

53. Maisch B., Berg P. A., Kochsick K. Autoantibodies and serum inhibition factors (SIF) in patients with myocarditis.—Klin. Wochenschr., 1980, 58, N 5, S. 219—225.
54. Nicholson G. C., Dawkins R. L., Mc Donald B. L., Wetherall I. D. A classification of anti-heart antibodies: differentiation between heart-specific and heterophile antibodies.—Clin. Immunol. and Immunopathol., 1977, 7, N 2, p. 349—363.
55. Pinckard R. N., Olson M. S., O'Rourke R. A. et al. Development of complement fixing 19S anti-heart mitochondria autoantibody following myocardial infarction in dogs.—Circul. Res., 1971, 29, N 3, p. 276—285.
56. Read S. E., Engle M. A., Zabriskie J. B. Humoral and cellular studies in diseases with heart-reactive antibodies.—In: Myocardial Failure: Intern. Boehr. Mannheim Symp. New York, 1977, p. 201—208.
57. Sladkova T., Stefan J., Bicova R. Srdečni protilatky v diagnostice zmetu srdečného svalu.—Cas. Cesk., 1979, 118, N 45, p. 1395—1398.
58. Sborovsky A. B., Davydov A. A., Arsenjev S. A., Bondarenko A. W. Autoantikörper gegen die kontraktilen proteine des myocards bei rheumatismus.—Z. Rheumatol., 37, suppl. 5, S. 150—153.
59. Szabo L., Gazigian A., Lapohos E. A szivizom antigen tulajdons a gainak vires galata.—Rev. Med. (RSS), 1976, 22, N 1, p. 8—11.

Институт физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
19.11 1982 г.

УДК 616—056.3—085

Э. В. Гюллинг, Л. А. Дюговская

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ КОРРЕКЦИИ ГИПЕР-Ig E АНТИТЕЛОГЕНЕЗА

Одной из наиболее актуальных задач медицины, решение которых имеет не только научное, но и важное прикладное народно-хозяйственное значение является предупреждение и лечение аллергии [11].

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что в генезе аллергии немедленного типа существенную роль играет гиперпродукция IgE антител, являющаяся, в основном, следствием врожденного или приобретенного нарушения гомеостатического баланса между различными субпопуляциями Т-клеток, контролирующей выраженность и продолжительность IgE антительного ответа [13, 15, 19, 33].

На основе полученных данных в последние годы сформулированы и успешно развиваются новые подходы к коррекции повышенной чувствительности немедленного типа. Условно они могут быть подразделены на антигенспецифические и антигеннеспецифические.

Среди антигенспецифических способов, наряду с «классическим» способом гипосенсибилизации, включающим последовательное введение нарастающих доз антигенов [9, 10, 17, 29, 32], особое внимание уделяется коррекции IgE антителогенеза с помощью синтетических или модифицированных антигенов (либо их отдельных фракций), обладающих десенсибилизирующими и иммунодепрессивными свойствами. Установлено, в частности, что способностью связываться с Fab фрагментом IgE антител и таким образом тормозить его взаимодействие с соответствующим поливалентным антигеном обладают некоторые моновалентные антигенные фракции [28]. Показано, что лимфоциты мышей, примированных конъюгатом гаптен-носитель, после их обработки *in vitro* избытком свободного гаптена, не дают вторичного ответа при переносе облученным реципиентам совместно с конъюгатом гаптен-носитель [31].

Получены данные, свидетельствующие о том, что введение химически модифицированных антигенов индуцирует появление антигенспецифических клеток-супрессоров [18, 34, 38].

Так, показано, что денатурированный 8 М мочевиной овальбумин в такой степени стимулирует Т-клетки, что при повторном его введении мышам угнетается первичный и вторичный IgE ответ на нативный антиген. При этом перенос Т-клеток от таких животных мышам, сенсibilизированным нативным овабульмином, приводил к угнетению уже начавшегося образования IgE антител [35].

Выявлена возможность регуляции IgE антителигенеза путем интраназального введения модифицированного глутаральдегидом пылевого аллергена. Предполагается, что такая местная аппликация антигена на слизистую респираторного тракта индуцирует локальную пролиферацию клеток, синтезирующих антитела, и угнетает захват антигена в кровотоке [30].

Установлено, что специфическую иммунологическую толерантность можно индуцировать введением веществ, содержащих антигенные детерминанты, ковалентно связанные с неиммунным носителем, обладающим толерогенными характеристиками. В качестве носителя такого типа могут быть использованы полиэтиленгликоль [25], поливиниловый спирт [26], полимер Д-глутаминовой кислоты и Д-лизина [36], изологичный гамма-глобулин [14, 36] и другие. Белковые антигены, соединенные с подобными носителями, индуцируют высоко специфическую толерантность к белковым детерминантам. Эффект специфичен только в отношении антител класса Е.

Показано, что по механизму действия различные толерогенные носители отличаются между собой. Так, результаты опытов по адоптивному переносу различных комбинаций субпопуляций Т- и В-лимфоцитов иммунизированных животных, у которых в качестве толерогенного носителя был использован изологичный гамма-глобулин, позволяют заключить, что супрессия скорее связана с элиминацией гаптен специфических В_е клеток или их длительной инактивацией за счет блокады рецепторов, связывающих антиген, чем с появлением клеток-супрессоров [27].

В то же время конъюгаты гаптена с поливиниловым спиртом, подавляющие первичный и вторичный IgE антителный ответ на соответствующий гаптен, индуцируют генерацию антигенспецифических клеток-супрессоров [26].

Однако практическое применение антигенспецифических способов коррекции IgE антителигенеза весьма ограничено, поскольку в каждом случае необходимо выявить специфический антиген. Специфическая гипосенсибилизация мало эффективна у больных с полиаллергией, противопоказана при наличии острых инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваний, туберкулеза, обострения очаговых инфекций [1, 16].

В связи с этим большое внимание в настоящее время уделяется разработке способов коррекции повышенной продукции IgE антител, основанных на усилении антиген-неспецифической супрессии.

Работы в этом направлении успешно ведутся, и в опытах *in vitro* показана способность аллогенных мышиных или человеческих лимфоцитов синтезировать и секретировать факторы, тормозящие синтез IgE антител и не влияющие на IgG антителный ответ. Аналогичный фактор обнаружен в сыворотке крови низкоотвечающих мышей через неделю после введения полного стимулятора Фрейнда [21, 22]. Показано, что в незначительном количестве фактор присутствует в сыворотке крови нормальных мышей, в минимальных количествах он также обнаруживается в сыворотке мышей высокоотвечающих линий. Введение адьюванта не только значительно увеличивает содержание фактора в сыворотке, но и индуцирует появление фактора в асцитной жидкости. Изучение физико-химических и иммунологических свойств фактора показало, что он термостабилен, не является липопротеином, преципитируется сульфатом аммония, имеет молекулярный вес 150 000—200 000, не несет детерминант иммуноглобулина или детерминант главного комплекса гистосовместимости (Н-2 или Ia), но адсорбируется сывороткой против β_2 -микроглобулина. Предполагается, что действие фактора реализуется на уровне В-клеток, несущих М-детерминанты. В настоящее время продолжается изучение свойств обнаруженного фактора, механизмы его действия с целью использования фактора или веществ, стимулирующих его образование в клинической практике для лечения аллергических заболеваний.

В эксперименте предпринимаются попытки [24, 37] получения гибридом путем слияния очищенных на нейлоне Т-лимфоцитов мышей линии BALB/c, иммунизированных конъюгатами микобактерий с динитрофенолом, с клетками тимомы линии В 5147 (AKR, Н-2^к) с помощью полиэтиленгликоля. Поскольку супернатант культур таких гибридов полностью подавляет образование IgE антител, предполагается, что он инактивирует В_е-клетки. Установлено, что молекулярный вес активного фактора, содержащегося в супернатанте, составлял около 55 000 дальтон, супрессорная активность его адсорбируется анти Н-2, но не анти Н-2^к сывороткой [37].

Успешно исследуются возможности использования для лечения больных с гипер-IgE антителигенезом тимозина. Показано, что при парентеральном введении этого пре-

парата у больных с аллергическим заболеванием, уменьшения количества Е в сыворотке крови, достигается со значительным улучшением состояния.

В лаборатории патофизиологии используются новые способы физиологического использования низкомолекулярных индуцирующих образований рессоров.

С этой целью используются ценные фракции [2]. Показано, что парентеральное, так и при местном применении препарата индуцирует в тимических тимомегах [3], что ботанных *in vitro* неполипептидных реципиентах, продукция на образование IgM и IgG антител при полинозозе и инфекционном лечении людей с давней фериической крови которых значительна.

Изучено также влияние аналогов, синтезированных в при местном применении лево-мил 0,05—0,1 % раствора производится [4], а при использовании в носовые ходы 0,1 % раствора инфекционно-аллергическим со снижением уровня IgE кожной анафилактики [23] усиливает супрессорную активность фидных органов иммунизировавших антител.

Выявленные различия в лизабельного фактора тимуса в клинике при лечении продукцией IgE.

Есть данные о том [1], что успешно применяется продукция IgE, а также лево-мембраны, что может быть лияции еще неизвестных обнуклеотиды (цАМФ или цГМФ).

Значительный интерес иммунологических препаратов и которых показано, что один так и усиливающие фактор в культуральной среде молвающим, ни супрессорным ным фактор становится в шественников (гликозилированная форма — супрессор).

Исходя из выраженного лана попытка подавления ным воздействием физическое IgE антител на введение не достигается при воздействии магнитного поля в терапевтической коррекции IgE анти-

парата у больных с аллергическими заболеваниями нормализуется содержание Е-розеткообразующих клеток, уменьшается количество эозинофилов и уровень иммуноглобулина Е в сыворотке крови, усиливается супрессорная активность Т-клеток, что сочетается со значительным улучшением состояния больных [20].

В лаборатории патофизиологии Киевского института отоларингологии разрабатываются новые способы физиологически адекватной коррекции IgE антителигенеза с использованием низкомолекулярных тимических и синтетических иммуномодуляторов, индуцирующих образование в организме антигеннеспецифических клеток-супрессоров.

С этой целью используется лимфоцитостимулирующее вещество (ЛСВ) и его очищенные фракции [2]. Показано, что ЛСВ подавляет продукцию IgE антител, как при парентеральном, так и при местном его применении [3, 4, 6]. Эффект связан со способностью препарата индуцировать супрессорную активность в незрелых кортизончувствительных тимоцитах [3], что выявлено в опытах с переносом нормальных или обработанных *in vitro* неполипептидным диализабельным фактором тимуса тимоцитов сингенным реципиентам, продуцирующим IgE антитела. Установлено, что ЛСВ не влияет на образование IgM и IgG антител [7]. Препарат успешно применен при лечении больных поллинозом и инфекционно-аллергическим ринитом. Показано, что наиболее эффективно лечение людей с давностью заболевания до 10 лет, содержание Е-РОК в периферической крови которых значительно снижено [8].

Изучено также влияние синтетического иммуномодулятора левамизола и ряда его аналогов, синтезированных в Институте органической химии АН УССР. Показано, что при местном применении левамизола путем инстилляций в носовые ходы крыс по 0,05 мл 0,05–0,1 % раствора продукция IgE антител в органах дыхания значительно угнетается [4], а при использовании препарата в клинике путем ингаляций или закапывания в носовые ходы 0,1 % раствора левамизола у большинства больных поллинозом и инфекционно-аллергическим ринитом наступает клиническое улучшение, сочетающееся со снижением уровня IgE антител. С помощью реакции гетерологичной адоптивной кожной анафилаксии [23] установлено, что в отличие от ЛСВ, левамизол не индуцирует супрессорной активности в клетках тимуса, в то же время обработка клеток лимфоидных органов иммунизированных животных левамизолом подавляет выделение IgE антител.

Выявленные различия в механизмах действия левамизола и неполипептидного диализабельного фактора тимуса открывают новые возможности для их сочетанного применения в клинике при лечении аллергических заболеваний, обусловленных повышенной продукцией IgE.

Есть данные о том [12], что тимические гормоны, фактор переноса, который также успешно применяется при лечении аллергических заболеваний и супрессирует продукцию IgE, а также левамизол оказывают весьма сходное действие на клеточные мембраны, что может быть следствием общности их структуры или независимой стимуляции еще неизвестных общих путей метаболизма, включая, например, циклические нуклеотиды (цАМФ или цГМФ).

Значительный интерес для расшифровки механизмов действия различных фармакологических препаратов на образование IgE антител представляют эксперименты, в которых показано, что одни и те же клетки способны образовывать, как супрессорные, так и усиливающие факторы [39]. При этом, внутри клетки фактор имеет больший, чем в культуральной среде молекулярный вес, не содержит углеводов, не обладает ни усиливающим, ни супрессорным действием на IgE антителы. Биологически активным фактор становится в процессе гликозилирования одних и тех же молекул предшественников (гликозилированная форма обладает усиливающей, а негликозилированная форма — супрессорной активностью).

Исходя из выраженной тимусзависимости IgE антителигенеза в эксперименте сделана попытка подавления синтеза реактивов путем активации функции тимуса локальным воздействием физических факторов. В опытах на крысах установлено, что образование IgE антител на введенный в органы дыхания аллерген амброзии значительно угнетается при воздействии на комплекс грудина — тимус ультразвука и переменного магнитного поля в терапевтических дозах [5].

Результаты проведенных исследований открывают новые возможности неспецифической коррекции IgE антителиобразования с помощью физических факторов.

Появление и успешная разработка новых разносторонних патогенетически обоснованных подходов к коррекции гипер-IgE антителогенеза позволяет прогнозировать успешное решение в ближайшее время многих вопросов профилактики и лечения аллергии немедленного типа, обусловленной IgE антителами.

Список литературы

1. Адо А. Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 1978.— 463 с.
2. Безверщенко І. А., Бойко М. Г., Лукашова Д. Г., Малижєв В. О. Фізико-хімічні властивості лімфоцитотропного чинника тимуса.— Укр. біохім. журн., 1974, 3, № 46, с. 358—363.
3. Безверщенко И. А., Дюговская Л. А. О механизме угнетения продукции IgE-антител неопептидным фактором тимуса.— Докл. АН УССР. Сер. Б, 1978, № 3, с. 267—270.
4. Гюллинг Э. В., Дюговская Л. А. Угнетение синтеза реагинов в органах дыхания при местном применении некоторых лимфоцитотропных веществ.— Докл. АН УССР. Сер. Б, 1980, № 10, с. 72—73.
5. Гюллинг Э. В., Диеспєрова А. А. Подавление синтеза реагинов при локальном воздействии физических факторов на комплекс груднотимус.— Докл. АН УССР. Сер. Б, 1982, № 5, с.
6. Дюговская Л. А. Образование реагинов в условиях нормы при хроническом тонзиллите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1975.— 24 с.
7. Дюговская Л. А., Тимченко С. В. Экспериментальное изучение влияния диализабельного фактора тимуса на образование антител.— В кн.: Респ. конф. молодых ученых-медиков. Львов, 1979, с. 118.
8. Заболотный Д. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения низкомолекулярного препарата тимуса ЛСВ для лечения больных аллергическими ринитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1978.— 24 с.
9. Мошкевич В. С. Специфическая гипосенсибилизация при аллергических заболеваниях.— В кн.: Иммуноterapia при аллергии к микробам. Алма-Ата, 1980, с. 179—232.
10. Польшер А. А. Иммунологические механизмы специфической гипосенсибилизации.— В кн.: Аллергические заболевания у детей. Саратов, 1978, с. 6—7.
11. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Манько В. М., Михайлова А. А. Контроль и регуляция иммунного ответа.— Л.: Медицина, 1981.— 311 с.
12. Bach J. F., Edelman L. On significance of the similarity of the immunological effects of transfer factor, levamisole and thymic hormones.— In: Thymus, Thymic Hormones and T Lymphocytes. London etc., 1980, p. 187—193.
13. Canonica G. W., Mingari M. Cr. Melioli G., Colombatti M. Inbalance of T cell subpopulation in patients with atopic diseases and effect of specific immunotherapy.— J. Immunol., 1979, 123, N 6, p. 2669—2672.
14. Fillion L. G., Lee W. Y., Sehon A. H. Suppression of the IgE antibody response to ovalbumin in mice with a conjugate of ovalbumin and isologous γ -globulins.— Cell. Immunol., 1980, 54, N 1, p. 115—128.
15. Fineman S. M., Rosen F. S., Geha R. S. Transient hypogammaglobulinemia, elevated immunoglobulin E levels and food allergy.— J. Allergy, 1979, 64, N 3, p. 216—222.
16. Fuch E. Indikationen und Kontraindikationen der Desensibilisierungsbehandlung (einschließlich gewerblicher allergosen).— Atemwegs und Lungenkrankh., 1978, 4, N 1, p. 15—18.
17. Freeman J. Further observation on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine.— Lancet, 1911, N 2, p. 814—819.
18. Gallino N. E. Possible application of hyposensitization treatment with modified antigen in immediate-type allergy.— In: Allergy and Clinical Immunology. Amsterdam; Oxford, 1977, p. 502—504.
19. Geha R. S. Suppressor T cells in human allergic disease.— J. Allergy and Clin. Immunol., 1979, 64, N 6, p. 477—478.
20. Hobbs J. Byron N. A., Cambell M. A. Thymosin-inducible lymphocytes in atopy.— In: Thymus, Thymic Hormones and T Lymphocytes. London etc., 1980, p. 143—153.
21. Katz D. H. New concepts concerning the clinical control of IgE synthesis.— Clin. Allergy, 1979, 9, N 6, p. 609—624.
22. Katz D. H. Recent studies on the regulation of IgE antibody synthesis in experimental animal and man.— Immunology, 1980, 41, N 1, p. 1—24.
23. Kind L. S., Macedo-Sobrinho B. Heterologous adoptive cutaneous anaphylaxis: A method for detecting reaginic antibody formation by cells in the mouse.— J. Immunol., 1973, 111, N 2, p. 638—640.
24. Kishimoto T., Watanabe T., Yamamura Y. IgE class-specific suppressor T cells and establishment of their hybrid cell line.— In: New Approaches to the Management of Allergic Diseases. Basel etc.: Karger, 1979, p. 78—80.
25. Lee W. Y., Sehon A. H. Suppression of reaginic antibody formation. IV. Suppression of reaginic antibodies to penicillin in the mouse.— J. Immunol., 1976, 117, N 3, p. 927—934.
26. Lee W. Y., Sehon A. H. The suppression of anti-hapten Ig p. 31—37.
27. Lee W. Y., Specific suppression ches to the Management of
28. Muckerheide A., Pesce A. J., A BSA by fragments of the anti conjugated to homologous γ -
29. Noon L. Prophylactic inocula 1579.
30. Schumacher M., Mitchell G. I immunotherapy with modifier N 6, p. 30—34.
31. Sehon A. H. Suppression of r gy, 1975, 5, N 4, p. 461—462.
32. Sobotka A. K., Valentine M. blocking antibodies: Developi nol., 1976, 117, N 1, p. 84—91
33. Strannegard Ö., Strannegard normal subjects and atopic.—
34. Tada T. Inhibition of reagin allergic diseases.— Asian. Mi
35. Takatsu K., Ishizaka K. Rea IgE and IgG antibody resp dose urea-denaturated anti
36. Tse K. S., Kepron W., Seho adn suppression of hapten- the Management of Allergic
37. Watanabe T., Kimoto M., I specific suppressor factor s Proc., 1980, 12, N 3, p. 432-
38. Wegner F., Fenkes A., Sten ment with L-tyrosine-absor basophils of children suffer N 1/2, p. 111—113.
39. Yodoi J., Hirashima M., Hi VII. Possible participation factor.— J. Immunol., 1981,

Киевский институт
оториноларингологии

26. Lee W. Y., Sehon A. H. The use of polyvinyl alcohols as tolerogenic carriers for suppression of anti-hapten IgE antibody responses.—*Immunol. Lett.*, 1979, 1, N 1, p. 31—37.
27. Lee W. Y., Specific suppression of the reaginic antibody response.—In: *New Approaches to the Management of Allergic Diseases*. Basel etc.: Karger, 1979, p. 86—91.
28. Muckerheide A., Pesce A. J., Michael J. G. Modulation of the IgE immune response to BSA by fragments of the antigen. I. Suppression by free fragments and by fragments conjugated to homologous γ -globulin.—*Cell. Immunol.*, 1981, 59, N 2, p. 392—398.
29. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever.—*Lancet*, 1911, N 1, p. 1572—1579.
30. Schumacher M., Mitchell G. Inhibition of murine reaginic antibody responses by nasal immunotherapy with modified allergen.—*J. Allergy and Clin. Immunol.*, 1981, 67, N 6, p. 30—34.
31. Sehon A. H. Suppression of reaginic antibodies in experimental animals.—*Clin. Allergy*, 1975, 5, N 4, p. 461—462.
32. Sobotka A. K., Valentine M. D., Ishizaka K., Lichtenstein L. M. Measurement of IgG-blocking antibodies: Development and application of a radioimmunoassay.—*J. Immunol.*, 1976, 117, N 1, p. 84—90.
33. Strannegard O., Strannegard I.-L. *In vitro* differences between the lymphocytes of normal subjects and atopic.—*Clin. Allergy*, 1979, 9, N 6, p. 645—658.
34. Tada T. Inhibition of reaginic formation. The possibility of immunologic therapy for allergic diseases.—*Asian. Med. J.*, 1977, 20, N 7, p. 397—406.
35. Takatsu K., Ishizaka K. Reaginic antibody formation in the mouse. VI. Suppression of IgE and IgG antibody responses to ovalbumin following the administration of high dose urea-denaturated antigen.—*Cell. Immunol.*, 1975, 20, N 2, p. 276—289.
36. Tse K. S., Kepron W., Sehon A. H. A canine model for the study of allergic asthma and suppression of hapten-specific IgE antibody response.—In: *New Approaches to the Management of Allergic Diseases*. Basel etc.: Karger, 1979, p. 38—44.
37. Watanabe T., Kimoto M., Nakanishi K. et al. The characterization of an IgE-class-specific suppressor factor secreted by a suppressor T cell hybridoma.—*Transplant. Proc.*, 1980, 12, N 3, p. 432—435.
38. Wegner F., Fenkes A., Stenmann E. A., Reinhardt D. Influence of preseasonal treatment with L-tyrosine-absorbed allergoids on IgE-mediated histamine release from basophils of children suffering from allergic diseases.—*Agents and action*, 1981, 11, N 1/2, p. 111—113.
39. Yodoi J., Hirashima M., Hirata F. et al. Lymphocytes bearing Fc γ receptors for IgE. VII. Possible participation of phospholipase A₂ in the glycosylation on IgE-binding factor.—*J. Immunol.*, 1981, 127, N 2, p. 476—482.

Киевский институт
отоларингологии

Поступила в редакцию
15.III 1982 г.