, 1957, т. 2, с. 402—423.
4. Богомолец А. А. Явления сенсibilизации и десенсibilизации при изогемотрансфузии.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 212—218.
5. Богомолец А. А. О механизме действия переливания крови.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 219—225.
6. Богомолец О. А. [Цит. по 21].
7. Ванцаров И. и др. Диспротеинемии. София, 1978.
8. Васильев П. С., Суздалева В. В. Лабильность белковых систем крови и ее изменения при гетеротрансфузии.— В кн.: Совр. проблемы гематологии и переливания крови. М., 1953, вып. 30, с. 27—30.
9. Васильев П. С., Узнадзе Э. Д. [Цит. по 21].
10. Вязов О. Е., Коньшев В. А. Пограничные реакции иммунологии и псевдоиммунологические воздействия.— В кн.: Руководство по иммунологии М., 1973, с. 158—164.
11. Грабар П. Основы иммунологии.— В кн.: Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М., 1963, с. 16.

12. Леонтьев И. А. Количественные изменения плазмы крови при переливании гематологии. М., 1931, вып. 2, с. 10.
13. Медведева Н. Б. Влияние переливания сыворотки.— В кн.: Вопр. клин. и 132.
14. Медведева Н. Б. Влияние трансфузии. Там же, с. 133—139.
15. Медведева Н. Б. К вопросу о дегидратации крови.— В кн.: Совр. 1932, вып. 3, с. 140—142.
16. Мовшев Б. Е. Изменение белковой массы при массивной гемотрансфузии.
17. Мовшев Б. Е., Матвиенко В. П. Емкость и их физиологическая активность.
18. Ройтбурт Б. А. Конформационные изменения в состоянии нервной системы.
19. Умнова М. А. Актуальные вопросы гематологии. Уч. совета ЦНИИГПК, посв.
20. Федоров Н. А. Количественные изменения при гемотрансфузии.— В кн.: Вопр. клин. и 102.
21. Федоров Н. А. Основные вопросы гематологии, 1943, 16, вып. 2, с. 127—138.
22. Федоров Н. А. Функциональные изменения при патологии, 1956, № 2, с. 3—12.
23. Федоров Н. А. К вопросу о механизме гематологии и трансфузиологии, М.
24. Федоров Н. А., Мовшев Б. Е. Плазма при массивных трансфузиях.— Пробл. гематологии.
25. Федоров Н. А., Подрезов В. И. К вопросу о клинике и эксперим. гематологии.
26. Федоров Н. А. и др. Функциональные изменения при массивных дозах гомологичной трансфузиологии. М., 1974, с. 3—5.
27. Grubb R.— Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1954, 62, 1—10.
28. Kapaczewski W. (цит. по 21).
29. Widal F. (цит. по 21).

Центральный институт
гематологии и переливания крови, Москва

12. Леонтьев И. А. Количественные изменения общего азота и азота белковых фракций плазмы крови при переливании крови у собак.— В кн.: Вопр. клин. и эксперим. гематологии. М., 1931, вып. 2, с. 103—110.
13. Медведева Н. Б. Влияние переливания неполноценной крови на азотистый состав сыворотки.— В кн.: Вопр. клин. и эксперим. гематологии. М., 1931, вып. 2, с. 124—132.
14. Медведева Н. Б. Влияние трансфузии на иммунологические свойства сыворотки.— Там же, с. 133—139.
15. Медведева Н. Б. К вопросу о дыхании и гликолизе эритроцитов при некоторых заболеваниях крови.— В кн.: Совр. проблемы гематологии и переливания крови. М., 1932, вып. 3, с. 140—142.
16. Мовшев Б. Е. Изменение белковых фракций сыворотки при кровопотере и последующей массивной гемотрансфузии.— Патол. физиология, 1976, № 4, с. 73—75.
17. Мовшев Б. Е., Матвиенко В. П. Белковые фракции после гомологичной гемотрансфузии и их физиологическая активность.— Пробл. гематологии, 1980, № 12, с. 31—35.
18. Ройтлуб Б. А. Конформационные переходы в белках крови при различных функциональных состояниях нервной системы. Киев: Наук. думка, 1975. 192 с.
19. Умнова М. А. Актуальные вопросы иммунологии.— В кн.: Тр. юбилейного пленума. Уч. совета ЦНИИГПК, посв. 50-летию ин-та, М., 1976.
20. Федоров Н. А. Количественные изменения сахара и остаточного азота в крови при гемотрансфузии.— В кн.: Вопр. клин. и эксперим. гематологии, 1931, вып. 2, с. 95—102.
21. Федоров Н. А. Основные вопросы биологии переливания крови.— Успехи совр. биологии, 1943, 16, вып. 2, с. 127—138.
22. Федоров Н. А. Функциональные изменения в организме после переливания крови.— Арх. патологии, 1956, № 2, с. 3—12.
23. Федоров Н. А. К вопросу о механизме действия переливания крови.— В кн.: Пробл. гематологии и трансфузиологии, М., 1976, т. 1, с. 42—51.
24. Федоров Н. А., Мовшев Б. Е. Плазменно-белковая система в патогенезе синдрома массивных трансфузий.— Пробл. гематологии, 1980, № 10, с. 8—14.
25. Федоров Н. А., Подрезов В. И. К вопросу о коллоидоклазических изменениях крови при клинич. и эксперим. гематерапии.— В кн.: Тр. патоло-физиол. отдела. Центр. ин-та клинич. и эксперим. гематологии и переливания крови. М., 1940, с. 13—22.
26. Федоров Н. А. и др. Функциональные изменения в организме собак при переливании массивных доз гомологичной крови.— В кн.: Актуальные вопр. гематологии и трансфузиологии. М., 1974, с. 3—5.
27. Grubb R.— Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1956, 39, p. 195.
28. Kapaczewski W. (цит. по 21).
29. Widai F. (цит. по 21).

Центральный институт
гематологии и переливания крови, Москва

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.