

В. С. Шевченко

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТКАНЕВОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Совокупность иммунологических процессов, обуславливающих отторжение организмом генетически чуждого трансплантата, которая определяется понятием «трансплантационный иммунитет», имеет ряд отличительных особенностей, во многом еще не раскрытых. Наиболее характерным признаком трансплантационного иммунитета является участие клеток лимфоцитарного и макрофагального рядов в реакции отторжения, конкретные механизмы которого остаются, однако, не вполне ясными [1—4]. В частности, важно знать относительную активность клеток того и другого ряда и в связи с ней роль β - и γ -нормальных (натуральных) противотканевых преципитинов (НПП) в отторжении аллогенного трансплантата в условиях иммунодепрессии.

С этой точки зрения мы проанализировали результаты обследования 60 реципиентов до и после аллотрансплантации почки (в течение 3 мес) соответствующими иммунологическими и серологическими методами: двунаправленная смешанная культура лимфоцитов венозной крови донора и реципиента (MLC I) [8]; стимуляция лимфоцитов реципиента разрушенными спленоцитами донора (MLC II), фитогемагглютинином [9]; ингибция Т-розеткообразования антилимфоцитарным глобулином [11]; иммунодиффузия по Оухтерлони и иммуноэлектрофорез [5, 6, 10].

После аллотрансплантации больные получали иммунодепрессанты и препараты против различных звеньев иммунного воспаления в трансплантате: имуран, кортикостероиды, амидопирин, аспирин, супрастин, курантил, контрикал, продектин, метилурацил [7].

Установлено, что показатели специфической и неспецифической реактивности лимфоцитов реципиентов в посттрансплантационном периоде были значительно ниже, чем в дотрансплантационном. Так, на протяжении всего посттрансплантационного периода при стимуляции лимфоцитов реципиентов разрушенными специфическими донорскими спленоцитами (вторичная MLC или MLC II) реакция бласттрансформации была в 100 % случаев ниже, соответствующей первичной реакции MLC I, т. е. до трансплантации, и не превышала 3,1 % бластов, тогда как максимальный показатель MLC I достигал 12 % бластов. Показатели стимуляции лимфоцитов неспецифическим антигеном — фитогемагглютинином снижались у 100 % реципиентов с первых дней после трансплантации в 5—10 раз, по сравнению с дотрансплантационным уровнем, который был в пределах 18—38 % бластов. Показатели реакции ингибции спонтанного розеткообразования Т-лимфоцитами, выраженные в титре антилимфоцитарного глобулина, в посттрансплантационном периоде также были достоверно снижены (1 : 45000—1 : 129000), по сравнению с дотрансплантационным уровнем (1 : 16000—1 : 42000).

В отличие от подавленной реактивности лимфоцитов, макрофагальная трансформация мононуклеаров в посттрансплантационном периоде, особенно в его первые 7 дней, значительно превышала дотрансплантационный уровень. Так, если до трансплантации уровень макрофагальной трансформации мононуклеаров, который определяли в двухдневной культуре лейкоцитов крови *in vitro*, стимулированных фитогемагглютинином, никогда не превышал 2,1 % макрофагов, то после трансплантации у 100 % реципиентов этот показатель был в той или иной степени выше дотрансплантационного, особенно при необратимом отторжении трансплантата, и достигал 12 % макрофагов.

Усиление макрофагальной трансформации мононуклеаров в посттрансплантационном периоде сопровождалось повышением в крови титров β - и γ -НПП, преципитирующих в реакции Оухтерлони с водными экстрактами из видоспецифических почек и других тканей и располагающихся при иммуноэлектрофорезе в катодных белковых фракциях плазмы. При усилении моноцитарно-макрофагальной реакции в посттрансплантационном периоде в 2—6 раз относительно дотрансплантационного уровня, титр β -НПП незамедлительно повышался в 86 % случаев (см. таблицу) до 1/8—1/16 от исходного, дотрансплантационного титра, равного 1/2—1/4, чему обычно непосредственно последовало в 83 % случаев повышение титра γ -НПП до 1/2—1/64, которые перед трансплантацией выявлялись только у единичных реципиентов и, как правило, лишь в неразведенной сыворотке. При благоприятном течении посттрансплантационного периода, когда

интенсивность моноцитарно-снижалась до предтрансплантационного уровня и титры НПП в по-Такой достоверный параллель естественного иммунитета п в синтезе НПП.

Однонаправленность ной реакции и т

Динамика титров НПП

Превышение предтра-
плантационного уров-
Снижение до предтра-
плантационного уров-
Без изменения
ВСЕГО исследований

Превышение предтра-
плантационного уров-
Снижение до предтра-
плантационного уров-
Без изменения
ВСЕГО исследований

П р и м е ч а н и е. По
обоим типам НПП.

Обладающие свойства
при 60—65 °С), β - и γ -НПП
уже через 6—12 ч после алл-
в прямо пропорциональной
торжения. Эта связь, особен-
типах динамики их титра.

При первом типе дина-
плантации достигал своей н-
затем ежедневно или с 1—
ричного подъема снижался
ные трансплантации, когда
 γ -НПП, свидетельствовавше
трансплантата и организма,
ний отторжения не было, а
неполностью, и во всех слу-
ными препаратами с сохран-
намики γ -НПП были связа-
шений в трансплантате.

Напротив, при втором
ростью нарастал в первые
и, как правило, сохранялся
присутствии γ -НПП в крови
ческого конфликта между
фликт в подавляющем бол-
с полной классической карт-
ское отторжение. Несмотря

интенсивность моноцитарно-макрофагальной реакции после кратковременного повышения снижалась до предтрансплантационного уровня, соответственно снижались до этого же уровня и титры НПП в подавляющем большинстве случаев ($p < 0,001$, см. таблицу). Такой достоверный параллелизм в динамике клеточного и гуморального компонентов естественного иммунитета позволяет предположить, что макрофаги могут играть роль в синтезе НПП.

Однонаправленность изменений интенсивности моноцитарно-макрофагальной реакции и титров НПП в посттрансплантационном периоде (до 3 мес)

Динамика титров НПП	Динамика моноцитарно-макрофагальной реакции		Всего исследований
	Превышение предтрансплантационного уровня	Снижение до предтрансплантационного уровня	
β-НПП			
Превышение предтрансплантационного уровня	31 (86 %)	0	31
Снижение до предтрансплантационного уровня	0	19 (91 %)	19
Без изменения	5 (14 %)	2 (9 %)	7
ВСЕГО исследований	36	21	57
γ-НПП			
Превышение предтрансплантационного уровня	29 (83 %)	0	29
Снижение до предтрансплантационного уровня	0	20 (100 %)	20
Без изменения	6 (17 %)	0	6
ВСЕГО исследований	35	20	55

Примечание. По формуле Фишера с факториалами $p < 0,001$ для обоих типов НПП.

Обладающие свойствами нормальных антител (в частности, термолабильностью при 60—65 °С), β- и γ-НПП появлялись, или их титры повышались в крови реципиентов уже через 6—12 ч после аллотрансплантации почки, причем динамика титров находилась в прямо пропорциональной зависимости от воспалительно-деструктивных процессов отторжения. Эта связь, особенно выраженная у γ-НПП, проявлялась в двух различных типах динамики их титра.

При первом типе динамики титр γ-НПП быстро, через 24—48 ч после аллотрансплантации достигал своей наибольшей величины, не превышая 1/8 (обычно 1/2—1/4), а затем ежедневно или с 1—2-дневными задержками, либо после незначительного вторичного подъема снижался вплоть до исчезновения из крови. Сюда же отнесли единичные трансплантации, когда γ-НПП не были выявлены вообще. При этом типе динамики γ-НПП, свидетельствовавшем об успешной взаимной адаптации жизнеспособного аллотрансплантата и организма, из 24 реципиентов у 7 (29 %) — воспалительных проявлений отторжения не было, а у 17 (71 %) — они были выражены, как правило, слабо, неполностью, и во всех случаях купировались иммунодепрессивно-противовоспалительными препаратами с сохранением функции трансплантата. Отклонения нисходящей динамики γ-НПП были связаны с преходящими эпизодами иммуновоспалительных нарушений в трансплантате.

Напротив, при втором типе динамики титр γ-НПП с большей или меньшей скоростью нарастал в первые дни после трансплантации до 1/8—1/64 (обычно 1/16—1/32) и, как правило, сохранялся на этом уровне с некоторыми колебаниями при постоянном присутствии γ-НПП в крови на протяжении всего периода перманентного иммунологического конфликта между организмом реципиента и аллотрансплантатом. Этот конфликт в подавляющем большинстве случаев проявлялся ранними кризами отторжения с полной классической картиной острого воспаления, вскоре переходящими в хроническое отторжение. Несмотря на интенсивную иммунодепрессивно-противовоспалительную

терапию, при втором типе динамики γ -НПП из 36 реципиентов у 29 (81 %) — функция трансплантата была необратимо утрачена, причем в ряде случаев произошел его разрыв, но у семи (19 %) реципиентов (у пяти при титре 1/16 и у двух — 1/32) после более или менее затянувшейся нисходящей динамики (в пределах до 2 нед) γ -НПП исчезли из крови с одновременным прекращением воспалительных проявлений и восстановлением функции трансплантата. Во всех случаях кризы отторжения были связаны с повышением титра γ -НПП.

Таким образом, имеется определенная зависимость ($p < 0,01$ по χ^2 критерию) между наличием, интенсивностью и обратимостью иммуно-воспалительных проявлений отторжения аллотрансплантата и типом динамики посттрансплантационного титра γ -НПП, который является отражением степени гистосовместимости, первично обусловленной клеточными механизмами, и может служить ценным средством в прогностической и диагностической оценке острого (криз) и хронического отторжения аллогенной почки.

Итак, иммуноклеточные проявления тканевой несовместимости при аллотрансплантации почки подвержены влиянию иммунодепрессии в большей степени со стороны лимфоцитарного и в меньшей степени — макрофагального ряда клеток, что, вероятно, объясняется большей резистентностью последних к примененным иммуномодуляторам и может потребовать изыскания дополнительных средств специфического воздействия на макрофаги. В то же время значительным гуморальным проявлением тканевой несовместимости при аллотрансплантации почки является усиленный синтез β - и γ -НПП, которые могут быть важным патогенетическим звеном и ценным индикатором интенсивности отторжения аллогенной почки.

Список литературы

1. Говалло В. И. Трансплантация тканей в клинике. — М.: Медицина, 1979. — 250 с.
2. Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. П., Лыбичина Г. М., Шкурко В. И. Иммунологические аспекты аллотрансплантации. — М.: Медицина, 1974. — 232 с.
3. Петров Р. В., Хаитов Р. М. Иммунологические механизмы клеточного гомеостаза. — В кн.: Гомеостаз. М.: Наука, 1981, с. 312—366.
4. Снелл Дж., Доссе Ж., Нэттенсон С. Совместимость тканей. — М.: Мир, 1979. — 501 с.
5. Шевченко В. С. Аутологичная реакция преципитации сыворотки мышей линии СЗНА с экстрактами из нормальных тканей и гепатомы. — *Вопр. онкологии*, 1966, 12, № 10, с. 68—73.
6. Шевченко В. С. О натуральных противотканевых преципитинах мышей как возможных антителах особого типа. — *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, 1969, № 4, с. 88—90.
7. Шевченко В. С. Перманентність імунологічної реакції організму на трансплантат. — *Фізіол. журн.*, 1977, № 6, с. 801—804.
8. Шевченко В. С. Оценка тканевой несовместимости донора и реципиента при аллотрансплантации почки. — *Мед. реф. журн.*, 1979, 19, № 8, с. 525.
9. Шевченко В. С. Гомеостаз клеточного и гуморального компонентов иммунологической системы при аллотрансплантации почки. — *Физиол. журн.*, 1980, 26, № 5, с. 612—616.
10. Шевченко В. С. О перманентно-иммунном кумулятивно-воспалительном патогенезе отторжения аллогенной почки. — В кн.: *Актуальные проблемы современной патофизиологии. К 100-летию со дня рождения А. А. Богомольца*. Киев: Наук. думка, 1981, с. 408—409.
11. Munro A., Bewick M., Manuell A. et al. Clinical evaluation of a rosette inhibition test in renal allotransplantation. — *Brit. Med. J.*, 1971, 3, N 5769, p. 271—275.

Киевский институт урологии

Поступила в редакцию
26.04.82

ВЛИЯНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ И СОПРЯЖЕ

Многочисленные кли-
стуют о том, что различ-
дов, а также принимают
поталамуса в регуляции с
нические исследования [1].

Мы изучали влияние
гипоталамуса на содержа-
ных с ними металлофермен

Исследования провод-
Вживление никромовых эл-
наркозом (50 мг/кг) в об-
ядер гипоталамуса с помо-
координатам стереотаксиче-
в гребне затылочной кости.
стимуляцию ядер осуществ-
ра ЭСУ-1. Длительность и
жения в различных сериях.

Опыты проводили в
ных. Кровь для исследован-
и через 15 мин, 60 мин и
длительное (60 мин) разд-

Контролем служили о-
структуры мозга, но без эл-

В крови определяли с-
сыщенность трансферрина с-
тодики [3], а также колич-
ный цифровой материал обр-

Результ

Контрольные опыты п-
ляции, приводит к изменени-
металлоферментов в крови
достоверны.

Кратковременная элек-
держании меди, железа и с-
из приведенных данных, кр-
ниям содержания железа уз-
жения количество железа в
1 ч — на 23 % ($p < 0,02$), а
ко иные изменения отмечаю-
железом. Уже через 15 мин
трансферрина железом на 1
тельное увеличение (на 9 %
< 0,05).

Концентрация меди в
тростимуляции возрастает н-
ется достоверно увеличенной

Параллельно с изменен-
церулоплазмينا. Через 15 м-
на увеличивается на 32 % (р-
ся еще достоверно увеличен