

Динамика аутоиммунного процесса у морских свинок при выработывании у них экспериментального невроза

Изучению характера взаимодействия двух интегративных систем организма — нервной и иммунной, обеспечивающих гомеостаз, уделяется в последнее время большое внимание. В связи с этим особый интерес приобретают проблема аутоиммунного процесса при функциональной патологии высшей нервной деятельности и роль иммунной системы в возникновении функциональной патологии церебральных систем. В ряде клинических и экспериментальных иммунологических исследований было показано наличие нейроаутоиммунных сдвигов при функциональной патологии высшей нервной деятельности [3, 10]. Интересно, что этим сдвигам в этиологии и патогенезе заболевания придается, как правило, вторичное, т. е. внесенное патологическим процессом значение. До настоящего времени остается недостаточно ясной патогенетическая роль нейроаутоиммунных реакций в развитии неврозов. Задачей настоящего исследования явилось изучение характера нейроаутоиммунного процесса на разных стадиях развития экспериментального невроза.

Методика

Эксперименты проводили на 40 морских свинок массой 300—400 г. У животных выработывали экспериментальный невроз (по предложенной нами методике) одновременным воздействием следующими факторами: иммобилизацией в специальных пеналах, электроболевым раздражением (ток силой 0,1—0,3 А, подаваемый в случайном порядке) светом (частота 0,1—0,8 Гц), звуком (частота 30 дБ) и постоянной вибрацией. Сеансы выработывания невроза проводили от 2 до 6 ч ежедневно на протяжении 14—18 сут. По истечении этого срока у всех животных отмечали экспериментальный невроз, о возникновении которого судили по наличию стойких изменений электрокортикограммы и следующих вегетативных показателей: частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) и массы тела, индекса Хильдебрандта, выраженного отношением ЧСС к ЧДД и характеризующего корреляцию вегетативных функций до возникновения невроза и во время его развития [4]. За двое суток до выработывания невроза (контрольные значения), а также в различные сроки его развития (значения на 7-е и 14-е сутки воздействия стресс-факторами, а также на 2-, 4-, 8-, 16-, 32- и 40-е сутки после прекращения воздействий) у животных брали кровь, определяли по общепринятым методикам глубину нейроаутоиммунных сдвигов, в частности реакцию повреждения нейтрофилов (РПН), характеризующую меру повреждения сенсibilизированных нейтрофилов при контакте с антигенами головного мозга [7], концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [2], содержания нейроаутоантител в плазме крови [5]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований было выявлено, что развитие экспериментального невроза сопровождается значительными изменениями специфических (РПН, содержание нейроаутоантител) и неспецифических (ЦИК) по отношению к мозгу показателей иммунологической реактивности. Анализ полученных результатов показал, что на 7-е сутки воздействия стресс-факторами наблюдается резкое увеличение повреждаемости нейтрофилов, при низком содержании противомозговых антител и ЦИК (таблица), что свидетельствует о большей активности клеточных реакций по сравнению с гуморальными на этой

стадии вырабатывания невроза. Наблюдаемые изменения показателей РПН, вероятно, связаны с увеличением содержания в крови мозговых антигенов, вследствие стресс-индуцированного повышения перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран нейронов [1], усиления проницаемости гематоэнцефалического барьера [10] и поступления антигенного материала в лейкоциты с последующими глубокими ферментативными сдвигами в них. Повторный контакт клеток с аллергеном *in vitro* сопровождается усилением ответа [9]. Этот тип реакции относится к реакциям гиперчувствительности замедленного типа [8]. Высокая повреждаемость нейтрофилов отмечается на всех этапах развития экспериментальной патологии и снижается к 32-м суткам после прекращения воздействий, вызывающих невроз, хотя и остается достоверно выше ее контрольных значений. Иммуносупрессивный эффект глюкокортикоидов и катехоламинов, содержание которых в начальный период стресс-реакции повышено [11], может быть одной из причин низкой концентрации ЦИК и нейроаутоантител в плазме крови, значительное увеличение концентрации которых наблюдалось на 14-е сутки вырабатывания невроза, что свидетельствует о вовлечении к этому сроку гуморального звена иммунологической реакции в патологический процесс. В дальнейшем значения этих показателей оставались высокими, с несущественным снижением лишь к концу наблюдения (к 40-м суткам после прекращения стресс-воздействия). Раннее вовлечение клеточных факторов, по сравнению с гуморальными, при развитии аутоиммунного процесса свидетельствует об их большей чувствительности и отражает их более древнее эволюционное происхождение [3]. Анализ ЭКОГ и вегетативных нарушений позволил выявить первые признаки экспериментального невроза на 14-е сутки, начиная с момента воздействия стресс-факторами. Именно в этот период возникало нарушение корреляции вегетативных функций с индексом Хильдебрандта, значение которого достигало максимума к 8-м суткам после прекращения стресс-воздействий ($2,1 \pm 0,34$ в контроле; $1,8 \pm 0,3$, $P < 0,001$ на 14-е сутки вырабатывания невроза и $1,6 \pm 0,1$ к 8-м суткам после прекращения вырабатывания), что соответствует пику развития экспериментального невроза. В среднем по всей группе после стресс-воздействий отмечали потерю массы тела на $55,0 \pm 8$ г, в последующие сроки наблюдения масса животных стабилизировалась. По мере углубления невротических нарушений высшей нервной деятельности в период от 2 до 8 сут в ЭКОГ лобной, теменной и слуховой зон появлялась хорошо выраженная бета-активность с исчезновением межполушарной асимметрии. Таким образом, нейроаутоиммунные сдвиги сопровожда-

Иммунологические показатели крови морских свинок при вырабатывании у них экспериментального невроза

Вариант опыта	Концентрация иммунных комплексов, г/л	Интенсивность преципитации, усл. ед.	Относительная повреждаемость нейтрофилов, %
До воздействия стресс-факторами (за 2 сут)	$3,18 \pm 0,04$	$0,03 \pm 0,003$	$9,75 \pm 0,10$
Во время воздействия стресс-факторами:			
на 7-е сутки	$3,35 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,003$	$25,15 \pm 0,50$
на 14-е сутки	$5,41 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,04$	$25,20 \pm 0,18$
После воздействия стресс-факторами:			
на 2-е сутки	$5,20 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,04$	$25,85 \pm 0,42$
на 4-е сутки	$5,30 \pm 0,04$	$1,31 \pm 0,03$	$22,60 \pm 0,41$
на 6-е сутки	$5,51 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,02$	$25,10 \pm 0,50$
на 8-е сутки	$5,29 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,03$	$25,90 \pm 0,10$
на 16-е сутки	$5,30 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04$	$24,80 \pm 0,10$
на 32-е сутки	$4,50 \pm 0,03$	$0,63 \pm 0,03$	$14,55 \pm 0,14$
на 40-е сутки	$3,88 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,05$	$13,35 \pm 0,13$

$P < 0,001$

ют развитие экспериментального невроза, что свидетельствует об их возможном вкладе в углубление возникающей патологии. Вероятный механизм этого процесса заключается в фиксации нейроаутоантител на поверхности нервных клеток, что сопровождается их сенсибилизацией, активацией протеолитических ферментов, разрушающих липидную оболочку и субклеточные структуры и как следствие этого вызывающие нарушение структурно-функциональной целостности нейронов. Высвобождение биологически активных веществ из альтерированных нейронов способно индуцировать по принципу обратной связи дальнейшее углубление патологического процесса.

Таким образом, проведенные исследования характера вовлечения нейроаутоиммунных механизмов в развитие экспериментального невроза позволили установить, что максимальная концентрация аутоантител к нервной ткани, ЦИК и изменения РПН наблюдаются уже в начальной стадии развития стресс-индуцированной функциональной патологии высшей нервной деятельности, что может свидетельствовать о вкладе аутоиммунных механизмов в углубление патологического процесса.

E. G. Zarkeshev, O. L. Plestsov, B. K. Kiikbaeva

DYNAMICS OF THE AUTOIMMUNE PROCESS DURING THE EXPERIMENTAL NEUROSIS DEVELOPMENT

Pathogenetic role of the neuroautoimmune reactions in dynamics of the experimental neurosis development has been investigated. Application of the dynamic approach in estimation of the pathological process has permitted analyzing changes in the immunological indices in dynamics of the experimental neurosis development. The results obtained testify to that maximum content of autoantibodies to the nervous tissue, circulating immune complexes and changes in the reaction of neutrophili injury are observed in the beginning of the experimental neurosis development.

Institute of Physiology, Academy of Sciences
of the Kaz. SSR, Alma-Ata

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетянц М. Г. Экспериментальные неврозы и их фармакологическая терапия.— М.: Наука, 1988.— С. 17—19.
2. Барановский И. В. Определение циркулирующих иммунных комплексов методом спектрофотометрии // Лаб. дело.— 1982.— № 12.— С. 739.
3. Гуревич З. П. Особенности иммунопатологического компонента при эндогенных психозах в связи с влиянием иммунодепрессантов // Нейроиммунология в клинике и эксперименте // Под ред. А. А. Портнова, А. П. Чуприкова.— М.: Медицина, 1975.— С. 30—38.
4. Заркешев Э. Г., Плестцов О. Л. Методика получения экспериментальных неврозов у морских свинок и крыс // Изв. АН КазССР.— 1989.— № 4.— С. 88—89.
5. Квирикадзе В. В. Количественный метод определения аутоантител в плазме крови с помощью реакции Уанье // Лаб. дело.— 1984.— № 7.— С. 417.
6. Монаенков А. М. Материалы к физиологической концепции аутоиммунитета // Тер. архив.— 1969.— № 7.— С. 17.
7. Нагоев Б. С. Изменённый способ определения показателя повреждения нейтрофилов с помощью люминисцентной микроскопии // Лаб. дело.— 1985.— № 6.— С. 378.
8. Пашутова Е. К. Исследование некоторых факторов гуморального и клеточного иммунитета у больных психозом послеродового периода // Нейроиммунология в клинике и эксперименте // Под ред. А. А. Портнова, А. П. Чуприкова.— М.: Медицина, 1975.— С. 92—97.
9. Фрадкин В. А. Реакция нейтрофилов крови, как показатель инфекционной и лекарственной аллергии // Сов. медицина.— 1962.— № 9.— С. 46.
10. Цейтлин В. Л. Некоторые показатели иммунологической реакции у больных с соматовегетативными нарушениями невротического характера // Проблемы аутоаллергологии в практической медицине // Тез. докл.— Таллин: Юхиселу, 1975.— С. 283—284.
11. Monjan A. A., Collector. Stress induced modulation of immyne response // Science,— 1977.— 196, N 1.— P. 307—308.

Ин-т физиологии АН КазССР,
Алма-Ата

Материал поступил
в редакцию 02.10.89