

615.841

К483

# АЛЛЕРГИЯ И РАДИАЦИЯ

н.н.клемпарская

г.м.львицына

г.а.шальнова

615,841

Р483

# АЛЛЕРГИЯ И РАДИАЦИЯ

Н. Н. Клемпарская

Г. М. Львицына

Г. А. Шальнова

170583



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»

МОСКВА — 1968

Книга представляет собой обобщение литературных данных и материалов собственных исследований по вопросу об аллергических процессах, вызванных введением чужеродных белков и микробов, у облученных организмов. Описана возможность развития неспецифической аллергии к микробам после действия радиации без контакта с данным видом аллергена. Приведены доказательства конкурентных отношений между действием облучения и сенсibilизацией гетерологичными аллергенами. Наиболее подробно освещены вопросы аутоаллергии облученного организма. Учитывая важное значение аутоиммунных реакций для многих разделов медицины, специально обсуждены свойства антигенов и антител и современные методы выявления аутоаллергических состояний. Приведены данные о развитии аутоаллергии при лечебном применении радиации и при действии радиоактивных изотопов. Показано, что аутоиммунные реакции возникают и после введения микробных вакцин. Рассмотрены современные данные о патогенетической роли аутосенсibilизации при лучевой болезни и проведена оценка действия лечебных и профилактических воздействий с точки зрения их десенсibilизирующего влияния. Приведены данные о возможности использования феномена конкуренции аллергенов для лечения многих аутоиммунных заболеваний.

Книга иллюстрирована графическим материалом и содержит обширную литературу. Она представляет интерес для всех врачей и исследователей, работающих в области радиобиологии и аллергологии.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема аллергии приобретает в настоящее время все большее и большее значение в связи с широким распространением ряда лекарственных препаратов, способных sensibilizировать организм, и с использованием в ряде отраслей промышленности алергизирующих химических соединений, а также с внедрением в бытовую практику многих новых химических продуктов.

Еще бóльшую роль играют проблемы изучения биологического действия ионизирующей радиации и изыскания простых и надежных средств борьбы с вредными последствиями ее влияния на организм. Обе эти проблемы имеют много общих сторон, так как воздействие алергизирующих факторов может происходить на фоне влияния радиации и само по себе воздействие ионизирующей радиации приводит к изменению алергической реактивности организма.

Кроме большого теоретического интереса, проблема взаимодействия алергических реакций с воздействием радиации на организм людей и животных имеет прямое практическое значение, и об имеющихся в данное время материалах по этому вопросу должны быть широко осведомлены как научные работники, так и практические врачи.

Особого внимания требует рассмотрение многообразных методов, используемых в настоящее время для изучения такого сложного явления, как аллергия, особенно в условиях действия ионизирующей радиации. Насколько нам известно, до сих пор не было опубликовано крупных обобщающих работ специально по вопросу об аллергии при радиационных воздействиях, хотя в отечественной и в зарубежной литературе имеется много статей по изучению отдельных вопросов, связанных с этой проблемой.

Наш более чем десятилетний опыт работы по изучению проблемы аллергии при радиационных воздействиях позволяет нам предложить вниманию читателя настоя-

щий труд с целью привлечения внимания к этому актуальному и практически важному вопросу, так как участие все новых и новых исследователей позволит наиболее полно изучить многие до сих пор еще неясные стороны аллергической реактивности облученного организма. Мы постарались не только изложить имеющиеся собственные и литературные данные по различным аспектам развития аллергии при радиационном воздействии, но и обсудить ряд дискуссионных вопросов, представляющих в настоящее время большое значение в аллергологии и иммунологии.

В соответствии с характером аллергена материал изложен по двум частям: описание влияния радиации на гетероаллергию, т. е. на сенсibilизацию чужеродными продуктами, и изложение вопросов, связанных с проблемой аутоаллергии при лучевой болезни.

Приступая к работе в области изучения иммунологической реактивности облученного организма, мы, так же как и другие исследователи, проводили эксперименты по определению повреждающего действия радиации на иммуногенез при введении животным микробных антигенов.

Очень быстро мы смогли убедиться в правильности уже выявленной к тому времени закономерности о значении чередования во времени действия облучения и момента введения антигена. Угнетающее влияние радиации было выражено в том случае, если вначале производилось облучение, а потом следовала иммунизация микробным антигеном. Если же, наоборот, облучению подвергалось уже привитое животное, то продукция антител сохранялась, несколько понижаясь в период разгара лучевой болезни, а развитие лучевого поражения смягчалось в значительной степени.

В процессе этой работы мы убедились, что изменения иммунологической реактивности, обусловленные воздействием облучения, далеко не исчерпываются реакцией организма по отношению к микробным антигенам и чужеродным белкам. Действие радиации приводит к нарушению структур, гибели большого количества клеток и к увеличению проницаемости кровеносных и лимфатических сосудов. В результате этого в ток крови попадает большое количество клеточных продуктов, способных оказывать и первичное токсическое, и иммунизирующее,

и сенсбилизирующее влияние. Развивается аутоиммунная реакция, формирование которой в зависимости от определенных условий может приводить как к развитию тяжелого заболевания, так и, наоборот, к облегчению течения последующих, более интенсивных радиационных воздействий.

Изучение особенностей этой аутоиммунной реакции оказалось очень интересным и с теоретической, и с практической точки зрения, так как, во-первых, давало возможность разработки новых иммунологических методов диагностики лучевых поражений и оценки степени их тяжести, во-вторых, позволяло осуществить определенные мероприятия по профилактике и лечению лучевой болезни только методами воздействия на эти аутоиммунные процессы.

Исследование иммунологической реакции на продукты распада тканей позволило по-новому оценить и изменение реактивности облученного организма по отношению к микробным антигенам и чужеродным белкам.

После облучения изменяется реакция и на бактериальные аллергены, и на чужеродные белки. Исследование этих особенностей имеет прямое практическое значение, так как облученные организмы могут подвергаться введению лечебных сывороток и могут заболеть инфекционными болезнями, для распознавания которых необходимо производить кожные аллергические пробы с микробными аллергенами.

Целью настоящего труда являются анализ и обобщение полученных нами результатов исследований в области изучения аллергии в облученном организме в сопоставлении с данными других ученых.

Мы приносим глубокую благодарность товарищам по работе, предоставившим нам свои экспериментальные данные, — Ю. Д. Балика, Н. В. Раевой, О. В. Смирновой.

Безусловно, многие вопросы, обсуждаемые нами, еще не вполне разрешены, и привлечение внимания к ним окажется весьма полезным для развития дальнейших исследований в этой интересной и важной области науки.

А в т о р ы

## ГЕТЕРОАЛЛЕРГИЯ И РАДИАЦИЯ

### ГЛАВА I. ВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГИИ НА ОСНОВНЫЕ ЖИЗНЕННЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА

Общезвестно, что повторный контакт сенсibilизированного организма со специфическим аллергеном приводит к развитию патологических реакций и даже тяжелых заболеваний.

Однако далеко не все врачи и научные сотрудники знают, что и без повторного введения того же аллергена, уже только после первичной сенсibilизации, многие жизненно важные функции подвергаются значительным изменениям, в результате чего сенсibilизированный человек или животное иначе реагирует на воздействие многих факторов внешней среды, чем несенсibilизированные организмы.

К сожалению, исследование влияния процессов сенсibilизации на жизнедеятельность проводится пока в недостаточном объеме, а имеющиеся по этому вопросу отдельные исследования опубликованы в различных журналах и не были обобщены еще ни в одной монографии по аллергии.

Если изменение жизнедеятельности и развитие патологических процессов наступают и после сенсibilизации чужеродными аллергенами, то особое значение эти явления приобретают при аутоиммунных реакциях, например при лучевой болезни, когда аллергенами являются тканевые вещества. Состояние аллергии в этом случае непрерывно поддерживается и усиливается постоянным контактом с продуктами распада собственных тканей.

Поэтому изложение вопросов исследования аллергии при радиационных воздействиях мы и хотим начать с обобщения литературных данных по влиянию аллергии на

жизнедеятельность организма, чтобы показать, что аллергия не является только иммунологическим феноменом, а способна коренным образом изменять все функции организма. Так как основные материалы по этому вопросу были получены при изучении аллергии к чужеродным белкам, мы и помещаем их в первой части работы, используя ее данные и при обсуждении явлений аутоаллергии.

Установлено, что сенсибилизация каким-либо аллергеном не только вызывает развитие серологических и кожных иммунологических реакций, но и изменяет функции ряда органов и систем. Эти изменения наступают уже непосредственно после сенсибилизации и еще более ярко выражены при вторичном контакте с аллергеном.

Мы попытались объединить литературные данные, характеризующие общепатологическое влияние аллергии. Нарушения физиологических функций в сенсибилизированном организме могут быть причиной развития патологических состояний и выраженных болезненных процессов. Наиболее яркими их проявлениями, хорошо известными клиницистам, можно считать изменения количества кровяных клеток, а именно появление лейко-, тромбо-, эритропении (J. Lecompte, Y. Bounameaux, 1958; П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963, и др.). При аллергии меняются вязкость крови и скорость кровотока (Е. П. Сомова, 1965), а также свойства кровяных клеток (О. М. Прегер и О. С. Голосов, 1964). Значительно выражена и плазмоцитарная реакция в крови и тканях сенсибилизированных организмов. Показано угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов (А. В. Шубина, 1958; И. В. Озмидова, 1961; Р. А. Калюжная, 1964; Г. А. Михеева и Т. А. Хомицкая, 1964). А. И. Струков и А. Г. Бегларян (1964) отметили извращенную фагоцитарную реакцию макрофагов при системной волчанке, когда фагоцитируются не только продукты дезорганизации соединительной ткани, но и морфологически не измененные форменные элементы крови.

Установлено, что коллагеновые болезни (в патогенезе которых ведущее значение имеет аутоиммунный компонент) характеризуются развитием системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани с вовлечением в процесс стенок сосудов, развитием гиперплазии ретикуло-эндотелиальной системы, возникновением пролиферации макрофагов и плазматизации лимфоидной ткани, а также появлением тканевого диспротеиноза с образова-



нием белковых преципитатов в тканях (А. И. Струков, 1963; А. И. Струков и А. Г. Бегларян, 1964). Подобные изменения получены и при сенсibilизации животных продуктами распада ткани от действия цитотоксических сывороток, введенных вместе со стрептококковым антигеном (В. И. Иоффе и соавторы, 1963). На месте инъекции аллергена сенсibilизированным животным в соединительной ткани выявлена дегрануляция тучных клеток (P. Carter et al., 1957). Значительные и рано наступающие изменения при аллергии происходят в стенках кровеносных сосудов (Н. А. Куршаков, 1962; Z. Antaloczy et al., 1956), вследствие чего повышается их проницаемость (И. А. Ойвин, 1954; Б. Пенкаускас, 1962; I. Businco, 1956; A. Redei, S. Karady, 1956; S. Nordio, 1955).

Состояние сенсibilизации (речь идет прежде всего об анафилактическом шоке) сопровождается повышением кровяного давления (П. Д. Горизонтов, 1952; Х. М. Марков, 1958, 1966), что связано отчасти со спазмом сосудов, наиболее выраженным во время анафилактического шока (И. А. Николаевич, 1960; R. Knerr, G. Waaler, 1935). Появление гипертонии при сенсibilизации, вероятно, связано с избыточным выбросом в кровь адреналина, обусловленным раздражением хеморецепторов в ответ на действие аллергена на их чувствительные окончания, расположенные в стенках кровеносных сосудов. При этом изменяются сердечная деятельность, частота и ритм дыхания. Очень серьезными являются факты повышения рецепции аллергена сенсibilизированным организмом, а также нарушение обычной реакции хеморецепторов на воздействие лекарственных веществ после контакта их с аллергеном (А. Д. Адо, 1947, 1951).

Имеются указания, что при аллергии нарушается функция самой сердечной мышцы и всего сердца в целом (М. И. Рафики, 1958; M. Bernreiter, 1959; V. Zelenka, M. Zitka, 1959).

С другой стороны, усиленная работа сердечно-сосудистой системы у сенсibilизированных чужеродными аллергенами организмов приводит к развитию состояния ауто-сенсibilизации и появлению аутоантител в ткани сердца (А. М. Монаенков, 1963). Известно, что при аллергии изменяется состав белковых фракций крови: содержание глобулинов увеличивается, а альбуминов — уменьшается. Нарушается распределение белков между кровью и тканями.

ми, что способствует отложению белковых масс в тканях и образованию отеков. В сыворотке крови появляется С-реактивный белок, повышается титр гиалуронидазы, увеличивается количество сialо- и гликопротеидов (Т. А. Богомаз и Р. А. Гинк, 1964; С. Ю. Каганов, 1964; А. Ф. Смышляев, 1964; М. А. Розентул и соавторы, 1964), повышается содержание ацетилхолина наряду с понижением содержания холинэстеразы (А. М. Федотова и соавторы, 1964; Р. А. Калюжная, 1964; Е. В. Серeda и Т. С. Красавина, 1964; А. А. Яковлева и соавторы, 1964), активность холинэстеразы уменьшается, а активность фосфатаз повышается (S. Nordio, 1955), снижается щелочной резерв крови и увеличивается количество сахара (М. А. Сластухин и Г. А. Катаева, 1959), повышается содержание гистамина (Е. В. Ковалева, 1964; С. В. Рачинский и соавторы, 1964), который в свободном состоянии обнаруживается в различных органах, а также увеличивается количество серотонина и медленно реагирующей субстанции (А. Д. Адо и соавторы, 1963), снижается концентрация магния (F. Vidal, 1960) и возникает гипербромия (Ю. С. Татаринov, 1958).

Биохимические изменения при аллергии наблюдаются не только в сыворотке крови. В форменных элементах крови и в экссудатах повышается содержание гликогена и молочной кислоты (Н. Н. Транквиллитати, 1947). В желудочном соке увеличивается количество лизоцима (N. Vuggharts, K. Quenzer, 1954). В мышцах и внутренних органах значительно колеблется содержание воды, электролитов и некоторых химических элементов (I. Einbinder et al., 1954).

Существенную роль в формировании аллергии играет нарушение деятельности нервной системы. Различного рода травмы (механическое и электрическое раздражение, кровоизлияния и т. д.), вызывающие возбуждение центральной нервной системы, усиливают явления аллергии (Д. Н. Выропаев, 1940; А. А. Канаревская, 1945, 1958). Воздействия, вызывающие торможение центральной нервной системы, подавляют аллергические реакции (И. Ф. Михайлов, 1951; А. М. Вихерт, 1954; Г. Е. Платонов, 1958; В. И. Лукьяненко, 1961).

С другой стороны, состояние сенсибилизации оказывает влияние на деятельность центральной нервной системы: после введения чужеродного белка развиваются и

преобладают тормозные процессы (Л. Е. Хозак, 1953; И. С. Гущин, 1962), нарушается условнорефлекторная деятельность (В. Одегова, 1962), снижается подвижность нервных процессов (Р. Е. Кавецкий и соавторы, 1961; М. А. Розентул и соавторы, 1964), нарушается корковая деятельность (Х. М. Марков, 1963), меняется биоэлектрическая активность мозга (В. И. Киселева, 1957; В. Г. Филимонов, 1962; С. М. Павленко, 1963; Х. М. Марков, 1963). При аллергии усиливается рефлекторная реакция, вызванная раздражением рецепторов со скелетных мышц (Г. А. Ерзина, 1964), подавляются кожно-гальванические рефлексы (Л. В. Васильев, 1954).

Изменения эндокринной системы при аллергии характеризуются, как известно, некоторыми морфологическими особенностями (атрофические процессы, геморрагии и т. д.). В сенсibilизированном организме повышается продукция адреналина (А. Д. Адо, 1951), что способствует развитию стресс-реакции (М. А. Жуковский и соавторы, 1964) и сопровождается изменением содержания в моче 17-оксикортикостероидов и катехоламинов (В. И. Пыцкий, 1963), а также нарушением соотношения ионов натрия и калия в сыворотке крови (В. И. Пыцкий, 1964; И. И. Балашов и Т. В. Матковская, 1964; А. Ф. Смышляева, 1964). Повышается функция щитовидной железы, следствием чего являются гипергликемия и изменение соотношения ионов натрия и калия в крови и тканях (О. К. Байков, 1964). Роль нейро-эндокринной системы в аллергии подробно освещена у М. Юлеса и Э. Винклера (1966).

Приведенные литературные данные свидетельствуют о глубоких и серьезных нарушениях всех органов и систем, возникающих уже после первого контакта организма с чужеродным аллергеном. При повторном контакте сенсibilизированного организма с аллергеном развиваются определенные патологические состояния и заболевания (сывороточная болезнь, анафилактический шок и др.), сопровождающиеся тяжелыми нарушениями всех сторон жизнедеятельности организма.

Изменения в различных органах и системах организма при аллергии свидетельствуют о значении аллергических процессов как причины многих патологических явлений и особенно важны для исследования патогенеза аутоиммунных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

- А до А. Д. Материалы к патологической физиологии аллергических реакций. Татгосиздат. Казань, 1947, стр. 5.
- А до А. Д. Тр. конфер. по возрастным изменениям обмена веществ и реактивных органов. АН УССР, Киев, 1951, стр. 74.
- А до А. Д., Ишимова Л. М., Польшнер А. А. Вестник АМН СССР, 1963, 4, 8.
- Б айков О. К. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 37.
- Б алашов И. И. и М атковская Т. В. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 11.
- Б огом аз Т. А., Г ипк Р. А. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 22.
- В асил ьев Л. В. Аннотации научных работ. АМН СССР, М., 1954.
- В ихерт А. М. Арх. патол., 1954, 3, 44.
- В ыропаев Д. Н. Значение нервной системы в тканевых аллергических реакциях. Медгиз, М., 1940.
- Г оризонт ов П. Д. В кн.: Проблемы реактивности и шока. Медгиз, М., 1952, стр. 213.
- Г ущ и н И. С. В кн.: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. Медгиз, М., 1962, стр. 76.
- Е р з и н а Г. А. Патол. физпол. и exper. тер., 1964, 3, 35.
- Ж уковский М. А., Б ережков Л. Ф., У сольцев А. Н., Каганов С. Ю., Догель Н. В. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 10.
- И оффе В. И., Струков А. И., Серов В. В., Хай Л. М. Вестн. АМН СССР, 1963, 11, 29.
- К авецкий Р. Е., Солодюк Н. Ф., Вовк С. Н., Красновская М. С., Дзогаева Т. А. В кн.: Реактивность организма и тип нервной системы. АН УССР, Киев, 1961.
- К аганов С. Ю. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 23.
- К алюжная Р. А. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, 1964, стр. 57.
- К апаревская А. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1945, 20, 4—5, 18.
- К апаревская А. А. В кн.: Современные вопросы нервного аппарата в физиологии и патологии. АМН СССР, М., 1958, стр. 555.
- К иселева В. И. Труды отчетной научной сессии Мед. ин-та, Ростов-на-Дону, 1956; Ростов-на-Дону, 1957, стр. 43.
- К лемпарская Н. Н. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1966, 10, 77.
- К овалова Е. В. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 77.
- К уршаков Н. А. Аллергические заболевания периферических сосудов. Медгиз, М., 1962.
- Л укьяненко В. И. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 5, 81.
- М арков Х. М. Врач. дело, 1958, 3, 295.
- М арков Х. М. Патол. физиол. и exper. тер., 1958, 2, 21.

- Марков Х. М. Журн. выш. нервной деят., 1963, 13, 3, 748.
- Марков Х. М. Вестн. АМН СССР, 1966, 7, 80.
- Михайлов И. Ф. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1951, 7, 37.
- Михеева Г. А., Хомицкая Т. А. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 25.
- Мишер П. и Форлендер К. О. Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоаггител. М., 1963.
- Монаенков А. М. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1955, 7, 74.
- Монаенков А. М. Вестн. АМН СССР, 1963, 11, 38.
- Николаевич И. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1960, 5, 59.
- Одегова В. В кн.: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. Медгиз, М., 1962, стр. 111.
- Озмидова И. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1961, 1, 99.
- Ойвин И. А. Медицинский журнал, АН УССР, 1954, 3, 24, 6, 20.
- Павленко С. М. В кн.: Вопросы иммунопатологии. Медгиз, М., 1963, стр. 26.
- Пенкаускас Б. Вопросы физиологии и биохимии, Вильнюс, 1962, стр. 111.
- Платонов Г. Е. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1958, 1, 132.
- Прегер О. М. и Голосов О. С. Патол. физиол. и эксперим. тер., 1964, 3, 30.
- Пыцкий В. И. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 10.
- Пыцкий В. И. Вестн. АМН СССР, 1963, 4, 20.
- Рафки М. И. В кн.: Современные вопросы нервизма в физиологии и патологии. М., 1958, стр. 657.
- Рачинский С. В., Середа Е. В., Кулябко О. М. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР. М., 1964, стр. 61.
- Розентул М. А., Студницын А. А., Ганюшина Е. Х., Маслов И. Е., Рахмалевич Е. М., Хрупова А. П., Иванова Н. К., Ангелова Ц. С., Белякова А. Г., Затуренская П. И. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, 1964, стр. 7.
- Середа Е. В., Красавина Т. С. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 63.
- Сластухин М. А., Катаева Г. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1959, 9, 71.
- Смышляева А. Ф. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 78.
- Сомова Е. П. Патол. физиол. и эксперим. тер., 1965, 4, 82.
- Струков А. И. Вестн. АМН СССР, 1963, 11, 13.
- Струков А. И. и Бегларян А. Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М., 1964.
- Татарinov Ю. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 1, 47.
- Травквиллити Н. Н. Арх. патол., 1947, 1, 3.

- Федотова А. М., Соколова Т. С., Волкова Т. И., Мигина Т. В. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 6.
- Филмопов В. Г. Патол. физиол. и экспер. тер., 1962, 6, 5, 45.
- Хозак Л. Е. Журн. высш. первн. деят., 1953, 3, 1, 144.
- Шубина А. В. Патол. физиол. и экспер. тер., 1958, 2, 62.
- Юлес М. и Винклер Э. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания. Под ред. Р. Райка, Будапешт, 1966, стр. 436.
- Яковлева А. А., Красавина Т. С., Кулябко О. М. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 74.
- Antaloczy Z., Bretan M., Lövel E. Allerg. u. Asthma, 1956, 2, 2, 329.
- Bernreiter M. J. Am. Med. Ass., 1959, 170, 14, 1628.
- Burgharts N. u. Quenzer K. Klin. Wschr., 1954, 32, 39—40, 977.
- Businco L. Acta allergol., 1956, 10, 4, 199.
- Einbinder I., Nelson C., Fox C. Am. J. Phys., 1954, 179, 2, 347.
- Carter P., Higginbotham R., Dougherty T. J. Immunol., 1957, 79, 3, 259.
- Кнеппер R. u. Waaler G. Virch. Arch pathol. Anat. u. Physiol., 1935, 296, 2, 465.
- Lecompte J., Bounameaux U. Ann. rech.med., 1958, 6, 19—20, 1535.
- Nordio S. Giorn. malatt. infett. e parass, 1955, 10, 566.
- Redei A., Karady S. Allerg. u. Asthma, 1956, 2, 2, 79.
- Vidal F. Prensa med. argent., 1960, 47, 43, 2851.
- Zelenka V., Zitka M. Physiol. bochemosl., 1959, 8, 4, 346.

## ГЛАВА II. ДЕЙСТВИЕ РАДИАЦИИ НА АЛЛЕРГИЮ ПО ОТНОШЕНИЮ К ЧУЖЕРОДНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ

### 1. Влияние радиации на развитие аллергии к чужеродным белкам

В начале развития радиобиологии было замечено, что применение радиации при заболеваниях, имеющих в своей основе аллергический компонент, оказывало терапевтический эффект. Так, благоприятное влияние облучения было отмечено при бронхиальной астме (Г. Кеммерер, 1936; F. Kleiwitz, 1926; A. Capelli, 1930), сенной лихорадке (R. Schreus, 1931). A. Capelli даже назвал облучение рент-

геновыми лучами «антагонизмом анафилаксии». Им же было показано, что облучение только одной сыворотки сенсibilизированных животных *in vitro* снижает ее алергизирующую активность.

В настоящее время, когда ионизирующая радиация все шире используется в народном хозяйстве, большое значение не только с точки зрения теории, но и в практическом отношении приобретают исследования о влиянии облучения на алергическую реактивность. Клиницист должен знать, когда и как, в каких дозах больным, подвергнутым облучению с различными целями, можно вводить чужеродные белки (сыворотку и т. п.). Необходимо также знание возможных осложнений при серотерапии (сывороточная болезнь, анафилактический шок) и особенности развития и течения их у облученных организмов. Кроме того, большой практический интерес могут представлять данные о том, как протекают в облученном организме такие явления, как лекарственная и пищевая алергия и т. д. Но в этом большом и важном вопросе до сих пор имеется много «белых пятен». Если проводились и проводятся исследования развития экспериментальной анафилаксии (общей и местной) у облученных животных, то работ, посвященных изучению лекарственной и тому подобных видов алергии (идиосинкразий) до сих пор почти нет.

В большинстве работ, посвященных изучению реакции облученного организма на введение чужеродного белка, обнаружено угнетение развития анафилаксии в подобных условиях. Детальное изучение этого явления позволило выявить различный характер и интенсивность алергических проявлений в зависимости от фазы развития лучевой болезни, а также от временных соотношений момента облучения и сенсibilизации.

### *Действие радиации после сенсibilизации*

Еще в 1913 г. Н. Heinrich показал, что подавление развития анафилактического шока происходит в том случае, когда животное облучается сразу же после введения сенсibilизирующей дозы белка, а разрешающая инъекция производится на 14-е сутки после облучения (т. е. в разгар лучевой болезни). Если же разрешающую дозу белка вводили через 6 недель после облучения, то анафилакти-

ческий шок не только развивался, но был даже более выраженным, чем у необлученных животных. Очевидно, к этому времени уже полностью ликвидируются изменения реактивности, обусловленные облучением. Подобные результаты были получены E. Schneider (1928). Облучение, произведенное в первые 3 суток после сенсибилизации свинок лошадиной сывороткой, полностью предотвращало у них развитие анафилактического шока. Если животных облучали через 4 суток и более после сенсибилизации, то такого «защитного» эффекта не только не было, но развивающийся анафилактический шок протекал значительно тяжелее, чем у необлученных свинок.

Исследованиями P. Morgan с соавторами (1960) также показано, что ослабление анафилактического шока (снижение смертности) наблюдалось в тех случаях, когда облучение проводилось через 2 суток после сенсибилизации животных бычьим глобулином с адьювантом Фрейнда. Облучение через 4 дня и более после сенсибилизации вызывало, наоборот, повышение анафилактической чувствительности.

Имеется указание на то, что облучение через 10 дней после сенсибилизации или дважды — одновременно с сенсибилизацией и через 10 дней после нее — также вызывало ослабление течения анафилактического шока и снижение смертности от него (A. M. Vonnano, 1929).

Установлено, что не только облучение оказывает влияние на развитие аллергии, но что возможно и обратное действие — угнетение лучевой болезни под влиянием предшествующей облучению сенсибилизации. В качестве примера можно привести работу A. Ф. Иванова и К. Н. Климовой (1960), показавших, что облучение на фоне сенсибилизации свинок лошадиной сывороткой привело к повышению выживаемости облученных животных до 92% (среди только облученных выжило 60%) при наличии нерезко выраженной лейкопении. В данном случае наличие состояния сенсибилизации оказало благоприятное влияние на течение лучевого поражения. Наряду с этим показано ослабляющее действие радиации на интенсивность анафилактической реакции при облучении после сенсибилизации (через 10—12 дней) и за 4—8 дней до введения разрешающей дозы.

Угнетающее действие радиации на развитие анафилактического шока было получено не только при внешнем



облучении, но и при введении радиоактивных веществ. Так, З. И. Полубояринова (1955) обнаружила, что введение сенсibilизированной лошадиной сывороткой свинкам радиотория и радона за 3—7 суток до инъекции разрешающей дозы сыворотки полностью купировало развитие анафилактического шока. В случаях введения разрешающей дозы на 1-е или 14-е сутки после введения радиоактивных веществ характер и интенсивность анафилактического шока не отличались от таковых в контроле. В экспериментах некоторых авторов (О. В. Протасова, 1964; S. Vlahovic, V. Stankovic, 1961) облучение в первые 1—3 суток после сенсibilизации не оказывало ослабляющего эффекта на развитие шока, и реакция облученных и необлученных животных была одинаковой.

Сказанное выше свидетельствует о том, что облучение, проведенное после сенсibilизации, не всегда купирует развитие анафилактического шока. Большое значение при этом играют, с одной стороны, длительность периода между облучением и сенсibilизацией, с другой — сроки введения разрешающей дозы антигена, которые приходится на различные фазы лучевого поражения.

Так, например, в работе М. Г. Мухадзе (1959) показано, что ослабление анафилактического шока у кроликов происходило в случае облучения через 10—12 дней после сенсibilизации и введения разрешающей дозы через 10 дней после облучения. Подобные же результаты получены А. Ф. Ивановой и Г. Л. Муравьевым (1960).

Авторы этих работ считают, что облучение является разрешающим фактором, поэтому отсутствует последующая реакция на введение разрешающей дозы специфического антигена.

Имеются данные об угнетающем влиянии радиации на развитие местных анафилактических реакций — феноменов Артюса и Шварцмана. Ю. Н. Соколовым (1941) описано угнетение развития феномена Артюса у кроликов при местном облучении 2 участков тела в области боковых поверхностей в период формирования сенсibilизации. У облученных животных положительные реакции отмечены лишь в 8% случаев при 83% случаев среди контрольных.

От чего может зависеть угнетающий эффект радиации на анафилактическую реактивность? Вероятно, это связано с различной радиочувствительностью разных фаз раз-

вития сенсибилизации. Поскольку процесс алергизации связан с образованием антител, надо полагать, что он подчинен тем же законам, какие имеют место при иммунизации облученных организмов. Хорошо известно, что антителообразование имеет две фазы: радиочувствительную (первые 1—2 дня после введения антигена) и радиорезистентную, когда воздействие даже больших доз радиации не может прекратить начавшегося процесса иммуногенеза. Следовательно, радиочувствительная фаза сенсибилизации длится, как правило, 3—4 дня, после чего, по-видимому, образуются антитела, и облучение оказывается неэффективным — наступает радиорезистентная фаза.

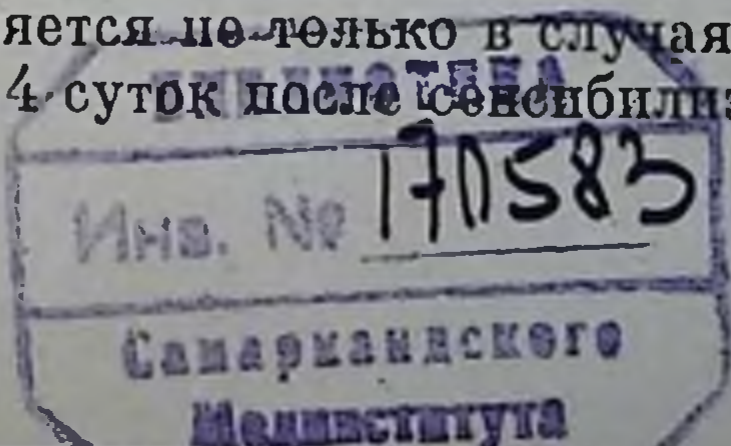
Как было показано выше, наиболее эффективным по угнетающему влиянию вариантом оказался такой, при котором облучение проводилось не позднее чем через 3—4 суток после сенсибилизации, а разрешающая доза антигена вводилась на 7—14-е сутки после облучения, т. е. в разгар лучевой болезни. Облучение, проведенное позднее 3—4 суток после сенсибилизации, вызывало обратный эффект — повышение анафилактической чувствительности. Для подтверждения сказанного приведем данные S. Vlahovic, V. Stankovic (1961). Морские свинки, сенсибилизированные лошадиной сывороткой за 14 дней до облучения в дозах 350, 400 и 450 р, при испытании после облучения дали более сильную анафилактическую реакцию, чем необлученные.

Усиление анафилактической реакции в условиях введения алергена до облучения и проведения разрешающих инъекций после него (как правило, в период клинических проявлений лучевой болезни) получено и в опытах пассивной анафилаксии (R. Stoner, W. Hale, 1954; W. Hale и R. Stoner, 1958).

Итак, облучение, проведенное в течение первых 3 суток после сенсибилизации, вызывает угнетение анафилактических реакций вплоть до их полного подавления. При облучении в более поздние сроки анафилактическая реактивность может повышаться.

### *Действие радиации до момента сенсибилизации*

Угнетающее влияние облучения на развитие анафилактического шока проявляется не только в случаях действия радиации в первые 3—4 суток после сенсибилизации. При



определенных условиях опытов такой же эффект наблюдается тогда, когда облучение предшествует сенсибилизации. Р. Morgan и соавторы (1960) показали, что облучение в дозах 300 и 500 р, проведенное за 2, 4, 6, 8 и 10 суток до сенсибилизации, вызывало подавление анафилактической чувствительности, о чем свидетельствовало снижение смертности от шока. При этом доза 500 р оказывала больший эффект по сравнению с дозой 300 р.

Подобные результаты, свидетельствующие об угнетающем действии облучения, предшествующего сенсибилизации, были получены S. Vlahovic, V. Stankovic (1961), а также О. В. Протасовой (1964), которая отмечает, что особенно значительное угнетающее влияние радиации оказалось в случае сенсибилизации животных в период выраженной клинической картины лучевой болезни.

В экспериментах Е. П. Сидорик (1957) изучалось влияние облучения (воздействии гамма-лучей  $Co^{60}$  и введении  $P^{32}$ , проведенного до, во время и после сенсибилизации свинком лошадиной сывороткой. Наиболее выраженное ослабляющее анафилактическую реакцию влияние радиации получено при гамма-облучении до сенсибилизации, менее выраженное — при облучении после нее. Введение радиоактивного фосфора не влияло на развитие анафилактического шока.

Имеется всего лишь одна работа (П. Н. Киселев, 1940) по изучению сенсибилизации облученных животных путем перорального введения белка. Облученным кроликам и свинкам через рот вводили лошадиную сыворотку, а затем в опытах *in vitro* определяли сократительную способность кишечника этих животных в ответ на контакт с тем же антигеном. П. Н. Киселев указывает на повышенную сократительную способность изолированного кишечника. Однако в работе отсутствовал контроль на специфичность реакции при действии других белков, а также влияние одного облучения.

Интересные материалы, указывающие на десенсибилизирующее влияние предварительного (за 7 дней) или одномоментного с сенсибилизацией лошадиной сывороткой введения радиоактивных веществ, приведены в обстоятельной работе В. С. Петрус (1963). Испытаны различные радиоактивные вещества ( $J^{131}$ ,  $Ca^{45}$ ,  $P^{32}$ ,  $S^{35}$ ,  $Fe^{59}$ ,  $Co^{60}$  и др.) в отношении влияния их введения на развитие анафилактического шока. Четкое антисенсибилизи-

рующее действие отмечено в условиях предварительного введения изотопов, менее выраженным это влияние оказалось при одновременном введении изотопов и сыворотки. При этом выявилась интересная закономерность: чем больше была энергия излучения, тем менее был выражен десенсибилизирующий эффект, и наоборот. Так, например, наибольший эффект дал  $J^{131}$ , энергия которого среди испытанных гамма-излучателей была наименьшей, а наименьший эффект вызвал  $Co^{60}$ , энергия которого наибольшая. В целом все бета-излучатели оказались более эффективными, чем гамма-излучатели.

Представленные данные свидетельствуют о том, что в определенных условиях экспериментов облучение, проведенное до введения аллергена, вызывает угнетение общей анафилактической реакции, что выражается в ослаблении, а иногда в полном подавлении развития анафилактического шока.

В ряде работ приводятся материалы, свидетельствующие о том, что при десенсибилизации облученных организмов подавляется развитие местных анафилактических реакций. Так, общее гамма-облучение кроликов, предшествующее десенсибилизации, подавляет развитие феномена Артюса (Е. П. Сидорик, 1957). Если же облучение проводилось после начала десенсибилизации, его угнетающее влияние проявлялось слабее.

В 1948 г. Р. М. Веккер, а в 1956 г. В. Ф. Сосова констатировали отсутствие развития феномена Шварцмана у облученных животных. В работе В. Ф. Сосовой такое явление имело место при постановке опыта на 3-и сутки после облучения кроликов рентгеновыми лучами в дозе 1100 р. В экспериментах В. А. Самцова и А. А. Городецкого (1936, 1938) было получено подавление феноменов Артюса и Шварцмана в тех случаях, когда десенсибилизация проводилась после местного облучения животных. При одновременном действии местного облучения и инъекции аллергена проявления местной анафилактики усиливались.

Чем же можно объяснить десенсибилизирующее действие облучения, предшествующего десенсибилизации?

Как следует из материалов, приведенных в данном разделе работ, в тех случаях, когда производится десенсибилизация уже облученного организма, как правило, происходит угнетение развития анафилактики. Иначе говоря, между действием облучения и развитием десенсибилизации к

чужеродным белкам создаются конкурентные отношения. Конечно, конкуренция происходит не с самой ионизирующей радиацией, а с результатом ее воздействия на организм, при котором возникают продукты распада тканей. Таким образом, в конкурентные отношения вступают тканевые антигены организма и чужеродные аллергены.

Следует обратить внимание на некоторые данные, свидетельствующие не об ослаблении, а об усилении анафилактических реакций у животных, которым аллергены вводились после облучения.

В работе W. A. Samzow (1961) описана более тяжелая шоковая реакция у собак не только тогда, когда сенсibilизирующая доза чужеродной сыворотки вводилась до облучения, но и в случае сенсибилизации уже облученного организма. Однако последний вариант опыта не был абсолютно чистым: за 5 месяцев до настоящего эксперимента животные уже подвергались и облучению, и сенсибилизации.

В нашей лаборатории А. М. Улановой и В. А. Зуевой (1966) получены данные о более тяжелом течении анафилактического шока у морских свинок, пораженных полонием в количестве 5 мкюри/кг, которым и сенсибилизирующую, и разрешающую инъекции лошадиной сыворотки проводили в различные сроки после введения этого радиоактивного вещества. Сенсибилизирующую дозу сыворотки вводили на 3-и, 15-е и 30-е сутки после введения изотопа и в отдаленный период — через 1 и 2 года; разрешающая инъекция — на 13-е сутки после первичной сенсибилизации. Наблюдения показали, что во все испытанные сроки анафилактическая реакция у животных протекала значительно тяжелее, чем в контроле, а 40% свинок погибли от анафилактического шока. Наибольшее отягчающее влияние в проявлении анафилактического шока было отмечено при сенсибилизации на 15-е сутки после введения полония.

Как можно объяснить это явление? Специально проведенными экспериментами показано, что облученные животные (кролики, собаки) в ряде случаев становятся весьма чувствительными к парентеральному введению различных белков. Например, в разгар лучевой болезни собаки очень тяжело переносят переливание даже совместимой крови, и эта процедура иногда заканчивается гибелью при явлениях шока. Внутривенное введение чужеродной сы-

воротки в количестве 1 мл/кг облученным несенсибилизированным собакам может вызвать падение артериального давления и смерть (П. Д. Горизонтов и Н. Н. Клемпарская, 1964). Облученные несенсибилизированные кролики реагируют шоковыми явлениями в ответ на введение в первые часы после облучения определенных количеств микробных эндотоксинов и даже гамма-глобулина (В. Ф. Сосова, 1965).

Таким образом, при определенных временных соотношениях с моментом сенсибилизации облучение оказывает угнетающее действие на аллергию. Это имеет место в тех случаях, когда облучение предшествует введению аллергена, и при облучении сенсибилизированных организмов. В основе этого влияния могут лежать конкурентные отношения между аллергеном и тканевыми продуктами, освобождающимися из клеток под действием радиации. В некоторых случаях облучение вызывает усиление аллергических проявлений, что может зависеть от развития повышенной чувствительности облученных организмов к парентеральному введению белка.

## ЛИТЕРАТУРА

- Горизонтов П. Д., Клемпарская Н. Н. Воен.-мед. журн., 1964, 2, 24.
- Иванов А. Ф., Климова К. Н. Сб. научных работ Ленинградск. ин-та переливания крови. Т. 9. Л., 1960, стр. 327.
- Иванова А. Ф., Муравьев Г. Л. В кн.: Проблемы компенсации, терапии и лучевой болезни. Медгиз. М., 1960, стр. 406.
- Кеммерер Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. Биомедгиз, М., 1936.
- Киселев П. Н. Вестн. рентгенол. и радиол., 1940, 22.
- Мухадзе М. Г. Сб. трудов Ин-та переливания крови им. Мухадзе. 6, Тбилиси, 1959, стр. 291.
- Петрус В. С. В сб.: Актуальные вопросы борьбы с инфекционными болезнями. Киев, 1963, стр. 119.
- Пигалев И. А. Некоторые вопросы иммунитета при воздействии на организм понижующей радиации. В кн.: Действие облучения на организм. Изд. АН СССР, 1955, стр. 157.
- Протасова О. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1964, 10, 27.
- Самцов В. А., Городецкой А. А. Арх. патол. анат. и патол. физиол., 1936, 2, 4, стр. 47.
- Самцов В. А., Городецкой А. А. В сб.: Аллергия. Работы конференции по аллергии. Киев, 1938, стр. 31.
- Сидорик Е. П. Врач. дело, 1957, 2, 141.

- Соколов Ю. Н. Труды Центрального ин-та рентгенологии и радиологии. М., 1941, 5, 103.
- Сосова В. Ф. Некоторые особенности инфекционного процесса при лучевой болезни. Дисс. канд. М., 1956.
- Сосова В. Ф. Мед. радиол., 1965, 2, 54.
- Вескер R. M. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1948, 69, 2, 247.
- Воппано А. М. Giorn. Batter, 1929, 4, 1131.
- Сарелли А. Rad. Med., 1930, 17/2, 1308. Вестн. рентгенол. и радиол. Реферат, 1931, IX, 2—3, 223.
- Хале W., Стонер R. Rad. Res., 1958, 8, 5, 449.
- Хейнрих Н. Zbl. f. Bact. Orig., 1913, 70, 7, 421.
- Клейвиз F., Виганд R. Ztschr. f. d. Ges. exp. Med. Berlin, 1926, 50, 3/4, 427.
- Морган P., Шервуд N., Вердер A., Джон-стром K. J. Immunol., 1960, 84, 3, 325.
- Самзow W. A. Allergie u. Asthma, 1961, 7, H. 1/2, 32.
- Шнейдер E. Klin. Wschr., 1928, 22, 1037.
- Шреус R. Röntgenstr. u. Allergie, Fortschr. Röntgenstr., 1931, 43, 4, 504.
- Стонер R., Хале W. J. Immunol., 1954, 72 (5), 419.
- Виаховиc S., Станковиc V. Acta allergol., 1961, 16, 4, 329.

## 2. Инфекционная аллергия и облучение

В повседневной практике врачи часто имеют дело с кожными аллергическими реакциями, являющимися показателями инфицированности организма и имеющими важное значение в диагностике инфекционных заболеваний. Большое значение кожных аллергических проб для диагностики инфекционных заболеваний определяется тем, что эти реакции обладают высокой специфичностью.

Однако в литературе встречаются сведения и о том, что при некоторых патологических состояниях специфичность кожных проб может иметь относительный характер, что выражается в появлении неспецифических реакций (Г. Кеммерер, 1936). Чаще всего неспецифические аллергические реакции появляются при хронических, затяжных инфекционных процессах. Так, рядом экспериментаторов описано появление неспецифических кожных реакций у животных, больных туберкулезом, при длительном течении процесса. Эти реакции вызывались при внутрикожном введении морским свинкам антигенов кишечной палочки (Р. О. Драбкина, 1940), палочки Фридлиндера, пневмококка, палочки инфлюэнцы (Ф. Л. Бух, 1937), палочки сапа (Н. М. Носков, 1938). Как указывалось авторами, ответная кожная реакция туберкулезных животных на

введение антигенов кишечных бактерий по внешнему виду была такой же, как на введение туберкулина, и отличалась лишь меньшей интенсивностью.

Выраженность неспецифических реакций зависит от тяжести патологического процесса. Так, Р. О. Драбкина (1940) сообщает, что появление неспецифической положительной реакции на абортин у туберкулезных морских свинок было тем чаще, чем выраженнее был у них туберкулезный процесс.

Из литературы известны случаи появления неспецифических кожно-аллергических реакций и у больных туберкулезом. М. М. Бременер и И. И. Шпманко (1929) сообщили о появлении положительных реакций у больных туберкулезом на антиген из палочки проказы. Неспецифический характер инфекционной аллергии при туберкулезе проявлялся по отношению как к микробам, так и к чужеродным белковым веществам.

Одной из причины появления неспецифических реакций может быть аутоаллергизация организма продуктами распада собственных тканей. В 1937 г. Б. А. Егоров и А. А. Кирстнер объясняли этой причиной частое одновременное существование специфических и неспецифических реакций при туберкулезе. По мнению этих авторов, почти все продукты нормального и особенно патологического обмена при известных условиях могут явиться аутоаллергенами и вызвать сенсibilизацию организма. При введении аллергена с диагностической целью он также вызывает местное разрушение части клеток, и их продукты на этом фоне и вызывают неспецифическую реакцию. М. А. Скворцов (1946) указывал, что даже вещества неантигенной природы и некоторые физические факторы способны вызвать появление неспецифических аллергических реакций у сенсibilизированных организмов. Сенсibilизирующее действие этих агентов, очевидно, связано с тем, что они способны вызвать в организме тканевую деструкцию и в связи с этим образование аутоантигенов. Таким же образом действуют и различные прививки, под влиянием которых происходит образование местного воспалительного процесса, сопровождающегося высвобождением в русло крови продуктов тканевого распада.

Появление неспецифических кожных реакций наблюдалось не только у больных туберкулезом, но и при других инфекционных заболеваниях. Известны случаи, когда



больные сифилисом, волчанкой, трихофитией давали положительную неспецифическую кожную реакцию на введение молока, стафилококковой и стрептококковой вакцины (И. И. Мундер, 1941). Больные лепрой, особенно с тяжелыми формами заболевания, могут реагировать кожной гиперергической реакцией на введение туберкулина (А. А. Максимова, 1956).

В настоящее время остается почти не изученным вопрос об особенностях течения инфекционной аллергии в условиях воздействия лучистой энергии. Имеющиеся немногочисленные работы относятся в основном к изменению туберкулиновой аллергии при действии на организм малых доз рентгеновых лучей.

Так, еще в 1925 г. Я. Г. Либерзон и И. И. Шиманко описали изменение реакции Пирке у больных с кожными формами туберкулеза при рентгенотерапии. Облучение производилось местно и сравнительно небольшими дозами рентгеновых лучей. Авторами отмечена зависимость интенсивности реакции Пирке от величины дозы облучения. Доза рентгеновых лучей  $1/2 - 1/2 x^1$  давала в 67% случаев усиление туберкулиновой реакции, в то время как облучение в дозе  $12 x$  сопровождалось снижением интенсивности реакции Пирке. Максимальное угнетающее действие радиации на туберкулиновые реакции наблюдалось в период между 7-м и 14-м днем после начала рентгенотерапии. В первые же дни после воздействия радиации часто и сравнительно большие дозы рентгеновых лучей ( $12 x$ ) вызывали некоторое усиление реакции Пирке.

Аналогичные результаты получены Л. М. Печук, О. Л. Соколовой и К. А. Москачевой (1954). Авторы изучали изменение реакции Манту при рентгенотерапии у детей раннего возраста с компенсированной формой туберкулезного процесса. Применялось местное (на область корней легких) однократное воздействие дозы в 10 р. Отмечено усиление туберкулиновой реакции в начальные дни после рентгенотерапии (через 7 дней после начала облучения) и возвращение реакции к нормальным величинам через 3 недели после облучения.

В опытах на кроликах в отличие от результатов, полученных у человека, В. Lennox, W. J. Dempster и J. W. Boag (1952) отметили не усиление, а угнетение реакции. Авто-

---

<sup>1</sup> Авторы пользовались единицей  $x = 160$  р.

ры изучали проявление туберкулиновой аллергии у кроликов, облученных рентгеновыми лучами в дозах от 200 до 600 р. Исследовалось влияние предварительного облучения на формирование туберкулиновой реакции. С этой целью кроликов прививали вакциной БЦЖ после облучения, а также изучали течение аллергических реакций у вакцинированных, а затем облученных животных. В обоих вариантах опытов наблюдалось видимое подавление развития аллергической реакции. В случае облучения животных до введения вакцины БЦЖ, кроме снижения степени интенсивности реакции, отмечалось более позднее появление аллергии по сравнению с контрольными необлученными животными.

В исследованиях, проведенных З. В. Шевцовой (1961), изучалось влияние облучения рентгеновыми лучами на напряженность иммунитета у морских свинок, иммунизированных живой бруцеллезной вакциной. Вакцинация животных проводилась подкожно 1 млрд. микробных клеток. В качестве одного из показателей, характеризующих напряженность иммунитета к бруцеллезу, была взята внутрикожная аллергическая реакция (проба Бюрне). Облучение животных проводилось рентгеновыми лучами в дозах 150 и 200 р. З. В. Шевцовой было показано, что у облученных животных происходило более медленное развитие состояния аллергии независимо от того, проводилась ли вакцинация до или после облучения.

Внутрикожная аллергическая реакция развивалась гораздо медленнее и становилась положительной только к 2 месяцам после вакцинации и лишь у половины облученных морских свинок, в то время как половина необлученных животных положительно реагировала уже через 1 месяц после введения вакцины.

В работе М. Gummings с соавторами (1955) проводилось исследование влияния ионизирующей радиации на пассивную туберкулиновую чувствительность. Морских свинок сенсibilизировали убитой туберкулезной культурой. Клеточный экссудат (перитонеальная жидкость) от сенсibilизированных свинок вводили свинкам-реципиентам. Морских свинок-доноров, а в ряде опытов и свинок-реципиентов облучали рентгеновыми лучами в дозе 130 р. Авторы отмечали снижение туберкулиновой реакции у свинок-реципиентов. Особенно резкое снижение аллергической реакции наблюдалось в том случае, если были об-

лучены как животные-доноры, так и животные реципиенты.

Таким образом, по вопросу о действии ионизирующей радиации на проявление инфекционной аллергии имеются немногочисленные данные, относящиеся преимущественно к одному виду инфекционных заболеваний — туберкулезу. Проникающие излучения оказывают несомненное влияние на проявление туберкулиновой чувствительности. Как видно из представленного материала, эффект действия ионизирующей радиации различен в зависимости от величины дозы облучения. Под влиянием воздействия небольших доз рентгеновых лучей отмечается усиление аллергических реакций, действие же больших доз рентгеновых лучей сопровождается подавлением развития кожных аллергических реакций.

Таким образом, даже этот небольшой экспериментальный материал и клинические наблюдения показывают, что кожные аллергические реакции у облученных организмов становятся пными.

Этот факт свидетельствует прежде всего о снижении диагностической ценности кожных аллергических реакций при облучении и имеет в связи с этим большое эпидемиологическое значение.

Имеющиеся в литературе данные совершенно недостаточны для того, чтобы сделать правильные выводы о диагностической ценности кожных аллергических проб у облученных организмов и дать какие-либо рекомендации для их оценки. Совершенно отсутствуют сведения о том, как изменяется кожная аллергическая реакция при туляремии и насколько специфична проба Бюрне при бруцеллезе в условиях облучения. В работе З. В. Шевцовой разбирается вопрос о формировании аллергической перестройки у облученных животных, привитых живой бруцеллезной вакциной. Однако в ее исследованиях было использовано сублетальное облучение животных рентгеновыми лучами и, кроме того, кожные аллергические реакции ставились в сравнительно отдаленный срок после облучения через 1 и 2 месяца после воздействия.

Таким образом, в настоящее время остается неясным, как изменяется проба Бюрне при бруцеллезе в ранние сроки после облучения. Это же можно отнести и к таким инфекциям, как туляремия и туберкулез. Нет сведений и о том, как изменяются кожные аллергические реакции при

воздействии на организм радиоактивных веществ и какова их особенность при многократном облучении организма.

Совершенно неясным остается вопрос о зависимости характера кожных проб от величины дозы облучения.

Вместе с тем имеющиеся сведения об изменении кожных аллергических реакций при общем облучении получены в основном на кроликах. В то же время хорошо известно, что кролики являются значительно худшей моделью, чем свинки, для воспроизведения аллергических феноменов, в связи с чем данные, полученные на кроликах, трудно сопоставимы с изменениями более выраженной аллергической чувствительности у людей.

Для получения ответа на эти вопросы Г. М. Львицкой (1959) были проведены эксперименты на свинках и кроликах по исследованию особенностей реакции организма на бактериальные аллергены в условиях действия ионизирующей радиации. Вакцинация животных осуществлялась в различные сроки до и после облучения внутрикожно сухими живыми вакцинами, изготовленными в Институте эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи. Животные были разделены на две группы, в одной из них проводилось облучение рентгеновыми лучами в дозах 100, 200 и 500 р, в другой введен  $\text{Po}^{210}$  из расчета 0,1 мкюри на 1 кг веса. Проведенные исследования показали, что облучение значительно изменяет проявление кожных аллергических реакций, причем характер выраженности кожных реакций определялся как особенностью радиационного воздействия, так и видом животных. У морских свинок, пораженных  $\text{Po}^{210}$  или многократно облученных рентгеновыми лучами, а также у кроликов, однократно облученных рентгеновыми лучами (800 р), имело место угнетение кожной аллергической реакции на бактериальные аллергены. Однако в условиях однократного облучения у морских свинок, наоборот, отмечалось усиление выраженности кожных аллергических реакций независимо от того, были ли они вакцинированы до или после облучения. Усиление выраженности реакции находилось в прямой зависимости от величины дозы облучения и периода лучевой болезни. Мы попытались определить причины изменения кожных аллергических реакций у облученных животных. Можно было предположить, что усиление их интенсивности зависит от большей выражен-

ности сенсибилизации к бактериям у облученного организма по сравнению с необлученным. Однако это предположение противоречит данным В. Ф. Сосовой (Н. Н. Клемпарская, О. Г. Алексеева, Р. В. Петров, В. Ф. Сосова, 1958) и R. M. Becker (1948), показавшим, что у облученного организма имеет место угнетение развития сенсибилизации к бактериальным аллергенам.

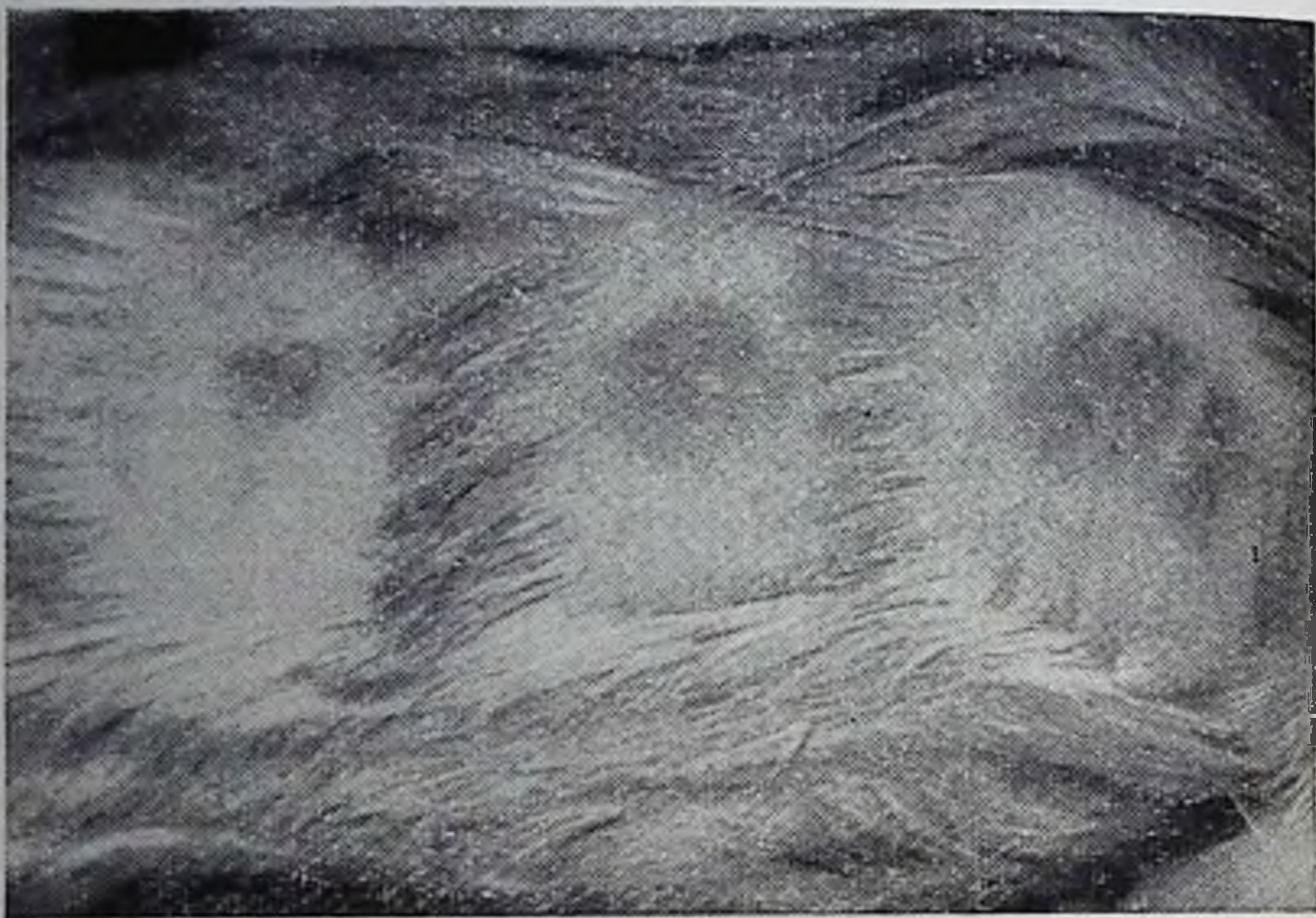


Рис. 1. Внешний вид кожной аллергической реакции у морской свинки, вакцинированной туляремийной вакциной за 2 недели до облучения.

Проба поставлена на 7-е сутки после облучения (500 р). Оценка реакции через 48 часов после постановки пробы. В центре реакция на специфический аллерген — тулярин, слева — на туберкулин, справа — резко выраженная положительная реакция (гиперемия, инфильтрат) на неспецифический аллерген — бруцеллин.

Мы предположили, что усиление кожной аллергической реакции у облученных свинок зависело от сочетанного проявления специфической и неспецифической аллергии.

Специфическая аллергия являлась следствием сенсибилизации организма к вакцине, применяемой для вакцинации животных, а неспецифическая — результатом аутоенсибилизации, развивающейся при облучении, к продуктам тканевого распада. Подтверждением этого

явилось обнаружение неспецифических кожных аллергических реакций у облученных животных как к бактериальным, так и к тканевым аллергенам. Оказалось, что облученные морские свинки, привитые, допустим, туляремийной вакциной, дают положительные кожные аллергические реакции не только на специфический аллерген тулярии, но и на туберкулин и бруцеллин. Внешний вид

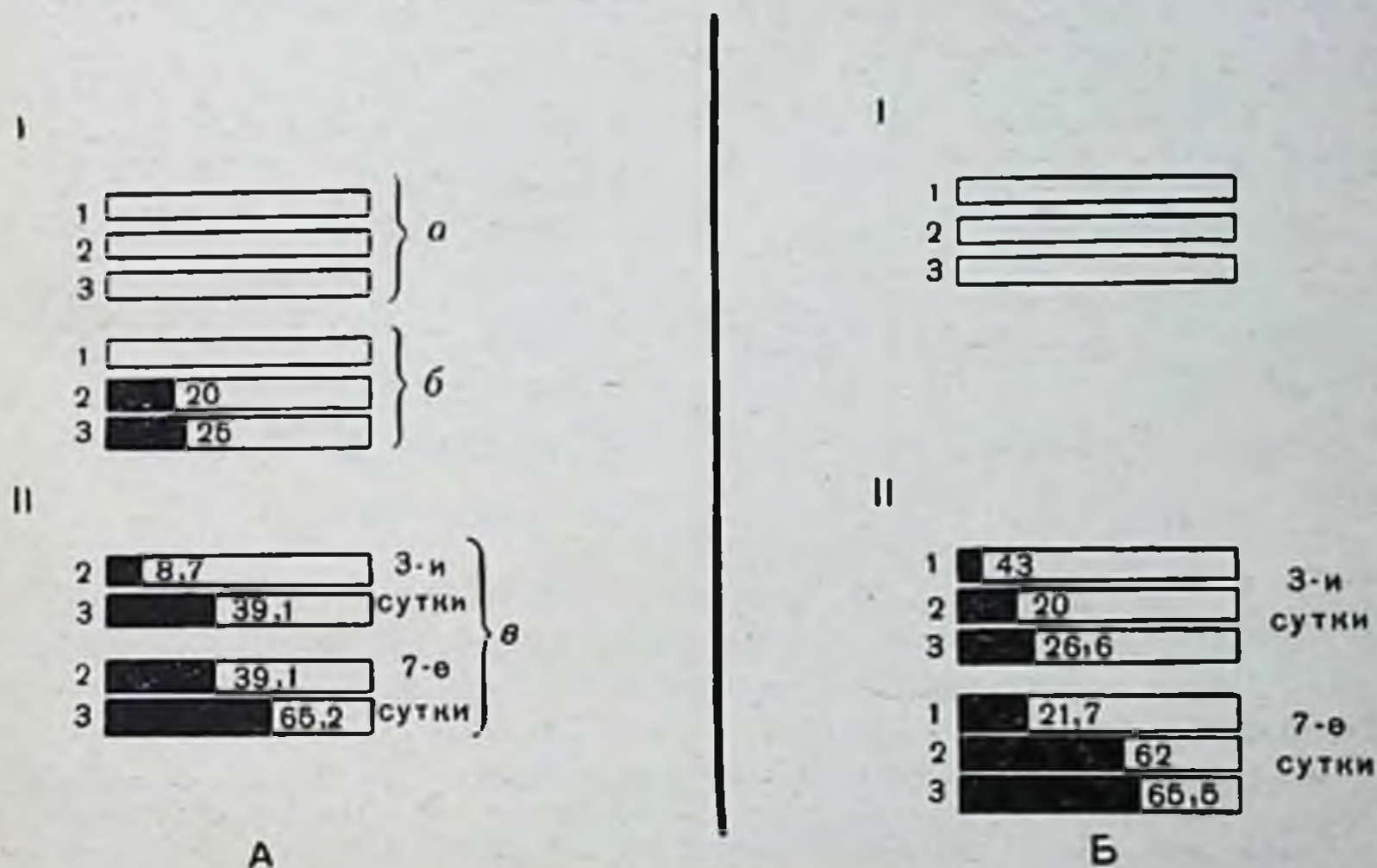


Рис. 2. Влияние облучения на количество неспецифических реакций у привитых и непривитых морских свинок.

А — неспецифические реакции у привитых морских свинок; Б — у непривитых.

I — необлученные; II — облученные; 1 — на тулярии; 2 — на туберкулин; 3 — на бруцеллин; а — привитые вакцинами; б — sensibilizированные гомологичными тканями; в — привитые туляремийной вакциной. Белые столбики обозначают отсутствие реакции, черные — положительную реакцию. Цифры на столбиках — процент положительных реакций.

реакции показан на рис. 1. Отмеченная закономерность была постоянной и наблюдалась как в начальные сроки, так и в разгаре лучевой болезни. Однако наибольший процент неспецифических реакций на бактериальные аллергены выявлен в период разгара лучевой болезни. Так, например, у привитых туляремийной вакциной и облученных морских свинок на 3-и сутки после воздействия радиации положительные реакции на бруцеллин составили 39%, а на 7-е сутки лучевой болезни — более 60% (рис. 2).

Дальнейшие исследования показали, что неспецифические кожные аллергические реакции имеют место и у непривитых, но облученных животных. Частота случаев и интенсивность реакции также зависела от величины дозы облучения и периода лучевой болезни. Сильнее всего неспецифические реакции были выражены у свинок, облученных летальными дозами (500—200 р) на 7-е сутки

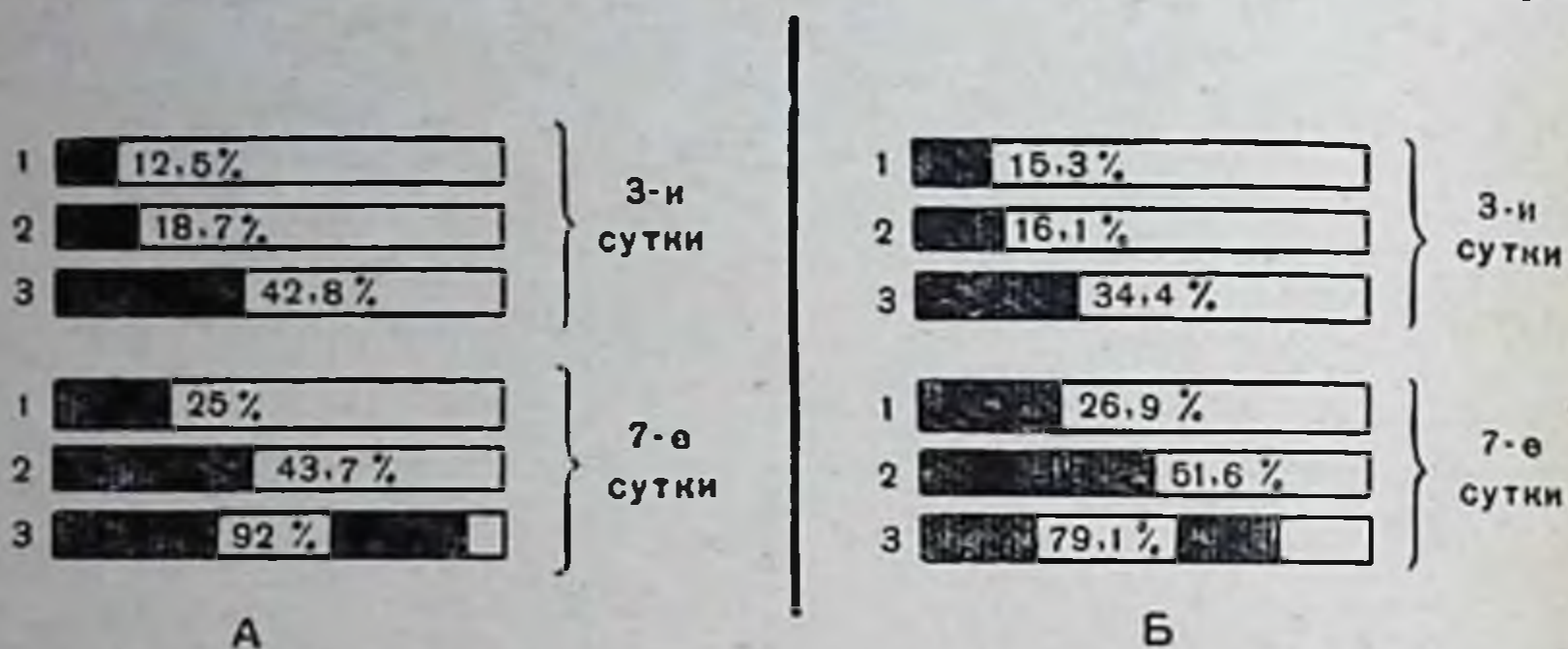


Рис. 3. Зависимость появления неспецифических реакций у привитых и непривитых морских свинок от величины дозы воздействия рентгеновых лучей в различные сроки лучевой болезни.

А — привитые вакциной; Б — не привитые вакциной; 1 — доза 100 р; 2 — доза 200 р; 3 — доза 500 р. Белые столбики — отсутствие реакции, черные — положительная реакция.

после воздействия (рис. 3). Положительные кожные аллергические реакции мы получили не только на бактериальные аллергены, но и на воздействия, вызывающие незначительное местное повреждение клеток кожи. Нам удалось выявить положительные кожные реакции у облученных морских свинок на внутрикожное введение дистиллированной воды и пептонного бульона. Чтобы доказать значение сенсibilизации организма к продуктам тканевого распада в возникновении неспецифической аллергии, Г. М. Львицына (1959) провела ряд экспериментов с внутрикожным введением бактериальных аллергенов у морских свинок, сенсibilизированных гомологичными тканями, и показала у них появление положительных реакций (см. рис. 2).

Полученные данные позволяют утверждать, что усиление кожных проб на бактериальные аллергены у однократно облученных животных зависит от развития неспецифической аллергии и что это явление вызвано аутосен-

сенсибилизацией организма продуктами тканевого распада. С развитием этого процесса в облученном организме можно связать и другой тип в изменении кожных аллергических реакций, характеризующийся их угнетением. В отличие от опытов с однократным облучением при непрерывном воздействии на организм радиоактивных веществ или в случае дробного облучения рентгеновыми лучами под



Рис. 4. Реакция изолированного отрезка кишки облученной (500 р) морской свинки на 7-е сутки после воздействия.

Стрелкой показан момент добавления экстрактов. 1 — реакция на экстракт собственной печени; 2 — реакция на экстракт печени от другой облученной свинки.

влиянием длительного воздействия продуктов распада ткани может возникнуть не сенсибилизация, а прямо противоположное состояние — снижение чувствительности к микробным аллергенам, т. е. десенсибилизация.

Дальнейшие эксперименты, описанные в монографии Н. Н. Клемпарской и сотрудников (1958), показали, что развивающееся состояние аутоаллергии характеризуется поливалентностью. Оказалось, что повышенная чувствительность облученного организма к различным аллергенам выявляется не только в усилении кожных аллергических реакций, но и в значительном повышении реактивности внутренних органов. Оценка этого состояния проводилась на изолированном отрезке кишки морских свинок.

Повышенная поливалентная чувствительность изолированных органов облученных животных выражалась в том, что отрезки кишки этих свинок реагировали сильной



сократительной реакцией на ряд неспецифических аллергенов.

На рис. 4 демонстрируется реакция изолированного отрезка кишки облученной свинки на экстракты, приготовленные из собственной печени, и на экстракты из печени от другой облученной свинки, а на рис. 5 приведена запись реакции ткани кишечника необлученного животного.



Рис. 5. Реакция изолированного отрезка кишки необлученной морской свинки.

Стрелкой обозначен момент добавления экстрактов.

1 — реакция на экстракт собственной печени  
2 — реакция на экстракт печени от другой необлученной свинки.

Оценка реактивности организма по сократительной способности изолированных органов, так же как и применение метода кожных проб, убедительно показала поливалентный характер гиперергической реакции тканей облученных животных на воздействие различных белковых веществ, как аутологичных, так и гомо- и гетерологичных.

Следовательно, на основании литературных данных и собственных наблюдений можно отметить изменение характера кожных диагностических проб у облученных животных.

В зависимости от величины дозы облучения, от его кратности и от вида животного наблюдается как усиление их интенсивности, так и ослабление вплоть до полного отсутствия. Особенно следует подчеркнуть факт появления неспецифических кожных реакций у облученных животных. Это делает возможным появление диагности-

ческих ошибок при использовании кожных проб с микробными аллергенами для целей выявления инфекционных заболеваний у облученных организмов.

Неспецифический характер аллергической тканевой реактивности после облучения подтверждается и данными опытов с изолированными органами. Следует учитывать, что наряду с повышением чувствительности к токсическим микробным продуктам развитие неспецифической аллергии может оказывать существенное отягощающее влияние на течение инфекционных заболеваний у облученных организмов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Б р е м е п е р М. М., Ш п м а н к о И. И. Аллергия кожи и аллергические заболевания. М., 1929.
- Б у х Ф. Л. Мед. журн. Казань, 1937, 11, 1353.
- Д р а б к и н а Р. О. Аллергия при туберкулезе. Киев, 1940.
- Е г о р о в Б. А., К и р с т в е р А. А. Врач. дело, 1937, 7, 509.
- К е м м е р е р Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. Биомедгиз, М., 1936.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., А л е к с е е в а О. Г., П е т р о в Р. В., С о с о в а В. Ф. Вопросы инфекции, иммунитета и аллергии при острой лучевой болезни. М., 1958.
- Л и б е р з о н Я. Г., Ш п м а н к о И. И. Изменение реакции Пирке под влиянием различных доз лучей Рентгена. М., 1925.
- Л ь в и ц ы н а Г. М. Мед. радиол., 1959, 5, 12.
- М а к с и м о в а А. А. В кн.: Сб. научных работ по лепрологии и дерматологии. В. 7, Ростов-на-Дону, 1956, стр. 309.
- М у н д е р И. И. Вестн. венерол. и дерматол., 1941, 3, 28.
- Н о с к о в Н. М. Пробл. туб., 1938, 2, 112.
- П е ч у к Л. М., С о к о л о в а О. Л., М о с к а ч е в а К. А. Пробл. туб., 1954, 5, 28.
- С к в о р ц о в М. А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. М., 1946, стр. 303.
- Ш е в ц о в а З. В. Влияние облучения рентгеновыми лучами на иммуногенез и напряженность иммунитета у животных, иммунизированных живой бруцеллезной вакциной. Автореф. дисс. канд. М., 1961.
- В е с к е г R. M. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1948, 62, 2, 247.
- G u m m i n g s M., H u d g i n s P., P a t n o d e R., B e r s a c k S. J. Immunol., 1955, 74, 2, 142.
- L e n n o x B., D e m p s t e r W. J., B o a g J. W., Brit. J. Exp. Path., 1952, 33, 380.

## ГЛАВА III. АЛЛЕРГИЯ И АНТИИНФЕКЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

### 1. Особенности течения инфекционных заболеваний у сенсibilизированных людей и животных

Широкое распространение различных аллергических состояний, связанных с лекарственной, пищевой, промышленной и сывороточной аллергией, делает вполне вероятным возможность инфицирования отдельных лиц с наличием сенсibilизации различными видами патогенных микроорганизмов. Материалы предыдущих разделов показывают, что развитие аллергии изменяет функционирование ряда органов и систем, вследствие чего могут измениться и взаимоотношения между микро- и макроорганизмом. Изучение этого вопроса имеет прямое практическое значение, так как в клинической практике всегда могут встретиться случаи инфекционных заболеваний у сенсibilизированных организмов. Кроме этого, следует учесть, что характер терапии многих заболеваний (введение антибиотиков, химиопрепаратов, лечебных сывороток) может вести к формированию состояния сенсibilизации, что, несомненно, будет отражаться на реакции этих организмов при их последующих контактах с инфекционными агентами. К сожалению, литературные данные по такому важному вопросу очень скудны, хотя клиницистов, без сомнения, должен очень интересовать вопрос об особенностях течения инфекционных заболеваний у лиц с наличием состояния сенсibilизации.

Нам известно всего несколько экспериментальных работ, результаты которых указывают на наличие важной общей закономерности особенностей течения инфекционных заболеваний у сенсibilизированных животных. Во всех работах отмечено значительное отягощение течения экспериментальной инфекции, что в первую очередь выразилось в увеличении процента смертности и большей тяжести заболевания (Л. Л. Кандыба, 1938, Д. Ф. Цимбалит и Н. А. Емельянова, 1954; О. А. Кириленко, 1954; Л. Я. Покровская, 1958). На специальной конференции Института педиатрии АМН СССР (1964), посвященной изучению аллергии у детей, обращалось особое внимание на тяжелое течение ряда инфекционных процессов у детей с наличием аллергического состояния.

Как отмечает Ю. Ф. Домбровская (1964), источником аллергизации детского организма часто являются хронические воспалительные процессы в придаточных полостях носа, аденоиды или неправильно проводимое применение антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. У детей с аллергией респираторные заболевания носят рецидивирующий характер с склонностью к переходу в астматический синдром. Автор указывает на необходимость длительного лечения таких больных преднизолоном. На этой же конференции Е. Х. Гапюшина (1964) сообщила о частых и повторных заболеваниях ангинами и катарами верхних дыхательных путей у детей, страдающих болезнями, сопровождающимися развитием аллергии (туберкулез, ревматизм и др.). В этих случаях хороший эффект дает дезаллергизирующая терапия.

Автор рекомендует проводить специальную подготовку лечащих врачей в области борьбы с усилением аллергической реактивности.

Е. И. Приходько (1965) описывает особенности течения пневмонии у 63 больных детей с наличием экссудативного диатеза (из 490 наблюдавшихся в данной больнице). Из 63 детей с диатезом погибло 15, а у остальных пневмония отличалась особенно тяжелым течением с выраженными расстройствами сердечной деятельности, развитием гнойных осложнений и т. п. Автор также рекомендует гормональную десенсибилизирующую терапию.

О. Н. Мизерницкая и Л. Г. Григорян (1964) полагают, что инфекция является своеобразным «разрешающим фактором», способствующим возникновению астматических приступов у детей с выраженным состоянием сенсibilизации.

Особенно актуальным является изучение сенсibilизирующего влияния профилактических прививок, результатом неспецифического влияния которых может быть отягощение течения ряда инфекционных заболеваний наряду с формированием специфического иммунитета против одного возбудителя (П. Ф. Здродовский, 1955, 1958, 1961, 1966).

Таким образом, и экспериментальные данные, и клинические наблюдения говорят об отягощающем влиянии сенсibilизации на течение инфекционных процессов.

Широкое изучение вопроса о влиянии различных видов аллергии, в том числе и аутоаллергии, на инфекцион-

ную резистентность организма встречает ряд затруднений. Одним из направлений этой работы могут быть наблюдения клиницистов за особенностями течения различных заболеваний у людей с наличием аллергии к какому-либо агенту или свободных от этого состояния. Отмечая всю ценность подобных наблюдений, все же следует подчеркнуть, что для решения всех вопросов, связанных с этой проблемой, и выяснения основных закономерностей, управляющих ею, этот путь является недостаточным. В проведении подобных наблюдений исследователь только констатирует факты, не имея возможности ни изменить интенсивность состояния аллергии, ни выбрать вид аллергена, изменить дозу и вирулентность возбудителя заболевания. Активная и очень важная роль врача в этом случае состоит только в выборе средств лечения обоих состояний: и аллергии, и инфекционного заболевания.

Ясно, что изучение отмеченных вариантов взаимоотношений инфекционного и аллергического процессов необходимо производить экспериментальным путем, выбирая определенные условия создания аллергического состояния и характер инфекционного агента. Особое значение имеет выбор методов оценки состояния антиинфекционной резистентности организма, доступных не только в опытах на животных, но и пригодных для клинических наблюдений за реакцией человеческого организма. Для этих целей особенно удобным является динамическое наблюдение за состоянием естественной аутофлоры организма, количество и качество микробов которой весьма точно отражает любые изменения в устойчивости организма и является поэтому интегральным показателем. Нами разработаны простые и точные методы учета состояния нормальной микрофлоры и показан факт снижения противомикробной защиты при сенсибилизации (Н. Н. Клемпарская и Г. А. Шальнова, 1966). В случае необходимости для суждения о состоянии отдельных факторов иммунитета можно использовать определение количества комплемента, титров антител, интенсивности фагоцитарной реакции, а в опытах на животных измерять величину  $LD_{50}$  и  $LD_{100}$  при заражении живыми патогенными микробами. При этом следует уделять особое внимание изучению качественных особенностей влияния отдельных видов аллергенов (белки, антибиотики, лекарства) на антиинфекционную резистентность организма.

## 2. Влияние сенсибилизации к гетероаллергенам на иммунизацию микробными антигенами

Исследование этого вопроса представляет интерес не только как характеристика степени угнетения иммуногенеза при сенсибилизации различными аллергенами, но и как путь изучения причин этого явления.

Почти 30 лет назад И. Л. Кричевский и К. И. Матвеев (1937) обнаружили, что перенесенный анафилактический шок снимает состояние иммунитета у животных. В 1955 г. И. Е. Алатырцева и С. А. Усманова установили, что сенсибилизация лошадиной сывороткой снижает количество естественных антитоксинов и подавляет формирование активного противодифтерийного иммунитета. Возможность взаимного подавления реакции на различные аллергены показана в исследованиях М. А. Фроловой с соавторами (1958, 1960). Если свинкам ввести вначале один аллерген, например лошадиную сыворотку, а через неделю — другой (бычью сыворотку), то развитие аллергии происходит только по отношению к первому аллергену и полностью подавляется ко второму. Подавление аллергии ко второму аллергену наблюдается не только при прямой пробе на получение шоковой реакции, но и при учете образования титров преципитирующих антител и при определении реакции гладкой мускулатуры по методу Шульца и Деля. Показано и изменение холинергических процессов в этих условиях.

Угнетающее влияние введения гетерологичной сыворотки на аллергическую реакцию в опыте пассивного иммунитета, а также защитное действие воспалительного очага, вызванного стрептококком, показано в опытах пассивной анафилактики S. Feinberg и J. Prusansky (1958).

Ингибирующее влияние 19S антител на реакцию пассивной кожной анафилактики показано Z. Ovary, H. Fudenberg и H. Kunkel (1960), а угнетение развития анафилактического шока в опыте пассивной анафилактики В. Halpern и O. Frick (1962) получили под влиянием внутривенного введения растворов гомологичного гамма-глобулина, введенного до или одновременно с проведением сенсибилизации. Таким образом, если организм подвергается одновременному или раздельному во времени воздействию нескольких антигенных продуктов, то формирование наиболее выраженной реакции происходит чаще всего на

первое воздействие и значительно угнетается на последующие.

Это явление, получившее, как известно, название конкуренции, или соревнования антигенов, имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение в связи с широким распространением комплексных вакцин, включающих различные антигены. Наиболее детальную разработку явление конкуренции антигенов получило в работах зарубежных авторов, выяснивших основные закономерности его развития. Обзор большого числа этих исследований и собственные данные приведены в статьях Р. Abramoff (1960, 1961).

О наличии взаимного подавляющего влияния различных антигенов стало известно давно. Еще в 1904 г. Михаэлис (цит по Р. Abramoff, 1960) обнаружил, что альбуминовая фракция лошадиной или бычьей сыворотки, введенная в качестве очищенного препарата, вызывает интенсивное образование преципитинов. Однако если животным вводят цельную сыворотку, содержащую и альбумины, и глобулины, то антитела образуются только к глобулинам, а антигенное действие альбуминов полностью тормозится. В ряде работ по изучению этого интересного явления удалось определить основные условия его реализации. Оказалось, что имеет большое значение природа самого антигена (имеются «сильные» и «слабые» в отношении соревнования антигены), очень важны его количество, а также сочетание во времени (при одновременном введении различных антигенов явление взаимного подавления выражено меньше, чем при их раздельной аппликации друг за другом) и величина интервала между инъекциями (А. А. Климентова 1949; F. Adler, 1956, 1957, 1961; A. Fenuyes, 1962).

Р. Abramoff (1960) полагает, что, очевидно, антигены, более быстро ассимилируемые клетками, включают процесс специфического синтеза антител, и уже восприятие дальнейших антигенных раздражений этими клетками и тканями прекращается. Автор приводит данные G. Nossal и I. Lederberg (1958) о том, что при контакте в культурах ткани подготовленных иммунокомпетентных клеток одновременно с двумя антигенами антитела образуются только против одного. По-видимому, аффинитет (авидитет) к клеткам у разных антигенов отличается в значительной степени. Возможно, что и клетка после

восприимчивости некоторых антигенов может изменить способность к фиксации других антигенных веществ.

N. Cremer (1963) в опытах на кроликах осуществлял контакт с различными аллергенами при их одновременном или раздельном введении, а продукцию антител изучал в культуре клеток селезенки от иммунизированных животных. «Соревновались» два антигена — гемоцианин и бычий глобулин. Оказалось, что если кроликам одновременно вводили оба антигена, то явления соревнования не было, и антитела появлялись к обоим веществам, если же гемоцианин вводили за 24 часа до бычьего глобулина, то образование антител к глобулину подавлялось.

J. Miller, C. Martinez и R. Good (1964) использовали в своих опытах введение 5 антигенов — бруцеллезной и тифопаратифозной вакцины, бактериофага, гемоцианина и полисахарида пневмококков. Эти антигены вводили друг за другом на протяжении 6 часов. Если по такой же схеме вводили один и тот же антиген, то образование антител к нему даже усиливалось по сравнению с одномоментным введением всего количества. При комплексной иммунизации, т. е. введении разных антигенов в течение 6 часов, уровень антител на 7-е и 14-е сутки к каждому был ниже, чем при введении его без сочетания с другими. Особенно сильным было угнетение продукции антител к гемоцианину и бактериофагу (почти до 0). Авторы этой работы изучали феномен соревнования антигенов с определенной практической целью: при помощи такого угнетения иммунологической активности клеток они хотели получить подавление их способности вырабатывать антитела по отношению к тканям «хозяина» в опытах по трансплантации кроветворной ткани. Действительно, оказалось, что клетки селезенки, взятые от кроликов, испытавших нагрузку 5 антигенами, были менее активными судя по пробе Симмонсена, что говорит о наличии конкурентного подавления их иммунологической активности и по отношению к трансплантационным антигенам.

К мысли о возможности применения феномена конкуренции антигенов для борьбы с осложнениями при трансплантации органов и тканей приходит и Ж. Мата (1965), хотя он и не формулирует своего заключения таким образом. Единственным способом борьбы с развитием вторичной болезни, по его мнению, служит одновременное использование различных доноров, т. е. пересаженный транс-



плантат реагирует не на одного хозяина, а на комбинацию антигенов от разных людей; при этом, очевидно, конкурентно подавляется и интенсивность иммунологической реакции. Следовало бы, конечно, изучать эти вопросы и путем постановки соответствующих серологических реакций, а не только по учету эффекта приживления трансплантата. Такие исследования могут дать возможность выяснения важных закономерностей для борьбы с таким тяжелым осложнением пересадок органов и тканей, как вторичная болезнь.

Оригинальной является работа Н. Dvorak, J. Billote, J. McCarthy и М. Flax (1965), установивших возможность конкурентного подавления иммунологического ответа на тот же самый антиген, введенный внутрикожно, при условии предварительного за 5 часов введения малой дозы того же антигена внутривенно. Аналогичные данные, полученные с использованием модели энцефаломиелиита, приводит Cheng-Mei Chaw и др. (1960). В этом случае предварительный контакт хеморецепторной сети с малой дозой антигена, очевидно, изменяет порог (степень чувствительности) восприятия этой же субстанции. Влияние вакцинации на функциональные параметры деятельности различных физиологических систем показано исследованиями В. Н. Черниговского и Б. И. Альбертинского (1962).

Конкурентное подавление инфекционных процессов под влиянием местного воспалительного очага описано И. Н. Александровым (1956), П. А. Вершиловой и М. И. Чернышевой (1960).

Явление конкуренции антигенов имеет большое практическое значение (Н. Н. Клемпарская, 1966), так как оказалось, что путем введения микробных вакцин можно подавить развитие экспериментального аллергического энцефалита (В. Vitale et al., 1966) и аллергических заболеваний (Г. Кеммерер, 1936; Е. Helander, 1959; Э. Райка, 1966), и реакцию на пересадку тканей (J. Miller et al., 1964; I. Jossifides et al., 1965), а также образование резус-антител (О. Gunter, 1955) и развитие опухолей (Ю. И. Москалев, Н. Н. Клемпарская, И. К. Петрович, 1966).

Особенно интересен факт благоприятного влияния прививок микробными вакцинами на течение лучевой болезни, установленный в ряде работ отечественных и зарубежных авторов. В этом случае развитие реакции организма на сильный микробный антиген конкурентно подав-

ляет формирование аутоиммунной реакции на тканевые продукты (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, В. Ф. Сосова, 1963). В ряде клинических работ описано благоприятное влияние нагноительных процессов или рожистого воспаления на рост опухоли (L. Pelner, 1960) и на болезни крови (М. О. Добрушский, 1953; Н. R. Bierman et al., 1953). Отмечен терапевтический эффект от введения опухолевым больным антирабической вакцины (А. Е. Перельштейн, 1952), фаголизатов дизентерийных бактерий (И. В. Равич, 1959) и тифопаратифозной прививки (E. Wiener, H. Acel, 1959). Наличие аутоиммунной реакции при развитии опухолей установлено И. Н. Майским с соавторами (1963). Наконец, конкурентные отношения возникают и между влиянием 7S и 19S антител (K. Sahiar, R. Schwartz, 1965), очевидно, вследствие их различного авидитета по отношению к антигену.

Таким образом, из материалов, приведенных в данной главе, видно, что формирование аллергии оказывает существенное влияние на состояние антимикробной защиты организма вследствие конкурентного подавления реакции на последующие антигенные раздражения и вследствие изменения функции многих жизненно важных систем (первой, эндокринной, обменных процессов и т. п.), что нарушает нормальную реакцию организма на попадающих в его ткани микробов. Однако выявление этих факторов не должно расцениваться только в отрицательном смысле, так как оно дает возможность воздействия и в обратном направлении, т. е. открывается возможность путем конкурентного воздействия «сильных» микробных антигенов подавить или даже полностью прекратить развитие аллергического процесса.

Как видно из изложенного, изыскания в этой области — дело будущих исследований, которые могут не только получить при этом интересные факты, но и принести непосредственную пользу для лечения многих тяжелых заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

- А л а т ы р ц е в а И. Е. и У с м а н о в а С. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1955, 11, 87.  
А л е к с а н д р о в И. Н. В кн.: Конференция молодых ученых 28/V 1956 г. АМН СССР. М., 1956, стр. 3.

- Вершилова П. А. и Чернышева М. И. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1960, 1, 60.
- Гаяшнина Е. Х. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. М., АМН СССР, 1964. стр. 4.
- Добрушский М. О. Врач. дело, 1953, 6, 551.
- Домбровская Ю. Ф. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 3.
- Здродовский П. Ф. Тезисы доклада IX сессии АМН СССР. М., 1955, стр. 15.
- Здродовский П. Ф. Вестн. АМН СССР, 1958, 1, 19.
- Здродовский П. Ф. Проблемы инфекции и иммунитета. М., 1961.
- Здродовский П. Ф. В кн.: Тезисы докладов XII сессии АМН СССР. М., 1966, стр. 55.
- Кандыба Л. Л. В кн.: Аллергия и инфекция. Киев, 1938, стр. 282.
- Кеммерер Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. Биомедгиз. М., 1936.
- Кирилленко О. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1956, 4, 78.
- Клемпарская Н. Н. Международный конгресс по микробиологии. М., 1966, стр. 675.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В., Сосова В. Ф. Антибактериальный иммунитет и радиорезистентность. Медгиз, М., 1963.
- Клемпарская Н. Н. и Шальнова Г. А. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. Изд-во «Медицина», 1966.
- Климентова А. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1949, 7, 7.
- Кричевский И. Л. и Матвеев К. И. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1937, 3 (9), 365.
- Майский И. Н., Айрапетян Г. П., Козлова Н. А., Нилковский М. Н., Суворова Г. В., Сухорукых С. В., Хунданов Л. Л. Успехи совр. биол., 1963, 55, 2, стр. 219.
- Матэ Ж. Мед. радиол., 1965, 8, 32.
- Мизерницкая О. Н. и Григорян Л. Г. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР, М., 1964, стр. 27.
- Москалев Ю. И., Клемпарская Н. Н., Петрович И. К. Бюлл. exper. биол. и мед., 1967, 2, 35.
- Перельштейн А. Е. Врач. дело, 1952, 1, 75.
- Приходько Е. И. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. М., АМН СССР, М., 1964, стр. 30.
- Покровская Л. Я. Арх. патол., 1958, 12, 32.
- Равич И. В. Антибиотики, 1959, 6, 44.
- Райка Э. Аллергия и аллергические заболевания. Т. II. Будапешт, 1966.
- Фролова М. А., Клисенко Г. А., Краснопрошина Л. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 11, 62.
- Фролова М. А., Краснопрошина Л. П., Далин М. В. Патол. физиол. и exper. тер. 1960, 3, 72.

- Цимбалист Д. Ф. и Емольянова Н. А. В кн.: Сборник рефератов и аннотаций Казахск. мед. ин-та. Алма-Ата, 1954, стр. 102.
- Черниговский В. Н. и Альбертинский Б. И. Тезисы докладов XVI сессии АМН СССР. М., 1962, стр. 70.
- Abraham P. J. Immunol., 1960, 85, 6, 648.
- Abraham P., Zickes M., Soyse C. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1961, 107, 4, 949.
- Adler F. J. Immunol., 1956, 76, 3, 217.
- Adler F. J. Immunol., 1957, 78, 3, 201.
- Adler F. Progr. in Allergy, 1964, VIII, 41.
- Bierman H. R., Crile D., Dod K., Kelly K., Petrakis N., While L., Shimkin M. Cancer, 1953, 6, 3, 591.
- Cheng-Mei Chaw, Fahlberg W., Kies M., Alvord E. J. Exp. Med., 1960, 111, 2, 171.
- Cremer N. J. Immunol., 1963, 90, 5, 685.
- Dvorak H., Billote J., McCarthy J., Flax M. J. Immunol., 1965, 94, 6, 966.
- Feinberg S., Prusansky J. Allergie u. Asthma, 1958, 4, 4—5, 250.
- Fenyves A. Arch. rouman. pathol. exptl. et microbiol., 1962, 21, 3, 609. Реф.: Реф. журн. АН СССР, 1963, сер. 53, № 19, реферат, № 195336.
- Gunter O. Bull. org. mond. Sante, 1955, 13, 3, 409. Реф.: Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1956, 6, 124.
- Halpern B. a. Frick O. J. Immunol., 1962, 88, 6, 683.
- Helander E. Acta allergol., 1959, 13, 1, 47.
- Jossifides J., Gutrait L., Brand M., Tosanting L. Excerpta med. Radiol., 1965, 19, 1, sect. XIV, 25.
- Miller J., Martinez C., Good R. J. Immunol., 1964, 93, 2, 342.
- Ovary Z., Fudenberg H., Kunkel H. J. exp. Med., 1960, 112, 5, 953.
- Pelner L. J. Amer. Geriatr. Soc., 1960, 8, 5, 378.
- Sahiar K. a. Schwartz R. J. Immunol., 1965, 95, 2, 345.
- Vitale B., Alegretti N., Matosic M. Radiat. res., 1966, 28, 4, 727.
- Wiener E. u. Acel H. Ztschr. ges. innere Med., 1959, 14, 11, 44.

## АУТОАЛЛЕРГИЯ И РАДИАЦИЯ

### ГЛАВА IV. АУТОАНТИГЕНЫ

Причиной развития процесса аутосенсibilизации безусловно является воздействие определенного стимула, т. е. аутоантигена, на иммунологические системы организма. При аутоиммунных заболеваниях у людей вопрос о характере этого антигена, о моменте его воздействия часто остается неизвестным, так как сам факт сенсibilизации не вызывает никаких изменений в состоянии здоровья, и только при достижении определенной интенсивности ответа на это антигенное раздражение с реализацией повреждающего влияния аутоантител на органы и ткани появляются клинические признаки заболевания. Только в опытах на животных с введением им взвесей различных тканей того же вида организмов или аутоканей самого испытуемого точно известны условия антигенного раздражения. Поэтому экспериментальная ауто- и гомосенсibilизация имеет большое значение в изучении особенностей воздействия гомо- и аутоантигенов на организм. Знание в этом случае момента сенсibilизации позволяет изучать динамику реакции организма на него начиная с самых ранних ее этапов.

По вопросу о характере аутоантигенов существуют различные мнения. Наиболее легко принимается допущение о возможности образования аутоантигенов под влиянием какого-либо повреждающего воздействия на ткани, в результате которого образуются новые, в определенной степени чужеродные продукты, способные вызвать иммунный ответ (А. Д. Адо, 1962; П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963; Э. Райка, 1966). Исходя из этого положения, некоторые авторы и в опытах гомосенсibilизации применяли сочетание введения взвеси тканей животных того же

вида с убитыми или живыми культурами микроорганизмов (P. Cavelti, E. Cavelti, 1945; В. И. Иоффе, А. И. Струков, В. В. Серов, Л. М. Хай, 1963; A. M. Davies et al., 1963; Л. В. Белецкая, 1965).

П. Н. Киселев, П. А. Бузниц и В. А. Семина (1955) наблюдали аутоиммунизирующее действие сывороток животных, которые *in vitro* облучали гамма-лучами  $Co^{60}$  или излучением эманации радия в дозах 100 000 — 2 000 000 р и вводили этим же животным внутривенно тоекратно по 2 мл с интервалом 5 суток. Через 7 дней у всех животных, иммунизированных своей же, но подвергнутой облучению сывороткой, обнаружена положительная реакция связывания комплемента при использовании в качестве антигенов денатурированных белков этих же сывороток. Путем реакции Кастеллани была установлена общность антигенных свойств белков сыворотки, денатурированных различными способами — облучением, нагреванием или добавлением спирта.

Такие же положительные реакции с этими антигенами получены и с сыворотками животных, облученных лучами Рентгена. Положительные кожные пробы получены после повторного введения денатурированной аутосыворотки (М. З. Спгал, 1952).

Сенсибилизация денатурированными тканевыми антигенами позволила получить появление антиканевых антител и вызвать развитие серьезных нарушений в жизнедеятельности у гомосенсибилизированных животных с преимущественным поражением того органа, тканью которого производилась гомосенсибилизация. Значение различных видов денатурирующих воздействий изучено R. McGluskey с соавторами (1962).

Безусловно, при наличии разнообразных повреждающих воздействий на здоровый и больной организм людей и животных образование комплексных антигенов из белков тканей самого организма и каких-либо химических соединений вполне возможно, и в этом случае вторичный контакт с веществом (например, лекарственным препаратом), которое само по себе и не является антигеном, будет вести к развитию аллергических приступов с нарушением состояния здоровья организма. Особое значение имеет возникновение таких денатурированных аутоантигенов при объяснении возникновения лекарственной и промышленной аллергии (Е. М. Тареев, 1955, 1962), а также ал-

лергии к некоторым веществам микробной клетки и продуктам ее жизнедеятельности.

Вторым предположением, объясняющим появление в организме антигенов из своих же тканей, является нарушение состояния иммунологической толерантности по отношению к аутоклеткам, возникшее еще в период формирования организма в эмбриогенезе. Действительно, если в эмбрион или новорожденный организм ввести относительно большие дозы антигена, развивается состояние толерантности именно к данному веществу (Ф. Бернет, 1964).

На этом основании Ф. Бернет (1964) предложил, что против антигенов тканей, развитие которых происходит в эмбриональном периоде в контакте с иммунокомпетентной системой, возникает пожизненная толерантность. Они становятся «своими» и не вызывают обычно появления аутоантител. Только клетки органов, формирующиеся изолированно от лимфоидной ткани, сохраняют чужеродность и не являются «своими»: мозговая ткань, тестикулы, ткань шиловидной железы и т. п. Попадание веществ этих клеток в ток крови при травме или повреждении этих органов под влиянием инфекционных агентов вызывает воздействие антигенов этих клеток на иммунокомпетентные клетки и развитие аутоиммунного заболевания. Образуются аутоантитела, которые в свою очередь усиливают и непосредственно поддерживают разрушение тканей данного органа. Так создается порочный круг, приводящий к развитию клинически выраженного, часто очень тяжелого, заболевания.

Эта точка зрения, однако, может встретить ряд возражений, трудность ответа на которые усугубляется тем, что она является в основном умозрительной гипотезой, основанной на теоретических допущениях и заключениях без достаточного экспериментального обоснования.

Состояние иммунологической толерантности, получаемое путем инъекций эмбрионам или новорожденным животным различных белковых антигенов, было получено главным образом по отношению к чужеродным антигенам или к гомоантигенам, наличие которых обуславливает развитие трансплантационного иммунитета. В аспекте аутоантигенов экспериментальных данных о толерантности к ним пока вообще нет, за исключением факта приживления собственных тканей. Нет также доказательств, подтверждающих допущение Ф. Бернета об элиминации

«запрещенных» клонов иммунокомпетентных клеток в результате обработки поворожденных организмов каким-либо антигеном.

В механизме развития толерантности могут играть роль совсем другие факторы. Известно, что чем моложе организм, тем легче создать у него состояние иммунологической толерантности. С другой стороны, хорошо известно, что для поддержания состояния толерантности требуется применение больших доз антигенов, обеспечивающих персистенцию (длительное присутствие) антигена в толерантном организме. Это обстоятельство и затрудняет получение толерантности к микробным продуктам вследствие отрицательного токсического влияния их на молодой организм. Учитывая два указанных выше обстоятельства — ранний возраст и длительное присутствие большого количества антигенного раздражителя, развитие состояния толерантности можно объяснить как появление иммунологического паралича, т. е. перераздражение иммунологической системы молодого организма с низким порогом возбудимости, обеспечивающей быстрое получение тормозного эффекта при повторном введении антигена вместо обычной стимуляции антигеном. В. Т. Антоенко (1963), используя разнообразные иммунологические тесты, в том числе и метод трансплантации тканей, убедительно показал роль дозы антигена и зрелости системы иммуногенеза в получении феномена толерантности. Как только наступает хотя бы в некоторой степени созревание органов иммуногенеза, уже в первые дни после рождения величина дозы антигена, обеспечивающая угнетающий эффект, значительно возрастает, и состояние толерантности получить становится все более трудным, несмотря даже на персистенцию антигена. Однако даже и у взрослых особей можно получить состояние иммунологической толерантности (А. С. Шевелев, 1966) или иммунологический паралич либо при повторных антигенных стимуляциях (П. Ф. Здродовский, 1961), либо при однократном воздействии очень больших доз антигена.

Таким образом, состояние иммунологической толерантности можно рассматривать как проявление иммунологического паралича в условиях, облегчающих его реализацию (высокая чувствительность к повреждающему действию антигена и незрелость органов иммуногенеза). Все эти рассуждения касаются, однако, реакции на чужеродные



антигены или гомологичные антигены, отсутствующие у данного индивидуума.

О каком же параллеле иммуногенеза может идти речь по отношению к собственным тканям? Да и происходит ли воздействие собственных тканей на органы иммуногенеза в процессе эмбрионального развития? В этот период все ткани формируются из своих зачатков и никакого распада и воздействия массы антигенов на зачаточные незрелые мезенхимные элементы не происходит. Следует учитывать, что процессы иммунизации в эмбриогенезе все же имеют место и могут играть направляющую роль в определении возможности нормального развития определенных систем (О. Е. Вязов, 1956; Н. Н. Жуков-Вережников и Р. В. Петров, 1959). Если же давняя ткань уже развилась и сформировалась, она, как правило, не подвергается никакой деструкции, а следовательно, ее продукты не могут являться антигенными стимулами. Следует также критически отнестись и к понятию изолированности отдельных органов от иммунокомпетентных клеток. Чаще всего приводят в качестве примера щитовидную железу. А разве она изолирована от тока крови и циркулирующих в ней лимфоцитов? И разве ее гормон не свободно проникает в кровь и лимфу и не контактирует со всеми иммунокомпетентными и не иммунокомпетентными клетками? Широкий контакт щитовидной железы с клеточными факторами защиты организма легко показать на факте обильной инфильтрации ее ткани лимфоцитами в первые же сутки после аутосенсбилизации животных тканью своей же железы (N. Rose, E. Witebsky, 1956). Такие же факты можно привести и по поводу мнимой изолированности и других органов, антигены которых легко могут быть причиной аутоиммунизации организма как в клинических условиях, так и в эксперименте. Мнение о том, что здоровый организм имеет толерантность к антигенам своих тканей, основано только на приживлении аутотрансплантатов. Действительно, отсутствие резкого различия в антигенах ткани и хозяина при пересадке изологичной или аутологичной ткани обеспечивает возможность приживления трансплантата, но отнюдь не исключает развития иммунологической реакции на связанное с пересадкой повреждение ткани и всасывание продуктов ее распада. Путем применения высокочувствительных методов исследования эту реакцию, оказывается, легко можно обнаружить.

Так, например, С. Е. Стукалов (1966) получал положительные реакции Уанье в ряде случаев приживления трансплантатов роговицы, А. К. Мондрус (1966) — при пересадке кожи.

В нашей лаборатории В. Н. Мальцев и А. А. Иванов (1966) получили у 7 кроликов на 10—15-е сутки после гомотрансплантации кожи в 4 случаях положительную реакцию Уанье и в 6 случаях положительную реакцию потребления комплемента (Ю. П. Романюк, 1965). Однако не только выявление аутоантител, но и факты иммунизирующего воздействия аутоотрансплантата указывают на возможность антигенного влияния собственных тканей. Нам известна работа, в которой получена выраженная аутоиммунизация против собственной кожи, вызывавшая даже отторжение аутоотрансплантата через 3—4 месяца после начала иммунизации (F. Flager, G. Chiericato, 1963). Иммунизация производилась путем многократного вшивания лоскутов собственной кожи подкожно этому же животному. Общая реакция выражалась в облысении и образовании антител. Эта работа является принципиально важной, так как показывает, что нет абсолютного понятия «своего» и что аутоантитела могут быть получены при аутоиммунизации. Даже такой строгий критерий, как приживление аутоотрансплантата, может быть изменен в результате иммунологической реакции. Авторами найдены определенные условия для выявления такого ответа, и нет сомнения, что тщательный подбор экспериментальных условий позволит выявить относительность понятий «свой» и по отношению к другим тканям. Если бы авторы ограничивались только однократной подсадкой аутокожи, они тоже пришли бы к выводу о невозможности аутоиммунизации «своими» тканями.

Можно произвести аутоиммунизацию и без внесения взвесей тканей извне, а путем образования продуктов распада непосредственно в самих тканях, например под влиянием осмотической травмы при инъекциях дистиллированной воды. В. Костя (1955) рекомендует этот способ как лечебный метод с целью десенсибилизации при некоторых кожных заболеваниях.

Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева (1960) наблюдали за развитием гиперчувствительности к продуктам тканевого распада при многократных инъекциях дистиллированной воды в кожу собак и кроликов. Если у здоровых животных

после однократного введения дистиллированной воды в кожу местная реакция отсутствует, то при 6-м или 7-м введении (каждый раз в разные места кожи) развивается гиперергическая геморрагическая реакция с появлением геморрагий и на местах первых инъекций, не вызывавших ранее никаких явлений геморрагий. Как известно, состояние иммунологической толерантности связано с отсутствием антител к данному антигену, а по отношению к тканевым антигенам этого сказать нельзя.

В настоящее время накопилось уже много работ, показывающих постоянное наличие у различных видов животных нормальных аутоантител. Имеются такие данные и в нашем распоряжении. Они приведены в главе об аутоантителах и в материалах по изучению аутоиммунизирующего влияния прививок.

П. Н. Грабар (1963) полагает, что эти нормальные аутоантитела выполняют важную физиологическую функцию, транспортируя к местам выделения и обезвреживания постоянно возникающие продукты распада клеток совершенно здорового организма. Об антигенном воздействии непрерывно возникающих тканевых продуктов на иммунологическую реактивность организма писал еще И. И. Мечников в конце XIX века, и этот факт привел его к мысли о появлении аутоксиров, т. е. антител против этих продуктов, способных в больших концентрациях вызывать тяжелые расстройства ряда жизненно важных органов.

В опытах по гомосенсибилизации и аутоенсибилизации легко убедиться, что у нормального здорового организма нет никакой толерантности к антигенам своих тканей, и предположение о ее наличии основано только на использовании одного теста — приживления трансплантата без углубленного изучения разнообразных сторон иммунологической реакции с ее клеточными и гуморальными проявлениями. Очевидно, для отторжения трансплантата, т. е. для его гибели, необходим определенный уровень интенсивности образования антител, который не возникает в случае одно- и двукратной ауто- и изотрансплантации. Для его получения необходимы многократные подсадки аутоклеток. Кроме того, нельзя не учитывать и наличия адаптации самой ткани к нормальным аутоантителам данного организма, что помогает ей легче переносить и воздействие повышения их количеств при изологичных пересадках.

## 1. Экспериментальная ауто- и гомосенсибилизация

У здорового организма легко можно не только вызвать появление ауто- и гомоантител, но и получить развитие патологических состояний при введении нормальных недепонируемых тканей того же вида организмов или даже того же организма. Об этом говорит большой опыт экспериментальных исследований, начатых с изучения аллергического энцефаломиеелита. Оказалось, что не только чужеродные белки, а ткани того же вида животных при определенных условиях, обеспечивающих пролонгированность воздействия их на организм, могут являться антигенами. Большую роль при этом играют условия иммунизации: доза и способ введения антигена, применение депонирующих факторов, использование определенных областей тела, в которых производится инъекция, и т. п.

Как же можно признать наличие толерантности к «своим» антигенам у здоровых организмов и теорию запрещенных клонов Ф. Бернета, если только одна инъекция своей же ткани (при определенных условиях) вызовет появление аутоантител и часто тяжелого аутоиммунного заболевания? Ведь у толерантных животных введение того же антигена должно, наоборот, только усилить состояние толерантности. Признание наличия такой толерантности к «своему» антигену может даже принести определенный вред, так как отвлекает внимание врачей от действительно-го характера реакции на воздействие аутоканевых продуктов, последствия которого могут сохраняться длительное время и оказывать влияние на течение последующих случаев воздействия на организм распада ткани при повреждении клеток различными факторами, например ионизирующей радиацией.

Важную роль в развитии реакции на тканевые продукты того же вида играют условия аутоиммунизации. Так как по сравнению с микробными антигенами тканевые продукты являются более слабыми раздражителями, необходимо обеспечить их медленное всасывание и повторное пролонгированное воздействие либо путем многократных инъекций, либо используя принцип депонирования в тканях с применением адьюванта.

Метод Фрейнда (J. Freund, E. Stern, T. Pisani, 1947) с применением специального депонирующего вещества обеспечил возможность широкого экспериментального

изучения иммунологического ответа на тканевые антигены и получение в опытах на животных моделей ряда заболеваний с поражением определенных органов, вызванных только иммунизацией тканью, даже без ее денатурации.

В дальнейшем оказалось, что введение одного адьюванта без взвеси ткани далеко не безразлично для организма, так как вызывает не только местный воспалительный процесс, но и значительные общие изменения в состоянии организма (H. Finger, 1965). Возможно, что стимуляция белкового синтеза под влиянием адьюванта обеспечивает благоприятные условия для развития гомо- и аутоиммунизации (И. Я. Учитель и И. И. Колкер, 1964).

Интересно, что стимулирующее влияние введения адьюванта благоприятно сказывается на радиорезистентности организма, однако только при определенных пределах воздействия. Усиление его путем увеличения дозы адьюванта оказывает даже отягощающее влияние (G. Gabler, W. Stockl, 1965).

В. В. Сура, В. А. Колаев и И. В. Константинова (1964) установили, что в условиях повышенной солевой нагрузки и односторонней нефрэктомии повторные подкожные или внутрибрюшинные инъекции одного полного адьюванта вызвали тяжелое общее заболевание с поражением почек, развитием эндотелиомелоза и анемии, дерматита и артрита. В крови у животных были найдены волчаночные клетки и установлено увеличение количества гамма-глобулина и титра нормальных антител к кишечной палочке, а также появление антител к ДНК из вилочковой железы теленка. Тяжелые заболевания после введения адьюванта наблюдали Н. М. Бережная и Ю. С. Козанчук (1966).

Г. В. Ковалевский (1965), вводя полный адьювант внутрибрюшинно крысам, на 4—6-е сутки отмечал развитие диффузного асептического фибринозно-геморрагического перитонита, анемии, активной эритрофагии и плазматической реакции, поражение легких и почек. D. L. Dawe, D. Secre и W. L. Myers (1965) показали возможность пассивного переноса с сывороткой активирующего влияния адьюванта на иммуногенез.

Большую роль в усилении иммуногенеза под влиянием адьюванта играет, несомненно, не только замедление всасывания вследствие наличия масла, но и активирующее действие микобактерий, являющихся хорошим стимуля-

тором иммуногенеза по отношению к различным антигенам. Это стимулирующее влияние, например у вакцины БЦЖ, было показано нами даже в условиях действия ионизирующей радиации (Н. Н. Клемпарская и соавторы, 1962, 1964, 1965).

Исследование роли аутосенсibilизации в патогенезе ряда заболеваний не может ограничиваться только клиническими наблюдениями и изучением наличия аутоантител в крови больных. Необходимо провести эксперименты с введением свежеприготовленных взвесей ауто- или гомологичной ткани и изучением реакции организма на это воздействие. В этих опытах открываются большие возможности по изучению закономерностей развития процесса сенсibilизации организма тканевыми веществами. Во-первых, известен момент антигенного раздражения и точно определяются вид, доза и состояние тканевого антигена. Это дает возможность определить специфичность иммунного ответа и выяснить повреждающую роль образующихся антител именно по отношению к данной ткани или, наоборот, установить поливалентность их действия. Во-вторых, всегда можно установить характер применяемых антигенов — свежие они или денатурированные, — показать значение комплексного соединения тканевых и микробных продуктов или сочетания тканевых белков с действием химических веществ. В эксперименте на животных представляется возможность изучить не только динамику появления аутоантител, но и особенности тканевой клеточной реакции и выявить патоморфологические изменения в органах. При этом важно учитывать наличие «сильных» и «слабых» антигенов (В. И. Иоффе и А. И. Струков, 1967) и возможности их взаимного влияния — синергизма или конкуренции.

Следует учесть, что гомо- и аутосенсibilизация могут осуществляться не только путем инъекции тканевых взвесей, но и путем трансплантации живой ткани или даже целого органа, что открывает возможности проведения и клинических наблюдений в этом направлении при пересадках органов и тканей с целью лечения. Этот последний способ изучения реакции организма на гомосенсibilизацию, т. е. на введение антигенов не чужеродных, а тканей того же вида, изучен с применением иммунологических методов еще крайне недостаточно и пока только в опытах на животных. Внимание исследователей, занимающихся пе-

пересадками различных тканей, занимают главным образом судьба и жизнеспособность пересаженной ткани и развитие иммунологических реакций «хозяина», направленных на ее отторжение, а также трансплантата на «хозяина». Сенсбилизация же организма изо- и гомологичными антигенами трансплантата почти не исследована даже в опытах на животных и не нашла еще своего применения при изучении реакции человека на пересаженную ткань. Одновременно с регистрацией клеточной и гуморальной реакции на приживляемую ткань крайне интересно изучить и общефизиологическое действие этой процедуры. В период увлечения тканевыми подсадками как методом стимулирующей терапии при различных заболеваниях было получено много важных сведений об изменении физиологического состояния организма в этих условиях, в первую очередь функции центральной нервной системы (Г. Н. Зилов и К. М. Кулланда, 1952; Р. М. Арсланова, С. Ю. Минкин, З. В. Рутман, 1952).

При трансплантации живых тканей такие наблюдения пока еще не проводились, хотя гораздо больших изменений можно ожидать, когда в организм вводится не убитая и консервированная ткань, а живые клетки, способные своими активными продуктами клеточного метаболизма оказывать весьма интенсивное воздействие на основные процессы жизнедеятельности организма хозяина. Однако исследования по общефизиологическому влиянию трансплантаций живой ткани, к сожалению, пока все еще не проводились, и это нельзя признать правильным. Рассмотрение взаимоотношений пересаженных клеток только с иммунокомпетентной тканью хозяина ограничивает исследование закономерностей реакции всего организма на такое важное воздействие, которое не только изменяет деятельность органов ретикуло-эндотелиальной системы и лимфоидной ткани, но и влияет на функцию всех основных физиологических систем, особенно нервной системы, координирующей и регулирующей реакцию организма на любые изменения в составе его внутренней среды. Роль этого влияния, особенно в реакциях, связанных с изменением функции иммунологических систем, пока почти неизвестна, однако она безусловно имеет место.

Даже такое воздействие, как введение готовых антител, не может рассматриваться только как реакция между иммунными глобулинами и антигенами, на которые на-

правлено их действие. Оказалось, что введение готового гамма-глобулина вызывает изменение уровня концентрации нормального и иммунного гамма-глобулина в крови реципиента (D. Petrescu et al., 1959), а также значительно снижает продукцию иммунных глобулинов по отношению к другим антигенам (R. Hodges et al., 1962).

Наличие разнообразных путей центрального контроля уровня антител и иммунологической реакции организма отмечают К. Sahiar, R. Schwartz (1965). Несомненно, что центральные регулирующие воздействия, способные изменить уровень антител в ответ на введение готовых иммунных глобулинов, не только касаются «выброса» иммунных тел из клеток, но и определяют интенсивность клеточной пролиферации в ответ на те или иные антигенные раздражения.

В исследованиях А. Д. Адо (1962) показана высокая чувствительность хеморецепторной сети к воздействию антигенов, которое быстро ведет к изменению всей реактивности организма.

В качестве показателей изменения общего состояния организма, изменяющихся под влиянием гомосенсибилизации, можно отметить снижение титра лизоцима в сыворотке крови до 3 недель (Е. С. Фидельман, Л. Л. Аверьянова, 1964) и фракционного состава гликопротеидов сыворотки крови в первые 28 суток после введения гомогената ткани (Д. Г. Григорян и соавторы, 1965).

Очень важным вопросом в возникновении ауто- и гомосенсибилизации является состояние антигенов тканей, делающее возможным их антигенное действие. Как мы уже отмечали выше, по мнению ряда авторов, для этого необходима денатурация тканевых белков в той или иной степени (П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963; Э. Райка, 1966). Особенно часто изменение тканевых антигенов связывают с воздействием живых микробов или продуктов их жизнедеятельности.

Большое значение придается и денатурации собственных веществ организма при воздействии химических соединений или физических факторов, в том числе и ионизирующей радиации. Даже такие воздействия, как охлаждение организма или его перегревание, особенно в сочетании с солнечным облучением (S. Karady, 1939; О. К. Вихрова, 1957; Г. С. Левин и Г. Н. Хорват, 1965), приводят к развитию гомо- и ауто-сенсибилизации с появле-



нием способности сыворотки крови давать положительные серологические реакции с тканевыми антигенами.

Безусловно, применение денатурирующих агентов значительно облегчает возникновение аутоантигенного воздействия, причем не только вследствие образования комплексных антигенов с белками организма, но и вследствие общего влияния на обмен веществ (успление его), увеличения проницаемости тканей и возникновения на этом фоне длительного процесса деструкции клеток с освобождением продуктов их распада и непрерывным их влиянием на организм в течение ряда дней и недель. Обычно эксперименты по введению тканей и микробов, например стрептококка и экстракта сердечной мышцы (А. М. Монаенков, 1963; Л. В. Белецкая, 1965; Э. Райка, 1966; А. М. Davies et al., 1963; В. И. Иоффе и соавторы, 1963), проводятся путем не обработки ткани микробными продуктами с последующим отмыванием их от клеток бактерий, а совместного введения тканей и микробов реципиенту. В этом случае, конечно, нельзя связывать действие микробов только с изменением свойств антигена вводимой ткани. Микробы будут влиять и на организм реципиента, и действие их далеко не исчерпывается денатурацией введенного антигена, они и сами вызывают гибель ряда клеток с освобождением тканевых продуктов распада.

Следует также напомнить о возможном стимулирующем влиянии некоторых микробных продуктов на иммуногенез вообще, а следовательно, и возможность в подобных опытах совместного введения их с тканями — стимуляции процесса аутоиммунизации (выше мы отмечали такую способность у клеток вакцины БЦЖ).

Таким образом, воздействие денатурирующих агентов нельзя понимать упрощенно только как формирование новой молекулы самого аутоантигена.

Опыты по экспериментальной гомосенсибилизации и аутоенсибилизации позволяют изучить роль не только денатурированных антигенов.

В настоящее время опубликовано гораздо больше работ по гомо- и аутоенсибилизации без применения дополнительной денатурации тканевых антигенов, при условии введения нормальных тканей с адьювантом Фрейнда или даже без него. В этих опытах введение тканей здоровых животных тоже здоровым реципиентам приводило к развитию заболевания того органа, тканью которого проводи-

лась иммунизация, и даже к гибели этих животных. Наиболее часто используемым тестом для выявления патологического влияния гомо- и ауто- (когда брались органы того же животного) сенсibilизации являлись гистологическое исследование пораженной ткани, клинические наблюдения за изменением состояния животных и выявление аутоантител. В части работ применялась постановка кожных проб с экстрактами ткани для прижизненного выявления развития сенсibilизации, которая реализовалась по типу замедленной гиперчувствительности.

Ткани, взятые от здоровых обескровленных животных, отмывали физиологическим раствором, измельчали при помощи пажниц или в гомогенизаторе и смешивали с адьювантом в виде взвеси в физиологическом растворе. Инъекции производили чаще всего внутрикожно, на коже живота или боковой поверхности тела, или в подошвы лап, или внутримышечно — одиночные или множественные. Количество вводимой ткани в сыром весе составляло 25—400 мг. Сенсibilизация наиболее эффективна в виде однократного введения, возможно, потому, что инъекции тканей повторно на фоне развивающейся гомоаллергии будут оказывать уже не сенсibilизирующее, а десенсibilизирующее влияние. Модели этих заболеваний настолько отработаны, что используются в настоящее время для испытания и отбора новых лечебных средств — ингибиторов иммуногенеза, употребляемых в практике для лечения аутоиммунных болезней.

Во всех экспериментах отчетливо выражено развитие поражения той ткани и органов, которая была взята для иммунизации. Это определяло характер клинических явлений и причины гибели животного. Однако во всех случаях имело место и развитие общей реакции — падение веса, лихорадка, изменения картины крови, нарушения аппетита и обмена веществ и т. п.

В гистологической картине поражения органов, тканью которых проводилась иммунизация, преобладали явления лимфоцитарной инфильтрации, отека, дистрофии и некроза. Наибольшее количество работ по экспериментальной гомосенсibilизации относятся к воспроизведению поражения нервной системы путем введения здоровым животным ткани мозга также здоровых животных.

Аллергический энцефаломиелит получен в опытах на различных видах животных: мышах (P. Olitzky, R. Jager,

1949; P. Olitzky, I. Casals, C. Tal, 1950), крысах (M. Lipton, J. Freund, 1952; S. Levine, E. Wenk, 1961), морских свинок (J. Freund, E. Stern, T. Pisani, 1947; B. Waksman, L. Morrison, 1951; M. Lipton, J. Freund, 1953), собаках (L. Thomas, P. Paterson, B. Smithwick, 1950) и обезьянах (T. Rivers, T. Schwentker, 1935; E. Kabat, A. Wolf; A. Bezer, 1948). В Waksman (1959) опубликовал обзор по ряду работ с анализом не только данных по экспериментальному аллергическому энцефалиту, но и по тиреоидиту, орхиту и увеиту (при введении соответствующих тканей). Во всех этих исследованиях использовалось введение ткани с адьювантом Фрейнда. В последние годы были опубликованы работы S. Levine и E. Wenk (1963) и E. Wenk (1965) — одного из соавторов прежних работ с применением адьюванта, в этих работах описано получение аллергического энцефалита у крыс при введении им значительно большей дозы мозговой ткани (в 2—4 раза) и без добавления адьюванта в 89% у самок и в 63% у самцов.

В 1965 г. появилась первая работа B. Janovic с соавторами по осуществлению пассивного переноса экспериментального аллергического энцефалита с сывороткой от свинок, сенсибилизированных однократным введением в кожу 50 мг свежей мозговой ткани с адьювантом. Основным условием, обеспечивающим эффективность переноса, являлось повторное введение реципиентам этой сыворотки непосредственно в боковые желудочки мозга через специально вживленную канюлю. После троекратного введения получен характерный демиелинизирующий процесс с массивной клеточной инфильтрацией.

На втором месте по количеству работ стоят опыты по воспроизведению поражения щитовидной железы путем инъекции ее ткани чаще всего внутрикожно в смеси с адьювантом. В двух из них (N. Rose, E. Witebsky, 1956 — два сообщения; K. Togrlau et al., 1960) иммунизация производилась тканью железы того же животного, взятой при операции.

Обнаружена корреляция в появлении аутоантител и интенсивности поражения ткани железы, а также корреляция со степенью выраженности кожных проб с тем же антигеном (P. McMaster, E. Lerner, E. Exum, 1961; D. Koffles, F. Pagonetto, 1965). S. Shulman и E. Witebsky (1960) детально исследовали свойства образующихся аутоантител, относящихся по константе седиментации к 7S типу.

В отношении воспроизведения поражения других органов имеется гораздо меньше исследований, но все они свидетельствуют о развитии тяжелых нарушений в деятельности той системы органов, ткань которой вводилась с целью гомосенсибилизации.

Ряд авторов наблюдал развитие тяжелых поражений кишечника после введения взвеси тканей этого органа (Г. А. Трубников, 1964; Е. Циберг, 1965; Д. Н. Мойнский, 1965) и анафилактического шока при повторном контакте (М. А. Ерзин, 1963; М. М. Мишебаяев, 1964). Экспериментальный асперматогенез в результате гомосенсибилизации получили J. Freund, M. Lipton, G. Thompson (1954) и B. Waksman (1959), антитела к инсулину (E. Arquilla, A. Stavitsky, 1956) и к ткани поджелудочной железы — N. Rose с соавторами (1960), а нарушение функции печени и образование противопеченочных антител — П. Н. Федоренко (1964); Л. Л. Хунданов и И. Н. Майский (1966); M. Richter, A. Sargent, S. Myers и B. Rose (1966). Патологическое влияние антител против соединительной ткани наблюдали P. Heller и J. Jakulis, H. Zimmerman (1959), а поражение кожи — F. Flager и G. Chiericato (1963), А. И. Блзаяев (1964, 1966).

Острые шоковые аллергические реакции на введение гомологичных тканей изучали R. Jahiel и R. Jahiel (1950), G. Voisin и A. Delaunay (1955), диффузионный интерстициальный миокардит — S. Muth (1953), С. Козма, Р. Яффе и В. Яффе (1958).

Введение тканей почек и надпочечников вызывает появление антител не только к почечной ткани, но и к ряду других органов (W. Neumann et al., 1962; F. Milgrom et al., 1964; S. Milcou et al., 1959; J. Steiner et al., 1961). Не совсем правильно, по нашему мнению, причисляются к аутоиммунным экспериментальным заболеваниям патологические процессы, вызванные пересадкой гомологичных лимфоидных клеток в иммунологически инертный организм (H. Oliner et al., 1961; M. Ziff et al., 1963). В данном случае заболевание было обусловлено цитотоксическим действием антител, вырабатываемых трансплантатом против антигенов хозяина, а совсем не аутоантителами. Очень удачной моделью воспроизведения аутоиммунной реакции является повышенная рабочая нагрузка на орган (А. М. Монаенков, 1963), вызывающая, очевидно, деструкцию ряда его клеточных элементов.

## 2. Гомосенсибилизация и лучевая болезнь

В опытах на 76 кроликах, 462 мышах и 43 свинках мы изучали влияние гомосенсибилизации тканями тонкого кишечника печени и селезенки от облученных и необлученных животных при введении их различными путями — внутрикожно, подкожно, внутримышечно и в кончик хвоста (Н. Н. Клемпарская, 1956). Несмотря на малые количества (особенно при внутрикожном введении) инъецированной взвеси ткани, которые при однократном введении не вызывали ни общих, ни местных патологических явлений, повторная гомосенсибилизация приводила к гибели большинства животных с явлениями падения веса, наличия кровоизлияний в органах и лейкопении. При этом ткани от необлученных организмов обладали большей антигенностью, чем от облученных. В этой же работе показано резко выраженное взаимное отягощающее влияние гомосенсибилизации и облучения. Такое влияние мы наблюдали и в исследованиях в 1958 г. (Н. Н. Клемпарская, Р. В. Петров, Л. И. Ильина): внутрикожное введение облученному кролику на 3-и сутки после облучения всего

Т а б л и ц а 1

Количество случаев снижения веса в первые 3 суток после гомосенсибилизации

Группа	Число мышей	Число случаев измерения веса	Из них со снижением веса		Определение достоверности по критерию $\chi^2$
			число	%	
Необлученные	12	24	1	2,05	
Необлученные + ткань	24	48	7	14,5	
Облученные:					
100 р + ткань	12	24	6	25	
100 р	12	24	5	20,8	
300 р + ткань	36	72	41	56,2	$\chi^2 = 21,5$
300 р	24	48	7	14,5	$P < 0,01$
400 р + ткань	24	48	15	31,2	$\chi^2 = 2,8$
400 р	12	24	3	12,5	$P = 0,1$

Обозначения: р — рентген.

0,2 мл 25% взвеси гомологичной ткани печени или кишечника вызывает гибель животного через 12—20 часов. Наличие отягощающего влияния гомосенсибилизации на облученный организм отмечают и V. Stankovic с соавторами (1962).

Для иллюстрации этого положения приводим данные опыта, проведенного в 1966 г. (табл. 1). Мыши-самцы весом 18—20 г облучены различными дозами рентгеновых лучей. На 4-е или 8-е сутки внутрикожно введено 10% гомогената паренхиматозных органов здоровых необлученных мышей. Учитывались число случаев снижения веса более чем на 1 г и случаи гибели животных.

Как видно из табл. 1, отягощающий эффект гомосенсибилизации проявился при дозах 300 и 400 р в достоверном увеличении числа случаев падения веса в группах, сочетавших оба воздействия. До 14 суток гибель мышей отмечена только в этих группах (6 животных). В отличие от необлученных мышей на месте внутрикожного введения взвеси ткани у облученных животных отмечалась выраженная воспалительная реакция.

Учет величины местной воспалительной реакции кожи на введение взвеси ткани и ее характера (появление некрозов и геморрагий) является очень удобным методом изучения изменения реактивности организма при гомосенсибилизации. Если введение в кожу уха или живота здорового кролика 0,2 мл 25% взвеси ткани печени, взятой от необлученного животного того же вида, вызывает только появление легкой гиперемии и незначительного инфильтрата (до 1 см в диаметре), то такое же количество этой взвеси, введенное в кожу живота после трехкратных внутрикожных инъекций на ушах, вызывает уже развитие инфильтрата до 3—6 см некроза и геморрагий. Обычно для гомосенсибилизации применяют очень небольшие количества тканевых веществ, не оказывающие вредного воздействия на несенсибилизированный организм. Однако это не значит, что гомологичные и аутологичные ткани совершенно безвредны. Как показали наши исследования (Н. Н. Клемпарская, О. Г. Алексеева, Р. В. Петров, В. Ф. Сосова, 1958) и специальные опыты, проведенные на 96 кроликах Н. Н. Клемпарской, Л. И. Ильиной, Р. В. Петровым и А. Б. Цыпиным (1959), не только цельные гомогенаты тканей печени и слизистой тонкого кишечника, но и отдельные клеточные фракции из этих гомо-

генатов способны вызвать гибель животного от шока с глубокой лейкопенией при внутривенном введении определенных их количеств. Можно установить и величину LD<sub>50</sub>. При этом оказалось, что шокогенное действие тканей от облученных кроликов более выражено, чем от необлученных.

Предварительная инкубация тканевых препаратов с нормальной сывороткой (1 час при 37°) снимает это шокогенное действие. Поэтому аутоинтоксикация продуктами распада тканей, очевидно, может наступать только при быстром, одномоментном их поступлении в ток крови в больших количествах, как это, например, бывает при действии летальных доз радиации. Аутоинтоксикация, по нашему мнению, и является причиной первичной токсической реакции на облучение.

Общая и местная реакция на гомосенсибилизацию протекает у облученных животных гораздо тяжелее, чем у необлученных.

Из всех доказательств значения аутоенсибилизации в патогенезе лучевой болезни мы считаем опыты по гомосенсибилизации одним из самых веских и убедительных, особенно с учетом взаимного отягощающего влияния облучения и тканевой иммунизации.

Опыты по гомо- и аутоенсибилизации показывают, что по существу любые органы и ткани при соответствующих условиях могут оказывать антигенное воздействие на свой организм и что последствия этого бывают крайне тяжелыми, часто приводя к его гибели.

В лучевой патологии имеет место распад клеток многих тканей (Н. А. Краевский, 1957), а следовательно, и одновременное воздействие разнообразных клеточных антигенов. Следует учитывать длительность поступления тканевых продуктов, так как распад клеток происходит не только в момент облучения, но и в течение ряда часов (а иногда и дней) после него. Это воздействие тканевых антигенов и является аутоенсибилизирующим стимулом. Затем следует латентный период, в течение которого разрушение клеток замедляется и даже может наблюдаться их регенерация (при определенном уровне доз). В разгар лучевой болезни снова возрастает распад тканей под влиянием цитотоксического действия антител, и здесь продукты этого распада уже играют роль разрешающего фактора, обуславливая развитие многих болезненных явлений. Выявление

иммунологическими методами циркуляции тканевых белков в эти периоды в крови облученных крыс проведено К. П. Кашкиным с соавторами (1967).

Изучение закономерностей, определяющих возможность аутоантигенного действия любых тканей организма, является интереснейшей проблемой иммунологии, имеющей не только теоретическое, но и прямое практическое значение.

Таким образом, опыт большого количества исследователей указывает на возможность развития аутоиммунной реакции в совершенно здоровом организме при введении парентерально педенатурированной аутологичной или гомологичной ткани. Особое значение эти данные приобретают для понимания роли аутосенсибилизации в патогенезе лучевых поражений. По поводу возможности развития аутосенсибилизации и аутоиммунизации после облучения некоторые авторы считают, что одним из возражений против этого является факт легкого получения толерантности к введению ряда чужеродных антигенов у облученных животных, установленный в работе W. Linscott и W. Weigle (1965).

Действительно, воздействие радиации в настоящее время является, пожалуй, самым надежным способом создания у взрослых организмов неспецифического состояния иммунологической ареактивности (а не специфической толерантности к различным чужеродным антигенам!), что широко используется в области трансплантации органов и тканей, так как на фоне этой «неотвечаемости» легче получить и специфическую толерантность. Однако авторы, выдвигающие это возражение (Р. В. Петров, Ю. М. Заредкая, 1965), противоречат собственным взглядам о природе аутоиммунной реакции, основанным на теории Бернета. Хорошо известно, что облучение не только создает условия для возникновения толерантности, но в том случае, если толерантность была создана до облучения, действие радиации ее снимает (O. Makela, G. Nossal, 1962).

Если стоять на позициях теории Бернета, то здоровый необлученный организм имеет абсолютную толерантность к собственным тканям, так как у него приживаются ауто-трансплантаты.

Облучение таких толерантных организмов должно снимать это явление толерантности, а не создавать



для него подходящие условия. Известно, что состояние иммунологической толерантности может быть снято не только облучением, но и, например, блокадой ретикуло-эндотелиальной системы или применением антибиотиков (А. Claman, E. Bronsky, 1965). Однако так же хорошо известно, что ни облучение, ни блокада, ни антибиотики не изменяют отношения организма к приживлению ауто-трансплантата.

По нашему мнению, совершенно неверным является утверждение о наличии полной иммунологической толерантности к своим тканям у необлученных организмов, основанное на учете использования только одного теста — приживления ауто-трансплантата — и игнорирование уже многочисленных в настоящее время фактов о наличии определенного уровня нормальных аутоантител. Облучение, ведущее к массивному воздействию на организм продуктов тканевого распада, не только не вызывает к ним толерантности, но, как было видно из приведенных нами выше данных, наоборот, повышает чувствительность к повторному введению тканевых продуктов (что имеет важное клиническое значение!) и усиливает продукцию аутоантител, уровень которых в крови значительно увеличивается уже в первые 3—5 суток латентного периода (см. главу VI «Методы диагностики аутоаллергии») и особенно возрастает в период разгара болезни.

Таким образом, положение об угнетении иммуногенеза после облучения и развития неспецифической ареактивности у облученных организмов, основанное на опытах с чужеродными антигенами, нельзя без должного анализа автоматически переносить в область объяснения развития аутоиммунной реакции после облучения. Даже само понятие об иммунологической толерантности как об устойчивости и отсутствии реакции по отношению к данному антигену требует дальнейшего изучения, так как оно основано только на выявлении отсутствия антител и приживлении трансплантатов, но, как показали, например, W. Weigle и F. Dixon (1958), не распространяется на законы элиминации меченых антигенов из организма.

Неправильное мнение о возможности развития толерантности к аутоантигенам после облучения может иметь даже вредные последствия в практической медицине, так как отвлекает внимание врачей от возможных путей ранней диагностики лучевых поражений (по наличию ауто-

антител) и от учета тяжелых последствий повторного воздействия тканевых продуктов (травма, роды, инфекция) на облученные организмы, у которых наличие гиперчувствительности к тканевым антигенам не вызывает никаких сомнений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. М., 1952.
- Адо А. Д. В кн.: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. М., 1962, стр. 184.
- Антоенко В. Т. В кн.: Вопросы патологической физиологии. Киев, 1963, стр. 104 и 111.
- Арсланова Р. М., Мивкин С. Ю., Рутман З. В. Вестн. хир. им. Н. И. Грекова, 1952, 72, 6, 8.
- Белецкая Л. В. В кн.: Тезисы докладов конференции по общей иммунологии АМН СССР. М., 1965, стр. 72.
- Бережная Н. М., Козачук Ю. С. В кн.: Вопросы иммунологии. Киев, 1966, стр. 189.
- Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет. Изд. «Мир». М., 1964.
- Бизяев А. И. В кн.: Материалы юбилейной научной конференции Казанск. мед. ин-та. Т. 14, Казань, 1964, стр. 105.
- Вихрова О. К. В кн.: Труды Новосибирск. мед. ин-та. Т. XXVII. Вопросы ревматизма. Новосибирск, 1957, стр. 146.
- Вязов О. Е. В кн.: Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей. М., 1956, стр. 194.
- Грабар П. И. В кн.: Вопросы патологической физиологии. Киев, 1963, стр. 16.
- Григорян Д. Г., Назаренко Н. А., Лысенко В. Б., Меркурьева Р. В., Зыков Ю. В., Маковеева Г. М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1965, 7, 75.
- Ерзин М. А. В кн.: Материалы конфер. по аллергии и аутоаллергии. Баку, 1963, стр. 79.
- Жуков-Вережников Н. Н., Петров Р. В. Усп. совр. биол., 1959, XXVII, 2, 235.
- Здродовский П. Ф. Проблемы инфекции и иммунитета. М., 1961.
- Зплов Г. И., Кулланда К. М. Журн. высш. нервн. деят., 1952, II, 6, 812.
- Иоффе В. И., Струков А. И., Серов В. В., Хай Л. М. Вестн. АМН СССР, 1963, 11, 29.
- Иоффе В. И., Струков А. И. Вестн. АМН СССР, 1967, 2, 3.
- Кашкин К. П., Александрова С. В., Кулиш Ю. С.: В кн.: Вопросы радиационной иммунологии и микробиологии. АМН СССР, 1967, стр. 97.

- К п с е л е в П. Н., Б у з и н и П. А., С е м и н а В. А. Вестн. рентгенол. и радиол., 1955, 3, стр. 3.
- К л е м п а р с к а я Н. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1956, 5, 22.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Ш а л ь н о в а Г. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1965, 6, 69.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Ш а л ь н о в а Г. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1962, 9, стр. 78.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Ш а л ь н о в а Г. А., П о з д н я к о в А. Л. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1964, 2, 141.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., П е т р о в Р. В., И л ь и н а Л. И. Мед. радиол., 1958, 1, 34.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Мед. радиол., 1960, 2, 26.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., А л е к с е е в а О. Г., П е т р о в Р. В., С о с о в а В. Ф. Вопросы инфекции, иммунитета и аллергии при острой лучевой болезни. М., 1958.
- К о в а л е в с к и й Г. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 8, 117.
- К о з м а С., Я ф ф е Р., Я ф ф е В. Аутоантитела при экспериментальном аллергическом миокардите. Реф. журн. биол. АН СССР, 1960, VI, 18, реф. № 88283.
- К о с т я В. Новый способ получения биостимуляторов. Реф. журн. биол. АН СССР, 1955, 11, реф. № 27611.
- К р а е в с к и й Н. А. Очерки патологической анатомии лучевой болезни. М., 1957.
- Л е в и н Г. С., Х о р в а т Г. Н. Патол. физиол. и exper. тер., 1965, 6, 68.
- М а т э Ж. Мед. радиол., 1965, 8, 32.
- М и н е б а е в М. М. В кн.: Материалы юбилейной сессии Казанск. мед. ин-та. Т. 14, Казань, 1964, стр. 235.
- М и ш е р П. и Ф о р л е н д е р К. О. Иммунопатология в клинике и exper. и проблема аутоантител. М., 1963.
- М о в а е н к о в А. М. Вестн. АМН СССР, 1963, 11, 38.
- М о в д р у с К. А. В кн.: Материалы IV Всесоюзной конференции по трансплантации органов и тканей. Изд-во «Медицина», 1966, стр. 339.
- М о я н с к и й Д. Н. Изучение системы свертывания крови при аутосенсбилизации в эксперименте. Дисс. Казань, 1965.
- П е т р о в Р. В. и З а р е ц к а я Ю. М. Трансплантационный иммунитет и радиационные химеры. Атомиздат, 1965.
- Р а й к а Э. Аллергия и аллергические заболевания. Изд. АН Венгрии, Будапешт, 1966.
- Р о м а н ю к Ю. П. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 8, 84.
- С и г а л М. З. Успехи совр. биол., 1952, т. 33, в. 3, стр. 409.
- С т у к а л о в С. Е. Вестн. офтальмол., 1966, 1, 28.
- С у р а В. В., К о л а е в В. А., К о н с т а н т и н о в И. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 9, 97.
- Т а р е е в Е. М. Сов. мед., 1955, 3, 3.
- Т а р е е в Е. М. Сов. мед., 1962, 6, 13.

- Трубинов Г. А. В кн.: Материалы к конференции молодых научных работников Саратовск. мед. ин-та. Саратов, 1964, стр. 76—77.
- Учитель И. Я., Колкер И. И. Усп. совр. биол., 1964, 58, 1, 86.
- Федоренко П. Н. В кн.: Научные труды Казанск. мед. ин-та. Т. 14, Казань, 1964, стр. 305.
- Фидельман Е. С., Аверьянова Л. Л. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 58, 12, 39.
- Хундапов Л. Л. и Майский И. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1966, 10, 73.
- Цинберг Е. Некоторые патологические последствия экспериментальной аутосенсibilизации к антигенам кишечных групп. Автореф. дисс. Казань, 1965.
- Шевелев А. С. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1966, 7, 41.
- Aquilla E., Stavitsky A. J. Clin. Invest., 1956, 35, 458.
- Cavelti P. a. Cavelti E. Arch. Pathol., 1945, 40, 3, 163.
- Claman A., Bronsky E. J. Immunol., 1965, 95, 4, 718.
- Dawe D. L., Secre D., Myers W. L. Science, 1965, 148, 3675, 67.
- Davies A. M., Gery I., Rosenmann E., Laufer A. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1963, 114, 2, 520.
- Finger H. Arch. fur Hygiene u. Bakt., 1965, 149, 7/8, 32.
- Freund J., Stern E. R., Pisani T. M., J. Immunol., 1947, 57, 179.
- Freund J., Lipton M., Thompson G. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1954, 87, 2, 408.
- Freund J., Stern E., Pisani T. J. Immunol., 1947, 57, 2, 179.
- Flager F., Chiericato G. Dermatologica, 1963, 127, 1, 1.
- Jankovic B., Draskoci M., Janjic M. Nature, 1965, 208, 4945, 428.
- Jahiel R. a. Jahiel R. J. Allergy, 1950, 21, 2, 102.
- Gabler E., Stockl W. Ztschr. Immunitats. u. Allerg. forsch., 1965, 128, 4, 333.
- Heymann W., Hunter J., Hackel D. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1962, 111, 3, 568.
- Heller P., Jakulis J., Zimmerman H. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1959, 101, 3, 509.
- Hodges R., Bean W., Ohlson M., Bleiler R. Amer. J. Clin. Nutr., 1962, 10, 6, 506.
- Kabat E. A., Wolf A., Bezes A. E. J. Exp. Med., 1948, 88, 4, 417.
- Karady S. J. Immunol., 1939, 37, 5, 457.
- Koffles D., Paronetto F. J. Immunol., 1965, 94, 3, 329.
- Levine S., Wenk E. Amer. J. Path., 1961, XXXIX, 4, 419.
- Levine S., Wenk E. Science, 1963, 141, 3580, 529.
- Linscott W. a. Weigle W. J. Immunol., 1965, 94, 3, 430.
- Lipton M. M., Freund J. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1952, 81, 1, 260.

- Lipton M. M., Freund J. J. Immunol., 1953, 70, 3, 326.
- Makela O. a. Nossal G. J. Immunol., 1962, 88, 5, 613.
- McMaster P., Lerner E. M., Exum E. D. J. Exp. Med., 1961, 113, 4, 611.
- McGluskey R., Miller F., Benacerraf B. J. Exp. Med., 1962, 115, 1, 253.
- Milcou S., Pop A., Lupulescou A., Taga M. Ann. Endocrinol., 1959, 20, 6, 799.
- Milgrom F., Centeno E., Witebsky E. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1964, 116, 4, 1009.
- Muth S. Frankfurt. Ztschr. f. Path. 1953, 64, 2, 235.
- Oliner H., Schwattr R., Dameshek W. Blood, 1961, XVII, 1, 20.
- Olitsky P. K., Jager R. H., J. Exp. Med., 1909, 90, 3, 213.
- Olitsky P. K., Casals J., Tal C. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1950, 75, 1, 276.
- Petresku D., Boros J., Papanegi-Dimitrescu E., Mitrica N., Romascu E., Ordeanu V. Роль циркулирующих белков в реакциях иммунитета. Реф. журн. биол. АН СССР, 1960, VI, № 15, реф. 73343 (румынск.).
- Richter M., Sargent A., Myers S., Rose B. J. Immunol., 1966, 10, 3, 211.
- Rivers T. M., Schwentker T. F., J. Exp. Med., 1935, 61, 5, 689.
- Rose N. R., Metzgas R. S., Witebsky E. J. Immunol., 1960, 85, 6, 575
- Rose N., Witebsky E. J. Immunol., 1956, 76, 6, 417, 408.
- Shulman S., Witebsky E. J. Immunol., 1960, 85, 6, 559.
- Steiner J., Langer B., Schatz D., Volpe R. J. Exp. Med., 1960, 112, 1, 187.
- Stankovic V., Keckes S., Alegresti N. Internat. J. Radiat. biol., 1962, 5, 2, 129—132.
- Sahiar K., Schwartz R. J. Immunol., 1965, 95, 2, 345.
- Thomas L., Paterson P. J., Smithwick B. J. Exp. Med., 1950, 92, 2, 133.
- Torplau K., Witebsky E., Rose N., Puine J., Egan R. Amer. J. Path., 1960. XXXVI, 2, 213.
- Voisin G., Delaunay A. Ann. Inst. Past., 1955, 89, 5, 556.
- Waksman B. H. J. Exp. Med., 1959. 109, 3, 311.
- Waksman B. H. Internat. Arch. Allerg. a. Appl. Immunol., 1959. 14, Suppl. 87, pp. ill.
- Waksman B. H., Morrison L. R. J. Immunol., 1951, 66, 4, 421.
- Weigle W., Dixon F. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1958, 98, 2, 213.
- Wenk E. Ann. New York Acad. Sci., 1965, 122, 1, 209.
- Ziff M., Stastny P., Stenbridge V. J. Exp. Med., 1963, 118, 4, 635.

## ГЛАВА V. АУТОАНТИТЕЛА

Так как развитие аутоаллергии является феноменом, обусловленным иммунологической реакцией организма, основным ее компонентом служит формирование аутоантител, т. е. иммунных глобулинов, способных вступать в соединение с клеточными антигенами. Повреждающее (цитотоксическое) действие аутоантител и определяется этой реакцией между иммунными глобулинами, имеющими специфическое сродство с антигенами тканей данного организма, и клеточными субстанциями.

В настоящее время, пожалуй, основным показателем развития аутоиммунных процессов у людей и животных является обнаружение аутоантител в периферической крови. Однако до сих пор еще мало известно об их природе, специфичности действия именно на те антигены, которые послужили стимулом для их образования, их патогенетической и диагностической роли.

Аутоантитела изучены гораздо меньше, чем антитела к чужеродным белкам и микроорганизмам, исследование которых проводится весьма интенсивно с применением новейших и химических методов, что позволило за последние годы не только детально характеризовать молекулы антител в целом, но и изучить отдельные цепи составляющих их полипептидов.

До сих пор не было опубликовано ни одного обобщения работ по изучению свойств аутоантител, поэтому анализ имеющихся данных крайне необходим. Многочисленные публикации о выявлении наличия аутоантител различными методами, появившиеся в последние годы, и единичные работы по исследованию природы аутоантител при некоторых аутоиммунных заболеваниях мы попытаемся проанализировать в двух направлениях: изложить в данной главе имеющиеся материалы о природе аутоантител и в специальной главе рассказать о методах их выявления, где не только будут охарактеризованы отдельные способы диагностики состояния измененной чувствительности организма к гомологичным тканевым продуктам, но и будут обсуждены результаты, получаемые отдельными авторами.

В сложном процессе иммунологического ответа на антигенное раздражение играет роль, как известно, не только появление гуморальных специфических антител, но и

изменение реактивности клеток и тканей. Началом изучения клеточной реактивности послужили работы И. И. Мечникова и его учеников, вызвавшие многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых по вопросу о фагоцитарной активности определенных клеточных систем и изменении тканевой чувствительности. Развитие реактивности тканей гладкой мускулатуры изучено в работах А. Т. Кравченко и Н. В. Галанова (1948), А. Д. Адо (1962).

Участие тканевых компонентов в аутоаллергических реакциях исследовано крайне недостаточно, а в имеющихся работах клеточная реакция обсуждается чаще всего с точки зрения наличия на клетках адсорбированных аутоантител. Подробнее на этом вопросе мы остановимся в разделе о методах исследования аутоаллергии. Следовательно, изучение природы и особенностей функции аутоантител важно для понимания механизма повреждающего влияния не только гуморальных, но и клеточных реакций на аутоаллергены.

Как указывал еще И. И. Мечников, при непрерывном течении процессов распада тканей в любом живом организме и обновлении клеточного состава органов происходит постоянное воздействие тканевых компонентов на системы иммуногенеза, что должно приводить к наличию аутоантител даже у здоровых организмов. В настоящее время уже накоплен ряд материалов, подтверждающих наличие в крови здоровых людей и животных небольших количеств аутоантител.

Так, например, R. Bolande и E. Todd (1958) описали наличие цитотоксического влияния нормальной сыворотки здорового человека на некоторые клетки тканей людей в культурах *in vitro*. П. Н. Грабар (1963) считает нормальные аутоантитела важной физиологической системой гамма-глобулинов, выполняющих санитарную роль связывания и удаления продуктов распада тканей. Патологическое влияние возникает только при увеличении этих антител выше обычного уровня.

Еще в 1942 г. J. Kidd и W. Friedewald сообщили о выявлении в сыворотке здоровых кроликов при помощи реакции связывания комплемента антител к тканевым антигенам — свежим экстрактам из печени, почек, селезенки, тестикул здоровых кроликов. Подтверждением этих наблюдений являются данные G. Asherson и D. Dumonde

(1964) в опытах на кроликах, а на других видах организмов — А. Сајано (1964), М. Schlesinger (1965), М. С. Ломакина, Е. В. Соколовой, С. С. Фейгельман (1965).

Р. В. Петров и Г. М. Львицына (1962) обнаружили неполные антитела при помощи прямой реакции Кумбса у 1,5% нормальных свинок и в 9 из 25 случаев при исследовании эритроцитов здоровых, необлученных обезьян. Г. И. Журавлев (1965), применяя метод Штеффена в варианте непрямой реакции, обнаружил неполные противотканевые антитела в сыворотках у 4,3% здоровых людей. В работе С. С. Фейгельман (1965) с использованием нашей модификации метода Уанье выявлено частое наличие антиканевых противотел в сыворотке здоровых неиммунизированных кроликов.

Таким образом, в работах многих авторов с применением разнообразных методов исследования установлено, что в крови здоровых организмов различных видов присутствуют противотканевые антитела в небольших титрах. Очевидно, что всякое дополнительное воздействие тканевых антигенов на этом фоне явится ревакцинирующим влиянием, вследствие чего сроки появления в крови аутоантител всегда намного короче, чем антител к экзогенным антигенам. К такому же мнению приходит и N. Alegretti с соавторами (1961).

По нашим данным (см. главу об аутоиммунизирующем действии прививок), у здоровых собак в 17% случаев можно получить положительную реакцию связывания компонента (правда, в небольших титрах —  $1/5$ ,  $1/10$ ) с антигеном — экстрактом слизистой оболочки тонкого кишечника здоровой собаки, а при постановке реакции Уанье в нашей модификации с лизатом аутоэритроцитов нерезко выраженные положительные результаты наблюдались в 9,4% случаев. Конечно, при объяснении причины наличия гомо- и аутоантител в сыворотках здоровых животных нельзя забывать о том, что их наличие могло быть результатом ранее перенесенных животным травм или инфекционных заболеваний, а у самок — влияния процессов беременности и родов. Однако мы считаем, что мнение о наличии определенного физиологического значения аутоантител у здоровых животных является вполне обоснованным, так как в процессе эволюции должны были возникнуть не только способы удаления отмирающих клеток (фагоцитоз обломков клеток), но и гуморальные факторы, связывающие и



нейтрализующие действия растворенных в соках организма продуктов распада клеток.

В определенных случаях можно даже говорить о защитной роли аутоантител (А. Д. Адо, 1962; И. М. Лямперт, 1964; J. Chutna, M. Vuchlikova, 1964), так как у животных, выздоровевших от аутоиммунных поражений, отмечается наличие значительной устойчивости к повторной сенсебилизации тем же антигеном.

А. Д. Адо (1962) классифицирует аутоантитела по трем категориям соответственно их функции в живом организме: 1) агрессивные аутоантитела с цитотоксическим повреждающим действием на клетки и ткани; 2) аутоантитела-свидетели без агрессивных свойств, наличие которых выявляется серологическими реакциями и указывает на фазу выработки аутоантигенов; 3) защитные антитела, способствующие выздоровлению организма от аутоиммунных болезней и переходу аутосенсебилизации в состояние резистентности к данному тканевому раздражителю.

Однако до сих пор остается неясным вопрос об оценке положительной реакции на наличие аутоантител в каждом конкретном случае: как решить, защитные ли это антитела или антитела-свидетели, или антитела-агрессоры? Интересно, что наличие аутоантител обнаружено I. Jacquet (1954) после выздоровления от различных инфекционных заболеваний — паротита, полиомелита, после заживления переломов и кожных ран, после кровопусканий, при беременности и после смазывания кожи метилхолантреном, а также при наличии опухолей. Безусловно, что эти аутоантитела являются результатом аутоиммунизации организма продуктами распада тканей, но какое они имеют самостоятельное значение, конечно, по результатам однократного определения и при помощи одной реакции определить еще нельзя. Очевидно, что решение вопроса о возможности оценки значения выявленных аутоантител требует еще дальнейших исследований. По нашему мнению, в этом отношении могут помочь два обстоятельства. Во-первых, это данные о количестве аутоантител в сыворотке крови, так как чем их больше и чем действие их интенсивнее, тем больше данных за их повреждающее влияние и патогенную роль. При этом в реакциях, где испытывается цитотоксическое влияние аутоантител, необходимо не только использовать клетки того же организма, но и обязательно испытывать действие аутоантител на клетки здо-

ровых организмов, на которые в ряде случаев их влияние бывает даже более выраженным, чем на клетки от пораженных тканей. Во-вторых, при оценке значения аутоантител обязательным является сопоставление динамики изменения титров аутоантител с показателями, характеризующими клиническое состояние больного и фазу развития болезненного процесса. Если появление аутоантител в больших титрах предшествует развитию симптомов заболевания и имеется связь между нарастанием титра и динамикой развития основного процесса, можно утверждать наличие патогенетической связи между развитием аутоиммунного процесса и поражением определенных органов и систем.

Особенно убедительными в этом отношении являются данные об изменении динамики образования и циркуляции аутоантител в сторону их исчезновения под влиянием определенных видов терапии.

Уменьшение количества антител при успешном лечении, воздействующем на основной патогенетический процесс, является убедительным доказательством наличия связи их влияния с развитием заболевания. Кроме этого, следует отметить, что оценку биологической роли аутоантител нельзя производить только на основании какой-либо одной реакции, используемой для их выявления. Подробное обсуждение методов выявления антител, проведенное нами в главе VI, показывает, что свойства аутоантител весьма многообразны и что отрицательный результат, полученный при применении какой-либо одной пробы, еще ни в какой мере не может говорить против наличия аутоаллергии. Следует учитывать, что, во-первых, динамика выраженности проб может меняться и часто отрицательные результаты сменяются положительными при обследовании, проведенном через 1—2 недели. Во-вторых, известно, что меняется и соотношение концентраций аутоантител в крови и в тканях, где они фиксируются на определенных клетках, и соответственно падает их концентрация в крови. Поэтому при исследовании состояния аутоаллергии необходимо повторно применять ряд разнообразных методов выявления аутоантител, определяя их не только в циркулирующей крови, но и по возможности в тканях. Большое значение при этом имеет проведение методов одновременного учета не только гуморальных, но и клеточных факторов аутоаллергических реакций.

Наиболее полно состояние серологических аутоиммунных реакций в корреляции с клиническими данными в динамике развития аллергических заболеваний изложено в монографии П. Мишера и К. О. Форлендера (1963). Большой опыт диагностики и терапии различных аллергических заболеваний у людей, вызванных гетеро- и аутоантигенами, позволил авторам убедительно показать связь наличия положительных проб на аутоантитела с клиническим выражением симптомов различных форм аллергических заболеваний и проследить за динамикой нарастания титра аутоантител в тяжелых случаях болезней, закончившихся гибелью пациента, или, наоборот, исчезновения или уменьшения количества аутоантител в крови при успешном проведении лечения.

Авторы подчеркивают относительное значение выявления аутоантител в сыворотке крови, так как аллергия характеризуется склонностью к локализации антител в тканях. Хорошо известно, что фиксация антител на клетках характерна вообще для аллергических реакций, а не только для процесса аутоаллергии. Например, показано, что для воспроизведения феномена пассивной анафилаксии у свинки весом в 250 г достаточно ввести 30—40 мг белка, а в сыворотке серологическими реакциями присутствие введенного белка обнаружить нельзя.

В монографии П. Мишера и К. О. Форлендера (1963) подробно рассматриваются методы выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител и динамика изменения их при аллергических заболеваниях различных органов и систем. Авторы полагают, что повреждающее воздействие аутоантител на клетки выражено по трем направлениям: 1) непосредственное влияние на клетку комплекса антиген — антитело, чаще всего проявляющееся в лизисе клетки (примером может служить гемолиз при различных аутоиммунных заболеваниях системы крови); 2) косвенное влияние, состоящее в том, что клетки адсорбируют антитела, не направленные непосредственно на них, и при последующей адсорбции специфического антигена функция клетки так же сильно изменяется; 3) не прямое влияние — образование химических биологически активных продуктов — гистамина, серотонина — и вследствие этого нарушения обменных процессов при реакции антиген — антитело на территории клетки.

В последующие 3 года также был опубликован ряд работ, анализирующих материалы экспериментального и клинического изучения свойств аутоантител.

И. М. Лямцерт (1964) отмечает выраженную органоспецифичность некоторых аутоантител (к ДНК, к тиреоглобулину). Автор указывает, что аутоантитела не всегда являются признаком наличия болезни, и их циркуляция в крови может не вызывать поражения ткани, изолированной от их воздействия. По величине константы седиментации аутоантитела могут быть как 7S так и 19S. Наконец, автор подчеркивает возможность защитной функции аутоантител при некоторых состояниях. Н. В. Нарциссов (1964) и В. П. Дыгин (1964) детально характеризуют свойства неполных антител, наличие которых особенно характерно для аутоиммунных болезней крови.

J. Leddy и R. Vakemeier (1965) исследовали аутоиммунные антитела, элюированные с шестикратно отмытой стромы эритроцитов от 20 больных с аутоиммунной гемолитической анемией. Показаны их структурная однородность и принадлежность к типу 7S с наличием только L-полипептидных цепей. Принадлежность аутоантител к 7S антителам подтверждают S. Shulman и E. Witebsky (1960).

C. Zmijewski (1965) изучал антитела, элюированные с эритроцитов обезьян, больных анемией, вызванной иммунизацией их человеческими лейкоцитами и эритроцитами. Иммуноэлектрофоретический анализ показал принадлежность их к глобулиновой фракции  $\beta_{1c}$  и  $\beta_{1a}$ .

Наиболее новым руководством по аллергическим заболеваниям является двухтомная монография, изданная в Венгрии в 1966 г. под общей редакцией проф. Э. Райка. В приведенных в ней материалах отмечено, что в пользу патологической роли антитканевых антител свидетельствует возможность пассивного переноса их действия с реализацией повреждающего влияния на клетки до этого вполне здорового организма.

Отмечено, что имеется 4 основных вида антител при аллергических заболеваниях: 1) обычные, циркулирующие в крови; 2) атопические реагены, также циркулирующие в крови; 3) фиксированные в тканях, определяющие развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Наконец, четвертым типом являются истинные антитела, характерные для состояния иммунитета. Авторы подчер-

кивают важную роль центральной регуляции аллергических реакций с участием гормонов и активных метаболитов типа гистамина.

Для многих аллергических заболеваний характерно образование своеобразных антител, получивших название реактинов. Главной особенностью их является быстрая фиксация на клетках и тканях, в связи с чем основным методом их выявления служит реакция Прауснида-Кюстнера, т. е. проба на внутрикожное введение сыворотки испытуемого здоровому реципиенту с последующим введением в это же самое место «подозреваемого» аллергена. При положительной реакции через 15—60 минут развивается выраженный отек с образованием волдыря.

Обзор результатов изучения реактинов различными авторами проведен в работе D. Stanworth (1963). По электрофоретической подвижности они относятся к  $\beta_{2A}$ - или  $\gamma_{1A}$ -глобулинам с константой седиментации в пределах 7—11S. Эти антитела обладают двумя рецепторами: один определяет их фиксацию в тканях, а другой — соединение с антигеном. Реактины образуются либо при иммунизации тканевыми антигенами, либо при воздействии на организм разнообразных аллергенов, имеющих общие антигены с тканями. Появление реактинов рассматривается как нарушение толерантности к собственным белкам. Реактины обнаружены в эпидермальных клетках и эпителии потовых и сальных желез при помощи флюоресцирующих антигенов. В носовых полипах их концентрация в 1600 раз выше, чем в крови. В организме действие реактинов блокируется нормальным гамма-глобулином. По данным К. Ichizaka и соавторов (1966), реактиновая активность определяется  $\gamma_E$ -глобулином.

Реактины следует отличать от блокирующих антител, относящихся к  $\gamma_2$ -глобулинам, которые не фиксируются в коже. К сожалению, исследование природы и функции реактинов крайне затруднено отсутствием экспериментальной модели для их выявления и возможностью изучать их наличие только при заболеваниях людей при помощи постановки проб на коже добровольцев. Имеется только несколько работ по выявлению реактинов в кожных пробах на шимпанзе и других видах обезьян (R. Buckley, R. Metzgar, 1965).

Исследование состава сывороточных белков при лучевых поражениях (К. П. Кашкин и С. В. Александрова,

1965) показало, что наряду с уменьшением общего количества белка и фракции альбуминов происходит увеличение  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, т. е. увеличение гетерогенности сывороточных белков. При электрофоретическом анализе отмечено появление новых арок преципитации в зоне  $\alpha_2$ -глобулинов.

Таким образом, в настоящее время уже имеется большое количество исследований, показывающих возможность выявления аутоантител при многих заболеваниях аутоиммунной природы. Большинство авторов считает их важным патогенетическим фактором, в чем легко можно убедиться при изучении их цитотоксического действия *in vitro* на клетки здоровых организмов. Конечно, как и при антителах по отношению к микроорганизмам, в ряде случаев циркуляция антител не совпадает с моментом развития клинических симптомов заболевания. Это бывает либо в случаях, когда появление антител предшествует развитию нарушений в работе клеток и тканей, либо у лиц, выздоровевших от поражения, связанного с аутоиммунизацией, либо в тех случаях, когда антигенное воздействие тканей имело место, но в слабой степени и концентрация аутоантител недостаточна для их повреждающего воздействия.

Следует обратить особое внимание на функцию нормальных аутоантител и на возможное защитное влияние аутоантител, что представляет определенный интерес для иммунотерапии и профилактики аутоиммунных заболеваний. Исследование динамики появления аутоантител при лучевой болезни произведено пока немногими авторами и требует дальнейшего изучения. Данные этих работ мы приводим в главе о методах выявления аутоаллергии, обсуждая и достоинства, и возможности каждого метода, и его пригодность для выявления аутоиммунной реакции именно при лучевой болезни.

Наличие и раннее появление аутоантител в крови облученных людей (см. главу X) и животных является хорошо изученным и доказанным фактом, указывающим на аутоиммунную природу патологического процесса при лучевой болезни и на возможность использования этого явления при ее диагностике. Экспериментальные данные о токсическом влиянии жидкой части крови и перфузатов тканой, а также изолированных из них препаратов гамма-глобулина свидетельствует о повреждающем характере их

действия на организм (см. главу VII). Однако в определенных условиях эти аутоантитела могут иметь и защитное значение (см. главу XII).

## ЛИТЕРАТУРА

- Адо А. Д. В кн.: Вопросы патологической физиологии перфекционного процесса. М., 1962. стр. 184.
- Грабар П. Н. В кн.: Вопросы патологической физиологии. Киев, 1963, стр. 16.
- Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания крови. Изд-во «Медицина», 1964.
- Журавлев Г. И. Лаб. дело, 1965, 5, 301.
- Кашкин К. П., Александрова С. В. Вестн. АМН СССР, 1965, 9, 93.
- Кравченко А. Т. и Галанова Н. В. Третий фактор приобретенного иммунитета. АМН СССР, 1948.
- Ломакин М. С., Соколова Е. В., Фейгельман С. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1965, 4, 84.
- Лямперт И. М., Белецкая Л. В., Грызлова О. Н. В кн.: Актуальные вопросы иммунологии. М., 1964, стр. 202.
- Мечников И. И. Академическое собрание сочинений. Т. VII. АМН СССР. М., 1952.
- Мишер П., Форлендер К. О. Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М., 1963.
- Петров Р. В., Львицына Г. М. Патол. физиол. и эксперим. тер., 1962. 4, 63.
- Райка Э. Аллергия и аллергические заболевания. Будапешт, 1966.
- Сигал М. З. В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952, стр. 227.
- Фейгельман С. С. В кн.: Материалы конференции молодых ученых 26—27/V 1965 г. М., 1965, стр. 56—57.
- Allegretti N., Vitale B., Dekaris D. Intern. J. Rad. biol., 1961. 4, 4, 363.
- Asherson G. L., Dumonde D. C. Immunology, 1964, 7, 1, 1.
- Bolande R. P., Todd E. W. Arch. Path., 1958, 66, 6, 720.
- Buckle R., Metzgar R. J. Allergy, 1965, 36, 6, 382.
- Cajano A. Riv. ist. sieroterap. ital., 1964, 39, 1, 140.
- Chutna J., Rychlikova M. Folia biolog. CSSR, 1964, 10, 3, 177.
- Grabar P. Texas reports on biology and medicine, 1957, 15, 1, 1.
- Jacquet I. Compt. rend. Ac. Sci., 1954, 239, 10, 650.
- Kidd J., Friedewald W. J. Exper. Med., 1942, 76, 6, 543.
- Leddy J. P., Bakemeier R. F. J. Exper. Med., 1965, 121, 1, 1.
- Schlesinger M. Nature, 1965, 207, 4995, 429.
- Shulman S., Witebsky E. J. Immunol., 1960, 85, 6, 559.
- Stanworth D. K. In: Advance in immunology. Acad. Press, New York, 1963, v. 3, p. 181.
- Zmijewski C. M. J. Exper. Med., 1965, 121, 5, 657.

## ГЛАВА VI. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АУТОАЛЛЕРГИИ

Широкое распространение заболеваний, в патогенезе которых играет важную роль развитие аутоаллергии, вызывает необходимость разработки точных и чувствительных объективных методов ее выявления. Диагностика наличия аутоаллергии необходима для назначения соответствующей терапии, наблюдения за течением заболевания и эффективностью принятых лечебных мер и для выяснения роли процессов аутоиммунизации в патогенезе отдельных болезней.

Следует учесть, что состояние аутоаллергии может менять свою интенсивность под влиянием различных факторов, действующих на реактивность организма. В процессе ее развития удельный вес гуморальных и клеточных реакций также может изменяться, поэтому для выявления повышенной чувствительности к продуктам распада собственных тканей необходимо применять разнообразные методы, брать материал для реакций повторно и, если возможно, использовать провокационные пробы. Не следует на основании нескольких отрицательных анализов, сделанных с применением одного какого-либо метода, спешить с заключением об отсутствии аутоиммунной реакции организма. В таких случаях необходимо продолжить взятие проб, так как в разные фазы развития процесса проявления состояния аллергии могут иметь различную интенсивность. Полезно также испытать возможность определения наличия аутоиммунного процесса при помощи других методов. Следует обязательно учитывать, что чувствительность разных методов весьма неодинакова и для выявления такого состояния, как наличие реакции организма на свои собственные тканевые продукты, необходимо проведение очень тонких исследований, выявляющих самые незначительные отклонения от обычного уровня, так как, конечно, степень выраженности реакций на аутоаллергены, безусловно, во многих случаях проявляется менее отчетливо, чем на гетероаллергены.

Мы не встретили обобщений по вопросу о методах, используемых для выявления аутоаллергии, за исключением работы G. Torigianig (1963), в которой оцениваются только некоторые методы серологических исследований.

Кроме реакций с плазмой и сывороткой крови больных людей и животных, аутоиммунизация проявляется в ряде



клеточных феноменов и в развитии повышенной чувствительности к введению в организм экстрактов ткани и т. п. Целью данной главы и является анализ опубликованных материалов об использовании различных методов выявления аутоиммунных состояний вообще и особенно при лучевой болезни.

Далеко не все из описываемых методов были апробированы для выявления аутоиммунизации при лучевой болезни, и в этом отношении на долю будущих исследователей остается широкое поле деятельности. Однако некоторые из них впервые были созданы при исследовании лучевой болезни, и расширение их применения при других видах аутоиммунной патологии, как показывают некоторые материалы, имеющиеся в нашем распоряжении (о которых мы расскажем ниже), очень полезно для выявления ряда заболеваний. Мы постарались объединить сходные по принципам методы исследований для более систематического изложения материала по определенным разделам. При этом мы не ставили своей задачей освещать результаты применения различных методов выявления аутоиммунной реакции при всех аутоиммунных болезнях. Основная наша цель — описание пригодности различных методов для диагностики аутоиммунной реакции при лучевой болезни.

## **1. Серологические методы диагностики аутоиммунных заболеваний**

Серологические реакции являются наиболее разработанным и освоенным в практическом применении методом для выявления аутоиммунных заболеваний у людей и аутоиммунной реакции при проведении опытов на животных. Изучение реакции сыворотки крови (или в части работ плазмы) позволяет не только выявлять факт наличия аутоантител, но и наблюдать за динамикой их исчезновения при успешной терапии и, наоборот, за их нарастанием при рецидивах заболевания или в стадии ухудшения течения заболевания.

В настоящее время с жидкой частью крови производится несколько серологических реакций, результаты применения которых к диагностике аутоиммунных заболеваний и выявления аутоантител при облучении мы изложим соответственно использованным методам.

## Реакция связывания комплемента (РСК)

Как известно, этот метод нашел самое широкое применение для исследования реакции организма на растворенные антигены. РСК была первым методом серологической реакции, использованным для диагностики наличия аутоантител при лучевой болезни.

В 1934 г. И. П. Мищенко и М. М. Фоменко исследовали динамику появления антитканевых антител у кроликов, облученных тотально 100% НЕД<sup>1</sup> лучей Рентгена, и у собак с локальным облучением той же дозой области печени, почек, бедра и селезенки.

РСК ставилась с водным экстрактом отмытых и подвергнутых повторному замораживанию и оттаиванию органов собаки. Были получены резко положительные реакции на 3—4-е сутки после облучения. Авторы особенно подчеркивают быстрое появление антител после воздействия рентгеновых лучей.

Очевидно, при наличии у здоровых животных нормальных аутоантител всякое воздействие, связанное с распадом ткани, действует по принципу вторичного стимула, т. е. ревакцинации, на которую реакция развивается гораздо быстрее и интенсивнее. В части опытов производилось прижигание кожи термокаутером, в результате чего также отмечено появление антитканевых антител.

Целая серия работ по изучению аутоантител при лучевой болезни выполнена П. Н. Киселевым и сотрудниками (1955, 1956, 1959). В качестве антигена была использована сыворотка от необлученных животных той же партии, подвергнутая денатурации либо путем облучения (100 000 — 2 000 000 р гамма-лучей  $Co^{60}$  или эманации радия), либо нагреванием в течение 3 часов при 56°, либо воздействием 50% этилового спирта.

Авторы показали, что различные воздействия, вызывающие распад тканей, приводят к появлению положительных реакций с антигенами из денатурированной ткани. Было испытано действие общего (однократного и повторного) и местного облучения, введения аутокрови, иммунизации живой культурой паратифозных бактерий, асептического и микробного нагноения, а также повторное введение денатурированных указанными выше методами

<sup>1</sup> НЕД — кожная эритемная доза.

сывороток внутривенно тем же животным, у которых их взяли. Во всех случаях получено образование антител, дающих положительную РСК с денатурированными сывороточными антигенами.

Изучение динамики образования антител показало возможность судить о защитном влиянии радиации при исследовании действия предварительного облучения малыми дозами на эффект тотального облучения летальной дозой рентгеновых лучей. При более активной защите был выше и титр антител в сыворотке крови.

В 1957 г. D. Gajdusek показал наличие противотканевых антител у больных эритематозной волчанкой (82%), гепатитом (75%), при макроглобулинемии (40%), используя РСК с экстрактом из 10% тонкой суспензии гомогенизированной ткани человека. Активные белки антигена осаждались при 35 000 g в течение 45 минут. У здоровых людей положительные реакции получены только в 5% проб.

Интересно, что положительные реакции получались с антигенами из разных тканей (селезенка, мышцы, печень) человека, что указывает на наличие в них общих компонентов, и даже с антигенами из органов крысы.

Наши наблюдения (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, 1962) относятся к исследованию РСК с водно-солевым экстрактом из замороженной свежей ткани слизистой оболочки тонкого кишечника собак и сыворотками собак, подвергнутых внутрикожной иммунизации живой культурой кишечной палочки, а затем облученных летальной дозой гамма-лучей  $Co^{60}$  и только облученных. Установлено, что в 17,7% реакций с сыворотками собак, взятыми до облучения и до прививки, были получены положительные реакции, правда, в небольших разведениях ( $1/5$ — $1/10$ ). Иммунизация живыми микробами в кожу вызвала значительное увеличение как числа положительных реакций (45,4%), так и их интенсивности. Однако воздействие облучения не повысило количества положительных анализов. Различия наших данных с результатами, полученными П. Н. Киселевым в опытах на мышах (1955), мы объясняем различием не только вида животных, но и качества антигена. Мы использовали экстракты органов, не подвергая их дополнительной денатурации. Только изучая сыворотки от собак, выживших (в результате лечения) от повторного летального облучения, мы наблюдали в по-

ловные случаи стойкие положительные реакции с нашим антигеном.

Интересный вариант РСК для оценки состояния аутоиммунизации при заболеваниях крови и печени предлагают В. Худомел и соавторы (1959), модификация которой описана Ю. П. Ромапюк (1965) по степени потребления компонента из цельной не инактивированной испытуемой сыворотки. Оценка производится на основании сравнения результатов титрования компонента в двух параллельных пробах сыворотки (через 1 час пребывания их при 37°), из которых в одну добавляется антиген из ткани печени, а в другую — физиологический раствор. При помощи этой реакции А. А. Иванов (1966) в нашей лаборатории показал наличие аутоантител к ткани печени и почки у облученных собак.

Таким образом, использование РСК при лучевых повреждениях показало возможность выявить развитие аутоиммунной реакции организма и показать ее общность с ответом на другие воздействия, вызывающие повреждение тканей. Наличие корреляции между нарастанием титров антиканцевых антител и эффективностью повышения радиорезистентности в опытах П. Н. Киселева и сотрудников (1959) подтверждает возможность защитной функции аутоантител в данной постановке эксперимента.

РСК нашла применение в экспериментальных исследованиях по изучению развития аутоиммунной реакции после введения в организм тканей здоровых животных как в работах, относящихся к самому началу изучения гомосенсибилизации, так и в исследованиях, проведенных в последние годы (J. Freund, E. Stern, T. Pisani, 1947; L. Thomas, P. Paterson, 1950; F. Milgrom, E. Centeno, E. Witebsky, 1964).

Наконец, большой материал по использованию РСК для выяснения аутоиммунных заболеваний у людей приведен в недавно опубликованных монографиях (П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963; В. П. Дыгин, 1964; Э. Райка, 1966) и в работе Я. А. Макаревич, И. П. Ищенко и Ц. И. Упоровой (1966); А. Н. Ломкин (1967) и К. В. Луканина (1966) показали наличие антител к ДНК при красной волчанке методом РСК. А. А. Иванов в нашей лаборатории, используя их методику реакции потребления собственного компонента сыворотки, установил наличие антител к ДНК при лучевой болезни.

РСК является очень чувствительным методом индикации антител к растворенным антигенам, однако ее постановка весьма трудоемка, в связи с чем в работе многих исследователей ее заменяют другой, более демонстративной и не менее чувствительной пробой — реакцией пассивной гемагглютинации.

### *Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)*

Общие принципы, история развития и техника наиболее употребительных вариантов РПГА описаны в детальном обзоре G. Springer (1963) и в недавно опубликованной брошюре А. Е. Эссель (1965).

Использование способности эритроцитов жадно адсорбировать растворенные белки и полисахариды позволило около 20 лет назад ввести в практику серологических исследований комплексные антигены, поведение которых определяется «насадкой», т. е. новой специфичностью, придаваемой эритроцитам адсорбированным антигеном. Такой комплексный антиген реагирует со специфическими антителами, под влиянием которых наступает хорошо видимая агглютинация «носителя» антигена — эритроцита. В работах многих авторов, применявших эту реакцию как для выявления растворенных антигенов, так и для определения наличия антител, было предложено много разнообразных технических модификаций, касающихся выбора вида эритроцитов, определения оптимального количества и качества антигена и условий нагрузки (время, температура, рН), объема ингредиентов, сроков учета реакций и т. п.

Для усиления адсорбции антигенов S. Boyden (1951) предложил обработку эритроцитов слабыми растворами танина (1 : 10 000 — 1 : 40 000), N. Rose и E. Witebsky (1959) — кратковременное прогревание эритроцитов при 100°.

Обработанные танином или прогретые эритроциты подвергают затем нагрузке антигеном, в качестве которого применяют либо водно-солевые экстракты органов и тканей, либо полученные из них препараты полисахаридов или белков. Видимая глазом агглютинация нагруженных тканевыми антигенами эритроцитов учитывается либо после хранения смеси их с сывороткой при комнатной температуре или в холодильнике в течение 2—24 часов,

либо после кратковременного центрифугирования — по форме образующегося осадка эритроцитов.

Для получения стабильных результатов компактного оседания эритроцитов в контрольных пробирках, по нашим наблюдениям, необходимо разводить все ингредиенты реакции на буферном физиологическом растворе с рН 7,2 и добавленным не 1%, а 5% раствора нормальной сыворотки.

Вообще следует отметить большое количество разнообразных технических вариантов реакции, в которую каждый работающий с ней автор вносит что-то свое.

В 1954 г. К. О. Voglaender выявил при помощи метода РПГА наличие аутоантител при заболеваниях почек и печени. В начальных стадиях болезни реакция была отрицательной, а при развитии поражения переходила в положительную. Сравнение результатов применения РПГА, РСК и реакции преципитации произведено в работах Е. Witebsky и N. Rose (1956), N. Rose и Е. Witebsky (1959). Авторы выявляли наличие аутоантител к тиреоглобулину у людей с заболеванием щитовидной железы и у кроликов после введения им как ткани железы от других кроликов, так и измельченной ткани своей собственной железы. Эту реакцию они считают более чувствительной, чем РСК. Положительные реакции были и с ауто-, и с гомологичным, и с гетерологичным антигеном. Однако аутоантитела можно отличить путем предварительного истощения сывороток гомологичными экстрактами. Для более прочной фиксации антигена на эритроцитах рекомендуется прогреть их на водяной бане в течение 2 минут при температуре 100°.

Важность качества антигена, которым производится нагрузка эритроцитов, показана в работе О. Broberger и Р. Perlman (1959). Оказалось, что применение водно-фенолового экстракта из ткани кишечника, приготовленного по методу Вестфала, позволило в 9 раз увеличить число положительных результатов при изучении аутоантител у больных язвенным колитом по сравнению с нагрузкой эритроцитов водно-солевыми вытяжками, обычно использовавшимися в работе большинства авторов.

Ряд работ, опубликованных в 1965 г., показывает эффективность применения РПГА с нагрузкой эритроцитов вытяжками из здорового и пораженного инфарктом сердца для выявления аутоантител при ревматизме и сердеч-

ных заболеваниях (Т. А. Алексеева, 1965; И. М. Лямперт и соавторы, 1965; Г. Е. Аронов, 1965).

С. А. Король (1964) отмечает интересную закономерность между количеством положительных реакций при ревматических заболеваниях и возрастной категорией больных. После 60 лет значительно снижается число положительных реакций, а после 70 лет они отсутствуют.

Н. М. Бережная и В. И. Любович (1965) использовали РПГА не для выявления антител, а для обнаружения аутоантигена в крови больных ревматизмом, находящихся в разной стадии активности процесса. Нагрузка эритроцитов производилась антисердечной сывороткой (сыворотка кролика, иммунизированного тканью здорового сердца), а растворенный антиген содержался в сыворотке больных. От людей с активной формой ревматизма получены результаты в 41% случаев, а в латентной стадии — в 21%. Интересно, что при неревматических заболеваниях сердца в 19% случаев также были получены положительные результаты.

Описание использования РПГА при ряде аутоиммунных заболеваний у людей и изложение принципа и техники реакции даны также в последних крупных монографиях по аллергии (П. Мишер, К. О. Форлендер, 1963; Э. Райка, 1966) и в материалах семинара по иммуногематологическим исследованиям (С. Steffen, 1963). Как это ни странно, но до сих пор при лучевой патологии эта реакция не нашла еще своего применения для выявления аутоантител. Возможно, это объясняется тем, что, несмотря на свою простоту и демонстративность, эта реакция все же для практического использования не всегда является доступной и удобной. Основным препятствием часто является отсутствие самого адсорбента — полноценных эритроцитов, которые должны быть свежими и не давать спонтанной агглютинации, что, к сожалению, встречается не так редко.

Было предложено заменить свежие эритроциты формализированными (L. Csirmas, 1960; В. А. Сеницын и Я. С. Шварцман, 1962; Ю. Г. Сучков и Ю. В. Канатов, 1965). Однако их изготовление также не очень просто и требует определенного опыта. Обработка таинном часто ведет к спонтанной агглютинации, для борьбы с которой D. Eidinger (1964) предложил дополнительную обработку таинизированных эритроцитов раствором бычьего сыворо-

точного альбумина. По нашим данным, эта обработка все же не полностью устранила спонтанную агглютинацию кроличьих тапизированных эритроцитов. Как показали тщательно проведенные наблюдения А. Г. Мороз (1965), осаждение эритроцитов при вирусной гемагглютинации определяется многими факторами, подлежащими даже математической обработке (высота столба жидкости и диаметр пробирок, концентрация эритроцитов). Наиболее чувствительной в его опытах оказалась постановка реакции в объеме 5 мл с применением низкой концентрации взвеси эритроцитов — 0,1%.

Определенные трудности (главным образом вследствие субъективности учета) представляет и оценка слабо положительных результатов, оцениваемых на ++ и +, которые могут трактоваться неодинаково различными лицами — и как отрицательная, и как положительная реакция. Попытка использования объективного учета при помощи измерения оптической плотности столба жидкости с оседающими эритроцитами (Р. С. Дрейзин, 1965) заслуживает внимания, но требует дополнительных исследований для изыскания оптимальной (очень небольшой) концентрации эритроцитов, так как указанная автором 1% взвесь, по нашим наблюдениям, дает очень высокую оптическую плотность, не позволяющую измерять ее на фотоэлектронейлометре ФЭН-57. Кроме того, следует учесть, что при работе с эритроцитами другого вида животных испытываемую сыворотку необходимо подвергать инактивации, что, безусловно, отражается на функции термолабильных аутоантител типа реактивов, значительно снижая их титр (В. Худомел и соавторы, 1959). После инактивации сыворотку необходимо адсорбировать нормальными ненагруженными эритроцитами для удаления гетероагглютининов к чужеродным эритроцитам, обычно присутствующих в каждой нормальной сыворотке. Адсорбция может также удалять часть антител, и, так как при адсорбции сыворотку смешивают с взвесью отмытых эритроцитов (а часть из них может лизироваться), в испытываемую пробу вносятся чужеродные белки, которые также могут влиять на функцию аутоантител.

Все эти трудности помешали нам лично применить в широком масштабе РПГА для выявления аутоантител при лучевой болезни и заставили искать другие пути для их выявления.



## Метод Уанье

В 1955 г. R. Hoigne была предложена оригинальная модификация специфической преципитации для выявления очень небольших концентраций антител в крови больных с лекарственной аллергией. Повторное описание деталей этой реакции приведено в трудах симпозиума в Льеже в 1957 г. (Р. Уанье, 1962). Компонентами реакции служат два прозрачных раствора: один с высокой оптической плотностью (плазма или сыворотка испытуемого лица), а другой — с низкой оптической плотностью (раствор аллергена, например, антибиотика или другого лекарственного препарата). После измерения первоначальной оптической плотности плазмы или сыворотки на фотоэлектронфелометре начинают проводить реакцию путем добавления в плазму аллергена порциями по 0.1 мл. После вливания аллергена смешивают его стеклянной палочкой и через 2 минуты (время реакции при комнатной температуре) снова измеряют оптическую плотность. Так как раствор аллергена имеет более низкую плотность, чем сыворотка, наступает понижение оптической плотности смеси. Аллерген добавляют постепенно, через каждые 2 минуты. Если в плазме имеются антитела, то при достижении оптимального соотношения вносимого аллергена с данной концентрацией антител образуется микропреципитат, что вызовет прекращение снижения оптической плотности или даже ее увеличение. Дальнейшее добавление антигена изменит оптимальное соотношение в сторону преобладания антигена, что приведет к образованию растворимого комплекса и снова к понижению оптической плотности. Таким образом, положительная реакция по Уанье выразится временной остановкой непрерывного снижения оптической плотности или временным ее увеличением.

Технически реакция очень проста, проводится со свежей сывороткой и дает очень четкие и демонстративные результаты.

Е. Huber-Stollel (1959), отмечая высокую чувствительность метода, использовала его для определения реакции на белковый антиген у иммунной кроличьей сыворотки. Она нашла, что эта реакция в 2 раза чувствительнее, чем обычная реакция преципитации.

В 1959 г. R. Hoigne, M. Yaeger и R. Gantier-Hunter предложили сочетание описанного выше метода с приме-

непем в качестве антигена частичек латекса, адсорбированных аллергеном. Мы модифицировали эту реакцию с целью определения наличия аутоантител путем применения в качестве антигена вначале экстрактов тканей, а за-

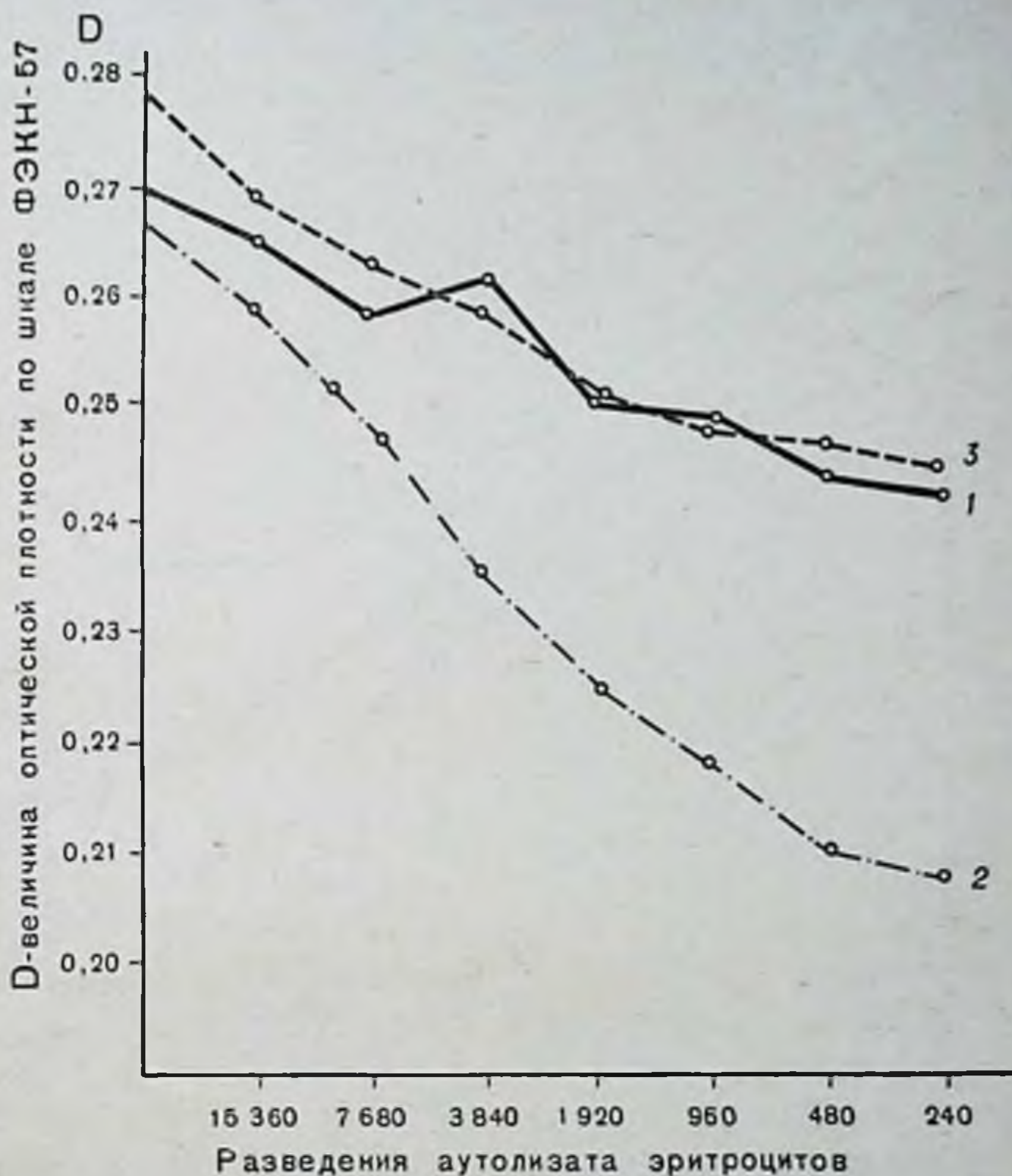


Рис. 6. Резко положительная реакция плазмы собаки с аутолизатом эритроцитов на 10-е сутки после облучения (1) и отрицательная реакция на 3-и сутки (2) и до облучения (3). Собака № 951 погибла на 16-е сутки.

тем [учитывая общность антигенного состава эритроцитов и тканей (П. Н. Косяков, 1965)] прозрачный лизат эритроцитов того же организма (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1961, 1962).

При помощи этой реакции удалось показать, что после облучения плазма животных приобретает способность давать положительную и резко положительную реакцию с

лизатом аутоэритроцитов (рис. 6). В опытах по гетеросенсибилизации показано различие в антигенных свойствах тканей нормальных и облученных животных (рис. 7). Показателем наличия нормальных аутоантител являются положительные реакции, полученные с сывороткой крови здоровых животных (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева,

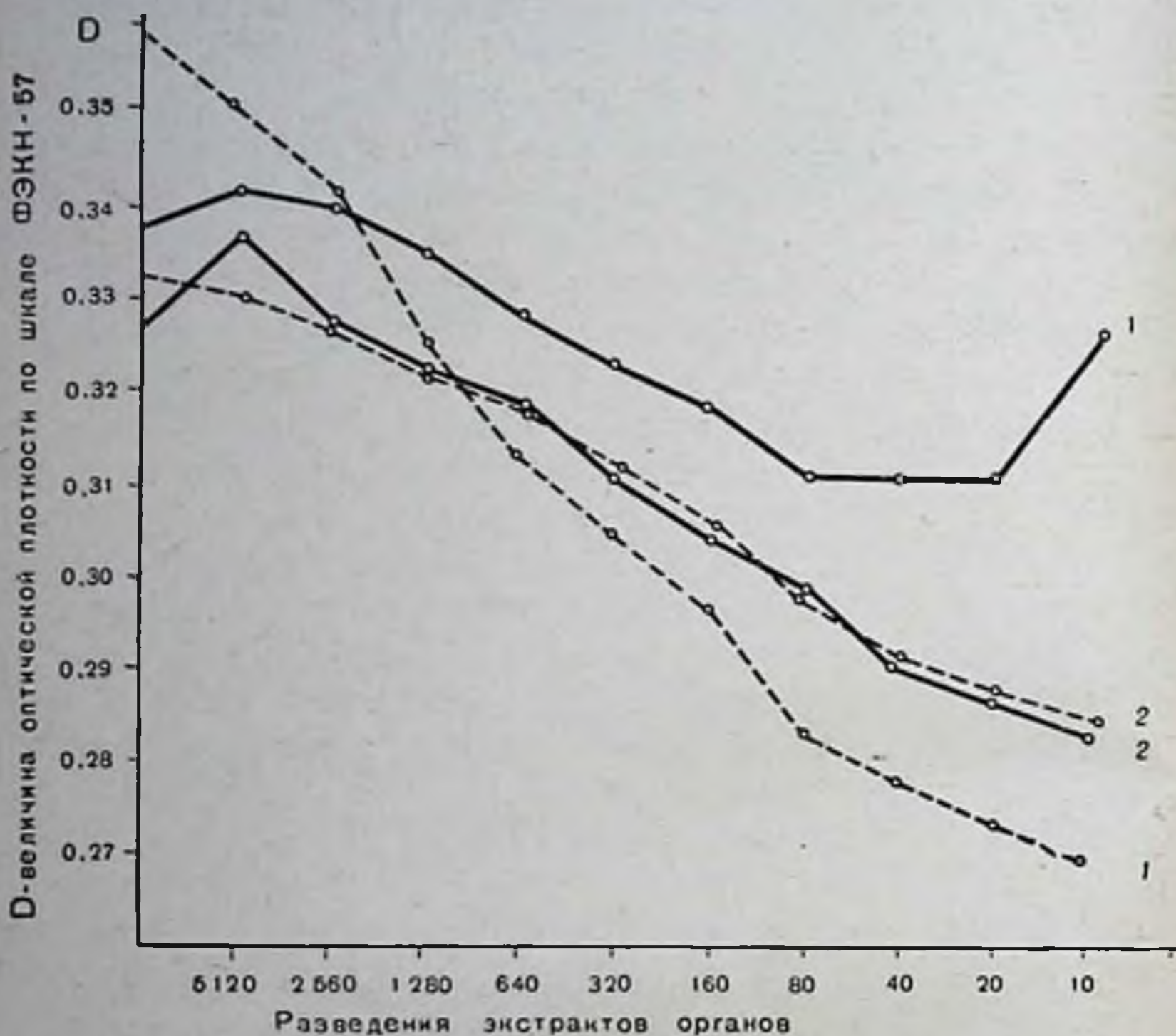


Рис. 7. Реакция плазмы двух свинок (1 и 2) на добавление к ней экстрактов из органов облученного кролика (сплошная кривая), которыми производилась иммунизация свинок, и на добавление экстрактов органов здорового необлученного кролика (пунктирные кривые). Кролик взят на 3-и сутки после облучения в дозе 800 р.

1962 и С. С. Фейгельман, 1965). Лечение и профилактические воздействия снижают число положительных реакций у облученных животных.

Исследования О. В. Смирновой (1963), проведенные в нашей лаборатории, показали появление положительных реакций у больных при рентгенотерапии (см. главу X). Как показывают данные ряда авторов, наша модификация

реакции Уанье высокочувствительна и для выявления аутоиммунных реакций не только после облучения, но и при других заболеваниях, связанных с воздействием тканевых продуктов: пересадке органов (С. Е. Стукалов, 1966; Б. В. Петровский и соавторы, 1967; К. А. Мондрус, 1966), гепатите и язвенном колите (Х. М. Векслер и

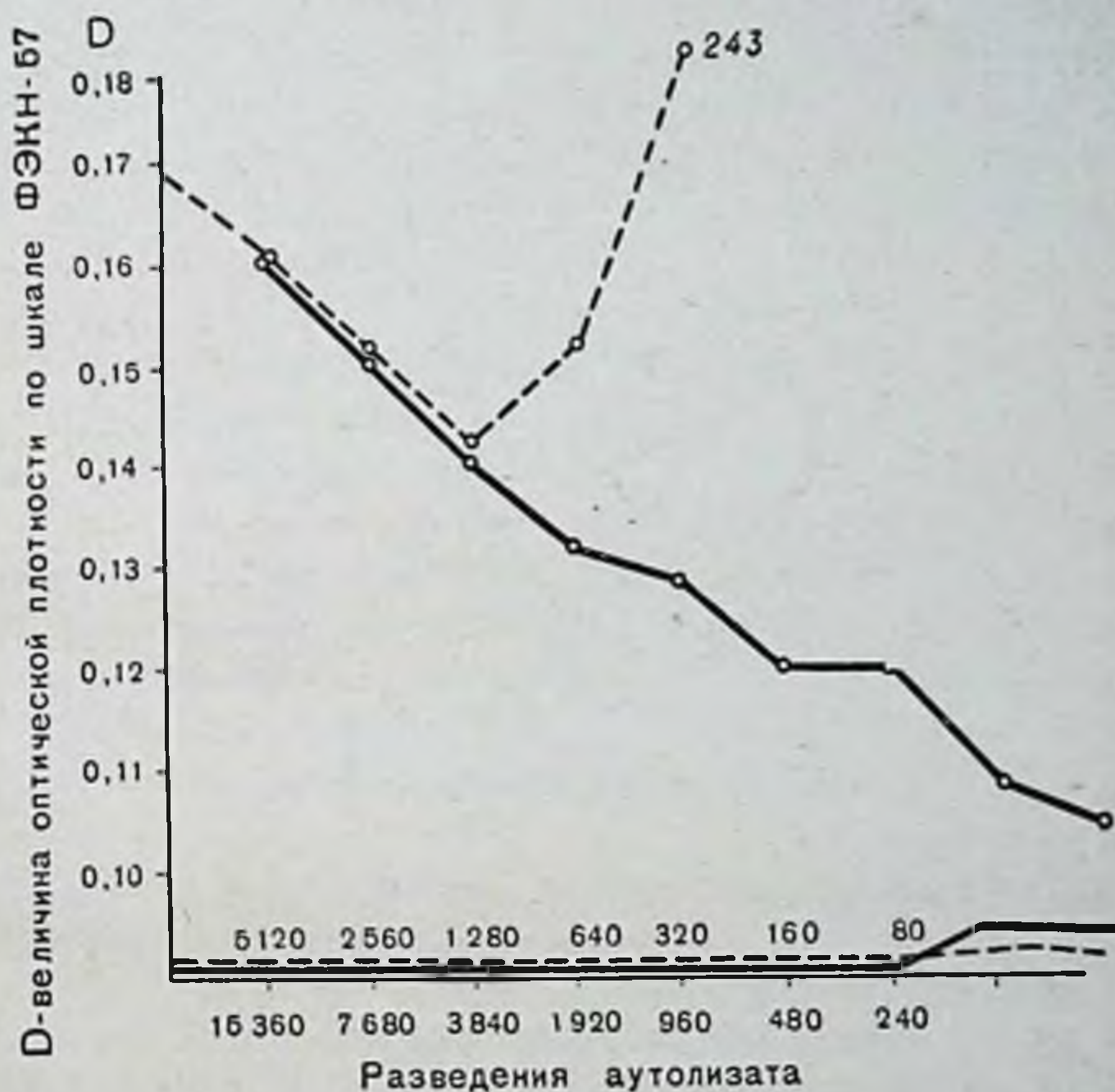


Рис. 8. Специфичность реакции на фотонейлометре между гомологичным (сыворотка свинки) антигеном (пунктирная кривая) и аутолизатом эритроцитов (сплошная кривая) кролика, иммунизированного сывороткой свинки.

Р. А. Гребенюк, 1965), бериллиозе (О. Г. Алексеева и А. А. Орлова, 1963) и бензольной пьтоксикации (Ф. А. Глузман, 1963). При использовании лизатов микробных клеток эта реакция годна и для определения антител к микробам. По нашему предложению такая работа проведена О. В. Смирновой (1963) с противочумной вакциной.

Интенсивное образование противотканевых антител, особенно к ткани толстого кишечника, у облученных жи-

вотных установили при помощи фотонейметра М. Ш. Мпльман, А. И. Николаев, А. Б. Темиргалиев (1966), используя реакцию по А. И. Николаеву (1965) с добавлением растворов сернокислого аммония.

Таким образом, реакция Уанье с гемоллизатом аутоэритроцитов, как правило, отрицательная у здоровых организ-

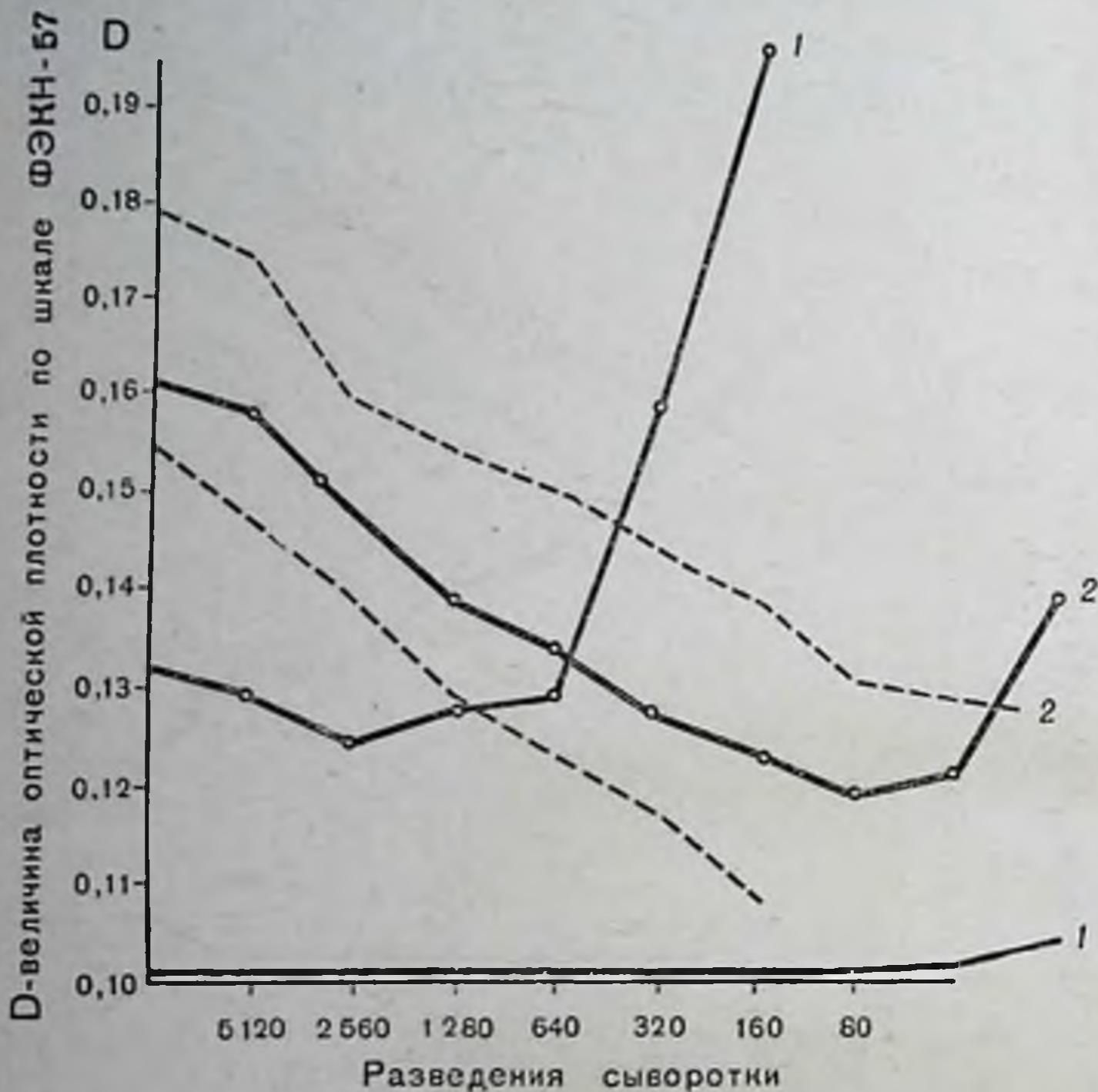


Рис. 9. Реакция плазмы кроликов (1 и 2), иммунизированной сывороткой свинки, с сывороткой свинки (сплошная кривая) и с гетерологичным антигеном — сывороткой собаки и кролика (пунктирная кривая).

мов переходит в положительную после экспериментальной ауто- и гомосенсибилизации или воздействия различных видов ионизирующей радиации. Ее результаты совпадают с данными, полученными при постановке других серологических реакций, например реакции потребления компонента, реакции цитолиза и реакции связывания компонента. Она воспроизводится не только с цельной сывороткой и плазмой, но и с глобулиновой фракцией сывороточных белков. Адсорбция сыворотки клеточными

элементами или печени, обработанной спиртом по П. Н. Косякову (1954), быстро снимает положительную реакцию.

В 1961 г. R. Metzgar, J. Grace сообщили о способности растворов гемоглобина давать линии преципитации только в агаровом геле (но не в жидкой среде) с альбуминами нормальной сыворотки. Наши наблюдения, проведенные с сыворотками 25 собак, показали, что окрашенные линии преципитации в агаре всегда получаются с сыворотками здоровых собак и перестают возникать после облучения. Реакция Уанье с гемоллизатом, наоборот, отрицательна у здоровых и переходит в положительную у облученных организмов.

По нашим данным, реакция сывороток с различными растворенными антигенами, учитываемая на нефелометре, не только специфична (рис. 8), но и позволяет отличать сыворотки по скорости их связывания с антигеном (рис. 9), т. е. по авидитету, что является очень важным для сывороточного производства.

Таким образом, метод Уанье позволяет быстро и точно выявлять специфическое взаимодействие тканевого антигена и аутоантитела. Он прост, объективен и поэтому должен найти широкое практическое применение.

## **2. Серологические реакции с использованием клеток крови и тканей в качестве антигена**

В предыдущих разделах излагались материалы по применению для диагностики аутоиммунных заболеваний реакций между сыворотками больных людей или животных и растворенными тканевыми антигенами. Кроме этих реакций, в настоящее время широкое применение нашли реакции, в которых испытуемые сыворотки приводятся в контакт с клетками, на которые они и оказывают свое действие. Использование в качестве антигена цельных клеток делает особенно наглядным цитотоксический характер функции противотканевых антител. Легко убедиться в том, что под действием сывороток от больных с аутоиммунными болезнями наступают вначале хорошо видимая даже при малом увеличении микроскопа агглютинация клеток, а затем их растворение. Часто при наличии активных антитканевых антител наступает сразу растворение тест-клеток. В настоящее время описано много моди-

модификаций реакций по выявлению агглютинирующего или растворяющего действия сывороток на различные виды клеток — лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Исчерпывающее изложение этих методов дано в монографиях Ж. Доссэ (1959), П. Мишера и К. О. Форлендера (1963), В. П. Дыгина (1964), Э. Райка (1966).

Мы можем рекомендовать и свои модификации выявления антител против клеток, отличающиеся от указанных выше простотой и точностью получаемых результатов (Н. Н. Клемпарская, 1957; Н. Н. Клемпарская и О. Г. Алексеева, 1959).

Одна из этих модификаций заключается в реакции между плазмой крови и лейкоцитами, получаемыми из этой же крови, при помощи быстрой обработки слабым раствором уксусной кислоты. Другая модификация состоит в реакции сыворотки с гетерологичными клетками печени мыши, являющимся чувствительным индикатором цитолитической функции антител. Эти клетки легко получить, реакция происходит всего в течение 15 минут, и, как показали наши наблюдения, хорошо отражает динамику появления аутоантител при лучевой болезни, коррелируя с данными других реакций, в частности реакции Уанье.

Как известно, противотканевые антитела обладают значительно выраженной поливалентностью, что является, в частности, одним из серьезных препятствий направленного использования противоопухолевых сывороток без воздействия их на другие ткани организма. Очень чувствительным объектом для выявления такой поливалентности и являются клетки мышины печени. Реакцию можно ставить с гемолизированной кровью, взятой из пальца. В случаях выраженного лучевого повреждения это одна из самых чувствительных проб для раннего выявления аутоантител; она бывает резко положительной уже на 3—4-е сутки после облучения (лизис 80—100% клеток, взятых в опыт).

Следует учитывать, что цитолиз клеток печени мыши, как и другие пробы на наличие противотканевых антител, указывает только на их наличие, но не на причину, т. е. специфику тканевой сенсибилизации. Мы наблюдали резко положительные реакции цитолиза мышинных клеток печени при инфаркте миокарда, опухолях различной локализации и обострениях язвы желудка. Наличие соответ-

ствующих клинических данных может помочь в дифференцировке результатов реакции при лучевых поражениях от других заболеваний.

Широкое распространение в качестве теста аутоантител получила в настоящее время проба Кумбса. Она детально описана в указанных выше монографиях Э. Райка (1966) и П. Мишера, К. О. Форлендера (1963). Суть ее заключается, как известно, в агглютинации эритроцитов — носителей слоя иммунного глобулина на своей поверхности под влиянием антиглобулиновой сыворотки (АГС). Выявить наличие этого слоя возможно, однако, не только этим реагентом, но и путем употребления других коллоидных систем, ферментов и центрифугирования при 12 000 об/мин (Г. П. Сорокина, 1965; В. П. Дыгин, 1964). Основным затруднением в постановке этой реакции часто является отсутствие антиглобулиновой сыворотки высокого титра.

В новой монографии болгарских ученых (Экспериментальная микробиология, София, 1965) приводится метод быстрого получения такой сыворотки, который мы использовали в своей работе и можем подтвердить его высокую эффективность (метод Прума описан на стр. 116 Д. Нашковым, 1965).

В настоящее время в ряде работ проба Кумбса используется для выявления адсорбции специфических антигена еще Улинов на эритроцитах, нагруженных каким-либо антигеном (К. Р. Mathews, 1959; Т. А. Серова, 1962). Следует учесть, что она может быть положительной после кровопотери (Н. А. Федоров и др., 1966).

Конечно, выявление слоя глобулина на эритроцитах еще не раскрывает его природу. Как мы уже указывали в главе I (о влиянии аллергии на основные жизненные функции организма), при сенсибилизации вообще часто происходит выпадение глобулинов в тканях и на клетках, и ими не обязательно являются глобулины антител.

При лучевой болезни положительная реакция Кумбса наблюдается только на 2—3-й неделе после облучения и может сохраняться в течение ряда месяцев после него (Р. В. Петров и Г. М. Львицына, 1962). Эти же авторы показали наличие положительной реакции Кумбса в ряде случаев и у здоровых необлученных животных.

Наконец, весьма чувствительной пробой, выявляющей состояние аллергии, является тест, предложенный С. Stef-



fen (1954), который также описан в указанных выше монографиях. Сущность его состоит в выявлении снижения титра антиглобулиновой сыворотки (АГС) после ее контакта с клетками, содержащими отложившиеся глобулины. Для титрования антиглобулиновой сыворотки до и после этого контакта необходимо иметь чувствительную индикаторную систему с наличием глобулина на клетках. Получение этой системы и представляет основные трудности для широкого внедрения этой реакции в практику изучения аутоиммунных болезней. Вначале некоторые авторы шли по пути использования естественных случаев наличия этих антител (например, путем обработки Rh-положительных эритроцитов антирезусной сывороткой) (В. П. Дыгин, 1964) или использования эритроцитов от организмов с трансплантацией кожи (Е. А. Зотиков и соавторы, 1964). Однако подбор таких сывороток часто очень затруднителен, и титры их не стабильны. Поэтому гораздо проще было бы готовить искусственно систему эритроцитов, содержащих слой гамма-глобулина.

В настоящее время имеется уже 3 предложения методов такой подготовки.

Н. Oliner и соавторы (1961) использовали обработку эритроцитов человека раствором двухлористого железа, последующим контактом с нормальной сывороткой животного, против глобулинов которого приготавливается антиглобулиновая сыворотка. При этом легкая диссоциация поверхности эритроцитов делает их способными адсорбировать глобулины нормальной сыворотки.

К. Р. Mathews (1959) для усиления адсорбции глобулинов применил обработку эритроцитов слабыми растворами танина, а затем нагрузку глобулинами из нормальной сыворотки. Обе эти модификации дают очень чувствительные системы эритроцит + глобулин, вполне пригодные, как это показала А. М. Уланова (1966) в нашей лаборатории, для определения падения титра антиглобулиновой сыворотки после ее контакта с тканями облученных животных. О. Н. Грызлова (1966) применила обработку танинированных эритроцитов препаратом гамма-глобулина в разведении 1 : 1500, после чего они давали четкую реакцию с АГС.

Метод Штеффена может быть использован и для исследования не только ткани от сенсibilизированного организма, но и его сыворотки, что делает его доступным для

изучения аллергии у людей и динамического наблюдения за развитием аутоаллергии у животных. Для этого вначале испытуемую сыворотку соединяют со стандартной заготовленной вначале лиофилизированной тканью организма данного вида. При этом глобулины — антиканевые антитела — адсорбируются на ткани, а затем этой системой истощается антиглобулиновая сыворотка.

Такая модификация с успехом использована Г. И. Журавлевым (1965) для выявления противотканевых антител у здоровых и больных людей. Интересно, что положительные пробы были получены в 4,3% случаев исследования сывороток от здоровых людей.

Наконец, в 1963 г. С. Steffen и М. Rosak предложили использовать принцип предложенной ими реакции для прямого выявления на клетках сенсibilизированных животных «антидетерминант», т. е. их сродства к антигену (следовательно наличия антител-глобулинов). Для этого взвесь клеток сенсibilизированного животного инкубируют вначале с антигеном, а затем с антителом к этому антигену и после этого определяют степень истощения этой специфической сыворотки. Если клетки сенсibilизированного животного фиксируют антиген, то происходит истощение тест-сыворотки, что указывает на положительную реакцию.

Насколько нам известно, для изучения фиксированных на клетках антител у облученных животных метод Штеффена еще не был применен.

Такие исследования начаты в нашей лаборатории в 1966 г. (А. М. Уланова). Первые данные, полученные в опытах на свинках, указывают на большую способность истощать антиглобулиновую сыворотку у тканей облученных летальными дозами гамма-лучей  $Co^{60}$  животных (свинок и крыс) по сравнению с нормальными тканями, особенно в конце второго месяца после облучения. Дальнейшие опыты в этом направлении позволят убедиться в выраженности этого явления в различные периоды лучевого заболевания, а следовательно, и оценить удельный вес отложения белка аутоантител в тканях по сравнению с периодами циркуляции их в крови.

Следовательно, использование реакций с антиглобулиновой сывороткой позволит выявить при лучевой патологии клеточную локализацию глобулинов, к которым относятся и аутоантитела.

### 3. Реакция учета прямого повреждения клеток при их контакте с аллергеном

В детальном обзоре В. Waksman (1958), охватывающем европейскую и американскую литературу по аутоиммунным антителам до 1955—1956 гг., большое внимание уделяется не только характеристике их при различных заболеваниях и экспериментальному их получению, но и проявлением реакции клеток, на которых адсорбированы эти антитела при их встрече со специфическим аллергеном. Эта встреча, как правило, ведет к повреждению клетки, которое автор называет клеточным лизисом, хотя вовсе не обязательно чтобы наступало полное растворение клетки. Эта реакция повреждения и лежит в основе ряда разнообразных методов диагностики аутоаллергических и гетероаллергических заболеваний. Технически эти реакции *in vitro* все однотипны: подсчитывают количество клеток (чаще всего лейкоцитов периферической крови) немедленно после добавления антигена в пробе крови (стабилизированной цитратом или гепарином) и повторно после пребывания смеси в течение различного времени при 37° либо при комнатной температуре (Т. Squier, Н. Lee, М. Wis, 1947; Н. Pettit et al., 1961; А. Blac, 1956). При этом выявляется значительное уменьшение количества лейкоцитов. Лейкопению можно наблюдать и при введении аллергена в организм, чаще всего такие пробы производят для выявления пищевой аллергии. Одновременно с уменьшением общего количества лейкоцитов наступает увеличение процентного содержания эозинофилов (Т. Randolph, 1947). Эозинофилию можно наблюдать и в отпечатках из соскоба скарифицированной кожи (А. Weiss, Т. Cichoci, S. Blicharski, 1963). Детальное описание висцеральной эозинофилии дано в монографии И. П. Лернер и Е. С. Брусилловской (1961).

Учет повреждающего действия аллергена может быть основан не только на лизисе клеток. Как мы упоминали выше, не всегда взаимодействии клетки с антигеном ведет к ее разрушению. W. Shelly (1962) предлагает производить регистрацию повреждающего действия аллергена путем наблюдения за дегрануляцией базофилов при воздействии раствором аллергена на взвесь лейкоцитов нормальных кроликов, нагруженных антителами из испытуемых сывороток.

В. А. Фрадкян (1963), М. И. Стенко и В. А. Фрадкян (1963) разработали интересный метод учета повреждающего влияния аллергена на лейкоциты сенсibilизированных людей. К цельной цитратной крови добавляют раствор аллергена и через 2 часа пребывания при 37° из нее приготавливают мазки, окрашиваемые после специальной фиксации, для выявления гликогена реактивом Шиффа. Автор показал, что при контакте с аллергеном — туберкулином — повреждение оболочки нейтрофилов ведет к образованию выпячиваний протоплазмы, в которых концентрируются гранулы гликогена, делая их особенно хорошо заметными. Предложен специальный индекс для характеристики степени выраженности этого явления. Наблюдение этим методом за динамикой развития аллергии позволяет установить соответствие этого процесса с клиническим течением заболевания и учитывать эффективность лечения. Ю. В. Скавинский (1964) подтвердил ценность этого метода при диагностике бруцеллезной аллергии. Мы рекомендуем вместо сложной и капризной методики окраски на гликоген использовать простой метод Гивса — Бурри: каплю крови смешивают с черной тушью и делают мазок, который после фиксации окрашивается по Романовскому — Гимзе.

Г. А. Кудрина и П. П. Сахаров (1965) предлагают учитывать повреждающее действие аллергена по характеру свечения лейкоцитов после контакта пробы крови с аллергеном при окраске их акридин-оранжем и наблюдении в люминесцентном микроскопе.

Повреждающее действие аллергена на клетки сенсibilизированного организма можно показать не только наличием прямого разрушения клетки, но и путем объективной регистрации процессов клеточной миграции. Разработаны точные методы регистрации этого явления: в капилляр набирают взвесь клеток-макрофагов из перитонеального экссудата и помещают в специальную камеру в питательной среде. При миграции клетки выходили из конца капилляра, давая грибообразную массу клеток. Если же к жидкости добавляли специфический аллерген, макрофаги «прятались» в капилляре и не мигрировали оттуда, а если и давали разрастание на конце капилляра, то гораздо меньшее, чем без аллергена (J. David, H. Lawrence, L. Thomas, 1964; J. David, S. Al-Ascarí, H. Lawrence, 1964; Г. Бьяджи-ни, 1958). В отечественной литературе нам известна толь-

ко одна работа М. А. Фроловой (1965), изучавшей этим методом аллергию к дифтерийному анатоксину.

Часть авторов использовала биохимические тесты для выявления измененной жизнедеятельности клеток сенсibilизированных организмов после их контакта с аллергеном: определяли выделение протеаз, продукцию гистамина, снижение процесса кислотообразования, адсорбцию красителей (А. Hayashi, А. Tokuda, К. Uda, 1960; А. Tokuda et al., 1960; А. Ross, I. Lepow, 1960; А. Osler, L. Lichtenstein, D. Ledy, 1965). В этих опытах не обязательно использовать лейкоциты или макрофаги сенсibilизированных организмов, можно нагрузить антителами из сыворотки нормальные лейкоциты, а уже к ним добавлять аллергены (А. Ridges, R. Augustin, 1964).

Хорошо известно, что под влиянием аллергена индуцируется митоз не только в лимфоидной ткани, но и в лейкоцитах периферической крови. М. Rashad, W. Morton и N. Vishun (1964) предлагают оригинальную пробу выявления аллергии по увеличению количества делящихся лейкоцитов в пробе гепаринизированной крови с добавлением аллергена по сравнению с контрольной пробой без него. D. Cowling и D. Quaglino (1963) для этих же целей предлагают учет трансформирующего эффекта тканевого аллергена на клетки в краткосрочных культурах лимфоцитов *in vitro*.

Наконец, в опытах *in vitro* с лимфоцитами от сенсibilизированных лейкоцитов их цитопатогенное действие может быть выявлено путем контакта их с взвесью клеток несенсibilизированного организма. Лимфоциты агглютинируются вокруг лизируемых клеток и постепенно разрушают их (E. Möller, 1965; W. Rosenau, H. Moon, 1964; D. Allan, A. Buxton, J. Thombinson, 1964).

В реакциях *in vitro* между клетками сенсibilизированных организмов и аллергенами нашли применение и меченые атомы, например  $J^{131}$ , которым метят или антиген (E. Sorkin, 1964), или антитела (L. Hulliger, E. Sorkin, 1963).

В живом организме адсорбция аутоантител на лейкоцитах меняет их поверхностные свойства и вызывает их склеивание. На этом основан учет феномена лейкоергии, описанный L. Fleck в 1946 г. (цит. по А. Н. Мацу, 1964). Пользуясь этим тестом, А. Н. Мад (1964) показал, что феномен лейкоергии является ценным признаком наличия в

организме патологического процесса, связанного с развитием аллергии.

Для определения интенсивности лейкоэргии готовят толстые капли из пробы цитратной крови, простоявшей при  $37^{\circ}$  в течение 2 часов (можно использовать остатки крови от РОЭ). Без фиксации толстые капли окрашивают по Романовскому — Гимзе и подсчитывают процент клеток (из числа 500 лейкоцитов), находящихся в склеенном состоянии (более 3 клеток).

Такая же простая проба описана Н. И. Тумашевой (1965), установившей способность сывороток алергизированных больших агглютинировать эритроциты, обработанные трипсином. Если у здоровых людей положительные реакции были всего в 2,3% случаев, то у больных число их увеличивается до 30%.

А. Hirata (1963) использовал обработку трипсином для разрушения уже готового соединения клеток с антителами и комплементом. Если при воздействии одного антитела и комплемента или одного трипсина через 100 минут сохраняется 80% клеток, то после обработки комплекса клеток с антителом путем добавления трипсина растворяется 97% клеток.

Таким образом, повреждающее действие алергена на клетки, сенсibilизированные *in vivo* или *in vitro*, может быть выявлено различными методами и некоторые, наиболее простые из этих проб должны найти широкое практическое применение для диагностики разных видов аллергии.

В области изучения клеток облученного организма следует отметить пока почти полное отсутствие подобных работ, хотя изучение серологических реакций с использованием клеток как антигенов проводилось довольно широко (см. предыдущий раздел). Нам кажется, что изучение клеток облученного организма как носителей специфической детерминанты к антигену затруднено тем, что при других алергических заболеваниях объектом этих реакций чаще всего являются лейкоциты, а при лучевых повреждениях быстро наступающая лейкопения затрудняет проведение подобных исследований. В опытах на животных необходимо, очевидно, использовать не клетки периферической крови, а клеточные элементы различных тканей.

Известно, что основной особенностью развития иммунологического ответа на тканевые антигены, например при

трансплантационном иммунитете, является формирование клеточной реакции по типу замедленной гиперчувствительности с преобладающим участием клеток лимфатической ткани. Такая реакция может быть перенесена пассивно также только с клеточными элементами, но не с сывороткой крови животного. Если от реципиента гомологичных тканей через несколько дней после пересадки взять клетки из лимфатического узла (лучше регионарного к месту пересадки ткани) и внести их в кожу донора, возникнет местная воспалительная реакция вследствие цитотоксического действия клеток, которые приобрели способность разрушать антигены донора (L. Brent, J. Brown, P. Medawar, 1958, 1964). Эта местная реакция получила название «реакция переноса» (transfer reaction). Ее не вызывают изологичные клетки и клетки реципиентов ткани, подвергнутые нагреванию до 45° или замораживанию.

Гистологическая картина на месте реакции переноса напоминает изменения при положительной туберкулиновой пробе. Авторы различают два типа реакции: прямую, когда материал от донора вводится в кожу реципиенту (т. е. местно вводится антиген в организм, имеющий состояние сенсibilизации), и обратную — непрямую, когда клетки из лимфатического узла реципиента ткани вводятся в кожу донора (в этом случае цитотоксические антитела фиксированы на лимфоцитах).

Насколько нам известно, лимфатические клетки от облученных животных этим методом изучены не были. Поэтому Н. Н. Клемпарской совместно с В. В. Шиходыровым в 1966 г. были поставлены опыты по изучению реакции кожи необлученных реципиентов-кроликов на перенос 5—12 млн. клеток селезенки от облученных, необлученных и подвергнутых пересадке кожи кроликов. Введение произведено в кожу ушей (на правом ухе — опытные клетки, на левом — контрольные). Реакцию учитывали по часам в течение 6 часов и далее до ее исчезновения по суткам. Изучали гистологические препараты из места введения. В табл. 2 приведены результаты оценки общей величины местной реакции, которая достоверно выше была при переносе нормальным кроликам клеток от облученных кроликов или от кроликов с пересадкой кожи. Отличалась эта реакция не только размером, но и характером воспаления как по внешнему виду, так и при изучении препаратов: на месте введения клеток от облученных кроликов возник-

кал выраженный отек с геморрагиями и обильной клеточной инфильтрацией и очагами некроза.

Таблица 2

Сравнение величины площади<sup>1</sup> максимальной местной реакции (в квадратных сантиметрах) при введении здоровым кроликам клеток селезенки различных доноров

Группа	Донорские клетки селезенки взяты от	Число кроликов реципиентов	M ± m средняя арифметическая ± средняя ошибка	n число наблюдений	Вычисление достоверности по отношению к первой группе	
					показатель t	вероятность случайного результата P
Первая	Здоровых необлученных кроликов	14	1,1 ± 0,1	14	—	—
Вторая	Облученных (800 p) гамма-лучами $Co^{60}$ на 3—12-е сутки	12	5,3 ± 0,1	12	6,8	0,01
Третья	Облученных (800 p) за 3 месяца до опыта	5	2,1 ± 0,2	5	2,5	0,5
Четвертая	С гомотрансплантацией кожи за 3 месяца до опыта	5	4,8 ± 0,06	5	16	0,01
Итого . . .		36				

<sup>1</sup> При вычислении площади взято произведение величин зоны реакции в двух взаимно перпендикулярных диаметрах.

Менее выраженной была реакция на клетки от кроликов с трансплантацией кожи. Клетки от здоровых кроликов вызывали только появление легкой гиперемии. В препаратах отмечено наличие умеренной инфильтрации, гиперемии и незначительной отечности. Внешний вид реакции показан на рис. 10.

Введение здоровым реципиентам сывороток от облученных кроликов, так же как и инъекция нормальной сыворотки, вызывало появление только легкой гиперемии,



а инъекция облученным аутоыворотки — выраженную воспалительную реакцию.

Таким образом, клетки селезенки от облученных животных, взятые в период разгара лучевой болезни, подобно клеткам от животных с трансплантационным иммунитетом, обладают выраженным повреждающим влиянием



Рис. 10. Внешний вид реакции кожи ушей необлученного кролика на введение клеток селезенки от облученного (правое ухо) и необлученного кролика.

на ткани кожи необлученного организма. Нам неизвестны подобные исследования ни в нашей, ни в зарубежной литературе. Только при описании методов выявления аллергии к стафилококковому токсину в монографии П. Мишера и К. О. Форлендера (1963) приведена модификация реакции Праусница — Кюстнера, в которой в отличие от первоначальной методики для подготовки кожного участка вводилась не только сыворотка, но и рядом, в другие поля — взвесь лейкоцитов больного. Инъекция в эти же места через 24 часа стафилококкового токсина обусловила появление весьма болезненной распространенной (диаметр 6 см) воспалительной реакции, в 2 раза превышавшей размер умеренного воспаления, вызываемого введением только одних лейкоцитов.

Следует расширить проведение подобных экспериментов с изучением клеток различных органов и с испытанием их повреждающего влияния (при различных условиях облучения) как в период лучевого заболевания, так и во время восстановления после его ликвидации.

Отсутствие подобной реакции от введения сыворотки этих же животных подтверждает клеточную локализацию наиболее активных цитотоксических факторов в исследованные нами периоды острой лучевой болезни. Необходимо также расширить исследования по кожной реакции облученных организмов на ауто-сыворотку по методу Кириленко (1963), что может дать новые способы диагностики лучевых поражений.

#### 4. Кожные пробы

Одним из самых распространенных методов выявления состояния аллергии являются кожные пробы, т. е. выявление гиперергического воспаления в ответ на инъекцию минимальных доз аллергенов, не вызывающих у несенсибилизированных организмов никакой реакции. Как известно, местная аппликация аллергена часто дает и общие и очаговые реакции. Метод кожных проб позволяет дифференцировать и характер аллергической реакции как ответ по немедленному или замедленному типу. Кожные пробы нашли широкое применение и в практической медицине (реакции Пирке, Бюрне, пробы с малепном, тулярином, трихофитином и т. п.) и в большом количестве экспериментальных работ. Кроме метода Уанье, это, пожалуй, единственный метод выявления аллергии к лекарственным и различным химическим веществам (А. Д. Адо и А. А. Польшер, 1963).

Детальное описание техники постановки кожных проб и учета результатов проведено в монографиях Г. Кеммерера (1936) и Э. Райка (1966), причем за 30 лет, прошедших с опубликования первой из них, мало что изменилось как в технике, так и в учете этой реакции. Конечно, такой важный, надежный и простой метод не мог не привлечь наше внимание при изучении аллергии у облученных организмов.

Для его осуществления надо было прежде всего выбрать аллерген, который бы при введении в кожу мог вызывать характерные гиперергические реакции. Исходя из

цели выявления состояния аутоенсибилизации, мы стремились прежде всего использовать 20% водно-солевые экстракты тканей того же или другого (но того же вида) организма (Н. Н. Клемпарская, Н. А. Краевский и В. В. Шиходыров, 1958). В качестве контроля применялось введение стерильного молока, лошадиной сыворотки

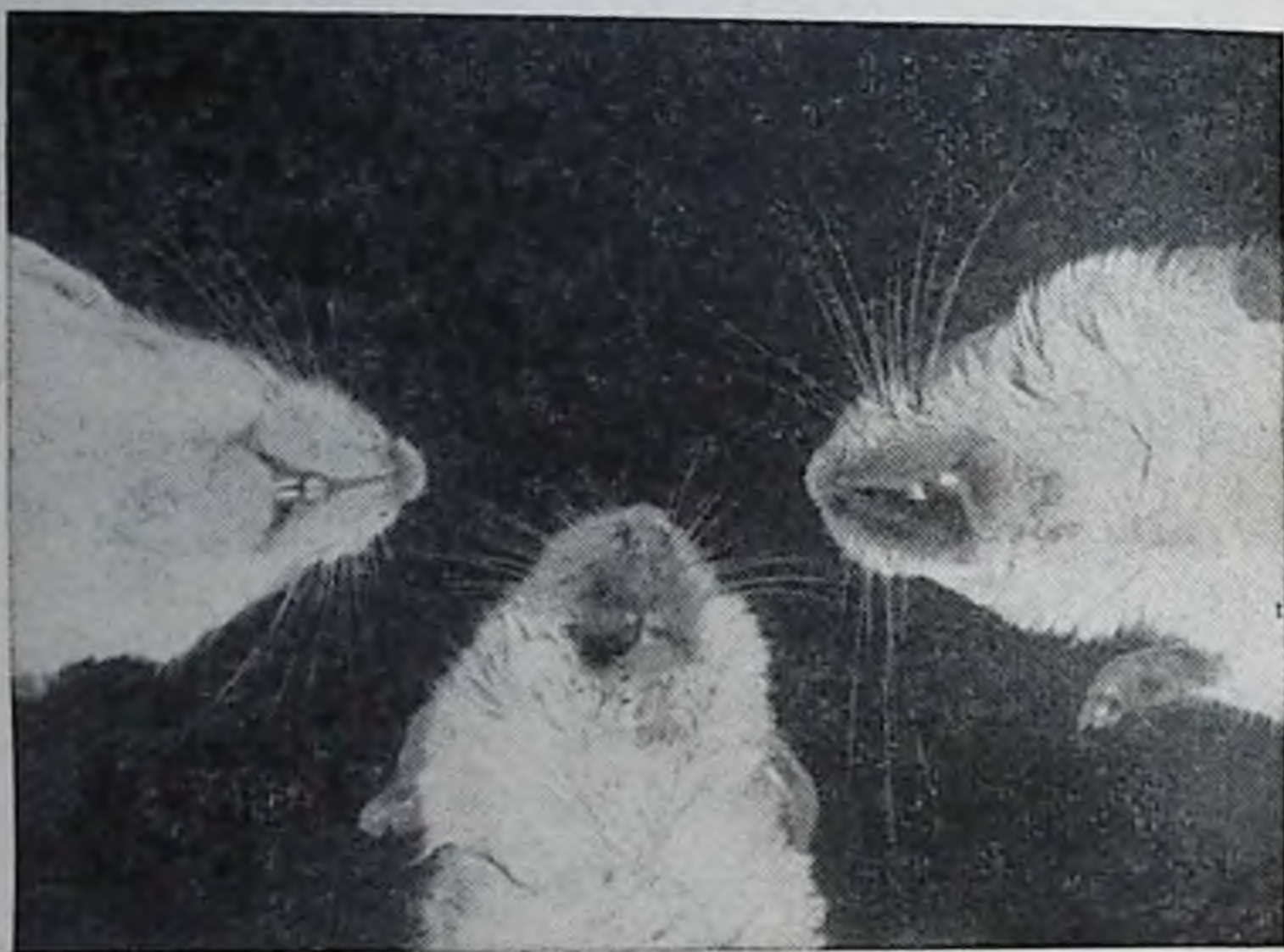


Рис. 11. Внешний вид лабиальной реакции у мышей через 4 дня после введения.

Слева — необлученная мышь — отрицательная реакция, в центре и справа — облученные мыши (рентгеновское облучение в дозе 600 р) — положительная реакция. Введение стерильной дистиллированной воды в правую верхнюю губу на 3-и сутки после облучения. Видны отек и геморрагия.

и живых клеток культуры кишечной палочки (100 млн. в 1 мл).

Из тканей гомологичных органов использовалась ткань кишечника, печени, селезенки и костного мозга как от облученных, так и от необлученных животных.

В 1956 г. J. Freund и S. Stone сообщили, что наиболее чувствительной к проявлениям аллергии областью тела является кожа верхней губы. Учитывая эту рекомендацию, мы производили инъекции животным в кожу верхней губы, почему эта реакция и получила название лабиальной. У необлученных животных на месте введения отмечается

кратковременная легкая воспалительная реакция ( $\pm$  или  $+$ ). У летально облученных при введении только с 3-х суток и позже в течение 2—3 дней развивается резко выраженная гиперергическая реакция (рис. 11) с некрозом ткани. Одновременно сильно ухудшается и общее состояние животных, которые гибнут раньше и чаще, чем только облученные.

В дальнейшем мы заменили экстракты тканей инъекцией 0,1 мл дистиллированной воды, вызывающей осмотическую травму клеток и освобождение продуктов распада аутокани<sup>1</sup>. В этом случае положительная реакция вызывается аутоантигенами организма (табл. 3). У собак такие пробы удобно производить на коже паховой области, так как лабиальное введение значительно ускоряет гибель животных и является весьма болезненным (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1959, 1960, 1961). Контрольные

Т а б л и ц а 3

Интенсивность лабиальной реакции на введение дистиллированной воды при разных дозах облучения мышей рентгеновыми лучами

Группа	Срок введения воды после облучения, сутки	Число мышей	Число животных с интенсивностью реакции				
			- и $\pm$	+	++	+++	++++
Необлученные	—	24	22	2	—	—	—
Облученные: 400 р	1-е	12	11	1	—	—	—
	4-е	12	10	1	1	—	—
600 р	1-е	16	14	2	—	—	—
	3-и	21	—	—	3	12	6
700 р	1-е	16	—	14	2	—	—
	3-и	21	—	—	—	16	5

П р и м е ч а н и е. — отсутствие реакции; + гиперемия;  $\pm$  слабая гиперемия; ++ отек и небольшая геморрагия; +++ выраженный отек и геморрагия; ++++ интенсивный отек, геморрагия, некроз.

<sup>1</sup> Н. Н. Клемпарская и В. В. Шиходыров. Доклад на 2-й Международной конференции по мирному использованию атомной энергии в Женеве в 1958 г.

введения физиологического раствора таких реакций не вызывали.

Интенсивность кожной реакции на введение дистиллированной воды нарастает в период разгара лучевой болезни и снижается при выздоровлении, но в ряде случаев она сохраняется, так же как и реакция Уанье, еще в течение 1—2 месяцев. У повторно облученных собак положительные реакции появляются раньше (Н. Н. Клемпарская и В. В. Раева, 1961).

С целью изучения механизма реакции этими авторами у собак производились одновременно и введение растворов гистамина, и баночная проба для оценки ломкости сосудов.

Реакция на введение воды возникает раньше (с 7-х суток) и чаще, чем на внутрикожное введение раствора гистамина (после 10-х суток). При развитии положительной реакции на введение воды на 7-е сутки после облучения реакция развивается не только на это введение, но и на местах инъекций, сделанных на 3—5-е сутки (следовая реакция), чего мы никогда не наблюдали при введении гистамина.

Положительная баночная проба у собак появлялась также на 2-й неделе после облучения, но в результате этой пробы геморрагии возникали немедленно в виде мелких петехий, а после инъекции дистиллированной воды геморрагии появлялись через 1—2 суток в виде сплошного одиночного пятна.

Кроме собак, мышей и свинок, гиперергические реакции на введение дистиллированной воды мы получили у крыс (при введении 0,2 мл стерильной дистиллированной воды на 3-и сутки после облучения) и кроликов (при введении 0,3—0,5 мл воды на 3—5-е сутки после облучения). Соответственно наличию видовых особенностей аллергической реактивности и при проведении проб на введение дистиллированной воды отмечается различие в оптимальных сроках постановки этой пробы и в количестве вводимой жидкости (что определяет интенсивность осмотической травмы, а следовательно, и освобождение определенной дозы тканевых продуктов).

В наших опытах (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1961) по многократному (в течение нескольких недель) введению дистиллированной воды в одну и ту же область кожи собак и кроликов мы наблюдали аутоसेпсibiliзирующее влияние этих инъекций как результат повторной

сенсibilизации малыми дозами тканевых продуктов. Сенсibilизация выражалась в появлении к концу такого «курса» на месте введения дистиллированной воды (но не физиологического раствора) геморрагий. Выше отмечалось (см. главу IV), что лечение повторными инъекциями дистиллированной воды румынский ученый (В. Костя, 1955) рекомендует как метод десенсibilизирующей терапии и биостимуляции.

Изучаемая нами лабиальная реакция имеет значение не только как метод выявления и доказательства патогенетической роли аутоаллергии при лучевой болезни. Она может являться демонстративным тестом и для учета эффективности воздействия различных лечебных и профилактических средств, используемых для борьбы с лучевыми поражениями. Снижение интенсивности лабиальной реакции на введение дистиллированной воды после применения определенного способа защиты позволяет судить о действии этого средства на основной, по нашему мнению, аутоаллергический процесс, определяющий развитие этого заболевания.

На рис. 12 показано снижение количества резко положительных лабиальных реакций под влиянием предварительной иммунизации, проведенной до облучения. Такой же эффект наблюдался нами под влиянием некоторых других защитных и лечебных веществ. Наши наблюдения о степени выраженности лабиальной реакции при разных дозах облучения нашли подтверждение в работах Е. И. Лавренчик (1965), проведенной под руководством нашей бывшей сотрудницы О. Г. Алексеевой. По собственной инициативе этой лабораторией проведена интересная работа по оценке влияния различных химических протек-

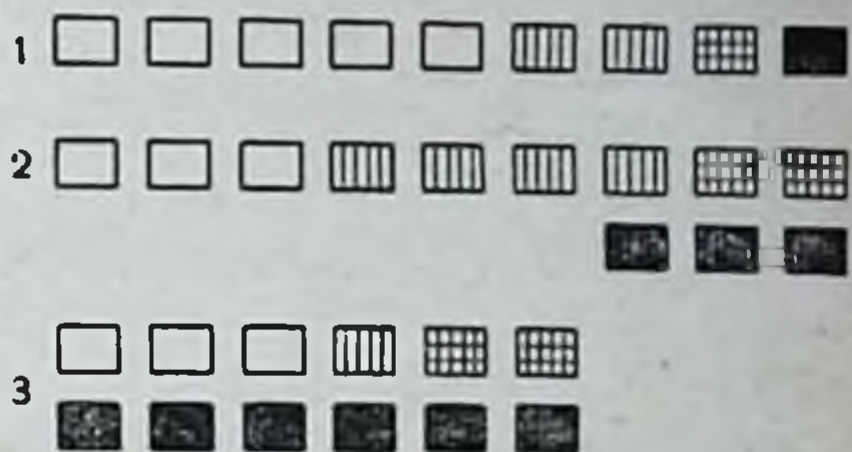


Рис. 12. Уменьшение количества резко положительных лабиальных реакций у мышей, облученных в дозе 500 р, привитых до облучения, по сравнению с непривитыми и облученными.

1—привитые подкожно двукратно за 25 и 12 дней до облучения убитой вакциной из кишечной палочки в дозе 250 млн. микробных тел + сливки; 2—то же, по живой культурой кишечной палочки в дозе 100 млн. микробных тел; 3—непривитые. Белые квадратики — мыши с отрицательной реакцией; с вертикальной заштриховкой — реакция на ++; в клетчатке — реакция на +++; черные — реакция на ++++.

торов на выживаемость мышей после облучения различными дозами лучей Рентгена и интенсивность лабиальной реакции. Оказалось, что наряду с увеличением выживаемости отмечается значительное снижение или даже полная отмена лабиальной реакции. Следовательно, действие протекторов прекращает развитие аутоаллергического процесса.

Таковы имеющиеся в нашем распоряжении материалы о результатах применения кожных проб для диагностики наличия аутоаллергии при лучевой болезни.

Применялось ли использование кожных проб с антигенами из тканей при других аутоаллергических заболеваниях?

Некоторые экспериментаторы при воспроизведении состояния гомоаллергии использовали в качестве тестов внутрикожное введение экстрактов ткани для выявления развития сенсибилизации и получили при отсутствии реакции у несенсибилизированных животных отек и некроз у гомосенсибилизированных организмов (S. Chutna, M. Rychlikova, Z. Pokorna, 1961).

К. О. Vorlaender в обзоре работ по аутоаллергии (1954) приводит данные о положительных кожных пробах у больных с нефритом и гепатитом. S. Bernard и соавторы (1954) использовали в кожных пробах введение лизата лейкоцитов, полученного воздействием ультразвука для выявления аутоаллергии у больных лейкемией. При обострении процесса получено 64% положительных результатов, в фазе ремиссии и у здоровых людей реакция была отрицательной.

В. А. Кирилленко (1963) выявил в 70% наличие положительной кожной пробы у больных гепатитом на введение им их же собственной сыворотки. Реакция лучше выражена в ранние сроки заболевания (в первые 10 дней — 94% положительных реакций, на 40-е сутки — 61%). Это указывает на то, что развитие болезни начинается с формирования аутоаллергии, а при лечении она исчезает. Проба имеет и прогностическое значение. Автор считает, что с сывороткой в кожу вносятся аутоантитела, реагирующие с антигенами ткани. Воспалительная реакция достигает в ряде случаев 10 см в диаметре.

С этим мнением вполне можно согласиться, так как инъекция аутосыворотки создает сразу большую концентрацию аутоантител — «депо» в одном месте, реакция ко-

торых с тканями и позволяет выявить состояние аутоаллергии. Проба эта, несомненно, должна быть испытана и при лучевой патологии.

Таким образом, кожные пробы оказались весьма эффективным методом выявления аутоаллергии при лучевых поражениях и других заболеваниях. Простота выполнения и точность получаемых результатов делают этот метод пригодным и для экспериментальных работ, и для проведения клинических наблюдений при различных заболеваниях, в основе патогенеза которых лежит развитие аутоиммунных процессов.

В разделе изучения кожных проб безусловно должна быть упомянута и реакция Праусница — Кюстнера, широко используемая для выявления наличия реагенов к гетероаллергенам. В исследованиях по определению наличия аутоантител к тканевым антигенам она применена М. Saint-Paul и Р. Millot (1960).

## 5. Прочие методы исследования

При изучении явлений аллергии к чужеродным аллергенам многими авторами применяется реакция *in vitro* с измельченной легочной тканью, к которой добавляется аллерген. В ткани вырабатывается так называемая медленно реагирующая субстанция — SRS, улавливаемая по изменению состояния тест-объекта — сокращению изолированной кишки свинки (К. Austen, W. Brocklehurst, 1961; E. Middleton, G. Phillips, 1964; A. Baker, K. Bloch, K. Austen, 1964; А. Д. Адо и Л. М. Ишимова, 1964). Однако пока эта реакция для изучения реакций между тканевыми антигенами и аутоантителами, насколько нам известно, не использовалась, хотя это представляло бы несомненный интерес, так как здесь антиген, воздействуя на ткань сенсibilизированного животного, реагирует не только с антителами, но и с клеточными компонентами, и, может быть, эта реакция окажется наиболее чувствительной именно для целей выявления воздействия антитканевых антител и тканевых антигенов.

Другим экспериментальным широко используемым методом для изучения тканевой аллергии является сократительная реакция гладких мышц сенсibilизированных и несенсibilизированных животных в опытах с изолированными органами (А. Т. Кравченко, Н. В. Галанова, 1948).



Этот метод при лучевой патологии был впервые испытан П. Н. Киселевым (1940), показавшим, что кишечник облученных животных реагирует в опытах *in vitro* сокращением на добавление лошадиной сыворотки, которой они сенсибилизировались перорально. Неспецифический характер этой реакции показан в нашей лаборатории (1957) в опытах Г. М. Львицыной, установившей, что кишечник облученных животных реагирует сокращением на любые разнообразные белковые раздражители — экзо- и эндогенные, в том числе и на ткани своего же организма (см. главу II).

S. Katsh (1958) наблюдал развитие интенсивной сократительной реакции кишечника и рога матки у сенсибилизированных гомологичными тканями свинок — гомогенатом тестикул и суспензией отмытой спермы с адьювантом и без него. Испытание проводилось добавлением к изолированным органам спермы разных видов животных — кролика, свинки, быка. Реакция получалась только на гомологичную сперму у сенсибилизированных с адьювантом и без него (слабее).

Наконец, для доказательства возможности ауто- и гомосенсибилизации используется модель получения анафилактического шока, в котором сенсибилизирующим и разрешающим воздействием является введение экстрактов или гомогенатов тканей.

При этом необходимо учесть указания В. И. Иоффе и Л. П. Копытовской (1957, 1958) об условиях выявления тканевых антигенов в опытах сенсибилизации с учетом оптимальной величины дозы слабых и сильных антигенов.

В 1950 г. оригинальный метод получения шоковой реакции на гомологичные и даже аутологичные компоненты описан R. Jahiel и R. Jahiel.

Экстракты гомологичной ткани, асептично собранная моча, гидролизат сыворотки крови вводили путем пункции кроликам непосредственно в легкое. Через 2—9 недель производилось разрешающее введение того же материала в вену. Через различные промежутки времени животных забивали и подвергали гистологическому изучению все внутренние органы. Контролем служили животные, которым производили либо одну сенсибилизирующую, либо одну разрешающую инъекцию. У этих животных отмечено или полное отсутствие изменений, или незначительная местная воспалительная реакция.

У большинства кроликов, получивших оба введения, наблюдалось развитие в легком интенсивной геморрагической реакции не только на гомологичный, но и на гетерологичный антиген.

G. Voisin и A. Delaunay (1955) сенсибилизировали животных тканью почек, семенников и мозга в смеси с адьювантом. Разрешающая инъекция производилась путем введения того же экстракта в вену. Авторы отмечают токсичность гомологичных тканей при их введении в вену. Наличие изо- и аутоантител показано при инъекции тканей тому же животному, от которого они взяты. Анафилактический шок наступал чаще при разрешающей инъекции той же ткани, которой производилась сенсибилизация.

Следовательно, и путем получения шоковой реакции можно убедиться в развитии гомо- и аутоаллергии от введения ничем не денатурированных тканей здоровых животных здоровым же реципиентам.

Описание методов изучения аутоаллергии было бы неполным без обращения внимания на результаты клинического обследования и применения других, неиммунологических методов, выявляющих аллергическое изменение реактивности организма. К ним относятся: собирание аллергологического анамнеза, исследование крови, определение количества и соотношения белковых фракций крови, капилляроскопия, учет проявлений геморрагического диатеза, регистрация кожных реакций (появления сыпи или экземы и т. п.), определение фагоцитарного показателя, титра комплемента и соотношение количеств ацетилхолина и холинэстеразы, измерение гистаминопексии и, наконец, повышение титров нормальных антител (Р. А. Калужная, 1964) и количества спаловых кислот в крови (Л. С. Никишова, 1962).

Конечно, чем полнее и разнообразнее по методическим приемам проводится обследование сенсибилизированного организма, тем больше вероятность наиболее полного выявления состояния аутоаллергии.

Поэтому большое значение имеет обобщение результатов, полученных различными методами с их критической оценкой, попыткой которого и является настоящая монография. В зарубежной литературе такая оценка некоторых методов, применяемых для выявления аутоаллергии, дана в работе G. Torrigiani (1963), и то только в отношении серологических реакций. Автор считает наилучшим мето-

дом реакцию пассивной гемагглютинации с тапизированными или дважды диазотированными эритроцитами. Преципитационные методы — реакция кольцепреципитации и диффузии в геле — малопригодны, так как вследствие низкой активности аутоантител легко образуются растворимые комплексы, не дающие преципитации.

В отдельных экспериментальных работах по изучению аутоантител после гомосенсибилизации все же были получены линии преципитации и при иммунодиффузии в агаре, но только с сыворотками, полученными после длительной и интенсивной иммунизации гомологичными тканями (N. Rose et al., 1960).

В диагностике аллергических заболеваний, как известно, нашли широкое применение методы провокаций, т. е. намеренного контакта сенсибилизированного организма с аллергеном как для наблюдения за общей и местной реакцией, так и для лучшего выявления аллергии лабораторными методами, так как в период обострения интенсивность всех диагностических реакций усиливается. В отношении лучевой аутоаллергии таким провоцирующим воздействием является образование тканевых продуктов распада в облученном организме (например, при травмах, беременности, опухолях, повреждении тканей на месте инъекции лекарственных препаратов) или при введении с лечебной целью чужеродных белков и живых клеток. Известно, что трансфузии крови при полной совместимости донора и реципиента могут вызывать тяжелые реакции у облученных организмов.

Провоцирующей пробой является и лабиальная реакция с введением дистиллированной воды. По нашим данным, смертность мышей, облученных 800 р  $\gamma$ -лучей  $Co^{60}$  и получивших лабиальное введение дистиллированной воды, достоверно выше, чем у животных, подвергнутых только одному облучению.

В качестве мягкого провоцирующего воздействия для выявления состояния аутосенсибилизации мы рекомендуем введение 5—8 мл собственной крови, как это делается при аутогемотерапии. Согласно наблюдениям А. В. Свистовой (1966), проведенным по нашему предложению, такая провокация, не вызывая серьезных общих нарушений, позволяет легче выявить характерные изменения в иммунологической реактивности организма с аутоиммунным процессом и увеличить титр аутоантител в крови.

Таким образом, обзор результатов применения различных методов диагностики аутоаллергии вообще и при лучевых поражениях в частности показал их неравноценность и необходимость комплексного использования. Для выявления лучевой аутоиммунизации, по нашим данным, наиболее удобными и надежными являются: применение реакции Уанье с аутолизатом эритроцитов, реакция потребления комплемента, определение цитолитической активности крови и постановка кожных проб с дистиллированной водой.

Многие из других описанных нами методов ждут своего освоения в области изучения аутоаллергии при лучевой болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

- А до А. Д., И ш п м о в а Л. М. Вестн. АМН СССР, 1964, 10, 16.
- А до А. Д. и П о л ь п е р А. А. Современная практическая аллергология. М., 1963.
- А л е к с е е в а Т. А. В кн.: Тезисы докладов конференции по общей иммунологии. М., 1965, стр. 73.
- А л е к с е е в а О. Г., О р л о в а А. А. В кн.: Материалы конференции по проблеме «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, стр. 12.
- А р о н о в Г. Е. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 6, 114.
- Б е р е ж п а я Н. М., Л ю б о в и ч В. И. В кн.: Вопросы иммунологии. Киев, 1965, стр. 108.
- Б р е п т Л., Б р а у н И., М е д а в а р П. Биологические проблемы трансплантации. Изд-во «Медицина», 1964, стр. 70.
- Б ь я д ж и н и Г. Влияние различных экстрактов нормальных тканей на миграцию лейкоцитов *in vitro*. Рсф. журн. АН биол., 1958, 1, сер. 53, реф. № 2955.
- В е к с л е р Х. М., Г р е б е н ю к Р. А. В кн.: Актуальные вопросы инфекционной патологии и гепатологии. Рига, 1965, стр. 26.
- Г л у з м а н Ф. А. В кн.: Материалы конф. по проблеме «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, стр. 54.
- Г р ы з л о в а О. Н. Лаб. дело, 1966, 2, 96.
- Д о с с э Ж. Иммуногематология. М., 1959.
- Д р е й з и н Р. С. В кн.: Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций. М., 1955, стр. 422.
- Д ы г и н В. П. Аутоиммунные заболевания крови. Изд-во «Медицина», 1964.
- Ж у р а в л е в Г. И. Лаб. дело, 1965, 5, 301.
- З о т и к о в Е. А., П о р е ш и н а Л. П., У р и н с о н Р. М., М а н и ш к и н а Р. П. Патол. физиол. и экспер. тер., 1964, 6, 52.

- И о ф ф е В. М., К о п ы т о в с к а я Л. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957, 7, 82 и 1958, 1, 74.
- К а л ю ж н а я Р. А. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. АМН СССР. М., 1964, стр. 57.
- К е м м е р е р Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. Бпомедгиз, М., 1936.
- К п р и л е н к о В. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1963, 12, 72.
- К п с е л е в П. Н. Труды Госуд. рентгено-радиол. ин-та. Л., 1940, стр. 38.
- К п с е л е в П. Н., Б у з и н и П. А., С е м и н а В. А. Вестн. рентгенол., 1955, 3, 3.
- К п с е л е в П. Н., Б у з и н и П. А., Н и к и т и н а К. И. Мед. радиол., 1956, 1, 43.
- К и с е л е в П. Н., С е м и н а В. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1959, 1, 44.
- К л е м п а р с к а я Н. Н. Мед. радиол., 1957, 2, 18.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., А л е к с е е в а О. Г., П е т р о в Р. В., С о с о в а В. Ф. Вопросы инфекции, иммунитета и аллергии при острой лучевой болезни. М. 1958.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., К р а е в с к и й Н. А., Ш п х о д ы р о в В. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 12, 28.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Мед. радиол., 1959, 11, 71.
- К л е м п а р с к а я Н. Н. и А л е к с е е в а О. Г. Мед. радиол., 1959, 3, 70.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Мед. радиол., 1960, 2, 26.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 5, 77.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Патол. физиол. и exper. тер., 1961, 2, 62.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1962, 6, 107.
- К о р о л ь С. А. В кн.: Тезисы докладов научной конференции по вопросам аллергии. Киев, 1964, стр. 15.
- К о с ь к о в П. Н. Иммунология изоантигенов и изоантител. Изд-во «Медицина», 1965.
- К р а в ч е н к о А. Т., Г а л а н о в а Н. В. Третий фактор приобретенного иммунитета. АМН СССР. М., 1948.
- К у д р и н а Г. А., С а х а р о в П. П. Журн. ушн., нос. и горл. бол., 1965, 3, 13.
- Л а в р е н ч и к Е. И. Радиобиология, 1965, V, 6, 882.
- Л а в р е н ч и к Е. И. В кн.: Тезисы докладов молодых научных работников Ин-та гигиены труда и проф. забол. АМН СССР. М., 1965, стр. 123.
- Л е р н е р И. П., Б р у с и л о в с к а я Е. С. Аллергические эозинофильные заболевания. Киев, 1961.
- Л о м к и н А. Н. Вестн. АМН СССР, 1967, 2, 65.
- Л у к а в и н а К. В. Сравнительное изучение некоторых методов лабораторной диагностики системной красной волчанки. Автореф. дисс. М., 1966.
- Л ь я м п е р т И. М., Д а н и л о в а Г. А., Б о р о д ь о к И. А.

- В кн.: Тезисы докладов конференции по общей иммунологии АМН СССР. М., 1965, стр. 71.
- Макаревич Я. А., Ищенко И. П., Упорова Ц. И., Пипхасов З. И. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1966, 1, 33.
- Мац А. Н. Лаб. дело, 1964, 11, 651.
- Мильман М. Ш., Николаев А. И., Темиргалиев А. Б. Бюлл. exper. биол. и мед., 1966, 10, 38.
- Мишер П., Форлендер К. О. Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблемы аутоантител. М., 1963.
- Мищенко И. П., Фоменко М. М. Вестн. рентгенол. и радиол., 1934, т. XIII, 5, 327.
- Мондрус К. А. В кн.: Материалы 4-й Всесоюзной конференции трансплант. орг. и тканей. Изд-во «Медицина», 1966, стр. 199—339.
- Мороз А. Г. Влияние облучения на восприимчивость лабораторных животных к вирусу эпидемического паротита и продукцию его гемагглютинаина. Автореф. дисс. АМН СССР, М., 1965.
- Нашков Д. В кн.: Экспериментальная микробиология. Изд-во «Медицина и физкультура», София, 1965, стр. 116.
- Никишова Л. С. В кн.: Научная конференция студентов медицинских вузов РСФСР по проблеме «Аллергия». М., 1962, стр. 51.
- Николаев А. И. В кн.: Материалы 2-й Республиканской конференции по клинической биохимии. Ташкент, 1965, стр. 71.
- Петров Р. С., Львицына Г. М. Патол. физиол. и exper. тер., 1962, 4, 63.
- Петровский Б. В., Крылов В. С., Серов В. В., Корневская В. А. Вестн. АМН СССР, 1967, 2, 68.
- Райка Э. Аллергия и аллергические заболевания. Т. 1. и II. Будапешт, 1966.
- Романюк Ю. П. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 8, 84.
- Серова Т. А. В кн.: Научная конференция студентов медицинских вузов РСФСР по проблеме «Аллергия». М., 1962, стр. 57.
- Синицын В. А., Шварцман Я. С. Лаб. дело, 1962, 2, 30.
- Скавинский Ю. В. В кн.: Проблемы зоонозов. Ставрополь, 1964, стр. 35.
- Смирнова О. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1963, 3, 117.
- Сорокина Г. П. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 6, 29.
- Степко М. И., Фрадкин В. А. Лаб. дело, 1963, 9, 8.
- Стукалов С. Е. Вестн. офтальмол., 1966, 1, 28.
- Сучков Ю. Г., Канатов Ю. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 8, 63.
- Тумашева Н. И. Вестн. дерматол. и венерол., 1965, 3, 33.

- Тумашева Н. И. В кн.: Вопросы иммунологии. Киев, 1965, стр. 136.
- Уанье Р. В кн.: Аллергия к лекарственным веществам. ИЛ. М., 1962, стр. 176.
- Федоров Н. А., Зотиков Е. А., Горбунова Н. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1966, 8, 24.
- Фейгельман С. С. В кн.: Материалы конференции молодых ученых. АМН СССР. М., 1965, стр. 113.
- Фрадкия В. А. Вестн. АМН СССР, 1963, 4, 77.
- Фролова М. А. В кн.: Тезисы докладов конференции по общей иммунологии АМН СССР, М., 1965, стр. 55.
- Худомел В., Ежкова З., Любанский И. Чехосл. мед. обозр., 1959, 1, 8.
- Эссель А. Е. Реакция непрямой гемагглютинации. Изд-во «Медицина», 1965.
- Allan D., Buxton A., Thombinson J. Nature, 1964, 204, 4961, 895.
- Austen K., Brocklehurst W. J. Exp. Med., 1961, 113, 3, 521.
- Baker A., Bloch K., Austen K. J. Immunol., 1964, 93, 4, 525.
- Bernard S., Grabar P., Seligman M., Badillet M. Bull. et mem. Soc. med. hopitaux. Paris, 1954, 70, 3234, 1169.
- Blas A. Pediatrics, 1956, 17, 5, 716.
- Boyd S. J. exp. Med., 1951, 93, 107.
- Broberger O., Perlman P. J. Axp. Med., 1959, 110, 5, 637.
- Brent L., Brown J., Medawar P. Lancet, 1958, 2, 7046, 561.
- Csirmas L. Proc. Soc. Biol. a. Med., 1960, 103, 1, 157.
- Chutna S., Rychlikova M., Pokorna Z. Folia biol. (CSR), 1961, 7, 2, 107.
- Cowling D., Quagliano D. J. Path. Bact., 1963, 89, 1, 63.
- David J., Al-Ascar S., Lawrence H., Thomas L. J. Immunol., 1964, 93, 2.
- David J., Lawrence H., Thomas L. J. Exp. Med., 1964, 120, 6, 1189.
- Eidinger D. Nature, 1964, 201, 4923, 1046.
- Freund J., Stern E., Pisani T. J. Immunol., 1947, 57, 2, 179.
- Freund J., Stone S. J. Immunol., 1956, 76, 2, 138.
- Gajdusek D. Nature, 1957, 179, 4561, 666.
- Hayashi A., Tokuda A., Uda K. J. Exp. Med., 1960, 112, 2, 237.
- Hayashi H., Tokuda A., Uda K. J. Exp. Med., 1960, 112, 2, 1.
- Hirata A. J. Immunol., 1963, 91, 5, 625.
- Hoigne R. Schweiz. med. Wschr., 1955, 85, 52, 1272.
- Hoigne R., Yaeger M., Gantier-Hunter R. Acta allergologica, 1959, 13, 3—4, 364.
- Huber-Stoller E. Helv. med. Acta, 1959, 24, 6, 679.
- Hulliger L., Sorkin E. Nature, 1963, 198, 4877, 299.

- Jahiel R. a. Jahiel R. J. Allergy, 1950, 21, 2, 102.
- Kalsh S. J. Exp. Med., 1958, 107, 1, 95.
- Klemparskaya N. N., Shikhodyrov V. V. Second United Nations intern. Confer. of the peaceful Use of atomic energy. A. (conf. 15) p/2073. USSR, July, 1958.
- Matthews K. J. Immunol., 1959, 82, 4, 279.
- Metzgar R. a. Grace J. J. Immunol., 1961, 86, 5, 578.
- Middleton E., Phillips G. J. Immunol., 1964, 93, 2, 220.
- Milgrom F., Centeno E., Witebsky E. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1964, 116, 4, 1009.
- Möller E. J. Exp. Medic., 1965, 122, 1, 11.
- Oliner H., Schwartz R., Dameshek W. Blood, 1961, 17, 1, 20.
- Osler A., Lichtenstein L., Levy D. Arch. exp. Pathol. a. Pharm., 1965, 250, 2, 111.
- Pettit H., Sullivan H., Hart E., Mawz B. J. Allergy, 1961, 32, 1, 30.
- Randolf T. G. J. Allergy, 1947, 18, 3, 199.
- Rashad M., Morton W., Bishun N. Nature, 1964, 204, 4956, 393.
- Ridges A. P., Augustin R., Nature, 1964, 202, 4933, 667.
- Rosenau W., Moon H. J. Immunol., 1964, 93, 6, 910.
- Rose N., Metzgar R., Witebsky E. J. Immunol., 1960, 85, 6, 575.
- Rose N. a. Witebsky E. J. Immunol., 1959, 83, 1, 34.
- Ross A., Lepow I. J. Exp. Med., 1960, 112, 6, 1085.
- Saint-Paul M., Millot P. Semaine hopitaux. Pathol. et biol., 1960, 8, 23, 2223.
- Shelly W. Nature, 1962, 195, 4847, 1181.
- Squier T., Lee H., Wis M. J. Allergy, 1947, 3, 18, 156.
- Sorkin E. Nature, 1964, 204, 4960, 794.
- Steffen C. Wien. Ztschr. f. inn. Mediz. u. ihre Grenzgebiete, 1954, 9, 422.
- Steffen C. In: Methods of immunohaematology research. New York, 1963, p. 116.
- Steffen C., Rosak M. J. Immunol., 1963, 90, 3, 337.
- Springer G. Bacteriol. rev., 1963, 27, 2, 191.
- Thomas L., Paterson P., Smith B. J. Exp. Med., 1950, 92, 2, 133.
- Tokuda A., Hayashi H., Matsuda E. J. Exp. Med., 1960, 112, 2, 249.
- Torriganig G. Acta allergol., 1963, 18, 6, 489.
- Voisin G., Delaunay A. Ann. inst. Pasteur, 1955, 89, N 5, 556.
- Vorlaender K. O. Acta allergol., 1954, 7, 1/2, 224.
- Waksman B. Progress in allergy. New York, 1958, v. V, p. 78.
- Weiss A., Cichoci T., Blicharski S. Acta allergol., 1963, 18, 4, 317.
- Witebsky E., Rose N. J. Immunol., 1956, 76, 6, 408.



## ГЛАВА VII. РОЛЬ АУТОАЛЛЕРГИИ В ПРОБЛЕМЕ ТОКСЕМИИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Проблема токсемии в патогенезе лучевого заболевания давно привлекает внимание различных исследователей. Первые сведения о токсических свойствах крови облученных животных появились в 1905 г. Р. Linser и E. Helber обнаружили, что введение необлученному реципиенту крови, взятой от облученного животного, вызывает у реципиента уменьшение количества лейкоцитов. Эти данные подтверждены в исследованиях Н. Curschmann и O. Gaupp (1905), D. L. Edsall и R. Pemberton (1907).

Новые доказательства наличия токсических свойств в крови у облученных организмов возникли с использованием исследователями физиологических методов в изучении токсемии. Так, в 1920 г. Н. Behne впервые применил для изучения лучевой токсемии у животных метод парабриоза. Облучая одного из парабрионтов, он наблюдал уменьшение количества лейкоцитов у необлученного партнера. Этой работой впервые было показано наличие дистанционного эффекта при облучении, действие которого связывали прежде всего с появлением радиотоксинов. Отраженное радиотоксическое влияние было показано многими авторами, причем многие исследователи отмечали не только изменения со стороны крови, но и существенные нарушения в других системах организма. Van Dyke и R. L. Huff (1949) описали облысение у необлученных парабрионтов; W. Barnes и O. Furth (1943) обнаружили у них морфологические изменения в ряде органов — в костном мозгу, селезенке, лимфатических узлах. А. А. Прохончуков и В. В. Поникаровский (1962) выявили у необлученного партнера изменения в слизистой оболочке кишечника, морфологические изменения в слюнных железах и нарушения минерального обмена, причем характер изменений был одинаков как у облученных, так и у необлученных партнеров. Токсические проявления были выявлены не только при облучении одного из партнеров, но и при облучении только кожно-мышечного лоскута, соединяющего партнеров (Н. G. Zwerg, 1932; Н. Н. Кузнецова, 1957). Оказалось, что токсическое влияние сохраняется даже при рассечении этого мостика, произведенном вскоре после облучения одного из парабрионтов (И. В. Колпаков и В. И. Ходос, 1949).

Дистанционное влияние в действии ионизирующей радиации определялось не только на животных парабионтах, но и по наличию изменений в необлученных органах и тканях при местном облучении определенных участков организма. F. Ludwig (1958) в своей монографии подробно рассматривает этот вопрос и целиком связывает проявление этого эффекта с возникновением в облученных тканях радиотоксинов. Ссылаясь на ряд исследований, автор приводит убедительные экспериментальные данные о деструктивных изменениях в тканях мозжечка у кроликов при местном облучении конечностей и о морфологических изменениях глубоко лежащих тканей в результате общего облучения излучениями небольшой проникающей способности.

Токсемическое влияние гуморальных факторов облученного организма установлено по изменению кровотока в костном мозгу (W. Barnes, O. Furth, 1943), нарушению в биохимических показателях крови (Н. П. Кочнева, 1925) и наличию морфологических изменений в тканях (С. Б. Вермель, 1914). Прямым доказательством появления гуморальных токсических веществ при облучении явились опыты, касающиеся изменения в экранированных органах при общем облучении организма (M. Voiron, Cl. Paoletti, M. Tubiana, 1955; L. O. Jacobson, 1954).

Совсем недавно в работе Ю. Я. Керкис, А. Г. Свердлова, Л. Н. Яснова и А. В. Уроженко (1964) сообщалось о дистанционном мутагенном действии радиации в экранированных необлученных тканях.

Много бесспорных доказательств в пользу наличия гуморального токсического фактора в крови у облученных организмов и его главенствующей роли в патогенезе лучевого заболевания дали исследования, проводимые проф. П. Д. Горизонтовым и его учениками Г. П. Груздевым, Н. И. Рыжовым, Ю. Д. Баликой, Н. К. Евсеевой, Е. Н. Щербовой, М. И. Федотовой, К. М. Ларионовой. Эти исследователи, используя в изучении токсемии методы парабиоза, перекрестного обменного переливания крови, метод перфузии различных частей тела необлученных реципиентов кровью облученного животного, получили убедительные доказательства, подтверждающие роль гуморального фактора в передаче токсического эффекта при облучении (П. Д. Горизонтов, 1958, 1959, 1964; Г. П. Груздев, 1957; Г. П. Груздев, Н. К. Евсеева, В. Д. Рогозкин,

1958; Ю. Д. Баллика, 1959; П. Д. Горизонтов и Е. Н. Щербова, 1963).

Большим достоинством работ П. Д. Горизонтова и его сотрудников является также то, что авторы изучали действие гуморальных токсических продуктов в широком патофизиологическом аспекте. Токсическое влияние тканевых продуктов проявлялось, по их данным, не только в изменении клеточного состава крови реципиентов, но и в ухудшении общего состояния животных. Были выявлены снижение кровяного давления, существенные нарушения в эритро- и лейкопоэзе и т. д. (Г. П. Груздев, Н. К. Евсеева, В. Д. Рогозкин, 1958; Ю. Д. Баллика, 1959), изменения в соотношении белковых фракций сыворотки (Н. И. Рыжов, 1958). Обнаружены также ранние деструктивные изменения в тканях, характерные для лучевых поражений (М. И. Федотова, 1961). Наконец, П. Д. Горизонтовым и Е. Н. Щербовой (1963) показано, что гуморальные факторы вызывают также ранние изменения в деятельности нервной системы. Это убедительно демонстрировалось на крысах-парабионтах путем регистрации изменения биотоков мозга у необлученного партнера.

В ряде работ было показано, что гуморальные токсические продукты содержатся не только в крови, но и непосредственно в тканях животных, подвергнувшихся воздействию облучения. Некоторые ткани от облученных животных во много раз после воздействия повышают свою биологическую активность по сравнению с тканями от необлученных животных. Особенно высокой биологической активностью обладают ткани кишечника от облученных животных. Н. Н. Клемпарская, Р. В. Петров и Л. И. Ильина (1958), вводя внутривенно необлученным кроликам клеточные фракции, полученные из слизистой оболочки кишечника облученных кроликов, отмечали у них развитие заболевания, сходного по клиническим изменениям с лучевым поражением (повышение температуры тела, лейкопения, геморрагии, развитие язв и т. д.). У некоторых животных введение определенных доз гомологичных тканевых препаратов вызывало развитие шокового состояния, часто заканчивающегося летальным исходом. Повышение токсичности в тканях кишечника облученных животных было показано также Д. И. Закутинским и Л. Н. Селивановой (1957) в опытах на изолированных органах. Приготовленный ими экстракт из тканей тонкого и

толстого кишечника вызывал расширение сосудов изолированного уха. Экстракт же из других органов (сердце, легкие, селезенка, печень), по данным этих авторов, также обладали подобным, но менее выраженным действием. О повышении токсичности тканевых структур и в других органах (селезенке и особенно печени) сообщают А. С. Мочалина (1957), С. А. Король и М. Р. Медник (1958). Приведенные материалы свидетельствуют о том, что «радиотоксины» могут образоваться в различных органах облученных животных — в кишечнике, печени, селезенке и т. д. По-видимому, различные органы прямо или косвенно могут принимать участие в образовании токсических веществ в облученном организме.

До настоящего времени нет единого мнения о природе токсического фактора. Широко распространенной теорией, объясняющей токсическое действие рентгеновых лучей, являлась «гистаминная» теория (F. Ellinger, 1951). Согласно этой теории, под влиянием облучения в организме происходит освобождение или образование гистамина и гистаминоподобных веществ (G. Segal, 1939; R. Weber, F. Steggerda, 1949; К. М. Ларионова, 1958). Другие авторы считают, что токсическими веществами при лучевой болезни являются хиноны (А. М. Кузин, 1966) или тканевые токсины липоидной природы (Б. Н. Тарусов, 1954, 1957; А. С. Мочалина, 1957; В. Н. Беневоленский, 1957; Ю. Б. Кудряшев, 1965). Наконец, данные о термолабильности токсических агентов сыворотки крови облученных животных (P. Linser, E. Helber, 1905; H. Curschmann, O. Gaupp, 1905; J. Muller, 1956; Н. Н. Кузнецова, 1957), их неспособности проходить через полупроницаемые мембраны и связи с альбуминовой и глобулиновой фракциями сыворотки (D. L. Edsall and R. Pemberton, 1907) заставляют предполагать важную роль белков в реализации токсического влияния радиотоксинов. По нашему мнению, предположение о белковой природе токсических факторов крови облученных животных заслуживает наибольшего внимания в связи с учетом возможности объяснения их возникновения в виде аутоантител, обладающих цитотоксическим влиянием на клеточные структуры, что может объяснить сущность развития и возникновения патологических изменений, свойственных лучевой болезни. Под термином «токсемия» следует понимать такие изменения биологических свойств крови, которые либо вызывают воз-

никновении новых патологических процессов, либо отягощают уже возникшие (П. Д. Горизонтов, 1960). По-видимому, термин «лучевая токсемия» может быть даже несколько расширен, поскольку радиотоксины, как стало известно из работы Л. А. Булдакова, А. В. Лебединского и А. С. Петровой (1961), содержатся не только в крови, но и в лимфе. Очевидно, правильнее думать об участии в развитии токсемии всех гуморальных тканевых сред организма.

Появление радиотоксинов в облученном организме прежде всего тесно связано с развитием деструктивных процессов и денатурацией белковых веществ. Хорошо известно, что воздействие радиации вызывает разрушение значительных количеств клеточных элементов, особенно в некоторых органах. Это подтверждается данными многих экспериментальных работ (Б. М. Граевская, 1953; М. И. Волкова, А. Г. Пасынский, 1955; П. Н. Киселев, П. А. Бузниц, В. А. Семина, 1955; К. В. Гордеева, А. С. Мозжухин, 1959; М. И. Федотова, 1960), причем деструктивные процессы возникают очень быстро после облучения. Так, М. Н. Мейселем и В. А. Сондак (1956) методом люминесцентной микроскопии обнаружено возникновение некробиотических процессов в тканях облученного организма уже через 30 минут после воздействия радиации. Деструктивные процессы в тканях могут сопровождаться как извращением белкового синтеза (И. И. Иванов, В. С. Балабуха, Е. Ф. Романцев, Т. А. Федорова, 1956; Н. Н. Демин, 1960; Т. А. Федорова, 1960; И. В. Федоров, 1961, и др.), так и качественными, денатурационными изменениями имеющихся белков, что может характеризоваться изменениями их антигенности.

В настоящее время многими авторами показаны изменения в антигенной структуре ряда облученных тканей: в печени и тонком кишечнике (Р. В. Петров и Л. И. Ильина, 1956), селезенке (В. Jankovic, D. Kanazin, D. Mancic, M. Petrovic, 1957), селезенке, печени и в тонком и толстом кишечнике (Р. В. Петров, Л. И. Ильина, 1956; Л. А. Зильбер, и др. 1956; А. С. Шевелев, 1961). Измененные в антигенном отношении ткани приобретают новые биологические свойства, становясь значительно более токсичными, чем ткани от здоровых организмов для необлученных животных этого же вида (Н. Н. Клемпарская, Р. В. Петров, Л. И. Ильина, 1958). По-видимому, в самом облученном

организме продукты тканевой деструкции, обладая токсическими свойствами, буквально наводняют организм в первые же минуты и часы после облучения. Измененная повышенная проницаемость тканей после облучения способствует массивному поступлению радиотоксинов в кровь, лимфу и т. д. Очевидно, первичная реакция на лучевое воздействие и зависит от появления в гуморальных средах огромного количества продуктов тканевого распада. Таким образом, воздействие облучения приводит как к попаданию в ток крови нормальных тканевых компонентов, так и к определенным изменениям их биологических свойств, что усиливает действие этих веществ на организм. Такова, по-видимому, природа радиотоксинов, появляющихся в ранние сроки после облучения. Вслед за образованием в организме большого количества продуктов тканевого распада возникает и развивается ответная реакция организма на эти вещества. П. Д. Горизонтов (1961), занимаясь в течение многих лет изучением патогенеза лучевых поражений, считает, что «реализация патологического действия может идти разнообразными путями и что многообразие возникновения патогенетических механизмов является одной из характерных особенностей сложного действия данного этиологического фактора».

Важным для понимания механизма реализации токсического эффекта при лучевой болезни является выяснение вопроса о сроках циркуляции радиотоксинов при лучевой болезни. Одни авторы считают, что радиотоксины образуются в первые часы после облучения и приводят убедительные экспериментальные доказательства в пользу этого (И. В. Колпаков и В. И. Ходос, 1949; L. O. Jacobson et al., 1954; Н. Н. Кузнецова, 1957, и др.). Другие экспериментаторы приводят не менее убедительные данные, показывающие, что радиотоксины появляются только через какой-то определенный срок после облучения. Так, например, работы П. Д. Горизонтова и его сотрудников в опытах с обменным переливанием крови показывают, что максимальные токсические свойства гуморальных факторов проявляются на 3—5-е сутки после облучения (Г. П. Груздев, Н. И. Рыжов, 1957; Ю. Д. Балика, 1959). Таким образом, как будто бы данные первых авторов противоречат вторым. По-видимому, речь идет о разных явлениях по времени при развитии одного и того же процесса. По нашему мнению, радиотоксины, возникшие в ранние сроки после

облучения, — это аутоантигены, а токсические агенты, появляющиеся в более поздние сроки в процессе развития лучевого процесса, — это цитотоксические аутоантитела.

Для понимания механизма реализации патологического процесса в ответ на воздействие возникших радиотоксинов интересно разобрать еще один вопрос: как действуют эти вещества — непосредственно как токсины или как-то иначе? Ответ на этот вопрос дают биологические наблюдения в опытах с обменным переливанием крови. Так, Ю. Д. Балика (1959), производя перфузию сосудов у здоровых собак кровью облученных, заметил, что патологические изменения у них наступают не непосредственно после инъекции, а через какой-то определенный срок. Лейкопения развивалась только через 3—7 суток, а максимальное уменьшение клеток красного ряда — на 5—10-е сутки после перфузии, т. е. эти эксперименты противоречат тому, что при перфузии из тканей облученного животного вымываются какие-то вещества, действующие по принципу токсинов. Об этом говорит прежде всего то, что они не вызывают максимальных изменений в первые часы после их введения здоровому организму.

Приведенный экспериментальный материал еще раз убеждает нас в том, что продукты тканевого распада не являются типичными токсинами. Однако первичная реакция организма на облучение все же существует. А. Edelman (1955) установил токсичность сыворотки крови крыс в первые сутки после облучения (1000 р) для адреналэктомированных здоровых крыс и отягощающее влияние ее на течение лучевой болезни у неоперированных крыс. М. В. Тихомирова (1958) показала увеличение процессов рецепции антигенов тканями облученных организмов по сравнению с необлученными с первых суток после воздействия.

К. М. Ларионова (1958) обнаружила, что в ранние сроки после облучения (4, 15, 60 минут и 1 сутки) кровь от облученных организмов вызывает усиление прессорных реакций. Такова ранняя реакция организма на продукты тканевого распада. Затем развитие патологического процесса может идти по иммунологическим закономерностям. В пользу этого предположения в настоящее время накопилось достаточно много доказательств. Прежде всего обращает на себя внимание внешнее сходство в клинических проявлениях лучевой болезни и ряда аллергических реак-

ций и особенно в отношении развития геморрагического синдрома и лейкопении.

Сходство лучевой болезни и аллергических реакций проявляется также в патоморфологических нарушениях. Оказалось, что структурные изменения в рыхлой соединительной ткани при этих процессах идентичны (В. В. Шиходыров, Р. В. Петров, М. Ф. Сбитнева, 1961). Прямым доказательством иммунологической перестройки облученного организма является появление положительных кожных аллергических реакций на аутоантигены, возникающих при разрушении клеток в результате введения в кожу дистиллированной воды (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, 1959). Наконец, самым существенным моментом, доказывающим наличие иммунологических реакций в облученном организме, является обнаружение аутоантител (И. П. Мищенко и М. М. Фоменко, 1935; Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1961; Р. В. Петров, Г. М. Львицына, 1962). У облученных организмов Н. Н. Клемпарской (1957) обнаружены антитела типа цитотоксинов, причем очень существенным для понимания и трактовки причин поражения кроветворной системы при лучевой болезни является то, что повышение лейколитической активности крови по отношению к своим же клеткам после облучения наступает раньше, чем развитие лейкопении. Было также показано, что возникающие цитолизины направлены не только против лейкоцитов, но и против клеток эритроцитарного ряда. М. Ф. Сбитневой (1956) установлено, что введение гетероцитотоксических сывороток вызывает угнетение костномозгового кроветворения, подобное тому, которое наблюдается при облучении. Перечисленные факты не являются исчерпывающими, имеется еще ряд косвенных доказательств, характеризующих лучевую болезнь как аутоиммунное заболевание.

Выше нами было показано, что патологические изменения после перфузии облученной кровью появляются не сразу, а отмечается постепенное нарастание изменений. Некоторые представления о развитии аутоиммунных процессов при лучевых поражениях возникают при сопоставлении характера симптомов лучевой болезни и заболеваний кроветворных органов. Хорошо известно, что при облучении основные изменения выявляются со стороны кроветворения, причем характер этих изменений очень напоминает изменения со стороны крови при некоторых гемолитиче-



ских заболеваниях. В настоящее время ряд гемолитических расстройств многие авторы связывают с развитием аутоиммунных реакций (W. Dameshek, R. S. Schwartz, 1959; Ж. Доссе, 1959; П. Ф. Здродовский, 1960; В. А. Алмазов, 1960; П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963, и др.).

### 1. Экспериментальные исследования токсических свойств перфузата тканей облученных животных

Как было сказано выше, в литературе имелись лишь единичные и всего лишь косвенные доказательства роли белковых компонентов в передаче токсемического эффекта при облучении (P. Linser, E. Helber, 1905; Н. Н. Кузнецова, 1957; J. Muller, 1956). Не освещенным оставался вопрос о том, какие белки ответственны за развитие токсемии и каким путем происходит реализация их токсигенности. Мы полагали, что антитела к собственным измененным в антигенном отношении тканям организма могут находиться как в свободном состоянии в сыворотке крови, так и в тканевых средах организма. Поэтому в качестве опытной модели мы в своих экспериментах, проводимых совместно с Ю. Д. Баликой, воспользовались методом перфузии, предполагая, что при промывании тканей сможем выявить наличие измененных или неприсутствующих в здоровом организме тканевых белков. Ставя перед собой в качестве основной задачи изучение белкового компонента перфузата, мы вместе с тем подвергли первоначально детальному исследованию сам перфузат, его клеточный состав и цитолитическую активность по отношению к собственным клеточным элементам. Работа проводилась на беспородных собаках. Одновременно с нашими исследованиями изучением биологического действия перфузата облученной ткани уха (локальное облучение) в опытах на кроликах занимался А. Г. Свердлов (1959, 1960, 1961, 1964, 1966). Им установлено, что у необлученных животных введение перфузата облученной ткани вызывало развитие лейко- и эритропении, снижение свертываемости крови, нарушения иммунологической реактивности. Белковые вещества этого перфузата приобретают новые антигенные свойства, т. е. способны иммунизировать организм реципиента.

В работе Г. М. Львицыной и Ю. Д. Балики (1963) в качестве основного методического приема служила перфузия задней конечности собаки. Метод перфузии широко при-

менялся в лаборатории проф. П. Д. Горизонтова, Г. П. Груздевым, Н. К. Евсеевой, В. Д. Рогозкинским (1958) и Ю. Д. Баликой (1959) для изучения роли гуморальных факторов в патогенезе лучевого заболевания и подробно ими описан. Стремясь к тому, чтобы промывающая жидкость содержала как можно меньше каких бы то ни было веществ, мы использовали в качестве перфузата не кровь, как это ранее производилось указанными выше авторами, а изотонический физиологический раствор в количестве 5—6 л, нагретый до 38—40°. В результате наложения лигатур на сосуды перфузируемой конечности она была изолирована в отношении кровоснабжения от всего организма. Всего было проведено 17 операций по перфузии конечностей собак; от одной и той же собаки перфузат получали дважды: первый раз до облучения (контрольное обследование), а затем по выздоровлении (через 2—3 недели) ее облучали и вновь оперировали на 3-и сутки после облучения; во втором случае производили перфузию на ранее неоперированной конечности. Третьи сутки в получении перфузата от облученных собак нами были выбраны потому, что кровь в этот срок, по данным Г. П. Груздева (1957) и Ю. Д. Балики (1959), обладает наиболее выраженными токсическими свойствами. Облучение собак проводили на трехтрубном рентгеновском аппарате, однократно, тотально, в дозе 800 р. Мощность дозы 17 р/мин, напряжение 180 кв, сила тока 15 ма, фильтр 0,5 мм Си и 1 мм Al.

Цитолитическая активность перфузатов, полученных от облученных животных, определялась по их литической способности по отношению к гомологичным клеткам (лейкоцитам, клеткам печени) здоровых организмов.

В своих экспериментах авторы попытались выявить наличие цитотоксического эффекта перфузата, полученного от облученных собак на аутолейкоциты самого облученного организма. Интересно было определить, где содержатся цитолизины — в крови или в тканях облученного организма. С этой целью мы проводили детальное изучение цитолитической активности отдельных порций перфузата по отношению к аутолейкоцитам, полученным из первой порции перфузата, богатой клеточными элементами. Опыт ставили следующим образом. Собирали порции перфузата через каждые 5 минут с момента начала перфузии на протяжении всего опыта. Продолжительность перфузии, как

правило, составляла 40—60 минут. Цитолитическую активность определяли по методу Н. Н. Клемпарской (1957). Опыты, проведенные на здоровых необлученных собаках, показали, что в норме в перфузионной жидкости содержится небольшое количество лейколизинов, причем про-

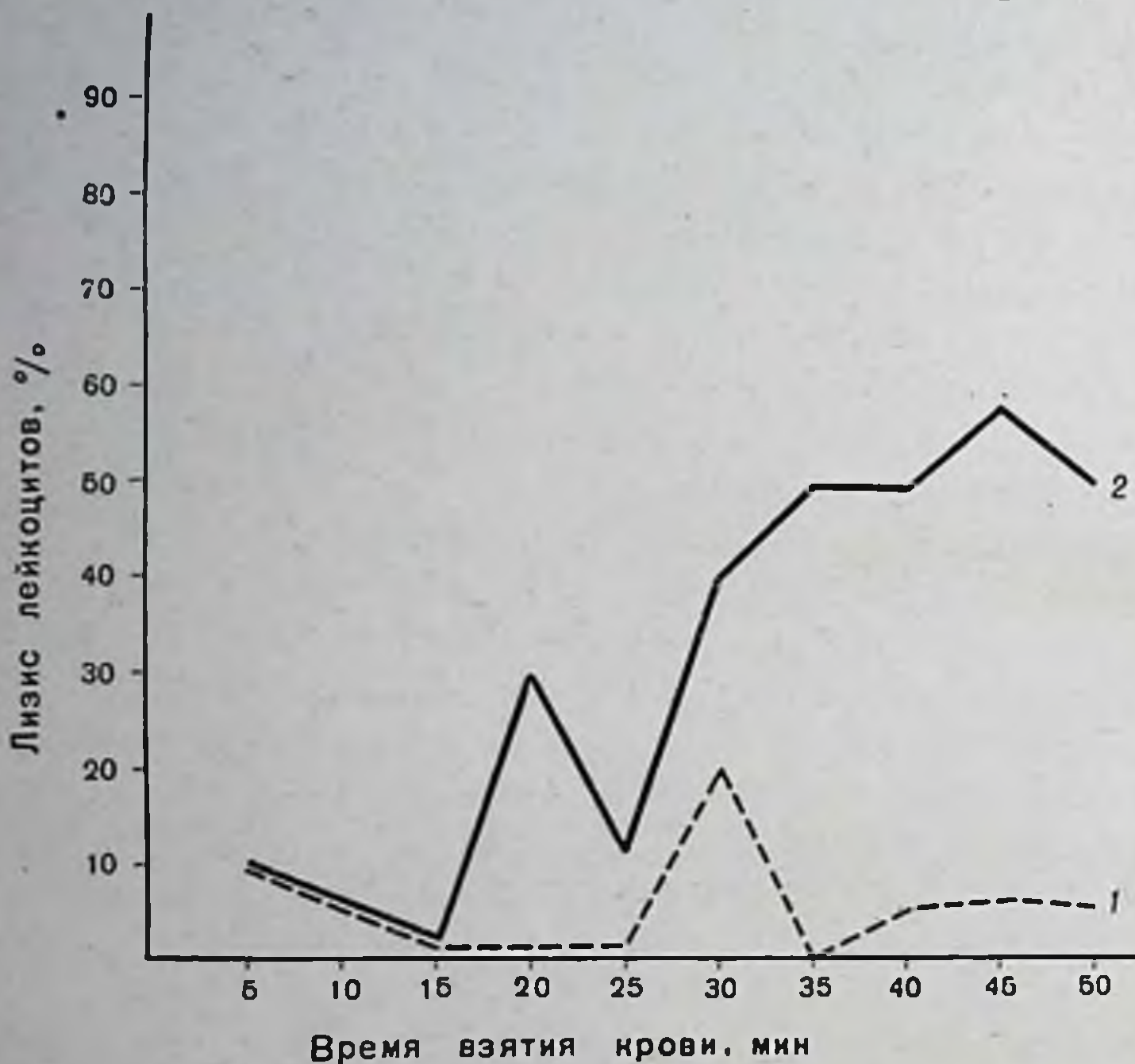


Рис. 13. Лейколитическая активность перфузата собаки Стрелки.

1 — при перфузии до облучения; 2 — при перфузии после облучения.

центное содержание их в отдельных порциях перфузата не менялось в процессе всей перфузии конечности. Поэтому можно сделать вывод об одинаковом количественном содержании лейколизинов у необлученных животных как в сыворотке, так и в тканях конечности. Иные результаты по показателям цитолитической активности обнаружены при исследовании перфузата, полученного от облученных собак.

После облучения у собак лейколитическая функция перфузата значительно повышается, особенно в порциях промывной жидкости, собранных в конце перфузии. На рис. 13 представлены показатели цитолитического индекса

перфузата у собаки Стрелки до и после облучения. Как видно из представленных данных, лейколитический индекс у этой собаки до облучения был невысок (не более 20%), после же облучения он повышался почти в 4 раза. Указанные факты свидетельствуют о том, что при облучении в тканях организма имеет место образование цитоллизиннов, поскольку их повышение в жидкости зарегистрировано в последние 20 минут перфузии, когда происходит преимущественное вымывание тканевых субстратов. У необлученных животных мы не обнаружили в последних порциях перфузата увеличения тканевых лейколизиннов. Руководствуясь тем, что при лучевой болезни, а также при перфузии здоровых организмов кровью от облученных не только происходят изменения общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, но и значительно нарушается эритропоэз, мы попытались определить, имеет ли какое-либо значение в изменении красной крови образование эритроцитарных аутоантител. Известно, что при аутоиммунных расстройствах системы крови имеет место образование необычных — неполных — антител. Детальное изучение природы аутоиммунных заболеваний показало в дальнейшем, что неполным антителам чаще всего принадлежит ведущее значение в патогенезе этого вида расстройств (Ю. И. Лорие и соавторы, 1956; А. С. Зверкова, 1957; Е. Н. Мосягина, 1958; Ж. Доссе, 1959).

В нашем исследовании интерес к аутоэритроцитарным антителам был обусловлен еще и тем, что, по данным Ю. Д. Балика (1959), у собак-реципиентов после перфузии им крови от облученных собак чаще всего наблюдалось подавление эритропоэза. Неполные антитела мы искали во всех порциях перфузата. Полные антитела определяли в сыворотке, взятой от собак перед перфузией. Наличие полных антител констатировали путем постановки обычной реакции гемагглютинации с сывороткой собак, полученной перед началом перфузии, в качестве антигена использовали аутоэритроциты собак. Неполные антитела определяли при помощи прямой пробы Кумбса. Испытывали аутоэритроциты из каждой порции перфузата. Реакцию ставили при комнатной температуре на стекле. Смешивали равные объемы 2% отмытых аутоэритроцитов и антиглобулиновой сыворотки (титр не менее 1:2000). В реакции использовали антиглобулиновую сыворотку, предварительно адсорбированную на холоду смесью эритроцитов необ-

лученных собак (3—4 собаки). Полные и неполные аутоантитела к эритроцитам в перфузате определяли у каждой собаки дважды: первый раз до воздействия, второй раз — на 3-и сутки после облучения. Мы не нашли ни в одном случае антиэритроцитарных аутоантител в перфузате у здоровых собак до облучения. У большинства собак их не было и на 3-и сутки после облучения. Только у одной собаки были найдены неполные антитела, полных антител типа агглютининов у нее так же не было обнаружено. Неполные антитела не были найдены в первых порциях перфузата, и наличие их было констатировано лишь на 35—45-й минуте перфузии. Интересно отметить, что неполные антитела к эритроцитам у этой собаки определялись в тех же порциях перфузата и в тот же отрезок времени в течение перфузии, когда и у этой собаки, а также и у всех других облученных животных повышалась лейколитическая активность перфузата.

Р. В. Петровым и Г. М. Львицыной (1962) было проведено динамическое наблюдение за появлением неполных аутоантител у обезьян, собак и морских свинок. Было показано, что они почти не обнаруживаются в ранние сроки после облучения, но появляются, как это было продемонстрировано в опытах на морских свинках, в конце 2-й и в начале 3-й недели после облучения. Об этом же свидетельствуют и работы А. А. Багдасарова, К. М. Дволайцкой-Барышевой, Ф. И. Болотниковой, М. П. Богоявленской и Ф. Э. Файнштейн (1958), которые обнаружили антилейкоцитарные антитела в отдаленный срок после воздействия только при хронической форме лучевой болезни. Вполне вероятно, что в ранние сроки после облучения прежде всего образуются антитела типа цитолитинов, подтверждением чего являются наши эксперименты по обнаружению цитолитинов в тканях облученного животного. Кроме того, появление аутоантител лейкоцитозиннов к лейкоцитам и аутоантител к эритроцитам у одной собаки в конце перфузии свидетельствуют о том, что аутоантитела вымываются из глубоких отделов тканей. Возможно, что обнаружение их и затруднено вследствие того, что антител нет в крови, а они находятся в ранние сроки после облучения в тканях в фиксированном или в свободном состоянии.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что передача токсического влияния при перфузии от облученного к необлученному партнеру прежде всего связана с

поступлением в необлученный организм аутоантител типа цитолизингов. Учитывая эти факты, можно связать появление изменений в кроветворной системе реципиента с действием аутоантител перфузата. Однако передача токсических продуктов от облученного организма к необлученному может быть связана и с непосредственным действием клеточных элементов. Ю. Д. Баликой (1959) было показано, что при перфузии конечности в костном мозгу облученного донора происходит уменьшение клеточных элементов. Автором было высказано предположение, что передача токсического эффекта реципиенту при применяемой

постановке опыта могла быть связана с усиленным выходом клеточных элементов крови и костного мозга в кровяное русло собаки-реципиента. С этой целью (Ю. Д. Баликой) проводилось детальное наблюдение за вымыванием клеточных элементов крови и костного

мозга из тканей собак-доноров. Исследования показали, что вымывание клеточных элементов происходит почти одинаково как при перфузии тканей облученных, так и необлученных собак. В течение первых 5 минут происходило быстрое уменьшение содержания в перфузате эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов. Затем интенсивность вымывания клеточных элементов ослабевала. Ретикулоциты не обнаруживались в мазках после 20 минут перфузии, тромбоциты — после 25—30 минут, лейкоциты — после 35—40 минут. Эритроцитов в конце перфузии было менее 500 000 в  $1 \text{ мм}^3$ . На рис. 14 приведены средние данные о динамике содержания эритроцитов в разных порциях перфузата облученных и необлученных собак. Из представленных данных видно, что вымывание эритроцитов из тканей облученных и необлученных собак происходит одинаково. Небольшое увеличение количества эритроцитов у облученных собак выявлялось на 10-й и

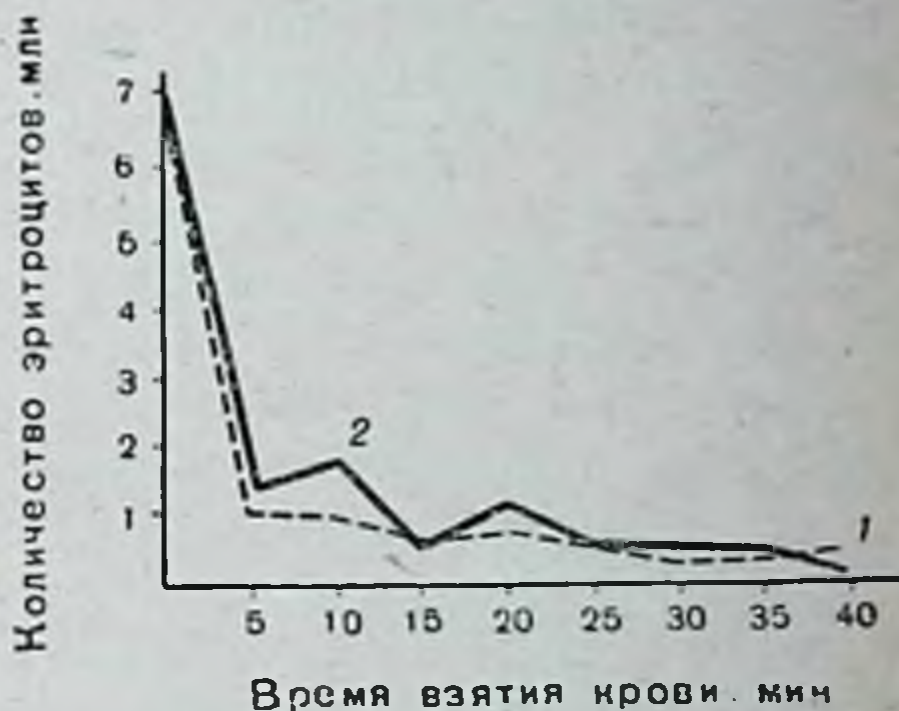


Рис. 14. Содержание эритроцитов (средние данные) в отдельных порциях перфузата.

1 — до облучения; 2 — на 3-и сутки после облучения.

20-й минуте перфузии. Однако это повышение оказалось статистически недостоверно.

Проведенное Ю. Д. Баликой изучение количества лейкоцитов в перфузате также не выявило каких-либо сдвигов лейкоцитарной формулы за счет перфузии и появления клеточных элементов донора.

Однако целиком исключить роль клеток крови в передаче токсического эффекта мы не могли. Полученные Ю. Д. Баликой данные свидетельствовали о том, что при перфузии необлученным животным крови от облученных у них значительно подавляется эритропоэз. В то же время аутоантитела к эритроцитам нами почти не определялись. Представлялось возможным детальнее изучить причины нарушения костномозгового кроветворения у необлученных реципиентов и с этой целью прежде всего определить биологические свойства костного мозга донора. В опытах Г. М. Львицкой и Ю. Д. Балики (1961) биологические свойства костного мозга определялись путем выявления различий в антигенном строении костного мозга, взятого от одних и тех же собак до и на 3-и сутки после облучения. Изучен костный мозг от 4 собак. Костный мозг получали при помощи пункции бедренной кости. До использования костномозговую ткань сохраняли в замороженном состоянии. Изучение антигенных свойств костного мозга проводилось на 58 морских свинках по методу Л. А. Зильбера активной анафилаксии с десенсибилизацией. Морских свинок сенсibilizировали подкожно костным мозгом облученных собак. Наличие состояния сенсibilизации определялось через 21 день после первого введения антигена путем инъекции в вену костного мозга от этих же облученных собак. Оказалось, что десенсибилизирующее введение костного мозга от этой же необлученной собаки не вызывает полного снятия состояния повышенной чувствительности. В ответ на разрешающее введение суспензии костного мозга от этих же облученных собак морские свинки реагировали сильной анафилактоидной реакцией, что указывает на появление в облученном костном мозгу каких-то новых антигенных компонентов. Изучение клеточного состава костного мозга, проведенное Ю. Д. Баликой, показало, что на 3-и сутки после облучения костный мозг собак еще богат клеточными элементами. При этом в миелограммах отмечены уменьшение количества миелоидных элементов и увеличение эритроидных. Намечаются неко-

торые морфологические изменения в клетках. По-видимому, изменение антигенных свойств костномозговой ткани у облученных собак связано, с одной стороны, с описанными изменениями в миелограмме, с другой стороны, очевидно, имеют место изменения в антигенных свойствах белковых веществ облученных клеток костного мозга.

Таким образом, при перфузии тканей облученного организма в организм реципиента поступают не только анти-тканевые антитела, способные оказывать цитотоксическое действие, но и клетки, содержащие измененные антигены, которые могут вызывать у реципиента образование антител. Однако для их образования необходим значительный промежуток времени, а сроки развития патологических явлений в организме реципиента скорее указывают на цитотоксическое влияние уже готовых анти-тканевых антител, поступающих из облученного организма с перфузионной жидкостью. С целью изучения свойств этих антител нами произведено выделение гамма-глобулиновой фракции из перфузата и определение его биологического действия на клетки в опытах *in vitro* и на целый организм необлученного реципиента.

## **2. Изучение биологических свойств препарата гамма-глобулина, полученного из перфузата тканей облученных собак**

Изучение свойств белков сывороток облученных животных, проведенное путем иммуноэлектрофоретического (С. С. Василейский, Т. А. Федорова, Е. М. Беляева, 1959) и полярографического (Л. М. Буриана, В. Павлу, 1960) анализа, показало наличие у них выраженных различий по сравнению с аналогичными фракциями белков необлученных организмов. Испытания антигенных свойств и биологической активности этих белков не проводилось, за исключением работы А. Т. Кравченко и В. И. Фофанова (1961), установивших защитное «иммунизирующее» действие глобулиновой фракции сыворотки облученных свинок по отношению к действию облучения. В связи с этим мы провели ряд исследований по изучению особенностей глобулиновой фракции, выделенной из перфузата тканей облученных собак. Исследования проводились по двум направлениям: определение антигенных свойств глобулина и изучение его биологической активности.



*Характеристика антигенных особенностей  
глобулиновой фракции перфузата тканей  
облученных и необлученных собак*

Глобулиновая фракция выделялась Г. М. Львицкой и Ю. Д. Балкой (1961, 1965) из всего объема полученного перфузата высаливанием сернокислым аммонием при 50% насыщения раствора, так как необходимо было выделить из перфузата не только гамма-, но и бета-глобулины, поскольку в бета-глобулиновой фракции, по данным многих авторов (Ю. И. Лорие, 1958; Ж. Доссе, 1959, и др.), могут находиться неполные антитела. Выделение глобулиновой фракции осуществлялось на центрифуге-рефрижераторе при 4500—5000 об/мин и температуре 4° с последующим троекратным отмыванием и диализом полученного осадка. Сушка глобулина производилась методом холодного выпаривания. Электрофоретический анализ, проведенный В. Ф. Сосовой, показал, что полученный протеин по спектру распределения находится в основном в гамма-глобулиновой фракции.

Определение антигенных свойств глобулиновой фракции перфузата тканей собак проводилось авторами по трем методам: 1) на модели реакции анафилактики с десенсибилизацией на морских свинках по методу Л. А. Зильбера (1949); 2) воспроизведением местной анафилактики на кроликах — феномена Артюса — Сахарова; 3) регистрацией образования антител к глобулину по реакции связывания комплемента при введении глобулиновой фракции здоровым собакам.

Метод анафилактики с десенсибилизацией, предложенный Л. А. Зильбером, широко применяется отечественными учеными для изучения антигенного строения тканей здоровых и облученных животных. При помощи этого метода установлены тонкие различия в строении отдельных клеточных фракций в митохондриях, микросомах, в ядерных нуклеопротеидах у облученных и необлученных животных (Р. В. Петров, Л. И. Ильина, 1956). Чувствительность метода анафилактики с десенсибилизацией настолько велика, что позволила Л. А. Зильберу, А. М. Гардашьяну и З. А. Авенировой (1960) установить различие в антигенной структуре нормальных и иммунных глобулинов, сыворотки одного и того же животного. В опытах по анафилактике с десенсибилизацией Г. М. Львицкой и Ю. Д. Бали-

ки (1962) были использованы 53 морские свинки. Проверены препараты глобулина от 4 собак. Для того чтобы выявить появление новых антигенных качеств или, наоборот, потерю их, 27 морских свинок были сенсибилизированы глобулиновой фракцией перфузата облученных собак (ГПО), а 26 морских свинок — глобулиновой фракцией от этих же собак, полученной до облучения (ГПН). Наличие состояния сенсибилизации определяли через 21 день путем внутривенного введения глобулина, который применялся для сенсибилизации. В ответ на разрешающее введение глобулина животные всегда реагировали сильной анафилактической реакцией. Для сравнения антигенного строения ГПО и ГПН морских свинок десенсибилизировали до полного исчезновения положительных реакций. Морских свинок, сенсибилизированных ГПН, десенсибилизировали ГПО и, наоборот, морских свинок, сенсибилизированных ГПО, десенсибилизировали путем введения ГПН. Десенсибилизацию проводили в течение одного дня 2—3 раза до полного исчезновения положительных реакций. После того как морские свинки были полностью десенсибилизированы, им производили разрешающее введение гамма-глобулина от той собаки, глобулин от которой ранее применялся для сенсибилизации. Промежутки между инъекциями составляли  $1\frac{1}{2}$ —2 часа.

Оказалось, что глобулиновая фракция перфузата необлученных собак содержит больше антигенных комплексов, чем глобулиновая фракция перфузата после облучения. Это выражалось в том, что у морских свинок сенсибилизированных ГПО, можно было добиться полной десенсибилизации введением ГПН, в отличие от опытов с сенсибилизацией свинок костным мозгом от необлученных собак. У свинок, сенсибилизированных ГПН, не удалось получить десенсибилизацию при введении им ГПО.

Для более полной характеристики антигенных свойств исследуемых фракций глобулина ГПО (глобулин из перфузата облученных собак) и ГПН (глобулин из перфузата необлученных собак) представлялось возможным сравнить их сенсибилизирующие свойства с использованием и других моделей. Удобной в этом отношении оказалась модель местной анафилаксии (феномен Артюса — Сахарова). Как известно, феномен Артюса характеризуется местными изменениями в ответ на многократное подкожное введение полноценного белкового антигена.

Вполне естественно, что использование белков, утративших в какой-либо степени свои антигенные комплексы, может сказаться на скорости и интенсивности проявления феномена Артюса. Применение таких белков, особенно в небольших концентрациях, вызывает замедленное появление и менее выраженную аллергическую реакцию. В этом отношении интересна работа К. И. Котковой (1957). Искусственно изменяя белки сыворотки различными методами — нагреванием, обработкой формальдегида и другими способами, — автор при испытании этих препаратов наблюдал уменьшение их сенсибилизирующей способности, выражавшееся в том, что они медленнее, чем необработанная нативная сыворотка, вызывали возникновение феномена Артюса — Сахарова.

В опытах Г. М. Львицыной изучалась скорость появления феномена Артюса при сенсибилизации ГПО и ГПН.

Т а б л и ц а 4

Появление феномена Артюса у кроликов после введения им глобулиновой фракции, выделенной от необлученных (ГПН) и облученных (ГПО) собак

Использованный глобулин	№ собаки	Количество глобулина на 1 инъекцию, мг	№ кролика	Интенсивность реакции после следующего числа инъекций глобулина										
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
От необлученных собак (ГПН)	219	5	1	0	0	0	+	++						
	442	5	2	0	0	0	+++	+++						
	489	5	3	0	0	0	+++	+++						
	219	1	4	0	0	0	0	0	0	0	+	++		
	442	1	5	0	0	0	0	0	0	+	+++			
	489	1	6	0	0	0	0	0	0	+	+++			
От облученных собак (ГПО)	219	5	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	
	442	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	
	489	5	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	219	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	442	1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	489	1	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

П р и м е ч а н и е. 0 — отсутствие реакции на месте введения глобулина; + слабовыраженный инфильтрат (размер 0,5×0,5 см); ++ инфильтрат и гиперемия (0,5×0,5 см); +++ инфильтрат, гиперемия >1×1 см и точечный некроз в центре.

В опытах использовано 12 кроликов-самцов весом 2,5—3 кг. Препараты глобулина вводили в одно и то же место подкожно с интервалом 5 дней. Были испытаны 2 дозы глобулина: 5 и 1 мг, взятые от одних и тех же собак до и после облучения. В опытах учитывали скорость появления и интенсивность местной реакции. Положительная реакция заключалась в появлении на месте введения препаратов инфильтрата, гиперемии и иногда небольшого некроза в случае введения 5 мг глобулина от необлученных собак. В табл. 4 приведены данные о скорости появления феномена Артюса у кроликов после введения им ГПО и ГПН.

Из представленных в табл. 4 данных видно, что время возникновения феномена Артюса у кроликов зависело от качественных особенностей ГПО и ГПН, а также и от дозы вводимого протеина. Оказалось, что применение большой дозы глобулина (5 мг ГПН) способствовало более быстрому возникновению реакции. Как видно из табл. 4, в ответ на введение 5 мг ГПН положительная реакция появлялась уже на 4-ю инъекцию, в то время как инъекция 1 мг ГПН вызывала кожную аллергическую реакцию только на десятое введение. У кроликов, получивших ГПО, феномен Артюса развивался значительно медленнее, причем появление реакции находилось в прямой зависимости от величины дозы глобулина. Так, при введении ГПО в дозе 5 мг у 2 из 3 кроликов появилась положительная реакция, однако она возникла только после 10-й инъекции глобулина (ГПО). Введение же 1 мг ГПО вообще ни в одном случае не вызывало появления феномена Артюса — Сахарова. Представленные данные показывают, что глобулиновая фракция, выделенная из перфузата тканей облученных собак, обладает меньшей сенсбилизирующей способностью, чем глобулины от этих же необлученных собак.

Таким образом, с помощью опытов по воспроизведению общей анафилаксии с десенсбилизацией, а также местной анафилаксии нам удалось установить снижение сенсбилизирующей способности у глобулиновой фракции перфузата облученных собак. Кроме изучения антигенного строения ГПО по анафилактическим реакциям, представляло интерес сопоставить эти изменения в антигенности с возможностью образования антител к глобулину при введении его тому же виду животных. Шесть однопометных

собак были однократно внутривенно иммунизированы глобулиновой фракцией перфузата, глобулин вводили по расчету 16 мг/кг. Три собаки были иммунизированы ГПН, три другие — ГПО от тех же собак. Антитела к глобулину определяли по реакции связывания компонента, начальное разведение сыворотки собак, используемое в реакции, — 1 : 10. Обследование животных проводили 1 раз в неделю на протяжении 2 месяцев после начала иммунизации. В качестве антигена в реакции использовали глобулины (ГПО и ГПН), растворенные ex tempore в физиологическом растворе. Рабочая доза антигена (глобулина) в реакции связывания компонента составляла 0,004 мг/мл.

Таблица 5

Образование антител, регистрируемых по РСК, у собак при иммунизации их глобулиновой фракцией, выделенной от необлученных и этих же собак после облучения

Сроки постановки РСК (в неделях) после иммунизации	Постановка РСК после иммунизации собак ГПН				Постановка РСК после иммунизации собак ГПО			
	всего реакций	число положительных реакций	индивидуальные титры антител	величина средних титров антител	всего реакций	число положительных реакций	индивидуальные титры антител	величина средних титров антител
2	3	0	0	0	3	3	1:320; 1:160; 1:320	1:270
3	3	1	1:20; 0; 0	1:7	3	3	1:320; 1:320; 1:640	1:420
4	3	0	0	0	3	3	1:1280; 1:640; 1:320	1:740
5	3	0	0	0	3	3	1:320; 1:160; 1:160	1:210
6	3	0	0	0	3	3	1:80; 1:80; 1:80	1:80
7	3	0	0	0	3	3	1:20; 1:10; 1:5	1:11

Примечания. 1. Начальное разведение сыворотки, использованное в реакции, равнялось разведению 1:5.

2. опыты поставлены на 6 собаках, из которых 3 введён ГПН, 3 другим — ГПО.

Из данных, представленных в табл. 5, видно, что у животных на введение ГПН антитела, как правило, не вырабатывались. После же введения ГПО мы констатировали у собак появление комплементсвязывающих антител. Ан-

титела к ГПО в сыворотке собак обнаруживались со 2-й по 6-ю неделю после иммунизации, затем на 7-й неделе титр их снижался практически до нулевых показателей. Максимальные титры комплементсвязывающих антител выявлялись на 4-й неделе после иммунизации, в это время у всех 3 собак титр антител был равен разведению сыворотки 1:740. Для выяснения специфичности антител, образующихся к ГПО, были поставлены перекрестные опыты с использованием в качестве антигенов глобулинов от различных собак. С этой целью с сывороткой от одной собаки, например иммунизированной ГПО, ставились опыты не только с этим же антигеном, но и с ГПН от этой же собаки и ГПО, полученным от других облученных собак. Установлено, что комплементсвязывающие антитела, возникшие при иммунизации собаки ГПО, реагируют не только с этим глобулином, но и с ГПО от других собак, но не с ГПН. Эти эксперименты показывают, что антитела, возникшие при иммунизации ГПО, специфичны для всех глобулинов от облученных собак, но в то же время отличаются от ГПН для тех же самых собак. Перекрестные реакции, поставленные с сывороткой от собак, иммунизированных ГПО, ни в одном случае не давали положительных реакций с ГПН, даже выделенным от тех же самых собак.

Представленные материалы свидетельствуют о том, что глобулиновая фракция при облучении собак претерпевает значительные изменения. Эти изменения настолько существенны, что введение глобулиновой фракции от облученных собак тому же виду животных сопровождается выработкой к ним антител, что указывает на изменение изоантигенности белковых веществ при облучении.

Проведенное изучение антигенного строения глобулиновой фракции перфузата тканей с помощью трех указанных тестов выявило различия в антигенном строении ГПО и ГПН. По реакции анафилаксии с десенсибилизацией и воспроизведением местной анафилаксии (феномен Артюса—Сахарова) показано упрощение антигенной структуры в строении глобулиновой фракции из перфузата тканей облученных собак. Наблюдаемое снижение антигенности ГПО может зависеть от тонких структурных изменений, наступающих в белках после облучения и возможно с утратой каких-то компонентов. Так, например, в работе В. П. Моисеевой (1960) при проведении хроматографии

глобулинов сыворотки показано, что после облучения происходят изменения в N-концевых группах глобулинов. А. В. Чудновских и В. М. Родионов (1963) при топком биохимическом анализе строения белков сыворотки крови (метод отпечатков) у облученных и у необлученных собак показали отсутствие в глобулине сыворотки от облученных животных трех пептидов.

*Исследование биологической активности глобулинов от облученных и необлученных собак в опытах на здоровых собаках*

Кроме изучения антигенных свойств выделенного из перфузата глобулина, Г. М. Львицына с Ю. Д. Балкой (1963) попытались оценить его биологические свойства по тому эффекту, который вызывается введением глобулиновой фракции от облученных собак здоровым животным того же вида. У животных оценивали общее состояние, определялся состав периферической крови и кроветворение в костном мозгу. Кроме того, учитывая, что в патогенезе лучевого заболевания большое место принадлежит иммунным механизмам, проводили детальное изучение состояния факторов естественного иммунитета и определяли интенсивность антителообразования после прививки.

Опыт был поставлен на 12 собаках, из которых 6 являлись однопаметными, 6 других подбирали по весу, полу и показателям периферической крови. Испытано 6 пар препаратов глобулинов, выделенных от одного животного до и после облучения. Глобулиновую фракцию вводили внутривенно из расчета 16 мг/кг. Как правило, этот раствор вводили очень медленно — в течение 15 минут, чтобы не вызвать у животных каких-либо анафилактических реакций. Время введения, как правило, составляло не менее 15 минут. Глобулиновую фракцию растворяли физиологическим раствором в объеме не менее 40 мл непосредственно перед опытом. Вскоре после введения гамма-глобулина у 11 из 12 собак отмечалась определенная реакция. Она заключалась в побледнении слизистых оболочек, вялости, небольшой одышке, иногда рвоте. Только у одной собаки на введение ГПН никакой реакции не было. Описанная реакция была кратковременной, и на следующий день, как правило, общее состояние собак было хорошим. У собак, получивших ГПО, кроме указанных симптомов, тем-

температура повышалась до  $40^{\circ}$  на 1-е, 2-е, 6-е и 7-е сутки, появлялся понос, гнойлись глаза.

После введения глобулина в течение первых 3 часов развивалась лейкопения. К 6-му часу содержание лейкоцитов равнялось исходному, а через сутки возрастало до 210% от первоначального. При этом на введение ГПО лейкоцитоз был меньшим (170%), чем на введение ГПН (210%). К 3-м суткам количество лейкоцитов возвращалось к исходному уровню и в дальнейшем существенно не менялось. При подсчете лейкоцитарной формулы отмечено увеличение абсолютного числа эозинофилов у 5 из 6 животных, которые получили ГПО. Содержание эозинофилов повышалось с 5-х суток опыта в 2—3 раза по сравнению с их количеством до начала эксперимента. При введении ГПН только у одной из 6 собак происходило увеличение числа эозинофилов. В остальных случаях наблюдалось их снижение по сравнению с исходными данными (рис. 15). Введение гамма-глобулина вызвало и в опытной, и в контрольной группе собак снижение числа тромбоцитов к 1-м суткам опыта. Количество тромбоцитов изменялось у 4 из 6 собак в каждой группе. У остальных животных данный показатель оставался на исходном уровне или, наоборот, был выше его. В дальнейшем число кровяных пластинок постепенно восстанавливалось. При этом восстановление шло более медленно у собак, получивших ГПО.

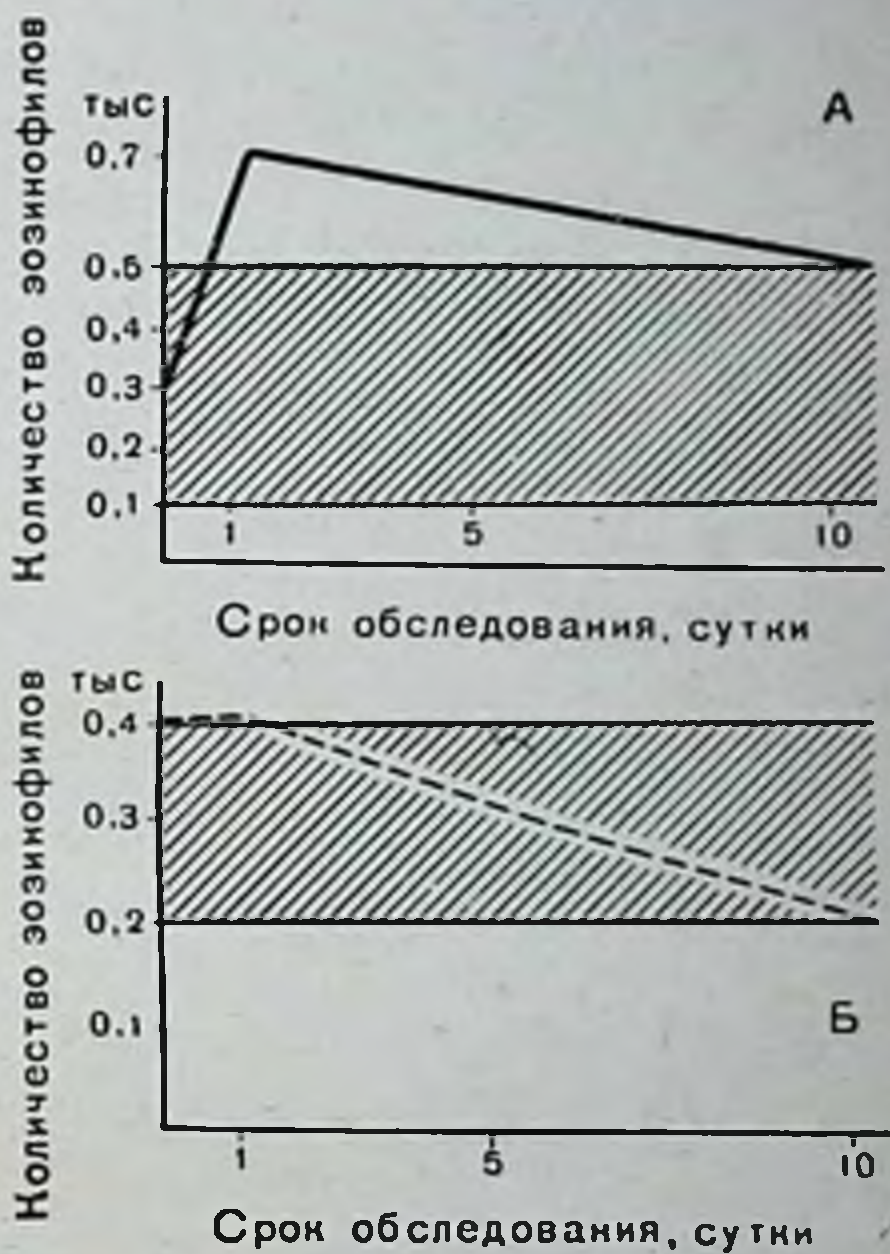


Рис. 15. Содержание абсолютного числа эозинофилов (средние данные) у 2 здоровых собак после введения им глобулиновой фракции. Заштрихованная полоса показывает пределы колебаний до введения. А — собака № 890, получила введение ГПО; Б — собака № 551, получила введение ГПН.



На рис. 16 представлены средние данные содержания тромбоцитов у двух групп собак. Определенные нарушения были найдены при подсчете миелограмм костномозговых пунктатов у этих же собак. Костный мозг исследовали у 3 собак после введения глобулиновой фракции от необлученных собак и у 3 после введения им глобулина, полученного от тех же самых собак, но после облучения. Оказалось, что характер изменения миелограмм был различным, в зависимости от введения ГПО и ГПН, но одинаковый у всех собак внутри каждой группы. После введения ГПН у собак имелись некоторые изменения в миелограмме, но они были скоропроходящими или незначительными и существенно не отличались от исходных показателей. У животных, получивших ГПО, имело место существенное нарушение кроветворения в костном мозгу (рис. 17). Как видно из представленных данных, у этих животных уменьшалось содержание клеток ранних генераций, молодых форм и общего числа эритробластов. Временно замедлялись регенерационные процессы (индекс регенерации) в костном мозгу. О состоянии иммунологической реактивности мы судили по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов

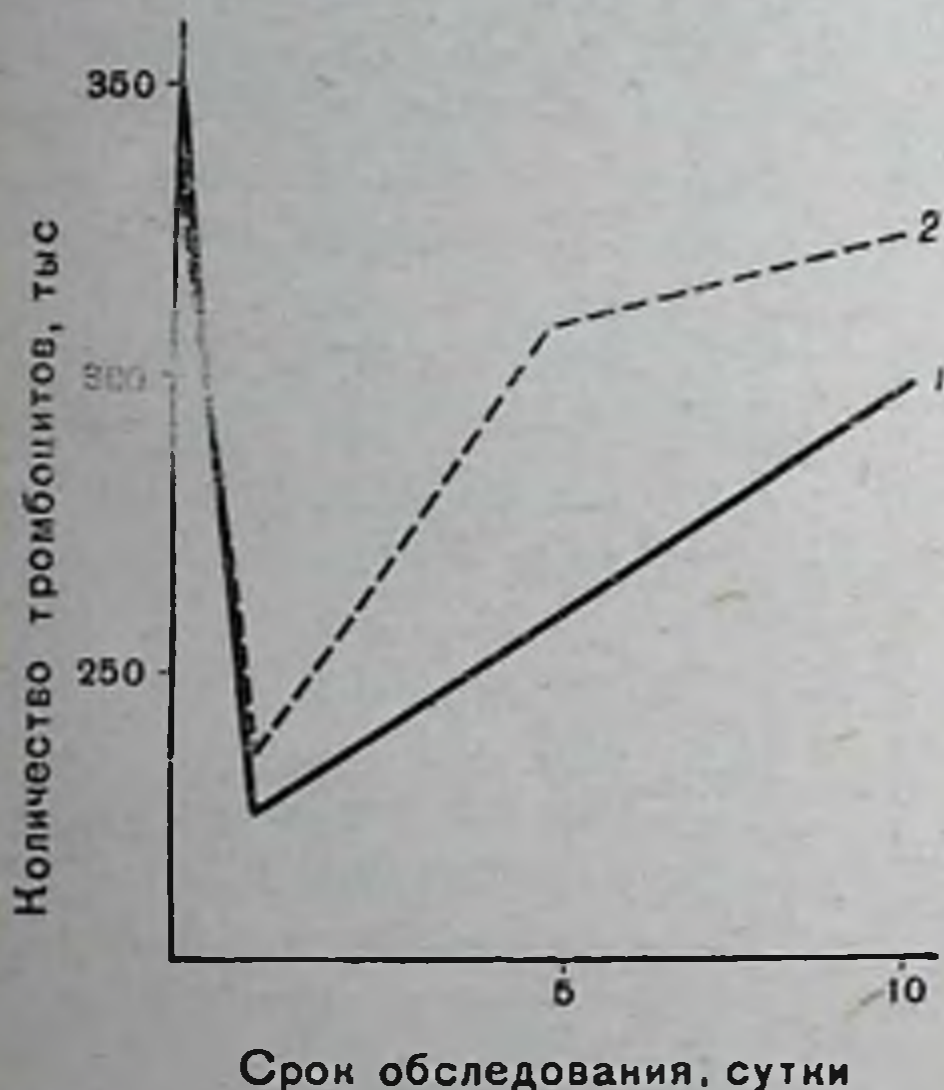


Рис. 16. Изменение содержания тромбоцитов (средние данные) у здоровых собак после введения глобулиновой фракции. 1 — после введения ГПО; 2 — после введения ГПН.

крови, бактерицидным свойствам кожных покровов и по способности продуцировать антитела.

Определение фагоцитарной активности нейтрофилов крови по отношению к живой культуре *Staphylococcus albus* штамм «Лепин» проводили общепринятым методом в модификации Алексеевой (1959). Интенсивность фагоцитарного процесса оценивали по специальным показате-

лям. При этом вычисляли процент фагоцитирующих нейтрофилов на 100 подсчитанных клеток и фагоцитарный индекс, характеризующий среднее количество кок-

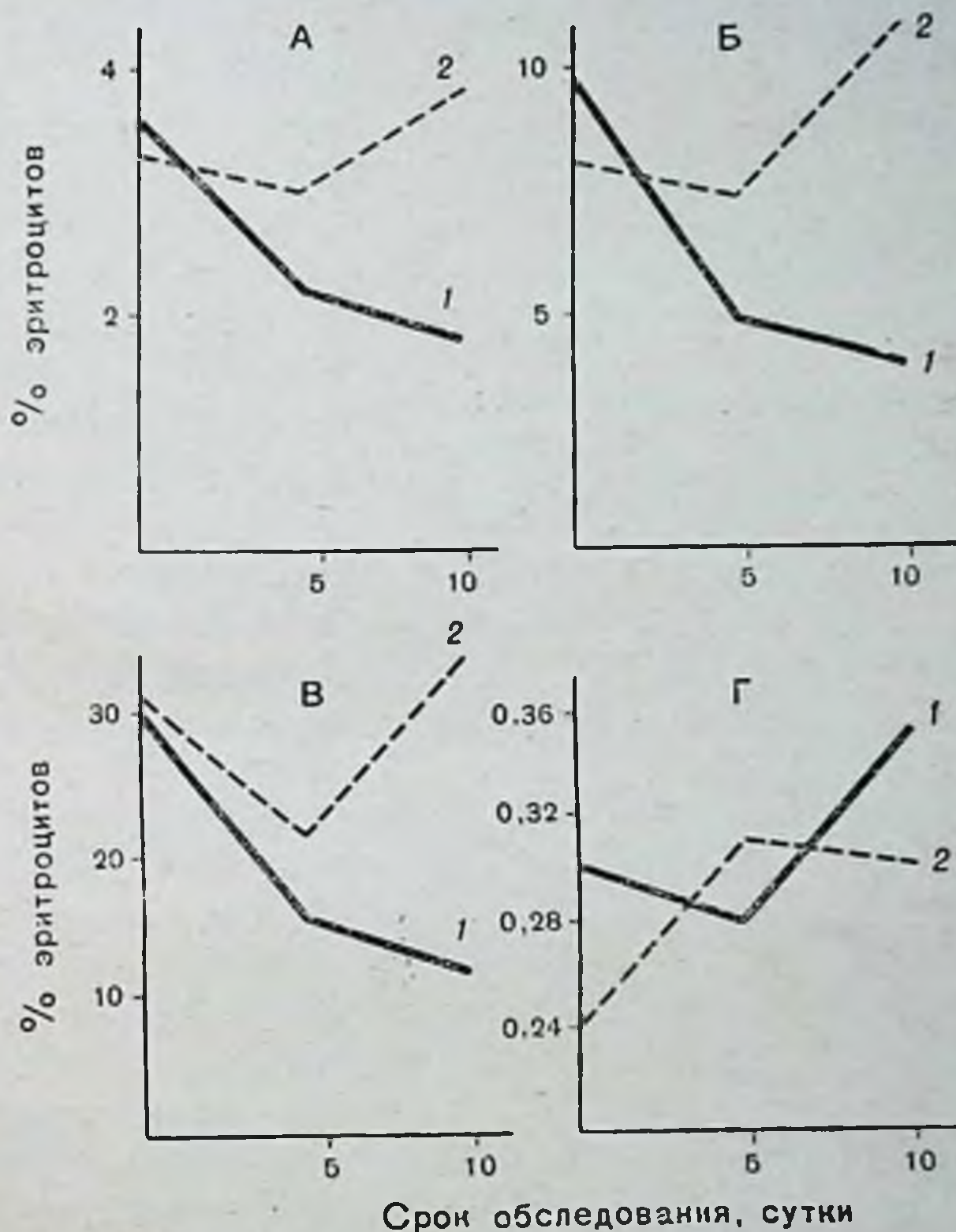


Рис. 17. Состояние эритропоза у собак после введения глобулиновой фракции.

А — количество клеток ранних генераций; Б — молодые формы эритроцитов; В — общее количество всех эритроидных элементов; Г — индекс регенерации. 1 — после введения ГПО; 2 — после введения ГЩ.

ков, фагоцитированных одним нейтрофилом. Бактерицидные свойства кожи исследовали методом Клемпарской (1959). Отпечатки брали с кожи боковых поверхностей туловища собак.

Продукцию антител определяли на основании измерения титров антител в сыворотке после иммунизации собак вакциной из В. Breslau. Сразу после введе-

ния ГПО и ГПН отмечалась активация фагоцитоза. Более сильной она была на введение ГПН (рис. 18). К 3-м суткам фагоцитарная активность возвращалась к исходному уровню у собак, которым был введен ГПН, и была ниже исходного фона у собак после введения ГПО. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов. Сравнение величин фагоцитарной активности (по проценту активных фагоцитов) у двух групп собак позволило установить значительное различие на 5 и 10-е сутки после введения глобулина ( $t > 3$  и  $p > 95\%$ ).



Рис. 18. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов крови (процент активных фагоцитов) у собак после введения глобулиновой фракции.

1 — после введения ГПО; 2 — после введения ГПН.



Рис. 19. Изменение индекса бактерицидности кожи у здоровых собак после введения глобулиновой фракции.

1 — после введения ГПО; 2 — после введения ГПН.

бактерицидности кожи в течение первого часа после введения глобулина снижался на 80% по сравнению с исходными величинами. В то время как у собак после введения ГПН это снижение было не более чем на 20%, после чего бактерицидность кожи нормализовалась. Введение ГПО вызывало длительное снижение изучаемого показателя, особенно на 7-е и 21-е сутки. На 12-е сутки после введе-

ния глобулиновой фракции в период нормализации всех показателей 12 собак были иммунизированы минимальной иммунизирующей дозой вакцины В. Breslau. Вакцину вводили подкожно в дозе 50 млн. микробных тел. На рис. 20 представлены средние данные по образованию антител у собак обеих групп. Отчетливо видна разница в средних титрах антител у собак, получивших ГПО и ГПН.



Рис. 20. Продукция антител у здоровых собак после введения глобулиновой фракции.

1 — от облученных собак; 2 — от необлученных собак.

У собак, которым был введен ГПО, титры антител были значительно снижены, причем это снижение отмечалось на протяжении всего срока наблюдения (50 дней после иммунизации).

Все отмеченные изменения в состоянии реактивности организма реципиентов напоминают нарушения, которые наблюдаются при лучевой болезни. При введении ГПО и ГПН собак внутривенно кроликам в дозе 16 мг/кг Г. М. Львицына и Ю. Д. Балика (1965) наблюдали статистически достоверное уменьшение количества эритроцитов от введения препарата, полученного от облученных собак.

### *Лейколитическая активность глобулиновой фракции перфузата (опыты in vitro)*

Помимо определения биологического действия глобулиновой фракции на здоровых животных, представляло интерес оценить токсичность этого препарата и в опытах in

vitro по способности лизировать лейкоциты здоровых собак (Н. Н. Клемпарская, 1957).

Г. М. Львицкой проверены глобулины от 5 собак, которые выделялись из перфузата до и после облучения собак. Испытано действие различных доз каждого глобулина (1; 2; 2.5 и 10 мг/мл). Поставлено свыше 50 опытов. В каждом опыте проводилось сравнение лейколитического действия глобулина, выделенного от одной и той же собаки до и после облучения, а также учитывалась цитолитическая способность плазмы здоровых собак. Кроме того, в качестве контрольных показателей определялась устойчивость лейкоцитов при нахождении их в физиологическом растворе (в течение 1 часа). Исследование лейколитической активности плазмы здоровых собак и в физиологическом растворе показало, что, как правило, процент лизиса клеток (лейкоцитов) при контакте с этими растворами составлял не более 8—10%. Невысокой лейколитической способностью обладал также глобулин, полученный из перфузата тканей необлученных собак. Глобулиновая фракция, выделенная от некоторых необлученных животных, не лизировала лейкоциты собак. Применение же самых больших доз из испытанных концентраций (10 мг на 1 мл) этих глобулинов вызывало, по средним данным, лизис не более 17—18% лейкоцитов. В отличие от нормального глобулина гамма-глобулин, выделенный от тех же самых животных после их облучения, обладал высокой лейколитической активностью. Повышение лейколитической активности мы наблюдали более чем в 60% случаев. На рис. 21 представлены средние данные по лейколитической способности 5 серий испытанных глобулинов. Видно, что в среднем лейколитическая активность глобулиновой фракции, полученная от облученных собак, повышалась в 2 раза по сравнению с исходными показателями. Различие данных статистически достоверно.

Обработка данных проведена по критерию  $x$  ( $x=8,82$ ; достоверность 99%). Нужно сказать, что не все серии глобулинов от облученных собак обладали равнозначной лейколитической активностью. У некоторых серий глобулинов лейколитическая активность повышалась на 20—30% по сравнению с исходными величинами, однако в большинстве случаев лейколитическая способность повышалась на 50—60%, а в некоторых опытах — почти на 100%.

На рис. 22 представлены результаты 3 опытов по сопоставлению лейколитической активности глобулиновых фракций от необлученных и этих же самых собак после облучения. Результаты этих экспериментов показали, что примененные различные концентрации глобулина от 2,5 до 10 мг/мл часто вызывают почти равнозначный цитолитический эффект. По-видимому, каждая из использован-



Рис. 21. 1 — литическая активность 2,5—10 мг/мл глобулиновой фракции облученных собак; 2 — необлученных по отношению к лейкоцитам здоровых собак (средние данные); 3 — лизис лейкоцитов здоровой собаки с физиологическим раствором; 4 — лизис лейкоцитов здоровой собаки с плазмой дозора лейкоцитов.

ных навесок была настолько велика, что вызывала максимальное растворение лейкоцитов.

Сравнивая цитолитический эффект глобулиновой фракции и нативного перфузата, полученного от облученных собак, следует отметить их одинаковую выраженность, т. е. степень лизиса от воздействия обеих видов препаратов равнялась одним и тем же величинам. Это отчетливо видно из данных рис. 23, характеризующих лейколитическую способность перфузата и глобулиновой фракции облученной собаки. Как видно из рис. 23, лейколитический эффект глобулиновой фракции был даже несколько выше цитолитической способности перфузата, из которого была получена эта глобулиновая фракция.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлена роль белкового компонента перфузата тканей облученных животных в обеспечении токениче-

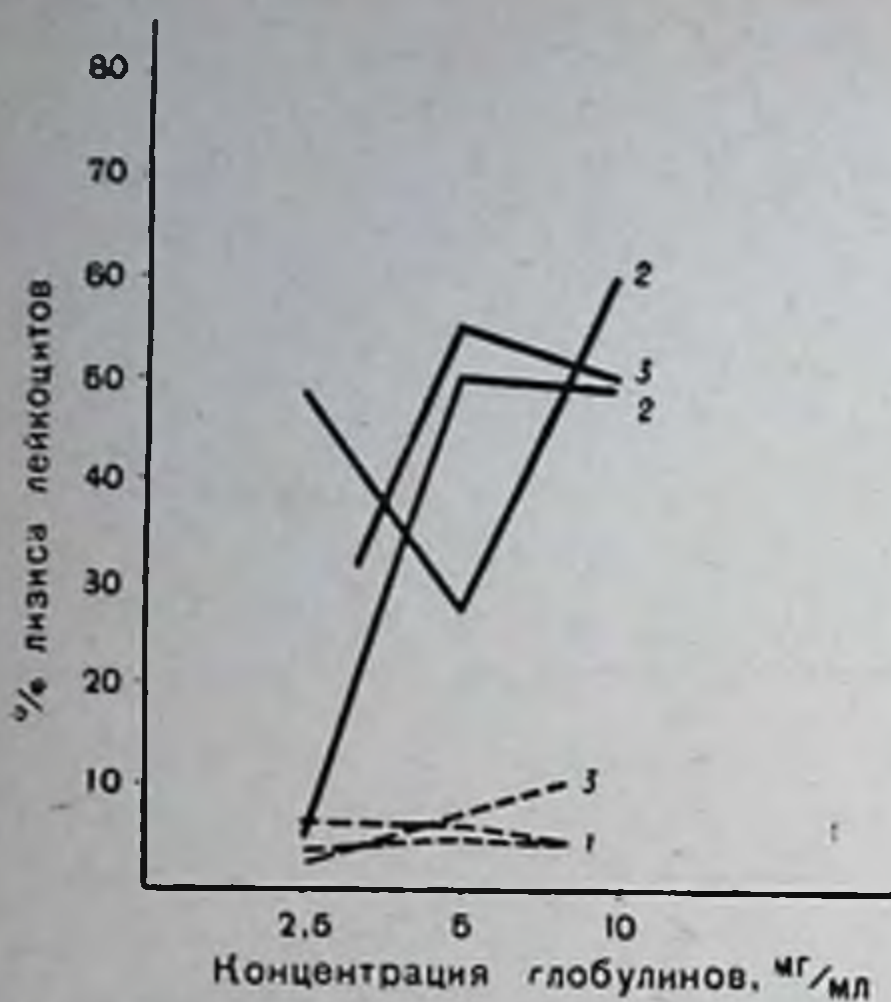


Рис. 22. Индивидуальные данные по лейколитической активности глобулиновой фракции в концентрации 2,5—10 мг/мл, выделенной от 3 собак до (пунктирные кривые) и после (сплошные кривые) облучения, по отношению к лейкоцитам здоровых собак.

1 — глобулин от собаки № 219;  
2 — глобулин от собаки Стрелки;  
3 — глобулин от собаки № 489.

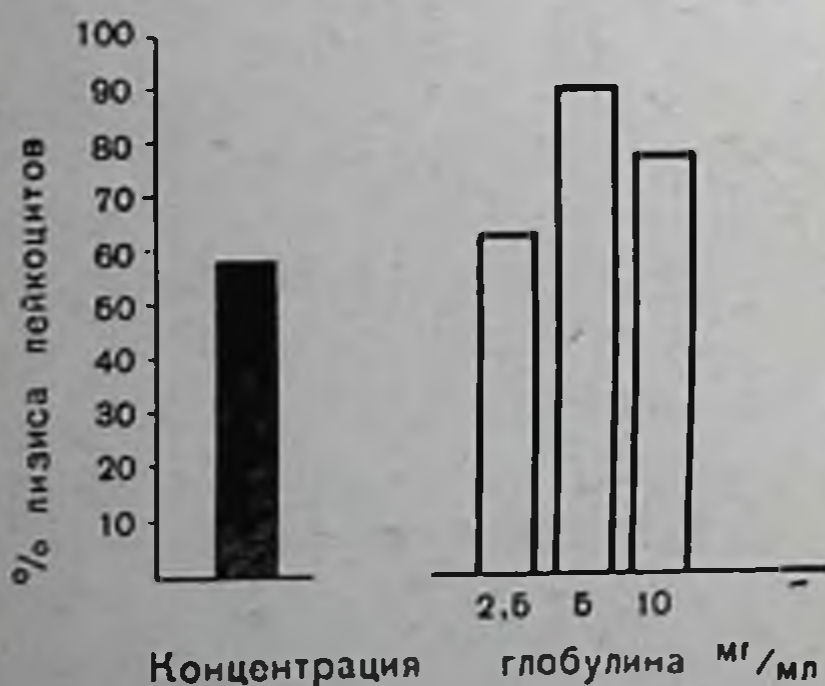


Рис. 23. Сравнение лейколитического эффекта перфузата и полученного от него глобулина от облученной собаки № 489.

Темный столбик — лейколитический эффект перфузата, светлые — лейколитический эффект глобулина.

ского эффекта при облучении. Основываясь на том, что реализация токсического влияния происходит по иммунологическим закономерностям, мы обратили внимание при изучении токсемии на глобулиновую фракцию перфузата тканей, так как именно эта фракция содержит основную массу антител. Детальное исследование глобулиновой фракции, выделенной из перфузата тканей облученных животных, показало, что биологическая активность ее значительно отличается от свойств глобулиновой фракции этого же животного, полученной до облучения. Установлено, что глобулиновая фракция от облученных собак способна вызывать серьезные нарушения в деятельности ряда органов и систем собак-реципиентов, напоминающие симптомокомплекс, характерный для лучевой реакции: диспептические явления (тошноту, понос) и повышение температуры, отмечено угнетение гемопоэза и снижение иммунобиологической реактивности. В опытах *in vitro* было показано, что глобулиновая фракция от облученных собак после облучения лейколитическая активность повыша-

лась в 10 раз по сравнению с цитолитической способностью глобулиновой фракцией от этих же необлученных собак.

Прямым доказательством того, что основным субстратом, вызывающим патологические изменения при инъекции здоровым животным (собакам) глобулиновой фракции от облученных собак, является антитела, может быть учет времени появления этих нарушений. Действительно, глобулиновая фракция, введенная здоровым животным, вызывает у них изменения непосредственно после инъекции и на протяжении 1-й недели после введения. Антимитотическое действие гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови облученных животных наблюдали Р. А. Maurice и А. Jeahrepaud (1965).

Если бы патологические признаки выявлялись только в более поздний срок — на 10—14-е сутки после введения протенна, — то это свидетельствовало бы о том, что основным токсемическим субстратом вводимого белка являются аутоантигены, вызывающие активное образование аутоантител у реципиента. Однако представленный нами экспериментальный материал не позволяет нам целиком исключить участие и аутоантигенов тканей в реализации токсемического влияния в более поздние сроки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алмазов В. А. Проблема лейкозов и иммунологии. Л., 1960, стр. 273.
- Багдасаров А. А., Дволайцкая - Барышева К. М., Болотникова Ф. И., Богоявленская М. П., Файштейн Ф. Э. Пробл. гематол. и перелств. крови, 1958, 4, 10.
- Балика Ю. Д. К вопросу о роли тканей в развитии токсемии у облученных собак. Автореф. дисс. канд. М., 1959.
- Балика Ю. Д., Львицына Г. М. Радиобиология. 1963, 3, 1, 59.
- Балика Ю. Д., Львицына Г. М. Радиобиология, 1963, 3, 4, 529.
- Беневоленский В. Н. Первичные процессы лучевого поражения. М., 1957, стр. 105.
- Булдаков Л. А., Лебединский А. В., Петрова А. С. Радиобиология, 1961, 6, 851.
- Буряна Л. М., Павлу В. Биохимия, 1960, 25, 4, 593.
- Василейский С. С., Федорова Т. А., Беляева Е. М. Биохимия, 1959, 24, 6, 993.
- Вермель С. Б. Труды Московск. терапевтического об-ва. 1914, 10.



- Горизонтов П. Д., Патол. физиол. острых лучевых поражений. М., 1958, стр. 5.
- Горизонтов П. Д. Мед. радиол., 1959, 4, 1, 6.
- Горизонтов П. Д. Проблемы компенсации, экспериментальной терапии лучевой болезни. М., 1960, стр. 369.
- Горизонтов П. Д., Щербова Е. Н. Патол. физиол. и exper. тер., 1963, 1, 14.
- Горизонтов П. Д. Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия острых лучевых поражений. М., 1964, стр. 5.
- Граевская Б. М. Вестн. рентгенол. и радиол., 1953, 5.
- Гордеева К. В., Мозжухин А. С. Мед. радиол., 1959, 3, 10, 13.
- Груздев Г. П. Патол. физиол. и exper. тер., 1957, 1, 31.
- Груздев Г. П., Рыжов Н. И. Бюлл. радиац. мед., 1957, 4, 111.
- Груздев Г. П., Евсеева Н. К., Рогозкин В. Д. Патологическая физиология острой лучевой болезни. М., 1958, стр. 95.
- Демин Н. Н. Мед. радиол., 1960, 5, 8, 63.
- Доссе Ж. Прobl. гематол. и перелпв. крови, 1959, 3, 17.
- Доссе Ж. Иммуногематология. М., 1959.
- Закутинский Д. И., Селиванова Л. Н. Тез. докл. на конф. по мед. радиол. М., 1957, стр. 58.
- Зверкова А. С. Врач. дело, 1957, 4, 347.
- Здродовский П. Ф. Тер. арх., 1960, 32, 11, 3.
- Зильбер Л. А., Фрейман В. Б., Збарский И. Б., Дебов С. С. ДАН СССР, 1949, 65, 1, 97.
- Зильбер Л. А., Артамонова В. А., Франк Г. М., Свежко А. Д. Мед. радиол., 1956, 2, 17.
- Зильбер Л. А., Гардашьян А. М., Авенирова З. А. Гиг., эпидемиол., микробиол. и иммунол. Прага, 1960, 4, 1, 26.
- Иванов И. И., Балабуха В. С., Романцев Е. Ф., Федорова Т. А. Обмен веществ при лучевой болезни. М., 1956.
- Керкис Ю. Я., Свердлов А. Г., Яснова Л. Н., Уроженко А. В. Радиобиология, 1964, 2, 6, 847.
- Киселев П. Н., Бузниц П. А., Семина В. А. Вестн. рентгенол., 1955, 3, 3.
- Клемпарская Н. Н. Мед. радиол., 1957, 2, 18.
- Клемпарская Н. Н., Алексеева О. Г. Мед. радиол., 1959, 3, 70.
- Клемпарская Г. Н., Петров Р. В., Ильина Л. И. Мед. радиол., 1958, 1, 34.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В. Мед. радиол., 1959, 11, 71.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 5, 77.
- Колпаков И. В., Ходос В. И. Арх. патол., 1949, 1, 25.
- Король С. А., Медник М. Р. Всесоюзная научно-технич. конференция АН СССР по применению изотопов и ядерных излучений. М., 1958, 135.
- Коткова К. И. Вопр. мед. химии, 1957, 3, 1, 22.

- Кочнева Н. П. Вести. рентгенол. и радиол., 1925, 3, 6, 345.
- Кравченко А. Т., Фофанов В. И. Мед. радиол., 1961, 12, 46.
- Кудряшев Ю. Б. Механизмы биологического действия ионизирующих излучений. Львов, 1965, стр. 86.
- Кузнец А. М. Радиотоксины. Атомиздат, 1966.
- Кузнецова Н. Н. О роли гуморальных факторов в реакции организма на воздействие ионизирующей радиации. Автореф. дисс. канд. М., 1957.
- Ларионова К. М. Тезисы докладов конференции по проблеме: «Ранние механизмы лучевых поражений». Харьков, 1958.
- Лорис Ю. И., Патол. физиол. и exper. тер., 1958, 5, 52.
- Львицына Г. М., Баллика Ю. Д. Радиобиология, 1961, 1, 5, 738.
- Львицына Г. М., Баллика Ю. Д. Радиобиология, 1962, 2, 4, 590.
- Львицына Г. М., Баллика Ю. Д. Радиобиология, 1965, 5, 3, 334.
- Мейсель М. Н., Сондак В. А. Биофизика, 1956, 1, 3, 262.
- Мишер П., Форлендер К. О. Иммунология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М., 1963.
- Мещенко И. П., Фоменко М. М. Вести. рентгенол. и радиол., 1935, 13, 5, 327.
- Моисеева В. П. Проблемы лейкозов и иммунологии. Л., 1960, стр. 348.
- Мосягина Е. Н. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1958, 4, 23.
- Мочалина А. С. Первичные процессы лучевого поражения. М., 1957, стр. 62.
- Петров Р. В., Ильина Л. И. Бюлл. exper. биол. и мед., 1956, 41, 4, 59.
- Петров Р. В., Львицына Г. М. Патол. физиол. и exper. тер., 1962, 4, 63.
- Протасова Т. Н. Патологическая физиология острой лучевой болезни. М., 1958, стр. 162.
- Прохончиков А. А., Поникаровский В. В. Радиобиология, 1962, 3, 429.
- Рыжов Н. И. Радиобиология. Изд. АН СССР. М., 1958, стр. 37.
- Свердлов А. Г. Мед. радиол., 1959, 11, 19.
- Свердлов А. Г. Мед. радиол., 1966, 5, 12, 73.
- Свердлов А. Г. Мед. радиол., 1960, 9, 88.
- Свердлов А. Г. Радиобиология, 1961, 1, 4, 543.
- Свердлов А. Г. Патол. физиол. и exper. тер., 1961, 6, 63.
- Свердлов А. Г. Роль токсического фактора в опосредованных влияниях ионизирующего излучения. Автореф. дисс. докт. Л., 1964.
- Сбитнева М. Ф. Цитотоксины. Киев, 1956, стр. 204.
- Тарусов Б. Н. Основы биологического действия радиоактивных излучений. М., 1954.
- Тарусов Б. Н. Усп. совр. биол., 1957, 44, 2.
- Тихомирова М. В. В кн.: Патофизиология острой лучевой болезни. М., 1958, стр. 296.

- Федорова Т. А. Мед. радиол., 1960, 5, 8, 71.  
 Федоров И. В. Мед. радиол., 1961, 9, 82.  
 Федотова М. И. Арх. патол., 1961, 23, 12, 57.  
 Федотова М. И. В кн.: Вопросы патогенеза экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., 1960, стр. 86.  
 Чудновских А. В., Родионов В. М. Радиобиология, 1963, 3, 5, 69.  
 Шапиро И. М. Докл. АН СССР, 116, 3, 411.  
 Шевелев А. С. Мед. радиол., 1961, 2, 78.  
 Шиходыров В. В., Петров Р. В., Сбитнева М. Ф. Патол. физиол. и exper. тер., 1961, 5, 66.  
 Barnes W., Furtb O. Am. J. Roentgenol., 1943, 49, 5, 662.  
 Behne H. Dtsch. med. Wschr., 1920, 46, 223.  
 Boiron M., Paolctti Cl., Tubiana M. Acad. Sci., 1955, 241, 1231.  
 Curschmann H., Gaupp O. Münch. med. Wschr., 1905, 52, 50, 2409.  
 Dameshek W., Schwartz R. S. Blood., 1959, 14, 10, 1151.  
 Edsall D. L., Pemberton R. Science, 1907, 133, 426.  
 Edelman A. Science, 1955, 121, 3148, 622.  
 Ellinger F. Schweiz. med. Wschr., 1951, 1, 3, 61.  
 Jacobson L. O. Am. J. Roentgenol., 1954, 72, 4.  
 Jankovic B. D., Kanazin D. T., Mancic D., Petrovic M. Experientia, 1957, 13, 76.  
 Inser P., Helber E. Kongress für innere Medizin. 22r. Wiesbaden, 53, 536, S. i. 11, 9. Jaf. 1905.  
 Ludwig F. Experimentelle Studien die Distanzeffekte in bestrahlten vielzelligen Organismen. 78 sitzung. Dusseldorf, 1958.  
 Maurice P. A., Jeahrenaud A. Radiol. elin. biol., 1965, 34, 2, 113.  
 Muller J. Physiol. bohemosl., 1956, 5, 3, 337.  
 Pfeiffer H. Die Eiweisszerfallvergiftung krankheitsforschung, 1925, 1, 407.  
 Segal G. Compt. rend. Soc. Biol., 1939, CXXXI, N. 22, 1079.  
 Schmidt G. Über Wirkung der Kadium-Strahlen. Pflüger Archiv., 1903, 100, 9—10, 533.  
 Van Dyke, Huff R. L. Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 1949, 72, 266.  
 Weber R., Steggerda F. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1949, 70, 261.  
 Zwerg H. G. Strahlentherapie, 1932, 45, 2, 297.

## ГЛАВА VIII. АУТОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПРИ ЛУЧЕВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Своеобразие клинических проявлений лучевой болезни, во многом напоминающей симптомы, развивающиеся при аллергических заболеваниях (геморрагический синдром,

лейко- и тромбоцитоза, нарушения со стороны нервной системы и кишечного тракта, лихорадка или гипотермия и т. п.), уже давно заставляли высказывать предположения о возможной важной роли аллергических реакций в развитии этого заболевания.

Нами уже обсуждалось значение различных видов аллергенов как возможной причины сенсбилизации облученного организма: микробных, пищевых или тканевых веществ, и была установлена важная роль аутологичных продуктов тканевого распада (Н. Н. Клемпарская и соавторы, 1958).

В данной главе мы приводим анализ литературных данных по изучению роли аутоаллергии при лучевой болезни и новых экспериментальных материалов, полученных в нашей лаборатории.

## **1. История изучения возможности иммунизации организма собственными тканевыми продуктами**

Впервые образование антител против тканей того же организма было изучено и показано рядом экспериментальных фактов И. И. Мечниковым и его учениками в конце XIX века.

И. И. Мечников обнаружил, что в ответ на повреждение почек (отравление хромовой кислотой или атрофия при перевязке мочеточников) в сыворотке этих животных образуются антитела, которые вызывают поражение почек у здоровых животных. Иммунизация свинкой спермой, полученной от этого же вида животных, позволила получить спермотоксическую сыворотку, прекращающую движение сперматозоидов и разрушающую их. И. И. Мечников назвал этот факт примером получения настоящего аутоксина и впервые поставил вопрос о том, что причины многих болезней надо искать не только в действии экзогенных ядов и микробов, но и в самоотравлении организма аутоксинами, т. е. патологическим воздействием антител, обладающих способностью полностью разрушать и прекращать работу клеток и тканей своего же организма. Кроме аутоксипов, в лаборатории И. И. Мечникова были впервые детально изучены гетероцитотоксины, т. е. антитела, получаемые путем иммунизации животных клетками животных другого вида (лейкотоксины, нефротоксины, антитела к ткани печени и мозга и т. п.).

И. И. Мечников не только обнаружил этот интересный и важный факт, но и впервые попытался использовать действие малых доз гетероцитотоксинов с лечебной целью в качестве стимулятора при терапии людей, больных проказой (1898), которым он вводил малые дозы сыворотки козы, иммунизированной эритроцитами человека. У больных был получен очень хороший лечебный эффект в отношении как улучшения общего состояния организма, так и заживления и исчезновения специфических лепрозных проявлений.

В дальнейшем изучение гетероцитотоксинов развивалось А. А. Богомольцем, как известно, именно в направлении исследования и широкого практического применения лечебного стимулирующего действия различных гетероцитотоксических сывороток, эффективность которых была показана многочисленными работами клиницистов и экспериментаторов (О. А. Богомолец, 1956). Изучение аутоцитотоксинов, т. е. антител, возникающих против своих же собственных клеток, долгое время не привлекало внимания большого количества исследователей. До 1955 г. публиковались только отдельные работы, преимущественно клиницистов, наблюдавших явления сенсibilизации к продуктам распада тканей при различных заболеваниях.

Результаты проведенных до 1951 г. исследований были обобщены в обзоре М. З. Сигал (1952), в котором приведены важные факты, подтверждающие роль аутоаллергии при заболеваниях глаз, почек, нервной системы, токсикозах беременности и результаты собственных опытов автора по сенсibilизации овец и кроликов, введением их собственной сыворотки, подвергнутой воздействию физических и химических факторов. В эти же годы в зарубежной литературе опубликованы обзоры М. Salazar Mallen (1953) и I. Gear (1955). Авторы подчеркивают широкое распространение явления аутоиммунизации вследствие повреждения ткани при действии инфекционных агентов, медикаментов, травмы и облучения. Особую роль, по их мнению, аутогенная аллергия играет при заболеваниях крови, ревматизме, астме, колите, энцефаломиелите, красной волчанке и дерматите.

Знакомство с данными этих обзоров сыграло определенную роль и в направлении наших исследований, заставив обратить более пристальное внимание на имеющиеся у нас в тот период экспериментальные данные о развитии

повышенной чувствительности к продуктам распада собственных тканей у облученных животных. Мы убедились в наличии возможности получить такую же сенсиплизию повторным введением тканей здоровых необлученных животных таким же необлученным реципиентам. До начала наших исследований, результаты которых впервые были опубликованы в 1956 г., мы нашли всего 3 работы, в которых упоминалось о возможности развития аутосенсиплизии под влиянием действия ионизирующей радиации, причем в одной (M. Salazar Mallen, 1953) было только упоминание о такой возможности (наряду с перечислением других факторов), а в двух других имелись отрицательные заключения о роли этого фактора. В одной из этих работ (M. Z. Sngal, 1952) введение животным их же сыворотки, подвергнутой *in vitro* облучению радием (к сожалению не указана доза!), не привело к развитию аллергии. В другой (Э. Кронкайт, 1954) при обсуждении вопросов патогенеза лучевой болезни упоминается и обсуждается возможность аутосенсиплизии, так как в организме происходит распад многих тканей, но автор приходит к выводу о том, что если в облученном организме подавляется продукция антител, то, следовательно, не может и развиваться состояние аутоаллергии.

Однако нас не смущали эти отрицательные суждения и в своей работе мы могли на большом экспериментальном материале действительно убедиться в наличии аутоиммунной реакции и ее большой значимости в развитии патологических явлений у облученных организмов. С 1957 г. количество работ в области изучения роли аутоаллергии при различных заболеваниях резко возрастает и в связи с этим публикуется не только большое количество обзорных работ (Ю. К. Купчинская, 1957; В. А. Парнес, 1957, 1960; Е. Rajka, 1959; P. Kallos, 1958; А. М. Вихерт, 1961; И. М. Лямперт, 1964), но и специальные монографии (Н. А. Куршаков, 1962; Ю. К. Купчинская, 1963; Ж. Доссе, 1959; П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963; В. П. Дыгин, 1964; Ф. Берпет, 1964; Э. Райка, 1966; Л. Крайп, 1966) с анализом работ экспериментаторов и клиницистов, так как изучение вопросов аутоаллергии приобрело важное значение для диагностики ряда заболеваний и правильного проведения их лечения. Обсуждаются вопросы о природе аутоантигенов, о возможности их появления и механизме их действия на иммунологическую реактивность, изучается

роль антител, о патогенетическом значении которых существуют в настоящее время различные мнения, разрабатываются новые методы диагностики состояния аутоиммунизации, исследуются патоморфологические изменения в тканях как при экспериментальной гомосенсибилизации, так и при изучении ряда заболеваний у людей. Наконец, описываются результаты выявления аутоаллергии при различных заболеваниях у людей, преимущественно по наличию аутоантител, определяемых при помощи серологических реакций.

Результаты, полученные в этих исследованиях, анализируются нами в соответствующих главах при обсуждении определенных вопросов, например вопроса о природе аутоантигенов и аутоантител, состоянии клеточных реакций, влияния аутоаллергии на различные стороны жизнедеятельности организма и т. п.

Таким образом, на протяжении около 70 лет была создана новая глава иммунологии — учение об аутоиммунных процессах, имеющее не только теоретический интерес, но и большое практическое значение в связи с широким распространением заболеваний, развитие которых связано с повреждением тканей и всасыванием продуктов их распада в кровь и лимфу. Накопленные в этой области материалы, убедительно показывающие возможность и вредные последствия аутоиммунизации организма собственными тканевыми продуктами, играют очень большую роль в изучении вопросов патогенеза, диагностики и терапии лучевой болезни и широко привлекаются нами при обсуждении различных вопросов проблемы аутоенсибилизации при лучевой болезни.

## **2. Экспериментальное изучение аутоенсибилизации при лучевой болезни**

Воздействие ионизирующей радиации создает все необходимые условия для возникновения аутоенсибилизации. Происходит массовое разрушение клеток еще в момент облучения и в первые часы и сутки после него, увеличивается проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов, что облегчает всасывание этих продуктов распада, а также чужеродных веществ из кишечника. Кроме того, надо учитывать, что под действием радиации могут денатурироваться тканевые белки и становиться измененными

аутоантигенами. Поэтому уже давно рядом авторов высказывались предположения о возможной роли иммунизации собственными тканевыми продуктами в развитии лучевой болезни.

Еще в 1934 г. И. П. Мищенко и М. М. Фоменко показали, что в результате локального и общего облучения собак и кроликов в их крови появляются комплементсвязывающие антитела против антигенов тканей (водные экстракты тканей здоровых животных). Авторы указывают, что под влиянием радиации происходит расщепление белковых молекул, из которых могут возникать чуждые антигенные продукты, вызывающие образование антител к тканевым антигенам.

В 1937 г. Т. Hayashi и К. Maquyama показали наличие большого сходства в изменениях печеночной ткани при развитии у свиней активной или пассивной аллергии к лошадиной сыворотке и при действии местного облучения области спины лучами Рентгена ( $1/3$  НED).

Отмечено исчезновение гликогена и дегенеративно-некротические изменения клеток, особенно вокруг сосудов вен, что указывает на роль гуморальных токсических агентов. Выраженные изменения наблюдались в ядрах печеночных клеток от утолщения мембраны, до пикноза и полного их распада. Протоплазматические гранулы уменьшались в размере, собирались в цепочки и ряде случаев исчезали. При активной сенсибилизации максимальные изменения имели место на 21—28-е сутки после сенсибилизации, при пассивной — через 12 часов, а при действии радиации — с 3-х по 10-е сутки после облучения.

Данная работа явилась первым морфологическим исследованием, доказавшим аллергический характер изменения ткани при лучевых поражениях. Однако более детального исследования воздействия продуктов тканевого распада ни в те годы, ни в последующие 20 лет не было сделано. Только в эпоху бурного развития изучения и использования атомной энергии внимание ученых вновь привлекает исследование патогенеза лучевых поражений и в связи с ним явления аутоенсибилизации. Как мы уже упоминали выше, в 1954 г. Э. Кронкайт при анализе ряда факторов, которые могут иметь значение в патогенезе лучевой болезни, называет и процесс аутоенсибилизации. Однако автор тут же отвергает эту возможность на основании того, что к тому времени уже хорошо было извест-



но, что облучение угнетает иммунологическую реактивность организма и понижает образование антител против микробных антигенов. По мнению автора, в этих условиях невозможно было представить себе, как могут формироваться аутоантитела, необходимые и для процесса ауто-сенсibilизации.

В 1953 г. изучение состояния иммунологической реактивности облученного организма было начато и в нашей лаборатории. Так же как и другие исследователи, работавшие в области радиационной иммунологии, мы начали свою деятельность в этой области с изучения характера и особенностей влияния радиации на различные факторы естественного и искусственного иммунитета по отношению к чужеродным микробным антигенам. Так же как и другие, мы быстро убедились в наличии замечательной закономерности конкурентного характера взаимоотношений иммунизирующего и радиационного воздействия: если прививка микробным антигеном производилась до облучения, то формирование иммунитета происходило и он сохранялся и после действия радиации, если же первым было лучевое воздействие, то образование иммунной реакции подавлялось в значительной степени. С целью изучения ответа облученного организма не только на микробные антигены, но и на тканевые продукты мы начали экспериментировать с введением экстрактов и взвесей гомологичных тканей как облученным, так и необлученным кроликам, свинкам и мышам.

Нас поразили факты значительного отягощения течения лучевой болезни и ускорения гибели облученных животных от такого казалось бы ничтожного по силе раздражения, как введение им в кожу области живота 0,2 мл 20% экстракта нормального кишечника. У здоровых животных однократная инъекция этого материала не вызывала ни общей, ни местной реакции, за исключением очень незначительной инфильтрации места инъекции. В этих опытах мы впервые очень наглядно увидели, что у облученных организмов действительно развивается состояние крайне повышенной чувствительности к введению гомологичных тканевых продуктов. Повторные инъекции тканевых экстрактов здоровым животным также оказались далеко не безразличным воздействием. Если при первичном контакте кожи с тканевыми продуктами внутренних органов, взятых от здоровых животных, развивалась только слабая

воспалительная реакция, исчезавшая в течение 1—2 дней, то в ответ на 4—5-е или 6-е введение в кожу других областей тела (первые введения мы делали в кожу ушей кролика, а последующие — в кожу живота или боковых поверхностей тела, но всегда в разные места) мы неожиданно обнаружили развитие геморрагий и некрозов после введения такой дозы тканевого экстракта, которая вначале у этого же животного не вызывала почти никакой реакции. Данные этих опытов показали нам возможность сенсибилизации у необлученного здорового организма путем повторного введения определенным путем гомологичных тканевых веществ. С тех пор мы и занялись изучением этого интересного явления и за все годы работы в этом направлении убедились в его большом практическом значении для изучения вопросов патогенеза лучевых поражений и в крайне важных теоретических проблемах, связанных с исследованием явления аутоиммунизации, для изучения противолучевой терапии. Первая работа по этому вопросу опубликована нами в 1956 г.

По нашему мнению, существует три основных доказательства развития аутоаллергии при лучевой болезни:

1) появление в периферической крови аутоантител, количество которых нарастает по мере развития лучевой болезни;

2) положительная кожная реакция на введение или местное образование продуктов распада клеток;

3) развитие состояния общей повышенной чувствительности к введению гомологичных или гетерологичных тканевых продуктов, что выражается в резком отягощении течения лучевой болезни и ускорении гибели облученных животных.

В 1956 г. были опубликованы 2 работы, в которых методом реакции анафилактики с десенсибилизацией показано, что ткани облученных животных отличаются в антигенном отношении от тканей необлученных организмов. Одна из этих работ выполнена сотрудниками нашей и биохимической лабораторий Р. В. Петровым и Л. И. Ильиной, а другая вышла из лаборатории Л. А. Зильбера (Л. А. Зильбер, Г. М. Фрапк, А. Д. Снежко, В. А. Артамонова, 1956).

Л. А. Зильбер и В. А. Артамонова (1959) показали наличие различия в антигенном составе тканей печени, взятой у одного и того же кролика до и после его облуче-

ния. В 1962 г. Е. М. Беляева и О. Я. Торещенко установили неидентичность антигенного состава белков печени нормальных и облученных крыс.

Наличие частичного изменения антигенных тканей после облучения позволяет легче представить возникновение процесса аутоиммунизации, хотя мы склонны придавать этому факту абсолютного значения. Изменения антигенных свойств непосредственно после облучения минимальны и нарастают по мере развития лучевого поражения, так что эти изменения могут быть не только причиной, но и следствием развивающихся процессов деструкции тканей в облученном организме.

В. П. Мойсеева (1960) в сыворотке кроликов, подвергнутых рентгеновскому облучению (800 р), взятой на 4—7-е сутки лучевой болезни, отметила появление новой белковой фракции с иной электрофоретической подвижностью и другим строением концевых аминокислотных групп глобулинов.

Высококчувствительная методика Зильбера, при помощи которой главным образом и было показано антигенное отличие тканей облученного организма от необлученного, дает возможность уловить только наличие этой разницы, но не позволяет выявить ни ее качественной специфичности, ни ее количественной выраженности. Этим же методом были установлены различия между антигенами нормальных тканей, тканей инфицированного организма и тканей, подвергнутых различным травматическим воздействиям (О. Я. Острый и З. И. Собиева, 1961; М. В. Земсков, 1957; Р. В. Петров, 1962), изменения антигенного состава тканей в процессе онтогенетического развития (В. А. Карев, 1954; Е. В. Конюхов, 1958), а также общность и различие белков разных видов (В. И. Лукьяненко и др., 1966). По-видимому, всякие изменения в характере обмена веществ клеток и деструктивные процессы и денатурация (П. Н. Киселев и соавторы, 1955) приводят к появлению различий в антигенном действии тканей на организм другого вида животных.

Наши данные по изучению токсического действия тканей здоровых необлученных животных при введении их реципиентам того же вида и прямые наблюдения за сенсбилизирующим влиянием показывают, что и без денатурации вызываемое облучением всасывание клеточных продуктов может иметь важное значение в развитии

последующей аутоиммунной реакции (Н. Н. Клемпарская, 1956). Основными факторами, определяющими ее возникновение именно при лучевой болезни, являются распад клеток (который тем больше, чем выше радиочувствительность ткани) и изменение проницаемости сосудов, обеспечивающее быстрое попадание этих продуктов в общую циркуляцию гуморальной среды организма.

Опыты по исследованию изменения антигенных свойств тканей после облучения проводились только при воздействии больших или сверхлетальных доз радиации: 1100—2000 р для кроликов, 800 р для крыс при условии взятия материала для сенсibilизации свинок чаще всего на 3-и сутки после облучения, т. е. в период развития выраженных нарушений в состоянии здоровья облученного организма. В то же время поражающее действие облучения (особенно на иммунологическую реактивность организма), вызывающее развитие лучевой болезни, выражено и при значительно меньших дозах радиации. Известно, что угнетение иммуногенеза наступает даже при облучении дозами, не вызывающими клинически выраженного заболевания. Прямое денатурирующее воздействие таких доз является минимальным и не может быть выявлено при помощи сопоставления антигенных различий между нормальными и облученными тканями. Однако в принципе такое денатурирующее воздействие исключить нельзя.

При исследовании значения лучевой денатурации тканевых антигенов нельзя также забывать о том, что само по себе появление антигенного отличия от нормальных тканей еще не говорит о приобретении этими веществами аутоиммунизирующего влияния, определяемого только по непосредственному воздействию этих антигенов на организм. Далекое не всякий новый антиген может вызвать состояние сенсibilизации. Недаром в опытах по гомосенсibilизации часто нельзя обойтись без применения адьюванта. Большое значение имеют концентрация антигена в ткани и длительность его воздействия на сенсibilизируемый организм, введение его в определенные области тела, повторность антигенного раздражения, состояние самого организма и т. п. Как мы уже отмечали выше (глава IV), в наших опытах по изучению гомосенсibilизации установлено, что ткани, полученные от животных, облученных в больших дозах (1100 р рентгеновых лучей для кроли-

ков), оказывали заметно меньшее сенсибилизирующее влияние, чем такие же вещества, полученные от здоровых необлученных организмов. Однако первичное токсическое воздействие, судя по величине минимальной летальной дозы тканевого экстракта, вызывающего гибель непосредственно после внутривенного введения здоровым животным, было более выраженным у гомогенатов и отдельных клеточных фракций тканей облученных животных по сравнению с нормальными, что указывает на изменение их биологических свойств (см. главу IV).

По-видимому, первичным антигенным стимулом, вызывающим последующее формирование аутоиммунной реакции, является массивное поступление в ток крови и лимфы продуктов распада ткани, как измененных под действием радиации, так и нативных, которые в здоровом организме обычно никогда в таких количествах в циркулирующие жидкости тела не проникают.

З. Бак и П. Александер (1963) в своей монографии «Основы радиобиологии» уделяют большое внимание токсическому воздействию продуктов тканевого распада, выделяющихся из погибающих после облучения клеток. Авторы также полагают, что такая аутоинтоксикация является причиной гибели организма после воздействия ионизирующей радиации в больших дозах.

Однако эти продукты тканевой деструкции могут найти и практическое полезное применение. В опытах А. Т. Кравченко и В. И. Фофанова (1961) сыворотка крови, полученная от животных в первые 10—15 минут после их облучения гамма-лучами в больших дозах (15 000 р), оказывала выраженное «иммунизирующее» защитное влияние по отношению к действию радиации при условии введения ее за 14—21 день до облучения реципиентов. Необходимость соблюдения этого интервала указывает на то, что в основе действия этого способа лежит активная реакция защищаемого организма на вводимые продукты, а использование сыворотки, полученной от доноров только в первые 10—15 минут после облучения в больших дозах, указывает на ее обогащение именно продуктами клеточного распада, который наиболее интенсивно происходит в этот период. Если бы защита зависела от «пассивного» иммунитета, т. е. от переноса готовых антитканевых антител, она осуществлялась бы и при введении сыворотки облученных доноров, взятой в гораздо более поздние сроки, и

была бы эффективна главным образом в первые часы и дни до облучения реципиентов. Не пужно было бы соблюдать 2—3-недельный интервал между введением сыворотки и облучением реципиента, который значительно снижает эффект пассивной иммунизации. Конечно, в этой интересной работе необходимо было бы изучить, чем отличалась сыворотка крыс, взятая непосредственно после облучения, от нормальной сыворотки (по антигенному составу, количеству и качеству белковых фракций).

Для окончательного решения вопроса о ведущем значении изменения антигенных свойств ткани в патогенезе лучевой болезни необходимы доказательства специфичности этих изменений под действием облучения и различий с действием компонентов нормальной ткани при первичном и повторном введении здоровым реципиентам.

По нашим наблюдениям (см. главу IV и VII), ткани облученных животных обладают, наоборот, менее выраженной антигенной функцией, чем необлученных. Таким образом, по нашему мнению, влияние облучения заключается главным образом в образовании обильного аутоиммунизирующего субстрата — продуктов распада клеток и в обеспечении условий их быстрого всасывания вследствие увеличения проницаемости сосудов и тканей. После этого воздействия начинается процесс развития реакции на него, заключающийся не только в образовании аутоантител, наличие которых в крови удается отметить уже с 3-х суток после воздействия (И. П. Мищенко и М. М. Фоменко, 1934; П. Н. Киселев и соавторы, 1955; Н. Н. Клемпарская, 1957; Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1961, 1962), но и в развитии выраженного состояния сенсибилизации к повторному введению или образованию в тканях под влиянием цитотоксических аутоантител продуктов распада клеток.

Основным проявлением поливалентного повреждающего действия аутоантител облученного организма на клетки является феномен цитолиза. Как известно, поливалентность, т. е. способность поражения клеток не только данного органа и вида животных, свойственна и гетероцитотоксинам (Л. Р. Перельман, 1952). Появление аутоантител к антигенам тканей отмечено и при аллергических заболеваниях у людей, т. е. гетероаллергии. Очевидно, стадия латентного периода и разгара лучевого заболевания связана главным образом с изменением клеточной реак-

тивности и появлении полных антител — цитотоксинов, обладающих прямым цитотоксическим действием. Только в стадии реконвалесценции можно выявить наличие неполных антител (Р. В. Петров и Г. М. Львицына, 1962).

Каково же значение перестройки тканевой реактивности и появления аутоантител при лучевой болезни? Прежде всего их проявления служат надежными признаками наличия лучевого воздействия, что особенно важно при изучении влияния малых доз радиации, а определение величины их титра дает возможность судить о степени повреждающего воздействия, а значит и о тяжести последующего лучевого повреждения.

Тесная связь интенсивности тканевых реакций на образование продуктов распада ткани и величины титров аутоантител (см. главу V и VI) с величиной дозы облучения, раннее их проявление в высоких титрах при тяжелой форме лучевой болезни и результаты опытов по токсическому влиянию крови облученных животных при парабозе и переливании крови и сыворотки от облученных животных к необлученным (см. главу VII о токсемии при лучевой болезни), несомненно, свидетельствуют о повреждающем воздействии аутоантител на клетки и ткани и о важной роли этих аутоцитотоксинов (по терминологии И. И. Мечникова) в механизме развития патологических явлений при лучевой болезни. При этом оба феномена — как повышение чувствительности тканей к воздействию продуктов распада клеток, так и наличия аутоантител, способных адсорбироваться на этих тканях — имеют большое значение и взаимно усиливают действие друг друга. В главе I нами приведены материалы, указывающие на патологические процессы, развивающиеся при любом процессе сенсибилизации, которые особенно опасны именно при развитии реакции на тканевые продукты. Большинство из описанных изменений точно соответствует симптомам и явлениям при лучевых поражениях. На фоне состояния аутоенсибилизации всякое даже незначительное повреждение ткани, вызванное воздействием тех же аутоантител или микроорганизмов, приводит к выраженной деструктивной реакции, которая в свою очередь, снабжая организм продуктами тканевого распада, усиливает и явления аутоинтоксикации от действия этих продуктов и их сенсибилизирующее и повреждающее (в качестве разрешающего фактора) влияние. В опытах *in vitro* повреж-

дающее влияние аутоантител показано А. И. Николаевым и М. Ш. Мильман (1967) путем измерения тканевого дыхания и дегидразной активности.

Особенно демонстративным проявлением повреждающего влияния аутоантител является развитие такого тяжелого синдрома лучевого поражения, как геморрагический диатез, являющегося часто непосредственной причиной гибели облученного организма. Как известно, появление геморрагий служит обычным признаком местных тканевых изменений при различных аллергических состояниях (Л. А. Зильбер, 1958).

Задолго до развития геморрагического синдрома у животных, облученных ионизирующей радиацией в летальных дозах, можно получить выраженную локальную геморрагическую гиперергическую реакцию на инъекцию экстрактов ткани или местное образование тканевых продуктов распада под действием осмотической травмы — инъекции дистиллированной воды (Н. Н. Клемпарская, Н. А. Краевский, В. В. Шиходыров, 1958). Инфекционные воспалительные очаги в коже облученных летальными дозами радиации животных также всегда приобретают геморрагический характер (В. Ф. Сосова, 1956). Интересно, что такие очаги образуются только при введении живых микробов и только в определенный период после облучения (не ранее 3 суток после облучения кроликов в дозе 1100 р рентгеновых лучей), т. е. для такой реакции требуется определенный срок формирования измененной реактивности. В этот же период, но не раньше, в крови можно обнаружить аутоантитела.

Введение живых микробов вызывает наиболее интенсивную геморрагическую реакцию, так как вследствие снижения антиинфекционной резистентности (что характерно для любых аллергических процессов) в тканях происходит обильное накопление интенсивно размножающихся введенных бактерий и они оказывают выраженное деструктивное влияние на ткани. Н. Н. Клемпарской, Р. В. Петровым и Л. И. Ильиной (1958) показано, что и без облучения, но на фоне гомосенсибилизации местные воспалительные очаги имеют геморрагический характер. Состояние аутосенсибилизации может сохраняться длительное время уже после выздоровления от лучевой болезни. Наконец, следует упомянуть о возможном защитном влиянии аутоантител и гетероантител к тканям при опре-



деленных условиях (Р. В. Петров, 1962; П. Н. Киселев и соавторы, 1956, 1959) по аналогии с защитным действием антител к обожженной ткани (Н. А. Федоров и соавторы, 1959).

### **3. Значение аутоенсибилизации при лучевой болезни как фактора, определяющего развитие нарушений иммунологической реактивности по отношению к чужеродным антигенам**

Наблюдавшиеся нами факты снижения резистентности сенсибилизированного или облученного организма к микробам аутофлоры (Н. Н. Клемпарская с сотрудниками, 1958, 1966) заставили нас обратить особое внимание на влияние развития аутоенсибилизации на способность организма отвечать на воздействие микробных антигенов.

В исследованиях Н. Н. Клемпарской и В. В. Шиходырова (1963) установлено, что гомоенсибилизация мышей путем внутрикожного введения им взвеси тканей (печени, почек и кишечника) здоровых мышей той же партии вызывает развитие заболевания, которое выражалось в потере веса у 30% животных, особенно на 8—10-е сутки после введения, развитии лейкопении у 10—35% мышей и наличия микробов аутофлоры, чаще всего кишечной палочки, в крови и органах у 15—40% мышей. При определенной дозе тканевой взвеси наблюдалась гибель 15% сенсибилизированных мышей. В период максимального развития патологических явлений (на 8—10-е сутки после введения) часть мышей была забита для гистологического исследования. У всех сенсибилизированных животных обнаружены значительное угнетение лимфопоэза, белковая дистрофия паренхиматозных органов, появление большого количества плазматических клеток в селезенке, легких, лимфатических узлах и наличие свежих мелкоочаговых кровоизлияний в легких. В печени отмечена пролиферация купферовских клеток, а в лимфатических узлах — явление эритрофагии.

В легких и печени обнаружены очаги инфильтрации, состоящие из макрофагов и плазмоцитов.

Описанные изменения, как известно, характерны для состояния сенсибилизации организма (А. И. Струков, А. М. Вихерт, 1961) и для тканевой реакции на воздействие ионизирующей радиации (Н. А. Краевский, 1957;

В. В. Шиходыров, Р. В. Петров, М. Ф. Сбитнева, 1961; N. Alegretti и соавторы, 1961).

Кроме опытов по гомосенсибилизации мышей, в этой же работе Н. Н. Клемпарской и В. В. Шиходырова проведены наблюдения за реакцией свинки и кроликов на однократное введение в подошвы четырех лапок комплексного тканевого антигена от здоровых животных того же вида (ткань печени, почки, селезенки и кишечника). В качестве адъюванта употреблялись автоклавированная вакцина БЦЖ и стерильные сливки. Такие инъекции приводили к развитию заболевания через 2—3 недели от начала сенсибилизации. У сенсибилизированных животных отмечены снижение веса тела и развитие лейкопении. Часть животных погибла при наличии геморрагий во внутренних органах и обсеменения их микробами аутофлоры. У забитой в агональном состоянии сенсибилизированной свинки при гистологическом исследовании, так же как и у сенсибилизированных взвесью тканей мышей, обнаружены уменьшение количества лимфоидных клеток в селезенке (в мазке-отпечатке 86% клеток являлись эндотелиальными), увеличение числа и интенсивности окрашивания купферовских клеток печени с наличием в этом органе явлений белковой дистрофии, отека и очагового полнокровия. Белковая дистрофия обнаружена и в почках.

Следовательно, даже однократное воздействие гомологичной ткани может вызвать серьезные нарушения в состоянии здоровья сенсибилизированного организма, причем характер этих нарушений очень напоминает ряд патологических явлений, наблюдающихся при лучевой болезни, особенно в отношении изменения клеточного состава ряда органов, развития эндогенной инфекции и отягощающего влияния на течение местных реакций ткани в ответ на введение животных микробов.

Конечно, изучение влияния гомосенсибилизации на течение инфекционных процессов не должно ограничиваться только констатацией факта отягощающего влияния. Необходимо было исследовать и механизм этого отягощения, т. е. влияние такой сенсибилизации на иммунологическую реакцию организма, т. е. его способность активно мобилизовать специфические факторы борьбы с инфекционным агентом. В обсуждаемой нами работе (1963) было установлено, что гомосенсибилизация вызывает значительное угнетение как образования антител (опыты на кроли-

ках и свинках), так и формирования специфического антиинфекционного иммунитета (опыты на мышах). Показано, что интенсивность угнетения иммуногенеза зависит от величины интервала между введением ткани и микробного антигена (максимальное угнетение при иммунизации на 15—21-е сутки), т. е. от стадии процесса гомосенсибилизации.

В опытах на свинках введение микробного антигена на 35-е сутки после сенсибилизации вызвало гибель половины привитых животных, хотя иммунизация на 15-е сутки не вызвала ухудшения в состоянии животных. В главе III мы специально рассматривали вопросы, связанные с явлением конкуренции чужеродных антигенов, т. е. подавления реакции на последующее введение другого антигена при наличии уже развившейся реакции на первое антигенное воздействие. Приведенные в главе III материалы касаются в основном конкурентных взаимоотношений между микробными антигенами и чужеродными белками при их введении в один и тот же организм. Очевидно, явления угнетения иммунологической реактивности могут быть не только при конкуренции чужеродных антигенных продуктов, но и при чередовании воздействия аутоканевых и микробных антигенов. Это явление, по нашему мнению, имеет принципиально важное значение для объяснения причин угнетения иммунобиологической реактивности облученного организма по отношению к чужеродным микробным антигенам. Основной причиной этого угнетения (выявляемого до сих пор только по введению чужеродных белковых и микробных антигенов) и является развитие после облучения иммунологической реакции на свои тканевые продукты, о чем говорит образование аутоантител, изменение тканевой реактивности и появление обильного количества плазматических клеток в органах иммуногенеза. Ведь нельзя забывать о том, что все многочисленные работы, показывающие угнетение иммунологической реактивности после облучения, проведены только с чужеродными антигенами, а иммунологическая реакция на свои тканевые продукты оставалась почти не изученной вследствие неправильного мнения об отсутствии (и даже запрещении!) реакции организма на собственные тканевые антигены. До сих пор почему-то нет четкости в определении характера угнетения иммунологической реактивности облученного организма. Ведь в первую очередь надо опре-

делить, по отношению к каким антигенам она угнетена. При таком дифференцированном подходе сразу становится ясным, что тезис об угнетении иммуногенеза после облучения относится только к микробным или чужеродным белковым антигенам. Все же исследователи, изучавшие образование аутоантител (см. соответствующую главу), указывают на весьма активную и раннюю реакцию организма после облучения, характеризующуюся образованием антикаплевых антител, способных активно воздействовать как на отдельные клетки *in vitro*, так и на жизнедеятельность всего организма (см. главы V, VI, VII). Таким образом, мнение об угнетении иммуногенеза в облученном организме является весьма односторонним и относится только к данным, получаемым при введении в облученный организм микробных антигенов.

Возникает вопрос, как же можно на этом основании делать заключения о состоянии иммунологической реактивности облученного организма вообще и приводить факт угнетения иммуногенеза на микробные антигены как доказательство невозможности развития аутосенсбилизации после облучения (Э. Кронкайт, 1954). Такое возражение основано на очевидном недоразумении, неправильном использовании данных опытов с микробными антигенами и совершенном забвении возможности развития иммунного ответа на продукты тканевого распада после облучения, а также наличия его тормозящего влияния на реакцию по отношению к другим антигенам. Наличие конкурентных отношений между воздействием микробных и тканевых антигенов не только любопытный факт, пригодный для теоретического объяснения причины угнетения иммунологической реактивности облученного организма. Это явление можно использовать непосредственно в практике для борьбы с лучевыми повреждениями. Оказалось, что конкуренция между микробными и тканевыми антигенами выражена в обоих направлениях, при этом важно кто первый «занял» иммунологические системы организма. Если первыми оказываются тканевые антигены, то подавляется ответ на микробные вакцины, и иммуногенез на введение этих антигенов оказывается угнетенным, но если первыми антигенами являются микробные прививки, то появляется замечательная возможность подавить развитие аутоиммунной реакции после воздействия радиации, а следовательно, облегчить тяжесть течения лучевого поражения только од-

ним весьма простым мероприятием — профилактической прививкой микробными вакцинами до облучения. Правильность этого предположения подтверждена в настоящее время более чем тремя десятками работ, анализ которых приводится в главе о терапии и профилактике лучевых повреждений. Недавно В. Vitale и соавторы (1966) показали наличие конкуренции между действием облучения и развитием ЭАЭ<sup>1</sup>. Следовательно, теоретические вопросы конкуренции антигенов приобретают реальный практический смысл. Таким образом, наличие угнетения иммунологической реактивности облученного организма по отношению к микробным антигенам служит не доводом против теории аутосенсibilизации, а одним из убедительных доказательств ее наличия.

В последние годы появился ряд работ, подтверждающих угнетение иммуногенеза по отношению к микробным антигенам после развития гомосенсibilизации.

Японский автор Идзуми Масааки (1962) при изучении вопросов аллергии внутренних органов, в частности при заболеваниях печени, установил наличие высоких титров противопеченочных антител при циррозах печени. При иммунизации кроликов, свиней и мышей взвесью гомологичных тканей органов в гипертоническом растворе хлористого натрия получено также образование антител, особенно интенсивное при введении гормонов гипофиза и надпочечников. Автор отмечает у гомосенсibilизированных животных падение антиинфекционной резистентности в отношении вируса экстремелли.

А. С. Шевелев (1965, 1966) установил значительное угнетение первичной и особенно вторичной иммунологической реакции на микробные антигены у животных, подвергнутых воздействию тканевых гетеро- и гомоантигенов (перенос им клеток селезенки от животных другого вида или того же вида клеток селезенки одного из родителей при введении гибридам первого поколения). Автор назвал такое подавление гистоиммунным шоком. Подчеркиваем, что угнетение реакции наблюдалось только по отношению к микробным антигенам на фоне активной реакции на антигены трансплантата.

В своей диссертации А. С. Шевелев (1966) подробно анализирует ряд работ зарубежных ученых за 1960—

---

<sup>1</sup> ЭАЭ — экспериментальный аллергический энцефаломиелит.

1965 г., отмечавших угнетение реакции на микробные антигены у радиационных химер и при опытах парабиоза.

Очень интересная работа по ингибированию реакции на микробные антигены путем введения тканевых гомологичных компонентов опубликована в 1965 г. (R. Thompson, C. Fishel). К сожалению, в этой работе изучался только односторонний эффект, подавление реакции на чужеродный антиген, и совсем не обращено внимание на реакцию организма на аутоканевые вещества. В этом одностороннем подходе ясно виден вред господствующего, особенно в зарубежной литературе, взгляда о невозможности и запрещенности реакции на свои тканевые антигены.

Авторы в опытах на мышах изучали влияние введения гомогенизированных тканей, подвергнутых троекратному замораживанию и оттаиванию на образование антител по отношению к чужеродному антигену — эритроцитам барана. Установлено значительное угнетение образования гемолизинов, если вводилась определенная доза тканевого экстракта (40 мг по содержанию белка) за 24 часа до введения эритроцитов барана. Авторы получили из тканевого экстракта наиболее активную ингибирующую субстанцию путем осаждения ее сернистым аммонием при 50% насыщении. Наиболее активными были экстракты из печени, селезенки, тимуса и легких. Введение экстрактов ткани после эритроцитов барана ингибирующего действия не оказывало.

Наконец, убедительным доказательством наличия конкурентных взаимоотношений между антигенным воздействием глобулиновой фракции тканевых и сывороточных белков и микробными антигенами являются данные Г. М. Львицкой (глава VII), полученные в нашей лаборатории при изучении влияния введения гамма-глобулиновой фракции перфузата сосудов облученных собак на продукцию антител к последующему введению микробных антигенов.

Таким образом, не только наши исследования, но и наблюдения других авторов позволяют убедиться в наличии конкурентных взаимоотношений между микробными и тканевыми антигенами, т. е. феномена, который определяет, по нашему мнению, особенности изменения иммунологической реактивности облученного организма по отношению к чужеродным антигенам.

#### 4. Новые данные о роли аутосенсibilизации в патогенезе лучевой болезни

Как же развивалось изучение аутоиммунных процессов при лучевой болезни после опубликования нашей монографии в 1958 г.? Необходимо отметить, что исследование этой проблемы привлекло внимание многих ученых, труды которых, напечатанные в период 1959—1966 гг., значительно расширили аспекты ее изучения и позволили получить много новых интересных материалов. Эти данные подтвердили актуальность проблемы аутосенсibilизации для понимания сущности патогенеза лучевой болезни и необходимость дальнейших экспериментальных работ в этом направлении. Среди работ этих лет нет ни одной, в которой бы отрицалось наличие аутосенсibilизации лучевой болезни или высказывались сомнения в ее важном значении.

В 1959 г. T. Jangiswa описал появление аутоантител при локальном облучении области печени, причем титр преципитинов увеличивался с увеличением дозы радиации.

В 1959 г. произведены опыты (Н. Н. Клемпарская, М. И. Ильина, Р. В. Петров, А. В. Цыпин) по исследованию первичного токсического действия гомогенатов и отдельных клеточных фракций слизистой оболочки тонкого кишечника облученных и необлученных кроликов, демонстрирующая усиление первичного токсического действия ткани после облучения. В 1959 г. появились две работы, указывающие на изменение адсорбционных свойств ткани облученных животных по отношению к микробам (О. Г. Алексеева) и к краске нейтральрот (М. И. Федотова). Поскольку эти изменения нарастают по мере развития лучевой болезни, их появление указывает на повреждение физико-химического состояния клеток, возможно являющееся выражением воздействия на них цитотоксических антител, адсорбируемых их поверхностью.

Наиболее «урожайным» оказался 1961 г., в котором было опубликовано два обзора, подытоживающих значительное количество данных по аутоаллергии при облучении (Н. Н. Клемпарская и Р. В. Петров, 1961; П. Д. Горизонтов, 1961), и ряд статей отдельных авторов, изучавших отдельные стороны этой проблемы. Так, А. С. Шевелев (1961) методом преципитации в агаре подтвердил наличие изменения антигенных свойств ткани в ранние периоды

после облучения. Ю. А. Барштейн и С. А. Король (1961) показали появление аутоантител, характерных для аллергии морфологических изменений в тканях мышечной и развития заболевания с гибелью животных после введения им 25% экстракта ткани селезенки и тонкого кишечника. Более активными в этих опытах оказались органы от облученных мышечной. В зарубежной печати опубликованы 3 работы N. Allegretti с соавторами (1961), в которых подтверждены наши данные о возможном взаимном отягощении влияния облучения и гомосенсибилизации и показано, что одно облучение вызывает развитие интенсивной плазмочитарной реакции. Авторы считают, что на фоне наличия нормальных аутоантител действие облучения является своеобразной ревакцинацией.

В 1962 г. Р. В. Петров, обобщая материалы собственных исследований и наших совместных работ, отмечает важность и актуальность изучения аутоенсибилизации при лучевой болезни. Однако он считает, что в отличие от других аутоиммунных болезней при лучевых поражениях нарушается иммуногенез, забывая о том, что это утверждение основано только на опытах с микробными антигенами. При других же аутоиммунных болезнях, наоборот, изучались не реакция на микробные антигены, а только аутоантитела. Автор пытается отрицать и роль конкуренции микробных и тканевых антигенов, ссылаясь на опыты L. Jacobson (1954) по защитному влиянию на иммуногенез экранирования селезенки, из которой может происходить расселение неповрежденных клеток. Однако сам L. Jacobson считает, что защитный эффект связан с адсорбцией в селезенке токсических продуктов, так как он имеет место и при удалении этого органа через 3 часа после облучения.

Наши наблюдения (Н. Н. Клемпарская, 1961) показывают, что экранирование снижает продукцию аутоантител, очевидно, вследствие как уменьшения количества продуктов распада ткани, так и в результате их обезвреживания в экранированной ткани. С другой стороны, хорошо известно, что, несмотря на прямое радиационное повреждение клеток, если антиген введен до облучения, иммуногенез сохраняется (М. И. Равич-Щербо и Л. Г. Прокопенко, 1960, 1964). Поэтому факту прямого воздействия радиации на клетки нельзя придавать абсолютное значение, даже привлекая, как это делает Р. В. Петров, данные по облучению антителообразующих клеток *in vitro* (F. Dixon et al.,



1957). Нельзя забывать, что данные этих авторов относятся только к введению облученных *in vitro* клеток в облученный же, а не здоровый организм.

Наконец, попытки компенсации лучевых нарушений иммуногенеза трансплантацией лимфоидных клеток не связаны только с расселением новых клеток-продуцентов, так как такой же эффект получен и от введения бесклеточных экстрактов этой ткани, способных оказывать десенсибилизирующее влияние (F. Ellinger, 1962; M. Feldman et al., 1963; S. Benes et al., 1965).

В 1961 г. в двух работах зарубежных исследователей Н. Oliner с соавторами и N. Alegretti с соавторами высказано предположение о возможности образования аутоантител в результате мутаций соматических клеток под действием радиации. В 1965 г. к такому же предположению пришли Р. В. Петров и Ю. М. Зарецкая, а в 1966 г. — А. С. Шевелев. Однако в таком случае образование аутоантител должно иметь место только через 3—4 недели после облучения и в этот же период должно проявляться их цитотоксическое действие, что на самом деле не соответствует действительности. Хорошо известно, что аутоантитела можно обнаружить уже с 3—5-х суток после облучения, а основной патологический процесс, обусловленный их воздействием, либо приводит к гибели организма в течение 2—3 недель, либо заканчивается и переходит в стадию выздоровления к концу третьей недели.

В 1961 г. В. В. Шиходыров, Р. В. Петров и М. Ф. Сбитнева показали идентичность клеточных изменений рыхлой соединительной ткани после облучения или гомо- и гетеросенсибилизации.

В своих работах А. Г. Свердлов (1961, 1964) в качестве модели радиационного воздействия избрал местное облучение уха или бедра кролика в дозах 1500—2000 р, вызывающее и общую лучевую реакцию. Автор подтверждает аутоенсибилизирующее воздействие тканевых продуктов, образующихся при облучении, и их первично токсическое влияние.

В 1965 г. опубликованы 2 работы по исследованию тканевых антигенов и фракционного состава белков сыворотки облученных животных. К. П. Кашкин и С. В. Александрова (1965) отметили увеличение гетерогенности сывороточных белков после облучения гамма-лучами  $Co^{60}$  и рентгеновыми лучами и изменение их антигенных свойств

с появлением новых фракций альфа-2-глобулинов. П. П. Филатов и Е. С. Гайдова (1965), исследуя появление новых антигенов в тканях при воздействии радиоактивного цинка ( $Zn^{65}$ ), показали появление как новых антигенов, так и аутоантител. Авторы наблюдали гиперпластическую реакцию ретикуло-эндотелиальной системы и увеличение количества плазматических клеток в кровеносных органах.

Таковы работы, опубликованные за последние 8 лет по вопросу о роли аутоаллергии при лучевой болезни. Что же делали мы в эти 8 лет после опубликования первого описания важной роли аутоаллергии при лучевой болезни в 1956—1958 гг.?

Надо сказать, что основная схема развития этого процесса, изложенная и обсужденная в свете новых данных в настоящей главе, за эти годы не подвергалась в нашем представлении пересмотру, и мы не только не отказались от выдвинутых в 1958 г. основных положений, но, наоборот, с каждым годом убеждаемся в их правоте и значимости для изучения различных вопросов борьбы с лучевыми поражениями. За эти годы мы постарались организовать изучение аутоаллергии при различных формах лучевых поражений: действии радиоактивных веществ, местном лечебном облучении и т. п. Во всех случаях нами выявлена аутоиммунная реакция, выражающаяся в появлении аутоантител и перестройке тканевой реактивности. Подробные материалы этих работ изложены в соответствующих главах. Мы разработали новый высокочувствительный метод выявления аутоантител (модификация реакции Уанье), нашедший уже сейчас успешное применение для изучения реакции на тканевые антигены в лабораториях ряда институтов и других отделах нашего института (см. главу VI).

Большое внимание было обращено на изучение изменений в состоянии аутофлоры и показано, что такие же, как при облучении, изменения в ее качестве и количестве бывают и при гетероаллергии (см. главу III). Наконец, главным направлением наших исследований после 1958 г. являлось активное наступление на состояние аутоаллергии при лучевой болезни путем воздействия как иммунологическими факторами, так и лекарственными препаратами, обладающими прямым десенсибилизирующим влиянием (см. главу XII).

С 1967 г. нами совместно с В. Н. Мальцевым начато изучение природы и повреждающего действия аутоантител, изолированных в виде глобулиновой фракции из сыворотки крови или элюированных из гомогенизированных и тщательно отмытых тканей внутренних органов, являющихся в данном случае «живым иммуносорбентом».

При низком уровне аутоантител в крови можно обнаружить значительное их количество в фиксированном состоянии в тканях.

В 1967 г. нами совместно с Н. Н. Добронравовой разработан метод определения повреждающего действия сывороточных и элюированных из тканей аутоантител путем учета подавления в их присутствии интенсивности фагоцитарной реакции. Выраженное угнетающее влияние оказывает добавление к лейкоцитам необлученного донора сыворотки облученных животных, взятой в разгар болезни (или элюатов из тканей), — или контакт лейкоцитов облученных животных — носителей аутоантител с тканевыми антигенами.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева О. Г. Мед. радиол., 1959, 4, 11, 66.  
Бак З., Александр П. Основы радиобиологии. ИЛ. М., 1963.  
Барштейн Ю. А., Король С. А. Арх. патол., 1961, 12, 21.  
Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет. Изд-во «Мир», 1964.  
Беляева Е. М., Терещенко О. Я. В кн.: Вопросы радиологии, иммунологии и микробиологии. М., 1962, 28.  
Беляева Е. М., Терещенко О. Я. Радиобиология, 1963, 3, 1, 93.  
Богомолец О. А. Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956.  
Вихерт А. М. Арх. патол., 1961, 23, 5, 3.  
Горизонтов П. Д. В кн.: Вопросы аллергии. М., 1961, 73.  
Доссе Ж. Иммуногематология. М., 1959.  
Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания системы крови. Изд-во «Медицина», 1964.  
Земсков М. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957, 2, 66.  
Зильбер Л. А., Франк Г. М., Снежко А. Д., Артамонова В. А. Мед. радиол., 1956, 2, 17.  
Зильбер Л. А., Артамонова В. А. Мед. радиол., 1959, 4, 5, 3.  
Зильбер Л. А. Основы иммунологии. Изд. 3-е. Медгиз, М., 1958.  
Идзуми Масакит. Аллергия внутренних органов. Реф. журн. биология АН СССР, 1962, № 5, сер. Р, реф. № 5Р74.  
Карев В. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1954, 8, 56.

- К а ш к и н К. П. и А л е к с а н д р о в а С. В. Вестн. АМН СССР, 1965, № 9, 93.
- К и с е л е в П. Н., Б у з и ц и П. А., С е м и н а В. А. Вестн. рентгенол., 1955, 3, 3.
- К и с е л е в П. Н., С е п и н а В. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1959, 1, 44.
- К и с е л е в П. Н., Б у з и ц и П. А., Н и к и т и н а К. И. Мед. радиол., 1956, 1, 43.
- К л е м п а р с к а я Н. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1956, 5, 22.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., П е т р о в Р. В. Радиобиология, 1961, 1, 4, 583.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Ш и х о д ы р о в В. В. Радиобиология, 1963, 3, 2, 230.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., А л е к с е е в а О. Г., П е т р о в Р. В., С о с о в а В. Ф. Вопросы инфекции, иммунитета, аллергии при острой лучевой болезни. Медгиз. М., 1958.
- К л е м п а р с к а я Н. Н. Мед. радиол., 1957, 2, 18.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., П е т р о в Р. В., И л ь и н а Л. И. Мед. радиол., 1958, 1, 34.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., К р а е в с к и й Н. А., Ш и х о д ы р о в В. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 12, 28.
- К л е м п а р с к а я Н. Н. Мед. радиол., 1961, 2, 77.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Ш а л ь п о в а Г. А. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. Изд-во «Медицина» М., 1966.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 5, 77.
- К л е м п а р с к а я Н. Н., Р а е в а Н. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1962, 6, 107.
- К о н ю х о в Е. В. Усп. совр. биол., 1958, т. XIV, в. 1, стр. 97.
- К о с т я В. Реф. журн. биология АН СССР, 1955, 11, реф. 27, 611.
- К р а е в с к и й Н. А. Очерки патологической анатомии лучевой болезни. Медгиз. М., 1957.
- К р а в ч е н к о А. Т., Ф о ф а н о в В. И. Мед. радиол., 1961, VI, 12, 46.
- К р а й н Л. Клиническая иммунология и аллергия. Изд-во «Медицина». М., 1966.
- К р о н к а й т Э. В кн.: Радиоактивный распад и медицина. Изд. ИЛ. М., 1954, стр. 154.
- К у п ч и н с к а с Ю. К. Клин. мед., 1957, 11, 31.
- К у п ч и н с к а с Ю. К. Клиника и иммунология аутоаллергических заболеваний и лекарственной аллергии. Медгиз. М., 1963.
- К у р ш а к о в Н. А. Аллергические заболевания периферических сосудов. Медгиз. М., 1962.
- Л у к ь я н е н к о В. И. и Т е р е н т ь е в А. А. ДАН СССР, 1966, 196, 1, 217.
- Л я м п е р т И. М. В кн.: Актуальные вопросы иммунологии. Изд-во «Медицина». М., 1964, стр. 202.
- М а т э Ж. Мед. радиол., 1965, 8, 32.
- М е ч н и к о в И. И. Академическое собрание сочинений. Т. VII. Изд. АМН СССР. М., 1952, стр. 287.

- Моисеева В. П. В кн.: Проблемы лейкозов и иммуногематологии. Л., 1960, стр. 348.
- Мпшер П., Форлендор К. О. Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. Медгиз. М., 1963.
- Мпщенко И. П., Фоменко М. М. Вестн. рентген. и радиол. 1934, т. XIII, в. 5, стр. 327.
- Николаев А. И. и Мильман М. Ш., В кн.: Вопросы радиацион. иммунологии и микробиологии. АМН СССР. М., 1967, стр. 104.
- Острый О. Я., Соблева З. И. ДАН СССР, 1961, 138, 5, 1241.
- Парнес В. А. Патол. физиол. и exper. тер., 1960, 2, 78.
- Парнес В. А. Усп. совр. биол., 1957, XVIV 2 (5), 202.
- Перельман Л. Р. В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952, стр. 76.
- Петров Р. В., Ильина Л. И. Бюлл. exper. биол. и мед., 1956, 4, 59.
- Петров Р. В. Иммунология острого лучевого поражения. Госатомиздат, 1962.
- Петров Р. В., Львицына Г. М. Патол. физиол. и exper. тер., 1962, 4, 63.
- Петров Р. В., Зарецкая Ю. М. Трансплантационный иммунитет и радиационные химеры. Атомиздат, 1965.
- Райка Э. Аллергия и аллергические заболевания. Т. I и II. Будапешт, 1966.
- Равич-Щербо М. И., Прокопенко Л. Г. Мед., радиол., 1964, 9, 75.
- Равич-Щербо М. И., Прокопенко Л. Г., Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1960, 12, 68.
- Свердлов А. Г. Роль токсического фактора в опосредованных влияниях ионизирующего излучения. Автореф. дисс. Л., 1964.
- Свердлов А. Г. Патол. физиол. и exper. тер., 1961, 6, 63.
- Сосова В. Ф. Некоторые особенности инфекционного процесса при лучевой болезни. Дисс. М., 1956.
- Сигал М. З. Усп. совр. биол., 1952, XXXIII, 3, 409.
- Смирнова О. В. Влияние предварительного введения живой противочумной вакцины EV на радиорезистентность животных. Дисс. М., 1963.
- Струков А. И. Арх. патол., 1961, 23, 7, 3.
- Троицкий В. Л., Туманян М. А., Каулен Д. Р., Фриденштейн А. Я., Чахава О. В. Радиационная иммунология. Изд-во «Медицина». М., 1965.
- Федотов Н. А., Скуркович С. В., Фрейман В. Т., Музыченко А. П. Патол. физиол. и exper. тер., 1959, 6, 53.
- Федотова М. И. В кн.: Сборник рефератов и аннотаций по радиационной медицине за 1958 г. М., 1959, стр. 34.
- Флагов П. П., Гайдова Е. С., Вестн. АМН СССР, 1965, 9, 65.
- Худайдатов И. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1966, 10, 103.
- Шевелев А. С. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 10, 7.
- Шевелев А. С. Медицинская радиология, 1961, 2, 78.

- Шевелев А. С. Иммунологическая реактивность транспланта и хозяина в условиях лучевого воздействия. Автореф. дисс., 1966.
- Шиходыров В. В., Петров Р. В., Сбитнова М. Ф. Патол. физиол. и эксперим. тер., 1961, 5, 66.
- Alegretti N., Matosic M. Nature, 1961, 189, 4763, 500.
- Alegretti N., Stankovic V., Vlanovic S., Sostan N. Intern. J. Rad. Biol., 1961, 3, 3, 529.
- Alegretti N., Vitale B., Dekaris D. Intern. J. Rad. Biol., 1961, 4, 4, 363.
- Benes S., Mihaiesco-Nigrim M., Turcani A., Ciorganesco S. Реф. журн. бпол. АН СССР, 1965, сер. 53, № 22, реф. № 22532, (румынск.).
- Dixon F., Roberts J., Weigle W. J. Exp. Med., 1957, 105, 5, 417.
- Ellinger F. Amer. J. Roentgenol., 1962, 87, 3, 547.
- Feldman M., Globerson A., Nachtigal D. In: Concept. Advances Immunol. a. Oncol., 1963, p. 427.
- Gear I. Acta med. Scand., 1955, 152, Suppl. 306, 39.
- Jacobson L. Am. J. roentgenol. a. radiation therapy, 1954, 72, 4, 543.
- Jangiswa T. Nippon Acta Radiol., 1959, 19, 1, 153.
- Nayashi T., Maruyama K. Fritschr. d. Geb. Roentgenstrahlen, 1937, 55, 4, 346.
- Kallos P. Progr. in allergy, 1958, 5, IX.
- Oliner H., Schwartz R., Dameshek W. Blood, XVII, 1, 20.
- Rajka E. Alergie und Allergische Erkrankungen. Budapest, 1959, Bd. 1, Alg. Teil.
- Salazar Mallen M. Gac. med. Mexico, 1953, 83, 1, 49.
- Thompson R., Fishel C. J. Immunol., 1965, 94, 3, 379.
- Vitale B., Alegretti N., Matosic M. Radiation res., 1966, 28, 4, 727.

## ГЛАВА IX. АУТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ОБЫЧНЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Детальное исследование реакции организма на введение микробных вакцин позволило выявить наличие у них двустороннего действия на прививаемый организм. Первым направлением влияния прививок, на основании которого и проводится активная иммунизация, является стимулирование формирования специфического иммунитета против данного антигена, т. е. возникновение специфической антиинфекционной резистентности. Однако этим процессом воздействие прививочных препаратов не ограничивается. Введение вакцин из живых или убитых микробов всегда

вызывает повреждение клеточных элементов на месте контакта антигена с тканью. Возникающие продукты распада клеток и их комплексные соединения (даже в результате обычной адсорбции) всасываются в ток крови и оказывают также антигенное воздействие на иммунологическую систему организма. Результатом этого второго воздействия будет образование противотканевых антител. К сожалению, этот второй вид реакции на микробные вакцины изучен совершенно недостаточно.

Можно предполагать, что в тех случаях, когда процесс вакцинации вызывает интенсивную местную воспалительную реакцию, например при введении живых вакцин, образование продуктов распада ткани будет особенно обильным, а следовательно, и усилится аутоиммунизирующее влияние. В определенных случаях этот второй путь влияния вакцин на организм может иметь и отрицательное значение, снижая интенсивность специфического иммунитета по закону конкуренции антигенов, а возникающие аутоантитела могут оказывать и повреждающее действие.

Мы обратили внимание на возможность аутоиммунизирующего влияния прививок в связи с изучением механизма эффективности благоприятного действия профилактических прививок на радиорезистентность животных. Наряду с наличием конкурентного подавления «сильными» микробными антигенами (воздействие которых опережает влияние облучения при предварительной иммунизации) реакции по отношению к «слабым» антигенам облученных тканей мы учитывали и возможность аутоиммунизирующего влияния прививок и нейтрализующей способности возникающих при этом аутоантител по отношению к образующимся под действием радиации продуктам тканевого распада (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, В. Ф. Сосова, 1963).

Для доказательства наличия аутоиммунизирующего действия прививок нами (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, 1962) производилось изучение не только образования антител по отношению к вводимому животным антигену, например кишечной палочке, но и одновременно в опытах на собаках определялись антитела и к тканевым антигенам. Для этой цели было использовано два метода: реакция связывания комплемента с экстрактом ткани в качестве антигена и наша модификация реакции Уанье с лизатом аутоэритроцитов.

Авторы, изучавшие наличие антител при действии облучения (И. П. Мищенко и М. М. Фоменко, 1934; П. Н. Киселев, В. А. Семина, 1959), применяли в качестве антигена экстракты ткани и сыворотку крови, денатурированные воздействием тепла, спирта или облучения. Однако, по нашим данным, такая обработка увеличивает антикомплементарные свойства антигена и не повышает число положительных результатов по сравнению с использованием экстрактов свежих тканей. Минимальным антикомплементарным действием обладал водно-солевой экстракт из слизистой оболочки тонкого кишечника здоровой собаки в разведении 1:100. В промежутках между опытами эта ткань сохранялась в замороженном состоянии.

Использование экстрактов ткани в физиологическом растворе в качестве антигенов для реакции связывания компонента при диагностике различных аутоиммунных заболеваний описано рядом авторов (J. Freund, E. Stern, T. Pisani, 1947; L. Thomas, P. Patterson, B. Smith, 1950; P. McMaster, E. Lerne, E. Exum, 1961; K. Torplau et al., 1960).

Прививки собакам проводили до облучения с целью изучения влияния этого воздействия на их радиорезистентность. Использовали двукратное внутрикожное введение 500 млн. живых клеток суточной агаровой культуры штамма кишечной палочки  $M_{17}$  с интервалом 14 дней и промежутком между второй прививкой и облучением в 2—3 недели. Результаты постановки реакции связывания компонента с сыворотками, взятыми у собак до введения антигена, сопоставлялись с данными, полученными у этих же животных через 15—20 дней после окончания иммунизации.

Внутрикожное введение 500 млн. клеток живой культуры кишечной палочки вызывает появление воспалительного очага с плотной инфильтрацией и гиперемией размером 1,5—3 см в диаметре. Обратное развитие очага происходило спустя неделю после прививки. Было установлено, что такая вакцинация облегчает течение последующего лучевого поражения и способствует выживанию части животных при действии летальных доз гамма-лучей  $Co^{60}$ . Антитела к самой кишечной палочке  $M_{17}$  несколько увеличивались в период двух недель после прививки, а затем титр их возвращался к исходному уровню. Такую прививку нельзя рассматривать как иммунизацию против эндогенной



инфекции, так как кишечные бактерии, обитающие у собак, почти не имеют общих антигенов со штаммом M<sub>17</sub>.

По данным реакции связывания компонента, оказалось, что выбранный нами метод иммунизации вызывал образование антитканевых антител.

Если до прививки у 31 обследованной собаки на 45 реакций мы в 8 случаях (17,7%) получили положительные результаты, то после иммунизации количество их возросло до 45,4%. Изменилась и интенсивность реакции: до прививки она измерялась титрами  $\frac{1}{5}$  (5 случаев) и  $\frac{1}{10}$  (3 случая), а после иммунизации 22,7% реакций было в разведении  $\frac{1}{20}$ .

Интересно, что однократное воздействие только одного облучения в летальной дозе не привело к появлению большего количества положительных результатов, которые наблюдались у непривитых и облученных собак в 15,1%.

Подобные же результаты получены и по группе привитых и затем облученных животных, у которых до облучения было 45,4% положительных реакций, а после воздействия радиации 50%.

Только при обследовании 7 собак, выживших в результате проводимого лечения после повторного многократного облучения, у 3 животных было отмечено наличие стойко сохранившихся (в течение 5—8 месяцев) положительных реакций в титрах  $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{40}$ . Следовательно, внутрикожное введение живой культуры кишечной палочки, приводившее к развитию местного воспалительного очага, обусловило не только появление антител к данному микробу, но и активную реакцию организма по отношению к тканевым антигенам. При этом для их выявления, учитывая общность в антигенной структуре тканей, можно использовать в качестве антигена не обязательно ткань данного поражаемого воспалительным процессом органа.

В 1960 г. опубликована работа E. Hackett, M. Beech, I. Forbes о выявлении противотканевых антител при профилактических прививках у людей. Семь девушек, поступивших в медицинское училище, подвергались комплексной иммунизации против столбняка, брюшного тифа, паратифа и холерного вибриона и против туберкулеза. Инъекции вакцин производили на протяжении 4 недель. В крови определяли наличие антител к вводимым антигенам и одновременно к экстрактам ткани органов трупа одного и того же здорового человека (из печени, почек, щитовидной

железы, надпочечников и легкого). Одновременно с накоплением специфических антител у всех испытуемых происходило образование и антител к тканевым веществам. Максимум их накопления отмечался в период со 2-й по 4-ю неделю и чаще всего положительная реакция была с экстрактом из почки. Положительные реакции на тканевые антигены авторы выявляли и у здоровых доноров в 6% случаев, чаще у женщин.

Антитканевую иммунизацию после введения микробных вакцин можно выявить не только при помощи реакции связывания комплемента.

R. Eksted и E. Nishimura (1964) показали, что длительное введение вакцины из стафилококка и стрептококка, начатое у поворожденных мышей и продолжающееся в течение 3—5 недель, приводит к развитию у них болезни «рант» (малорослости) с такими же изменениями в их росте и развитии и в состоянии лимфоидных органов, как и при введении иммунологически активных клеток селезенки. Интересно, что животные, выращенные в стерильных условиях, т. е. не подвергавшиеся повреждающему влиянию микробов нормальной флоры, оказались более резистентными. Следовательно, воздействие убитых клеток патогенных кокков привело к развитию иммунологической реакции по отношению к тканевым компонентам, оказавшей отрицательное влияние на рост и развитие животных. Если такую иммунизацию начинать через 2 суток после рождения, то это явление не наблюдается.

В 1965 г. опубликована работа F. Rappaport и R. Chase, подтвердивших возможность получения активного противотканевого иммунитета при воздействии на организм убитых клеток золотистого стафилококка и других микроорганизмов. Показателем этого влияния служит учет скорости отторжения кожных трансплантатов, т. е. интенсивность формирования трансплантационного иммунитета. Оказалось, что иммунизация убитой стафилококковой вакциной ускоряет гибель пересаженной гомологичной кожи, т. е. стимулирует формирование трансплантационного иммунитета. Иммунизация вакциной из кишечной палочки и противотуберкулезной вакциной оказывает такое влияние в гораздо меньшей степени.

Наконец, в 1966 г. G. Asherson и E. Holborow показали наличие аутоантител к ткани кишечника после иммунизации кроликов убитыми микробами кишечной группы.

Приведенные данные показывают важность и актуальность изучения проблемы антитканевой иммунизации при введении обычных микробных вакцин. Дальнейшее развитие исследований в этом направлении при введении различных препаратов должно выяснить динамику формирования реакции на всасывание тканевых продуктов, ее интенсивность и связь с видом вакцины, а также ее роль в формировании различных патологических состояний у прививаемых организмов. Конечно, наиболее удобными для этих целей являются методы, позволяющие использовать серологические реакции с кровью привитых людей и животных, что делает возможным многократное исследование у одного и того же организма и не наносит ему никаких дополнительных воздействий, изменяющих его реактивность (как, например, метод трансплантации или получения болезни рант).

Желательно, чтобы серологические реакции выявляли образование антител к веществам именно данного организма и не к денатурированным продуктам, а к неизменным тканевым компонентам. Этим требованиям удовлетворяет разработанная нами модификация реакции Уанье (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1961). В качестве антигена используется свежеприготовленный лизат эритроцитов того же организма (см. главу VI). Исследование динамики появления аутоантител при помощи этой пробы позволяет судить не только о наличии антител к клеткам крови, но, как показали наши наблюдения и данные других авторов, и по отношению к компонентам тканей различных органов (Х. М. Векслер и Р. А. Гребенюк, 1965; С. Е. Стукалов, 1966; С. С. Фейгельман, 1965).

Известно, что эритроциты имеют много общих антигенов с клетками разнообразных тканей (П. Н. Косяков, 1965).

Воздействие летальных доз гамма-лучей  $Co^{60}$  уже в первые 2—3 недели вызывает у собак появление положительных реакций, выявляемых этим методом (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1962). Так, например, при исследовании крови 16 собак на 3-и сутки после облучения у 14 из них нами было выявлено наличие положительной реакции. Высокий уровень наличия аутоантител сохраняется и в течение всех последующих сроков наблюдения и даже (у леченых выживших животных) до середины второго месяца после облучения (срок наблюдения).

Т а б л и ц а 6  
Образование аутоантител после вакцинации противотуберкулезной вакциной БЦЖ

Группа	Вакцина	Интенсивность местной реакции	Число собак	Число положительных реакций до прививки	День взятия крови после прививки	Число собак с интенсивностью реакций после прививки				Число положительных реакций	Общее число реакций			
						-	±	+	++			+++		
Первая	БЦЖ 2,5 мг однократно внутривенно	На месте введения плотный инфильтрат 1,5—2 см в диаметре; обратное развитие через 2—3 недели	6	1 (±)	3-й	4	2	—	—	—	2	6		
						5	1	—	—	—	1	6		
						1	2	3	—	—	5	6		
						0	1	2	1	—	6	6		
Вторая	БЦЖ 0,05 мг внутривенно	Инфильтрат около 1 см появляется через 30 дней, исчезал через 10 дней	4	1 (±)	30-й	0	1	1	1	4	4			
						4	1	1	1	—	4	4		
Третья	Автоклавированная вакцина БЦЖ 1 мг	Плотный инфильтрат 2—3 см в диаметре, исчезал через 3 недели	4	0	12-й	0	1	1	2	4	4			
						4	1	1	2	—	4	4		
Всего . . .						14	2	10	8	7	5	2	22	32

П р и м е ч а н и е. — отрицательная реакция — снижение оптической плотности; ± сомнительная реакция, плато после 7—8-го добавления антигена; + положительная реакция — плато после 5—6-го добавления антигена; ++ плато на кривой снижения оптической плотности после 3—4-го добавления антигена; +++ плато на кривой оптической плотности после 1—2 добавления антигена или 2—3-го плато при последующих добавлениях; ++++ зональное увеличение оптической плотности после добавления антигена.

Оказалось, что и прививки вызывают такие же изменения в характере данной реакции: в 72,3% случаев через 15—20 дней после внутрикожного введения живой культуры кишечной палочки мы наблюдали переход отрицательной реакции в положительную. Интересно, что у непривив-

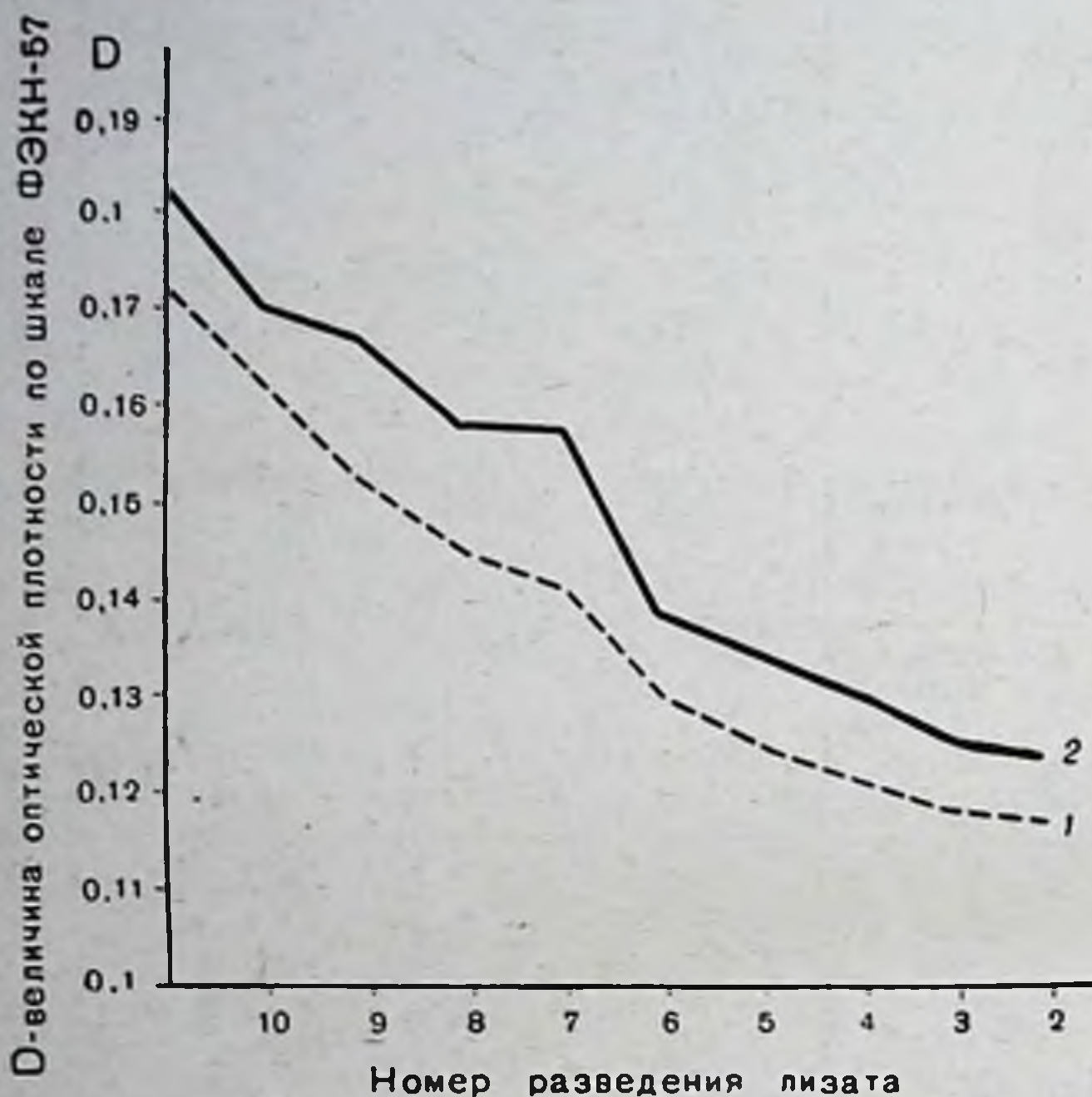


Рис. 24. Кривые оптической плотности плазмы при добавлении к ней лизата эритроцитов.

1 — проба на 7-е сутки после прививки 2,5 мг вакцины БЦЖ, реакция отрицательная; 2 — проба у этой собаки на 21-е сутки после прививки вакцины БЦЖ; положительная реакция ++.

тых и необлученных собак также могут в 9,4% случаев встречаться положительные реакции, правда, небольшой интенсивности. Возможно, что это явилось результатом вакцинации собак против чумы и бешенства в период их пребывания в карантине до передачи их в опыт.

Реакцию с лизатом аутоэритроцитов у привитых собак мы проводили не только у животных, вакцинированных живой культурой кишечной палочки, но и при прививках собакам противотуберкулезной вакцины БЦЖ, которую мы также вводили внутрикожно и которая оказывала вы-

раженное благоприятное влияние на повышение радиорезистентности (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, В. Ф. Сосова, 1963).

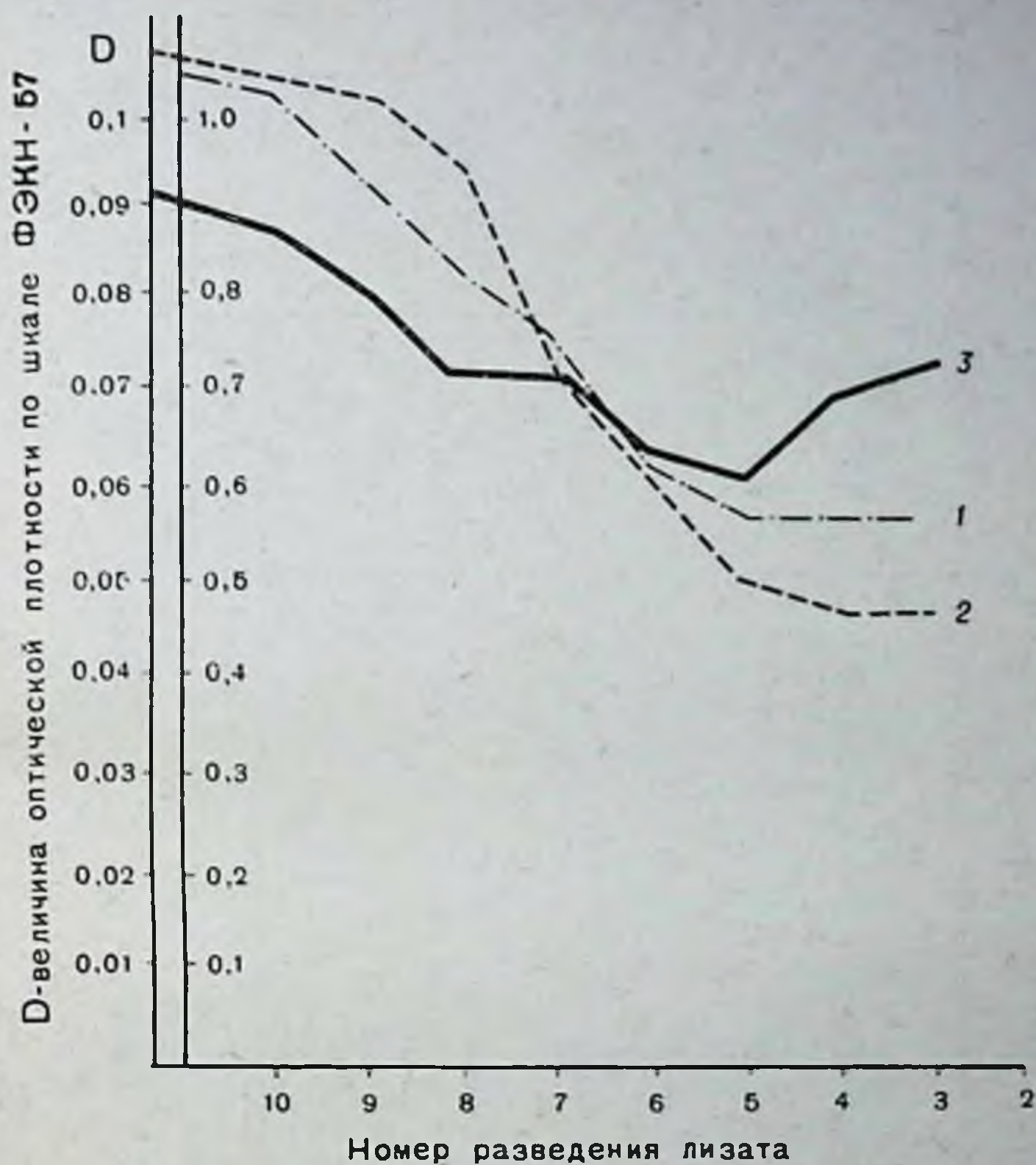


Рис. 25. Отрицательные реакции у собаки, вакцинированной 2,5 мг вакцины БЦЖ на 3-и (1) и 7-е (2) сутки и положительная реакция (3) на 15-е сутки после прививки.

В табл. 6 приведены результаты выявления аутоантител с оценкой интенсивности реакции у собак, вакцинированных различными вариантами противотуберкулезной вакцины БЦЖ, в различные периоды после прививки.

Из данных, приведенных в табл. 6, видно, что до вакцинации слабо выраженные положительные реакции отмечались у 2 из 14 собак, начиная с 12—15-х суток после иммунизации, положительные реакции появляются почти у всех привитых животных и интенсивность их на-

Таблица 7

## Динамика образования антимикробных

Группа	Воздействие	№ кролика	До прививки				После первой			
			агглютинация	реакция Уанье	РСК		10 дней			
					печень	почки	агглютинация	реакция Уанье	РСК	
Первая	Иммунизация вакциной из палочки Бреслау: 500 млн. внутривенно дважды с интервалом 13 дней	1	10	0	0	5	320	0	0	5
		2	20	0	0	5	640	+	0	10
		3	10	0	5	10	2560	0	0	5
Вторая	Гомосенсибилизация: 0,2 мл в подошвы 4 лап взвеси, состоящей из 20 мл стерильного физиологического раствора с 25% ткани печени и почки + 60 мг автоклавированной вакцины БЦЖ и одной селезенки	1	40	0	5	5	160	0	0	10
		2	10	0	5	5	80	++	0	20
		3	10	0	5	5	80	0	0	10
Третья	Вакцинация 10 мг живой вакцины БЦЖ внутривенно	1	20	0	5	5	160	0	5	5
		2	10	0	5	10	40	0	5	10
		3	5	0	5	10	80	0	0	5

растает. Интересно отметить, что в этот же период (не ранее 2 недель) проявляется и защитное влияние прививки вакциной БЦЖ на радиорезистентность. Динамика появления положительных реакций показана на рис. 24 и на рис. 25.

По данным О. В. Смирновой (1963), изучавшей в нашей лаборатории влияние противочумной вакцины ЕВ на радиорезистентность животных, многократная прививка кроликам больших доз этой вакцины до облучения ускоряет появление положительных реакций: у вакцинированных и облученных кроликов положительные реакции наблюдались уже в 1-е сутки после облучения, а у непривитых

антител при различных видах иммунизации

прививки через				После гомосенсибилизации, произведенной через 34 дня после первой прививки							
30 дней				через 20 дней				через 30 дней			
агглютинация	реакция Уанье	РСК		агглютинация	реакция Уанье	РСК		агглютинация	реакция Уанье	РСК	
		печень	почки			печень	почки			печень	почки
1 280	0	0	5	320	+++	20	10	320	0	20	40
5 120	±	5	5	640	++	20	5	640	++	10	20
10 280	0	0	10	5 120	0	160	40	2 560	0	20	160
80	0	5	10	160	++	160	160	40	±	20	80
40	±	0	20	80	±	40	80	40	0	40	80
40	0	0	20	80	0	40	5	20	0	10	40
80	+	5	40	160	+++	5	20	80	+	40	40
20	±	5	20	40	+++	20	40	20	++	40	80
20	+++	0	40	80	++	640	640	640	±	20	20

только — на 7-е сутки. Следует отметить, что вакцина ЕВ вызывает интенсивную местную воспалительную реакцию.

Если появление положительных реакций на тканевые антигены после действия ионизирующей радиации или прививок связано с аутоиммунизацией продуктами распада ткани, то появление таких антител можно получить и без этих воздействий — только при опытах гомосенсибилизации, т. е. введения здоровым животным экстрактов или гомогенатов тканей здоровых животных того же вида. Сочетание введения микробных вакцин с процессом гомосенсибилизации должно усиливать продукцию антитканевых антител.



Справедливость этого предположения показана нами в следующих наблюдениях (Н. Н. Клемнарская, 1966). Были взяты 3 группы кроликов (по 3 кролика в каждой): животных первой группы вакцинировали подкожно 500 млн. микробных тел паратифозной вакцины из палочки Бреслау, второй — вакциной БЦЖ; животных третьей группы подвергли гомосенсибилизации путем введения в подошвы четырех лап 0,2 мл 25% взвеси ткани (печени, почки с добавлением одной селезенки) и убитой вакцины БЦЖ в качестве адъюванта.

Признаком общей реакции на гомосенсибилизацию являлось небольшое снижение веса в первые 2 суток после введения и развитие лейкопении (3800—4900 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови) в первые 4—6 суток после введения взвеси ткани у 2 из 3 кроликов в данной группе. В дальнейшем у этих животных развился лейкоцитоз (18 000—22 000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$ ). У животных, которым вводили микробные вакцины, наблюдалось временное увеличение количества лейкоцитов.

У кроликов исследовали титры антител к паратифозной палочке Бреслау и титры антиканевых антител путем постановки реакции связывания комплемента с солевыми экстрактами печени и почек здоровых кроликов и реакции Уанье с лизатом аутоэритроцитов. Как видно из табл. 7, иммунизация паратифозной вакциной вызывала активную продукцию агглютининов и слабое образование аутоантител (по реакции Уанье). Более интенсивным было образование аутоантител у привитых вакциной БЦЖ кроликов, которая вызывала интенсивную местную воспалительную реакцию. Через 34 дня кроликам всех групп была проведена гомосенсибилизация по той же схеме.

Как видно из табл. 7, это воздействие значительно усилило продукцию аутоантител, особенно в группах животных с первичной прививкой вакцины БЦЖ. Через 2 месяца кролики всех групп были опять подвергнуты внутривенной вакцинации путем введения 25 млн. микробных тел паратифозной вакцины и из палочки Бреслау. Как видно из табл. 8, перенесенное кроликами воздействие гомологичных тканевых продуктов снизило даже и в эти отдаленные сроки интенсивность продукции агглютининов по отношению к введенному микробному антигену, особенно в группе с первичной и повторной гомосенсибилизацией и в группе с введением вакцины БЦЖ.

Таблица 8

Титры агглютининов к паратифозной палочке Бреслау после внутривенного введения 25 млн. микробных тел вакцины из этого микроба

Группа	Воздействие до настоящей иммунизации	№ животного	До прививки	После прививки по суткам				
				7-е	14-е	21-е	30-е	44-е
Первая	Привиты паратифозной вакциной за 3 месяца и гомологичными тканями за 2 месяца	1	160	1 280	2 560	640	160	160
		2	320	640	2 560	320	640	160
		3	2 560	1 280	10 280	2 560	640	320
		Среднее	1 030	1 066	5 133	1 173	480	213
Вторая	Двукратная гомосенсибилизация за 2 и 3 месяца до прививки	1	20	640	2 560	5 120	1 280	320
		2	40	40	80	10	80	20
		3	10	40	80	20	80	40
		Среднее	23	240	960	1 716	480	126
Третья	Вакцина БЦЖ за 3 месяца и гомосенсибилизация за 2 месяца	1	80	640	640	2 560	640	160
		2	20	320	640	160	160	40
		3	40	320	320	160	160	40
		Среднее	46	426	533	960	480	80
Четвертая	Только внутривенная иммунная зация 25 млн. вакцины Бреслау	1	20	640	1 280	5 120	2 560	320
		2	40	1 280	2 560	640	2 560	160
		3	20	1 280	640	640	1 280	320
		4	10	2 560	640	320	320	80
Среднее	22,5	1 440	1 280	1 680	1 680	1 680	220	

## Средние титры агглютининов и РСК у крыс (по 5 крыс в каждой группе)

Группа	До прививки			Через 2 недели после первой прививки			После гомосенсибилизации крыс второй, третьей и четвертой групп через						
	РСК			РСК			1 неделю		1 месяц		2 месяца		
	агглютинины	печень	почки	агглютинины	печень	почки	агглютинины	печень	агглютинины	печень	агглютинины	печень	почки
Первая	40	0	0	63	0	0	58	0	40	0	35	0	0
Вторая	67	0	0	160	5	10	185	5	80	5	40	10	10
Третья	40	0	0	320	0	10	640	5	320	0	160	0	0
Четвертая	54	0	0	333	0	0	400	5	146	10	56	0	5

Примечание. Для гомосенсибилизации в обе подошвы задних лап вводили по 0,2 мл взвеси измельченных ножницами свежих тканей здоровой крысы, профильтрованных через стерильную марлю. Состав взвеси: 4 почки, 4 селезенки, 1 печень, 20 мл физиологического раствора и 60 мг автоклавированной вакцины БЦЖ.

Мы намеренно привели данные по каждому животному, а не графики, построенные на средних цифрах, так как наличие в данных по каждой группе показателей от более активных продуцентов скрывало бы наиболее отчетливо выраженное угнетение антителигенеза у отдельных животных.

Для подтверждения выявленных закономерностей нами проведен подобный опыт на другом виде животных — на крысах. Вследствие небольшого количества крови, получаемого от этих животных, мы ставили только реакцию агглютинации и одну реакцию для выявления антител к тканям — РСК; исследования в разные сроки проведены на разных крысах, забиваемых в этот период. Как видно из табл. 9, у здоровых крыс РСК с антигенами из печени и почки (экстракт физиологическим раствором 1 : 100) были отрицательными. Гомосенсибилизация (и первичная, и повторная) привела к образованию противотканевых антител, лучше выявляемых с почечным антигеном.

Активизирующее влияние гомосенсибилизации на реакцию привитых животных в данном опыте выражено не так демонстративно, как на кроликах, возможно, вследствие отсутствия динамического наблюдения за каждым животным и необходимости изучения и других сроков после воздействия, кроме выбранных нами для данного эксперимента. Интересно, что, как и в опытах на кроликах, одна только иммунизация вакциной БЦЖ (но не Бреслау) привела к появлению положительной реакции с почечным антигеном, так же как и гомосенсибилизация.

Таким образом, экспериментальное изучение аутоенсибилизирующего действия прививок показывает наличие этого влияния, выраженного тем сильнее, чем интенсивнее местная тканевая реакция на вакцину. Воздействие на этом фоне гомосенсибилизации усиливает степень проявления и частоту этих реакций. В практике активной иммунизации людей и животных аутоиммунизирующее действие прививок почти не изучено. В связи с важным значением явления аутоиммунизации в патогенезе многих заболеваний исследование этого вопроса является важной задачей иммунологов.

В докладе П. Ф. Здродовского на XXII сессии Академии медицинских наук СССР в 1966 г. специально подчеркивалась важность изучения неспецифического алергизирующего действия различных вакцин в отношении гомо-

логичных и гетерологичных аллергенов. При этом, как указывает автор, вакцинный препарат может играть роль как разрешающего, так и сенсибилизирующего фактора. Актуальность изучения неспецифического сенсибилизирующего действия вакцины подчеркивает в своей статье А. Т. Кравченко (1966).

Детальное изучение неспецифического аллергизирующего влияния вакцин и их аутоиммунизирующих свойств, связанных с воздействием тканевых продуктов распада, возникающих в местах их введения, является неотложной задачей совместной работы клиницистов и экспериментаторов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Векслер Х. М. и Гребенюк Р. А. Сборник актуальных вопросов инфекционной патологии и гепатологии. Рига, 1965, стр. 26.
- Здоровский П. Ф. Тезисы докладов XII сессии АМН СССР 25/II 1966 г. М., 1966, стр. 55.
- Киселев П. Н. и Семьян В. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1959, 1, с. 44.
- Клемпарская Н. Н. и Раева Н. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 5, 77.
- Клемпарская Н. Н. и Раева Н. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1962, 6, 109.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В., Сосова В. Ф. Антибактериальный иммунитет и радиорезистентность. М., 1963.
- Клемпарская Н. Н. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1967, 1, 117.
- Косяков П. Н. Антигенные вещества организма и их значение в биологии и медицине. М., 1954.
- Косяков П. Н. Иммунология изоантигенов и изоантител. Изд-во «Медицина», 1965.
- Кравченко А. Т. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1966, 2, 5.
- Мищенко И. П., Фоменко М. М. Вестн. рентгенол. и радиол., 1934, XIII, 5, 327.
- Смирнова О. В. Влияние предварительного введения живой противочумной вакцины на радиорезистентность животных. Дисс. канд. М., 1963.
- Стукалов С. Е. Вестн. офтальмол., 1966, 1, 28.
- Фейгельман С. С. В кн. Материалы конференции молодых ученых АМН СССР, 26/V. М., 1956, стр. 56.
- Asherson G., Holbrow E. Immunology, 1966, 10, 2, 161.
- Eksted R., Nishimura E. J. Exp. Med., 1964, 120, 5, 795.

- Freund J., Stern E., Pisani T. J. Immunol., 1947, 57, 2, 179.
- Hackett E., Boech M., Forbes I. Brit. Med. J., 1960, 5191, 17.
- McMaster P., Lerne E., Exum E. J. Exp. Med., 1961, 113, 4, 611.
- Rapport F., Chase R. J. Exp. Med., 1965, 122, 4, 783.
- Torplau K., Witebsky E., Rose N., Puine I., Egan R. Am. J. Path., 1960, VXXXVI, 2, 213.
- Thomas L., Patterson P., Smith B. J. Exp. Med., 1950, 92, 2, 133.

## ГЛАВА X. АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕБНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАДИАЦИИ

Лечебное применение понижающей радиации чаще всего носит характер локального воздействия. Немногочисленные случаи (Ж. Матэ, 1965) применения общего облучения с целью подавления иммунологической реакции организма при трансплантации органов не вошли еще в широкую практику, и реакция облучаемых людей не подвергалась детальному изучению, которое позволило бы выявить особенности иммунологического ответа на это воздействие. Даже при очень широко распространенном локальном лечебном облучении этот вопрос в настоящее время изучен совершенно недостаточно, хотя, как это будет видно из материалов, приведенных в данной главе, он имеет и теоретическое, и непосредственное практическое значение.

Терапевтическое воздействие понижающей радиации имеет своей целью вызвать гибель клеток определенной ткани, пораженной опухолевым процессом. Кроме того, рентгенотерапия применяется с целью эпиляции, либо при крайне осторожном применении для изменения проницаемости тканей, окружающих воспалительный очаг, чтобы усилить контакт пораженной ткани с общей циркуляцией крови и лимфы, содержащей бактерицидные субстанции. Как правило, такие лечебные облучения являются многократными, так как за один сеанс невозможно применить необходимую величину дозы вследствие ее интенсивного деструктивного влияния не только на ткань, подлежащую уничтожению, но и на окружающие здоровые участки. Кроме того, и разрушение намеченной структуры должно

производиться постепенно для своевременного удаления разрушенных масс клеток естественными способами (рассасывание) с замещением и восполнением дефектов ткани в процессе регенерации, иначе быстро возникшее омертвление массивного участка может привести и к интоксикации организма при поступлении больших количеств продуктов распада в ток крови одновременно и к местным кровотечениям из разрушенных сосудов. Дробное воздействие облучения обеспечивает накопление необходимой суммарной дозы воздействия, приводящего к разрушению определенных тканей, и нормальное течение физиологических процессов, обеспечивающих их рассасывание. Однако такое дробное применение ионизирующей радиации создает весьма своеобразные условия взаимодействия между реакцией облученной ткани и общим ответом организма на облучение. Наряду с постепенным увеличением суммарной дозы облучения, получаемой тканью, происходит и формирование изменения реактивности организма на это воздействие.

Таким образом, одно и то же количество энергии, полученное организмом в самом начале лечения, когда организм еще не соприкасается с этим видом воздействия, вызовет совсем другую реакцию, чем применение той же дозы, но уже после значительной перестройки в реактивности организма под влиянием лечения. Так как обычно курс терапии облучением занимает около месяца или даже более, имеется много времени для развития формирования такого изменения реактивности. Однако способы регистрации наличия измененного ответа организма на местное влияние радиации еще очень мало разработаны и в данном отношении применение методов иммунологического исследования может оказаться весьма полезным.

В настоящее время, пожалуй, единственным критерием для суждения об изменении состояния организма, подвергаемого облучению, являются — клиническое наблюдение и гематологические исследования. Еще в самом начале введения лечения ионизирующей радиацией в медицинскую практику врачи очень быстро увидели, что, кроме местных изменений, у больных почти всегда наступает и общая реакция, в ряде случаев заставляющая даже прекратить применение облучения. Эта общая реакция состоит в развитии лучевой болезни с характерными изменениями в периферической крови и самочувствии больных.

Конечно, указанные признаки общего заболевания не могут служить критерием для наблюдения за изменением иммунологической реактивности облучаемого организма в процессе его многократного контакта с лечебными дозами ионизирующей радиации. Во-первых, современные способы применения облучения в значительной степени снизили и устранили рассеянное облучение от источников радиации, которое в прежние времена и приводило к общей лучевой радиации. Во-вторых, клинические признаки общей реакции появляются уже тогда, когда лучевое воздействие приведет к определенным нарушениям в организме и с этой точки зрения они не могут выявлять ранние изменения реактивности под действием радиации. Наконец, регистрация этих клинических изменений не всегда допускает объективный учет инструментальными методами. Кроме того, не следует забывать и о том, что благодаря хорошо выраженным компенсаторным процессам общая реакция может иметь место, но не приводить вообще к каким-либо нарушениям в состоянии здоровья организма.

Необходимость поисков способов, позволяющих выявить ответ организма на локальное лучевое воздействие, привела к осуществлению разнообразных исследований с применением весьма различных методов, позволяющих выявлять общие и местные изменения в состоянии органов и тканей, наступающие даже при действии минимальных доз облучения, которые при однократном применении вообще никогда не вызывают никаких клинических признаков реакции.

В данной главе мы попытаемся проанализировать получаемые при этом данные с целью рекомендации определенных приемов, позволяющих отметить изменение состояния организма, получающего локальные воздействия небольших доз ионизирующей радиации.

Следует отметить, что это изменение ответа организма может происходить в двух направлениях: в сторону понижения реактивности к последующему облучению и ее увеличения. Именно для исследования закономерностей, определяющих развитие реакции в том или ином направлении, необходимо наличие методов, позволяющих наблюдать с первых дней применения радиации за реакцией организма. Понятно, что для выяснения таких важных вопросов необходимо проведение экспериментов на животных, в которых можно было бы изменять в желаемом направлении



дозу облучения и прерывать проведение курса лечения на любом этапе.

По нашему мнению, в анализе действия локального (и общего!) облучения на организм необходимо всегда оценивать роль двух основных факторов:

1) интенсивность повреждающего прямого влияния радиации, вызывающего гибель клеток и их разрушение в ближайшие часы и дни после облучения; выраженность этого процесса зависит от радиочувствительности ткани;

2) результаты общего воздействия всасывающихся в ток крови продуктов тканевого распада.

Токсический эффект тканевых субстанций своего же организма хорошо известен хирургам и гораздо меньше учитывается в работах экспериментаторов, хотя отдельные сообщения появлялись еще в начале XX века (Л. Б. Попельский, 1907).

В исследованиях Н. Н. Клемпарской совместно с Р. В. Петровым, Л. И. Ильиной и И. Б. Цыпиным была оценена токсичность гомологичных экстрактов различных тканей в опытах на кроликах. Оказалось, что можно вызвать гибель от шока через несколько минут после внутривенного введения гомогенатов и клеточных фракций кишечника и печени здоровых кроликов. Наиболее токсичной оказалась фракция микросом, полученная от клеток слизистой оболочки кишечника, а наименее — фракция гиалоплазмы (см. главу IV — «Аутоантигены»). Установлено, что инъекции гомогенатов тканей не только оказывают непосредственное токсическое действие после попадания в ток крови, но и вызывают ряд болезненных явлений спустя 2—3 недели после введения. Эти явления обусловлены развитием аутоиммунной реакции, и последствия от их появления не менее губительны для организма, чем гибель от первичной интоксикации после их введения. Все приведенные факты говорят о том, что всасывание продуктов распада ткани является далеко не безразличным воздействием, и о том, что выявлять это воздействие можно при помощи иммунологических методов.

Наличие прямого деструктивного влияния локального облучения хорошо описано в двух монографиях М. Н. Побединского (1954, 1956). Особенно легко можно провести наблюдение за формированием деструктивных изменений и воспалительной реакции на них при изучении местного действия облучения на кожные покровы. Появление види-

мых изменений происходит не сразу и развиваются они постепенно от стадии эритемы до образования выраженного дерматита, а при экспериментальном облучении животных большими дозами — и до некроза всех слоев кожи. Соответствующие описания микроскопической картины гистологических срезов из облученных участков кожи и других органов позволили автору характеризовать динамику тканевой деструкции, вызванную локальным облучением. Однако не только морфологические исследования подтверждают наличие тканевого распада в облучаемом участке ткани.

И. Родеш и П. Мандель (1961) исследовали количество нуклеиновых кислот, интенсивность включения в них радиоактивного фосфора и нуклеазную активность в ткани кожи под влиянием однократного местного и общего рентгеновского облучения в дозе 700 р. При обоих видах воздействия установлено наличие распада нуклеиновых соединений (больше при общем облучении), достигающего максимума между 7-ми и 10-ми сутками после облучения, одновременно снижались интенсивность включения радиоактивного фосфора и нуклеазная активность. Перед фазой угнетения нуклеазной активности ферментов может иметь место период усиления их деятельности. И. Табачник и Р. Фрид (1961) сообщили об увеличении нуклеазной активности гомогенатов кожи облученных участков, взятых через 3 дня после локального облучения бета-частицами радиоактивных изотопов в дозе 300 фэр при изучении этого показателя в смывах с облученного участка в период до появления на коже видимых признаков реакции, а также в экстракте из живой кожи, полученной путем инъекции в кожу физиологического раствора. Авторы считают, что присутствие нуклеаз в этих субстратах указывает на их выделение из клеток эпидермиса, но не из желез кожи, так как в этот период они уже полностью были разрушены и атрофированы.

Местное повреждение клеточных структур и деполимеризация мукополисахаридов приводят к увеличению проницаемости тканей облученного участка. G. Prodi и R. Miscell (1955) предложили простую пробу для выявления этих изменений: в кожу облученного и необлученного участка у кроликов вводят краску india-ink и по размеру окрашенного пятна убеждаются в большем распространении этого вещества в ткани, подвергнутой действию радиа-

цпи. С этой же целью J. Loiseleur и M. Petit (1965) вводили в кожу яичный альбумин, а затем облучали ее локально в дозе 100—400 р и обнаружили гораздо большее образование антител (на 245%) после такой обработки места инъекции.

R. Kahn, K. Botzler и I. Eisses (1965) наблюдали за скоростью всасывания дифтерийного антитоксина у кроликов из участка, облученного в дозе 1000 р. Показателем служила нейтрализация дифтерийного токсина, введенного другими путями. Выживание животных, т. е. нейтрализация токсина в результате всасывания антитоксической сыворотки, происходило только при введении ее в облученный участок. При медленном всасывании из необлученных тканей животные погибали от более быстрого действия больших доз токсина. Эти данные подтверждают материалы, полученные в 1956 г. I. Graham и соавторами, использовавшими местное облучение участка кожи с введенным антигеном в дозе 1000 р. Однако если оба эти воздействия — прививка и облучение — были разделены во времени, то эффект получался совсем другой. Облучение кожи в дозе 400—2000 р за 2 недели до инъекции антигена, наоборот, угнетало продукцию антител. В этом случае антигенное раздражение произведено уже после формирования иммунологической реакции на образовавшиеся под влиянием облучения продукты деструкции ткани. Очевидно, этот первый процесс ответа на аутоантигенные продукты может конкурентно угнетать восприятие последующих антигенных воздействий. Подробнее о значении явления конкуренции антигенов в реакции облученного организма на вакцинацию сказано в III и VIII главах. Подтверждением наличия угнетающего влияния предшествующего местного облучения на последующее введение антигена являются данные E. Winston (1948) по наблюдению за динамикой образования антител у 30 людей, получавших с лечебной целью большие дозы рентгеновых лучей. Иммунизация их вакциной из палочки паратифа А вызывала значительно меньшее образование агглютининов, чем у здоровых людей, не подвергавшихся действию радиации. Автор объясняет угнетение иммуногенеза блокадой ретикуло-эндотелиальной системы тканевыми «осколками».

Б. Б. Мардер (1960) показал, что у рентгенотехников, работающих в рентгенотерапевтических отделениях, значительно снижена продукция антител по сравнению с пер-

соналом, не имеющим контакта с попизирующей радиацией. При одновременном сочетании локального облучения и иммунизации сказывается только эффект увеличения проницаемости облученного участка, что обеспечивает быстрое всасывание введенного антигена. Распад клеток и всасывание большей части тканевых продуктов происходят постепенно и гораздо позже (например, судя по данным работ морфологов и определения нуклеазной активности). Таким образом, в этом случае воздействие введенного антигена опережает влияние продуктов тканевого распада.

Изменение проницаемости тканей облученного участка и освобождение внутриклеточных бактерицидных и антитоксических субстанций показано в интересных работах D. Bisgard с соавторами (1942, 1944). Местное облучение области живота кроликов в дозе 100 р значительно увеличивает их устойчивость к последующему через 48 часов внутрибрюшному введению токсических агентов — убитой культуре кишечной палочки (эндотоксин) и дифтерийному экзотоксину. Показано, что после местного облучения в брюшной полости увеличивается количество жидкости, в которой появляется примесь эритроцитов. Эта жидкость обладает нейтрализующей токсические вещества активностью в опытах *in vitro*. Одновременно повышается и нейтрализующая способность плазмы крови. Максимальное увеличение такой активности отмечено через 48 часов после местного облучения. В более поздний период происходит ее снижение.

Такой же защитный эффект давало и локальное облучение грудной клетки и конечностей. Минимальной дозой при локальном облучении, вызывающей повышение антитоксической активности тканей и экссудата, по данным авторов, является 20 р. Интересно, что облучение одной плазмы *in vitro* не увеличивает ее способности нейтрализовать токсины микробов. Следовательно, антитоксические субстанции экссудата брюшной полости имеют клеточное происхождение. Авторы делают вывод о том, что при рентгенотерапии инфекционных поражений нет необходимости в прямом облучении самой воспаленной ткани. К такому же мнению приходят М. И. Неменов (1950) и Л. Д. Подлящук (1951).

Опыт врачей-инфекционистов, применявших локальное облучение, указывает на высокую эффективность этого

вида лечебного воздействия даже в случаях, безуспешно леченных многими другими современными методами. Об эффективном лечении при помощи облучения различных воспалительных заболеваний сообщает А. Desiardings (1942), столбняка и газовой гангрены у людей — J. Kelly с соавторами (1948), газовой инфекции у животных — E. Merrit с соавторами (1944) и тяжелых форм сибирской язвы — M. Ribelling (1948). Интересно, что эти авторы объясняют лечебное действие облучения влиянием его на активацию защитных сил организма, а не прямым угнетением жизнедеятельности или уничтожением самого патогенного микроба — возбудителя. А. Н. Рыжих (1947) на основании учета количества жизнеспособных микробов в тканях воспалительного очага, вызванного введением в кожу кроликов гноеродного стафилококка, показал, что местное воздействие ионизирующей радиации (через 12 часов после заражения) в дозе 183—300 р привело к значительному снижению количества микробов в ткани. Так, например, если число клеток стафилококков в тканях воспалительного очага контрольных кроликов достигало 3000, у леченных облучением рост при посевах или совсем отсутствует, или выросло всего 45—217 колоний. Конечно, примененные дозы радиации не могли вызвать гибель микробов вследствие своего непосредственного влияния ( $LD_{50}$  для стафилококка измеряется тысячами рентген). А. Н. Рыжих объясняет лечебное влияние локального облучения активацией тканевой реакции и усилением бактерицидного действия клеточного экссудата.

Образование продуктов тканевого распада под влиянием локального облучения должно привести к развитию иммунологической реакции организма на всасывание этих веществ, часть из которых образует комплексные соединения с антигенами микробов и денатурируется под влиянием продуктов их жизнедеятельности. И действительно, многие авторы при помощи реакции связывания компонента установили появление противотканевых антител после локального облучения (И. П. Мищенко, 1937; П. Н. Киселев, П. А. Бузипи и В. А. Семина, 1955; T. Jugiswа, 1956, P. O'Gorman, I. Staffurth, M. Ballentyne, 1965).

Образование антитканевых иммунных тел может оказывать активное воздействие на течение самого лучевого поражения. Они обеспечивают связывание и нейтра-

лизацию тканевых продуктов распада, непрерывно всасывающихся из облучаемого многократного участка ткани, и этим прекращают общее резорбтивное воздействие этого фактора.

Е. В. Русакова и Н. В. Русаков (1964) наблюдали двухфазную реакцию со стороны микрофлоры кожи морских свинок, облученных рентгеновыми лучами локально в дозе 500 р. Первая фаза состояла в значительном общем увеличении количества бактерий и в снижении бактерицидности кожи как на облученной, так и на необлученной конечности в 1-ю неделю после воздействия. Таковую же реакцию вызывала инъекция экстракта из кожи здоровых свинок, т. е. только влияние одних продуктов тканевой деструкции. На 2-й неделе эта генерализованная реакция сменялась только локальным увеличением на коже участка, подвергнутого облучению. Такое изменение авторы связывают с прекращением общего действия циркулирующих в крови продуктов распада ткани вследствие появления к этому времени антитканевых антител. Наличие двухфазной реакции увеличения кожной микрофлоры при локальном облучении подтверждено и нашими наблюдениями (Н. Н. Клемпарская и Г. А. Шальнова, 1966). Кроме влияния на циркуляцию тканевых продуктов, аутоантитела к тканевым веществам могут оказывать непосредственное влияние и на течение процесса распада ткани и регенерации в самом облучаемом очаге, оказывая в определенных условиях выраженное лечебное влияние.

Очень демонстративно наличие лечебного воздействия измененной под влиянием местного облучения реактивности организма показано при изучении воздействия однократного местного облучения в небольшой дозе, проведенного предварительно за 2—3 недели до нанесения выраженной повреждающей лучевой травмы (I. Loiseleur et al., 1962—1963). Оказалось, что при такой подготовке значительно смягчается течение местного лучевого ожога до полной отмены его появления. Анализ ряда литературных данных по защитному действию предварительного облучения, полученных до 1954 г., приведен в монографии М. Н. Побединского. Особенно интересен ряд работ, показавших защитное влияние предварительного общего облучения несмертельными дозами радиации по отношению к последующему воздействию летальных доз (E. Cronkite et al., 1950; H. Betz, 1950; I. Frey, I. Schaaf, I. Trautmann,

1953). Подобные же результаты опубликованы в статьях D. Liebkecht (1957, 1964).

Интересно, что защитное влияние предварительного местного облучения сказывается не только по отношению к местному повторному облучению, но и по отношению к повторному общему облучению (П. Н. Киселев и соавторы, 1955, 1956). Это обстоятельство указывает на общий характер реакции организма на местное и тотальное действие радиации и на общий характер возникающего в результате этого изменения иммунологической реактивности.

M. Sikov и I. Lofstrom (1960) показали, что защитным действием по отношению к развитию последующего местного лучевого поражения обладает не только общее облучение, но и такая процедура, как инъекции плазмы ранее облученного животного.

В наших исследованиях (Н. Н. Клемпарская и Г. А. Шальнова, 1966) изучалось влияние предварительного (до нанесения местного поражения) изменения реактивности организма несколькими способами: одна часть свинок подвергалась общему облучению в дозе 250 р за 45 дней, другая часть прививалась вакциной из кишечной палочки и облучалась в той же дозе, третья часть подвергалась только одной вакцинации противотуберкулезной вакциной БЦЖ. Местному облучению в дозе 5000 р подвергалась только одна из конечностей. Оказалось, что у животных первых двух групп величина и течение местного поражения и изменения в количестве кожной флоры были значительно меньшими, чем в третьей группе и у контрольных свинок, получавших только местное облучение.

Возможность вакцинировать против лучевого воздействия при помощи введения плазмы крови, содержащей большое количество тканевых продуктов, показана в работе А. Т. Кравченко и В. И. Фофанова (1961). Авторы брали кровь от крыс или свинок через 10—15 минут после их облучения ионизирующей радиацией в больших дозах (15 000—20 000 р) и полученную из нее сыворотку, содержащую большое количество продуктов распада ткани, вводили здоровым животным, которых подвергали общему облучению через различные промежутки времени. Выраженный защитный эффект такой сыворотки у реципиентов наблюдался при интервале между введением сыво-

ротки и облучением не менее 15 суток, т. е. перпода, необходимого для полноценной иммунологической перестройки организма. По-видимому, для обеспечения высокого защитного эффекта необходимо соблюдение ряда условий в отношении выбора определенной дозы тканевого антигена и предоставления организму времени для реализации ответа на него. Изменение реактивности организма, получающего местное воздействие радиации, в некоторых случаях может выражаться и в гиперергической реакции на повторное воздействие (P. Le Goff, 1949).

Для объективной регистрации изменения иммунологической реактивности необходимо было разработать соответствующие чувствительные методы, позволяющие выявлять наличие аутоантител в различные периоды после облучения. Использованная ранее различными авторами реакция связывания комплемента неудобна не только вследствие своей сложности и трудоемкости в самой постановке, но и вследствие того, что антигенами для нее являются денатурированные различными методами нормальные ткани, взятые из другого организма, т. е. не ауто-, а гомоантигены. Как показывают наши наблюдения (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1962), денатурированные тканевые антигены обладают выраженной антикомплементарностью, и дозу, необходимую для реакции, не всегда легко установить. Кроме того, они не являются компонентами ткани именно данного организма. В 1961 г. нами разработана модификация весьма чувствительной реакции, предложенной Р. Уанье (R. Hoigne с соавторами, 1955) (см. главу VI), для выявления лекарственной аллергии.

По нашему предложению О. В. Смирнова (1965) изучала при помощи этой реакции образование аутоантител у 29 больных женщин в возрасте 28—60 лет, подвергавшихся рентгенотерапии по поводу рака молочной железы. Одновременно исследовалось состояние аутофлоры кожи и зева, бактерицидность кожи и сыворотки и фагоцитарная активность нейтрофилов крови. Больные были разделены на две группы. В первой группе больные получали рентгенотерапию до радикальной операции и затем через 1—2 месяца после нее (8 человек), во второй — профилактическое облучение только через 2 месяца после операции (11 человек).

По мере увеличения суммарной дозы облучения у всех больных отмечалось нарастание угнетения антиинфекци-



онной резистентности — увеличивалось количество микробов на коже, снижалась бактерицидность кожи и сыворотки крови, развивался дисбактериоз флоры ротовой полости (в 6 анализах из 75 найдено большое количество кишечной палочки), уменьшалась фагоцитарная активность лейкоцитов и увеличивался титр нормальных антител. Эти изменения происходили одновременно с развитием иммунологической реакции на воздействие продуктов распада ткани, т. е. появлением в крови аутоантител. Как видно из табл. 10, положительные реакции отмечались уже в 1-ую неделю после начала лучевого лечения и сохранялись не только в период лечения, но и в течение длительного времени после его окончания. Эти данные указывают на важный факт длительного изменения общей реактивности организма, перенесшего лечебное воздействие понизирую-

Таблица 10

Динамика появления положительных реакций сыворотки больных

№ п/п	Первая группа — облучение до и после операции									
	обследования до лечения		после начала лечения, недели							
	первое	второе	1-я	2-я	3-я	4-я	8-я	9-я	10-я	12-я
1	—		+	—	—	—	+			
2	+		±	+	—	—				
3	+		—	—	++	—				
4	—	—	+	±	—	—	—	—	—	
5	—		—	—	+					
6	—	—	+	—	—		±	—		++
7	—		—	—	—					
8	—	—	—	—	—					
9										
10										
11										
Всего реакций	2/8	0/3	4/8	3/7	2/8	0/4	2/3	0/2	0/1	1/1

Примечания.

1. + положительная реакция; — отрицательная реакция.

2. Возрастающее суммарной дозы в течение курса рентгенотерапии больные получали дозу до 3400 р. за вторую — до 5600 р. за третьей группе 7200 р.

3. В последней строке показано: в числителе — число поло-

щей радиации. Так же долго сохранялось и увеличенное содержание микробов на кожных покровах.

На основании данных, приведенных в табл. 10, можно предположить, что ответ людей, подвергавшихся рентгено-терапии, на любой повторный контакт с ионизирующей радиацией будет иным, чем у здорового человека. Так как лечение больных осуществлялось амбулаторным путем, а не в стационаре, то в части случаев вследствие пропуска больными назначенных для обследования дней О. В. Смирнова не смогла провести взятие крови для исследования. Особенно трудным взятие пробы было уже после окончания лечения, в связи с чем было получено немного анализов после 3-й недели наблюдения.

Однако имеющийся материал указывает на определенную динамику в появлении положительных реакций уже

**с лизатом аутоэритроцитов**

Вторая группа — только послеоперационное облучение									
обследования до лечения		после начала лечения, недели							
первое	второе	1-я	2-я	3-я	4-я	6-я	8-я	16-я	28-я
—	—	±	—	+		+	±		—
—	—	±	—	—	±	+	—		+
—	—	+	—	+		—			
—	±	±	+ + + +			+ +		±	
—	—	—	—	±			±		
—	—	+	±			+			
—	—	—	—	+			—		
—	—	—	—	—	—	—			
—	—	—	+			—			+
—	—	—	—	—		—			
—	—	—	—	—		—			
0/10	1/6	5/10	3/10	4/8	1/2	4/8	2/4	1/3	2/3

при за 3 недели происходило следующим образом: за первую неделю третью — до 7200 р. Суммарно по первой группе 14 000 р, по вторых положительных реакций, в знаменателе — общее число реакций.

в самом начале терапии и длительное ее сохранение после окончания лечения. Следует отметить некоторую периодичность в появлении положительных результатов, которая чаще имело место среди больных второй группы.

Особенно интересными, по нашему мнению, являются результаты, полученные при обследовании с помощью данной реакции больных до начала лучевой терапии. Из 16 реакций, проведенных у женщин второй группы до начала лучевой терапии (но уже после операции), только одна дала слабо положительный результат, а из 8 реакций, сделанных у больных первой группы с наличием опухоли (до операции), было 2 положительных. Следовательно, само наличие опухолевого процесса и связанное с ним непрерывное воздействие на организм продуктов распада ткани обеспечивают развитие аутосенсibilизации.

Было бы весьма интересным проследить при помощи данной реакции развитие состояния аутосенсibilизации как с удалением основной пораженной ткани, так и при лучевой терапии с сохранением опухоли в организме, когда ее распад идет усиленным темпом.

Таким образом, анализ особенностей локального воздействия ионизирующей радиации на реактивность организма позволяет отметить существенные изменения иммунологической реактивности под ее влиянием, связанные с развитием процесса сенсibilизации организма к продуктам распада тканей. Местное воздействие ионизирующей радиации в определенных условиях обладает и «вакцинирующими» свойствами по отношению к повторному не только местному, но и общему действию облучения. Использование чувствительных методов выявления аутоантител позволило документировать развитие состояния аутосенсibilизации у людей при лечебном применении ионизирующей радиации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Киселев П. Н., Бузини П. А., Семина В. А. Вест. рентгенол., 1955, 3, 3.  
Киселев П. Н., Бузини П. А., Никитина К. И. Мед. радиол., 1956, 1, 43.  
Клемпарская Н. Н., Петров Р. В., Ильина Л. И. Мед. радиол., 1958, 1, 34.  
Клемпарская Н. Н., Раева Н. В. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1961, 5, 77.

- Клемпарская Н. Н., Расва Н. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1962, 6, 107.
- Клемпарская Н. Н., Шальнова Г. А. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. Изд-во «Медицина», 1966.
- Косяков П. И. Иммунология изоантигенов и изоантител. Изд-во «Медицина», 1965.
- Кравченко А. Т., Фофанов В. И. Мед. радиол., 1961, 8, 23.
- Матэ Ж. Мед. радиол., 1965, 8, 32.
- Мардер Б. Б. В кн.: Вопросы радиационной микробиологии и иммунологии. Тез. докл. М., 1960, стр. 50.
- Мищенко И. П. В кн.: Рентгенология и онкология. Госмедиздат УССР, 1937, стр. 85.
- Неменов М. И. Рентгенотерапия через воздействие на нервную систему. М., 1950.
- Победницкий М. Н. Лучевые осложнения при рентгено- и радиотерапии. М., 1954.
- Победницкий М. Н. и Кудрицкий Ю. Н. Реакция кожи на действие понизяющей радиации. М., 1956.
- Подлящук Л. Д. Вестн. рентгенол. и радиол., 1951, 4, 9.
- Попельский Л. Б. Русск. врач, 1907, 45, 1549.
- Русакова Е. В., Русаков Н. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1964, 6, 115.
- Рыжих А. И. Арх. патол., 1947, 1, 8.
- Родеш И., Мандель П. В кн.: V Международный биохимический конгресс. Изд. АН СССР. М., 1961, стр. 442.
- Табачник И., Фрид Р. В кн.: V Международный биохимический конгресс. Изд. АН СССР. М., 1961, стр. 447.
- Betz H. Compt. rend. Soc. Biol., 1950, 144, 19—20, 1439.
- Bisgard D., Hunt H., Neely O., Scott P. Radiology, 1942, 39, 6, 691.
- Bisgard D., Hunt H., Dickinson P. Radiology, 1944, 43, 4, 330.
- Cronkite E., Sipe C., Eltholz D., Chapman W., Chambers F. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1950, 73, 2, 184.
- Desiardings A. Radiology, 1942, 38, 3, 274.
- Frey I., Schaaf I., Trautmann I. Arztl. Wschr., 1953, 8, 24, 71.
- Le Goff P. J. Radiol. Electrol., 1949, 30, 11—12.
- Graham I., Graham R., Meri L., Wright K. J. Immunol., 1956, 76, 2, 103.
- Hoigne R., Grossman W., Storeck H. Schweiz. Med. Wschr., 1955, 85, 578.
- Jugiswa T. Nippon Acta Radiol., 1956, 19, 1, 153.
- Kahn R., Botzler K., Eisses I. Rad. Res., 1965, 25, 4, 713.
- Kelly I., Arn-Dowell D., Downing I. Radiology, 1948, 51, 3, 341.
- Liebknecht D., Dimitrow A. Strahlentherapie, 1957, 104, 3, 436.
- Liebknecht D. Strahlentherapie, 1964, 124, 1, 114.

- Loiseleur G., Petit M. Compt. rend. Acad. Sci., 1965, 260  
10, 2956.
- Loiseleur G., Catinot L., Vomécourt A. Compt.  
rend. Acad. Sci., 1963, 22, 4763.
- Loiseleur G., Catinot L., Vomécourt A. Compt.  
Rend. Acad. Sci., 1962, 254, 1881.
- Melvin A., Lofstrom I. Amer. J. Roentgenol., 1960, 84,  
4, 705.
- Merritt E., Den A., Wilcox U. Radiology, 1944, 43, 4,  
325.
- O'Gorman P., Staffurth I., Ballentyne M. Ex-  
cerpta Med., 1965, 19, 8, ref. 2900.
- Prodi G., Micelli R. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1955,  
88, 3, 472.
- Ribelling M. Radiology, 1948, 51, 3, 333.
- Sikov M., Lofstrom I. Amer. J. Roentgenol., 1960, 84,  
4, 705.
- Winston E. J. Path. Bact., 1948, LX, 1, 127.

## ГЛАВА XI. АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ВВЕДЕНИИ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В предыдущих главах были представлены подробные материалы, свидетельствующие о развитии состояния сенсибилизации при внешнем гамма- и рентгеновском облучении.

Как было видно из изложенного, таких работ в настоящее время появилось уже немало. Однако подобного рода исследований, проведенных с воздействием радиоактивных изотопов, очень мало и они появились в самое последнее время. П. П. Филатов и Е. С. Гайдова (1965) выявили аутоантитела через 6—16 месяцев после введения  $Zn^{65}$ . О. Г. Алексеева (1966) обнаружила появление аутоантител к лизату эритроцитов через 2 недели и 9—12 месяцев после энтерального введения крысам  $S^{35}$ ,  $Ca^{45}$  и  $Mn^{54}$ . М. А. Невструева и В. М. Шубик (1967) наблюдали положительную РСК с антигеном печени через 14—30 суток после введения  $Sr^{90}$ , а положительную реакцию Кумбса — через 2 месяца.

Ж. Einhorn и соавторы (1966) путем постановки РСК и РПГА с тироглобулином или микросомальной фракцией клеток щитовидной железы человека выявили появление аутоантител у людей без заболеваний щитовидной железы,

которым вводили радиоактивный йод с диагностической целью.

Конечно, в действии внешнего и внутреннего облучения много общего, однако при введении радиоактивных изотопов вследствие избирательной локализации многих из них создаются условия преимущественного облучения того или иного органа. При этом появляется возможность изучения роли облучения определенных тканей и систем в развитии аутоиммунной реакции.

В настоящей главе изложены наши первые экспериментальные материалы по исследованию аутоиммунной реакции при поражении радиоактивными изотопами, полученные в результате работ, начатых в 1962 г. Данный раздел работы проводился Г. А. Шальной совместно с сотрудником лаборатории, руководимой проф. Ю. И. Москалевым, В. Ф. Журавлевым и С. А. Астаповой, работавшей под руководством В. Н. Стрельцовой.

Нашей целью явилось динамическое изучение появления аутоантител при введении некоторых радиоактивных веществ, отличающихся по характеру распределения в организме. Были использованы окись трития,  $\text{Po}^{210}$  и  $\text{Ce}^{144}$ . Тритий, как известно, после введения очень быстро проникает во все органы и ткани, полоний преимущественно локализуется в паренхиматозных органах, а церий — в печени и костях. Расчет получаемых тканевых доз облучения отдельных органов сделан по номограммам, составленным Ю. И. Москалевым (Ю. И. Москалев, И. К. Петрович, В. Н. Стрельцова, 1966).

Опыты поставлены на собаках, которым вводили окись трития в количестве 0,15 кюри/кг (3 собаки) и 0,3 кюри/кг (2 собаки) и белых крысах с воздействием хронически эффективных (гибель после 200—700 суток) доз изотопов:  $\text{Po}^{210}$  в дозе 0,005 мккюри/г (40 крыс) и  $\text{Ce}^{144}$  в дозе 0,7 мккюри/г (45 крыс). Изотопы вводили однократно в полость брюшины.

О наличии состояния аутосенсбилизации судили на основании обнаружения в крови антител к лизату аутоэритроцитов (по методу Уанье в модификации Н. Н. Клемпарской и Н. В. Раевой, 1961) и цитотоксинов: лейко- и цитолизиннов (по методу Н. Н. Клемпарской, 1957).

Динамическое обследование одних и тех же собак проводили один раз до введения изотопа и на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е, 30-е, 45-е, 60-е, 90-е, 120-е, 160-е, 180-е,

360-е и 450-е сутки после него. Наряду с подопытными обследованию подвергались еще 2 собаки, служившие биологическим контролем без воздействия изотопов.

Крыс обследовали на 3-и, 8-е, 15-е, 60-е, 100-е, 200-е, 300-е и 400-е сутки после введения. При этом животных забивали путем массивного кровопускания. В каждый вы-

Сутки после поражен.	0,3 мкюри/г						0,15 мкюри/г					
	Собака №1			Собака №2			Собака №3		Собака №4		Собака №5	
	Ф	Л	Ц	Ф	Л	Ц	Ф	Л	Ц	Ф	Л	Ц
	ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш	ш
1	ш	ч	ч	ш	ч	ш						
3							ш	ш	ч	ч	ш	ш
7							ш	ш	ш	ш	ш	ч
10	ч	ш	ш	ш	ч	ш	ш	ч	ш	ш	ч	ч
14							ч	ш	ч	ш	ш	ш
21							ш	ш	ш	ч	ш	ш
30							ч	ч	ч	ч	ш	ш
45							ч	ч			ш	ш
60							ш	ч	ч		ш	ч
90							ш	ч			ш	ч
120							ч	ш	ш		ч	ш
154							ш	ш	ш		ш	ш
180							ч	ш	ш		ш	ш
360							ч	ч	ш		ш	ч
450							ч	ч	ч		ш	ш

Рис. 26. Положительные реакции на аутоантитела у собак при введении окиси трития в дозах 0,3 мкюри/г (собаки № 1 и 2) и 0,15 мкюри/г (собаки № 3, 4 и 5).

Заштрихованная клетка — отрицательная реакция, черная — положительная, белая — реакция не производилась. Ф — реакция Уанье; Л — лейколизины; Ц — цитоллизины.

бранный срок использовалось обычно 5 подопытных и столько же контрольных крыс.

У собак после введения окиси трития развивалась тяжелая форма острой лучевой болезни. Обе собаки, получившие окись трития в количестве 0,3 кюри/кг, погибли: одна (№ 2) на 16-е сутки, другая (№ 1) на 21-е сутки после поражения. Из трех собак, пораженных окисью трития в дозе 0,15 кюри/кг, пала одна (№ 4) на 30-е сутки. Расчет тканевых доз, проведенный А. Г. Истоминой, показал, что погибшие собаки аккумулировали следующие об-

щие дозы: собака № 1 — 430 рад, собака № 2 — 400 рад, собака № 4 — 310 рад.

Из-за тяжелого общего состояния собак, получивших окись трития в дозе 0,3 кюри/кг, взятие крови у них было ограниченным, поэтому они были обследованы только дважды: на 1-е и 10-е сутки после введения изотопа (и один раз до его введения). Как видно из рис. 26, у обеих собак удалось обнаружить в крови и аутоантитела к эритроцитам, и цитотоксические антитела (лейко- и цитоллизины).

У собак, получивших окись трития в дозе 0,15 кюри/кг, аутоантитела и цитоллизины определялись в крови с 3-х суток поражения. Наиболее часто и постоянно они обнаруживались с 14-х суток и позднее. Как показали исследования, проведенные В. Ф. Журавлевым, на 21—30-е сутки после введения окиси трития у этих собак развивалась эритропения и резко увеличивалось число лизированных клеток белой крови.

Возможно, что эти гематологические нарушения в определенной степени связаны с появлением в крови большого количества аутоантител к клеткам крови. Это тем более вероятно, что положительные реакции на аутоантитела и цитоллизины возникали раньше указанных изменений в составе красной и белой крови.

Изучение интенсивности литической активности сыворотки собак в отношении аутолейкоцитов и клеток печени мыши показало следующее. Если при реакции с кровью контрольной собаки процент лизиса, как правило, не превышал 20, то у подопытных собак литическая активность сыворотки была очень высокой (рис. 27). Особенно значительной оказалась реакция цитолиза клеток печени: процент лизиса достигал 60—70 и даже 90. При этом наблюдались два периода наибольшего подъема интенсивности этой реакции: на 10—14-е и 30—90-е сутки после воздействия. К 120-м суткам интенсивность лизиса снижалась. У контрольных собак процент лизиса клеток никогда не повышался более 20.

В. Ф. Журавлевым было отмечено очень раннее и интенсивное развитие проявлений геморрагического синдрома по сравнению с действием внешнего облучения. При дозе 0,3 кюри/кг кровоизлияния на коже и слизистых оболочек появились уже на 5—7-е сутки поражения, при дозе 0,15 кюри/кг — на 7—10-е сутки. Исследование крови



установило наличие в этот период резко выраженной тромбопении (особенно к 11—13-м суткам).

Итак, опыты на собаках с введением окиси трития показали, что у животных развиваются аутоаллергические процессы, которые возникают уже в ранний период лучевого заболевания.

Экспериментальные данные, полученные в опытах на крысах, выявили ряд особенностей развития у них ауто-

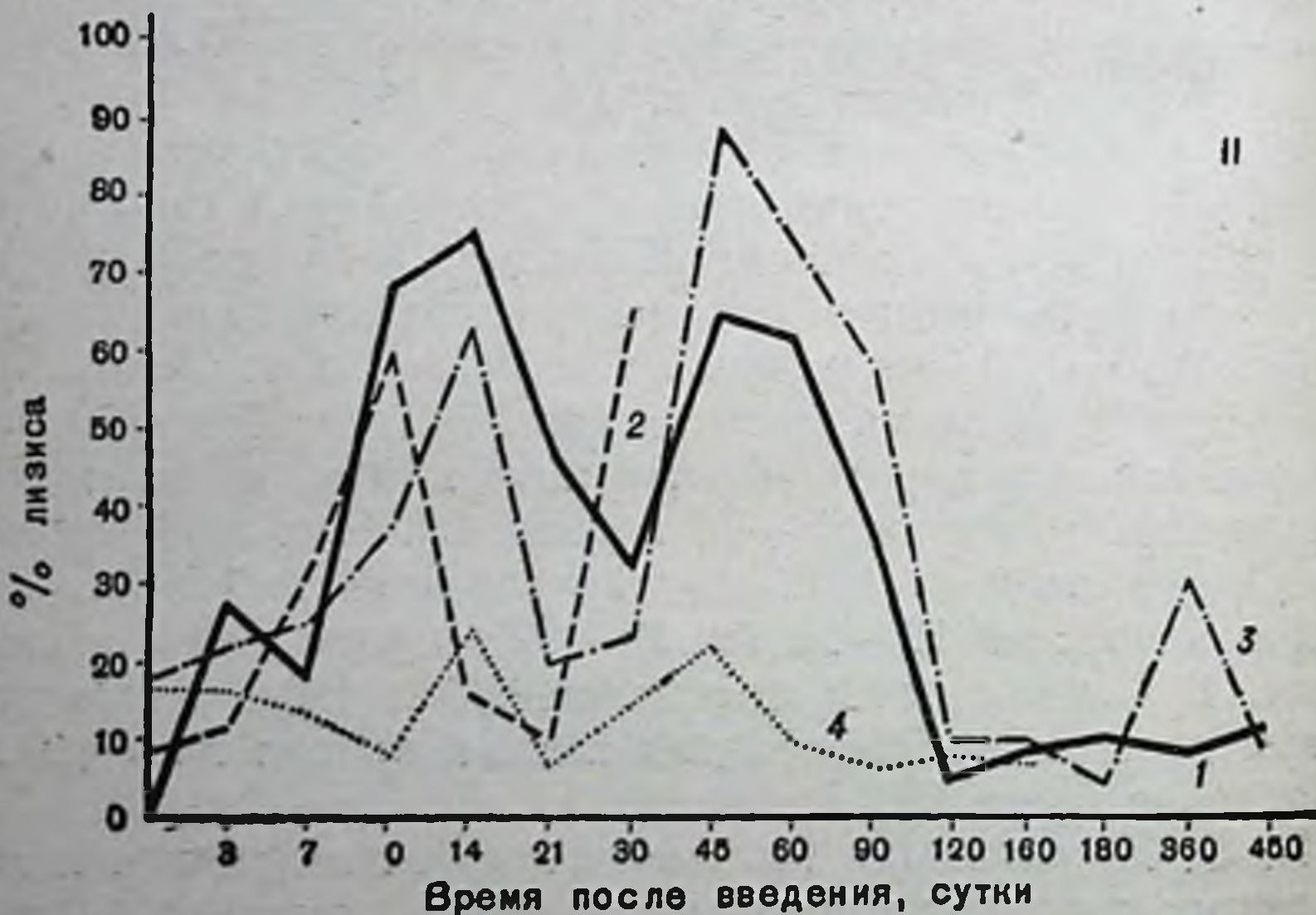


Рис. 27. Динамика интенсивности цитолитической активности сыворотки крови у собак при введении окиси трития в дозе 0,15 мкюри/г (собаки № 3, 4, 5).

I — лейколизисы; II — цитоллизисы; 1 — собака № 3; 2 — собака № 4; 3 — собака № 5; 4 — контрольная собака.

аллергии при введении различных изотопов, отличающихся не только по величине периодов полураспада и полувыведения, но и по характеру распределения и выведения изотопов из организма и величины поглощенной тканевой дозы облучения на органы.

Сначала остановимся на результатах исследования аутоантител к лизату эритроцитов методом Уанье. У конт-

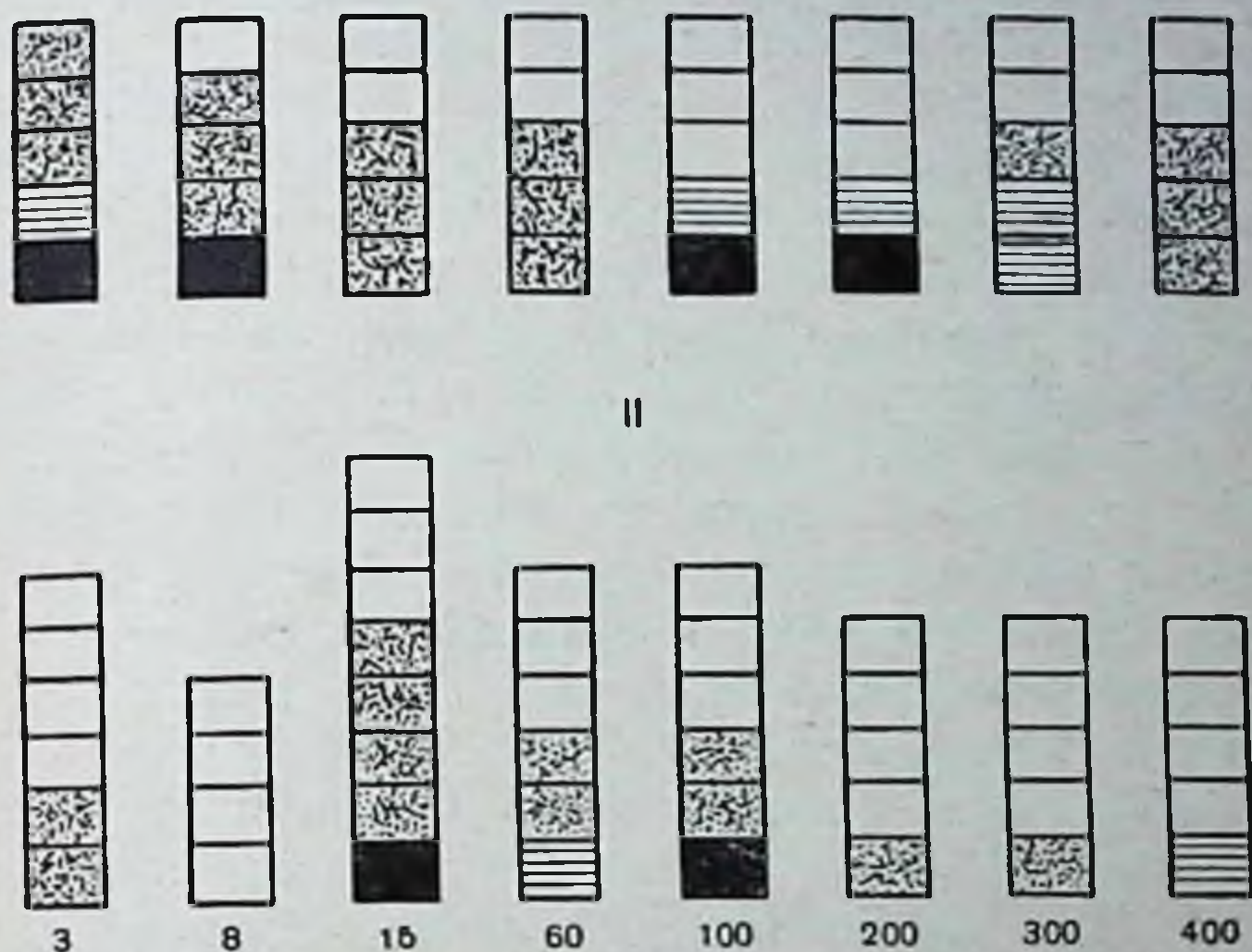


Рис. 28. Динамика наличия и интенсивности положительной реакции Уанье у крыс после введения полония и церия.

I — введение полония; II — введение церия, каждая клетка — одна крыса. Белая клетка — отрицательная реакция, клетка с точками — положительная реакция на +, заштрихованная — положительная реакция на ++, черная — положительная реакция на +++ и ++++. Цифрами обозначены сроки исследования в сутках.

рольных крыс этих аутоантител мы не обнаружили ни в одном определении. На рис. 28 представлены данные, характеризующие частоту выявления аутоантител к лизату эритроцитов. Оказалось, что аутоантитела обнаруживались уже с 3-х суток после введения  $Po^{210}$  у всех 5 обследованных крыс, на 8-е сутки у 4 из 5 крыс, на 15-е и 60-е сутки у 3 из 5, на 100—400-е сутки у 2—3 из 5 крыс, т. е. чаще эти аутоантитела выявлялись в течение первых 2 недель после введения изотопа, позднее они определялись реже, хотя некоторое повышение можно было отметить на 300-е

сутки. Всего из 40 обследованных крыс, пораженных  $Po^{210}$ , аутоантитела к лизату эритроцитов обнаружены у 25 крыс, что составило 62,5%. Среди крыс, которым вводили  $Ce^{144}$ , эритропреципитины обнаружены значительно реже: их нашли у 16 из 45 обследованных крыс, т. е. в 35,5% случаев. Чаще всего эти аутоантитела выявлялись на 20-е сутки, но и тогда они были найдены не у всех обследованных, а у 5 из 8 крыс (см. рис. 28). В последующие сроки частота выявления аутоантител уменьшалась, и на 200—400-е сутки их находили у единичных животных.

Интересно было выяснить не только частоту обнаружения аутоэритропреципитинов, но и их количественное содержание в крови, т. е. интенсивность реакции. Этот показатель оценивали в зависимости от характера кривой изменения оптической плотности, получаемой при постепенном добавлении к плазме порций лизата эритроцитов.

Интенсивность обозначалась нами следующим образом: + одно плато между двумя соседними цифрами; ++ два плато или одно повышение оптической плотности; +++ плато и повышение оптической плотности; ++++ повышение несколько раз или два плато и повышение.

На рис. 28 представлены данные не только о частоте случаев, но и о различной их интенсивности у обследованных крыс. Среди пораженных  $Po^{210}$  крыс интенсивность реакции была выше; положительная реакция (+++ и ++++) была у 4 из 24 крыс (16,6%) на 3-и, 8-е, 100-е и 200-е сутки, а среди крыс, пораженных  $Ce^{144}$ , — у 2 из 16 (12,5%) на 20-е и 100-е сутки. Соответственно слабо положительная реакция (+) имела место у 15 крыс, пораженных  $Po^{210}$  (62,5%), и у крыс, пораженных  $Ce^{144}$  (75%).

Таким образом, введение крысам полония, который локализуется в органах ретикуло-эндотелиальной системы, очевидно, вызывает появление большего количества продуктов распада тканей. Иммунизация этими продуктами обуславливает образование аутоантител раньше и гораздо чаще, чем при воздействии церием, который локализуется в основном в печени и костной ткани.

Наличие цитотоксинов (лейко- и цитолизиннов) в крови определялось в реакции с аутолейкоцитами и клетками собственной печени. Цитотоксины, как и аутоантитела к лизату эритроцитов, обнаруживались в крови крыс после введения  $Po^{210}$  уже с 3-х суток (рис. 29). К 15—60-м суткам количество случаев обнаружения в крови лейколизи-

нов возрастало, и на 60-е сутки их обнаружили у всех 5 обследованных крыс; такое же явление имело место и на 300-е сутки. В целом можно сказать, что лейколизины у

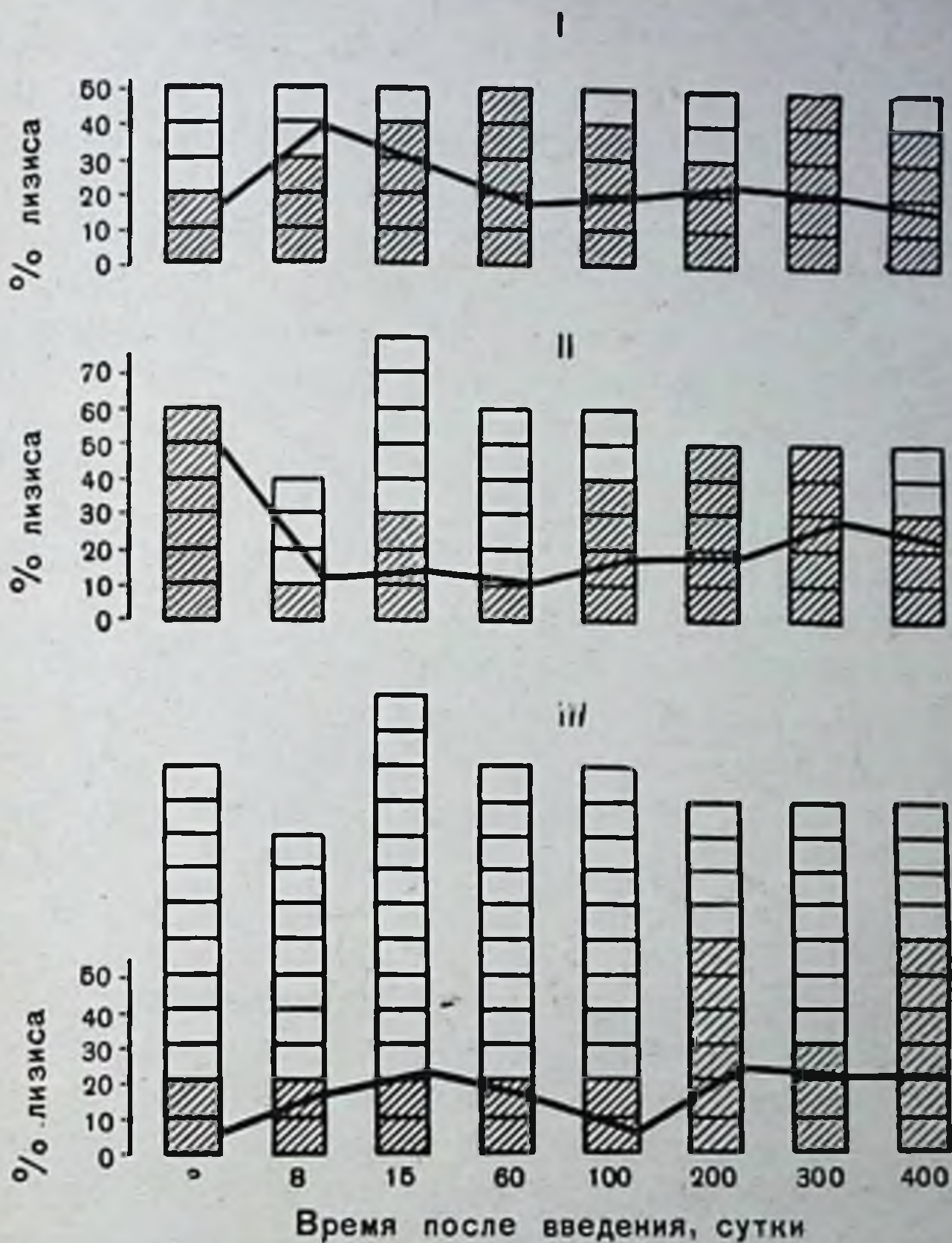


Рис. 29. Динамика наличия и интенсивности положительных реакций лейколиза у крыс.

I — после введения полония; II — после введения цезия; III — контроль.

Каждая клетка — одна крыса. Белая клетка — отрицательная реакция, заштрихованная — положительная реакция. Кривые характеризуют средние показатели интенсивности лизиса среди всех крыс на каждый срок обследования.

крыс этой группы обнаруживались на всем протяжении наблюдения и у большого числа животных.

После введения  $\text{Ce}^{144}$  лейколизины обнаруживались несколько реже в период с 8-х по 100-е сутки. Наибольшее число случаев выявления лейколизинов у крыс этой груп-

пы приходится на 3-и сутки, т. е. до фиксации основной массы изотопа в печени и костях, а также в более поздние сроки (позднее 100-х суток), т. е. после накопления достаточно большей суммарной дозы локального облучения. На рис. 29 представлены материалы о частоте обнаружения лейколизиннов в крови у контрольных крыс. Как видно из этого рисунка, лейколизины среди контрольных крыс обнаружены у небольшого числа животных. Как правило, увеличение количества лейколизиннов определялось на 200-е и 400-е сутки обследования, т. е. у старых животных. Анализ интенсивности лейколитической активности сыворотки у обследованных крыс представлен на этом же рисунке кривыми, характеризующими средние показатели процента лизиса лейкоцитов во все сроки обследования. Как видно из рисунка, у подопытных животных интенсивность лизиса достигала в среднем 30—50%, а у контрольных она была не выше 20%.

При введении  $\text{Po}^{210}$  максимальные показатели получены на 8—15-е сутки, после чего интенсивность лизиса в среднем составляла 20%. В опыте с  $\text{Ce}^{144}$  максимальные величины лизиса отмечены на 3-и сутки, когда лизировалась половина лейкоцитов, участвующих в реакции. На 8—100-е сутки интенсивность лизиса была равна 10—20%, а к 200—400-м суткам она возросла до 20—30%.

Динамика выявления в крови аутоцитоллизиннов к клеткам собственной печени представлена на рис. 30. У крыс, которым вводили  $\text{Po}^{210}$ , на 15-е, 60-е и 100-е сутки, в крови находили эти цитоллизины. В другие сроки цитоллизины обнаруживались реже. После введения  $\text{Ce}^{144}$  цитоллизины найдены у большего числа крыс: на 3-и, 15-е, 60-е и 100-е сутки их обнаружили у всех обследованных животных. Возможно, это связано с гепатотропным действием церия. Исключение составляют 8-е сутки, когда ни у одной из 4 обследованных крыс не были найдены цитоллизины. На 200—400-е сутки цитоллизины обнаружены у большинства животных. Среди контрольных крыс в ранние сроки наблюдения аутоцитоллизины к клеткам печени выявлялись у единичных животных, а к 200—400-м суткам число положительных реакций возросло, и на 400-е сутки наблюдения они найдены у 7 крыс из 10 обследованных.

Изучение интенсивности реакции цитоллиза, представленного кривыми на рис. 30, показывает, что у подопытных животных обеих групп реакции максимальной интен-

сивности имели место на 3-и сутки (лизис 30—50%). К 15-м суткам интенсивность лизиса снижалась, а затем снова усиливалась и во все последующие сроки оставалась на одинаковом уровне (в пределах 20—30%). У контроль-

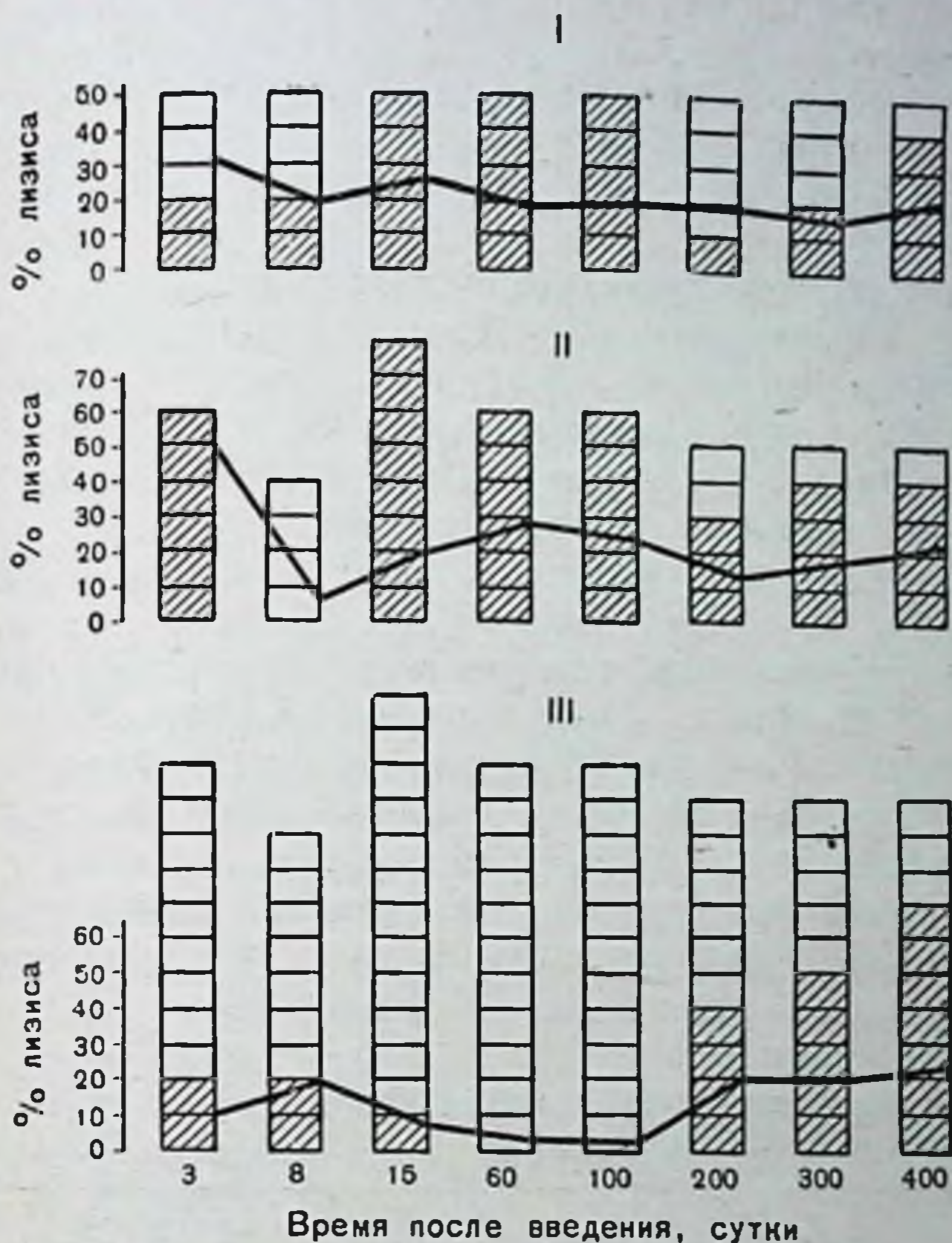


Рис. 30. Динамика наличия и интенсивности положительных реакций цитолиза у крыс.

Обозначения те же, что на рис. 29.

Кривые характеризуют средние показатели интенсивности цитолиза среди всех крыс на каждый срок исследования.

ных крыс интенсивность реакции цитолиза до 200-х суток наблюдения была, как правило, невысокой. Лишь с 200-х суток произошло усиление этой реакции, когда средние величины лизиса достигали 20—25%.

Учащение случаев положительных реакций на лейко- и цитолизины у контрольных крыс к 200—400-м суткам

наблюдения, возможно, связано с процессами старения у этих животных.

Вероятность такого предположения подтверждается работой Р. Е. Balestra (1953), в которой указывается на развитие процессов аутосенсбилизации при старении организма.

Наличие аутоантител при введении обоих изотопов отмечено как в ранние сроки (на 3—8-е сутки), так и к концу 2-го и 3-го месяца и в отдаленный период — на 200 и 300-е сутки.

Расчет поглощенных доз показал, что при введении  $\text{Po}^{210}$  наибольшая доза облучения наблюдалась в селезенке — уже на 3-и сутки после введения 0,005 мккюри/г в этом органе аккумулярована доза 100 рад, на 60-е сутки она достигает 850 рад, а на 100-е сутки — 1000 рад. В эти же сроки в печени и в костном мозгу доза составляла  $1/10$  дозы, полученной селезенкой, а в почке — около 50%.

Воздействие церия в количестве 0,7 мккюри/г вызвало преимущественное облучение печени: на 3-и сутки доза в этом органе составляла 70 рад, на 15-е сутки она увеличилась в 10 раз, на 60-е сутки составила 1200 рад, а к 100-м суткам возросла до 12 000 рад.

Таким образом, источником тканевых продуктов, обусловивших аутоиммунизацию, служили продукты распада

Т а б л и ц а 11

Частота выявления лейко- и цитолитозов в крови подопытных и контрольных крыс

Условия опыта	Количество крыс	Из них с наличием			
		лейкоцитозов		цитолитозов	
		число	%	число	%
Введение $\text{Po}^{210}$	40	30	75	26	65
» $\text{Ce}^{144}$	45	28	62,2	37	82,2
Контроль	85	25	29,4	20	23,5
Достоверность разницы с контролем					
Группа с введением $\text{Po}^{210}$	$\chi^2$ р	25 <0,01		20 <0,01	
Группа с введением $\text{Ce}^{144}$	$\chi^2$ р	11 <0,01		41 <0,01	

клеток главным образом определенных паренхиматозных органов — селезенки при введении  $\text{Po}^{210}$  и печени при введении  $\text{Ce}^{144}$ . Конечно, в определенной, но гораздо меньшей степени распад происходил и в других облучаемых органах.

Анализ частоты и достоверности различия данных, полученных при исследовании подопытных животных по сравнению с контролем, приведен в табл. 11.

Как следует из табл. 11, и лейко- и цитолитины значительно чаще обнаруживались у подопытных крыс по сравнению с контрольными. Статистическая обработка показала высокую степень достоверности разницы с контролем ( $P < 0,01$ ). Следовательно, после введения  $\text{Po}^{210}$  и  $\text{Ce}^{144}$  у крыс продуцируются аутоантитела, обладающие активным цитолитическим действием на клетки того же организма.

В опытах на морских свинках сотрудницей нашей лаборатории А. М. Улановой с помощью реакции Уанье были обнаружены аутоантитела к лизату эритроцитов после введения  $\text{Po}^{210}$  в количестве 5 мккюри/кг.

Наличие аутоантител определялось на 1-е, 3-е, 7-е, 15-е и 30-е сутки, а также через 1 и 2 года после введения  $\text{Po}^{210}$ . Положительные реакции Уанье отмечены в 42% случаев. Аутоантитела обнаруживались во все сроки обследования, но наибольшее число положительных анализов наблюдалось, так же как и у крыс, на 3-и сутки.

Таким образом, после введения радиоактивных веществ у животных, так же как и после облучения от внешних источников, развиваются аутоаллергические процессы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева О. Г. Радиобиология, 1966, 6, 5, 708.  
Клемпарская Н. Н. Мед. радиол., 1957, 2, 18.  
Москалев Ю. И., Петрович И. К., Стрельцова В. Н. Радиобиология, 1966, 6, 2, 185.  
Невструева М. А., Шубик В. М. В кн.: Вопросы радиационной иммунологии и микробиологии. АМН СССР. М., 1967, стр. 65.  
Филатов П. П. и Гайдова Е. С. Вестн. АМН СССР, 1965, 9, 65.  
Valestra P. E. Press. med. Argentina, 1953, 40, 29, 1860.  
Einhorn J., Fargraeus A., Jousson J. Rad. Res., 1966, 28, 2, 296.



## ГЛАВА XII. ПРОБЛЕМА АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Теоретические исследования вопросов патогенеза лучевой болезни имеют самое непосредственное практическое значение, так как от правильности понимания основных закономерностей, определяющих патогенез лучевой болезни, зависит и успешная разработка средств терапии и профилактики этого заболевания.

С другой стороны, успехи в применении тех или иных лечебных воздействий, применяемых часто совершенно эмпирически, могут помочь пониманию теоретических основ патогенетических процессов, подтверждая или отвергая правомерность тех или иных предположений, вытекающих из экспериментов на животных. Поэтому рассмотрение состава и эффективности основных лечебных и профилактических средств, применяемых для борьбы с лучевыми поражениями, должно обязательно быть использовано при изложении вопросов аллергии и обсуждения их значения в патогенезе радиационных поражений. В данном разделе настоящей работы мы находим, пожалуй, самые убедительные доказательства, указывающие на важную роль аутоиммунной реакции и явления аутосенсibilизации в патогенезе лучевых поражений.

Как известно, для лечения лучевых заболеваний используются чрезвычайно разнообразные воздействия, начиная от химических препаратов и биологически активных воздействий (вакцины, гормоны, гамма-глобулин) до лечебного действия определенной диеты, переливания крови и, наконец, самого же облучения, но в малых дозах.

Все эти средства имеют совершенно различный механизм действия, характерный для каждого из них, и попытки успешного введения в практику всех этих способов часто определялись стремлением непосредственного влияния на те или иные нарушения, возникающие при лучевой болезни.

Так, например, выявление развития эндогенной инфекции при лучевой болезни привело к разработке методов терапии различными антибиотиками, а наличие поражения лимфоидной и костномозговой ткани — к попыткам компенсировать убыль кровяных элементов путем переливания либо цельной крови, либо ее отдельных составных частей.

Однако только одними компенсаторными влияниями, восполняющими нарушения в отдельных системах, нельзя объяснить ни лечебное действие антибиотиков, ни эффект трансфузий крови. Н. Н. Клемпарской и Н. В. Раевой (1961) установлено, что уже через 2—3 дня после начала введения антибиотиков облученным животным путем инъекций или перорально вся аутофлора, населяющая данный организм, а также микробы, попавшие в кровь и внутренние органы, становятся устойчивыми к данному препарату, а при инъекции антибиотиков непосредственно в инфекционные очаги развитие устойчивости у всех обитающих в нем бактерий отмечается уже через 24 часа (опыты В. Ф. Сосовой, 1959).

Все же, несмотря на развитие такой устойчивости, терапевтический эффект от применения антибиотиков общепризнан. Не удается также объяснить непосредственным антимикробным действием эффективность профилактического применения антибиотиков до облучения без их введения после действия радиации (А. М. Думова, 1964). При такой профилактике никакой инфекции еще нет, и влияние антибиотиков можно рассматривать только с позиций их общего фармакодинамического действия.

Заместительный эффект трансфузий крови также не объясняет полностью всего лечебного эффекта, получаемого от этой процедуры. Наиболее рациональным является проведение трансфузий крови в ранние периоды (лучше даже часы!) после облучения, особенно в сочетании с кровопусканием для удаления из организма собственной крови, обладающей токсическими свойствами (Н. А. Куршаков и И. С. Глазунов, 1960, 1963). В это время еще никакой убыли форменных элементов в периферической крови отметить не удастся, а вместо лейкопении часто регистрируется выраженный лейкоцитоз. Наоборот, в стадии разгара лучевой болезни с развитием лейко-, тромбопении и анемии, когда наиболее очевидна необходимость пополнения количества этих клеток, переливание крови и ее элементов часто не только малоэффективно, но и опасно вследствие резких посттрансфузионных реакций на введение вполне совместимой по всем лабораторным пробам крови.

Следовательно, кроме наиболее простых предположений о механизме действия ряда лечебных процедур, необходимо учитывать и целый ряд весьма сложных процес-

сов, обусловленных изменением общей реактивности облученного организма и воздействием данного средства на эту реактивность.

Как мы указывали выше, имеющийся в настоящее время ассортимент лечебных противолучевых средств весьма разнообразен. Несмотря на очевидные различия в природе этих средств и способах воздействия на организм, общим для них является возможность улучшить и облегчить течение лучевой болезни. Следовательно, можно предполагать наличие общих принципов, определяющих механизм их действия.

Возникает вопрос, что, например, общего имеется в лечебном механизме антибиотиков, трансфузии крови и введении гормонов, кроме их несомненного терапевтического эффекта при лучевой болезни? Не отвергая возможности и необходимости назначения симптоматического лечения, все же следует отдать предпочтение такому объяснению, которое поможет найти общие черты в лечебном эффекте различных средств, а значит и определит не только правильную тактику их применения, но и укажет пути дальнейших исследований в этом направлении. Большую помощь в изыскании таких общих признаков в механизме действия отдельных противолучевых средств могут оказать результаты экспериментальных работ и клинических наблюдений, проводимых уже давно в области исследования влияния различных факторов на аллергические процессы (Г. Кеммерер, 1936; П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963; Э. Райка, 1966).

Среди этих работ мы найдем описание всех средств, которые используются и для лечения лучевой болезни. Однако среди указанных материалов есть и такие, которые еще не были апробированы для борьбы с лучевыми поражениями, и знакомство с этими фактами может быть очень полезным для дальнейшей разработки вопросов терапии и профилактики последствий лучевого поражения.

Общим для ряда, казалось бы, самых различных противолучевых средств является эффект их воздействия на реактивность организма, в результате которого изменяется возможность формирования аллергической реакции вообще и ответа на воздействие тканевых продуктов (аутоиммунизации) в частности.

Развитие процесса сенсибилизации к какому-либо фактору, как известно, состоит из ряда этапов и требует опре-

деленного времени (латентный период). В организме синтезируются специфические к данному аллергену иммунные глобулины, меняется тканевая реактивность, перестраиваются обмен веществ и деятельность нервной системы и т. п.

Полноценное формирование этой реакции требует мобилизации всех возможностей данного организма, и если его жизнедеятельность меняется либо под влиянием определенной диеты, либо при введении химических препаратов, угнетающих синтез глобулинов или погружающих организм в состояние сна с торможением деятельности коры больших полушарий, то угнетается и развитие процесса ответа на аллерген.

Если тормозятся иммуногенез и развитие процесса по отношению к патогенным микробам, то это представляет для организма определенный вред, так как задерживает формирование антимикробной защиты, но когда подавляется генез иммунных тел, действие которых направлено на клетки того же организма, такое угнетение аутоиммунной реакции является весьма нужным и полезным, так как спасает организм от тяжелых последствий аутоиммунного заболевания.

Не случайно за последние годы в связи с широким изучением аутоиммунных заболеваний сильно возрос интерес к средствам, тормозящим развитие иммунитета и аллергии, и экспериментальные находки в настоящее время уже значительно опередили число клинических исследований в этом направлении. Особенно важным является поиск средств, угнетающих иммунологическую реактивность организма (а значит и развитие аллергии), в связи с проблемой подавления реакции организма на пересадки органов и тканей.

Многие материалы, полученные в этой области исследований, могут иметь важное значение и для борьбы с лучевой болезнью.

В своей монографии (Н. Н. Клемпарская и соавторы, 1958) мы попытались разделить средства борьбы с лучевой болезнью по механизму их действия на 3 группы. Общим свойством влияния на организм средств первой группы является их блокирующее воздействие на хеморецепторную сеть сосудов, которая воспринимает сенсбилизирующее антигенное раздражение от тканевых продуктов. При этом необходимо, чтобы блокада, конечно, опережала поток

аутоантигенных импульсов, т. е. основным условием применения средств этой группы является их введение до облучения. К ним относятся химические протекторы (серусодержащие вещества, цианпстые соединения и т. п.), а также антибиотики, интенсивное воздействие которых на хеморецепцию сосудов показал, например, Г. С. Кан (1958, 1962).

Вторая и третья группы средств относятся к воздействиям, применяемым уже после облучения и различающимся по характеру своего воздействия на аллергическую реактивность. Средства второй группы сами обладают десенсибилизирующим действием на организм, и развитие этой реакции на более сильный, чем аутоантигены, раздражитель может конкурентно затормозить развитие аутоиммунной реакции. К ним относятся препараты гетерологичной и гомологичной ткани, сыворотка крови, цельная кровь и отдельные ее компоненты и опять препараты антибиотиков, действие которых на организм весьма многообразно и далеко выходит за пределы только антимикробной терапии. К третьей группе мы отнесли тогда воздействия, обладающие неспецифическим понижающим действием на аллергическую реактивность организма, — диетотерапию, воздействие наркотических средств и гипотермии и т. д.

За прошедшие 8 лет появилось много новых работ по изучению средств, способных оказывать десенсибилизирующее влияние на организм. Оставляя в основном нашу прежнюю схему классификации лечебных воздействий при лучевой болезни без изменения и подтверждая ее правильность, мы все же позволим себе с учетом новых данных дать несколько иную группировку лечебных и профилактических воздействий по механизму их действия с учетом специфической направленности на отдельные звенья аутоиммунной реакции или неспецифического снижения общей аллергической реактивности организма. Одновременно с характеристикой возможности применения каждого средства в борьбе с лучевой болезнью мы изложим материалы и по его воздействию на другие аллергические процессы, что, во-первых, подтвердит антиаллергический характер данной противолучевой терапии, во-вторых, будет способствовать отбору новых средств данного направления для лечения лучевой болезни при помощи воздействия их на простые модели аллергических реакций.

В соответствии с намеченным разделением лечебных средств по специфичности их действия на основной аутоиммунный процесс будет проведено и изложение имеющихся у нас литературных данных и материалов собственных исследований. Вначале мы опишем специфические средства, влияющие непосредственно на развитие аутоиммунной реакции в облученном организме, затем постараемся охарактеризовать неспецифические способы снижения аллергической реактивности и их значение для лечения лучевой болезни и в заключение проанализируем патогенетические аспекты десенсибилизирующей терапии на модели их воздействия на два главных синдрома, определяющих тяжесть лучевых поражений: геморрагический диатез и снижение антиинфекционной резистентности.

## I. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ АУТОИММУННОЙ РЕАКЦИИ ОБЛУЧЕННОГО ОРГАНИЗМА

В развитии аутоиммунной реакции принимает участие большое количество разнообразных факторов: изменяется тканевая реактивность, образуются цитотоксические аутоантитела, воздействие которых приводит к прогрессирующему опустошению органов с лимфатической тканью, увеличивается количество плазматических клеток, изменяются обмен веществ и функция нервной системы и т. п. Формирование аутоиммунной реакции происходит, как известно, не мгновенно, а в течение определенного промежутка времени — латентного периода. Наличие протяженности во времени и дает возможность успешно влиять на этот процесс в сторону торможения его развития, причем влияние будет тем эффективнее, чем раньше оно осуществляется. С точки зрения тактических особенностей воздействия на процесс возникновения аутоаллергии при лучевой болезни можно наметить два направления: профилактическое, т. е. применение тех или иных воздействий до восприятия антигенного раздражения от поступающих в ток крови продуктов распада тканей, и лечебное, т. е. специфическая десенсибилизация тканевыми антигенами гомологичной или гетерологичной природы уже после облучения.

В соответствии с этими двумя направлениями и будет проведен разбор имеющихся в данное время материалов.

## 1. Профилактическое воздействие на аутоиммунную реакцию облученного организма

По существу воздействия на аутоиммунную реакцию все профилактические воздействия, применяемые до облучения, могут быть разделены на 3 группы:

а) химические препараты, блокирующие функцию хеморецепторов сосудов и этим предотвращающие восприятие антигенных раздражений от тканевых продуктов;

б) микробные антигены и чужеродные белки, подавляющие реакцию на тканевые антигены по закону конкуренции антигенов, как более сильные раздражители иммунологической системы организма;

в) тканевые антигены, образующиеся в результате предварительного действия ионизирующей радиации, специфически иммунизирующей против действия облучения вследствие стимуляции образования аутоантител в самом организме; эти антитела, циркулирующие в крови, нейтрализуют продукты распада тканей по мере их поступления из органов в ток крови, чем препятствуют развитию аутоиммунной реакции при последующем облучении летальными дозами радиации. В эту же группу можно отнести и воздействие антитканевых гетероантител, функционирующих по этому же принципу.

Наиболее обширные исследования в области профилактики лучевой болезни относятся к изучению эффективности различных химических протективных средств (П. Д. Горизонтов, 1960, 1964; Л. Ф. Семенов, 1964; П. П. Саксонов и соавторы, 1964; П. Г. Жеребченко и соавторы, 1964; В. А. Барабой, 1964; З. Бак и П. Александер, 1963). Как известно, антигены являются активными раздражителями хеморецепторов сосудов (А. Д. Адо, 1952). М. Ерзин показал, что воздействие чужеродных белков (1947) и аутологичных тканей (1964) вызывает значительное изменение функции хеморецепторов.

По нашему мнению, эффективность химических протективных агентов в профилактике лучевой болезни определяется их блокирующим действием на хеморецепторный аппарат сосудов, что приводит к нарушению восприятия аутоаллергенных раздражений от продуктов распада ткани, образующихся под действием облучения. Конечно, обязательным условием такого действия является введение блокирующих агентов до антигенного раздражения.

Экспериментальное подтверждение блокады функции хеморецепторов некоторыми радиозащитными соединениями имеется в работах Л. Н. Богацкой и Ю. С. Коган (1953), Г. И. Смородицовой (1955), а при введении антибиотиков — Г. С. Кан (1958, 1962). К сожалению, широкое применение протекторов для снижения чувствительности организма к радиационному воздействию, например при лечебном использовании радиации, ограничивается кратковременностью их действия, необходимостью внутривенного введения и наличием токсического воздействия на организм. Эти обстоятельства и заставляли изыскивать другие меры профилактического воздействия, повышающие радиорезистентность организма. За последние 10 лет большое внимание ряда авторов привлекла возможность использования для этих целей профилактического введения микробных антигенов. Вначале были просто описания удивительных факторов повышения выживаемости облученных животных, которым до облучения были сделаны инъекции микробных вакцин.

В 1957 г. нами (Н. Н. Клемпарская, В. Ф. Сосова, О. Р. Немирович-Данченко и Г. М. Львицына) было не только высказано теоретическое обоснование этого явления как результата конкурентного подавления реакции организма на слабые тканевые антигены при помощи предварительного возбуждения реакции на сильные микробные иммуногенные субстанции, но и внесено предложение по использованию этого явления в практике для целей повышения радиорезистентности людей и животных. Таким образом, профилактические прививки приносят двойную пользу: защищают организм от инфекции и вследствие воздействия на те же системы организма, что и тканевые продукты, тормозят развитие аутоиммунной реакции.

Выгодным отличием этого способа борьбы с лучевыми поражениями является длительность его действия: прививки повышают выживаемость облученных животных при их проведении за 2—4 недели до действия радиации, а в условиях ревакцинации и за более длительное время. Недостатком этого метода защиты от облучения является его эффективность главным образом при воздействии небольших, не выше, чем среднелетальных ( $LD_{50-70/30}$ ), доз облучения, в то время как химические протекторы защищают и против абсолютно летальных доз радиации.



Возможность повышения радиорезистентности путем введения микробных вакцин до облучения неоднократно обсуждалась на межинститутских научных конференциях по вопросам радиационной иммунологии, и в результате этого отечественными авторами было проведено основное количество исследований в этом направлении. Если всего в настоящее время имеется 60 работ по вопросу изучения защитной роли прививок от облучения, то 37 из них выполнены в Советском Союзе. Впервые нашими учеными исследовалось действие прививок на радиорезистентность в опытах на собаках и обезьянах. Анализ имеющейся по данному вопросу литературы и изложение материалов собственных экспериментальных исследований проведены нами в специальной монографии, посвященной этому вопросу (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, В. Ф. Сосова, 1963). Следует особенно подчеркнуть, что в работах разных авторов не имеется противоречий; все они подтверждают наличие общей закономерности: иммунизация микробными антигенами до облучения снижает тяжесть лучевой болезни и увеличивает выживаемость животных.

К сожалению, в большинстве опубликованных исследований наблюдался только конечный эффект влияния прививок на облучение, выражавшийся в увеличении выживаемости облученных животных, без изучения проявлений аутоиммунной реакции. Только в наших исследованиях показано, что введение микробных антигенов и чужеродных белков способно подавлять продукцию аутоантител после облучения, хотя сама вакцинация способна вызвать их образование (см. главу IX).

В первой части указанной выше нашей монографии (1963 г.) приводится описание сложной и разнообразной по проявлениям реакции организма на введение микробных антигенов и обсуждается возможный механизм и эффективность ее влияния на радиорезистентность на основании опытов с использованием различных видов животных (мышей, кроликов, свинок, собак и обезьян). Во второй части обсуждаются вопросы возможности иммунизации уже облученного организма. Показано, что прививки после облучения не только малоэффективны, но и опасны вследствие значительного увеличения чувствительности облученного организма к токсическим продуктам микробных вакцин.

В развитие изучения данного вопроса, по нашему предложению, В. Н. Мальцев провел специальные опыты по

разработке способов учета поствакцинальной реакции у облученных организмов (1966) и самостоятельно рекомендовал метод снижения этой токсичности, удачно используя принцип А. М. Безредки по обработке микробных тел вакцины специфической сывороткой (1965).

Так как после опубликования нашей монографии в 1963 г. появилось много исследований о влиянии прививок разными вакцинами на радиорезистентность животных, Н. Н. Клемпарской в 1964 г. специально проведен анализ результатов этих новых исследований. Отмечена необходимость изучения эффективности этого способа защиты не только при действии летальных доз радиации, но и при хроническом облучении и введении радиоактивных веществ, а также увеличения количества работ в области исследования механизма повышения радиорезистентности, во многих случаях не связанного с формированием активной защиты против микробов, как предполагают F. Smith и соавторы (1954). Известно, что повышение радиорезистентности наблюдается после прививок различными микробными и немикробными антигенами [например, после введения молока (Н. В. Раева и Н. Н. Клемпарская, 1964)] и доказано в опытах на безмикробных животных (G. Ledney, R. Wilson, 1965).

Эффективность применения живых вакцин снижается вследствие наличия у них токсического действия на организм (В. А. Губин, 1963; О. В. Смирнова, 1963) и зависит от величины интервала между вакцинацией и облучением, который должен быть достаточным для окончания вакцинальной реакции до развития лучевого поражения (А. М. Суднов, 1963; С. А. Папоян и соавторы, 1963).

Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева и И. Н. Усачева (1964) наблюдали хороший эффект в опытах на обезьянах при сочетании прививок кишечной палочкой и вакциной БЦЖ до облучения с пероральным применением антибиотиков и витаминов после него.

Ряд авторов особенно отмечает важный защитный эффект иммунизации до облучения, проявляющийся в сохранении достаточного уровня антиинфекционной резистентности организма (Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, И. Н. Усачева, 1964; А. П. Дуплищева, 1965; Н. Н. Клемпарская и Г. А. Шальнова, 1965) и в защите от повреждения способности к активному иммуногенезу после прививок различными антигенами (H. Stender, D. Strauch,

H. Winter, 1962; М. И. Равич-Щербо и Л. Г. Прокопенко, 1963, 1964, 1966; А. П. Дуплищева, 1965; S. Muramatsu, Y. Sohmura, 1965).

По нашему мнению, такое защитное действие прививок объясняется их конкурентным подавляющим влиянием на основную причину, вызывающую угнетение иммуногенеза по отношению к микробным антигенам, — на развитие процесса аутосенсбилизации. Это предположение подтверждается благоприятным влиянием прививок (устранение развития лейкопении и других патологических явлений) и у гомосенсбилизированных животных (Н. Н. Клемпарская и В. В. Шиходыров, 1963), подавлением путем прививки доноров развития реакции трансплантата против хозяина (J. Miller et al., 1964) и хозяина на трансплантат (Ю. Лучанский, 1962; P. Liacopoulos, 1965), угнетением аллергических реакций у привитых (Г. Кеммерер, 1936; O. Bonilia-Soto, 1965) и повышением резистентности к гетеротрансфузионному шоку (Г. С. Кан и Е. Л. Кан, 1964).

Кроме введения целых микробных клеток, изучалось действие отдельных фракций, из которых наиболее активной оказалась фракция липополисахаридов (М. В. Святухин и соавторы, 1959; В. М. Алексеева, 1960; А. П. Дуплищева, 1965; E. Gabler, W. Stockl, 1965). Хорошо известно, что введение бактериальных полисахаридов тормозит развитие аллергических реакций (I. Bennet, L. Cluff, 1951; S. Hestrin, A. Davies, 1956; Б. Альперн, П. Лнакопулос, М. Брио, 1958; R. Meier, 1958; I. Einbinder et al., 1962).

Бактериальные полисахариды обладают активным биологическим действием — вызывают развитие лейкопении и лихорадки, стимулируют процессы регенерации и трансформации клеток, миграцию и фагоцитарную активность лейкоцитов. Повышение радиорезистентности наблюдалось и после инъекций препаратов полисахаридов животного происхождения: синовиальной жидкости теленка (F. Feripa, G. Vuccheri, 1962), глюкуроновой кислоты (А. Татсуда, 1961) и хондроитинсульфата (Juzuru Nattoi et al., 1959). Большим недостатком, ограничивающим практическое применение полисахаридов для защиты от действия радиации, являются их токсичность и необходимость внутривенного введения за очень короткий срок до воздействия.

Наконец, к числу профилактических специфических воздействий, предотвращающих развитие аутоиммунной реакции, относится иммунизация тканевыми антигенами.

Такой иммунизацией безусловно является предварительное облучение малыми дозами радиации, защитное действие которого, по данным П. Н. Киселева и В. А. Семпной (1959), коррелирует с титром антитканевых антител (см. главу X).

Н. Н. Клемпарская, Р. В. Петров и Л. И. Ильина (1958) изучали возможность повышения радиорезистентности кроликов путем многократных внутривенных инъекций за 1—12 суток препарата митохондрий клеток слизистого кишечника нормальных и облученных животных того же вида. Отмечено увеличение средней продолжительности жизни и один случай выживания животного, облученного в абсолютно летальной дозе рентгеновых лучей (1100 р). Введение препарата после облучения всегда давало отягчающий эффект.

Л. С. Исупова и В. С. Балабуха (1962) наблюдали повышение выживаемости у крыс, которым за 1 час до облучения внутривенно вводили полисахарид из слизистой оболочки кишечника крыс. Эффективная иммунизация (выживало до  $\frac{2}{3}$  из всего количества животных) получена А. Т. Кравченко и В. И. Фофановым (1961) при подкожном введении за 2—3 недели до облучения крыс и свинок сыворотки крови (или ее гаммаглобулиновой фракции), полученной в первые 10—15 минут после облучения доноров в сверхлетальных дозах гамма-лучей  $Co^{60}$  (15 000 р). Подобную же иммунизацию сывороткой, взятой сразу после сверхлетального облучения и обогащенной продуктами тканевого распада, в опытах на собаках осуществили I. Plauchithiu (1965), Н. В. Раева, Н. Н. Клемпарская и О. С. Филина (1966).

Очевидно, что в результате воздействия тканевых антигенов образуются аутоантитела, способные при наличии их в достаточном титре нейтрализовать и обезвреживать тканевые продукты, образующиеся под действием облучения, и этим предотвращать развитие последующей аутоиммунной реакции, а следовательно, и лучевой болезни.

Подтверждением правильности этого предположения являются опыты Р. В. Петрова (1962), показавшего возможность защитного применения у крыс гетерологичной кроличьей антитканевой адсорбированной сыворотки, специфичной к ткани слизистой оболочки крысы, при введении ее за 18 часов до облучения и в первые 15 минут и 6 часов после него.

## 2. Подавление развития аутоиммунной реакции после облучения (специфические лечебные воздействия)

Хорошо известно, что специфическим лечебным воздействием при аллергических заболеваниях является десенсибилизация по отношению к аллергену, к которому имеется наличие повышенной чувствительности, при помощи многократного введения малых доз того же антигена. В отношении аутоаллергического состояния при лучевой болезни также, очевидно, возможно произвести десенсибилизацию при помощи повторного воздействия малых доз тканевых антигенов.

Отдельные методы такой десенсибилизации отличаются по характеру тканевых антигенов и способам их получения, поэтому мы позволим себе привести изложение имеющихся материалов в соответствии с этим принципом.

### *Десенсибилизирующая терапия лучевой болезни путем получения аутоантигенных раздражений при введении дистиллированной воды*

Разрушение клеток кожи при помощи инъекции дистиллированной воды служит удобным способом выявления гиперергической реакции облученного организма на аутологичные продукты тканевого распада (Н. Н. Клемпарская, Н. А. Краевский, В. В. Шиходыров, 1958; Н. Н. Клемпарская и В. В. Шиходыров, 1958; Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1959, 1960).

В гистологических препаратах, приготовленных из ткани кожи, взятой на месте введения дистиллированной воды, В. В. Шиходыров обнаружил некроз большинства клеточных элементов, развитие отека и незначительную лейкоцитарную инфильтрацию с вакуолизацией моноцитов и разволокнением соединительной ткани в отличие от реакции на введение физиологического раствора, где отмечена только незначительная инфильтрация.

Учитывая рекомендации (В. Костя, 1955) по применению курсов инъекций дистиллированной воды с целью десенсибилизирующей терапии, Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева (1960) провели ряд опытов по изучению влия-

ния многократных внутрикожных введений стерильной дистиллированной воды до и после облучения собак летальными дозами гамма-лучей  $Co^{60}$ . Однократные инъекции у здоровых животных никогда не вызывают появления геморрагий, но после 7—10 введений развивается гиперергическая геморрагическая реакция (собаки, кролики), причем не только на месте последней инъекции, но и на местах предыдущих. Однако в условиях использованных авторами больших доз радиации защитного и лечебного эффекта отмечено не было.

Очевидно, в коже образуется небольшое количество продуктов тканевого распада, и при лучевом повреждении большую роль играют тканевые вещества паренхиматозных органов.

Инъекции дистиллированной воды имеют преимущественное значение как локальная проба на аутоаллергию по принципу реакции Пирке.

#### *Лечение лучевой болезни введением гомологичной сыворотки крови*

В исследованиях Н. В. Раевой, Н. Н. Клемпарской и О. С. Филиной (1966) сделана попытка лечебного применения сыворотки, полученной на 55—75-е сутки из крови выживших после облучения леченых собак, путем введения ее в количестве 4—5 мл/кг веса через 1, 3, 5 часов и на 2-е, 3-ю и 7-е сутки после облучения летальной дозой гамма-лучей  $Co^{60}$ .

Все 6 леченых собак пали, так же как и 8 контрольных нелеченых животных. Однако когда вместо сыворотки авторы использовали свежую цитратную плазму, увеличив ее количество до 10—15 мл/кг веса, то в 2 случаях применения ее путем внутрибрюшинного введения обе собаки выжили и перенесли только легкую форму лучевой болезни. Другие 6 собак, которым плазму вводили подкожно и внутримышечно, пали, но прожили в среднем на 4 дня дольше, чем контрольные.

Это наблюдение указывает на необходимость быстрого всасывания и применения возможно более свежего препарата жидкой части крови.

У всех животных, получавших гомологичную сыворотку, отмечено лучшее состояние иммунологической реактивности и некоторых гематологических показателей.

## Терапевтическая эффективность применения гамма-глобулина

Для профилактики и лечения лучевой болезни препараты гомологичного гамма-глобулина, полученного из сыворотки крови необлученных и облученных животных, применялись только В. Ф. Сосовой (1963, 1964, 1965). Своеобразной «меткой» белка являлось использование глобулинов от антимикробных антител, что позволяло следить за динамикой их циркуляции, которая была одинакова у облученных 800 р рентгеновых лучей и необлученных кроликов. Внутривенное введение глобулина в первый час после облучения часто вызывало гибель животных от шока.

Хороший эффект получен в опытах на кроликах при внутримышечном введении за 3 суток до облучения и удовлетворительный — в первые 3—5 суток после него. В опытах на мышах наиболее эффективным оказалось повторное введение через 1 час и 1—2 суток после облучения (46,7—62,5% выживаемости при 22% в контроле).

В механизме действия препарата гомологичного гамма-глобулина следует учитывать данные, полученные за последние годы рядом авторов. Так, D. Petrescu и соавторы (1957) показали снижение образования гамма-глобулина (а значит и продукции аутоантител) в организме после инъекции этого препарата.

Тормозящее влияние инъекций гомологичного гамма-глобулина на продукцию антител установили R. Hodges и соавторы (1962), P. Liacopoulos, а на функцию компонента и проницаемость ткани — G. Davies и J. Lowe (1961).

Угнетение анафилактических реакций (шока и пассивной анафилаксии) наблюдали В. Halpern и O. Frick (1962), Z. Ovary и соавторы (1960), а в опытах *in vitro* — P. Liacopoulos (1962). Отмечается способность гамма-глобулина «соревноваться» с аллергическими антителами на клеточной территории, и, так как гамма-глобулин фиксируется быстрее и прочнее, чем антитела к аллергенам, он блокирует клетки по отношению к ним.

K. Sahiar и R. Schwartz (1965) показали наличие конкурентных отношений в фиксации на антигене между гомологичными глобулинами с различной константой седиментации (7S и 19S).

Детальное описание иммунохимических свойств препаратов гамма-глобулинов дано в обзоре J. Fahey (1962).

Препараты гетерологичного (человеческого) гамма-глобулина в опытах на свинках наряду с введением сыворотки телят оказались эффективными в опытах Е. Gabler (1962) (инъекции за 14—19 дней до облучения или через 30 минут после него).

Л. Г. Прокопенко (1966) обращает особое внимание на способность глобулинов усиливать фиксацию антигена в органах иммуногенеза.

### *Применение цитотоксических сывороток для лечения лучевой болезни*

Антиретиккулярная цитотоксическая сыворотка (АЦС) в очень малых дозах применялась в качестве стимулирующего средства и для лечения лучевых поражений (О. А. Богомолец, 1965), особенно эффективно в сочетании с введением антибиотиков, витаминов и переливанием крови. Отмечено сохранение фагоцитарного показателя (В. Я. Лаврик, 1956), стимуляция функции и более быстрое восстановление поврежденной соединительной ткани (Г. Ф. Дядюша, 1956), нормализация состава белковых фракций (А. С. Бойко, 1956), клеточного состава (З. Д. Зехова, 1956; М. Ф. Сбитнева, 1956; М. Ф. Сбитнева и В. В. Шпиходыров, 1956) и насыщения кислородом крови (Г. Я. Левчук, 1956).

В этих работах, проведенных при действии среднелетальных доз радиации, АЦС вводится в малых дозах (0,00125 мл) многократно, чаще на 4-е и 7-е сутки и 11-е, 13-е и 16-е сутки после облучения.

Раннее введение (на 2—4-е сутки) оказывало, наоборот, отягощающее действие. В условиях облучения в летальных дозах лечение АЦС или было неэффективным, или усиливало проявление лучевой болезни и увеличивало смертность. Такое же действие наблюдали А. И. Смирнова-Замкова, А. А. Городецкий и А. В. Мельниченко (1956) при введении блокирующих доз сыворотки даже у облученных нелетальными и среднелетальными дозами животных.

Известно, что под влиянием АЦС наступает распад клеток тканей вследствие ее цитотоксического влияния. При действии малых доз этого препарата освобождение тканевых продуктов в небольших количествах на фоне легкого лучевого повреждения может оказывать десенсиби-



лпзирующее и стимулирующее влияние, а введение больших доз или малых доз АЦС, но в условиях тяжелого летального лучевого поражения приведет к нежелательному влиянию тканевых веществ в качестве «разрешающего фактора», усиливающего аутоаллергические реакции.

### *Лечение лучевых поражений путем переноса живых клеток лимфоидной и миелоидной ткани*

После первых работ L. Jacobson (1954, 1956), E. Logenz (1952) и T. Makinodan с соавторами (1956), установивших эффективность переливания живых клеток селезенки или костного мозга при лучевой болезни, этот метод успешно использован многими авторами, обзор работ которых при радиационных поражениях приведен в трех монографиях по этому вопросу, опубликованных в 1965 г. (В. Л. Троицкий с соавторами; М. О. Раушенбах и И. Л. Чертков; Р. В. Петров и Ю. М. Заредкая).

Безусловно, доказан факт длительного приживания перелитых клеток и их функционирования, например, образования антител в организме реципиента. Гораздо меньше изучена их функция непосредственно как клеток крови и их фагоцитарная активность.

Требует более детального исследования и влияние перелитых клеток на восстановление функции кроветворных клеток самого реципиента, так как в исследованиях Н. Н. Клемпарской, М. Ф. Сбитневой, Т. В. Каляевой и Т. А. Федоровой (1962) установлено наличие длительного торможения миелопоэза при введении клеток гомологичного костного мозга необлученным крысам. Показано повышение лейколитической активности крови и экстрактов селезенки и костного мозга, а также снижение выделения в мочу продуктов метаболизма нуклеиновых кислот. Н. Н. Круглая (1959) показала, что увеличение лейколитической активности крови характерно для реакции организма на многие антигенные продукты.

Наконец, много работ посвящено изучению типичной иммунологической взаимной реакции трансплантируемой ткани и воспринимающего ее организма и поискам средств влияния на нее.

Определенный эффект в предотвращении реакции трансплантата на организм хозяина получен у людей при одновременном использовании костного мозга, взятого от

различных доноров (Ж. Матэ, 1965, G. Mathe и соавторы, 1965), т. е. конкуренции и взаимного антигенного влияния этих клеток друг на друга, а также и при многократном введении гомологичных клеток костного мозга от различных доноров в опытах М. А. Туманян на животных (В. Л. Троицкий и соавторы, 1965). В последнем случае, кроме десенсибилизирующего влияния этой процедуры на развитие аутоаллергии в облученном организме, следует учитывать и активную иммунизацию организма реципиента антигенами доноров, в результате чего тормозится цитотоксическая функция перелитых клеток.

В работе F. Dixon, I. Roberts и W. Weigle (1957) показано важное значение состояния организма реципиента для осуществления функции антителообразования переносимых клеток. Угнетение антителогенеза на вторичную иммунизацию при облучении трансплантируемых клеток *in vitro* в дозе 500 р наблюдалось только при их переливании в организм облученного же реципиента и отсутствовало в организме интактных кроликов. Интересно, что гораздо большая доза (800 р) почти не угнетала ответа на ревакцинирующий стимул при облучении целостного организма.

В лечебной эффективности живых клеток (а также тканей экранированных органов) следует учитывать их способность обезвреживать растворенные в плазме токсические продукты, возникающие при действии радиации (L. Jacobson, 1954; B. Allen et al., 1956; P. Maurice, A. Jeanpand, 1965).

Большинство авторов, успешно применявших трансплантацию живых клеток кроветворных тканей для лечения лучевой болезни, считают основным в механизме их действия заместительный эффект. Установлено, что под влиянием облучения наступает разрушение и опустошение в клеточном составе кроветворных органов, и вполне естественным является стремление восполнить этот эффект, взяв клетки из другого организма.

Однако, ни в какой мере не отрицая важность заместительного лечения, мы хотели бы обратить внимание и на другие не менее важные стороны в механизме лечебного эффекта трансфузий клеток. Прежде всего необходимо отметить, какие факты противоречат пониманию лечебного действия перелитых клеток только как прямого замещения дефекта ткани, возникшего в результате облучения.

Можно отметить наличие трех основных противоречий.

1. Наибольший эффект заместительной терапии должен иметь место в период наибольшего опустошения кроветворной ткани, т. е. в разгар лучевой болезни. Однако практика применения этого метода показывает совсем другое. Максимальный эффект переливания кроветворных клеток наблюдается, если его производят в первые часы или сутки после облучения, т. е. когда еще никакой убыли клеток нет. Более того, в разгар лучевой болезни лечение трансфузиями делается не только бесполезным, но и опасным вследствие выраженных посттрансфузионных реакций.

2. Терапевтической эффективностью обладают не только живые клетки, но и бесклеточные экстракты и гомогенаты тканей (L. Cole et al., 1952, 1953; A. Strond et al., 1955; B. Jaroslow, W. Taliafero, 1956; M. Silverman et al., 1957; F. Ellinger, 1957; В. А. Ревис, 1962; Чжан Цзунь-Сянь, 1963).

3. Можно было бы ожидать, что гомологичные клетки как замещающий агент являются более пригодными, чем гетерологичные. Однако это не так. По данным L. O. Jacobson и соавторов (1956), G. Cosgrove и соавторов (1959), D. Van Bekkum и O. Vos (1957), восстановление кроветворения у облученных организмов быстрее и полнее происходит при переливании им гетерологичных клеток в первые 5 часов после облучения.

Как же можно объяснить терапевтический эффект переливания кроветворных клеток, несмотря на эти противоречия?

По нашему мнению, для этого обязательным является учет развития состояния и стадии аутосенсibilизации в облученном организме. Внутривенное вливание живых неразрушенных клеток, взятых из другого организма или экстрагированных из них веществ, в первую очередь оказывает выраженное десенсibilизирующее влияние, как это наглядно демонстрирует методика реакции анафилаксии с десенсibilизацией Л. А. Зильбера (см. главу VII) при изучении антигенных различий ткани костного мозга облученных и необлученных животных. Очевидно, наиболее выраженным это десенсibilизирующее влияние является в первые часы и сутки после облучения, когда еще состояние аутосенсibilизации не сформировано. Введение тканевых веществ в разгар лучевой болезни окажется «разрешающим» фактором и вызовет шоковые реакции.

Понятно, что более интенсивное десенсибилизирующее действие оказывают гетерологичные тканевые субстраты, обладающие более выраженными антигенными различиями, чем гомологичные ткани.

Сенсибилизирующее влияние гомологичного костного мозга показано Р. Walter с соавторами (1959), а образование аутоантител при гомотрансплантации — С. Е. Стукаловым (1966).

Имеется ряд исследований, в которых на моделях типичных аллергических реакций отчетливо установлено неспецифическое десенсибилизирующее влияние трансфузий крови (П. Д. Марчук, 1938; А. С. Лоншакова, 1958) и других воздействий на лимфоидную ткань.

Угнетение развития анафилактического шока после спленэктомии отмечено Н. Н. Сыренским и П. Ф. Суворовым (1941), D. Cody и C. Code (1963) и после длительного извлечения лимфы из грудного лимфатического притока — W. Reid с соавторами (1955).

А. Ю. Тилис и М. Т. Ишанова (1955) установили значительные изменения в функции хеморецепторов, исчезновение условных и подавление безусловных рефлексов с развитием тормозного состояния в коре головного мозга под влиянием гемотрансфузий.

Таким образом, не отрицая заместительной роли трансфузий клеточных элементов при лучевой болезни, мы считаем необходимым обратить серьезное внимание на десенсибилизирующий характер этих процедур, детальное изучение которого может привести к изысканию новых эффективных бесклеточных препаратов из кроветворной ткани для исключения нежелательных побочных реакций, связанных с развитием иммунного ответа трансплантата на антигены тканей реципиента.

Следовательно, имеется ряд способов специфического воздействия на процесс аутосенсibilизации при лучевой болезни с целью его подавления.

Первая рассмотренная нами группа мероприятий носила профилактический характер и была эффективной при применении до действия радиации. К ним отнесены микробные вакцины (конкурирующие с тканевыми антигенами за вовлечение в активную функцию иммунологической системы), воздействие самих тканевых антигенов, облучение в малых дозах и «перехват» тканевых продуктов с последующей их нейтрализацией антитканевыми антителами.

ми. К этой же группе принадлежат и химические протекторы, блокирующие функцию хеморецепторов сосудов, воспринимающих антигенный стимул от тканевых продуктов.

Вторая группа методов специфического подавления аутоиммунного процесса в облученном организме объединяет способы влияния на уже начавшийся процесс формирования этой реакции, т. е. применяется уже после облучения.

В принципе многочисленные и, казалось бы, различные методы лечения объединяет наличие общего десенсибилизирующего по отношению к тканевым аллергенам воздействия на организм.

К этой группе мы отнесли лечение инъекциями дистиллированной воды, гамма-глобулина, АЦС, живых клеток селезенки и костного мозга и их экстрактов и влияние гомологичной сыворотки животных, переживших лучевую травму.

Указанные средства не обладают никакими непосредственными влияниями ни на геморрагический диатез, ни на инфекционные процессы, а между тем лечение ими позволяет избавиться и от геморрагий, и от эндогенной инфекции.

Эти факты показывают успешность и правильность профилактики и лечения лучевой болезни с позиций патогенетического воздействия на основной процесс аутоенсибилизации и служат убедительным доказательством его значимости при лучевом заболевании.

## II. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

В аллергологической клинике хорошо известно, что лечение аллергических заболеваний, помимо специфической десенсибилизации, успешно может осуществляться рядом неспецифических мероприятий. Общим принципом для всех них является способность понижать аллергическую реактивность организма.

Анализ имеющихся в этой области материалов мы проведем в соответствии с различными методами воздействия, подчеркивая их неспецифическое антиаллергическое влияние, характеризуя возможность и степень использования их для лечения лучевой болезни.

## Антиаллергическая диета

Снабжение организма в процессе питания теми или иными пищевыми продуктами может оказать весьма существенное влияние на течение процессов сенсибилизации как по отношению к гетерологичным, так и аутологичным антигенам. Изучение влияния характера питания нуждается в пристальном внимании и детальном исследовании, так как на фоне неправильного питания можно не получить ожидаемого эффекта от других лечебных средств.

Врачи первых десятилетий XX века уделяли большое внимание диетотерапии аллергических заболеваний. Обобщение этих материалов приведено в монографии Г. Кеммерера (1936). Однако современная аллергология уделяет этому вопросу в клинике и в эксперименте очень мало внимания. Доказательством невнимания к одному из основных моментов в лечении таких тяжелых заболеваний, как аллергические расстройства, является почти полное отсутствие экспериментальных работ по изучению воздействия лечебного питания на аллергические процессы. Даже в крупных монографиях, обобщающих работы последних лет (П. Мишер и К. О. Форлендер, 1963; Э. Райка, 1960), нет раздела о роли фактора питания, а все внимание уделяется серологическим реакциям и применению новых химиопрепаратов.

На прошедшей в 1964 г. специальной конференции по аллергическим заболеваниям у детей, организованной Институтом педиатрии АМН СССР, не было ни одного доклада об особенностях детского питания при аллергии, а все внимание уделялось лечению новыми препаратами, гормонами, даже иглоукалыванием. Краткие упоминания встречались только о необходимости применения витаминов. Такое невнимание к условиям лечения при помощи соответствующей диеты нельзя никак признать правильным. Больным детям и взрослым людям назначают самые современные химические лекарства, препараты гормонов, антигистаминные вещества и т. п. и в то же время разрешают употреблять в пищу такие неспецифические сенсибилизирующие продукты, как перец, шоколад, кофе, пряности и т. п. Обилие этих продуктов в составе пищевых рационов современных горожан, безусловно, может влиять на повышение количества аутоиммунных (в том числе и опухолевых!) заболеваний.

Правильно поступали врачи прежних лет, начиная лечение любого аллергического заболевания с назначения строгой диеты. Если бы этому правилу следовало и большинство современных терапевтов, меньше приходилось бы видеть случаев безуспешного длительного лечения различными лекарствами при таких заболеваниях.

Чаще всего в аллергологии пищевые продукты рассматривают с позиций способности их являться аллергенами (пищевые идиосинкразии) и гораздо меньше оценивают влияние пищи как неспецифического важного средства, определяющего формирование аллергической реактивности организма. Необходимость учета характера питания при оценке частоты случаев тонзиллита отмечает, например, В. П. Николаевская (1965). Оказалось, что избыточная углеводистая диета способствует развитию сенсибилизации к стрептококку.

При лучевой болезни ярко выраженная симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта давно требовала обратить внимание на разработку соответствующего режима питания. Как указывает Н. А. Куршаков (1955), питание должно иметь десенсибилизирующий характер, быть богатым белком и витаминами и включать молочнокислые продукты.

В руководстве по радиационной медицине [Н. А. Куршаков и И. С. Глазунов (1963)] указывается, что при лучевых поражениях назначается высококалорийная, механически и химически щадящая диета с обилием витаминов и белков, с наличием простокваши для влияния на кишечную флору. Однако такие краткие указания недостаточны; необходимо дать более подробный состав рациона питания больных в различные периоды лучевой болезни, особенно обратив внимание на исключение из питания сенсibiliзирующих продуктов.

В ряде опубликованных работ указывается на возможность увеличения выживаемости облученных животных только путем подбора соответствующей диеты. Так, М. Lougan, О. Lartique (1950) указывают на преимущества включения капусты по сравнению со свеклой в диету свинок, подвергнутых рентгеновскому облучению. Это же подтверждают Н. Spector и D. Galloway (1959). D. Galloway (1961) указывает на благоприятное влияние моркови и спаржи у облученных свинок. Т. Хата (1961) рекомендует специальную диету с казеином и растительным маслом, по-

вышающую выживаемость облученных животных в 5—6 раз. Болгарские авторы Х. Тончев (1961) и З. Мицов (1961) особенно подчеркивают роль кисломолочных продуктов.

Увеличение выживаемости более чем в 2 раза у мышей, тотально облученных лучами Рентгена в дозе 750 р, отмечена при употреблении специального корма с казеином, кукурузным маслом, витаминами и смесью солей и углеводов (Н. Dymnsza, S. Miller, J. Maloney, 1963). Обзор ряда зарубежных работ и рекомендаций определенных диет, например яичномолочной, имеется в трудах ряда отечественных исследователей (М. Ф. Нестерин и Г. П. Еремин, 1958; Н. Н. Демин, К. В. Смирнов и В. А. Шатерников, 1959; С. Р. Перепелкин, Г. И. Бондарев и Т. М. Перегудова, 1960). Наши наблюдения (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1961) также подтверждают ее эффективность.

Таким образом, при изучении влияния тех или иных средств на лучевую болезнь следует обязательно анализировать условия питания и описывать его характер. Необходимо усилить изучение антиаллергического действия различных диет вообще и при лучевой болезни в частности для разработки основ диетического питания в клинике лучевой болезни людей и в опытах по экспериментальной противолучевой терапии животных.

### *Десенсибилизирующее действие физических факторов*

Наиболее детально в отношении подавления аллергической реактивности исследовано действие гипотермии. Установлено, что применение общего охлаждения во время разрешающего введения аллергена тормозит развитие анафилактического шока, феномена Артюса и Шварцмана, угнетает деятельность ретикуло-эндотелиальной системы и понижает продукцию гамма-глобулина (Т. В. Митина, 1963; Е. В. Колпаков, 1959; М. Н. Шумицкая, 1959; В. И. Андрейченко, 1959; Л. Я. Данилова и В. И. Андрейченко, 1959; Ж. Бобр и В. Птак, 1956; Т. Спладьн, Л. Кочар, Ф. Гюлан, 1956; K. Bloch, S. Lave, K. Austen, 1965). Гораздо меньше опубликованных работ посвящено изучению действия на аллергию других физических агентов.

Г. К. Трофимов (1963) показал, что длительное воздействие аэропотерапии оказывает выраженное десенсибилизирующее воздействие в опытах на крольках.



Ф. Figge и G. Peck (1954) получили значительное повышение выживаемости мышей, sensibilizированных лошадиной сывороткой, если животных за 24 часа до разрешающей внутривенной инъекции этого белка подвергали облучению солнечным светом в течение 15 минут и вводили им 2 мг гематопорфирина (92% выживаемости при 19% в контроле). Действие недостатка кислорода исследовалось пока только в опытах аллергии *in vitro* (J. Mongar, H. Schild, 1957; F. Austen, I. Humphrey, 1963) на моделях анафилактических реакций с освобождением активных биологических веществ при добавлении к тканям sensibilizированных животных специфических аллергенов.

Десенсибилизирующее действие ионизирующей радиации хорошо известно, так как она нашла широкое применение для лечения ряда аллергических заболеваний, например бронхиальной астмы, экземы, крапивницы (Г. Кеммерер, 1936). Экспериментальные данные о действии облучения на различные модели аллергических процессов, изложенные в обзоре литературы по этому вопросу (П. Д. Горизонтов и Н. Н. Клемпарская, 1964), показывают, что эффект определяется и дозой радиации, и главным образом сочетанием ее во времени с введением аллергена. Облучение, проведенное до введения чужеродного белка, подавляет развитие аллергических реакций. Обратное сочетание может привести к их усилению, очевидно, вследствие неспецифического влияния развивающейся аутодесенсибилизации.

Таким образом, воздействие на sensibilizированный организм внешними физическими агентами — холодом, аэроионами, солнечным светом и ионизирующей радиацией — может вызвать значительное изменение такого интегрального показателя реактивности организма, как степень аллергической реакции. Аналогичное влияние эти физические факторы оказывают и на развитие лучевой болезни. Содержание теплокровных животных до облучения при низкой температуре ( $+2^{\circ}$ ) повышает их устойчивость к действию облучения (П. Д. Горизонтов, 1963). Большое количество работ также показывает и благоприятное влияние гипоксии (Е. Ф. Романцев, А. В. Савич, 1958). Безусловное практическое значение при лечении лучевых поражений могут иметь данные по комбинированному воздействию солнечного света и гематопорфиринов. Десенсибилизирующее влияние солнечных лучей, безусловно,

следует, учитывать при анализе благоприятного действия климатотерапии для лечения хронических форм лучевых поражений.

### *Антиаллергическое действие новых лекарственных препаратов и применение их для лечения лучевой болезни*

В последние годы главным образом в зарубежной литературе опубликовано большое количество исследований по изучению антиаллергического действия новых лекарственных препаратов.

Необходимость в таких средствах вытекает из интенсивного изучения проблем аутоаллергических заболеваний и изыскания способов влияния на их развитие, а также с разработкой проблем подавления трансплантационного иммунитета. Интересно, что в отличие от старых работ, где изыскание и апробация антиаллергических препаратов проводились на моделях анафилактического шока, феноменов Артюса и Шварцмана, во многих новых работах в качестве моделей используются экспериментальные аутоиммунные заболевания — аллергический энцефалит и аллергический тиреоидит. Особое внимание привлекли препараты, обладающие способностью подавлять накопление иммунологически компетентных клеток и продукцию ими антител, развитие кожных аллергических реакций, а также возникновение трансплантационного иммунитета и формирование аллергического энцефалита и тиреоидита — 6-меркаптопурин и тиогуанин (L. W. Hower, R. A. Good, R. M. Condie, 1962; A. Frisch, G. Davies, 1962; R. Schwartz, W. Dameshek, 1963; Y. Borel, R. Schwartz, 1964; J. Sterzl, 1962; V. Milstein, 1962). На моделях аллергического энцефалита и анафилактического шока установлено отчетливое подавляющее аллергию действие новых цитостатических препаратов — цитоксана (H. Magnire, H. Maibach, 1961; D. Henry, 1961; M. Henry, M. Howard, 1962), эндоксана и метотрексата (D. Calne, S. Leibowitz, 1963) и имурана (G. Alexandre, J. Murray, G. Dammin, R. Nolan, 1963). Наконец, в единичных работах описывается десенсибилизирующий эффект от применения весьма различных лекарственных препаратов резерпина (B. Jancovic, M. Draskoci, D. Rappovic, L. Popeskovic, 1964), азотистого пирита, фенотиазина (А. М. Чернух и Н. С. Толмачева, 1963), витамина В<sub>1</sub> (М. В. Далин, 1961), гипертензина и ε — аминокaproновой

кислоты (H. Neuebauer, 1963), диплацнна, глюкозы п сероводородной воды (Т. В. Митина, 1963), лизоцима (R. Brown, G. West, 1965).

Особенно удобным является отбор новых десенсибилизирующих препаратов при помощи недавно разработанной модели анафилактической реакции на измельченной ткани легкого сенсibilизированной морской свинки с регистрацией освобождения в ней под влиянием добавления аллергена *in vitro*, гистамина или нового, пока еще недостаточно изученного вещества SRS (медленно реагирующей субстанции). Добавление к этой ткани различных препаратов позволяет наблюдать за их тормозящим действием на развитие аллергии. Из большого числа испытанных ими в этих условиях препаратов J. Mongar и H. Schild (1957) считают особенно эффективными антиревматические средства: антипирин, фенилбутазон, амидопирин и цинкофен, а Т. В. Парийская (1958) — салициловокислый натрий, ПАСК, аскорбиновую кислоту и их сочетания. F. Austen и I. Humphrey (1963) указывают на десенсибилизирующее действие цианидов, одноосновных жирowych кислот и ингибиторов сульфгидрильных групп, а также удаления ионов кальция из среды.

Наконец, нельзя забывать и о том, что такие широко распространенные лекарственные препараты, как антибиотики, также обладают выраженным антиаллергическим действием, что может объяснить эффективность их применения при лучевой болезни даже на фоне приобретения резистентности к ним у микробной флоры (М. М. Израэльсон, Г. И. Боевская и Э. В. Кресина, 1951; Н. Н. Клемпарская, 1958; В. Д. Жестяников, 1958; Н. А. Озерецковский, 1958; Э. З. Мирзоян и Е. С. Кузнецова, 1965; Т. В. Митина, 1963). Одним из возможных механизмов влияния этих препаратов является значительное угнетение функции хеморецепторов сосудов, воспринимающих аллергенные раздражения (Г. С. Кан, 1958, 1962; Г. Г. Попович, Л. Мойсэ, М. Негодцэ, 1966; В. Манонла, Э. Ботев, 1963). Н. Н. Клемпарской и И. Б. Исиченко показано угнетающее влияние антибиотиков на развитие лабиальной реакции у облученных мышей, т. е. подавление развития аутоиммунного процесса.

Особое внимание, по нашему мнению, должны привлечь экспериментальные данные об эффективном десенсибилизирующем действии у широко применяемого в ме-

дицинской практике лекарства — новокаина (Г. Л. Александр, 1958; Д. Е. Зибидкер, 1948; Е. И. Гудкова, 1953; Е. И. Гудкова и П. П. Сахаров, 1954; И. Кроуна, 1955; Г. В. Пешковский, 1955; Я. А. Дульцин, 1958; Э. Я. Клодницкая, 1963).

Известно, что инъекции растворов новокаина с успехом применялись в клинике и эксперименте для лечения лучевых поражений (А. В. Козлова, 1954; Н. С. Казанцева, 1951; М. Н. Ливанов и Л. И. Кабурнеева, 1958).

Н. Н. Клемпарской и Н. В. Раевой (1963, 1964) показана возможность перорального введения новокаина для этих же целей. В качестве одного из явлений, участвующих в механизме антиаллергического действия новокаина, определена способность этого препарата подавлять образование антител (Н. Н. Клемпарская, 1963).

Таким образом, к ранее известным и прочно вошедшим в лечебную практику (и при лечении лучевых поражений) десенсибилизирующим средствам (димедрол, хлористый кальций, гипосульфит и сульфаты) в последние годы путем экспериментальных работ добавлено много новых препаратов. Следует отметить, что наиболее полно и убедительно изучен факт их тормозящего влияния на аллергические реакции и очень мало известно еще о механизме их действия. Для многих препаратов установлена их способность подавлять процесс антителогенеза, необходимый для развития аллергии. Для других средств показано их блокирующее влияние на хеморецепторы сосудов, через которые происходит восприятие аллергенных раздражений. Этим действием обладают эффективные средства химической профилактики лучевой болезни (Л. Н. Богацкая и Ю. С. Коган, 1953; М. А. Фролова, 1951).

Наконец, при действии некоторых препаратов установлено угнетение развития кожных аллергических проб, а в опытах *in vitro* — торможение аллергических реакций на клеточном уровне с подавлением освобождения биологически активных веществ.

Следует рекомендовать более широко изучать механизм действия антиаллергических препаратов с одновременным изучением его различных сторон.

Основным препятствием к введению в терапию и профилактику лучевых поражений многих новых антиаллергических препаратов является их токсичность и угнетающее влияние на деятельность кровяной системы.

В этом отношении большим преимуществом обладает такое средство, как новокаин, совсем не оказывающее в рекомендуемых дозах неблагоприятного действия. Особенно ценной является возможность длительного перорального введения новокаина как в условиях профилактики и терапии острой и хронической лучевой болезни, так и для борьбы с лучевой реакцией на фоне лечебного применения ионизирующей радиации. Учитывая рекомендацию клиницистов (Н. Т. Старостенко, 1959), для людей такими дозами для перорального введения следует считать 50—100 мл 0,5% раствора натошак 1—2 раза в сутки в течение 3—4 недель и даже нескольких месяцев.

В заключение следует упомянуть и о гормональных препаратах. Эффективное антиаллергическое их действие общеизвестно, они нашли широкое применение в терапии ряда аллергических заболеваний и лучевых поражений. Обзор экспериментальных и клинических данных об эффективности этих препаратов требует специального изложения, так как должен охватывать большое количество работ. Новые данные о терапии аутоиммунных заболеваний у людей препаратами гормонов изложены в монографии П. Мишера и К. О. Форлендера (1963), В. П. Дыгина (1964), а рекомендации по их применению при хронической лучевой болезни — в работе Н. А. Куршакова и И. С. Глазунова (1963). Но все же эти препараты далеко не безразличны для ряда функций организма, и длительное их применение может сопровождаться рядом осложнений, связанных с их побочным действием. Это обстоятельство в значительной степени ограничивает их широкое практическое применение. Кроме того, следует помнить и о том, что сами по себе гормоны являются антигенами, способными вызывать лишенные видовой специфичности антитела, которые при их длительном применении будут нейтрализовать вводимые с целью терапии новые порции этих препаратов и могут вредно повлиять на продукцию гормонов самим леченым организмом (P. Wright, 1962).

### *Подавление аллергической реактивности путем воздействия на нервную систему*

Хорошо известно, что для реализации аллергических реакций большое значение имеет состояние нервной системы. Еще в самом начале развития учения об аллергии

А. М. Безредка показал возможность значительного ослабления анафилактического шока путем применения наркоза (А. М. Besredka, 1907, 1908). Использование различных лекарственных препаратов, угнетающих деятельность нервной системы, для снижения аллергической чувствительности организма людей и животных, безусловно, имеет не только теоретическое, но и прямое практическое значение, так как позволяет путем их применения оказывать лечебную помощь при аллергических заболеваниях. Однако следует отметить, что использование таких действующих на нервную систему препаратов часто допустимо только при наличии врачебного наблюдения в стационарных условиях, что, конечно, ограничивает широту их практического применения.

Из недавно опубликованных работ по изучению неспецифических воздействий через нервную систему на процессы аллергии следует упомянуть работу Т. В. Митиной (1963). Автором показано, что при воздействии весьма серьезных раздражителей, изменяющих соотношение возбуждательного и тормозного процесса в центральной нервной системе (судорожные приступы от действия городского электрического тока и от введения пирамидона и антипина, раздражение седалищного нерва электрическим током и т. п.), можно полностью задержать развитие классической аллергической реакции — анафилактического шока, вызванного внутрисердечной инъекцией сенсibilизированному животному лошадиной сыворотки.

Торможение развития кожных аллергических проб (феномена Шварцмана или реакции на туберкулин) рядом авторов получалось путем перерезки спинного мозга (угнетение было выражено в зоне ниже места перерезки), введения скипидара, анестезии новокаином, введения веронала и уретана (Г. И. Косицкий и Т. Н. Ященко, 1956; Г. И. Косицкий, 1962; I. Cotaescu, E. Cotaescu, S. Gavrilesku, 1955).

Конечно, из всех этих методов воздействия на нервную систему применение в клинической практике лечения лучевой болезнью может найти только прием седативных лекарственных средств.

Таким образом, при помощи ряда неспецифических воздействий — лучистой энергии, изменения температуры среды, рационального питания и введения некоторых химических лекарств, можно в значительной степени

снизить аллергическую реактивность организма. Многие из этих средств уже находят широкое применение и для борьбы с лучевой болезнью.

Следует отметить, что все эти способы неспецифической десенсибилизации могут легко сочетаться с применением специфических средств первой группы, и этим может быть достигнута более высокая эффективность терапевтических воздействий в борьбе с лучевыми поражениями.

### III. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СНИЖЕНИЕ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

В предыдущих двух разделах была дана краткая характеристика лечебного и профилактического влияния ряда средств, способных изменять течение аутоиммунного процесса в облученном организме. Многие из этих средств не обладают прямым антимикробным или антигеморрагическим действием, однако их применение способно предотвратить развитие таких тяжелых основных синдромов при лучевой болезни, как развитие геморрагического диатеза и падение резистентности к микробам, приводящее обычно к развитию эндогенной инфекции у облученных людей и животных.

В своей экспериментальной работе мы могли неоднократно убедиться в справедливости этого положения. Однако наши данные были опубликованы в различное время и в различных журналах, и до сих пор не было проведено обобщающего их анализа в этом направлении. Так как эффективность изучаемых нами способов специфической и неспецифической иммунопрофилактики и терапии острой лучевой болезни выражалась не только в увеличении выживаемости животных, но и в значительном изменении характера клинического течения лучевой болезни в сторону подавления развития геморрагического диатеза и предотвращения снижения антиинфекционной резистентности организма, мы рассматриваем эти материалы как важное доказательство ведущей роли аутодесенсибилизации в патогенезе лучевой болезни. Если подавляется развитие основного патологического процесса, то, оказывается, и нет

необходимости в применении лекарств, непосредственно направленных на купирование тех или иных симптомов заболевания.

Для демонстрации подобного влияния ряда изучаемых нами иммунологических воздействий на течение лучевой болезни мы считали полезным обобщить материалы наших исследований в виде сводных таблиц, в которых представлены основные данные проведенных нами опытов на собаках и обезьянах (Н. Н. Клемпарская и Н. В. Раева, 1963, 1964, 1966; Н. Н. Клемпарская, Н. В. Раева, И. Н. Усачева, 1964) и данные, полученные на кроликах (Н. Н. Клемпарская и Г. А. Шальнова, 1965).

В табл. 12 сопоставляются результаты клинического учета внешних проявлений геморрагического диатеза у контрольных и подопытных животных, защищенных путем введения им микробных вакцин или чужеродных белков до облучения. В части опытов такая профилактика сочеталась с лечебным назначением перорального приема антибиотиков (феноксиметилпенициллин, стрептомицин, окситетрациклин по 200 000 — 300 000 ЕД 2 раза в день, начиная с 16—18-х суток после облучения и до 24 суток) и витаминов (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>). В контрольных опытах с назначением только этих препаратов без профилактической иммунизации наблюдали развитие выраженного геморрагического синдрома.

Как видно из табл. 12, профилактическое введение чужеродных антигенов, особенно при сочетании с последующим введением антибиотиков, значительно снижает появление внешних симптомов геморрагического диатеза. Однако определение количества тромбоцитов в крови показало их значительное снижение как у подопытных, так и у контрольных животных. По-видимому, влияние применяемых нами воздействий осуществляется путем уменьшения степени повреждения других факторов сложного процесса, обеспечивающего нормальное свертывание крови и сохранение целостности сосудистой стенки. Выяснение этих деталей требует проведения специальных исследований.

В одной из серий опытов (с профилактическим введением молока) нами было определено количество серотонина в крови собак (биологическим методом на изолированном отрезке ободочной кишки крысы). Оказалось, что уровень серотонина в крови подопытных животных



Таблица 12

## Влияние прививок и лечения новокаином на клинические проявления геморрагического диатеза у облученных животных

Вид животного	Количество животных		Доза гамма-лучей Со <sup>60</sup> , р <sup>1</sup>	Воздействие до или после облучения	Выжило		Средняя продолжительность жизни, сутки		Клинические проявления геморрагического диатеза	
	опыт	контроль			опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Собаки	11	13	300	Прививка живой культуры кишечной палочки 100—200 млн. микробных тел в 6 точек кожи за 3—30 суток до облучения	2	0	19	16,8	Мелкие кожные петехии после 10 суток у 18,2 %	Раннее появление кожных петехий на 6—9-е сутки у 12% животных; кровавистые выделения из носа, кишечника, матки, мочевого пузыря и кожные кровоизлияния у 25 %
Собаки	6	7 <sup>2</sup>	300	Вакцина БЦЖ — 10 мг в кожу в 1-е сутки после облучения + пероральное лечение антибиотиками на 1—25-е сутки	3	3	18,6	14,7	Среднее количество дней с наличием кожных петехий — 0,6 дня	Среднее количество дней с наличием кожных петехий, кровотечениями из носа, кишечника матки — 2,6 дня
Обезьяны	9	13 5 <sup>2</sup>	300	Прививка 5 мг вакцины БЦЖ или 1 млрд. живой культуры кишечной палочки в	9	3 5 <sup>2</sup>	19,6	16,1	Не было	Обильные кожные кровоизлияния То же
Собаки	10	10	300—350	кожу за 30 дней до облучения Инъекции молока — 0,5—1 мл/кг однократно и двукратно за 3—40 дней до облучения + перорально антибиотики	5	0	17,1	13,2	» »	Обильные кровоизлияния на коже, кровотечения из мочевого пузыря, кишечника, носа
Собаки	13	6	350	Инъекции гомологичной сыворотки 2—15 мл/кг до или после облучения	3	0	20,3	16,2	У выживших геморрагий не было, у павших — только петехии на коже	Обильные кровоизлияния на коже, кровотечения из мочевого пузыря, носа, полости рта
Собаки	5	5	350	Новокаин — 40 мл 0,5% раствора перорально 2 раза в день + перорально антибиотики	1	0	20,5	14,3	У 2 собак скудные петехии	Обильные кожные кровоизлияния, кровотечения из кишечника, носа полости рта у 4 собак. У одной собаки только петехии на коже

<sup>1</sup> Облучение проводилось на установке ЭГО-2 с равномерным распределением лучевого потока высокой мощности (200—300 р/мин) вокруг всего тела животного. Доза 300 р является абсолютно смертельной для собак весом до 12 кг, а доза 350 р — для собак весом от 12 до 27 кг.

<sup>2</sup> Контрольные животные получали антибиотики по той же схеме, что и подопытные.

Вид животного	Количество животных	Доза гамма лучей С <sup>60</sup> установок ЭГО-2, р'	Воздействие	Выжило		Место обследования	Характер изменения состояния аутофлоры после облучения	
				опыт	контроль		опыт	контроль
Мыши	120	500 <sup>a</sup>	Прививка вакцин БЦЖ или Бреслау однократно за 2—3 недели до облучения	Мыши забиты для посевов		Кишечник	Однократное увеличение числа микробов на 2-е или 3-и сутки	Увеличение количества микробов в 100—1000 раз с 3-х по 8-е сутки
Свинки	40	250	Внутримышечные инъекции молока 0,5—5 мл за 14 дней до облучения	90—100%	30%	Полость рта	Среднее количество кишечных палочек 9—17, найдены у 4 из 16 свинок	На 14 сутки среднее число колоний кишечной палочки равно 26, они найдены у 5 из 8 свинок
Собаки	8	350	Инъекции молока 0,5—1 мл/кг за 4—40 суток до облучения	1/4 <sup>3</sup>	0/4	Полость рта	Из 15 анализов только в одном случае найдена кишечная палочка — 50 колоний	В 8 из 9 анализов обнаружена кишечная палочка (у 4 собак — больше 20 колоний, у 2 — сплошной рост)
Обезьяны	27	300	Прививка 5 мг вакцины БЦЖ	9/9	Первая контроль-	Кожа и полость	Полное подавление нарастания	Значительное увеличение общего коли-

			или 1 млрд. живой культуры кишечной палочки за 30 дней до облучения + антибиотика		ная группа — пеленчатые 3/13 Вторая контрольная группа получала только антибиотики 5/5	рта	количества микробов аутофлоры и дисбактериоза с наличием кишечной палочки	чества микробов и обильный рост кишечной палочки. В органах павших — кишечная палочка
Кролики	10	600	Внутрикожно вакцина БЦЖ 5 мг за 2 недели до облучения	5	5	Кожа, полость рта	Небольшое увеличение общего количества микробов, нормализация с 10-х суток	Значительное увеличение общего количества микробов; дисбактериоз, нормализация с 20-х суток
Собаки	10	300—350	Инъекции гомологичной сыворотки 2 мг/кг через 2—5 часов после облучения	0/5	0/5	Полость рта	В 11 анализах кишечная палочка не обнаружена	В 13 из 14 анализов кишечная палочка (из них в 10 случаях — сплошной рост)
Собаки	5	350	Серопротектика гомологичной сывороткой по Кравченко—Фофанову	1/5	—	Полость рта, кожа, нос	Дисбактериоз в 9 из 126 анализов	Контролем являлись животные предыдущей партии

Вид животного	Количество животных	Доза гамма-лучей Co <sup>60</sup> установка ЭГО-2, р <sup>1</sup>	Воздействие	Выжило		Место обследования	Характер изменения состояния аутофлоры после облучения	
				опыт	контроль		опыт	контроль
Собаки	14	350	Инъекции гомологичной сывротки 10—15 мл/кг после облучения через 2 часа, на 1-е и 2-е сутки	2/8	0/6	Полость рта	Кишечная палочка в 14 из 17 анализов	
						Кожа туловища	Увеличение количества микробов в 10 из 38 анализов	
Собаки	7	300—350	Пероральное введение 0,5% раствора новокаина 40 мл + пероральное введение антибиотиков	1/4	0/3	Нос	Дисбактериоз в 22 из 62 анализов	
						Полость рта	Кишечная палочка найдена в 6 из 8 анализов, причем в 3—сплошной рост	

<sup>1</sup> Особенности облучения на установке ЭГО-2 описаны в сноске 1 к табл. 12.

<sup>2</sup> В этом опыте облучение мышей проводилось рентгеновыми лучами на аппарате РУМ-3.

<sup>3</sup> В числителе — количество выживших животных, в знаменателе — общее количество облученных животныхных.

значительно превышал его количество в крови контрольных собак, особенно на 1-й неделе после облучения.

В табл. 13 объединены результаты большего количества исследований состояния аутофлоры подопытных и контрольных животных.

Развитие эндогенной инфекции в облученном организме всегда начинается с нарастания количества микробов аутофлоры (Н. Н. Клемпарская и Г. А. Шальнова, 1966; Н. Н. Клемпарская, 1966) и изменения их видового состава, т. е. развития дисбактериоза. Такие изменения являются результатом снижения антиинфекционной резистентности организма вследствие нарушения защитной роли ряда факторов естественного иммунитета. После облучения, как известно, значительно снижается сопротивляемость организма по отношению как к заражению рядом патогенных микробов, так и в первую очередь к бактериям своей собственной флоры. П. Н. Киселев с сотрудниками (1964) придают большое значение накоплению микробов аутофлоры и их токсическому воздействию на облученный организм в механизме развития геморрагического диатеза.

Увеличение количества микробов аутофлоры может являться одним из самых ранних признаков изменения иммунологической реактивности организма после облучения, а выявление определенных форм дисбактериоза важно для прогноза течения заболевания.

Указанные в табл. 13 воздействия на реактивность облученного организма никаким прямым антимикробным действием не обладают, и все же в результате их применения получено значительное отклонение (в благоприятную сторону) от типичного для лучевой болезни изменения характера аутофлоры. Вместо значительного (в сотни и тысячи раз) увеличения общего количества бактерий на коже, в кишечнике и в зеве и накопления там необычных для данного места видов — у подопытных животных либо вообще сохранялось нормальное качество и количество микробов аутофлоры, либо изменения были крайне малыми и наблюдались не у всех животных в данной группе.

Важно отметить, что такое благоприятное влияние на состав аутофлоры и выживаемость животных после облучения оказывают прививки микробных антигенов, произ-

веденные за 2—3 недели до облучения, т. е. это воздействие вызывает стойкие, длительно сохраняющиеся изменения в реактивности организма, способствующие поддержанию антиинфекционной резистентности на достаточно высоком уровне и после облучения (А. П. Дуплицева, 1965).

В этом отношении заслуживает внимания и лечебное воздействие перорального введения растворов новокаина, и лечебное применение гомологичной сыворотки крови. Особенно эффективным, как и в отношении геморрагического диатеза, оказалось сочетание прививок или введения новокаина с лечебным использованием антибиотиков. При этом следует отметить, что само по себе лечение антибиотиками не только не приводит к нормализации состава аутофлоры тела, но у необлученных и облученных животных, наоборот, ведет как к увеличению общего количества микробов, обитающих на коже и слизистых оболочках, так и к изменению их видового состава (Н. Н. Клемпарская и Г. А. Шальнова, 1966). Поэтому факт нормализации состояния аутофлоры у привитых до действия радиации животных, леченных после облучения антибиотиками, никак нельзя отнести за счет непосредственного действия этих препаратов на микрофлору.

В табл. 14 приведены данные, характеризующие благоприятное влияние на состояние аутофлоры полости рта, кожи и носа у собак после повторного введения гомологичной сыворотки от выживших облученных собак и физиологического раствора.

Хороший эффект от инъекций солевых растворов при лучевой болезни отмечают F. Kronig и K. Sigmond (1955), И. Л. Чертков (1961).

Таким образом, приведенные в данном разделе материалы подтверждают возможность предотвращения развития двух кардинальных признаков лучевой болезни — геморрагических проявлений и снижения антимикробной устойчивости путем воздействия на иммунологическую реактивность до или после облучения без какого бы то ни было непосредственного влияния на изучаемые показатели.

Дальнейшие поиски эффективных способов десенсибилизации облученного организма безусловно позволят получить полное подавление развития всех основных симптомов лучевой болезни.

Т а б л и ц а 14

Влияние введения гомологичной сыворотки и физиологического раствора на число случаев положительных (+) анализов, т. е. выявленных изменений свойств аутофлоры (наличия кишечной палочки или гомолитических форм)<sup>1</sup>

Группа	Способ воздействия	Число собак	Зев				Кожа				Нос			
			до воздействия		после воздействия		до воздействия		после воздействия		до воздействия		после воздействия	
			всего	из них +	всего	из них +	всего	из них +	всего	из них +	всего	из них +		
Первая	Серотерапия <sup>2</sup>	4	8	0	38	5	8	1	38	10	8	0	57	13
			6	0	24	1	6	0	24	1	9	0	36	3
Вторая	Введение физиологического раствора после облучения <sup>3</sup>	3	6	0	24	1	6	0	24	1	9	0	36	3
			6	0	24	1	6	0	24	1	9	0	36	3
Третья	Контроль — без введения	6	12	1	17	14	12	0	18	6	10	0	60	22
			12	1	17	14	12	0	18	6	10	0	60	22

<sup>1</sup> Опыты на собаках проведены Н. В. Раевой, И. И. Клемпарской и О. С. Филипой (1966).

<sup>2</sup> Сыворотка от выживших после облучения собак 10—15 мл/кг внутривенно и внутримышечно на 1-е, 3-е, 5-е и 7-е сутки после облучения.

<sup>3</sup> Физиологический раствор в тех же дозах и в те же сроки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. АМН СССР, М., 1952.
- Александр Г. Л. Осложнения при лекарственной терапии. М., 1958.
- Алексеева В. М. В кн.: проблемы лейкозов и иммунология. Л., 1960, стр. 321.
- Альперн Б., Лиакопулос П., Брио М. Реф. журн. АН СССР, 1958, 1, реф. № 2978.
- Андрейченко В. И. В кн.: Вопросы гипотермии в патологии. Киев, 1959, стр. 81.
- Бак З., Александр П. Основы радиологии. ИЛ. М., 1963.
- Барбой В. А. Усп. совр. биол., 1964, 58, 1, 52.
- Бобр Ж., Птак В. Реф. журн. АН СССР, 1956, 2, 351.
- Богацкая Л. Н., Коган Ю. С. Бюлл. exper. биол. и мед. 1953, 11, 11, 12 и 49.
- Богомолец О. А. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, стр. 133 и 160.
- Бойко А. С. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, стр. 167.
- Горизонтов П. Д. Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., 1960.
- Горизонтов П. Д. В кн.: Радиационная медицина. Госатомиздат, 1963, стр. 134.
- Горизонтов П. Д. Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. Изд-во «Медицина», 1964.
- Горизонтов П. Д., Клемпарская Н. Н. Воен.-мед. журн., 1964, 2, 24.
- Губия В. А. В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине, Т. VI. М. 1963, стр. 48.
- Гудкова Е. И. Отчет Гос. научно-исследоват. ин-та уха, горла, носа за 1952 г. М., 1953, стр. 92.
- Гудкова Е. И., Сахаров П. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1954, 12, 48.
- Далин М. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1961, 1, 70.
- Данилова Л. Я. и Андрейченко В. И. В кн.: Вопросы гипотермии в патологии. Киев, 1959, стр. 101.
- Демин Н. Н., Смирнов К. В., Шатерников В. А. Мед. радиол., 1959, 3, 66.
- Дульцин Я. А., Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 2, 113.
- Думова А. М. Антибиотики, 1964, 7, 624.
- Дуплищева А. П. О защитном действии некоторых микробных продуктов при облучении животных гамма-лучами. Автореф. дисс. М., 1965.
- Дуплищева А. П., Иванов К. К., Свилова Н. Г. Радиобиология, 1965, V, 2, 243.
- Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания системы крови. Изд-во «Медицина», 1964.
- Дядюша Г. Ф. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, стр. 152.

- Ерзиц М. В кн. Материалы патологической физиологии аллергических реакций. Казань, 1947, стр. 35.
- Ерзиц М. В кн.: Научные труды Казанского мед. ин-та. В. 14. Казань, 1964, стр. 167.
- Жеребченко П. Г., Айрапетян Г. М., Красных И. Г., Суворов Н. Н., Шевченко А. Н. В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. Изд-во «Медицина», 1964, стр. 193.
- Жестяников В. Д. Антибиотики, 1958, 2, 56.
- Зехова З. Д. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, стр. 179.
- Зибцкер Д. Е. Бюлл. exper. биол. и мед., 1948, XXV, 2, 126.
- Израэльсон М. М., Боевская Г. И., Креспина Э. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1951, 10, 67.
- Исупова Л. С., Балабуха В. С. В кн.: Сборник рефератов по радиационной медицине. Т. V, М., 1962, стр. 132.
- Казанцева Н. С., Вестн. рентгенол. и радиол., 1951, 1, 15.
- Кан Г. С. Патол. физиол. и exper. тер., 1958, 2, стр. 12.
- Кан Г. С. Стрептомицин. АН СССР, М., 1962.
- Кан Г. С. и Кан Е. Л. Бюлл. Exper. биол. и мед., 1964, 6, 64.
- Кеммерер Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания. М., 1936.
- Киселев П. Н., Никитина К. И., Чен Шао-чан, Карманова З. П. В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М., 1964.
- Киселев П. Н. и Семина В. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1959, 1, 44.
- Клемпарская Н. Н. Антибиотики, 1958, 3, 49.
- Клемпарская Н. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1963, 10, 77.
- Клемпарская Н. Н. Мед. радиол., 1964, 9, 54.
- Клемпарская Н. Н. Мед. радиол., 1966, 2, 85.
- Клемпарская Н. Н., Алексеева О. Г., Петров Р. В., Сосова В. Ф. Вопросы инфекции, иммунитета и аллергии при острой лучевой болезни. М., 1958.
- Клемпарская Н. Н., Краевский Н. А., Шпиходыров В. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 12, 28.
- Клемпарская Н. Н., Петров Р. В., Ильина Л. И. Мед. радиол., 1958, 1, 34.
- Клемпарская Н. Н. и Раева Н. В. Мед. радиол., 1959, 11, 71.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В. Мед. радиол., 1960, 2, 26.
- Клемпарская Н. Н. и Раева Н. В. Антибиотики, 1961, 6, 534.
- Клемпарская Н. Н. и Раева И. В. В кн.: Сборн. рефер. по радиац. медицине. Т. IV. 1961, стр. 197.
- Клемпарская Н. Н. и Раева Н. В. Радиобиология, 1963, 3, 4, 557.
- Клемпарская Н. Н. и Раева Н. В. Радиобиология, 1963, 3, 5, 778.



- Клемпарская Н. Н. и Раева Н. В. В кн.: Вопросы эксп. проф. и терапии лучевых поражений. Изд-во «Медицина», 1964, стр. 219.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В., Сосова В. Ф. Антибактериальный иммунитет и радиорезистентность. М., 1963.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В., Усачева И. И. Мед. радиол., 1964, 7, 37.
- Клемпарская Н. Н., Раева Н. В., Усачева И. И. В кн. Патогенез, клиника и лечение острой лучевой болезни в опытах на обезьянах. Изд. «Алашара». Сухуми, 1964, стр. 34.
- Клемпарская Н. Н., Сбитнева М. Ф., Каляева Т. В., Федорова Т. А. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1962, 8, 89.
- Клемпарская Н. Н., Сосова В. Ф., Немирович-Данченко О. Р., Львицына Г. М. Мед. радиол., 1957, 5, 65.
- Клемпарская Н. Н., Сосова В. Ф., Алексеева О. Г., Петров Р. В., Чекатило Г. А., Немирович-Данченко О. Р. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1959, 26.
- Клемпарская Н. Н. и Шальнова Г. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1965, 6, 69.
- Клемпарская Н. Н., Шальнова Г. А. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. Изд-во «Медицина», 1966.
- Клемпарская Н. Н. и Шиходыров В. В. Труды 2-й Междунар. конфер. по мирному использованию атомной энергии 15/р/2073, 1958.
- Клемпарская Н. Н. и Шиходыров В. В. Радиобиология, 1963, III, 2, 230.
- Клодницкая Э. Я. Тр. Омск. мед. ин-та, 1963, 45, 121.
- Козлова А. В. Вестн. радиол. и рентгенол., 1954, 4, 38.
- Колпаков Е. В. В кн.: Вопросы гипотермии в патологии. Киев, 1959, стр. 113.
- Косицкий Г. И., Ященко Т. И. Врач. дело, 1956, 4, 422.
- Косицкий Г. И. Патол. физиол. и экспер. тер., 1952, 6, 80.
- Костя В. Реф. журн. биол. АН СССР, 1955, II, реф. № 27611.
- Кравченко А. Г. и Фофанов В. И. Мед. радиол., 1961, 12, 46.
- Кроупа И. Реф. журн. биол. АН СССР, 1955, 8, реф. № 18619.
- Круглая Н. Н. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1959, 1, 29.
- Куршаков Н. А. Клин. мед., 1955, 6, 12.
- Куршаков Н. А., Глазунов И. С. В кн.: Радиационная медицина. Атомиздат, 1960, стр. 255; 1963, стр. 344.
- Лаврик В. Я. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, стр. 138 и 188.
- Левчук Г. Я. Там же, стр. 174.
- Ливанов М. Н. и Кабуриева Л. И. Мед. радиол., 1958, 1, 9.
- Лонщикова А. С. В кн.: Проблема замещения крови реципиента кровью донора. Алма-Ата, 1958, стр. 69.
- Лучанский Ю. В кн.: Научная конференция студентов ме-

- дисциплинарных вузов РСФСР по проблеме «Аллергия». М., 1962, стр. 41.
- М а т э Ж. Мед. радиол., 1965, 8, 32.
- М а л ь ц е в В. Н. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1965, 8, 88.
- М а л ь ц е в В. Н. Мед. радиол., 1966, 2, 70.
- М а р ч у к П. Д. В кн.: Аллергия. АН УССР. Киев, 1938, стр. 168.
- М и р з о я н Э. З., К у з н е ц о в а Е. С. Антибиотики, 1965, 3, 235.
- М и т и н а Т. В. В кн.: Вопросы патологической физиологии. Киев, 1963, стр. 114.
- М и ц о в З. О проблеме пищевого режима при острой лучевой болезни. Реф. журн. биол., 1961, IX, 19, реф. № 19К59 (болгарск.).
- М и ш е р П. и Ф о р л е п д е р К. О. Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. М., 1963.
- Н е с т е р и ц М. Ф. и Е р е м и я Г. П. Вопр. питания, 1958, 5, 3.
- Н и к о л а е в с к а я В. П. Вестн. оториноларингол., 1965, 3, 18.
- О з е р е ц к о в с к и й Н. А. Антибиотики, 1958, 5, 86.
- П а п о я н С. А., З и л ь ф я н В. Н., Д е х ц у н я н К. М. В кн. Материалы итоговой научной сессии сектора радиобиологии АМН СССР за 1963 г. Ереван, 1963, стр. 78.
- П а р и й с к а я Т. В. Десенсибилизирующее действие некоторых лекарственных веществ. Автореф. дисс. Л., 1958.
- П е р е п е л к и н С. Р., Б о н д а р е в Г. И., П е р е г у д о в а Т. М. В кн.: Труды конференции по радиационной гигиене. Л. 1960, стр. 177.
- П е т р о в Р. В. Иммунология острого лучевого поражения. Госатомиздат, 1962.
- П е т р о в Р. В., З а р е ц к а я Ю. М. Трансплантационный иммунитет и радиационные химеры. Атомиздат, 1965.
- П е ш к о в с к и й Г. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1955, 8, 108.
- П о л е с т а А. Реф. журн. биол. АН СССР, 1957, 7, реф. № 29276.
- П о п о в и ч Г. Г., М о й с э Л., Н е г о ц ц э М., М а н о н л а В., Б о т е в Э. Антибиотики, 1963, 4, 348.
- П р о к о п е н к о Л. Г. О взаимосвязи биосинтеза автител и неспецифических гамма-глобулинов. Автореф. дисс. М., 1966.
- Р а в и ч - Щ е р б о М. И., П р о к о п е н к о Л. Г. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1963, 12, 36.
- Р а в и ч - Щ е р б о М. И., П р о к о п е н к о Л. Г. Биосинтез автител и неспецифических гамма-глобулинов в условиях патологии. Изд-во «Медицина», 1966.
- Р а в и ч - Щ е р б о М. И., П р о к о п е н к о Л. Г. Радиобиология, 1964, 9, 75.
- Р а е в а Н. В., К л е м п а р с к а я Н. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1964, 7, 44.
- Р а е в а Н. В., К л е м п а р с к а я Н. Н., Ф и л и н а О. С. Защита и восстановление при лучевых повреждениях. Изд-во «Наука», 1966, стр. 274.
- Р а й к а Э. Аллергия и аллергические заболевания. Будапешт, 1966.

- Раушенбах М. О. и Чертков И. Л. Патогенетическое обоснование гемо- и миелотерапии острой лучевой болезни. Изд-во «Медицина», 1965.
- Ревис В. А. Мед. радиол., 1962, 11, 65.
- Романцев Е. Ф., Савич А. В. Химическая защита от понизирующей радиации. Изд-во «Медицина», 1958.
- Саксонов П. П., Васильев П. В., Белай В. Е., Ведерников А. Н., Черненко Г. Т. В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. Изд-во «Медицина», 1964, стр. 211.
- Сбитнева М. Ф. Там же, стр. 204.
- Сбитнева М. Ф., Шиходыров В. В. Там же, стр. 254.
- Святухин М. В., Шплов В. М., Бодарев А. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1959, 5, 72.
- Семенов Л. Ф. В кн.: Профилактика острой лучевой болезни в опытах на обезьянах. Изд. «Алашара». Сухумп, 1964, стр. 22.
- Смирнова О. В. Влияние предварительного введения живой противочумной вакцины на радиорезистентность животных. Дисс. М., 1963.
- Смирнова - Замкова А. И., Городецкий А. А., Мельниченко А. В. В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956, стр. 219.
- Силадьи Т., Кочар Л., Гьюлан Ф. Реф. журн. АН СССР, 1956, № 19, ред. № 83457.
- Смородинцева Г. И. Тезисы докладов молодых ученых конференции по вопросам медицинской радиологии. М., 1955, стр. 21.
- Сосова В. Ф. Мед. радиол., 1965, 2, 54.
- Сосова В. Ф. Радиобиология, 1963, 3, 3, 355.
- Сосова В. Ф. Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 10, 31.
- Старостенко Н. Т. Новоканн. Кишинев, 1959.
- Стукалов С. Е. Вестн. офтальмол., 1966, 1, 28.
- Суднов А. М., Мед. радиол., 1963, 8, 11, 55.
- Сыренский Н. Н. и Суворов П. Ф. Врач. газ., 1941, 27, 989.
- Татсуда А. Реферативный журнал АН СССР, биология, 1961, XI, 13, реф. 1 13M27.
- Тялис А. Ю. и Ишанова М. Т. Арх. патол., 1955, 2, 40.
- Тончев Х. Изменения периферической крови при острой лучевой болезни у собак. Реф. журнал АН СССР, биология, 1961, IX, 19, реф. №19K58 (болгарск.).
- Троицкий В. Л., Туманян М. А. Каулен Д. Р., Фриденштейн А. Я., Чахова О. В., Радиационная иммунология. Изд-во «Медицина», 1965.
- Трофимов Г. К. Изв. АН Казахск. ССР, сер. мед. наук, 1963, 2, 73.
- Шальнова Г. А. Лаб. дело, 1962, 12.24.
- Шумицкая М. Н. В кн.: Труды кафедры патологической физиологии. Киев, 1959, стр. 119.
- Фролова М. А. В кн.: Лучшие научные работы аспирантов высших учебных заведений и научно-исслед. ин-тов. М., 1951, стр. 115.
- Чернух А. М. и Толмачева Н. С. В кн.: Вопросы иммунопатологии. М., 1963, стр. 21.

- Чертков И. Л. Пропердиновая система при лучевой болезни. Автореф. дисс. докт. М., 1961.
- Чжан Цзунь-Сянь. Мед. радиол., 1963, 8, 48.
- Хата Т. Реф. журн. АН СССР биол. АН СССР, 1961, IX, 20, № 20К87 (болгарск.).
- Alexandre G., Murray J., Dammin G., Nolan R. Transplantation, 1963, 1, 4, 432.
- Allen B., Wardell H., Clay M. Science, 1956, 123, 3207, 1080.
- Austen F., Humphrey I. Advances in immunology, 1963, 3, 1.
- Bennet I., Cluff L. J. Clin. Invest., 1951, XXX, 6, 628.
- Besredka A. M. Ann. Inst. Pasteur, 1907, 21, 950; 1908, 22, 496.
- Bekkum D. W. Van a. Vos O. J. Cell. Compar. Physiol., 1957, 50, 139.
- Bloch K., Lave S., Austen K., J. Immunol., 1965, 95, 4, 621.
- Bonilia-Sato O. J. Allergy, 1965, 36, 3, 249.
- Borel Y., Schwartz R. J. Immunol., 1964, 92, 5, 754.
- Brown R., West G. Int. Arch. Allergy, 1965, 26, 204.
- Calne D. a. Leibowitz S. Nature, 1963, 197, 4874, 1309.
- Cody D., Code C. J. Allergy, 1963, 34 (6), 520.
- Cole L., Fisher M., Ellis M., Bond V. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1952, 80, 112.
- Cole L., Fisher M., Bond V. Feder. Proc., 1953, 12, 27.
- Cole L., Fisher M., Ellis M. Am. J. Roentgenol., 1955, 74, 4, 768.
- Cosgrove G., Upton A., Schwartz E., Congdon C., Makinodan T. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1959, 100, 2, 417.
- Cotaescu I., Cotaescu E. Ac., Gavrilesku S. RPP, 1955, 6, 1—4, 471. (румын.); Реф.: Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1956, 6, 75.
- Davies G. E., Lowe J. S. Immunol., 1961, 4, 4, 289.
- Dixon F., Roberts I., Weigle W. J. Exp. Med., 1957, 105, 5, 417.
- Dymsha H., Miller S., Maloney J. Rad. Res., 1963, 18, 4, 461.
- Einbinder I., Nelson C., Fox C. J. Immunol., 1962, 88, 1, 78.
- Ellinger F. Science, 1957, 126, 3284, 1179.
- Fahy J. Advances in immunology, 1962, 2, 41.
- Ferina F., Buccheri G. Bull. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1962, 38, 23, 1219.
- Feinberg S., Prusansky J. Allergie u. Asthma, 1958, 4, 4—5, 250.
- Figge F., Peck G. Proc. Soc. Biol. a. Med., 1954, 87, 3, 592.
- Frisch A., Davies G. J. Immunol., 1962, 88, 3, 269.
- Gabler E. Wien. Ztschr. f. inn. Med., 1962, 3, 35.
- Gabler E., Stokl W. Strahlentherapie, 1965, 127, 2, 287.
- Galloway D., Munson A. J. Nutrit., 1961, 73, 2, 191.
- Halpern B., Frick O. J. Immunol., 1962, 88, 6, 683.

- Helander E. *Acta Allergol.*, 1959, 13, 1, 47.  
 Henry D. J. *Immunol.*, 1961, 86, 6, 606.  
 Henry M., Howard M. J. *Allergy*, 1962, 32, 5, 55.  
 Hestrin S., Davies A. *Brit. J. exp. Path.*, 1956, XXXVII,  
 3, 235.  
 Hodges R., Bean W., Ohlson M., Bleiler R. *Am.  
 J. Clin. Nutr.*, 1962, 10, 6, 506.  
 Hower L., Good R., Condie R. *J. exp. Med.*, 1962, 116,  
 3, 311.  
 Jacobson L. *Am. J. Roentgenol.*, 1954, 72, 4, 543.  
 Jacobson L., Marks E., Gaston O. *Proc. Soc. exp.  
 Biol. a. Med.*, 1956, 91, 1, 135.  
 Jaroslow B., Taliafero W. J. *Inf. Dis.*, 1956, 98, 1,  
 75.  
 Jancovic B., Draskoci M., Pannovic D., Popes-  
 kovic L. *Nature*, 1964, 204, 4963, 1101.  
 Kronig F., Sigmond K. *Ztschr. Naturforsch.*, 1955, 106,  
 6, 322.  
 Ledney G., Wilson R. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1965,  
 118, 4, 1062.  
 Liacopoulos P. *J. Physiol.*, 1962, 54, 3, 517.  
 Liacopoulos P. *Texas. Biol. a. Med.*, 1965, 23, 1, 63.  
 Lorenz E., Congdon C., Uphoff D. *Radiology*,  
 1952, 58, 6, 86.  
 Louran M., Lartique O. *Experientia*, 1950, 6, 1, 25.  
 Magnire H., Maibach H. *J. Allergy*, 1961, 32, 5, 406.  
 Makinodan T., Gengozian N., Congdon C. *J. Im-  
 munol.*, 1956, 77, 4, 250.  
 Mathe G., Amiel I., Schwarzenberg L. *Ann. New  
 York Acad. Sci.*, 1964, 114, 1, 368.  
 Maurice P., Jeanrenand A. *Radiol. Clin. Biol.*, 1965,  
 34, 2, 113.  
 Meier R. Ciba foundation symposium on the chemistry and bio-  
 logy of mucopolisaccharides. London, 1958.  
 Miller J., Martinez C., Good R. *J. Immunol.*, 1964,  
 93, 2, 342.  
 Milstein V. *J. Immunol.*, 1962, 89, 2, 300.  
 Mongar J., Schild H. *J. Physiol.*, 1957, 135, 2, 301.  
 Muramatsu S., Sohmura Y. *Nature*, 1965, 206, 4982,  
 416.  
 Neubauer H. *Dermatologica*, 1963, 2, 124.  
 Ovary Z., Fundenberg H., Kunkel H. *J. Exp. Med.*,  
 1960, 112, 5, 953.  
 Petrescu D., Mitrica N., Boros I., Sahleanu V.,  
 Romascu E. *Ac. republ. populare zomive. St. si cercetar  
 de fizologie*, 1957, An. 11, 1-2, 175.  
 Plauchithiu I. *J. Radiol. Electrol.*, 1965, 46, 3, 4,  
 161.  
 Reid W., Becman H., Marquette *med. Rev.*, 1955, 20, 3,  
 116.  
 Sahiar K., Schwartz R. *J. Immunol.*, 1965, 95, 2,  
 345.  
 Schwartz R. and Dameshek W. *J. Immunol.*, 1963, 90,  
 5, 703.

- Silverman M., Greenman V., Ellis M., Cole L.  
Rad. Res., 1957, 6, 4, 474.
- Smith F., Smith W., Gonsbery L., Grenan M.  
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1954, 87, 1, 23.
- Spector H., Galloway D. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.,  
1959, 100, 2, 405.
- Stender H., Strauch D., Winter H. In: Effects ioni-  
zing radiation on immune processes. New York, 1962, p. 315.
- Sterzl J. Allergology. Pergamon Press, London, 1962.
- Strond A., Brues A., Summers M. Am. J. Roentge-  
nol., 1955, 74, 5, 970.
- Walter P., Boros B., Walter F., Boros F. Acta Al-  
lergol., 1959, 14, 5, 296.
- Wright P. Proc. Roy. Soc. Med., 1962, 55, 1, 16.
- Guzuru Nattoi, Noboru Hasegawa, Masaya-  
si Kizii, Samon Murata, Hajime Hagai,  
Masanolu Ozak, Osaamu Funaki. Chem. Abstr.,  
1959, 53, 3466.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлено обсуждение материалов наших экспериментальных исследований и относящихся к ним литературных данных в области изучения проблем аллергической реактивности при лучевой болезни. Показано, что формирование аллергического состояния отражается на всех основных физиологических процессах жизнедеятельности организма, особенно на его взаимоотношении с обитающими на нем и попадающими на него из внешней среды как патогенными, так и условно патогенными микроорганизмами. Возникновение аллергии происходит не только по отношению к чужеродным продуктам, но и к тканевым веществам самого организма. Развитие этого процесса часто приводит к тяжелому заболеванию и гибели сенсibilизированного организма.

В настоящее время имеется уже много убедительных экспериментальных данных о том, что ткани организма при определенных условиях способны оказывать антигенное воздействие и приводить к появлению аутоцитотоксических антител и изменению тканевой реактивности в сторону увеличения чувствительности (сенсibilизации) к этим продуктам.

Развитие такой реакции имеет место в облученном организме, а знание ее особенностей оказывается крайне важным как для разработки новых методов диагностики лучевых поражений, так и для рационального построения профилактических и терапевтических мероприятий. Кроме того, исследование процесса воздействия тканевых продуктов распада на организм имеет и большое теоретическое значение, так как помогает понять сложные проблемы токсемии при лучевой болезни, особенности ее клинического течения и механизм действия ряда мероприятий, применяемых для борьбы с лучевыми поражениями.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли аутоиммунных процессов при различных ви-

дах заболеваний. Многие повреждающие воздействия оказывают вредное влияние на живые организмы не только своими непосредственными токсическими факторами (микробы, химические яды), но и тем, что вызывают разрушение клеток и тканей.

Эти тканевые продукты в свою очередь (особенно в комплексном сочетании с этими же токсическими факторами) становятся антигенами, вызывая развитие антител против тканей организма, цитотоксическое действие которых тяжело осложняет, а иногда и занимает ведущее место в развитии основного болезненного процесса.

Даже такое защитное мероприятие, как введение микробных вакцин, может приводить к развитию аутоиммунной реакции, так как микробные клетки этих препаратов, особенно живых вакцин, вызывают развитие воспалительного процесса в тканях с образованием продуктов клеточной деструкции и денатурации.

В процессе изучения различных аутоиммунных заболеваний были разработаны разнообразные весьма чувствительные методы для выявления изменения реактивности по отношению к тканевым антигенам. Использование многих из них полезно и для выявления изменений реактивности при лучевой болезни. В свою очередь чувствительные методы выявления аутоантител, предложенные для изучения динамики развития аутосенсibilизации при лучевой болезни, находят уже сейчас успешное применение для выявления аутоиммунных реакций при других заболеваниях и при изучении реакции организма на пересадку тканей.

Развитие аутоиммунной реакции имеет место при воздействии разнообразных источников гамма-лучей  $Co^{60}$ , рентгеновых лучей (при тотальном и локальном облучении) и при действии внутреннего облучения радиоактивными изотопами, т. е. носит универсальный характер, как и клинические проявления лучевой болезни, независимо от вида облучения, послужившего причиной заболевания. Однако, так же как и в динамике развития клинических симптомов и степени их выраженности, неодинаковой при разных видах облучения, в проявлениях аутоиммунных реакций, вызванных внешним тотальным или локальным либо внутренним облучением, имеются свои особенности, которые мы обсуждаем в данной работе.



Одним из важных отличительных признаков развития реакции по отношению к продуктам распада собственных тканей именно при лучевой болезни в отличие от многих других аутоиммунных заболеваний является выраженная направленность этой реакции в сторону сенсибилизации, а не иммунизации. Хотя аутоиммунизация и является повреждающим патологическим фактором, преобладание при лучевой болезни явления сенсибилизации (на что указывает, например, раннее развитие положительных гиперергических локальных проб на образование тканевых продуктов распада) придает ей особенно тяжелый характер и ведет к развитию местных некротических поражений геморрагического характера при возникновении на фоне аутоенсибилизации разрушения клеток (например, под влиянием микроорганизмов, при введении лекарств, при местном действии циркулирующих в крови цитотоксических антител и т. п.).

Своеобразно выраженный характер реакции на тканевые продукты при лучевой болезни в виде аутоенсибилизации, а не только аутоиммунизации заставляет при поисках средств подавления этой реакции обратить особое внимание на десенсибилизирующую терапию в отличие от применения только ингибиторов антителогенеза при других аутоиммунных расстройствах.

Наличие в облученном организме сложного процесса аутоиммунной реакции по отношению к тканевым продуктам своего же организма изменяет и восприятие последующих антигенных раздражений от введения микробных продуктов, обуславливая рефрактерность к этому воздействию и отсутствие образования антител. Эти данные создали ложное впечатление о невозможности антителообразования после облучения, составленное на основании опытов только с введением микробных антигенов. На самом деле в облученном организме развивается интенсивная иммунологическая реакция, но по отношению не к микробам, а к тканевым продуктам. Наличие этой реакции легко можно установить уже на 3-и сутки после воздействия летальных доз. Она и делает часто невозможным ответ на поступающие на этом фоне дополнительные антигенные раздражения.

Следует учитывать, что при наличии состояния сенсибилизации любые вмешательства, приводящие к разрушению клеток и тканей и к всасыванию продуктов распада

(травма, инфекция, беременность и роды), будут значительно отягощать течение лучевой болезни, так как поступление в ток крови веществ клеток будет играть роль «разрешающего» фактора и вызывать на фоне аутоаллергии тяжелые шоковые реакции и местные тканевые проявления этой гиперергии в виде некрозов и кровоизлияний.

Таким образом, изучение проблемы аутоенсибилизации при лучевой болезни важно для понимания причин не только нарушения антителигенеза по отношению к микробным антигенам, но и взаимного отягощающего влияния облучения и ряда травматических воздействий, имеющихся место как в повседневной жизни, так и в особых условиях. Особенно важным для разработки вопросов специфической и неспецифической десенсибилизирующей терапии и профилактики лучевых поражений является учет развития состояния аутоенсибилизации после облучения. Приведенные нами материалы показывают, что только воздействием на процесс сенсибилизации можно купировать развитие геморрагического диатеза, предотвратить снижение антиинфекционной резистентности организма и добиться выживания животных даже при воздействии летальных доз облучения.

Важным вопросом является изучение повреждающего действия аутоантител. Несоответствие в ряде случаев наличия аутоантител с отсутствием выраженного заболевания и, наоборот, отсутствие положительных реакций с сывороткой крови в период болезни — послужило поводом к утверждениям некоторых авторов о том, что аутоантитела не играют патогенетической роли и не вызывают повреждения.

По нашему мнению, эти высказывания являются совершенно не обоснованными по следующим причинам.

Повреждающее действие аутоантител связано с их фиксацией на клетках и тканях, содержащих тканевые антигены. В связи с этим уровень циркулирующих аутоантител в крови может колебаться в значительной степени до полного их отсутствия, наряду с развитием тяжелого патологического процесса, связанного с разрушением клеток аутоантителами. В этом отношении весьма наглядны данные по изучению роли антител в отторжении тканевых трансплантатов. Пока эти антитела искали только в сыворотке крови наблюдались противоречивые результаты и

только когда их стали выделять из самого отторгнутого трансплантата, то там обнаружилась самая высокая их концентрация по сравнению и с сывороткой крови и с другими тканями реципиента. Изучение аутоантител, фиксированных в тканях облученных животных, начато с 1967 г. в нашей лаборатории.

Полученные нами данные в опытах на собаках и кроликах показывают, что в латентный период количество циркулирующих в крови аутоантител преобладает над антителами, фиксированными в тканях.

Однако с 8—10 суток содержание депонированных в тканях антител (выделение которых возможно всеми обычными методами элюции антител) значительно возрастает и интенсивность вызываемых ими серологических реакций, например реакции Уанье, резко увеличивается.

Особенно ярко выражена продукция и фиксация аутоантител в тканях при повторном действии ионизирующей радиации, что соответствует хорошо известному феномену активации иммунологической памяти (ревакцинационный эффект). Поэтому, очевидно, и клиническое течение лучевой болезни при повторных облучениях отличается большей тяжестью.

«Пропитывание» тканей облученного организма аутоантителами проявляется в их повышенной устойчивости к повторно вводимым цитотоксическим антителам, например при постановке с антивидовой сывороткой пробы Иоффе, интенсивность которой у облученных животных резко снижена. В этом заключается большой биологический смысл защитного влияния аутоантител, наличие которых (в малых концентрациях!) на клетках облученного организма предохраняет их от окончательного разрушения циркулирующими в крови (даже в больших дозах) аутоантителами.

По-видимому, важна величина концентрации аутоантител, воздействующих на клетку в первый раз: — при большой дозе сразу наступает повреждение ее, а при малой дозе — на поверхности клетки формируется слой молекул антител, препятствующий дальнейшей адсорбции этих реагентов.

Однако эта защита действует только против аутоантител, но не против их реакции с растворенными тканевыми антигенами. Если в опытах *in vitro* добавить к таким клеткам, например лейкоцитам периферической крови,

тканевые экстракты в дозах, безвредных для лейкоцитов необлученных животных, то за короткий период времени (30 минут при 37° С) можно наблюдать нарушение фагоцитарной функции лейкоцитов, появление изменений в их структуре и даже полный лизис.

Наоборот, лейкоциты от облученных животных оказываются более резистентными, чем лейкоциты необлученных, к повреждающему действию сыворотки, полученной от того же вида облученных животных в период разгара лучевой болезни. Лейкоциты здоровых доноров разрушаются такой сывороткой или очищенными глобулинами в меньшей степени, причем самым чувствительным показателем повреждающего действия аутоантител на лейкоциты является нарушение (угнетение!) их фагоцитарной активности, а крайней степенью — полный лизис клеток. Таким образом, в развитии тканевых повреждений у облученного организма фиксированные на клетках аутоантитела играют важную роль, оказывая непосредственное разрушающее влияние (цитоллиз) и сенсибилизируя клетки к воздействию тканевых антигенов. Поэтому всякое вмешательство, вызывающее появление продуктов распада клеток, оказывает отягощающее влияние на течение лучевой болезни. В этом отношении особенного внимания требуют обычно часто проводимые инъекции лекарственных препаратов, например антибиотиков. По нашим наблюдениям, на местах таких инъекций раньше всего возникают кровоизлияния и отеки. Поэтому лучше всего вообще отказаться от инъекционных методов введения лекарств, заменив их пероральным приемом. Даже такое воздействие, как лабиальное введение дистиллированной воды, у мышей и собак в значительной степени отягощает течение лучевой болезни и увеличивает смертность облученных животных.

Изложенные нами материалы показывают важность и необходимость дальнейшего исследования вопросов развития аутоенсибилизации при лучевой болезни, особенно с учетом возможности длительного сохранения этого состояния (как и других аллергических процессов) с наличием положительных серологических реакций и после клинического выздоровления от этого заболевания.

## О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение . . . . .	3
--------------------	---

### Часть I

#### ГЕТЕРОАЛЛЕРГИЯ И РАДИАЦИЯ

Глава I. Влияние аллергии на основные жизненные функции организма . . . . .	6
Литература . . . . .	11
Глава II. Действие радиации на аллергию по отношению к чужеродным аллергенам . . . . .	13
1. Влияние радиации на развитие аллергии к чужеродным белкам . . . . .	13
Действие радиации после сенсibilизации . . . . .	14
Действие радиации до момента сенсibilизации . . . . .	17
Литература . . . . .	21
2. Инфекционная аллергия и облучение . . . . .	22
Литература . . . . .	33
Глава III. Аллергия и антиинфекционная резистентность организма . . . . .	34
1. Особенности течения инфекционных заболеваний у сенсibilизированных людей и животных . . . . .	34
2. Влияние сенсibilизации к гетероаллергенам на иммунизацию микробными антигенами . . . . .	37
Литература . . . . .	41

### Часть II

#### АУТОАЛЛЕРГИЯ И РАДИАЦИЯ

Глава IV. Аутоантигены . . . . .	44
1. Экспериментальная ауто- и гомосенсibilизация . . . . .	51
2. Гомосенсibilизация и лучевая болезнь . . . . .	60
Литература . . . . .	65
Глава V. Аутоантитела . . . . .	69
Литература . . . . .	78
Глава VI. Методы диагностики аутоаллергии . . . . .	79
1. Серологические методы диагностики аутоиммунных заболеваний . . . . .	80
Реакция связывания комплемента (РСК) . . . . .	81

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) . . . . .	84
Метод Уанье . . . . .	88
2. Серологические реакции с использованием клеток крови и тканей в качестве антигена . . . . .	93
3. Реакция учета прямого повреждения клеток при их контакте с аллергеном . . . . .	98
4. Кожные пробы . . . . .	105
5. Прочие методы исследования . . . . .	111
Литература . . . . .	115
<b>Глава VII. Роль аутоаллергии в проблеме токсемии при лучевой болезни . . . . .</b>	<b>120</b>
1. Экспериментальные исследования токсических свойств перфузата тканей облученных животных . . . . .	128
2. Изучение биологических свойств препарата гамма-глобулина, полученного из перфузата тканей облученных собак . . . . .	135
Характеристика антигенных особенностей глобулиновой фракции перфузата тканей облученных и необлученных собак . . . . .	136
Исследование биологической активности глобулинов от облученных и необлученных собак в опытах на здоровых собаках . . . . .	142
Лейколитическая активность глобулиновой фракции перфузата (опыты <i>in vitro</i> ) . . . . .	147
Литература . . . . .	151
<b>Глава VIII. Аутосенсibilизация при лучевом воздействии . . . . .</b>	<b>154</b>
1. История изучения возможности иммунизации организма собственными тканевыми продуктами . . . . .	155
2. Экспериментальное изучение аутосенсibilизации при лучевой болезни . . . . .	158
3. Значение аутосенсibilизации при лучевой болезни как фактора, определяющего развитие нарушений иммунологической реактивности по отношению к чужеродным антигенам . . . . .	168
4. Новые данные о роли аутосенсibilизации в патогенезе лучевой болезни . . . . .	174
Литература . . . . .	178
<b>Глава IX. Аутосенсibilизирующее действие обычных профилактических прививок . . . . .</b>	<b>181</b>
Литература . . . . .	196
<b>Глава X. Аутоиммунные реакции при лечебном использовании радиации . . . . .</b>	<b>197</b>
Литература . . . . .	210
<b>Глава XI. Аутоиммунные реакции при введении радиоактивных веществ . . . . .</b>	<b>212</b>
Литература . . . . .	223
<b>Глава XII. Проблема антиаллергической терапии лучевой болезни . . . . .</b>	<b>224</b>
1. Специфические средства для подавления аутоиммунной реакции облученного организма . . . . .	229

1. Профилактическое воздействие на аутоиммунную реакцию облученного организма . . . . .	230
2. Подавление развития аутоиммунной реакции после облучения (специфические лечебные воздействия) . . . . .	236
Десенсибилизирующая терапия лучевой болезни путем получения аутоантигенных раздражений при введении дистиллированной воды . . . . .	236
Лечение лучевой болезни введением гомологичной сыворотки крови . . . . .	237
Терапевтическая эффективность применения гамма-глобулина . . . . .	238
Применение цитотоксических сывороток для лечения лучевой болезни . . . . .	239
Лечение лучевых поражений путем переноса живых клеток лимфатической и миелоидной ткани . . . . .	240
II. Неспецифические десенсибилизирующие воздействия в лечении лучевой болезни . . . . .	244
Антиаллергическая диета . . . . .	245
Десенсибилизирующее действие физических факторов . . . . .	247
Антиаллергическое действие новых лекарственных препаратов и применение их для лечения лучевой болезни . . . . .	249
Подавление аллергической реактивности путем воздействия на нервную систему . . . . .	252
III. Влияние некоторых специфических и неспецифических средств десенсибилизирующей профилактики и терапии на развитие геморрагического синдрома и снижение антиинфекционной резистентности при лучевой болезни . . . . .	254
Литература . . . . .	264
Заключение . . . . .	272

КЛЕМПАРСКАЯ НАТАЛЬЯ НИКИФОРОВНА,  
ЛЬВИЦЫНА ГАЛИНА МИХАЙЛОВНА,  
ШАЛЬНОВА ГАЛИНА АНДРЕЕВНА

### Аллергия и радиация

Редактор *А. И. Ширвинская*  
Техн. редактор *В. И. Табенская*. Корректор *Т. В. Малышева*  
Художественный редактор *С. С. Елинсон*.  
Переплет художника *Н. Б. Старцева*

---

Сдано в набор 27/X 1967 г. Подписано к печати 5/VI 1968 г. Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Печ. л. 8,75, (условных 14,70 л.). 15,78 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 4000 экз. Т09301 МН—78.

---

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.  
Заказ № 618

Ярославский полиграфкомбинат Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР. Ярославль, ул. Свободы, 97.  
Цена 1 р. 08 к.

Г р. 68 к.

**МЕДИЦИНА 1968**