

А.Д.АДО

Общая аллергология

(руководство для врачей)

Издание второе, переработанное
и дополненное



Москва • «Медицина» • 1978



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ

allmed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS

Общая аллергология. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. А. Д. АДО. М., «Медицина», 1978, с. 464 с ил.

Аллергия относится к категории болезней человека, частота возникновения которых за последнее время резко возрастает. Увеличивается также клиническое разнообразие указанных заболеваний. В книге подробно разобраны причины этого явления, а также взаимоотношения процесса аллергии с реактивностью, иммунитетом, иммунологической толерантностью. Особое внимание уделено значению наследственности и конституции в возникновении аллергии. Автор приводит свою оригинальную классификацию аллергии, основанную на патологическом принципе. Специальная глава посвящена разбору разнообразных аллергенов (ДНК, вирусы, бактерии, грибы, пыльца растений, пища, пыль, лекарства, эпидермис и его производные и пр.) и их свойств. Рассмотрены иммунологические и физико-химические свойства аллергических антител. Описаны некоторые методы их обнаружения. Специальное внимание уделено анти-антителам. Все аллергические реакции делятся на химергические и китергические. В механизме химергических реакций различают три последовательные фазы: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую. Соответственно этому в книге детально разобраны все механизмы этих фаз. Описаны аллергические реакции некоторых клеток. Специальное внимание уделено аллергической альтерации лейкоцитов и роли тканевых тучных клеток и базофилов в аллергии. Глава «Аллергические реакции гладкомышечных органов» включает описание общих закономерностей и механизмов реакции. Подробно рассмотрена роль некоторых ионов и биологически активных веществ (гистамин, серотонин, МРС-А и др.) в этих реакциях. Сжато описаны изменения функций различных отделов центральной и периферической нервной системы при аллергии. Рассмотрены механизмы глюкокортикоидной недостаточности при аллергических процессах. Специальная глава посвящена описанию феномена Артюса. Описаны китергические и аутоаллергические реакции. Изложены основные причины развития в организме состояния аутоаллергии и некоторые его механизмы.

Книга рассчитана на врачей и научных работников, интересующихся вопросами аллергии и иммунологии.

Табл. 97, ил. 99. Библиография: 1100 названий.

General Allergology. Second Edition. Edited by A. D. ADO. M., «Meditsina», 1978, 464 pp., ill.

The book considers the causes of the development of allergy and correlation of this process with reactivity, immunity, immunological tolerance. Particular attention is devoted to the problem of heredity and constitution in the development of allergy.

The author presents his original classification of allergy based on the pathogenetical principle. A special chapter deals with the elaboration of different allergens and their properties.

The book considers immunological and physico-chemical properties of allergic antibodies. Some methods of their discovery are described. Particular attention is given to anti-antibodies. Mechanisms of immunological, pathochemical and pathophysiological phases are considered. Allergic reactions of some cells are described. The author devotes particular attention to the allergic alteration of leukocytes and the role of tissue obese cells and basophils in allergy and also the role of some ions and biologically active substances in anaphylactic reactions. The book describes changes of the functions of different parts of the brain and spinal cord, the nerve trunks and sensitive teloneurons and also vegetative nervous system in allergy. Mechanism of glucocorticoid insufficiency in allergic processes are analysed. Arthus phenomenon is described. A description of autoallergic reactions is given. The main causes of the development of autoallergy condition in the organism and its mechanism are presented.

The book is intended for doctors and scientific workers dealing with the problems of allergy and immunology.

Tables—97, Figs—99, bibliography.

A $\frac{50500-255}{039(01)-78}$ 38—78

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Второе издание «Общей аллергологии» значительно отличается от первого и по структуре книги, и по ее содержанию. Аллергология как наука и как важный раздел практической медицины развивается чрезвычайно быстро. В настоящее время накоплен обширный экспериментальный материал о природе и свойствах различных аллергенов. Появились описания совершенно новых источников аллергенов как этиологических факторов для некоторых форм бронхиальной астмы (клещи-дерматофагоиды, пестициды и другие аллергены). Большая работа проводится по определению химической структуры аллергенов из пыльцы растений, домашней пыли и других источников.

Начали развиваться генетические аспекты изучения аллергической реактивности при различных заболеваниях. Открытие иммуноглобулина Е создало новые перспективы для оценки эффективности специфической профилактики и терапии аллергических болезней. В результате подробного изучения происхождения и свойств Т- и В-лимфоцитов раскрыты многие механизмы ранних стадий развития аллергической реакции клеточного и немедленного «химергического» типов.

Учение о простагландинах обогатило аллергологию новыми данными о медиаторных механизмах различных аллергических процессов.

Во втором издании книги изъята последняя глава о влиянии географических факторов на распространенность некоторых аллергических заболеваний, так как на эту тему нами опубликована специальная монография¹.

Несколько сокращен общий объем книги. Литературные источники пополнены в основном за счет работ отечественных авторов. Эти работы отражают развитие аллергологии в нашей стране за последние годы. Все главы книги переработаны, а многие разделы («Реагины», «Простагландины», «Современные принципы стандартизации аллергенов», «Тканевые

¹ Адо А. Д. и Богова А. В. Эпидемиология аллергических заболеваний. М., 1975.

тучные клетки и базофилы крови при аллергии», «Роль Т- и В-лимфоцитов в механизме аллергических реакций», «Аутоаллергические реакции», «Химические аллергозы и др.) написаны заново.

Глава «Аллергия и железы внутренней секреции» сокращена и ограничена изложением вопроса о роли системы гипофиз—надпочечники в патогенезе аллергических реакций, так как именно этот раздел получил наибольшее развитие в последнее время. Существенно изменена и дополнена глава «Аллергические реакции гладкомышечных органов». В главу «Аллергия и нервная система» введен новый раздел о роли гипоталамуса в механизме аллергических реакций.

Многие рисунки заменены и дополнены новыми.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о месте и значении аллергии в медицине освещается различно; до настоящего времени по этому поводу нет общепринятой точки зрения. Среди большого разнообразия мнений следует выделить два крайних, которые, как нам кажется, не выражают правильного понимания вопроса. Согласно первой точке зрения, учение об аллергии и ее месте в медицине понимается исключительно широко. В свое время французский дерматолог Darier заявил, что «аллергия — это жизнь». Этим он полностью растворил учение об аллергии в биологии и патологии и лишил его значения как специального научного направления в медицине. Понятно, что столь широкое толкование явлений аллергии не способствует научному исследованию механизмов аллергических реакций, а также изучению путей терапии аллергических заболеваний. На самом деле аллергические заболевания имеют в своей основе иммунологический механизм, поэтому для их изучения необходимы специальные методы исследования, а для лечения — совершенно специальные приемы терапии.

Представители другой крайней точки зрения на место и значение аллергии в медицине относят к аллергическим реакциям и заболеваниям очень ограниченное число болезней: анафилактический шок, сывороточную болезнь, бронхиальную астму, крапивницу и отек Квинке. Несомненно, что и эта точка зрения в оценке роли и места аллергических реакций в медицине также неверна. Современные аллергологи, как свидетельствуют об этом международные конгрессы, многочисленные конференции и симпозиумы, объединяют с точки зрения механизма развития в группу аллергических заболеваний и такие патологические процессы, как коллагенозы, аутоаллергические поражения типа демиелинизирующих болезней, болезни кожи типа контактного дерматита, процессы отторжения трансплантата и многие другие реакции и болезни.

Общими и объединяющими все аллергические болезни особенностями являются: этиологическая роль различных аллергенов, иммунологический механизм развития и агрессивное, повреждающее действие антител или клеток лимфоидного ряда на клетки и ткани организма.

Явления аутоиммуногенеза и аутоаллергии были впервые описаны И. И. Мечниковым, изучившим выработку антител у кроликов по отношению к собственным сперматозоидам и эритроцитам. Это направление исследований развилось в дальнейшем в раздел иммунологии, называемый учением о цитотоксинах. Почти в то же время возникло учение об аллергии. В течение 60 лет эти два направления исследований развивались самостоятельно. Сейчас специфический цитолиз признается одним из харак-

тернейших показателей аллергической альтерации клеток — лейкоцитов, тучных клеток, эпителиев и др.

Два направления в изучении патологических явлений — аллергия и цитотоксины, возникшие во времена И. И. Мечникова, объединились на новой современной основе понимания механизма аллергических реакций и составили стройное единое целое.

Другим не менее ярким примером является отношение к аллергии процессов трансплантационного иммунитета или реакций отторжения трансплантата.

Работами Medawar (1964) и других авторов установлено, что в основе отторжения трансплантата лежит аллергическая реакция клеточного типа, имеющая все черты аллергических реакций этой группы. Лимфоциты являются носителями ответной иммунологической реакции реципиента на антигенные субстанции неприживляемого трансплантата. Явление трансплантационного иммунитета по существу своему представляет главу из общего учения об аллергических реакциях замедленного типа.

Таким образом, успехи современной аллергологии позволили увидеть аллергические механизмы там, где раньше их не замечали. Это обстоятельство значительно расширило круг болезней с аллергическим механизмом, а следовательно, роль и значение аллергии в медицине.

В то же время аллергия — уже давно не «безбрежное море» (В. Т. Талалаев, 1936) малопонятных и не связанных между собой явлений. Современное учение об аллергии — прочная система познания механизмов многих ранее непонятных явлений, незнание существа которых скрывалось под различными замысловатыми названиями.

В настоящее время можно представить себе следующие основные формы участия аллергических процессов в патологии.

1. Собственно аллергические заболевания. Среди них мы предлагаем выделить группу истинных аллергических болезней в отличие от так называемых ложных аллергических заболеваний, которые напоминают аллергические изменения в органах и тканях, но не имеют основного иммунологического механизма, характерного для истинных аллергических болезней.

2. Заболевания, в патогенезе которых аллергия участвует как обязательный компонент основного патологического процесса (туберкулез, бруцеллез, ревматизм и др.).

3. Заболевания, при которых аллергия не является обязательным компонентом патогенеза основного патологического процесса, но участвует как один из механизмов, влияющих на течение основного заболевания или его осложнения (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь и др.).

Учение об аллергии возникло в клинике (Pirquet, 1906), и клинические аспекты этой проблемы несомненно важны для раскрытия многих сторон патогенеза аллергических заболеваний. Необходимо учитывать, что вполне удовлетворительных моделей аллергических болезней человека пока воспроизвести не удалось. Анафилактический спазм бронхов морской свинки воспроизводит лишь маленькую часть комплекса процессов, характеризующих приступ бронхиальной астмы. Экспериментальный контактный дерматит у морской свинки, вызванный простыми химическими соединениями (парафенилендиамином, сульфаниламидами, новокаином и др.), не воспроизводит полностью картины контактного дерматита и других аллергических проявлений, вызываемых этими веществами у человека. Мы не имеем полноценных моделей большинства аутоаллергических болезней. Трудность моделирования аллергических болезней человека объясняется прежде всего видовыми и генетическими особенностями человеческого организма, имеющего весьма сложный антигенный состав тканей, а также ряд особен-

ностей в свойствах и в механизме образования глобулиновых фракций сыворотки крови (см. главу V). Последнее обстоятельство связано с вопросом о наличии у людей особых аллергических антител—реагинов, воспроизвести которые у животных полностью также не удается.

В то же время современные представления о механизмах различных аллергических реакций сложились в основном пока на основании экспериментального изучения анафилаксии и аллергии. Поэтому в основе современного учения об аллергии лежат экспериментальные представления о патогенезе аллергических заболеваний.

Открытие анафилаксии у собак (Richet, Portier, 1902) и морских свинок (Г. П. Сахаров, 1905) сразу вызвало очень большой интерес у русских исследователей. Вскоре появилось много работ, освещающих различные стороны механизма вновь открытого явления.

А. М. Безредка (1907) в лаборатории И. И. Мечникова провел серию важнейших исследований по анафилаксии и антианафилаксии. Метод специфической десенсибилизации, открытый и разработанный А. М. Безредкой, нашел широкое применение в современной медицине.

Если попытаться определить основные направления изучения анафилаксии и аллергии в нашей стране в прошлом и в настоящее время, то можно наметить следующие главные линии исследований.

1. Изучение аллергических реакций в сравнительном и эволюционном аспектах (Н. Н. Сиротинин, И. Л. Кричевский, А. Н. Гордиенко).

2. Патолофизиологические механизмы анафилактического шока и аллергической альтерации органов и тканей (Д. Е. Альперц, А. А. Богомолец, А. М. Чернух, А. Т. Кравченко, А. М. Мелик-Меграбов, Н. Н. Сиротинин и др.).

3. Патоморфологические выражения аллергических реакций (А. И. Абрикосов, И. В. Давыдовский, М. А. Скворцов, А. И. Струков).

4. Аллергический компонент при инфекционных болезнях (Н. Н. Сиротинин, П. Ф. Здродовский, И. Л. Богданов, Н. Д. Беклемишев).

5. Изучение аллергии и аутоаллергии в клинике и эксперименте (М. П. Кончаловский, Н. Д. Стражеско, А. И. Нестеров, Е. М. Тареев, П. К. Булатов, В. И. Иоффе, Н. С. Ведров, М. М. Желтаков и др.).

В. Л. Лашас создал в Литовской ССР хорошую школу аллергологов (Б. И. Падегимас, Ю. К. Купчинскас и др.). Под руководством Н. Н. Сиротинина в Киеве впервые в нашей стране было налажено производство аллергенов для целей диагностики и терапии аллергических заболеваний.

Важным направлением изучения патогенеза аллергических реакций являются исследования аллергенов как раздражителей различных отделов нервной системы: нервных окончаний, проводников, центров и других возбудимых тканей (А. Д. Адо, 1938, 1940, 1947, 1952; А. Н. Гордиенко, 1948, 1949, 1961). Исследования действия аллергенов как раздражителей холинергических и других иннервационных аппаратов привели к пересмотру вопроса о роли гистамина как универсального промежуточного звена в механизме всех видов аллергических реакций.

Развитие этого направления продолжается сейчас во многих зарубежных лабораториях (Benetato — Румыния, С. М. Писарев — Болгария, Filipp — ФРГ, Schild — Англия, Lécomte — Бельгия, Rocha e Silva — Бразилия и др.).

Рассмотрение тех форм аллергических реакций, в изучении которых автор и его сотрудники принимали активное участие, и составляет основное содержание этой книги.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ, ТЕРМИНОЛОГИЯ
И КЛАССИФИКАЦИЯ

Аллергией (греч. *αλλοσ* — другой, *εργον* — я действую) принято называть различные состояния изменений реактивности организма, важным выражением которых является повышение его чувствительности к различным воздействиям среды. Такое понимание было вложено в этот термин его автором — австрийским педиатром Clemens von Pirquet (1906), который ввел термин «аллергия» для объяснения наблюдаемых им совместно с его учеником Schick явлений сывороточной болезни и различных изменений реагирования организма ребенка при инфекционных заболеваниях. С рядом изменений и дополнений это понимание аллергии принято сейчас во всех странах мира. Pirquet дал следующее определение аллергии: «Вакцинированный относится к вакцине, сифилитик — к возбудителю сифилиса, туберкулезный — к туберкулину, получивший сыворотку — к последней — иначе, чем индивидуум, не встречавшийся с этими агентами. Он, однако, очень далек от состояния нечувствительности. Все, что мы можем о нем сказать — это его реактивность (*Reaktionsfähigkeit*) является измененной. Для этого общего понятия измененной реактивности я предлагаю выражение „аллергия”».

Pirquet и Schick изучали и сравнивали инкубационный период при детских инфекциях и сывороточной болезни. Авторы наблюдали, что в то время, как при инфекционных болезнях во время инкубационного периода возбудители размножаются в инфицированном организме, при сывороточной болезни, наоборот, содержание антигена (лошадиной сыворотки) в крови больных (по пробе на преципитацию в пробирке) уменьшается в течение первых 7 дней после введения сыворотки. После повторных введений сыворотки скорость удаления антигена из крови становится еще большей. Авторы сравнивали картину первичной и вторичной сывороточной болезни с реакциями организма на вакцинацию и ревакцинацию, с первичным и вторичным течением кожной туберкулиновой реакции.

Ускорение реакций на повторное введение чужеродной сыворотки или при ревакцинации Pirquet считает аллергическим.

Различные количественные и качественные изменения состояния аллергии обозначают специальными терминами.

Как часто бывает, накопление новых фактов сопровождается появлением в науке новых терминов, классификаций и обобщений, сделанных разными авторами с целью определения места и значения полученных ими данных.

Формы аллергических реакций, которые развиваются особенно быстро и отличаются большой интенсивностью повреждающего действия на тка-

ни, называют гиперергией (Rössle, 1924). Гиперергическим воспалением называют, например, феномен Артюса. Уменьшение аллергической реактивности организма иногда называют гиперергией.

Полное отсутствие реактивности организма, например к туберкулину, называют апергией. Положительной апергией называют снижение реактивности организма к возбудителю инфекционного заболевания на фоне выздоровления, например при туберкулезе. Отрицательной апергией называют отсутствие реактивности организма больного к возбудителю на фоне тяжелой интоксикации и истощения организма от инфекции (туберкулез, пневмония).

Парааллергией (Moro, Keller, 1935) называют состояние аллергии, вызванное одним аллергеном по отношению к другому (например, положительная кожная реакция на туберкулин у ребенка после прививки ему оспы). Работы П. Ф. Здродовского по инфекционной парааллергии внесли ценный вклад в учение об аллергии вообще и о микробной аллергии в частности. Открытый им феномен генерализованной аллергической реакции на эндотоксин холерного вибриона является первым описанием подобного типа реакции.

Металлергией Urbach (1934) называет возобновление специфической аллергической реакции после воздействия неспецифического раздражителя (например, возобновление туберкулиновой реакции у больного туберкулезом после введения ему брюшнотифозной вакцины).

К неспецифическим аллергическим реакциям, называемым некоторыми гетероаллергическими (Dujardin, Durgez, 1923), относят реакции, возникающие у людей или животных по отношению к микробам или антигенам, отличным от тех, которые вызвали состояние сенсibilизации. По существу эти реакции мало отличаются от реакций парааллергического типа. Название «гетероаллергические реакции» возникло позднее в связи с подробным изучением реактивности животных при туберкулезе.

Многие термины, которые применялись в учении об аллергии раньше, в настоящее время устарели. К ним относятся такие названия, как «идиосинкразия», «дизергия», «аутофилаксия», «эзофилаксия» и др. Так как они все же встречаются в литературе, мы сочли возможным упомянуть о них и указать значения некоторых терминов. В то же время появились и новые термины.

Многие типичные аллергические заболевания изучаются сейчас под другими названиями. Это так называемые аутоиммунные, иммунопатологические, аутоагрессивные и многие другие заболевания, в механизме которых, по сути дела, мы встречаемся с явлениями, характеризующими патогенез аллергических реакций немедленного или замедленного типа.

В свое время еще А. А. Богомолец (1936) призывал очистить учение об аллергии от излишних, ненужных терминов, затрудняющих иногда понимание подлинных механизмов изучаемых явлений. К сожалению, учение об аллергии еще продолжает засоряться иностранной терминологией, и это, с нашей точки зрения, не способствует консолидации сил ученых для скорейшей организации борьбы за профилактику и ликвидацию аллергической заболеваемости. Более того, некоторые авторы (Miescher, Dausset et al.) предлагают рассредоточить учение об аллергии на ряд частных направлений под специальными названиями. Так возникли понятия: «аутоагрессия», «аутоиммунные процессы» (Glunn, Holborw, 1965), «иммуноморфология» и др. Получил также распространение термин «иммунопатология» (Miescher, Vorlaender, 1961). К заболеваниям, изучаемым в настоящее время в плане иммунопатологии, относятся демиелинизирующие поражения нервной ткани (поствакцинальные энцефаломиелиты, рас-

сеянный склероз и др.), различные нефропатии, некоторые формы воспаления щитовидной железы, яичек и др. К этой же группе заболеваний при­мыкает обширная группа болезней крови (гемолитические анемии, тромбо­цитопенические пурпур, лейкопении и др.), обозначаемая специ­альным термином «иммуногематология» (Dausset, 1959, и др.).

Рассмотрение обширного фактического материала по изучению патогене­за различных аллергических заболеваний морфологическими, иммуноло­гическими и патофизиологическими методами показывает, что в основе всех заболеваний, объединяемых в группу иммунопатологических, лежат аллергические реакции и что иммунопатологические процессы не имеют принципиальных отличий от аллергических реакций, вызываемых различ­ными аллергенами (А. Д. Адо, 1967).

В настоящее время известно много видов аллергических реакций. Де­тально экспериментальному изучению подверглось состояние анафилак­сии (Г. П. Сахаров, 1905; Richet, Portier, 1902, и др.). Анафилаксия пред­ставляет собой состояние повышенной чувствительности организма к повторному парентеральному введению чужеродного белка или другого ан­тигена. Первичное введение антигена (анафилактогена) вызывает у живот­ного состояние повышенной чувствительности, называемое сенсibiliза­цией. Повторное введение этого же антигена в кровь тому же животному вызывает тяжелую общую реакцию в виде шока. А. М. Безредка назвал эту реакцию аналифилактическим шоком.

Аллергические реакции встречаются также в виде различных местных воспалительных процессов. К таковым относятся феномен Артюса, различ­ные кожные аллергические реакции (феномен Овери и др.).

Многообразие проявлений повышенной чувствительности у человека и животных и сложность механизма их развития привели к возникновению большого количества классификаций аллергических явлений.

Многочисленные классификации аллергических реакций — Соса, Cooke (1923), Rössle (1933), А. И. Абрикосова (1933), Urbach (1934), Gray (1937) и др. — в настоящее время имеют больше исторический интерес. Основным и общим дефектом этих классификаций является стремление их авторов обязательно найти место и расставить по полочкам все много­образие терминов, которыми, к сожалению, засорилось учение об аллергии.

В свете новейших данных, позволивших объединить все явления повы­шенной чувствительности, включая и атопии с идиосинক্রазиями, на осно­ве реакции антиген—антитело, нам кажется правильным называть аллер­гией все явления повышенной чувствительности, вызванные в организме реакциями антигенов с антителами.

При идиосинক্রазиях аллерген формируется путем соединения лекар­ственного вещества с белками тканей. При неспецифической аллергии параллерген имеет химическое сродство с антителами, ответственными за состояние аллергии.

Сохраняет известное значение классификация аллергий Doege (1910, 1922, 1929, 1950), принятая и развитая в свое время Н. Н. Сиротининым (1935). Основная идея этой классификации — единство механизма всех аллергических реакций и постепенный переход от одних видов к другим получила подтверждение в работах Letterer (1956), Ovary (1958) и др. Дальнейшим развитием классификации Doege—Сиротинина являются классификации Rich (1951), Raffel (1953), Gell, Hinde (1954), Ovary (1958) и др. К ним примыкает и классификация Zinsser (1931), который разделял аллергию на аллергию у животных и аллергию у человека. К по­следней он относил пищевые, лекарственные и другие аллергические реак­ции людей, а также атопии Соса. Термин «атопия» (страшная болезнь)

Соса предложил в 1923 г. для обозначения аллергических состояний только у человека. К атопиям Соса относил поллиноз и неинфекционную форму бронхиальной астмы.

Согласно классификации, предложенной Cooke (1930), аллергические реакции разделяются на две большие группы: реакции немедленного и реакции замедленного типа. Понятие об аллергических реакциях немедленного и замедленного типа возникло в клинике. Pirquet (1907) различал немедленную (ускоренную) и замедленную (растянутую) формы сывороточной болезни. Zinsser (1921) различал быстрые (анафилактические) и медленные (туберкулиновые) формы кожных аллергических реакций. Аллергическими реакциями немедленного типа Cooke назвал кожные или системные аллергические реакции дыхательного, пищеварительного и других аппаратов (кожный волдырь, бронхоспазм, расстройство функции желудочно-кишечного тракта и др.), возникающие через несколько минут или часов после воздействия на больного специфического аллергена.

К реакциям немедленного типа относятся: анафилактический шок, феномен Овери, аллергическая крапивница, сывороточная болезнь, аллергические формы астмы, поллиноз, ангионевротический отек (рис. 1), узелковый периартериит, острый гломерулонефрит, острый ревматизм, ревматоидный артрит и др.

Отчасти промежуточное положение между реакциями немедленного и замедленного типа занимает феномен Артюса, который в начальных стадиях развития стоит ближе к реакциям немедленного типа. Последующее развитие феномена Артюса сближает его с реакциями замедленного типа (см. главу XI).

Реакции немедленного типа развиваются быстро, в их механизме участвует как основное звено реакция антиген — антитело в тканях и в жидких тканевых средах, а в качестве промежуточного звена — процессы возбуждения центральной и вегетативной нервной системы антигенами и различными биологическими продуктами, среди которых видное место занимает гистамин.

Общим признаком для всех видов аллергии немедленного типа является быстрота их развития и повреждение организма или отдельных его тканей реакцией аллерген—антитело или вторичными продуктами этой реакции. Однако к группе аллергических реакций немедленного типа относят также патологические процессы, существенно различающиеся как с точки зрения механизма образования повреждающего иммунного комплекса аллерген—антитело, так и с точки зрения места и особенностей развития повреждений в тканях или организме в целом.

Важнейшим различием в патогенезе отдельных реакций этой группы является степень участия в них гистамина. Так, если в развитии феномена Артюса гистамин не участвует, то в механизме аллергической крапивницы и феномена Овери ведущим моментом является освобождение гистамина. В механизме анафилактического шока наряду с освобождением гистамина существенное значение имеют процессы возбуждения антигеном различных отделов центральной (кора мозга, гипоталамус и др.) и вегетативной нервной системы вне связи с гистаминорезисом и гистаминергией.

Gell и Coombs (1963) предлагают разделить аллергические реакции немедленного типа на три группы. К первой группе они относят аллергические реакции типа анафилактического шока, ко второй — цитотоксические реакции (явления «обратной анафилаксии») и к третьей — аллергические реакции типа феномена Артюса, к которой они причисляют также сывороточную болезнь.

Реакции замедленного типа (IV тип по Gell и Coombs) в отличие от реакций немедленного типа развиваются в течение многих часов и иногда суток. Однако, большой экспериментальный материал, накопленный в настоящее время, показывает, что границы выделенных в классификации Gell и Coombs типов аллергических реакций во многих случаях не определяются. Например, согласно указанной выше классификации, иммунные комплексы вызывают повреждение клеток как по III, так и по II типу. Во многих случаях механизм повреждающего действия комплекса на клетки (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты) связан с фиксацией комплемента (C₃ и др.). При экспериментальном изучении аллергического бронхоспазма у морских свинок выявляются иммунные комплексы вокруг сокращенного бронха (Т. А. Алексеева). В свое время мы показали (А. Д. Адо, А. Х. Канчурин), что в патогенезе экспериментального аллергического энцефаломиелита у морских свинок разграничить собственно «клеточные» (IV тип) и «цитотоксические» (II тип) механизмы не представляется возможным, так как цитотоксический эффект обуславливается медиаторами клеточных аллергических реакций.

Генетические аспекты изучения предрасположенности к аллергическим болезням также указывают на недостаточность рассматриваемой классификации. Оказалось, что анафилаксия (I тип) тесно связана с антигенами тканевой несовместимости (IV тип реакции). У мышей ген Ig тесно связан с геном локуса H₂. У человека подобным геном второго локуса является HL-A2, который связан с иммунным ответом в форме глобулинов E (I тип) на антиген амброзии. Недавно показано (Desmons et. al., 1977), что у больных атопическим дерматитом преобладающими вариантами антигенов второго локуса HL-A являются антигены HL-A12, W5 и W15. Эти данные также указывают на тесную связь между аллергическими реакциями и процессами тканевой несовместимости.

В гистологической картине аллергических реакций замедленного типа преобладают черты пролиферации гистиоцитарных элементов, создающих структуры туберкулоидного типа. На реакции замедленного типа не оказывают влияния антигистаминные препараты. Они подавляются кортизоном и адренокортикотропным гормоном, передаются пассивно только клетками (лимфоцитами); иммунологическая реактивность реализуется в значительной части этими клетками. В свете этих данных становится понятным давно известный факт увеличения содержания лимфоцитов в крови при различных видах бактериальной аллергии.

Аллергические реакции замедленного типа возникают при туберкулезе, дифтерии, бруцеллезе, вызываются гемолитическим стрептококком и пневмококком, вирусом вакцины и др. Аллергическая реакция замедленного типа в форме повреждения роговицы описана при стрептококковой, пневмококковой, туберкулезной и других инфекциях. При аллергических энцефаломиелитах, по данным Waksman (1959), реакция протекает также по типу аллергии замедленного типа и не передается пассивно.

К реакциям замедленного типа относятся также реакции на растительные (примула, плющ и др.), промышленные (урсолы), лекарственные (пенициллин и др.) аллергены при так называемых контактных дерматитах.

Соотношение основных признаков аллергических реакций немедленно и замедленного типов по Lawrence представлено в табл. 1.

Реакции замедленного типа — это главным образом реакции пролиферативного типа, в механизме которых ведущую роль играют процессы раздражения аллергенами эпидермальных и соединительнотканых структур и формирование различных видов воспалений (контактный дерматит, поствакцинальный энцефаломиелит и многие другие).



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ

allmed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS

allmed.pro/books

Таблица 1

Типы аллергических реакций (изменено по Lawrence)

	Немедленная реакция		Замедленная реакция
	волдырная эритема	анафилаксии или феномен Артюса	
Форма болезни	Поллиноз, бронхиальная астма	Сывороточная болезнь	Туберкулез, лимфогранулема, гистоплазмолиз, сифилис
Аллергены	Пыльца растений	Растворы белка, углеводы	Бактерии, вирусы, грибы, спирохеты, растения, простые химические соединения
Антитела	Находятся в сыворотке Не преципитируются, термолабильны	Преципитируются, термостабильны	Находятся в клетках
Передача повышенной чувствительности	Через сыворотку	Через сыворотку	Через клетки
Цитотоксическое действие антигена на эксплантированные чувствительные клетки	Нет	Нет	Есть

Вместе с тем разделение аллергических реакций только по одному клиническому признаку на реакции немедленного и замедленного типа и несомненное упрощение действительных взаимоотношений между отдельными видами аллергии не позволяют составить стройную классификацию многих видов этих реакций. Для примера достаточно указать на различные виды лекарственной и бактериальной аллергии, среди которых встречаются формы как немедленного, так и замедленного типа.

Такие распространенные в настоящее время аллергены, как антибиотики, в частности пенициллин, вызывают очень часто аллергические реакции как немедленного (анафилактический шок, бронхиальная астма), так и замедленного (контактный дерматит) типа. Бактериальные аллергены также способны вызывать анафилактический шок, т. е. реакции немедленного типа; в то же время они вызывают при подкожном введении воспалительные реакции замедленного (туберкулинового) типа. Нами предлагается упрощенная классификация аллергических реакций, основанная на наиболее простых и доступных оценке показателях (табл. 2).

В предлагаемой нами классификации среди большого разнообразия аллергических реакций, известных в настоящее время в эксперименте и клинике, мы считаем необходимым прежде всего выделить те реакции, механизм развития которых не укладывается в рамки, характерные для типичных аллергических процессов. Эту группу реакций мы выделяем под названием «ложные аллергические реакции». По некоторым внешним проявлениям они напоминают анафилактический шок или местные аллергические реакции (феномен Артюса и др.). Однако в их механизме отсутствует самый основной и ведущий процесс, характерный для аллергических реакций, — реакция антигена с антителом. Поэтому сходство ложных

Т а б л и ц а 2

Классификация аллергических реакций

	Истинные реакции		Ложные реакции
	химергические ¹ (анафилактические, немедленные)	гипергические ² (клеточные, замедленные)	
Системные	Цитотоксический шок, анафилактический шок, сывороточная болезнь, обратная анафилаксия, туберкулиновый шок	Коллагенозы	Феномен Шварцмана, феномен Борде, феномен Грация и Линц. Реакция на яичный белок у крыс (феномен Селье). Реакции на введение либераторов гистамина.
Местные (органные, тканевые)	Феномен Артюса, феномен Оверри, отек Квинке	Туберкулиновая реакция, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата. Аутоаллергические реакции (см. классификацию)	Апафилактоидные реакции

¹ От греч. *χυμος* — натуральный сок. В их механизме ведущее значение имеют специальные химические вещества — медиаторы.

² От греч. *χυτος* — сосуд; объем, лат. *cytos* — клетка. В механизме ведущее значение имеют клетки — лимфоциты.

аллергических реакций с истинными — только во внешних проявлениях. Существенное различие между ложными и истинными аллергическими реакциями заключается в механизме их развития.

К ложным аллергическим реакциям следует отнести прежде всего феномен Шварцмана, который представляет собой капилляротоксический феномен, связанный с процессами нарушения свертывания крови, тромбозом капилляров и прекапиллярных сосудов и кровоизлияниями в пораженный участок ткани. Механизм действия подготавливающей и разрешающей инъекций бульонных культур различных микробов, вызывающих феномен Шварцмана, по существу не имеет ничего общего ни с одним из видов аллергических реакций, в основе которых лежит реакция аллергена с антителом, находящимся в жидкостях или на клетках.

К ложным аллергическим реакциям относится также феномен Борде. Его воспроизводят, вводя животным, зараженным туберкулезом, фильтрат *E. coli* (по Шварцману). В местах введения фильтрата развивается тяжелое геморрагическое воспаление. Феномен Борде представляет собой модификацию феномена Шварцмана и по механизму развития также принципиально отличается от истинных аллергических реакций. То же следует сказать и о феномене, описанном Gratia и Linz (1933), которые неправильно рассматривали феномен Шварцмана как ускоренный феномен Артюса. Они воспроизводили феномен Шварцмана, применяя в качестве разрешающей инъекции белки сыворотки или преципитаты из белковых антигенов и соответствующих им антител. Существенно отличаются по механизму от типичных аллергических реакций также анафилактоидные реакции, вызываемые у животных различными веществами, освобождающими из тучных клеток гистамин, — так называемыми либераторами гистамина. Например, для крыс таким либератором гистамина является яичный белок, введение

которого вызывает у этих животных отек морды и анафилактикоидные явления. Selye подробно изучил этот феномен, и иногда в литературе его называют феноменом Селье. В нашей стране это явление детально изучил Б. В. Полушкин. Подобные же анафилактикоидные явления получаются у кошек при введении им лошадиной сыворотки, белки которой являются для кошек сильными либераторами гистамина. У многих животных (кролики, морские свинки, собаки) сильным либератором гистамина является свежая бычья сыворотка, введение которой вызывает анафилактикоидные явления. Так называемое первичное токсическое действие чужеродных сывороток, не связанное с образованием в организме антител против их белков, основано на способности белков чужеродных сывороток вызывать освобождение гистамина и анафилактикоидные явления. В механизме развития этих процессов не участвует реакция антиген—антитело, так как антитела в крови животных, у которых развиваются анафилактикоидные реакции, отсутствуют. На этом основании вся эта группа анафилактикоидных реакций отнесена нами к группе ложных аллергических реакций.

Истинными аллергическими реакциями мы обозначаем всю обширную и разнообразную группу реакций, в основе механизма развития которых лежит взаимодействие аллергена с антителом. Последнее может происходить в жидких тканевых средах или на клетках. Соответственно мы предлагаем разделять истинные аллергические реакции в зависимости от механизма их развития на две большие группы: химергические («сделанные соками») от *χυμος* (греч.) — сок, *εργον* (греч.) — я делаю, и китергические («сделанные клетками») от *χυτος* (греч.) — клетка.

В группе химергических реакций аллерген с антителом соединяется главным образом в жидкостях организма — в крови, лимфе, тканевой жидкости. Химергическими эти виды аллергических реакций являются также потому, что в механизме их развития ведущую роль играют химические биологически активные вещества или медиаторы, которые освобождаются из клеток под влиянием реакции аллерген—антитело. К этим веществам относятся гистамин, активные кинины и другие биологически активные вещества (см. главу V). С точки зрения семантики, быть может, стоило бы обозначить эту группу аллергических реакций как «фармакергические реакции», так как некоторые вещества, освобождающиеся в процессе их развития, являются ядовитыми и оказывают токсическое влияние на кровеносные капилляры, чувствительные нервные окончания и другие клетки организма. Именно на этом основании, как известно, Dale предлагал в свое время назвать эту группу аллергических реакций реакциями аутофармакологического типа. Нам кажется, однако, что обозначение «химергические аллергические реакции» достаточно полно охватывает и подчеркивает значение отдельных биологически активных химических соединений в патогенезе этих реакций и в то же время исключает необходимость видеть в биологическом действии промежуточных химических соединений только ядовитую сторону их влияния на организм. Действительно, известно, что гистамину свойственна функция медиатора первого возбуждения; еще в большей степени этими свойствами обладают ацетилхолин, серотонин и другие биологически активные вещества, участвующие в механизме развития химергических аллергических реакций.

С точки зрения локализации патологического процесса эту группу аллергических реакций следует разделить на две подгруппы: системные реакции, поражающие весь организм, и местные, органические или тканевые реакции, локализация которых ограничивается территорией отдельного органа или участка ткани.

К группе системных химергических аллергических реакций следует

отнести анафилактический шок у человека, кролика, морской свинки, собаки и у большинства других видов животных. К этой же группе относится сывороточная болезнь, при которой ведущим процессом является образование преципитатов в крови и лимфе с последующим осаждением их в кровеносных сосудах многих органов (почек, печени и др.) и повреждением функций сердечно-сосудистой системы и многих других органов и систем. Осаждение иммунных преципитатов в лимфатических узлах и в суставах при сывороточной болезни вызывает характерные для этого заболевания воспалительные процессы — лимфадениты и артриты. К химергическим аллергическим реакциям следует отнести, правда с некоторой натяжкой, и туберкулиновый шок, в механизме возникновения которого допускают участие специфических противотуберкулиновых антител (местом их соединения с туберкулином также являются плазма крови и другие жидкости организма животного).

К системным химергическим аллергическим реакциям относится и шок при обратной анафилаксии, или цитотоксический шок. Известно, что при обратной анафилаксии аллергенами являются ткани самого подопытного животного, а антитела по отношению к одной или нескольким его тканям вводят с соответствующей иммунной (цитотоксической) сывороткой. Например, явление обратной анафилаксии, или цитотоксического шока, можно воспроизвести путем введения собаке сыворотки кролика, предварительно иммунизированного какими-либо ее тканями, например смесью тканей селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. Такая иммунная сыворотка содержит антитела (цитотоксины) против клеток селезенки и костного мозга собаки. При введении этой сыворотки в кровь здоровой собаки у нее может развиваться цитотоксический шок. Он представляет собой разновидность обратной анафилаксии. Обратную анафилаксию можно воспроизвести и другим путем. В сыворотке крови здорового кролика находятся антитела против так называемого форсмановского антигена, которого нет в тканях у кролика, но который присутствует в тканях морской свинки. Если ввести сыворотку крови кролика в кровь нормальной несенсибилизированной морской свинки, то у последней разовьется шок, внешние проявления которого полностью воспроизводят картину анафилактического шока. В механизме развития этого вида шока имеет место реакция форсмановского антигена в тканях морской свинки с форсмановскими антителами, находящимися в сыворотке крови кролика. Этот вид анафилактического шока относят к разряду обратной анафилаксии. В основе ее лежит реакция тканевых форсмановских антигенов свинки с соответствующими форсмановскими антителами сыворотки кролика.

К группе местных химергических аллергических реакций, ведущим механизмом которых также является соединение аллергена с антителом в жидкостях организма, относятся феномен Артюса, феномен Овери, отек Квинке. При этих формах аллергических реакций процесс ограничивается обычно тем или иным участком ткани или органа, в котором развивается воспаление. При феномене Артюса это воспаление достигает весьма сильных степеней, сопровождается резкой инфильтрацией пораженного участка тканей лейкоцитами. В пораженном участке тканей развиваются кровоизлияние и некроз. При феномене Овери и отеке Квинке тоже развивается серозное воспаление. В пораженном участке ткани почти отсутствует эмиграция лейкоцитов, зато имеется сильный воспалительный отек. Обильное пропитывание тканей серозным экссудатом сближает эти типы аллергических реакций с серозным воспалением тканей. Типичными местными химергическими реакциями являются кожная волдырная реакция (рис. 2) и аллергическая реакция конъюнктивы (рис. 3).

Другая большая группа истинных аллергических реакций определяется нами как китергические аллергические реакции, в основе которых лежит взаимодействие аллергена с антителами, расположенными на клетках. Они, так же как химергические реакции, могут быть разделены на системные и местные.

К системным китергическим аллергическим реакциям относится обширная группа коллагенозов, изложение которых не входит в нашу задачу.

К китергическим реакциям местного, тканевого типа относятся аллергические реакции типа туберкулиновой, а также многие аллергические реакции, вызываемые бактериальными аллергенами. Местные китергические реакции включают в себя аллергические реакции типа контактного дерматита, о которых подробно говорится в соответствующих главах книги.

Мы относим к разделу местных китергических реакций также реакции отторжения трансплантата или явления трансплантационного иммунитета, а также обширную группу аутоаллергических реакций (см. главу XIII).

Мы отдаем себе отчет в том, что предлагаемая нами классификация, как и всякая другая, не является исчерпывающей и не охватывает полностью всего разнообразия форм аллергических реакций, существующих в природе. Нам представляется, однако, что эта классификация значительно менее громоздка и более проста по сравнению с классификациями Rössle, Urbach, Gray, Augustin, практическое использование которых затрудняет обилие иностранных терминов. Предлагаемая нами классификация, в отличие от классификации Cooke, по которой все аллергические реакции делятся на немедленные и замедленные, основывается на разделении аллергических реакций по механизму их развития. Действительно, разделение аллергических реакций на химергические и китергические подчеркивает, что ведущим механизмом первой группы аллергических реакций является освобождение биологически активных веществ, или медиаторов, тогда как ведущим механизмом второй группы является деятельность лимфоцитов.

Выделение в данной классификации ведущего патогенетического звена в каждой группе истинных аллергических реакций будет, нам кажется, способствовать дальнейшему развитию учения об аллергии и наведению порядка в ее обширной и запутанной терминологии.

Всестороннее изучение роли лимфоидного аппарата в механизме иммунных и аллергических реакций, проводимое в настоящее время в самых различных направлениях, позволяет нам выдвинуть для обсуждения еще одну иммунологическую классификацию аллергических реакций, в основу которой положена преимущественная активность разных типов лимфоцитов. С позиций этой классификации, аллергические реакции можно разделить на две большие группы:

1. В-зависимые аллергические реакции, обусловленные лимфоцитами типа В. Их можно разделить на:

а) А-глобулиновые реакции, вызываемые секреторным глобулином А (аллергические риниты, бронхиты);

б) G-глобулиновые реакции (феномен Артюса, сывороточная болезнь, анафилактический шок у кролика, цитотоксические реакции);

в) Е-глобулиновые реакции (анафилаксия у человека, морской свинки, мышей, поллинозы);

г) М-глобулиновые реакции.

2. Т-зависимые аллергические реакции, которые разделяются на:

а) реакции туберкулинового типа;

б) реакции типа контактного дерматита;

в) реакции отторжения трансплантата.

Соотношение видов и типов аллергических реакций можно представить следующим образом:

Виды	Типы			
В-зависимые	IgA Ринит Бронхит	IgE Анафилактический шок	IgG Сывороточная болезнь Феномен Артюса	IgM Ревматоидный артрит Коллагенозы?
Т-зависимые	Бактериальный (туберкулезный)	Химический (контактный)	Ткачевой (аутоаллергический)	Отторжение трансплантата
	Бронхиальная астма			

Конечно, можно допустить существование и смешанных форм аллергических реакций (иммунопатология).

Наиболее типичными В-аллергическими реакциями являются реакции, вызываемые Е-глобулинами. Наши исследования как общего, так и специфического Е-глобулина показали значительное увеличение его содержания в крови больных поллинозом и атопической формой бронхиальной астмы. Специфическая гипосенсибилизация сопровождается фазными изменениями содержания иммуноглобулина Е в крови. Нарастание реагинов в начале лечения в дальнейшем сменяется уменьшением их содержания в крови, как установлено в нашей лаборатории В. И. Шустовой.

Время покажет приемлемость данной классификации аллергических реакций, место и ее возможное значение для клинической практики.

РЕАКТИВНОСТЬ И АЛЛЕРГИЯ

Изучение явлений аллергии у человека и животных во многом способствовало развитию учения о реактивности вообще и формированию современного представления об этом важнейшем свойстве живых существ. В развитии учения о реактивности организма важнейшую роль сыграли работы советских патофизиологов: А. А. Богомольца, Н. Н. Сиротина, А. М. Чернуха, П. Ф. Здродовского, Г. П. Сахарова, Н. П. Резькова, А. Н. Гордиенко и др.

Реактивность — понятие значительно более широкое, чем аллергия. Мы называем реактивностью свойство организма отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействия окружающей среды. Реактивность выражает собой такое же важное свойство всего живого, как обмен веществ, рост, размножение и др. Различные изменения реактивности, наблюдаемые у человека и животных, имеют главным образом защитный (приспособительный) характер. Они направлены на противодействие вредоносным влияниям среды. Таким образом, термин «реактивность» в общей форме обозначает механизм устойчивости организма к вредоносным влияниям среды. В процессе эволюции вместе с усложнением организации живых существ формы и механизмы реактивности менялись и усложнялись.

На основании сравнительного изучения реактивности различных видов животных можно видеть, что чем проще организовано животное и чем

менее развита у него нервная система, тем соответственно и проще форма его реактивности. Реактивность простейших и многих беспозвоночных животных по существу ограничивается изменениями обмена веществ, позволяющими животному существовать в неблагоприятных для него условиях внешней среды. Чаще всего эти изменения выражаются различными степенями угнетения обменных процессов. Гипореактивность низших животных, связанная с большим или меньшим исключением процессов обмена, позволяет им переносить значительные степени высыхания, понижение температуры окружающей среды, уменьшение содержания в ней кислорода (Н. Н. Сиротинин, 1938) и пр.

Виды реактивности, выражающие главным образом особенности обмена веществ низкоорганизованных существ, некоторые авторы (А. Д. Адо, 1953; Н. Н. Сиротинин, 1964) объединяют под названием пассивной реактивности, подразумевая под этим отсутствие специальных, направленных на преодоление вредоносных воздействий среды, механизмов. Пассивная реактивность представляет собой способность простейших организмов сохранять жизнедеятельность при неблагоприятных условиях внешней среды. Чем выше организовано животное, тем более широким арсеналом средств активного реагирования на различные вредные влияния внешней среды оно располагает.

Предложено много схем и классификаций явлений реактивности (А. И. Абрикосов, 1933; Ш. Д. Мошковский, 1947; Rössle, 1933; Urbach, 1935; Brau, 1937, и др.). Однако все они громоздки и содержат большое число сложных терминов. Приводим упрощенную классификацию основных видов реактивности (схема 1), предложенную нами в 1957 г.

Схема 1

ВИДЫ РЕАКТИВНОСТИ



Согласно схеме, основой реактивности здорового и больного организма человека является биологическая, или видовая, реактивность.

Биологической (видовой) реактивностью называют изменения жизнедеятельности защитно-приспособительного характера, которые возникают под влиянием обычных (адекватных) для каждого вида животного воздействий (раздражений) окружающей среды. Эту реактивность иногда называют первичной. Она направлена на сохранение как вида в целом, так и каждой особи в частности. Биологическая реактивность тесно связана с видом животного. Ее основу составляет видовая реактивность, выражающая наследственность и ее изменчивость в пределах каждого данного вида. На основе видовой реактивности формируется реактивность каждого индивида. Индивидуальная реактивность зависит от наследственности, возраста, пола данного животного, его питания, а также температуры,

содержания кислорода, воды и других факторов среды, в которой обитает организм.

Большое значение имеют особенности реактивности каждого отдельного индивида или группы индивидов в пределах вида. Различают физиологическую и патологическую индивидуальную реактивность людей и животных. Физиологическая индивидуальная реактивность зависит от наследственных, конституциональных свойств, пола и возраста животного и воздействия на него факторов среды. Патологическая реактивность может проявляться в виде специфических и неспецифических форм реагирования. Иммунологическая реактивность индивида (иммунитет и аллергия) определяется его физиологической, а в случае заболевания — патологической реактивностью.

Аллергические реакции представляют собой такой вид реактивности, при которой легко можно усмотреть как защитные, так и болезнетворные, вредные для организма черты.

Элементы защитного (приспособительного) характера легко увидеть при внимательном рассмотрении любой аллергической реакции. Особенно наглядно эти черты выступают при рассмотрении различных аллергических воспалений. Так, еще Koch (1891) показал, что реинъекция туберкулезных микобактерий под кожу морской свинки, инфицированной туберкулезом, вызывает в месте введения геморрагическое некротическое воспаление (феномен Коха), в котором введенные туберкулезные микобактерии фиксируются, задерживаются и не пропускаются даже в регионарные лимфатические узлы. Бурно развивающаяся аллергическая реакция при феномене Коха создает барьер, ограничивающий распространение введенных в организм туберкулезных микобактерий. Они поглощаются макрофагами и уничтожаются на месте. Введение туберкулезных микобактерий под кожу здоровой морской свинке сопровождается, как известно, быстрым распространением их по лимфатическим путям и попаданием в регионарные лимфатические узлы, в которых развивается воспаление. Это воспаление, однако, не задерживает всех микробов, многие из них проникают дальше в организм и вызывают заражение животных туберкулезом. Защитно-барьерная роль аллергического воспаления в дальнейшем изучалась многими исследователями (Я. Л. Раппопорт, 1936, и др.).

Еще более наглядно выступает защитное значение аллергической реакции отторжения трансплантата. Пересадка любого гомотрансплантата, например кожи, уже на 5—6-й день вызывает массивную инфильтрацию лимфоцитами и гистиоцитами окружающих трансплантат участков кожи реципиента. При этом гистиоциты вызывают деструкцию эпидермиса. К 11—12-му дню наступает почти полное разрушение трансплантата, а в окружающей ткани развивается воспаление, завершающее процесс отторжения пересаженной ткани и заживления места пересадки. Цитологически реакция организма на трансплантат заключается в образовании пиронинфильных (плазматических) клеток, свидетельствующих о процессе образования антител (Fagraeus, 1948).

Значительно скорее происходит отторжение трансплантата при повторных пересадках, когда уже к 7-му дню после пересадки трансплантат кожи полностью разрушается или некротизируется. Кожа реципиента в месте пересадки инфильтрируется мононуклеарами и нейтрофильными лейкоцитами, возникает геморрагическое воспаление. Образование плазматических клеток свидетельствует о продукции антител. Отторжение трансплантата выражает собой мощную реакцию организма, не допускающего приживления чужеродной (гомологичной) кожи. Известно, что белки даже гомологичной ткани имеют существенные иммунологические отличия, тонко

различаемые клетками организма реципиента. В еще большей степени эта реакция «удаления чужого белка» проявляется при отторжении гетерологических трансплантатов.

Вопрос об элементах защитно-приспособительных процессов в аллергических реакциях немедленного типа (анафилактический шок, аллергический отек и др.), на первый взгляд, кажется менее ясным: достаточно напомнить, что слово «анафилаксия» означает не только отсутствие защиты в этом процессе для организма, но и состояние, прямо противоположное защите или иммунитету. Ближайшее рассмотрение этого вопроса показывает, однако, что даже в таком бурно протекающем процессе, как анафилактический шок, можно легко рассмотреть элементы защитно-приспособительных реакций. Назначение этих реакций — быстрое очищение и освобождение организма от чужеродного белка и восстановление нарушенного чужеродным белком гомеостаза. Действительно, при анафилактическом шоке, например, у кролика мы встречаемся с процессами соединения чужеродного белка с антителами (преципитинами), которые приводят к образованию осадков (коагулятов). Последние поглощаются элементами ретикулоэндотелиальной системы и гистиоцитами ткани и таким путем удаляются из внутренней среды организма.

Другим важным путем удаления чужеродного белка при анафилактическом шоке является расщепление его протеазами крови и тканей, активность которых во время анафилактического шока, как сейчас установлено, значительно возрастает.

У большинства животных анафилактический шок не является смертельной реакцией. После него животное поправляется и в то же время становится очищенным от попавшего в организм чужеродного белка. Eccles (1911) высказал мысль о том, что и смертельный анафилактический шок следует рассматривать как реакцию, направленную на предотвращение засорения того или иного вида животных чужеродным белком путем удаления особей, соприкоснувшихся с чуждым для данного вида белковым телом. Анафилактический шок, с точки зрения этого автора, есть жертва индивида в интересах сохранения видовых особенностей белков каждого отдельного вида животного. Несмотря на то что по поводу этих соображений можно сделать ряд возражений, нельзя отрицать в то же время, что представление об анафилаксии как о реакции, только вредной для организма животного, является, несомненно, упрощенным.

Воспалительный отек при крапивнице или на месте введения аллергена в кожу также является реакцией, способствующей фиксации аллергена в месте воспаления и в какой-то мере защищающей организм от дальнейшего распространения аллергена. Число примеров можно было бы умножить. Однако и сказанного достаточно, чтобы видеть в аллергических реакциях не только вредные разрушительные для организма черты. Состояние аллергии как одно из выражений реактивности организма, по-видимому, удовлетворяет значению, которое мы вкладываем в настоящее время в этот термин. Как и реактивность в целом, аллергическая реактивность выражает собой свойства организма реагировать на воздействия различных агентов внешней среды с помощью иммунологических механизмов защиты. В какой-то мере аллергические реакции можно рассматривать как приспособительные. Нельзя отрицать, конечно, что в ходе многих аллергических реакций наряду с приспособительными громадное значение имеет разрушительный для организма процесс. Блестящей иллюстрацией этого положения является группа так называемых аутоаллергических реакций. Однако и в этих разрушительных и вредных для организма аллергических реакциях наблюдается образование защитных

барьерфиксирующих воспалительных процессов, образование защитных антител и других реакций защитно-приспособительного характера.

Повреждающее действие аллергических реакций заключается в самой общей форме в том, что в тканях и жидких тканевых средах образуются соединения аллергена с антителом и образованный иммунный комплекс сам по себе или через посредство вторичных продуктов его влияния на ткани оказывает повреждающее действие на кровеносные капилляры и на клеточные элементы различных тканей. Как уже указывалось, в патогенезе каждой аллергической реакции можно усмотреть черты защитно-приспособительного характера. Подобное понимание наиболее точно отображает противоречивый характер развития каждой аллергической реакции и значение единства процессов разрушения и приспособления в механизме развития явлений аллергии.

С общепатологической точки зрения аллергические реакции следует рассматривать, таким образом, как реакции, имеющие в разных соотношениях и разрушительные и защитные черты, диалектическое единство которых определяется как направление развития каждой аллергической реакции, так и ее отношение к целому организму животного или человека.

АЛЛЕРГИЯ В СРАВНИТЕЛЬНОМ И ЭВОЛЮЦИОННОМ АСПЕКТАХ

Эволюцию аллергических реакций и их проявления в онтогенезе и филогенезе подробно изучали Н. Н. Сиротинин и его ученики. Н. Н. Сиротининым установлено, что в эмбриональный период анафилаксия не возникает; в этот период не удается получить анафилактического шока.

По данным Н. Н. Сиротинина (1937, 1938, 1944), в период новорожденности анафилаксия имеет место только у зрелорождающихся животных, таких, как морские свинки, козы, и все же в более слабой форме, чем у взрослых животных. У незрелорождающихся крольчат ее не удается вызвать; после трехдневного возраста у крольчат при реинъекции антигена может наблюдаться небольшое падение артериального давления. У новорожденных котят и щенят, рождающихся более развитыми, но все же слепыми, не наблюдается общих явлений анафилаксии, однако при разрешающей инъекции антигена артериальное давление немного падает.

Местную анафилаксию не удается получить у новорожденных кроликов (Н. Н. Сиротинин, 1938; Кнох, Моос, Brown, 1910, и др.). По-видимому, способность организма выявлять местную анафилаксию возникает немногим позже способности воспроизводить общую анафилаксию. У хорошо развитых новорожденных свинок местная анафилаксия получается (Gerlach, 1930). Еще позже возникает возможность вызвать феномен Шварцмана, который у новорожденных кроликов не выявляется (Н. Н. Сиротинин, 1938; Gratia, Linz, 1933, и др.). Witebsky и Neter (1938), пытаясь вызвать феномен Шварцмана у крольчат в возрасте от 1 нед до 3 мес, в большинстве случаев получали отрицательные результаты. Более постоянные положительные результаты можно получить у кроликов массой свыше 1 кг.

Сравнительное изучение анафилаксии у разных видов животных показало, что у низших животных это явление не воспроизводится. Н. Н. Сиротинин (1937) вызывал анафилаксию у простейших, однако подобные изменения реактивности наблюдались и у последующих поколений, что говорит, по его мнению, не об анафилаксии, а о более общей измененной реактивности, которую Neubner (1929) называл аллобиозом.

Анафилактиксия связана с антителами; последние же у простейших, по-видимому, не вырабатываются (Ф. Л. Бух, 1940).

У дождевых червей анафилактиксия получила Ramsdell (1927), однако последующие проверочные исследования, проведенные В. А. Самцовым (1937), показали, что описанные Ramsdell явления могут наблюдаться и у несенсибилизированных дождевых червей. Анафилактиксия у гусениц пчелиной моли описана С. И. Метальниковым (1926). Однако в этом случае скорее имеет место токсическое действие продуктов распада холерных вибрионов, которыми производилась сенсибилизация. Н. Н. Сиротинин, а также В. А. Самцов (1937) не могли вызвать явлений анафилактиксии у разных представителей беспозвоночных, в частности у насекомых.

У рыб появляется способность вырабатывать истинные антитела. Н. Н. Сиротинин пробовал вызывать анафилактиксию к лошадиной сыворотке у разных видов костистых и ганойдных рыб, но получил отрицательные данные; Deuer и King (1947) описали анафилактические явления у рыб. Н. Н. Сиротинин (1948) повторил эти опыты на золотых рыбках, сенсибилизируя их лошадиной сывороткой, однако, по его данным, и у контрольных рыб, которым внутривентриально вводили большие дозы лошадиной сыворотки, были сходные проявления.

У амфибий (лягушки, тритоны) не удается вызвать анафилактический шок в четкой форме (Н. Н. Сиротинин), но у них могут наблюдаться патофизиологические изменения в нервной системе, которые были отмечены рядом авторов, в частности, в продолговатом (Л. Г. Терехова, 1974) и в среднем (И. М. Рахматуллин, 1953) мозге.

У рептилий анафилактиксия выявляется несколько более четко. Down (1928) описала возникновение анафилактиксии у черепахи в 30% случаев. В опытах Н. Н. Сиротинина при повышенной температуре среды шок у черепах наступал чаще и протекал более тяжело. В. А. Самцову (1937) не удалось получить анафилактического шока у ящериц и ужей. Н. Н. Сиротинин (1937) также не наблюдал типичных проявлений анафилактиксии у этих животных и гадюк, тогда как у варанов шок возникал. То же отмечал и Е. В. Колпаков (1940).

Местная анафилактиксия в виде феномена Артюса у низших животных не выявляется. Мы пробовали вызвать этот феномен у рыб, но получили отрицательный результат. Froehlich (1914) описал местную анафилактиксию на брыжейке лягушки, однако четкие результаты при этом получались лишь при инфильтрации сухой сыворотки на брыжейку сенсибилизированных животных. Явление местной анафилактиксии у лягушек наблюдали А. Н. Гордиенко (1933) и другие авторы. Н. Н. Сиротинин пытался воспроизвести феномен Артюса у лягушек и аксолотлей (1934, 1937), варьируя место введения и температурные условия, однако не получил четких результатов.

Феномен Артюса свойствен обоим классам теплокровных животных, однако у птиц он выражен не столь постоянно, как у млекопитающих.

Таким образом, наблюдения Н. Н. Сиротинина и других исследователей показали, что аллергическая реактивность в полном объеме развивается только у теплокровных животных и в особенности у человека.

Возникновение аллергических реакций в процессе эволюции связано с появлением в организме способности вырабатывать антитела. Известно, что у беспозвоночных способность вырабатывать специфические антитела почти отсутствует (Н. Н. Сиротинин). В наибольшей степени это свойство развито у высших теплокровных животных и в особенности у человека. Поэтому именно у человека аллергические реакции наблюдаются особенно часто и значительно более разнообразно, нежели у животных.

Для примера достаточно указать, что такие аллергические реакции, как поллинозы, сывороточная болезнь, контактные дерматиты, наблюдаются в полном объеме только у людей и не воспроизводятся полностью у экспериментальных животных. Например, экспериментальная сывороточная болезнь кроликов, экспериментальный поллиноз у собак не воспроизводят типичной клинической картины этих заболеваний у человека. Случаи спонтанного поллиноза у коров и породистых собак (доги) редки и ограничиваются зудом и отеком морды, ринитом, иногда высыпаниями типа крапивницы. Поэтому аллергию следует считать наиболее тонкой формой специфического реагирования высокодифференцированного организма человека.

Таким образом, аллергические реакции следует рассматривать как одно из выражений реактивности наиболее высокоорганизованных млекопитающих и особенно и специально человека. Именно у человека аллергические реакции достигают той степени интенсивности и разнообразия, в какой они не встречаются ни у одного из видов животных, в том числе и млекопитающих. Можно также сказать, что аллергия — это особенность реагирования цивилизованного человека, человека, живущего в экономически развитых странах, не знающего эпидемий, неотягощенного тяжелыми инфекциями, живущего в достатке и хорошо питающегося. Вот почему в нашей стране, где ликвидированы многие заразные болезни, где уровень материального благосостояния людей непрерывно растет, изучение аллергических болезней и борьба с ними становятся особенно актуальными.

АЛЛЕРГИЯ И ИММУНИТЕТ

По вопросу об отношении аллергии к иммунитету существуют разные точки зрения.

Наблюдение Koch (1891), согласно которому у инфицированных туберкулезом морских свинок развивается аллергия к туберкулину в сочетании со способностью локализовать и разрушать реинъецированные туберкулезные микобактерии, привело к мнению, что аллергия необходима для иммунитета при туберкулезе.

Менее популярной является точка зрения Rich (1951), который полностью отрицает связь аллергии с иммунитетом и считает эти два явления совершенно самостоятельными. Rich отвергает зависимость иммунитета от аллергии на том основании, что при десенсибилизации туберкулезных животных к туберкулину их иммунитет не изменялся. В исследованиях Rich и соавт. было показано, что иммунитет при экспериментальном сифилисе, иммунитет к пневмококку (тип 1) или *Pasterella avisepctica* также не зависит от аллергии. По мнению Rich, аллергическое воспаление является реакцией ткани на комплекс антиген—антитело. Иммунитет является общей реакцией организма, также связанной с антителами, иначе, оба явления представляют собой в организме реакцию на присутствие антител.

Для выяснения взаимоотношения аллергии и иммунитета важно определить, какой антиген микроорганизма связан с его аллергенными и иммуногенными свойствами. Это положение применимо, однако, к ограниченному числу микроорганизмов: к капсульным пневмококкам, палочке Фридендера, гемолитическому стрептококку группы А и некоторым микробам кишечной группы, а в ряде случаев является вообще пока не изученным.

Большинство иммунологов признают тесную связь явлений аллергии и иммунитета (А. А. Богомолец, 1938; Ш. Д. Мошковский, 1947;

Л. А. Зильбер, 1949, и др.). Однако вопрос о формах этой связи разными исследователями решается по-разному.

Исторически более ранним является понимание анафилаксии и аллергии как частного случая или даже как стадии развития иммунитета. Так рассматривал анафилаксию, десенсибилизацию и иммунитет еще Arthus в известной книге «От анафилаксии к иммунитету» (1921). Так понимали роль аллергии в развитии инфекционного процесса Vaughan, Friedberger и др.

Известно, что Vaughan (1948) рассматривал инкубационный период в развитии инфекционного заболевания как стадию сенсибилизации организма.

Опыты Willis, Woodruff и соавт. противоречат такому пониманию явлений аллергии и иммунитета. В их опытах при реинфекциях десенсибилизированные к туберкулину свинки в большинстве случаев обнаруживали более тяжелые поражения и большую смертность, чем недесенсибилизированные. Л. А. Зильбер справедливо подчеркивал сложность и многообразие механизмов иммунитета и различие аллергенных и иммуногенных антигенов в составе многих микроорганизмов.

Иммунитет — понятие, несомненно, собирательное. В зависимости от вида аллергена, вида животного, его возраста, условий среды механизмы иммунитета и их отношение к аллергическим реакциям могут быть различными. Для сывороточных аллергенов состояние аллергии, по-видимому, наиболее тесно смыкается с состоянием иммунитета. Однако в этих случаях кривые нарастания и снижения титра антител в крови, кожной чувствительности, реактивности гладкомышечных органов идут параллельно одна другой (Н. Н. Ковязин, 1947). При атопиях и идиосинкразиях десенсибилизация кожной чувствительности и состояние иммунитета зачастую уже не возникают параллельно одно другому (Feinberg, 1946; Cooke, 1947, и др.).

Еще сложнее взаимоотношения между десенсибилизацией и иммунитетом при бактериальной аллергии и при инфекционном процессе.

Наконец, в обзорах и классификациях по проблеме аллергии встречается развитие классификации Doege, объединяющего иммунитет и повышенную чувствительность в одну группу явлений.

Напомним, что в первых работах по аллергии такой точки зрения держался и Pirquet. В обзоре 1950 г. Doege вновь подчеркивает принципиальную тождественность понятий «иммунизация» и «сенсibilизация», поскольку в обоих случаях имеет место накопление антител. В зависимости от конечного эффекта для организма продуктов реакции антигена с антителами следует, по Doege, говорить об аллергии или об иммунитете. Bronfenbrenner (1948) также развивал теорию «унитарного» понимания иммунитета и аллергии при иммунизации чужеродным белком.

Близкую к изложенной выше трактовку взаимоотношений иммунитета с аллергией можно видеть в работах итальянских авторов Zironi (1953), Albertini (1954) и др. По классификации Albertini, непатогенные последствия реакции антиген—антитело выражают иммунитет, а патогенные — аллергию.

Несомненно, подобная классификация является упрощенной, так как состояние иммунитета может возникать и без накопления антител, а накопление антител может и не выражать ни состояния иммунитета, ни состояния аллергии. Для объединения явлений аллергии с иммунитетом Albertini предложил новый термин «аллодиния» (измененное усилие организма), принять который вряд ли имеет смысл, учитывая большую загруженность иммунологической терминологии.

Несомненно интересной следует считать попытку Ш. Д. Мошковского (1947) создать классификацию иммунологических явлений на основании выдвинутых им понятий первичного и вторичного иммунологического состояния.

Следует подчеркнуть, что на фоне возрастающего интереса к тканевым антигенам в настоящее время в связи с проблемами трансплантации, иммунологической интолерантности и онтоиммунологии (О. Е. Вязов и др.) акцент, сделанный Ш. Д. Мошковским на явлениях обратной аллергии, в его классификации следует считать удачным.

АЛЛЕРГИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунологической толерантностью (Burnet, 1959; Medawar, 1961, и др.) в настоящее время называют состояние неспособности организма животного к иммунологическому ответу. Это понятие охватывает большой круг явлений, различных как по внешним признакам, так и по условиям воспроизведения. Различны и вероятные механизмы их возникновения. Вопрос об отношениях их друг к другу, а также к явлениям иммунитета и аллергии служит сейчас предметом интенсивного изучения. Классическим примером специфической приобретенной иммунологической толерантности является потеря способности тканей взрослой мыши одной какой-либо чистой линии (например, А) отторгать трансплантат кожи мыши другой чистой линии (например, Т6), если мышья-реципиент (линия А) в эмбриональный или неонатальный период жизни получала клетки селезенки взрослой мыши-донора (линии Т6). Это состояние называют еще трансплантационным иммунитетом и объясняют как следствие введения в организм плода или новорожденного животного с клетками селезенки так называемых трансплантационных антигенов. Последние блокируют клеточную реакцию, вызывающую отторжение трансплантата. Организм теряет способность распознавать трансплантат как чужеродный; наступает приживление гомотрансплантата. В основе данного вида иммунологической толерантности лежит процесс изменения клеточной реактивности (клеточная форма иммунологической толерантности).

Этот вид иммунологической толерантности имеет ближайшее отношение к аллергическим реакциям замедленного типа. На приведенном примере иммунологической толерантности можно видеть, что между аллергической реакцией замедленного типа, вызывающей отторжение гомотрансплантата, и состоянием иммунологической толерантности, блокирующей этот механизм, существуют как бы обратные отношения. Состояние аллергии к гомотрансплантату характеризует собой отсутствие иммунологической толерантности к нему, а состояние толерантности снимает или предупреждает развитие аллергии замедленного типа к гомотрансплантату, несмотря на наличие в организме данного трансплантата как антигенного раздражителя. Поэтому, рассматривая отношение аллергии и иммунологической толерантности в самом общем виде, можно предполагать, что аллергия к тому или иному аллергену выражает собой состояние резкого понижения, «снятия» толерантности организма под влиянием различных воздействий. Этими воздействиями могут являться генетические дефекты, неврогенные влияния (у неврогиков нередко возникает аллергия), нарушения гормональной регуляции и другие факторы, формирующие в целом состояние предрасположенности к аллергии.

Положение, что аллергия — это «минус толерантность», состояние, обратное толерантности, получает в этом плане особый смысл.

С точки зрения взаимоотношений приобретенной специфической иммунологической толерантности и аллергии весьма интересны соображения Goger и Bouse (1959), согласно которым при толерантности в основе потери организмом способности отторгать трансплантат лежат процессы предварительного аллергического разрушения клеточного аппарата, ответственного за самый процесс отторжения. С этой точки зрения аллергическая реакция повреждения клеток лимфогистиоцитарного ряда является как бы стадией в развитии процесса иммунологической толерантности клеточного типа. Вопрос этот, однако, сейчас еще никак нельзя считать решенным, и он требует дальнейших экспериментальных исследований.

Взаимоотношения иммунологической толерантности с аллергическими реакциями изучаются также на примерах некоторых аутоаллергических реакций. Получены интересные данные о возможности воспроизведения иммунологической толерантности к аллергическому энцефаломиелииту у крыс путем введения комплементсвязывающих антител против мозговой ткани этих животных (Paterson, Harwin, 1963).

Г. Я. Свет-Молдавский (1962) наблюдал, что многократные введения морским свинкам массивных доз взвеси гомологичной мозговой ткани вызывают у них толерантность к экспериментальному аллергическому энцефаломиелииту. Автор рассматривает это явление как выражение закономерностей, близких к феномену иммунологического паралича, который возникает при введении взрослым мышам больших доз полисахаридного гаптена пневмококка.

Ж. Хутна, М. Войтишкова, М. Рухликова и Э. Покорна (1962) показали, что у морских свинок можно получить толерантность к экспериментальному аллергическому асперматогенезу путем иммунизации их в постнатальный период (1—14-й день рождения) относительно большими дозами антигена (хлороформный экстракт из яичек). Аллергический асперматогенез у этих свинок воспроизводили в двухмесячном возрасте. При гистологическом исследовании яичек у толерантных животных не обнаружено явлений асперматогенеза, у контрольных свинок эти явления были резко выражены.

Взаимоотношение толерантности с процессами выработки антител иммунитета и аллергии Halpern (1964) представляет как процесс, зависящий от количества иммунологически компетентных клеток и количества антигенов (аллергенов), попадающих в организм. У плодов иммунологически компетентных клеток еще мало; и даже малое количество антигена, вводимого плодам, является достаточным для того, чтобы вызвать состояние толерантности. У поворожденных животных до 2—4-го дня жизни также легко вызвать толерантность, но значительно большими дозами антигена. Начиная с 2—4-го дня жизни количество иммунологически компетентных клеток в организме нарастает и введение антигенов (аллергенов) вызывает выработку антител, явления аллергической сенсibilизации или гуморального иммунитета. У взрослых животных введение очень больших доз антигена способно вызвать явление толерантности и подавить развитие аллергической сенсibilизации и выработки антител. К этой категории явлений относится феномен иммунологического паралича (Felton, Ottinger, 1942). Авторы получили у взрослых мышей угнетение иммунологической и аллергической реактивности при введении им больших доз полисахаридного гаптена пневмококка.

Halpern (1964) полагает, что в ходе эмбрионального и постнатального развития каждого организма можно выделить три периода. Первый период определяется им как период толерантности; он охватывает время внутриутробного развития млекопитающего вплоть до рождения. Второй период—

несколько дней после рождения — назван периодом иммунологически нейтральным. Третий период постнатального развития и созревания иммунологически компетентных клеток обозначен автором как период сенсибилизации, или иммунологической зрелости, организма.

Вопрос о механизме влияния больших доз сывороточных антигенов на иммунологическую и аллергическую реактивность организма не является решенным.

АЛЛЕРГИЯ, НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И КОНСТИТУЦИЯ

Аллергическая реактивность в значительной мере определяется наследственными особенностями организма человека. На фоне наследственной предрасположенности к аллергии в организме ребенка под влиянием окружающей среды формируется состояние аллергической конституции (М. С. Маслов, 1960) или аллергического диатеза (Kämmerer, 1936). Близкими по содержанию являются понятия экссудативного и эозинофильного диатеза (И. П. Лернер, Я. М. Брусилловский, 1963) и др. Аллергический и экссудативный диатезы у детей часто предшествуют развитию в дальнейшем астматических бронхитов, бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Известно, что поллинозы наблюдаются обычно лишь у небольшого числа детей (до 1%), имеющих наследственно обусловленную аллергическую конституцию.

Изучение наследственной отягощенности при аллергических болезнях (бронхиальная астма, поллинозы, детская экзема и др.) показало, что до 50% больных имеют в ряде поколений родственников, страдающих различными аллергическими заболеваниями (П. К. Булатов, 1964). В нашей лаборатории В. Б. Акуцц при обследовании 104 больных аллергией к домашней пыли в 51,8% случаев обнаружил наследственную отягощенность.

Установлено также, что имеется три группы наследственной предрасположенности к аллергии. Первая — когда по наследству передается только склонность к заболеваниям, вызванным небактериальными аллергенами; во второй группе наблюдается предрасположенность к заболеваниям, обусловленным бактериальной аллергией, а в третьей — к болезням, вызываемым как небактериальными, так и бактериальными аллергенами.

Следует подчеркнуть, что наследуется не аллергическое заболевание, обнаруживаемое как таковое у пробанда¹. Наследуется только предрасположение к самым различным аллергическим заболеваниям, и если у обследуемого больного имеется, например, крапивница, то у его родственников различных поколений аллергия может выражаться и в форме бронхиальной астмы, мигрени, отека Квинке, аллергического ринита и т. д.

Д. А. Сибре и Г. А. Брежинский (1972) при обследовании 567 больных инфекционной бронхиальной астмой наблюдали в 48% случаев наследственную отягощенность. Соответственно у родственников 400 здоровых людей заболевание бронхиальной астмой в родословной было в 8,25% случаев. Среди больных инфекционной бронхиальной астмой 67,9% составляли женщины и 32,1% — мужчины. 64,8% мужчин с положительной наследственностью были в возрасте до 30 лет, у женщин влияние возрастного фактора было менее выражено (38,7 и 30,58% соответственно).

По вопросу о типе наследования аллергических болезней существуют различные гипотезы. Н. Н. Малкова (1936), С. Ю. Качанов с соавт. (1971) считают, что аллергические болезни передаются по доминантному типу с

¹ Пробанд (от лат. probandus) — лицо, поступившее на обследование.

неполной пенетрантностью¹. Другие авторы допускают, что предрасположенность к аллергии передается как аутосомно-рецессивный признак.

Недостатком всех указанных выше исследований по генетике аллергических реакций являлось недостаточное количество обследованных больных в популяциях. Многие работы были проведены на основании изучения больных по обращаемости, а не путем сплошного подворного обследования популяционных групп в обследуемых районах. Попытка провести подобное исследование была предпринята научно-исследовательской аллергологической лабораторией (НИАЛ) АМН СССР в Шилутском и Алитусском районах Литовской ССР. В Шилутском районе обследовано 20 796 человек (9885 мужчин и 10 911 женщин), в Алитусском районе — 15 503 человека (7460 мужчин и 8043 женщины).

В. К. Кучинскас (1974) провел статистический популяционно-генетический анализ 815 семей пробандов, больных аллергическими болезнями, среди которых главнейшими были бронхиальная астма, поллиноз, отек Квинке, крапивница, экзема, пищевая аллергия, аллергия к пасекомым, холодовая аллергия и др. (всего 14 форм). Учитывались семьи с разным количеством — от 0 до 6 — больных в семье. Семьи были разделены на две группы, из которых к первой группе (330 семей) были отнесены семьи, в которой пробанд был ребенок, ко второй группе (485 семей) — семьи, где пробанд был взрослый (нередко пожилой) человек. Установлено, что частота аллергических болезней среди близких родственников аллергических больных составляла 14%. Частота же этих болезней среди родственников здоровых пробандов (контрольная группа из 100 человек) составила только 4,54%. Это указывает на значение наследственности в возникновении аллергических болезней. Автор отмечает также, что количество семей с высокой частотой аллергических заболеваний превышало величину случайного распределения ($p < 0,01$), что также свидетельствует о роли наследственного фактора в возникновении аллергии. Важным является, отмечает автор, преобладание заболеваний аллергией у женщин по сравнению с мужчинами. Так, по данным Шилутского и Алитусского районов Литовской ССР, 3,09% обследованных женщин (18 981) страдали аллергическими болезнями, тогда как процент больных мужчин составил 1,84 от 17 315 обследованных. При попытке расчета типов наследования указанных выше аллергических заболеваний автор проверил на этом материале соответствие с теоретическими расчетами наследования по аутосомно-рецессивному и по аутосомно-доминантному типам. Результаты расчетов показали, что обе гипотезы не дают достоверных результатов, но наследование по рецессивному типу оказывается относительно более приемлемым типом наследования, чем таковое по типу доминантному. Это указывает, с точки зрения автора, на невозможность локализации генов — носителей предрасположения к аллергии в X хромосоме, так как в этом случае более высокая заболеваемость у женщин сопровождалась бы доминантным типом наследования.

Автор применил метод Фолконера для выражения коэффициента наследственной предрасположенности² к аллергии у родственников (мужчин и женщин) пробанда мужского и женского пола и показал, что этот коэффициент колеблется от 60 до 40%. Полученные автором данные позволили

¹ Пенетрантность — частота или вероятность внешнего проявления действия гена, т. е. появления признака (заболевания).

² Предрасположенность = $\frac{\sigma \text{ наследственно отягощенная}}{\sigma \text{ всей популяции}}$ · 100, где σ — среднее квадратическое отклонение.

ему согласиться с предположением о многогенном (мультифакторном) типе наследования аллергической предрасположенности у людей. Проявления заболевания обусловлены, по его мнению, не столько наследственностью, сколько влиянием внешней среды в форме воздействия аллергенов.

Ю. П. Ксенофонтов (1970, 1972) изучил некоторые генетические маркеры крови у 202 эстонцев, больных бронхиальной астмой. У названных больных чаще, чем в эстонской популяции, встречались гаптоглобины (Hr) крови типа 2—2, группы MN и NN системы MN и группа 0 (I) системы

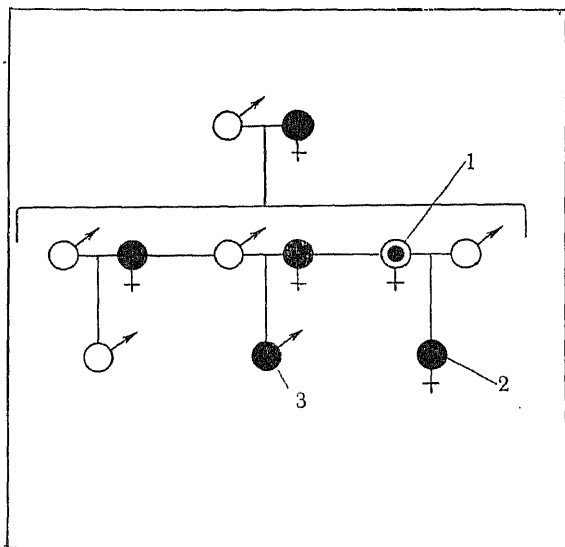


Рис. 4. Генеалогическая схема большой А.

1 — пробанд. Родственники: 2 — женщины; 3 — мужчины. Черные кружки — больные.

ABO: фенотип крови MN—NN (Hr 2—2) обнаружен у 44,1% обследованных больных при 23% в популяции, группа крови 0 (I) — у 44,2% при 33,4% в норме. Сдвиги в распределении групп крови статистически достоверны.

Генетические маркеры крови изучены также у 155 здоровых лиц, подвергшихся профилактической прививке против тифо-паратифозных инфекций. Наиболее сильные изменения протейнограмм в первые дни после прививки — за счет увеличения глобулинов — наблюдались у лиц с Hr 2—2 [при наличии групп крови MN и NN, а также группы 0 (I) эти сдвиги усиливались]. Через месяц после прививки наиболее высокий титр антител к брюшнотифозной палочке наблюдался в группе лиц с Hr 2—2. Обнаруженные сдвиги статистически достоверны.

Автор считает, что сила иммунного ответа организма человека ассоциирует с генетическими маркерами крови системы Hr, а также MN и ABO и что у лиц с более сильным иммунным ответом чаще возникают аллергические заболевания.

В настоящее время установлено (Levine, 1974), что генетический контроль обеспечивает выработку IgE как у мышей, так и у человека. У мышей существуют линии, хорошо вырабатывающие этот глобулин (A/НI, СВА, СЗН, АКР), и линии, плохо или совсем его не вырабатывающие (С57В1/6, С57L, SWR и SIL). Для выработки глобулина Е у мышей необходимо (но не достаточно!) присутствие особого гена I_r^{-1} , locus кото-

¹ Individual reactivity.

рого примыкает к системе H-2. Ген Iг-1 создает готовность иммунной системы линии вырабатывать иммуноглобулин E на антигенное раздражение. Ген Iг-1 менделирует. Скрещивание мышей линий, имеющих этот ген, с мышами линий, его не имеющих, дает в первом поколении F₁ мышей, умеренно вырабатывающих глобулин E, что указывает на рецессивную форму наследования. Во втором поколении F₂ происходит расщепление, и половина или меньше мышей вырабатывают глобулин E, а другая половина или четверть мышей поколения F₂ оказывается неспособной вырабатывать глобулин E. Ген Iг-1 обнаружен и у человека. Установлено (Levine, 1972), что у человека ген Iг-1 сочетается с наличием различных вариантов H1-A антигенов (гаплотипов) тканевой несовместимости (H1-A1, H1-A8 и др.). Люди, имеющие Iг-1 антиген, в 77% случаев болеют поллинозом. Люди, не имеющие антигена Iг-1, относительно устойчивы к заболеванию поллинозом.

Наиболее раннее возникновение аллергии наблюдается у грудных детей по отношению к коровьему молоку, яичному белку, мучным, мясным и рыбным продуктам и т. д.

Аллергический ринит возникает на 8-й неделе жизни в легкой форме с эозинофилией и положительными кожными реакциями к аллергенам пыльцы растений. Клинически же заболевание усиливается к 6—18 мес жизни ребенка или к 2—3 годам. Установлено, что заболевание аллергическим ринитом наблюдается в теплое время года, в период цветения растений.

Инфекционная аллергия преимущественно к стрептококку группы A, а также к грибам и вирусам возникает первоначально в 2—3-летнем возрасте, после чего аллергические заболевания начинают проявляться клинически.

Влияние наследственного предрасположения на возникновение аллергических реакций наглядно демонстрируется на примере изучения аллергии у однояйцевых близнецов. Описаны (П. К. Булатов, 1964) многочисленные случаи совершенно тождественных проявлений аллергии у однояйцевых близнецов к одному и тому же набору аллергенов (бронхиальная астма, крапивница, отеки и т. д.).

Приводим генеалогические данные семей, в одной из которых у двух сестер — однояйцевых близнецов — имеется поллиноз, а многие из их родственников (дядя, двоюродные братья, сестры) страдают различными аллергическими заболеваниями — экссудативным диатезом, крапивницей, экземой и др.

Пробанд А. (см. рис. 4), врач, 36 лет. Страдает поллинозом в течение 19 лет.

Ее сестра (однойяйцевый близнец) тоже страдает поллинозом, старшая сестра — крапивницей. Брат здоров. Дочь пробанда страдает экссудативным диатезом.

У близнеца пробанда сын страдает крапивницей.

У старшей сестры сын здоров.

У брата пробанда сын и дочь здоровы.

Мать пробанда страдает поллинозом, отец здоров.

Две сестры матери пробанда (тетки пробанда) здоровы.

Брат матери пробанда (дядя пробанда) страдает бронхиальной астмой, у него 3 сына и 2 дочери (двоюродные братья и сестры пробанда со стороны матери) здоровы.

Второй брат матери пробанда (дядя пробанда) здоров.

Брат отца пробанда здоров, его сын (двоюродный брат пробанда по отцу) здоров.

Пробанд Д., инженер 52 лет, страдает поллинозом в течение 30 лет. Имеет 3 детей: сын страдает экземой, одна дочь — поллинозом, другая дочь здорова.

Сестра пробанда здорова. Мать и отец пробанда здоровы. Сестра матери и ее сын здоровы. У отца братьев и сестер нет.

У однояйцевых близнецов обнаруживаются тождественные титры реагенов и кожных реакций к аллергенам, вызывающим заболевание. По-видимому, наследственная обусловленность аллергических состояний представляет собой важный фактор формирования аллергической конституции.

При изучении возрастных особенностей аллергической реактивности (П. К. Булатов, 1964, и др.) можно отметить две волны возрастания аллергической заболеваемости. Первая волна соответствует самому раннему детству — до 4—5 лет. Она определяется наследственной предрасположенностью детей к аллергическим заболеваниям и проявляется по отношению к пищевым, бытовым и микробным аллергенам. Вторая волна соответствует началу периода половой зрелости и выражает собой завершение формирования аллергической конституции под влиянием фактора наследственности (генотип) и окружающей среды. Так, по данным Schwartz (1952) в период от 14 до 19 лет заболеваемость бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, крапивницей возрастает до 30 на 1000 человек, тогда как в возрасте от 5 до 14 лет эти заболевания составляют 7—15 на 1000 человек.

Среди факторов, влияющих на формирование аллергической конституции, особое значение приобретает в настоящее время широкое применение различного рода профилактических прививок (против оспы, дифтерии, микробов кишечной группы, коклюша, полиомиелита, энцефалитов, бешенства и др.). Многие прививочные материалы представляют собой аллергены и могут сенсибилизировать прививаемого. Состояние аллергической сенсибилизации, вызываемое прививками, может привести к весьма тяжелым осложнениям при повторных введениях в организм как прививочного материала, так и аллергенов другой природы (чужеродные и изосыворотки, антибиотики, различные лекарства и др.). В современной медицине известны многочисленные случаи резчайших осложнений, возникающих на фоне сенсибилизации организма прививочным материалом. Известны случаи смертельного анафилактического шока, тяжелых расстройств деятельности центральной и периферической нервной системы (параличи, парезы, вегетативные расстройства), острые расстройства функции сердечно-сосудистой системы (сосудистые кризы, приступы пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии и т. д.), развитие упорных экзем и других аллергических заболеваний. Весьма грозные аллергические осложнения вызывает также широкое применение в настоящее время антибиотиков. Надо всегда помнить, что, применяя антибиотики, мы одновременно сенсибилизируем организм ребенка и создаем у него в большей или меньшей степени состояние аллергии. Это состояние может проявиться как при повторном применении антибиотиков, так и при воздействии различных других аллергенов (прививки, различные лекарства, отдельные пищевые вещества, пыльца растений, патогенные микробы, вирусы, грибы). Увлечение применением антибиотиков у детей является также фактором формирования аллергической конституции, или аллергического диатеза.

Важнейшими изменениями, характеризующими состояние реактивности организма с аллергической конституцией, или аллергическим диатезом, являются изменения в тканях, вырабатывающих антитела, в тканях слизистых оболочек и нарушения со стороны вегетативной нервной системы и кровеносных капилляров.

Большой интерес поэтому представляет изучение генетического контроля состава и свойств гамма-глобулина сыворотки крови человека, которые, как известно, являются носителями свойств антител. Молекулы гамма-глобулинов состоят из двух типов полипептидных цепей, связанных

с помощью сульфидных и водородных мостиков. Тип I (L) называется легкой цепью (214 аминокислот) и имеет относительную молекулярную массу 20 000, тип II (H) называется тяжелой цепью (до 450 аминокислот), имеет относительную молекулярную массу 52 000. В каждой молекуле глобулина имеются по две легкие и по две тяжелые цепи.

Глобулины человека различаются между собой по антигенным свойствам. По этим свойствам глобулины крови человека (IgG, IgA) разделяются на субклассы. Например, в классе IgG различают 4 субкласса (IgG₁, IgG₂, IgG₃ (IgG₄)) (рис. 5), в IgA — два субкласса. Различие суб-

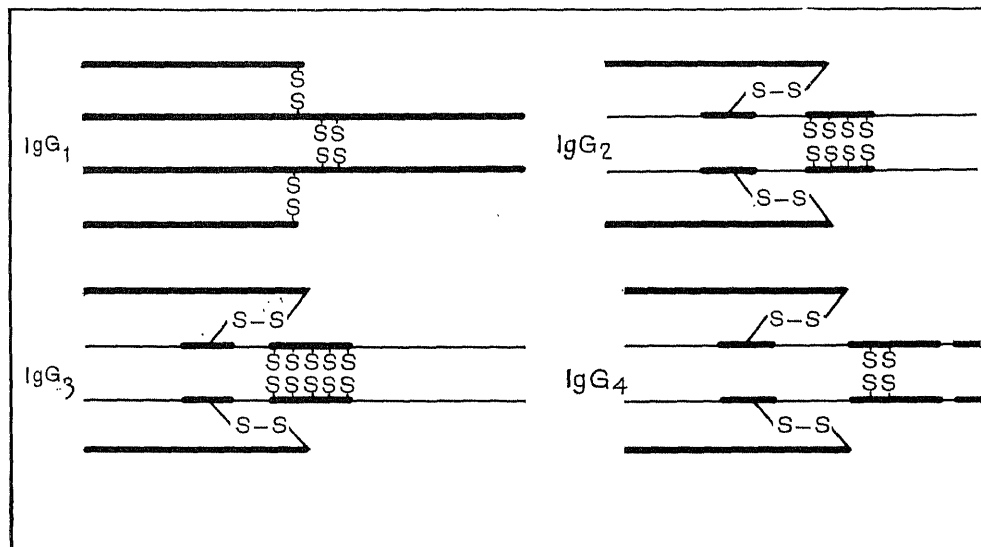


Рис. 5. Субклассы глобулинов (по Milstein, Pink, 1970).

классов глобулинов определяется различиями строения и свойств главным образом тяжелых цепей. Именно эти цепи определяют в глобулинах их важнейшие биологические свойства: связывание комплемента, реакции с рецепторами клеточных мембран, пассивную кожную анафилактику и др. Легкие цепи существуют в виде двух типов К и λ. В разных субклассах глобулинов изменяется соотношение типов легких цепей друг к другу (К/λ). Тяжелые цепи также бывают нескольких типов: γ, μ, α, δ, ε (схема 2).

Особое значение в молекуле иммуноглобулина или антитела имеет место для присоединения специфического антигена. Оно называется специфическим центром антитела и представляет собой зеркальное отображение строения детерминантной группы антигена. Это место организуется за счет пространственного расположения тяжелых цепей глобулина как «слепок» с детерминантных групп антигена и обозначается иногда как «антигенная впадина».

Антигенные различия отдельных классов глобулинов и их субклассов определяются строением и пространственным расположением легких и тяжелых полипептидных цепей, а также отдельных их химических детерминант, которые контролируются генетически.

Генетический контроль антигенных свойств глобулинов человека определяется двумя группами генов: более постоянной группой С-генов (constant) и более изменчивой группой V-генов (variable).

Синтез тяжелой или легкой полипептидной цепи в глобулине определяется генетически комбинированным действием С-тяжелой и V-тяжелой или С-легкой и V-легкой групп генов.

Генетический аппарат, определяющий свойства тяжелых и легких цепей полипептидов и соответственно классы, субклассы и типы глобулинов, получил специальное обозначение «генетического маркера». Для тяжелых цепей эти маркеры для класса IgG и IgA глобулинов обозначаются как локусы Gm или Am и для легких цепей как локус InV. В настоящее

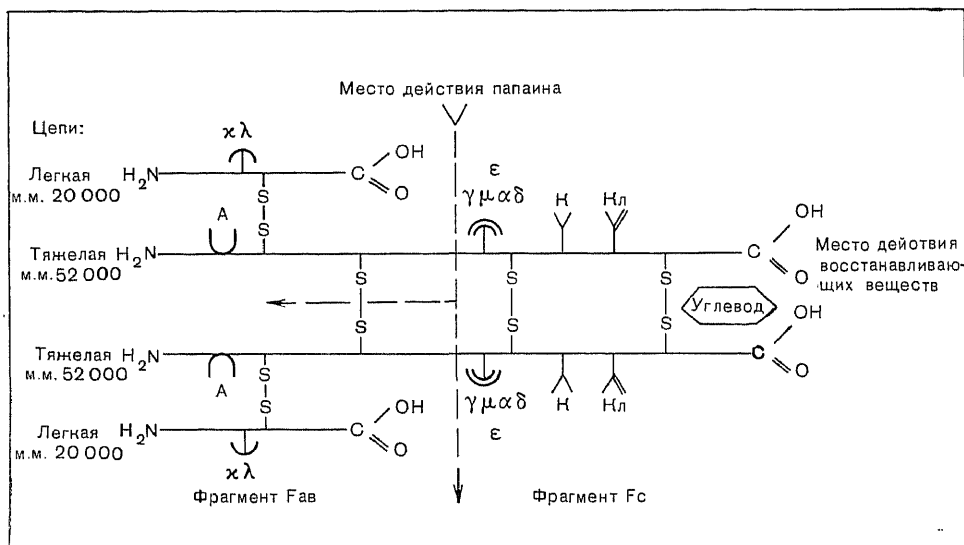


Схема 2
СТРОЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Примечание. χ , λ — легкие цепи; А — место на тяжелой пептидной цепи, определяющее антигенные свойства иммуноглобулинов; γ , μ , α , δ , ϵ — обозначения типов тяжелых цепей для разных видов иммуноглобулинов: γ — для иммуноглобулинов IgG, μ — для иммуноглобулина IgM, ϵ — для иммуноглобулина IgE, δ — для иммуноглобулина IgD, α — для иммуноглобулина IgA. К — место соединения тяжелой цепи с комплементом, Кл — место присоединения тяжелой цепи к клетке.

время они обозначаются также порядковыми номерами Gm₁, Gm₂, Gm₃ и т. д. Так, для субкласса глобулина IgG₁ генетическими маркерами будут Gm 1, 2, 3, 4, 7, 17, 18, 20, для IgG₃ маркерами будут Gm 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 21 и т. д.

Важным генетическим фактором характеристики классов и субклассов глобулинов явилось понятие «отсутствие маркера» (non-Gm₁, non-Gm₂ и т. д.). По существу каждый класс глобулинов характеризуется генетически не только наличием того или иного маркера Gm тяжелых цепей, но и отсутствием того или иного маркера этого типа. Для IgG поимаркером будет Gm 5, 24 и т. д.

Для субкласса IgG₁ отношение χ/λ легких полипептидных цепей, контролируемых генетически локусом InV, будет 2,41, для IgG₃ — 1,25, для IgG₂ — 1,1 и т. д.

Одной из важных причин аллергических осложнений при применении препаратов γ -глобулина являются различия в их составе (классы, субклассы) в каждом отдельном препарате и в крови реципиента. Эта «несовмес-

тимность» глобулинов может быть причиной анафилактических и других аллергических осложнений. Вопрос о стандартизации препаратов γ -глобулина с целью предупреждения возможных осложнений требует пристального внимания иммунологов и аллергологов.

Предполагают, что сущность нарушений генетического контроля синтеза γ -глобулинов при наследственной предрасположенности к аллергии заключается в изменении локусов Gm, приводящих к возникновению нового, отличного от нормальных типов H- и L-цепей молекулы γ -глобулина. Этот новый — III тип — полипептидной цепи L, по данным Stanworth (1963), сообщает молекуле глобулина качества реактива с его биспецифическими свойствами или создает возможность сродства реактива одновременно и к аллергену и к ткани чувствительного к данному аллергену организма человека.

Еще М. В. Чернорудский (1953) отмечал, что аллергическая конституция характеризуется мощным развитием элементов активной мезенхимы и лимфоидного аппарата, т. е. тех тканей, которые содержат и вырабатывают иммунологически компетентные клетки. В этом отношении аллергический диатез тесно смыкается с диатезом лимфатическим (П. К. Булатов, 1964). В функциональном отношении гипертрофия тканей, вырабатывающих антитела, характеризуется активацией их иммунологических ответов на самые разнообразные аллергены. При этом многие аллергены (пыльца растений и др.) оказываются у людей с аллергической конституцией во много раз более активными, чем у здоровых людей.

Некоторые виды породистых собак (доги и др.) обладают наследственно-конституциональной предрасположенностью к поллинозам и болеют ими с клиническими проявлениями, напоминающими таковые у человека.

Значение конституционального фактора в определении аллергических реакций выявляется при изучении фактора индивидуальности.

При экспериментальном изучении аллергических реакций у собак совместно с С. И. Вайсом обратили внимание на существенные индивидуальные колебания в реактивности на антиген у животных (28 собак массой 12—16 кг) одного и того же возраста при совершенно одинаковых условиях содержания. Эти индивидуальные особенности проявлялись как в сроках и темпах развития процесса сенсибилизации к чужеродному белку, так и в тяжести шоковой реакции. Индивидуальные различия наблюдались также в явлении специфической десенсибилизации (антианафилаксии), которая у одних животных наступала уже в результате одного или двукратного разрешающего введения антигена, а у других — лишь после многократных разрешающих инъекций и в поздние сроки сенсибилизации.

По степени аллергической реактивности мы разделили собак на 3 группы: реактивных, умеренно реактивных и малореактивных.

Собаки реактивного типа характеризуются ранним вовлечением в аллергический процесс и прочностью сенсибилизации. Десенсибилизация (антианафилаксия) наступает у этих животных лишь после многократных введений антигена и в поздние сроки сенсибилизации.

Животным малореактивного типа присущи позднее появление аллергического состояния и легко воспроизводимая десенсибилизация, которая может быть вызвана одной или несколькими инъекциями чужеродного белка.

Собаки умеренно реактивного типа занимают промежуточное положение между двумя крайними типами аллергической реактивности.

Вопрос о механизме влияния аллергической конституции на возникновение аллергических заболеваний получил новое освещение в свете иссле-

дования антигенных свойств эпителиальных клеток кожи и слизистых оболочек. Оказалось (Stanworth, 1963), что имеется сходство в химическом строении и иммунологических свойствах между гликопротеидами лошадиной перхоти и α -гликопротеидом сыворотки крови человека. Обнаружено также сходство углеводной части гликопротеидов пыльцы некоторых трав (timoфеевка) и гликопротеидов эпителия верхних дыхательных путей и сыворотки крови человека (Stanworth, 1963). Углеводный компонент, как известно, является антигенной детерминантой аллергенов пыльцы растений, лошадиной перхоти и многих других. Установлено, что длительное вдыхание перхоти, так же как и пыльцы растений, способно устранить состояние толерантности и вызвать развитие аллергии. У людей, предрасположенных к поллинозам, имеется наследственно обусловленное сходство в строении углеводного компонента гликопротеидов эпителия верхних дыхательных путей и гликопротеидов лошадиной перхоти или пыльцы растений. Различные неспецифические раздражения в течение индивидуальной жизни этих людей (инфекции, воздействие холодного воздуха, невротические состояния, нарушения функции желез внутренней секреции) могут создавать условия для поступления гликопротеидов эпителиальных тканей в кровь и выработки аутоантител против них. Попадание аллергенов пыльцы растений или лошадиной перхоти на этом фоне является дополнительным иммунологическим раздражителем, сходным по своим антигенным свойствам (углеводный компонент), который усиливает начавшийся аутоиммунный процесс. В дальнейшем на этом фоне развивается поллиноз или аллергия к лошадиной перхоти. Одним из косвенных подтверждений этих взглядов является хорошо установленный факт наличия у астматика положительных кожных проб и других иммунологических тестов с мукополисахаридом собственной мокроты (Bukantz, Berns, 1958). Известно, что мокрота является продуктом слизистых клеток эпителия верхних дыхательных путей.

Другим вариантом этих же представлений является предположение (Augurstin, 1962) о том, что пыльцевой аллерген образует комплекс с мукополисахаридами эпителия верхних дыхательных путей. Комплекс вызывает образование реагинов и иммунологический конфликт, лежащий в основе поллинозов.

В заключение необходимо отметить, что вопрос о механизме влияния аллергической конституции на развитие аллергических заболеваний еще далек от своего разрешения и требует новых систематических исследований.

Аллергенами называют вещества антигенной или псеантгенной (органической или неорганической) природы, способные вызвать состояние аллергии. Источниками аллергенов органической природы могут быть живые существа, начиная с вирусов и кончая высокоорганизованными растениями и животными.

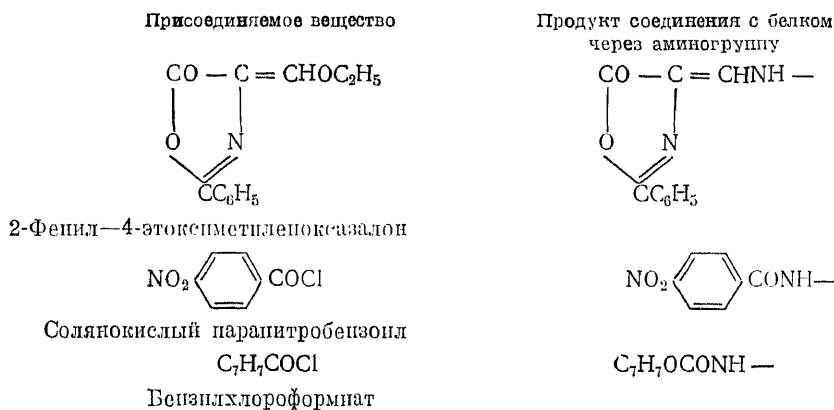
Аллергенами могут быть как простые вещества в виде отдельных химических элементов (йод, бром, хром, никель, кобальт, платина), так и сложные белковые (кристаллические белки) или белково-полисахаридные и белково-липидные комплексы (сывороточные, тканевые, бактериальные, грибковые) или любые другие соединенные с белками вещества. Аллергенами могут быть также сложные соединения небелковой природы. К таковым относят многие полисахариды, соединения полисахаридов с липоидами или с другими веществами (аллергены домашней пыли, бактериальные аллергены). Большую группу веществ представляют собой различные красящие вещества, многие соединения, применяемые в медицине с лечебными целями (лекарства, в особенности антибиотики), различные профессиональные или промышленные аллергены.

Относительно простые низкомолекулярные химические соединения приобретают аллергенные свойства после присоединения к сывороточным или тканевым белкам организма человека и животных.

В экспериментальных условиях аллергены можно получить путем искусственного присоединения различных химических веществ к белкам. Landsteiner и Jacobs (1936) показали, что хлор- и нитропроизводные бензола, легко соединяясь с белками, вызывают аллергию замедленного типа у морских свинок. В качестве прототипа (стандарта) для оценки реакции этих соединений с белками тканей они избрали реакцию указанных выше производных бензола с анилином как соединением, содержащим группу NH_2 . Было показано, что только те галоидо- или нитропроизводные бензола обладают сенсibilизирующими свойствами, у которых наблюдается достаточно высокая константа реакции с анилином. Животные, сенсibilизированные к этим химическим соединениям, реагировали анафилактической только с теми из них, которые оказывались способными соединяться с анилином.

Davies (1958) приводит примеры присоединения некоторых простых химических веществ с белками через аминогруппу (с. 38).

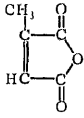
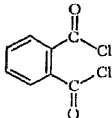
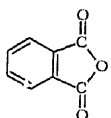
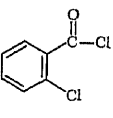
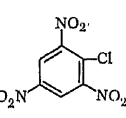
Продукты соединения указанных выше, а также других многочисленных химических соединений с белками вызывают, кроме контактного дерматита (аллергия замедленного типа), образование антител. Реакция этих



антител возможна, однако, только с комплексами простых химических соединений с белками. Обнаружить антитела с помощью одного гаптена (простого химического соединения, участвовавшего в образовании данных антител) не удается.

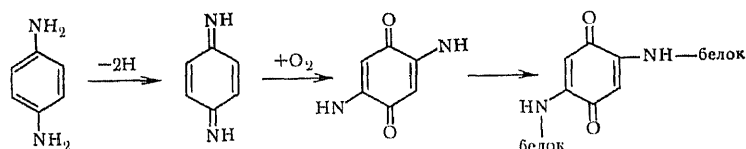
При нанесении аллергена со свойствами гаптена на кожу морской свинки, sensibilizированной к какому-либо простому химическому соединению, например к фталилхлориду, удается получать перекрестные кожные реакции замедленного типа к родственным, а иногда и отдаленным по структуре химическим соединениям. Удается получить, например, у морских свинок, sensibilizированных цитракониевым ангидридом, положительные кожные реакции на фталилхлорид или фталевый ангидрид. Результаты изучения подобных перекрестных реакций представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3
Результаты изучения перекрестных реакций

Испытуемое вещество	Сенсибилизирующее вещество				
	цитракониевый ангидрид	фталилхлорид	фталевый ангидрид	О-хлорбензоил-хлорид	пикрилхлорид
					
Цитракониевый ангидрид	+++	+	+	0	0
Фталилхлорид	+	+++	+++	±	0
Фталевый ангидрид	++	+++	+++	(±)*	0
О-хлорбензоил-хлорид	0	++*	0	+++	0
Пикрилхлорид	0	++	0	(+)*	+++

П р и м е ч а н и е. Скобки — реакции получались только у отдельных животных, звездочки — реакции не удавалось переносить с помощью сыворотки sensibilizированных животных. 0 — реакция отсутствует, ± реакция очень слабая, + реакция слабая, ++ реакция выраженная, +++ реакция резко выраженная.

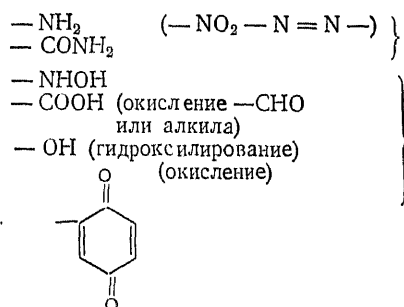
Мауег (1954) показал, что сенсibiliзирующее действие химических соединений может реализоваться не непосредственно вводимыми веществами, а продуктами их превращений в организме. На основании изучения перекрестных аллергических реакций кожи Мауег полагает, что аллергические реакции, вызываемые парафенилендиамином, парааминобензойной кислотой и сульфаниламидами, обусловлены не этими веществами как таковыми, а продуктами их окисления в организме в парабензохинон или иминохинон, которые после соединения с белками вызывают образование соответствующих аллергенов. Пути превращения указанных выше веществ в хинон и иминохинон представлены Мауег в виде следующей схемы.



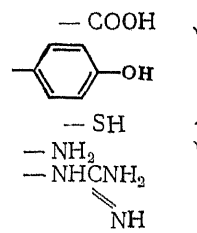
Davies считает вероятным, что сенсibiliзация простыми химическими соединениями происходит путем присоединения этих веществ к белкам тканей через амино-, нитро-, диазо- или через CONH₂-карбаминую связь. Реагирующими группами белков соответственно являются карбоксильные, фенольные или сульфгидрильные группы.

По мнению Eisen с соавт. (1953), 2-4-динитрохлорбензол, динитрофторбензол и динитробромбензол присоединяются к белкам кожи через лизин; 2-4-динитрофенилтиоцианат и 2-4-динитробензолсульфанилхлорид — через цистеин или цистин. Eisen следующим образом представил соотношение возможных реагирующих химических групп у простых аллергенов с белками тканей.

Реагирующие химические группы
аллергена



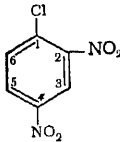
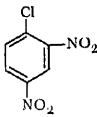
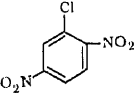
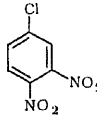
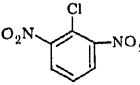
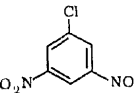

Активные радикалы в белке,
реагирующие с аллергенами



Аллергенная активность простых химических соединений существенно меняется в зависимости от пространственного расположения отдельных элементов химических групп или соединений. Например, от перестановки положения атома хлора и нитрогрупп в молекуле динитрохлорбензола аллергенная активность его может меняться от 85 до 23% по сравнению с таковой, принятой для вещества-сенсibiliзатора (табл. 4).

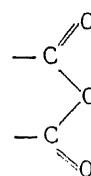
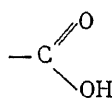
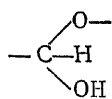
Т а б л и ц а 4

Положительные кожные реакции у больных, сенсibilизированных к 2-4-динитрохлорбензолу в процентах

2-4-Динитрохлорбензол	Положение нитрогруппы в молекуле динитрохлорбензола	Процент положительных реакций
	 2-4-Динитрохлорбензол	85
	 2-5-Динитрохлорбензол	69
	 3-4-Динитрохлорбензол	77
	 2-6-Динитрохлорбензол	38
	 3-5-Динитрохлорбензол	23
	 2-3-Динитрохлорбензол	38

Активность отдельных углеводородных радикалов по присоединению к аминогруппе белков убывает в следующем порядке:

Спиртовая < Альдегидная < Кислотная < Ангидрид кислоты



Вопрос о том, с белками каких клеток, тканей или органов соединяются аллергены сравнительно «простого» химического строения, не является решенным. Неясна также пока и природа этих белков. Возможно, в разных тканях эту роль выполняют различные виды белков. Вероятно, что такими белками являются белки тканей кожи, лейкоцитов, эритроцитов, кровяных пластинок. Соединения пикрилхлорида с белками (глобулином) сыворотки крови не вызывали контактного дерматита при нанесении на кожу морской свинки или кролика, но стимулировали образование антител в жидких тканевых средах.

По данным Eisen и соавт., в месте воздействия химически простого аллергена на кожу скапливаются гистиоциты («блуждающие клетки») и лимфоциты, с которыми, возможно, реагируют эти аллергены. Функцию носителя аллергена может выполнять и проколлаген в очагах гранулематозной ткани при туберкулезе и других инфекциях. Возможно, что с образованием проколлагена в подобных очагах связана потенцирующая роль «проводников» в процессе сенсибилизации.

Установлено, что далеко не каждое соединение простого химического вещества с белком вызывает образование комплекса, обладающего антигенными свойствами. Многие вещества (сульфаниламиды, пенициллин и др.) соединяются с альбумином сыворотки крови, но продукты этих соединений не вызывают образования антител и аллергии. Вместе с тем известны соединения, например арсфенамины (старый сальварсан), которые вызывают образование антител и сенсибилизацию человека и морской свинки. По мнению Chase, только те комплексы антигенны, которые имеют изоэлектрическую точку, отличную от нативного протеина. В случаях тромбоцитопенической пурпуры, вызываемой сердоидом, хишном, хинидином или антазолином, возникают весьма непрочные, лабильные соединения этих веществ с тромбоцитами. От комплекса аллерген—антигено легко отделяется путем диализа.

Высказываются сомнения, что подобные комплексы могут быть единственными агентами, ответственными за развитие аллергии к простым химическим соединениям.

Halpern (1958) наблюдал случаи аллергии к амидопирину, при которых соединение с антигеном (преципитация) и кожная аллергическая реакция вызывались не комплексом аллергена с белком, а самим амидопирином. Однако Chase и другие иммунологи полагают, что в данном случае не исключено образование комплексного антигена в течение нескольких минут после введения простого аллергена в кожу или в среду реагирования с соответствующим белком. Возможны аллергические реакции с простыми аллергенами без комплекса с белком, например с амидопирином, бромсульфатфталейном (тетрабромфенол фталейнсульфатнатрия).

Аллергенными свойствами обладает и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Эти свойства ДНК исследовали в связи с изучением патогенеза коллагенозов и специально системной красной волчанки (СКВ), которую отдельные авторы рассматривают как состояние аллергии к ДНК (А. М. Поверенный, 1959; А. М. Поверенный, М. И. Леви, 1964; Levinhe, 1960, 1962, и др.). Показано, что при СКВ в крови больных имеются антитела против ДНК, полученной из разных источников, в частности из микроорганизмов (синегнойная палочка, пиогенный микрোকкок и др.).

Применив реакцию пассивной гемагглютинации для обнаружения антител к ДНК, А. М. Поверенный и соавт. установили, что антитела к ДНК присутствуют не только в сыворотках больных СКВ, но и у страдающих другими заболеваниями, а в ряде случаев и у практически здоровых.

Анализ структур ДНК, с которыми способны реагировать антитела, позволил отнести все обнаруженные антитела к 4 типам. Антитела 1-го типа реагировали с одотяжевыми молекулами ДНК, полностью лишенными спирализованных участков; антитела 2-го типа вступали в реакцию не только с деспирализованными структурами, но и молекулами, содержащими спирализованные участки, а антитела 3-го типа взаимодействовали также и с неизменными молекулами. Наконец, антитела 4-го типа реагировали только с нативными молекулами ДНК.

У людей пожилого возраста чаще встречаются антитела 2-го типа. Антитела 3-го и 4-го типов обнаружены только у больных СКВ. Эти дан-

ные позволили предположить, что появление разных типов антител к ДНК является проявлением различных стадий аутоиммунного процесса.

На ранних этапах появляются антитела к деспирализованным участкам, а затем и к сохранившим спирализованные структуры молекулам ДНК. Важно отметить, что антитела к нативной ДНК (3-й и 4-й типы), обнаруживаемые у больных СКВ, никогда не удается индуцировать в эксперименте. Их появление, несомненно, является показателем глубоких нарушений в системе иммунологического распознавания, вероятно, имеющих важное значение в патогенезе СКВ.

Н. М. Сидорова (1975) исследовала у больных ревматизмом наличие антител к ДНК и с помощью метода ингибирования миграции лейкоцитов — явления замедленной аллергии к ДНК. Проявление аллергии замедленного типа удавалось обнаружить в тех случаях, когда гуморальные антитела еще не определялись.

Существенный интерес представляет вопрос об участии антител к ДНК в патогенезе СКВ и других аутоиммунных заболеваний. Не вызывает сомнений, что комплексы антител и ДНК, накапливающиеся в почках, могут быть причиной волчаночного нефрита.

Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что антитела к ДНК в определенных случаях могут оказывать воздействие и на некоторые популяции быстроделющихся клеток, например стволовых клеток кроветворения (В. К. Подгородниченко и др., 1974). Возможно, что в результате этого возникают некоторые нарушения системы кроветворения, наблюдаемые у больных СКВ.

В настоящее время внимание исследователей привлекает изучение аллергенных свойств здоровых и поврежденных тканей. Такими свойствами, например, обладают ткань почек при нефрозонофрите, ткань печени при гепатите и т. д. Аллергенами также являются продукты соединения животных тканей с бактериальными антигенами, токсинами или различными компонентами бактериальной клетки. Эти аллергены называют эндоаллергенами или аутоаллергенами, хотя это название неточно, так как истинными аутоаллергенами являются только немногие ткани человека и животных (хрустальк, нервная ткань — миелин, ткани щитовидной железы, яичек и др.).

Аутоаллергены обнаружены также при ожогах (Н. А. Федоров и др., 1959), они появляются в ткани при амилоидной дистрофии, при опухолевом процессе. Они вызывают образование аутоантител, последующее соединение которых в организме с аутоантигенами (аутоаллергенами) вызывает разнообразные нарушения в органах и тканях, называемые болезнями от повреждающего действия антител. К подобному роду заболеваний относят некоторые формы гломерулонефрита (Е. М. Тареев, 1963), коллагенозы (А. И. Струков, 1963), аллергический энцефалит (Waksman, 1959), аутоаллергический увеит, аллергический нефрит (Waksman, Adams, 1961), симпатическую офтальмию. Описаны также аутоаллергический асперматогенез и другие аутоаллергические болезни.

Специальное изучение этого вопроса показало, что в большинстве случаев возникновения эндоаллергенов в организме последние представляют собой продукты воздействия на ткань различных повреждающих агентов внешней среды, среди которых большое место занимают микробные и вирусные экзоаллергены.

Эндоаллергены составляют в какой-то мере промежуточное звено патогенного действия экзоаллергена. По существу вся литература об ауто- или эндоаллергических реакциях показывает, что эти реакции не представляют собой патологических процессов *suí generis*, а выражают промежуточное

звено патогенного действия того или иного экзоантигена или экзоаллергена.

Сближение эндо- и экзоаллергических реакций обнаруживается в настоящее время и при изучении иммунных и аллергических антител. Еще Schmidt (1964) высказал предположение, что при сывороточной болезни образуются антитела не только к лошадиной сыворотке, но и к продуктам ее реакции с белками крови больного человека, а возможно, и с его тканями. Этот антиген Schmidt назвал антигеном сывороточной болезни. При лекарственной аллергии экзоаллерген пенициллин соединяется в организме с альбумином сыворотки крови и образует эндоаллерген, по отношению к которому уже обнаруживаются клеточные и гуморальные антитела.

А. А. Польнер (1965) в нашей лаборатории показал, что иммунизация кроликов таким типичным экзоаллергеном, как пыльца травы тимофесвки (*Phleum pratense*) или ежи сборной (*Dactylis glomerata*), вызывает сначала появление антител IgG (первого порядка) против антигенов этих видов пыльцы. Образуются антитела типа преципитинов, а затем в ходе иммунизации появляются антитела второго порядка по отношению к иммунному комплексу экзоаллерген-антитело, образованному раньше (первого порядка).

Соединение экзоаллергена с антителом создает уже вторичный аллерген — эндоаллерген, вызывающий против себя образование соответствующих антител.

Высказывается предположение, что между гликопротеидами слизистой оболочки верхних дыхательных путей и гликопротеидами пыльцы растений имеется антигенное родство. Находили антигенное родство между гликопротеидами слизистых оболочек дыхательных путей и гликопротеидами других экзоаллергенов, вызывающих бронхиальную астму (некоторые эндермальные аллергены и др.). Известный факт появления кожных положительных реакций к собственной мокроте у больных бронхиальной астмой является косвенным подтверждением этих данных.

Изложенные факты и соображения могут, нам кажется, послужить материалом для изучения новых путей тесной связи между экзо- и эндоаллергическими реакциями. Они позволяют также считать, что понятие эндоаллергии является в значительной мере условным, а эндоаллергические реакции и патологический процесс можно рассматривать как определенные звенья в развитии заболеваний, вызванных агентами окружающей среды. Иными словами, между экзо- и эндоаллергическими реакциями не существует принципиального различия. В патогенезе патологических процессов, вызываемых экзоаллергенами или так называемыми эндо- и тем более аутоаллергенами, нельзя выявить каких-либо принципиальных различий.

Аллергенными свойствами обладают и бактериальные истинные токсины (И. Н. Моргунов, 1959; Cooke, 1940, и др.).

Огромное разнообразие аллергенов весьма затрудняет составление их рациональной классификации. Целесообразно разделить аллергены на экзогенные, попадающие в организм из внешней среды, и эндогенные, возникающие в самом организме (М. З. Сигнал, 1952; В. А. Парнес, 1957; Urbach, 1946, и др.).

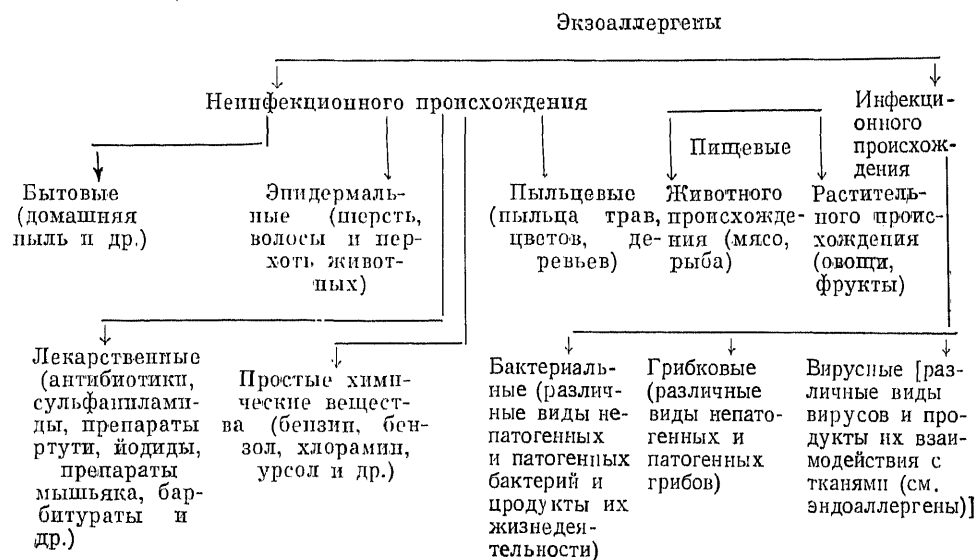
Экзогенные аллергены разделяются, по данным Kämmerer (1956), на следующие группы: 1) воздушные, вдыхаемые аллергены (пыль, пыльца и др.); 2) пищевые аллергены; 3) контактные аллергены, действующие на кожу и слизистые оболочки (красители, антибиотики); 4) инъекционные аллергены (сыворотки, сальварсан и др.); 5) инфекционные аллергены (бактерии, вирусы); 6) лекарственные аллергены (сульфаниламиды, амидопирин и др.).

Воздушные (пылевые) аллергены в свою очередь делятся на: 1) эпидермальные (перхоть, волосы, перья); 2) пыльцу растений; 3) части насекомых; 4) пудру, муку; 5) табак, табачный дым; 6) сено, некоторые сорта деревьев; 7) споры грибов, бактерии, дрожжи; 8) красители (парафенилендиамин и др.); 9) продукты перегонки угля (бензол, бензин, скипидар и др.).

А. Д. Адо и А. А. Польшер (1963) предложили следующую классификацию экзоаллергенов (схема 3).

Схема 3

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭКЗОАЛЛЕРГЕНОВ



Подробное изложение природы и свойств всех известных в настоящее время аллергенов даже только по признакам отдельных их групп не позволяют осуществить размеры данной книги. Поэтому здесь будут приведены описания только некоторых видов аллергенов и специально тех, которые были предметом нашего изучения.

ВИРУСЫ КАК АЛЛЕРГЕНЫ

В патогенезе многих вирусных заболеваний в настоящее время придают значение аллергическим реакциям. Например, в патогенезе кори, краснухи и ветряной оспы основным значение отводят сенсibilизации организма во время инкубационного периода. Механизм поражения тканей при коревой инфекции представляется в следующем виде: коревой вирус попадает в организм через органы дыхания и инфицирует клетки респираторной системы. Оттуда через лимфатические сосуды вирус попадает в регионарные лимфатические узлы, где интенсивно размножается, вызывая при этом лишь незначительный некроз клеток. Клинически эта фаза соответствует инкубационному периоду болезни. В организме в этот период происходит накопление клеточных и гуморальных антител. В конце инкубационного периода нарушается соотношение между размножением вируса, сенсibilизацией и продукцией

антител. Взаимодействие антител с инфекционным агентом (антигеном) сопровождается сильной воспалительной геморрагической реакцией в различных органах и тканях больного корью. Коревая сыпь, по мнению ряда авторов, также относится к разряду таких реакций. После исчезновения сыпи иногда появляются неспецифические параллергические реакции, которые могут держаться более недели.

Исследования Рарр (1959) показали, что при кори существенную роль играет аутоаллергический механизм. По ее данным, токсические явления, наблюдаемые при кори, — результат сложной аутоаллергической реакции, в которой участвуют аутоантитела второго и третьего порядка. Вирус кори, проникающий через слизистые оболочки в кровь, является лишь антигеном первого порядка, по отношению к которому организм вырабатывает антитела первого порядка, находящиеся в сыворотке в свободном состоянии. В результате интенсивного размножения вируса в лейкоцитах крови формируется антиген второго порядка, представляющий собой растворимое вещество (растворимый антиген), не связанное с элементарными телами вируса. Его можно обнаружить в сыворотке после начала болезни. Указанный выше антиген обладает выраженными аллергизирующими свойствами. Под влиянием этого антигена образуются антитела второго порядка, которые обуславливают гиперергию продромальной фазы. Реакция антител второго порядка с растворимым антигеном вызывает резкое увеличение проницаемости кровеносных капилляров, результатом чего является эмиграция большого числа лейкоцитов. Клинически это находит выражение в появлении экзантемы и гиперергических воспалительных реакций в различных органах и тканях больного корью. Взаимодействие антигена второго порядка с соответствующим антителом порождает антиген третьего порядка, который обладает свойствами токсина. Образующиеся в ответ на его появление антитела типа антитоксинов обнаруживаются в сыворотке выздоравливающего.

По мнению Вигнет (1955), патогенез краснухи и инфекционного мононуклеоза имеет очень много общего с патогенезом кори. Инфекционный мононуклеоз рассматривается как вирусное заболевание, при котором лимфатическая система реагирует как шоковый орган. При венерической лимфогранулеме воспаление паховых лимфатических узлов протекает по типу гиперергического воспаления (И. А. Горчаков, 1928; А. С. Майсюк, 1958, и др.). Заболевание сопровождается характерными аллергическими сдвигами в организме, проявляющимися в виде различных системных поражений. Так, А. С. Майсюк с соавт. неоднократно наблюдали поражения кожи аллергического характера, напоминающие многоформную экссудативную или узловатую эритему. К этой же категории поражений следует отнести описанные И. А. Горчаковым (1928) и Н. Д. Перкелем с соавт. (1937) поражения суставов, чаще крупных (тазобедренного, коленного, голеностопного), в форме острого полиартрита.

Описаны поражения глаз вирусной природы в виде аллергического кератоконъюнктивита и иридоциклита.

Feurter (1954) описал опоясывающий лишай (*Herpes zoster*) как воспалительное заболевание, вызванное проникновением в кровь вируса, который может поражать не только кожу и нервную систему, но и внутренние органы. Локальные процессы появляются в пораженных тканях в виде гиперергического капиллярита и артерита. Острый капиллярит характеризуется обильным распадом полиморфноядерных лейкоцитов и быстро происходящим ядерным распадом. Плевропульмональное воспаление, менинго-миеломенингит, нередко сопровождающие *Herpes zoster*, имеют гиперергическую основу.

Инфекция, вызванная вирусом *Herpes simplex*, также сопровождается изменением аллергической реактивности организма. Этим вирусом люди, как правило, инфицируются в детском возрасте, а затем становятся пожизненными его носителями. При определенных условиях (охлаждение, перегревание, алкоголь и т. д.) у них могут возникнуть рецидивы инфекции. Однако истинная причина реинфекций остается непонятной.

При гриппозной инфекции также обнаружены эндоаллергены. Под воздействием вируса гриппа респираторный эпителий претерпевает структурные изменения, резорбируется и становится эндоаллергеном (аутоантигеном), обуславливающим аутосенсibilизацию.

По мнению Vorlaender (1956), аналогичным образом гриппозный вирус воздействует на клетки крови.

Процессы аллергии имеют место также в патогенезе трахомы (М. С. Мерплинг, 1944). Автор считает, что аллергическое состояние организма является причиной значительно более тяжелого течения трахомы. Трахоматозный процесс с наличием изменений роговицы в комбинации с высокой степенью аллергии дает тяжелые формы паннуса, которые чаще всего наблюдаются в виде острого паннуса, при слабой степени аллергии — в виде тонкого паннуса.

Известен аллергический серозный глоссит у коров. Патологоанатомические исследования выявили картину типичного гиперергического воспаления. При введении вируса, выделенного из языка больных коров, здоровым животным у последних развивался типичный аллергический глоссит, сопровождающийся отеком языка и появлением специфических пузырьков. У 70% здоровых животных, которым внутривенно вводили сыворотку и кровь от больных коров, а затем в кожу или язык инъецировали вирусосодержащий материал, развивался феномен Артюса. У некоторых из них попутно возникали также другие явления: сильное беспокойство, одышка, судороги, высыпания на коже.

Аллергические свойства вирусов изучают также с помощью кожных аллергических проб. Кожные аллергические пробы описаны при многих вирусных заболеваниях: венерической лимфогранулеме, *Herpes simplex*, эпидемическом гепатите Боткина, эпидемическом паротите, клещевом энцефалите, остром энцефаломиелите, западном энцефаломиелите лошадей, пситтакозе, орнитозе, гриппе, желтой лихорадке, трахоме (табл. 5). Однако не для всех этих заболеваний кожные пробы являются специфическими. Специфичность их не установлена при эпидемическом гепатите, не получено данных о строгой специфичности реакции при гриппе.

Кожные аллергические реакции являются специфическими при *Herpes simplex*, эпидемическом паротите, пситтакозе, орнитозе, лихорадке Денге, остром энцефаломиелите лошадей, рассеянном склерозе у людей. При этих заболеваниях установлена связь между кожной реакцией и уровнем вируснейтрализующих антител.

Материалом для приготовления аллергенов, используемых при постановке кожных аллергических проб, служат ткани различных органов животных, инфицированных вирусами. Почти все вирусы хорошо культивируются в тканях развивающихся куриных эмбрионов; при этом в качестве аллергенов употребляют аллантоисную и амниотическую жидкости, хорионаллантоисную оболочку и желточный мешок. Для приготовления аллергенов следует использовать несколько штаммов вируса, так как разные штаммы одного вируса могут иметь антигенные различия. Перед использованием аллергенов для постановки кожных проб их проверяют в какой-либо серологической реакции, обычно в реакции связывания комплемента. Для постановки кожных проб следует употреблять лишь

Таблица 5

Таблица кожных аллергических проб при вирусных заболеваниях.

№ п/п	Вирусное заболевание	Материал, из которого готовится аллерген	Специфичность кожной реакции	Авторы и год
1	Обычный герпес (Herpes simplex)	Инфицированные герпесом хориоаллантоисные оболочки Аллантоисная жидкость инфицированных герпесом куриных эмбрионов Мозг белых мышей, инфицированных герпесом	Реакция специфична	Nagler, 1944; Bergerman et al., 1950 Rose, Molloy, 1947; Jawetz et al., 1951 А. К. Шубладзе, Хуан Чжи-Шан, 1959
2	Эпидемический паротит	Аллантоисная жидкость инфицированных вирусом паротита куриных эмбрионов	Реакция специфична	Choramis et al., 1953; Enders, 1945; Pearson, 1947
3	Острый энцефаломиелит и рассеянный склероз	Мозг инфицированных белых мышей или крыс	Реакция специфична	С. Я. Гайдамович, А. И. Львова, 1961; Г. Ф. Колесников, 1956; А. Г. Панов и С. Я. Гайдамович, 1953
4	Всперическая лимфограулема	Аллерген из гноя по Фрею (инактивированный) Суспензия из желточного мешка инфицированных куриных эмбрионов	Специфичность не установлена	Frei, 1925; И. Д. Перкель, Г. И. Боевская, Р. М. Ройтман, 1937 Beveridge, Burnet et al., 1940
5	Эпидемический гепатит Боткина	Хориоаллантоисные оболочки куриных эмбрионов, инфицированных вирусом гепатита Амниотическая жидкость инфицированных вирусом гепатита куриных эмбрионов Содержимое желудка и моча больных эпидемическим гепатитом	Специфичность не установлена	В. А. Апаньев, Е. Л. Назаретян и др., 1956; К. Ф. Владимирова, 1951
6	Грипп	Аллантоисная жидкость куриных эмбрионов, инфицированных вирусом гриппа Легкие мышей, инфицированных вирусом гриппа	Строгой специфичности не отмечено	А. А. Смородицев, 1955; Ф. П. Эпштейн и др., 1954

№ п/п	Вирусное заболевание	Материал, из которого готовится аллерген	Специфичность кожной реакции	Авторы и год
7	Западный энцефаломиелит лошадей	Аллантоисная или амниотическая жидкость куриных эмбрионов, инфицированных вирусом западного энцефаломиелита лошадей	Реакция специфична	Shinefield, 1955
8	Японский энцефалит	Мозг белых мышей, инфицированных вирусом японского энцефалита		Е. Н. Левкович, 1957; Sabin, Tigertt, 1956; Chang et al., 1954
9	Лихорадка Денге	Мозг инфицированных белых мышей	Реакция специфическая. Появляется начиная с 4-го дня заболевания	
10	Желтая лихорадка	Аллантоисная жидкость инфицированных куриных эмбрионов		А. Д. Адо, 1952; Berge, 1942; Ratner, Untrachts, 1952
11	Пситтакоз	Суспензия оболочек желточного мешка инфицированных куриных эмбрионов	Выраженная специфическая реакция, появляется через 10—14 дней от начала заболевания и остается положительной от 2—3 до 6 мес	И. Н. Терских и др., 1959; Kilham, Benedict, 1956
12	Трахома	Суспензия из желточного мешка инфицированных куриных эмбрионов Суспензия из конъюнктивального соскоба (аутовакцина)	Автор использовал вакцину с лечебной целью и получил хорошие результаты	Collier, 1961

те аллергены, которые вызывают специфическую задержку гемолиза в присутствии соответствующих антисывороток.

Остановимся на особенностях кожных аллергических проб при ряде вирусных инфекций.

Sabasso и Hoagland (1953), изучавшие кожные аллергические реакции при паротите, показали, что у людей, перенесших указанное заболевание, в течение длительного времени сохраняются положительные кожные аллергические пробы, характер которых не отражает состояния иммунитета. У лиц, никогда не болевших паротитом, кожные реакции, как правило, отрицательны. Люди, давно перенесшие заболевание, также могут реагировать негативно на внутрикожное введение возбудителя. Однако отрицательная кожная проба снова может стать положительной, если данный человек контактирует с больным паротитом (врачи, ухаживающий пер-

сожал). Следовательно, кожная чувствительность не соответствует клиническому понятию иммунитета; у клинически иммунных часто наступают изменения кожной чувствительности при экзогенном воздействии антигена.

Хорошо выраженный иммунитет не исключает сильной местной реакции при локальном введении возбудителя в большом количестве. Можно думать, что при иммунитете происходит скрытое взаимодействие с вновь проникающими антигенами, что снова ведет к гиперергической кожной реакции. Аналогичные проявления кожной аллергии описаны Burnet (1945) при Herpes simplex. Выраженность кожной аллергии в большей степени зависит от возраста и резистентности обследуемого, от вирусоносительства.

Наличие положительных кожных аллергических реакций, как правило, связывают с инфекционной частицей самого вируса. Однако работами Jawetz, Coleman и соавт. (1951) показано, что кожная реакция у больных Herpes simplex часто отсутствует, если в качестве антигена использовать концентрированную, но отмытую водой взвесь вируса. В то же время выраженная местная реакция имеет место при введении аллантоисной жидкости инфицированных куриных эмбрионов, содержащей сравнительно мало вируса. Эти данные свидетельствуют о том, что материал, вызывающий кожную аллергическую реакцию, при Herpes simplex не является вирусной частицей. Авторы пришли к выводу, что кожная реакция при данном заболевании обусловлена «неосаждаемым» растворимым материалом, так называемым S(soluble)-антигеном. S-Антиген обнаружен у ряда вирусов (кори, фиксированного бешенства и др.).

Полагают, что S-антиген вируса Herpes simplex является продуктом взаимодействия вируса с клетками хозяина.

В 1958 г. А. Д. Адо и А. Х. Канчурин показали, что в результате размножения в нервной ткани фиксированного вируса бешенства, вирусов полиомиелита, клещевого энцефалита и Herpes simplex появляются новые антигенные продукты, отличающиеся иммунологически как от вирусов, так и от нервной ткани (А. Д. Адо, А. Х. Канчурин, 1959, 1963; А. Х. Канчурин, 1960, 1963; В. А. Скорик, 1960, 1962; А. Д. Адо, С. М. Титова, Е. Н. Левкович, 1962; К. А. Поздеев, 1963, и др.). Повышение анафилактических свойств нервной ткани при поражении ее пейровирусами происходит, по-видимому, главным образом за счет появления этих новых активных антигенных субстанций.

Эти продукты взаимодействия нейровирусов с нервной тканью чувствительных животных были названы нами (А. Д. Адо, А. Х. Канчурин) «промежуточными» антигенами. Очевидно, что «промежуточные» антигены нервных клеток, зараженных нейровирусами, представляют собой аллергены, образующиеся внутри клеток, т. е. аутоаллергены, или эндоаллергены.

Появление «промежуточных» антигенов при размножении в нервной ткани фиксированного вируса бешенства и вируса Herpes simplex было в дальнейшем установлено нами различными методами исследования. Сыворотки различных животных, иммунизированных гомо- или гетерологичной нервной тканью, инфицированной фиксированным вирусом бешенства или вирусом герпеса (вирус инактивировался фенолом или формалином), содержали несколько видов комплементсвязывающих антител. Наибольший титр комплементсвязывающих антител регистрировался с экстрактами из пораженной вирусом нервной ткани, которыми иммунизировали подопытных животных. При удалении из исследуемых сывороток антител к нормальной нервной ткани и к вирусу сыворотки, как правило, сохра-

няли комплементсвязывающую активность с препаратами из инфицированной вирусом мозговой ткани.

Подобные же результаты были получены и в отношении способности «промежуточных» антигенов вызывать при парентеральном введении их кроликам образование преципитирующих антител. В реакции двойной диффузии в геле по Оухтерлони кроличья антисыворотка к нервной ткани другого вида животного, инфицированной фиксированным вирусом бешенства, давала с этим же материалом несколько (до 4—5) полос преципитации. С препаратами из мозга контрольных здоровых животных получены одна—две линии преципитации. Вирус в исследуемых концентрациях с помощью реакции преципитации в геле не выявлялся. После удаления из сыворотки антител к нормальному мозгу сохранялась способность к реакции преципитации в геле с инфицированной вирусом фиксированного бешенства нервной тканью. Антисыворотки кроликов к гетерогенной не измененной нервной ткани такими свойствами не обладали.

Исследование свойств «промежуточных» антигенов показало, что появление их в нервной ткани связано с началом размножения соответствующего нейровируса. Однако характер их по мере нарастания титра вируса меняется. На ранних стадиях размножения нейровируса в нервной ткани «промежуточные» антигены обладали высокой специфичностью. Они строго специфичны как в условиях размножения различных нейровирусов в нервной ткани одного и того же вида животного, так и в условиях размножения одного и того же вируса в нервной ткани различных чувствительных животных (В. А. Скорик, 1961).

«Промежуточные» антигены выделяются из нуклеопротсидной фракции нервных клеток, пораженных различными нейровирусами.

В 1961 г. В. А. Скорик в нашей лаборатории показала появление новых «промежуточных» антигенов в ткани мозга белых мышей, инфицированных вирусом *Herpes simplex*. В 1964 г. Roane и Roizman подтвердили эти данные на модели культуры клеток Нр-2, инфицированных вирусом *Herpes simplex*.

А. Д. Адо и А. Х. Канчурину (1960) удалось показать в опытах на морских свинках и кроликах, что инфицирование фиксированным вирусом бешенства нервной ткани различных животных значительно усиливает её энцефалитогенную активность. Получение энцефалитогенных свойств нервной ткани при размножении в ней фиксированного вируса бешенства закономерно подтверждено в многочисленных сериях исследований при сенсibilизации экспериментальных животных соответствующим материалом в смеси с проводником Фрейнда.

Усиление энцефалитогенной активности нервной ткани при поражении ее фиксированным вирусом бешенства (вирус инактивировался) по сравнению с нормальной мозговой тканью было особенно демонстративным при использовании для сенсibilизации гомологичного мозга без применения проводника Фрейнда.

Нам удалось при этом выявить закономерные связи между частотой развития экспериментального аллергического энцефаломиелиита у морских свинок и кроликов и степенью сенсibilизации этих животных «промежуточным» антигеном.

Экспериментальный аллергический энцефаломиелиит значительно чаще возникал у тех животных, у которых зарегистрированы наиболее выраженные положительные кожные реакции замедленного типа или высокий уровень циркулирующих антител к «промежуточным» антигенам.

Полученные нами данные об образовании «промежуточных» антигенных субстанций в нервных клетках, инфицированных нейровирусами,

имеют, с нашей точки зрения, общее биологическое значение для понимания взаимоотношений вируса и клетки. Антигенные субстанции, аналогичные описанным нами «промежуточным антигенам», выявлены в настоящее время как в нормальных клетках (цитовидной железы, эритроцитах и др.), так и в опухолевых. В настоящее время эти аллергены называют еще «вирусиндуцированными», «ранними», «новыми», «растворимыми» и пр.

В США этим антигенам уделяется много внимания при изучении патогенеза опухолевого роста, вызываемого онкогенными вирусами. Новые антигены, отличные от инфицирующего вируса, в опухолевых клетках были обозначены как опухолевые Т-антигены. Наличие «промежуточных» антигенов в настоящее время точно установлено в ряде зарубежных лабораторий при изучении клеток, зараженных различными вирусами, как, например, вирусом полиомы, вирусом Роуса, аденовирусами, вирусами SW40, миелондной лейкемии Граффи у мышей и др. (Old, Boyse, 1965; Pasternak, 1966, и др.).

П. Н. Косяков с сотрудниками обнаружили новые антигены в эритроцитах, адсорбированных вирусом гриппа.

П. Н. Косяков и М. С. Бердинских (1967) показали образование новых вирусиндуцированных антигенов в клетках хорионаллантоисной мембраны цыпленка, инфицированной вирусом Сендай. Обнаруженные ими антигены отличались по антигенным свойствам как от вируса, так и от инфицированной хорионаллантоисной мембраны. Обнаруженные П. Н. Косяковым и М. С. Бердинских новые антигены иммунологически отличались также от антигенов хорионаллантоисной мембраны, инфицированной другими миксовирусами (вирус болезни Ньюкасла) и вирусами гриппа типов А, А2 или В.

Новые вирусиндуцированные антигены изучаются в настоящее время в плане раскрытия общих закономерностей взаимодействия вируса с инфицированной им клеткой, а также в связи с проблемой образования аутоантигенов. В феврале 1968 г. в США был проведен специальный симпозиум, посвященный вирусиндуцированным изменениям в клетках. В лаборатории Witebsky изучались вирусиндуцированные антигены в культуре клеток цитовидной железы обезьян *Macacus Rhesus*, инфицированных вирусом паротита. Высказаны взгляды на роль вирусиндуцированных антигенов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита. У человека этот вирус пайдеп в щитовидной железе; его обнаружение в клетках этой железы предшествует образованию аутоантител к тиреоглобулину (Witebsky, Baggot, Flanagan, 1967, и др.). В лаборатории Rose установлено, что инфицирование вирусом SW40 клеток человеческого эмбриона в культуре сопровождается изменением их антигенных свойств. В клетках обнаруживаются новые в антигенном отношении вещества.

Задача дальнейших исследований заключается во всестороннем изучении свойств антигенов клеток, инфицированных вирусами, и их значения в патологии.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Аллергенные свойства бактерий изучались уже в самых первых работах по анафилаксии и аллергии (А. К. Черноцкий, 1909; А. А. Богомолец, 1910; В. Н. Гос, 1911; В. В. Нефедов, 1913).

Развитие учения об аллергии в дальнейшем показало, что аллергенные свойства различных бактерий могут быть обнаружены в реакциях как немедленного, так и в особенности замедленного типа.

Среди аллергических реакций немедленного типа, вызываемых бактериями, кроме анафилактического шока особое внимание исследователей привлекала бронхиальная астма бактериальной этиологии.

М. Н. Штуцер (1923) выделил из мокроты больных бронхиальной астмой микроорганизмы 36 видов. Среди них чаще всего обнаруживались стрептококки и пневмококки, далее стафилококки, дифтерийные палочки, бациллы Фридлендера и другие микробы. М. Н. Штуцер полагал, что бацилла Фридлендера является специфическим возбудителем бронхиальной астмы. По данным П. К. Булатова (1964), в мокроте 122 больных бронхиальной астмой были обнаружены: стрептококк гемолитический — у 88% больных, стрептококк пегемолитический — у 30,6%, стрептококк зеленящий — у 56,4%, стафилококк золотистый — у 76,1%, стафилококк белый — у 17,9%, стафилококк лимонно-желтый — у 6,4%, пневмококк — у 10,3%, диплококк грамположительный — у 22,5%, кишечная палочка — у 43,5%, микрококк катаральный — у 16,7%, дрожжевые клетки — у 40% больных.

П. П. Сахаров с соавт. (1958) исследовали аллергены из культур гемолитического и зеленящего стрептококков, энтерококка, стафилококка, кишечной палочки, протей, листерелл и других микробов. Он наблюдал преобладание стрептококковой сенсибилизации при ревматизме (у 96% больных), хроническом тонзиллите, осложненном интоксикацией (у 92%), неосложненном хроническом тонзиллите (у 83%), а также при хроническом гнойном среднем отите (у 50—70%), хроническом синусите, инфекционном неспецифическом полиартрите, хронических колитах и энтероколитах, рецидивирующем рожистом воспалении (у 56%), хронически протекающем листереллезе (у 100%) и других заболеваниях. Интересно, что в случаях хронического гнойного среднего отита и хронического синусита с выраженной вторичной инфекцией повышенная кожно-аллергическая чувствительность к аллергену стрептококка обычно сочетается с повышенной чувствительностью к аллергенам стафилококка, кишечной палочки, протей и других микробов; это определяет возникновение сложного полиаллергического фона.

Вопрос о том, какие виды микробов обладают преимущественно аллергенными свойствами, изучается в настоящее время путем постановки кожных проб и других аллергических реакций с аллергенами, приготовленными из микробов, выделенных из мокроты больного. По нашим данным, наибольшим сенсибилизирующим действием обладают аллергены из малопатогенных сапрофитных видов микробов, выделенных у больных бронхиальной астмой. Среди них следует указать на такие виды, как стрептококк слюнный (*Str. salivarius*), стрептококк каловый (*Enterococcus*), нейссерия, стафилококк золотистый, стафилококк белый, палочка инфлюэнцы и др. Сходные данные получены при изучении микрофлоры мокроты, зева и бронхов у больных бронхиальной астмой в клиническом отделении НИИАЛ АМН СССР.

Следует подчеркнуть, что участие относительно мало патогенных видов микробов в качестве источников сенсибилизации при бронхиальной астме и, по-видимому, при других аллергических заболеваниях заставляет по-прежнему подойти к оценке значения так называемых сапрофитов как возможных возбудителей аллергических заболеваний. Однако слово «возбудитель» здесь применяется несколько в ином значении. Речь идет не о специфическом возбудителе аллергической болезни, например бронхиальной астмы, в таком смысле, в каком брюшнотифозная палочка является возбудителем брюшного тифа, а о том, что многие виды сапрофитных микробов, поселяясь в верхних и нижних дыхательных путях и не вызывая резкой реакции

со стороны средств гуморальной и клеточной защиты, длительно сохраняются в организме, вызывая его сенсибилизацию, на фоне которой и возникает бронхиальная астма как заболевание. У одного больного таким относительно случайным возбудителем окажется белый стрептококк, у другого — сарцина, у третьего — пегемолитический стрептококк и т. д.

Проверка сенсибилизирующей активности выделенных микробов, по нашим данным, показала, что наиболее часто повышенная чувствительность (по результатам кожных и провокационных тестов с аутовакцинами) была отмечена на препараты *Neisseria perflava*.

Наше исследование показывает, что вероятными свойствами микробов, определяющими их патогенность как микроба-возбудителя бронхиальной астмы, является наличие общих антигенных детерминант того или иного микроба с антигенами бронхолегочного аппарата, который микроб населяет. Эти свойства могут быть заданы у микроба еще до его попадания в организм. Возможно, что они приобретаются микробом в процессе его пребывания и размножения в бронхолегочном аппарате больного.

Так, исследуя сыворотку крови больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы, мы наблюдали перекрестные реакции связывания комплекса как с антигенами из микробов, выделенных из бронхолегочного аппарата больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой, так и с антигенами из стерильных тканей легкого плода. Исследование сывороток больных антигенами ткани легкого и указанными выше микробами (*Neisseria perflava*) свидетельствует о наличии общих антигенных детерминант тканей легкого и указанных выше микробов (А. Д. Адо, В. Н. Федосеева, 1970).

Использование микробных тел как аллергенов имеет место и при приготовлении туляриша (туляремийного аллергена) для постановки кожных проб. Туляриш представляет собой взвесь убитых туляремийных бактерий вакцинного штамма в изотоническом растворе хлорида натрия, содержащем 3% раствор глицерина.

Взвесь бактерий лепры вместе с суспензией тканей лепром человека в физиологическом растворе с фенолом представляет собой аллерген лепромин, применяемый для выявления состояния аллергии при проказе. Специфичность этой реакции, однако, незначительна, она часто получается положительной у здоровых людей.

Вопрос о том, какие части микробной клетки обладают аллергенными свойствами и каковы взаимоотношения бактериальных аллергенов с различными антигенами бактерий, выделяемых из них для диагностики или терапии инфекционного заболевания, до настоящего времени нельзя считать окончательно выясненным. Zinsser, Tamiya (1925), Parker (1923), Zinsser (1931), выделили из туберкулезной микобактерии нуклеопротеин, который вызывает образование видовоспецифических антител, не реагирующих с антителами против микробов другого вида. Типоспецифическими и анафилактикогенными свойствами этот нуклеопротеин не обладал. Другой антиген, выделенный Zinsser и названный им остаточным антигеном, обладал способностью вызывать аллергические реакции немедленного анафилактического типа. Он оказался полисахаридом. Heidelbergер и соавт. (1936) выделили из плевмококков также обладающий видовоспецифическими свойствами типоспецифический полисахарид со свойствами гаптена и способностью вызывать аллергические реакции у сенсибилизированных животных. Аналогичные свойства были найдены у полисахаридных фракций других видов микробов: стафилококков, стрептококков, энтерококков, кишечной, сенной и синегнойной палочек, *Haemophilus influenzae*, *Bact. aerogenes*, фридлендеровской бактерии и др. Авторы установили, что

у больных парасинууситами, артритами, карбункулезом полисахаридные фракции давали преимущественно положительные кожно-аллергические реакции раннего типа (т. е. через 20—30 мин), а нуклеопротеиновые — позднего типа (т. е. через 24—48 ч).

По данным М. Н. Смирновой (1964), термостабильная фракция аллергена стрептококка А не содержит ДНК и М-субстанцию, но содержит дезоксирибонуклеазу, стрептокиназу, фибринолизин, эритрогенный токсин. По данным иммуноэлектрофореза, аллерген стрептококка А состоит из 3—5 компонентов. Непрогретая фракция содержит больше стрептокиназы эритрогенного токсина и М-субстанции. Стрептококковый аллерген является не экстрацеллюлярным продуктом, а антигеном самой микробной клетки (Н. А. Бородин, М. Н. Смирнова, Н. К. Прицеп, 1966). Разделение стрептококкового аллергена методом хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе показало наличие в его составе 6 белковых фракций. При проведении элюции ступенчатой серией растворов 0,005 М фосфатного буфера с добавленным возрастающим количеством хлорида натрия удалось выделить фракцию, элюированную буферным раствором с 0,2 М хлорида натрия, которая вызывала более интенсивные кожно-аллергические реакции у кроликов, сенсибилизированных стрептококком, чем исходный полный аллерген. Данная фракция обладала также более выраженной способностью угнетения фагоцитарной активности лейкоцитов кроликов по сравнению с остальными элюированными субстанциями. Автор приходит к выводу, что выделенная активная фракция является основной аллергенной субстанцией стрептококкового аллергена.

Исследуя влияние стрептококкового аллергена на течение анафилактического шока, С. М. Мисервин и П. З. Протченко (1967) отметили, что введение морской свинкам в период сенсибилизации нормальной лошадиной сывороткой стрептококкового аллергена предотвращает смертельный анафилактический шок. Введение стрептококкового аллергена только перед разрешающей дозой сыворотки не влияет заметно на интенсивность шока. Авторы полагают, что стрептококковый аллерген облегчает течение анафилактического шока за счет угнетения выработки антител к анафилотоксину. С. М. Мисервин и Л. И. Ярошик (1963) отмечают влияние стрептококкового аллергена на активность ретикулоэндотелия. В ряде работ М. С. Захаровой с соавт. была подробно изучена антигенная структура коклюшного микроба. По данным авторов, разрушение микробных клеток ультразвуком уменьшает число антигенных фракций микробной взвеси. Ультразвуковой коклюшный сорбированный антиген не обладает аллергенными свойствами (М. С. Захарова, 1962; М. С. Захарова, Т. П. Егорова, 1963; М. С. Захарова, И. А. Лапаева, 1966).

В отношении аллергенных свойств различных антигенных фракций, выделенных из микобактерий туберкулеза, было показано, что ни одна из них (белковая, углеводная, липоидная, в виде фосфатидов или восков) не способна вызывать в организме состояние аллергии замедленного типа. Этот вид аллергии вызывается попаданием в организм только целых микобактерий туберкулеза, т. е. при естественной инфекции или искусственном заражении животных туберкулезом. Некоторые фракции, например, белковая, при введении в организм животного могут вызвать сенсибилизацию анафилактического типа. Протеины микобактерий туберкулеза, будучи введенными в кожу морской свинки или человека, зараженных туберкулезом, вызывают туберкулиновую реакцию и являются основным действующим началом туберкулина.

Разрешающее введение белковых или углеводных фракций микобактерий туберкулеза морской свинке, сенсибилизированной протеинами микро-

бактерии туберкулеза, вызывает острый или подострый (протрагированный) анафилактический шок. Липоиды (фосфатиды и воски) туберкулезной микобактерии способны вызывать образование туберкулоидной структуры (туберкулиновую реакцию) у морской свинки, инфицированной туберкулезом. Однако sensibilizировать животное и вызвать у него состояние аллергии замедленного или немедленного типа эти составные части микобактерии туберкулеза не в состоянии (Р. О. Драбкина, В. А. Равич-Щербо, 1960).

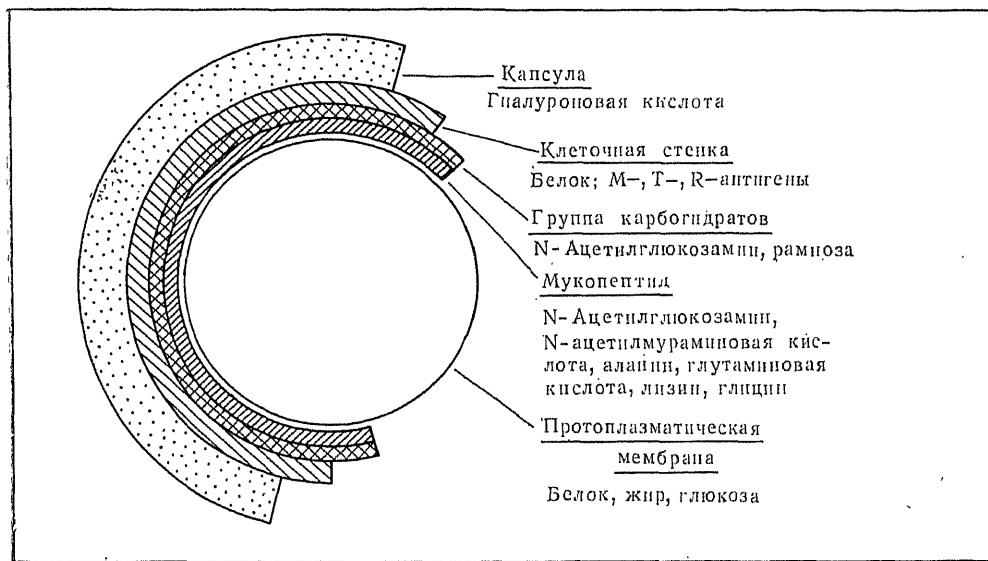


Рис. 6. Антигенная структура гемолитического стрептококка группы А (по Krause, 1963).

М. В. Рево (1940) подробно исследовал аллергенные свойства антигенов сибиреязвенной палочки. Наибольшими аллергенными свойствами обладала нуклеопротенидная фракция, которая sensibilizировала в его опытах морских свинок в дозе 1 мг. Разрешающее введение этой фракции вызывало у 66% животных подострый анафилактический шок. Полисахаридная фракция типа остаточного антигена Цицсера вовсе не оказывала sensibilizирующего влияния, а ввиду ее токсичности не могла быть проверена убедительно на разрешающие свойства. Капсульное вещество (Р-субстанция) обладало слабыми sensibilizирующими, но выраженными разрешающими свойствами. Это вещество вызывало анафилактический шок и при пассивной sensibilizации морских свинок. Липоидные фракции сибиреязвенных почек sensibilizирующими свойствами не обладали.

Антигенная структура гемолитического стрептококка группы А схематически представлена, по данным Krause (1963), на рис. 6. Наиболее поверхностную часть бактериальной клетки составляет капсула, состоящая из гиалуроновой кислоты. Далее следует клеточная стенка, состоящая из белков, в которых находятся белковые компоненты, обозначенные как М, Т и R.

Некоторые свойства белковых антигенов М, Т и R, выделенных из стрептококков группы А (Lancefield, Perlman, 1952), представлены в табл. 6.

Т а б л и ц а 6

Некоторые свойства белковых антигенов М, Т и R

Свойства антигенов стрептококка группы А (β-гемолитический)	Белковый антиген		
	М	Т	Р
Аллергенность	+	—	?
Свойства образуемых антител	Вызывает типоспецифическую защиту	Антитела не имеют значения	защитного
Типоспецифичность	+	—	—
Вирулентность штаммов микробов — источников антигенов	+	Не имеют отношения к вирулентности микроба	
Растворимость в спирте	+	—	?
Разрушение протеолитическими ферментами	Быстро разрушается	Устойчив	Разрушается только пепсином

Известно, что антиген М является весьма важным компонентом, определяющим антигенные свойства стрептококка. Этот антиген определяет вирулентность стрептококка, вероятно, путем подавления фагоцитоза. Сорок типов стрептококков группы А различаются по их антигенам М и Т. Вслед за белковыми антигенами располагается слой углеводов, состоящих из полисахаридных цепей N-ацетилглюкозамина (30%) и рамнозы (60%). Взаимное расположение этих веществ в полисахариде определяет антигенные отличия стрептококка группы А от других групп.

Еще более глубоко расположен слой мукопептидов, представляющих собой соединение N-ацетилглюкозамина, N-ацетилмураминовой кислоты, аланина, глутаминовой кислоты, лизина и глицина. Наиболее глубоко располагается мембрана, состоящая из белков, липидов и глюкозы.

Белковые антигены Т и R неаллергенны. Не обладает аллергенными свойствами стрептолизин О и S, а также стрептогиалуронидаза. Термостабильные белковые фракции токсина, выделяемые стрептококком в окружающую среду (токсин Дика), также не обладают аллергенными свойствами. Термолabileльная фракция токсина, представляющая продукты распада бактериальной клетки стрептококка и являющаяся нуклеопротеидом, способна сенсibilизировать животных и человека и рассматривается как аллерген стрептококка группы А (β-гемолитического). При введении в кожу она вызывает кожную аллергическую реакцию замедленного типа.

Из пневмококков выделены полисахаридный аллерген, вызывающий аллергические реакции немедленного типа, и нуклеопротеидный аллерген, вызывающий кожную аллергическую реакцию замедленного типа у сенсibilизированных животных и человека.

Стрептококковый аллерген выделяется из штаммов, активно продуцирующих фибринолизин или стрептокиназу. Методика выделения стрептококкового аллергена, принятая сейчас во многих лабораториях, представляет собой модификацию метода, разработанного Н. А. Вержиковским, О. М. Константиновой, А. И. Гороховниковой и Е. Э. Соловьевым (1936). Сущность ее заключается в том, что к фильтрату бульонной культуры стрептококка добавляют ледяную уксусную кислоту до pH 4,0—4,2. При этом появляется муть, которая выпадает в осадок. Фильтрат оставляют в холодильнике при температуре 4°C на сутки, центрифугируют в течение 10 мин при 3000 об/мин, затем осадок промывают физиологическим раствором pH 4,0—4,2 2—3 раза и растворяют в боратном буфере pH 8,0—8,2. На следующий день раствор фильтруют через фильтр Зейтца и прогрева-

ют при 100°C на водяной бане в течение 10 мин. Полученный материал проверяют на стерильность и титруют на больных для определения содержания кожных доз. В материале определяют также содержание азота по Кьельдалю. Одна кожная доза стрептококкового аллергена в объеме 0,1 мл должна в среднем содержать 60 PNU¹. Эта доза вызывает положительные кожные пробы у 70% больных с гнойными процессами в ЛОР-органах.

Аллергенность пептидных бактериальных токсинов (экзотоксинов) впервые отметил Roux (1893).

А. Г. Никонов (1939) наблюдал в процессе иммунизации лошадей культурами дизентерийной палочки и стрептококка общую аллергическую реакцию. И. Н. Моргунов (1942, 1943) воспроизвел аллергическую реакцию у морских свинок, сенсибилизируя их стафилококковым, столбнячным и другими анатоксинами. Автор пришел к заключению о наличии аллергических и анафилактогенных свойств у бактериальных токсинов.

Многие виды бактериальных аллергенов, применяемые в настоящее время для диагностики состояния аллергии при различных инфекционных заболеваниях, представляют собой белки, белковополисахаридные или нуклеотидополисахаридные, а также полисахаридлипоидные комплексы, выделенные различными методами из соответствующих бактерий. К таковым относятся антраксин, пестин, дизентерин и др. Антраксин, в частности, представляет собой белковонуклеосахаридный комплекс, находящийся в гидролизате вегетативных форм сибиреязвенных бацилл.

Пестин — белковополисахаридный комплекс, выделенный из чумных микробов вакцинного штамма. Аллерген вводят внутрикожно в дозе 0,1 мл.

Дизентерин представляет собой раствор белков дизентерийных бактерий Флекснера или Зонпе (колонии S-формы) после гидролиза бактериальных клеток в кислой среде при 120°C; применяется для постановки внутрикожной пробы в объеме 0,1 мл. Реакцию учитывают через 24—48 ч.

Ряд бактериальных аллергенов (бруцеллин, маллен) является фильтратом бульонных культур микробов или продуктом обработки этих фильтратов. Например, бруцеллин — это белок, содержащийся в фильтрате убитой бульонной культуры бруцелл из штаммов бычьего, овечьего и свиного типов стабильной S-формы. Бруцеллин изготавливают из штамма бруцелл, вирулентных для белых мышей и морских свинок (заражающая доза для овечьего типа не более 500 микробных клеток, а для бычьего и свиного — не более 1000 микробных клеток).

Аллерген вводят по Бюрне внутрикожно в дозе 0,1 мл. Реакцию учитывают через 6—8 ч после ее постановки, она сохраняется до 40—50 ч.

Маллен — аллерген палочки сапа, представляет собой фильтрат убитой нагреванием при 100°C четырехмесячной культуры палочки сапа Леффлера на мясопептонном бульоне с добавлением 4—5% раствора глицерина. Существует также препарат в виде порошка, который получают осаждением культуры палочки сапа на глицериновом бульоне абсолютным алкоголем. Внутрикожную аллергическую пробу ставят у животных (лошадей), вводя маллен в дозе 0,1 мл. Воспаление развивается в течение 24—30 ч и сохраняется до 2—3 дней. При постановке реакции у людей маллен разводят в 10 раз и ставят конъюнктивальную пробу.

Туберкулезные микобактерии содержат различные субстраты, обладающие аллергенными свойствами. Нуклеопротеидные и полисахаридные фракции были выделены из туберкулезных микобактерий еще Zinsser. Классический аллерген — старый туберкулин Коха — представляет собой водно-глицериновый экстракт из культур микобактерий туберкулеза. Су-

¹ PNU—Protein Nitrogen Unit = 10⁻⁸ белкового азота в 1 мл экстракта.

хой очищенный туберкулин, или ППД (PPD-purified protein derivate), является белковым препаратом туберкулезной микобактерии. Он свободен от чужеродных белков питательной среды и широко применяется в настоящее время в клинике.

Участие аллергического компонента в патогенезе дизентерии (А. Д. Адо, 1952; В. Л. Троицкий, 1952; Л. М. Ишимова, 1954), брюшного тифа (В. Т. Талалаев, 1936) и диспепсических явлений, вызванных кишечной палочкой, в настоящее время общепризнано. Нами и нашими сотрудниками (А. Д. Адо, 1952) было показано, что у животных (морских свинок, кроликов, собак), сенсибилизированных вакцинами брюшного тифа, дизентерии Флекснера или кишечной палочки, возникают аллергические реакции к антигенам этих микробов.

Известно, что антигенная структура микробов кишечного-тифозной группы включает многие антигены, различаемые главным образом серологически и только отчасти химически. Наиболее периферическая часть бактериальной клетки — жгутиковые антигены Н белковой природы — термостабильны и неустойчивы к действию алкоголя. С серологической точки зрения эти антигены встречаются у микробов кишечного-тифозной группы в виде менее специфического — группового — антигена Н и более специфического, отдельного для каждого штамма антигена Н. Аллергические свойства белка ресничек микробов кишечной группы — флагеллина — в настоящее время не изучены.

Соматический антиген О, имеющий у кишечной палочки около 140 различных вариантов, представляет собой полисахарид, содержащий галактозамин, маннозу, фукозу, рамнозу и различные 3,6-дидезоксигексозы (колпоза, абекоза, паратоза) в различных комбинациях. До 10 вариантов полисахаридов антигена О существует у брюшнотифозной палочки (антиген О попадает в состав полисахаридно-белковолипоидного комплекса, выделяемого из микробов кишечного-тифозной группы методами Фюрта—Ландштейнера, Буавена—Месробеану). В этот же комплекс попадает и антиген вирулентности (антиген Vi), который располагается относительно антигена О более периферически на бактериальной клетке и представляет собой также полисахарид. Он является полимером N-ацетил-D-галактозаминуроновой кислоты. Из дизентерийных палочек типа Флекснера или Зонпе по методу Буавена также выделяется полисахаридно-белковолипоидный комплекс, обладающий аллергенной активностью у животных, сенсибилизированных культурой этого микроба. Хорошо известно, что эти полисахаридно-белковолипоидные комплексы представляют собой также свойство эндотоксинов микробов кишечной группы. У кроликов, сенсибилизированных дизентерийными микробами, разрезающее введение эндотоксина в кровь вызывает «эндотоксиновый шок», полностью напоминающий туберкулезный шок.

Аллергенные свойства полисахарида и белка во фракциях, выделенных из микробов *Neisseria perflava*, мало изучены, несмотря на верооятное большое значение этого вида микроба как агента, сенсибилизирующего организм при бронхальной астме и других аллергических состояниях.

Особое значение как фактор неспецифической сенсибилизации имеют антигены коклюшной палочки, именно ее эндотоксин. Аллергенными свойствами обладает термостабильный эндотоксин коклюшной палочки, который выдерживает нагревание до 100°C. Установлено, что он состоит из нескольких компонентов (Г. Н. Чистович, 1951). Важнейшим свойством коклюшного аллергена является способность повышать чувствительность животных к действию гистамина и к белковым или бактериальным аллергенам. Например, введение коклюшной вакцины крысам — животным, мало-

чувствительным к гистамину и относительно плохо сенсибилизированным белковыми и бактериальными аллергенами, увеличивает более чем в 1000 раз чувствительность этих животных к гистамину или делает их способными сенсибилизироваться самыми различными агентами с аллергенными свойствами. Под влиянием коклюшного аллергена ЛД₅₀ для гистамина у белых мышей падает с 915 до 3 мг/кг. Чувствительность мышей к анафилаксии под влиянием коклюшного аллергена повышается в 40—50 раз для самцов и в 30—20 раз для самок. Коклюшная инфекция оказывает сенсибилизирующее влияние на организм ребенка. На фоне ее различные аллергены как бактериального, так и небактериального происхождения оказывают сенсибилизирующее действие и создают в организме состояние аллергии.

Приведенными примерами далеко не исчерпывается разнообразие бактериальных аллергенов, встречающихся в природе и имеющих значение в патологии человека и животных. Поэтому материалы, приведенные в этом разделе, следует рассматривать как примерные. Они были приведены с целью показать разнообразие бактериальных аллергенов и в то же время недостаточность наших сведений об их химической природе и свойствах.

МИКОАЛЛЕРГЕНЫ

Среди громадного количества видов (более 80 000) различных грибов аллергенные свойства обнаружены примерно у 350 видов. К патогенным грибам, обладающим аллергенными свойствами, относятся трихофитон, эпидермофитон, ахорион, микроспорон и др. Аллергия, вызываемая этими видами грибов, выступает, однако, более в роли сопутствующего процесса, определяющего патогенез грибковых заболеваний.

Т а б л и ц а 7

Фитопатогенные свойства некоторых грибов

Род грибов	Поражаемые растения	Болезнь
Альтернария: <i>Alternaria brassicae</i> Sacc и др.	Картофель Морковь Капуста Табак	Бурая пятнистость листьев Черная гниль Черная пятнистость листьев Черная и серая гниль рассады капусты Бурая пятнистость листьев
Кладоспорium: <i>Cladosporium fulvum</i> Cook Гельминтоспорium: <i>Helminthosporium Gramineum</i> Rabh. Монилия	Помидоры, персики Ячмень, пшеница Хлопчатник Вишня, слива Груша Ягоды	Полосатая, сетчатая, бурая пятнистость Шоколадная гниль Серая плодовая гниль Плодовая гниль Черная плесень
Ризопус: <i>Rizopus nigricans</i> Ehrh. Мукор: <i>Mucor ingricus</i> Nann. Аспергилл: <i>Aspergillus niger</i> Link	Хлопчатник Яблоки, сливы	Черная гниль Гниль овощей и плодов
Пеницилл: <i>Penicillium crustaceum</i> Tr. и др. Фузариум: <i>Fusarium Solani</i> и многие другие	Вишняя ягода, фицики Хлопчатник Цитрусовые Помидоры, картофель, леп, табак Злаки (овес, пшеница, рожь и др.) Хлопок	Ржавчина, черная плесень Черная гниль Голубая (сизая) или зеленая плесень Водянистая гниль картофеля, белая гниль помидоров Гниль помидоров. Выпаривание злаков (слезная плесень) Желтая гниль
Эпикококкус		

До последнего времени заболевания, вызываемые патогенными в обычном смысле слова грибами, были главным образом предметом изучения микологов и дерматологов (П. Н. Кашкин, 1962). В связи с этим важно подчеркнуть, что многие виды грибов, обладающих аллергенными свойствами, относятся к непатогенным видам, не вызывающим специальных позологических форм грибковых инфекций. Многие виды грибов, не вызывающих специфических инфекционных заболеваний у человека, по имеющему значению как аллергены, патогенны для некоторых растений и вызы-

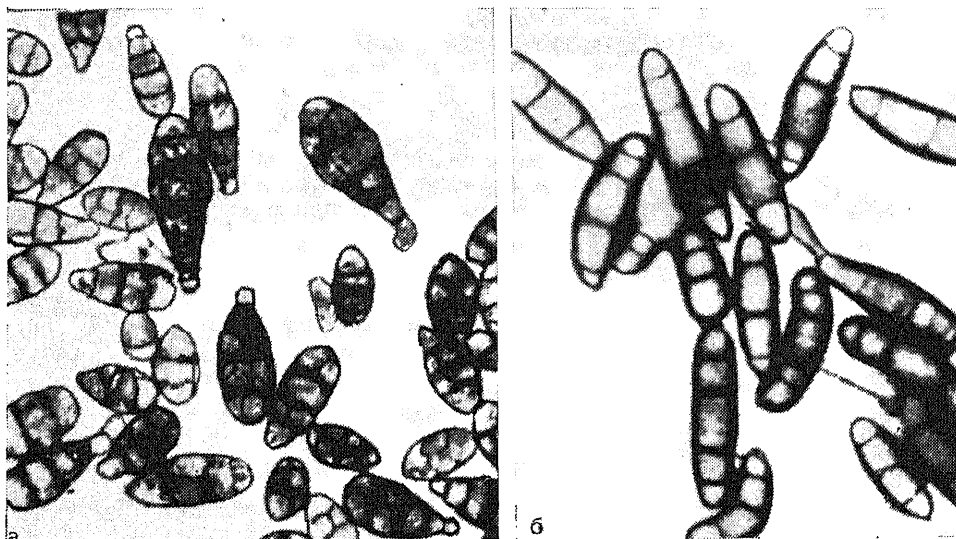


Рис. 7. Споры некоторых видов грибов-аллергенов.
а — *Alternaria*; б — *Helmyntosporium* × 1000.

вают у них различные заболевания в виде гнилей, плесеней; многие аллергенные грибы известны пока больше в фитопатологии, чем в медицине.

В табл. 7 приводятся примерные данные о фитопатогенном значении некоторых грибов, аллергенные свойства которых установлены для человека (Н. А. Наумов, 1952; Н. А. Дорожкин, 1955; Е. Я. Калашников, 1961).

Аллергическая перестройка организма может быть обусловлена грибами-сапрофитами кожи и слизистых оболочек (П. Н. Кашкин, 1963).

В последние годы ряд авторов отмечают сенсibilизацию организма, вызванную спорами различных грибов — представителей воздушной флоры: пенициллами, аспергиллами, мукорами, альтернарией, ризопусом, гормодедронами, монилиями, дрожжевыми и другими грибами.

Непатогенные грибы, или сапрофиты, споры которых в течение многих месяцев в году обнаруживаются в воздухе и которые обильно населяют жилые помещения и учреждения, составляют обширную группу возбудителей таких типичных аллергических заболеваний, как бронхиальная астма (астмоидный микотический бронхит), кожные аллергические дерматозы, аллергические пневмонии, расстройства желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что, несмотря на большое разнообразие грибковых видов, способных вызывать сенсibilизацию и аллергию у людей, наибольшее значение и распространение как аллергены имеет сравнительно небольшое число родов грибов с их видами и разновидностями. К числу наиболее важных в аллергическом отношении родов грибов относится так

называемая большая четверка, представляющая роды: 1) кладоспорий (*Cladosporium*), 2) альтерлария (*Alternaria*), 3) аспергилл (*Aspergillus*) (рис. 7, д) и 4) пеницилл (*Penicillium*).

Кроме этих основных родов, в качестве аллергенов встречаются и многие другие роды и виды: мукор, фузариум, эпикококкум, капдида, гельминтоспориум (рис. 7, б), головневовидные грибы (рис. 7, г) и др.

До настоящего времени в микологии нет вполне законченной и общепринятой классификации грибов, обладающих аллергенными свойствами.

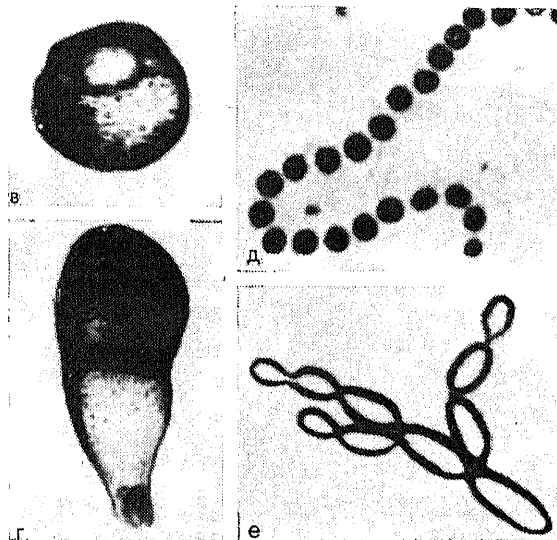


Рис. 7. Споры некоторых видов грибов-аллергенов.

а — *Emericum*, $\times 4000$; б — *ustilaginales Laetmans*, $\times 4000$; в — *Aspergillus*; д — *Cladosporium*.

Для того чтобы составить представление о положении 4 указанных выше родов — *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium* — среди других основных отрядов обширного класса грибов, необходимо напомнить основные принципы их классификаций. Основой для классификации грибов в современной микологии являются морфологические признаки мицелия и спорообразующих структур (Н. П. Елипов, 1964; П. Н. Кашкин, 1962; Boutin, 1966). Данных об аллергенных свойствах слизистых грибов, или миксомицетов, не имеется. Мицелий у них голый, без поверхностной структуры (мембраны).

В качестве примера грибов из класса базидномицетов можно привести спорышью и родственные виды. Имеются данные о том, что некоторые виды этого большого класса — аллергенны (*Merulius lacrymans*).

До $\frac{3}{4}$ всех аллергенных видов относится к классу несовершенных грибов.

В большом классе несовершенных грибов различают две многочисленные группы: 1) грибы без конидий — не имеют значения в аллергологии; 2) грибы, дающие конидии — *Hyphomycetaceae*. Среди них различают гифомицеты, или мошляды, не имеющие внутренней стромы и образующие неокрашенные конидии. В аллергологическом отношении имеет значение семейство, дающее темные конидии. К этому семейству относятся роды: кладоспорий, альтерлария, гормодендрум (*Cladosporium*, *Alternaria*, *Hormodendrum*), имеющие очень большое значение как аллергены. К гифомицетам относится также семейство *Tuberculariaceae*, включающее роды *Fusarium* и *Emericum*, имеющие некоторое значение как аллергены (рис. 7, в).

Кладоспориум (*Cladosporium*) — споры с одной перегородкой или более, двух- или многоклеточные или непрерывные, шаровидные, овоидные, продолговатые, усеченные и с отростками оливкового цвета более или менее темного оттенка. Сначала располагаются короткими цепочками (до 3), а потом — по отдельности. Конидии прямые, обычно с перегородками и большими разветвлениями, отдельные или в виде цепочки. Мицелий чаще голубой, иногда другой окраски (розовой, красной, пурпурной, синеватой), дает колонии бурного роста, похожие на хлопок, пушистые и окрашивающиеся

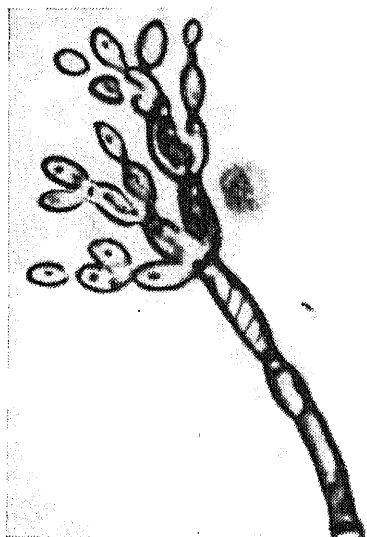


Рис. 8. Конидии (*Normodendrum*).

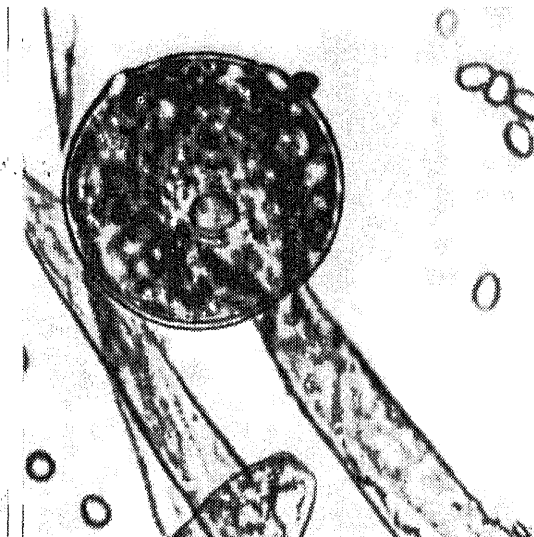


Рис. 9. Спорангии (*Mukor mucedo*).

равномерно: среди них никогда не бывает колоний черного топа. Цвет нитей оливкового оттенка, колония растет медленно и в виде пыли (рис. 7, е).

Альтернария (*Alternaria*) — темные конидии (черные, темно-коричневые), большие, колбовидные, с умеренно длинной ресничкой, имеют продольные и поперечные перегородки. Конидиофоры — нити (гифы), расположенные цепочкой, малоразветвленные, темные или черные, различных тонов и оттенков. Колонии быстрорастущие, пушистые, образуют иногда концентрические круги (рис. 7, а).

Фузариум (*Fusarium*) — конидиофоры простые или разветвленные, изолированные или собраны компактными массами. Голубые споры двух типов: 1) макроконидии со многими перегородками, веретенообразные, волгнутые либо более или менее прямые и 2) микроконидии часто одноклеточные, имеющие в большинстве случаев одну, иногда более перегородок. Они имеют шаровидную, овальную, грушевидную или продолговатую форму, обычно одиночные, но иногда и в виде цепей.

Приготовление аллергенов из грибов требует от аллерголога знания морфологии спор и мицелия основных семейств и родов грибов, обладающих аллергенными свойствами. Мы приводим только некоторые, на наш взгляд, основные сведения по способам размножения и морфологии низших грибов (плесеней), необходимые для определения их места в классификации низших грибов и работы по выявлению спор грибов в воздухе и культурах.

Размножение грибов происходит несколькими путями. Простейшие грибы (дрожжи) размножаются простым делением. Более сложным является размножение почкованием грибницы (мицелия) или образовавшемся простейшим спор (конидий, хламидоспор). Эти споры образуются прямо из мицелия. Другим способом бесполового размножения является размножение с помощью специальных образований — носителей спор. Различают споры наружные, или конидии (рис. 8), и внутренние, или спорангиоспоры. Последние развиваются внутри специальных структур-спорангиев (рис. 9). Споры имеют весьма различную форму, величину и окраску. Образование их у многих грибов происходит также половым путем. В этом случае сначала происходит образование половых клеток с редуцированным вдвое числом хромосом. Слияние двух таких половых клеток образует клетки, из которых формируются споры. Половой способ размножения встречается у аскомицетов и базидиомицетов.

Способы спорообразования у грибов, по данным Н. А. Наумова (1952), могут быть представлены в виде следующей таблицы (табл. 8).

Т а б л и ц а 8

Способы спорообразования у грибов

Путь возникновения спор	Споры	
	экзогенные	эндогенные
Бесполовый	Конидии	Спорангиоспоры (в том числе зооспоры)
Половой	Базидиоспоры	Аскоспоры

Исследования содержания спор грибов в атмосфере, или аэромикологические исследования, в США, Франции и других странах показали, что споры грибов обнаруживаются в воздухе на протяжении всего года, однако наибольшее их содержание определяется на протяжении с апреля по сентябрь. Такое распределение спор грибов по месяцам отмечается по отношению к спорам кладоспориума, фузариума, альтернарии. Эпикококкум в наибольшем количестве содержится в воздухе с июля по октябрь. Вместе с тем некоторые виды спор, например головни, аспергилла и пеницилла, обнаруживаются в воздухе в течение всего года. В жилищах находят те же формы спор грибов, что и в уличном воздухе, и, кроме того, дрожжи, фузариум, мукор, ризопус, триходерму и др. Подробные исследования содержания спор грибов в воздухе г. Новокузнецка произвел Х. Л. Галикеев (1965).

Наибольшее содержание спор гриба *Cladosporium* Х. Л. Галикеев наблюдал в июле, августе и сентябре. Содержание спор гриба *Aspergillus* оказывалось наибольшим в декабре, январе, феврале. Наибольшее содержание спор гриба *Candida* автор наблюдал в мае (рис. 10).

По данным Н. А. Чайки (1969), в атмосферном воздухе в условиях г. Ленинграда первое место по частоте занимают грибы рода *Cladosporium*, далее следуют дрожжи, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Phoma*, *Alternaria*, *Streptomyces*, *Rhizopus*, *Cephalosporium*, *Fusarium*, *Torula* и другие грибы. В теплое время года количество грибковых спор в воздухе резко возрастает, достигая максимума в июле—августе.

В воздухе различных помещений преобладают пенициллы, аспергиллы, мукоровые грибы, дрожжи, *Cladosporium* и *Alternaria*. Сезонных колебаний микрофлоры воздуха в различных помещениях не установлено. Микрофлора жилищ больных бронхиальной астмой по качественному составу

не отличается от микрофлоры жилищ здоровых лиц, однако в жилищах больных бронхиальной астмой грибов содержится в несколько раз больше, чем в других помещениях, в особенности грибов рода *Penicillium*, *Aspergillus* и *Cladosporium*.

Содержание спор грибов в воздухе, кроме времени года, зависит еще от ряда факторов. К ним относятся средняя температура, влажность, направление и интенсивность ветра и другие микроклиматические особенности. Различают две группы спор грибов. Одну из них составляют грибы,

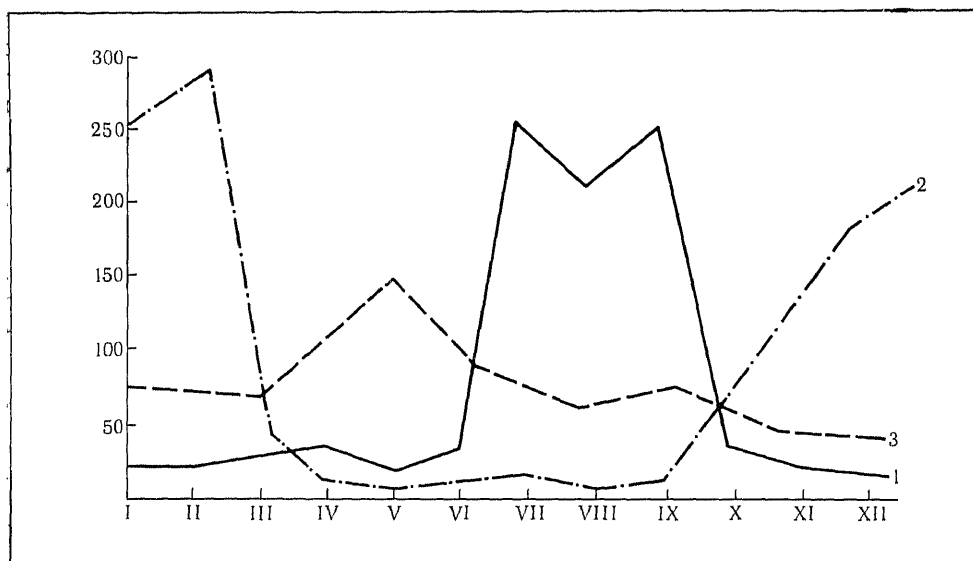


Рис. 10. Количественное содержание спор сапрофитных грибов в атмосфере в различные сезоны года.

1 — *Cladosporium*; 2 — *Aspergillus*; 3 — *Candida*.

содержание которых в воздухе сильно зависит от температуры воздуха, влажности и интенсивности направления ветра: *Alternaria*, *Cladosporium* и др. Другую группу составляют *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor* и др. Они содержатся в воздухе в течение всего года (Kahn, 1962, и др.).

Важным источником спор грибов является домашняя пыль, пыль различных производственных помещений. Например, на текстильном производстве хлопковых и шерстяных тканей, а также на конопляных производствах находят споры *Aspergillus flavus*, *A. niger*, *Penicillium*, *Fusarium* и др. В кожевенных производствах обнаруживают споры *Mucor*, *Penicillium*, на пищевых производствах — споры *Mucor*, *Rhizopus*, *Nigrospora*. На мельницах находят споры *Rhizopus*, различные виды *Penicillium* и *Aspergillus*, *Mucor*, *Alternaria* и др.

Н. А. Чайка (1969) при количественном исследовании микрофлоры различных образцов пыли обнаружил, что в 1 г пыли содержалось от 22 000 до 11 250 000 жизнеспособных спор и частиц плесневых грибов. Подавляющее большинство из этого числа — более 90% — составляли грибы трех родов: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*.

Действующим началом при сенсибилизации организма плесневыми грибами являются их споры. Мицелий этих грибов обладает очень слабо выраженными аллергенными свойствами. В связи с этим грибные экстракты

для постановки кожных аллергических проб следует готовить из грибных пленок с обильным содержанием спор или же использовать экстракты из одних спор.

Для выявления аллергического состояния чаще всего применяют внутривенные пробы с полисахаридными аллергенами или с вакциной из убитых культур кандиды. Аллергические пробы при кандидозах, не являясь диагностическими, служат одним из дополнительных показателей иммунобиологического состояния организма и происходящих в нем аллергических сдвигов. Положительные пробы с кандидозными антигенами отчетливее всего бывают выражены при кожных поражениях, они менее показательны при висцеральных кандидозах. При тяжелом состоянии больных положительные реакции нередко отсутствуют (отрицательная энергия). У здоровых лиц пробы с аллергеном оказываются положительными примерно в 9—12% случаев. Аллергия при кандидозах носит весьма подвижный характер, она ослабевает и даже полностью может исчезнуть вслед за ликвидацией первичных очагов поражения после выздоровления. Вместе с тем после кандидозных заболеваний могут развиваться длительно протекающие патологические процессы, в основе которых лежит аллергическая перестройка организма. Возможно, что в подобных случаях развиваются качественно новые процессы параллергического характера.

Глубокой аллергической перестройкой, интенсивными изменениями иммунобиологического состояния организма объясняются также необычные для кандидозов гранулематозные и другие гистоморфологические процессы (О. К. Хмельницкий, 1962).

Аллергические реакции при кандидозах, как и при других грибковых заболеваниях, носят грушевой характер, они могут быть получены на многие дрожжеподобные антигены и выявляют скорее родовую природу аллергической перестройки, нежели ее специфику.

Н. А. Чайка (1969) исследовал при помощи кожных тестов грибковые аллергены, полученные различными методами — из автоклавированных экстрактов, после автолиза грибкицы, с помощью β -нафталя, экстракции водно-спиртовой смесью и экстракции дистиллированной водой. Из части грибов были получены также и белковые антигенные препараты солевой и щелочной экстракцией. Наиболее пригодными для постановки внутрикожных тестов оказались полисахаридные аллергены, извлеченные β -нафтоловым методом, и белковые аллергены грибов, полученные солевой экстракцией. Автор изучил также в экспериментах на животных и в клинических условиях реакции лейкоцитоллиза применительно к антигенам из плесневых грибов и показал, что эти реакции могут быть использованы для выявления аллергии к микроаллергенам.

По данным П. Н. Кашкина (1963), аллергические кожные реакции на специфические аллергены при дерматомикозах более отчетливы в случаях с острыми и обширными кожными поражениями. Реакции обычно отсутствуют при поражениях ногтей и одиночных поражениях волосистой части головы. Интенсивность аллергических проб при разных дерматомикозах различная: она менее выражена при заболеваниях паршой, несмотря на длительность течения и более глубокие поражения кожи.

Сенсибилизация к дерматофитам сопровождается в некоторых случаях общими и очаговыми явлениями: оживлением очагов поражения после трихофитиновой пробы, эозинофилией в крови, сосудистыми реакциями аллергического характера, а также и серологическими изменениями.

При гранулематозных формах трихофитии аллергические пробы часто бывают отрицательными. В положительных случаях они характеризуются образованием узловатых воспалительных инфильтратов на месте введения

специфического аллергена. Реакция на трихофитин при хронической трихофитии нередко негативна.

Аллергия при кокцидиоидном микозе сохраняется почти на всю жизнь, положительные аллергические реакции выявляются у переболевших в течение многих лет. Считают, что аллергия в данном случае носит защитный характер, способствуя выздоровлению, и смягчает тяжесть болезни. Она защищает организм от перехода инфекции в генерализованную, активную и смертельную форму и предохраняет его от повторного заражения.

Аллергические внутрикожные пробы с кокцидиоидином вызывают отчетливую реакцию даже при разведении аллергена 1 : 1000. При этом обширное покраснение, припухлость, папулезный, а иногда узловатый инфильтрат на месте введения кокцидиоидина сохраняются в течение нескольких дней, свидетельствуя о высокой специфической сенсибилизации больного организма.

Исключительным разнообразием отличаются аллергические процессы при кандидозах. Это связано с множеством клинических проявлений болезни, продолжительным носительством грибов у переболевших и здоровых и исключительно ранней сенсибилизацией организма.

Сенсибилизирующий контакт организма с кандидозными грибами, возникающий с первых дней жизни, длится много месяцев и лет, сопровождается иногда заметными клиническими проявлениями. Разрешающий контакт со специфическими или неспецифическими факторами может приводить к развитию патологического процесса.

Аллергические высыпания при эпидермофитии чаще всего проявляются в виде дисгидротических расстройств на кистях; на туловище же появляются высыпания типа полиморфной эритемы, розового лишая Жибера, лихенозных элементов и пр.

Е. А. Матушкину (1947) удалось получить генерализованную сыпь у морских свинок, кожа которых была предварительно сенсибилизирована экстрактом из культур эпидермофитона.

Примером резко выраженной аллергизации больного организма является острый эпидермофитоз. Эта форма микоза, развивающаяся на фоне гиперергического состояния, характеризуется симптомами общей остро протекающей инфекции (температурная реакция, повышенная СОЭ, изменения в картине крови и т. д.).

П. Н. Кашкин указывает на то, что результаты проб с эпидермофитом отличаются большим непостоянством. При различных методах исследований, проведенных разными авторами, и разном составе применяемых ими аллергенов в настоящее время не представляется возможным провести необходимые сопоставления. По-видимому, наиболее пригодны для постановки аллергических проб полисахаридные вытяжки из культур возбудителей.

Сенсибилизация при микроспории и фавусе в основном подчиняется тем же закономерностям, что и при трихофитии. Но сравнительно с трихофитией аллергические проявления здесь выражены менее ярко, они менее разнообразны и малостойки. Последнее особенно заметно при фавусе, что, по-видимому, обуславливается аллергенными свойствами возбудителей.

АЛЛЕРГЕНЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Важнейшим аллергеном растительного происхождения является пыльца растений — мужские половые элементы растений. Аллергические заболевания, вызываемые пыльцой растений, называются полли-

нозами (от лат. pollen — пыльца). Кроме пыльцы, и другие части растений могут обладать аллергенными свойствами. Наиболее изученными среди них являются различные плоды. В качестве примера можно указать на хлопчатник, волоски семян которого — хлопок — хорошо известны как аллерген, вызывающий иногда у хлопкоробов бронхиальную астму и другие проявления аллергии. Производственная пыль на текстильных производствах также в значительной степени аллергенна за счет мелких частиц хлопчатобумажных волокон и тканей. Аллергенными свойствами облада-

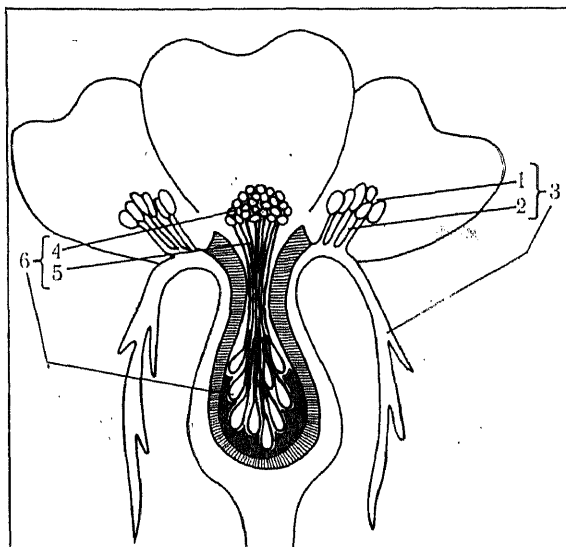


Рис. 11. Строение цветка шиповника (схема).

1 — пыльники тычинок; 2 — нити тычинок; 3 — чашелистики; 4 — рыльце пестика; 5 — столбик пестика; 6 — завязь.

ют волокна семян тополей (тополевый пух), одуванчика и многих других деревьев и трав, плоды и семена которых разносятся ветром. К аллергенам растительного происхождения относится и обширная группа плодов, употребляемых человеком в пищу.

Пыльца растений (пыльцевые зерна, пыльинка) принимает непосредственное участие в процессе оплодотворения. Она образуется в огромных количествах в микроспорангиях (пыльниках), из которых высевается в зрелом виде и тем или иным путем (с помощью ветра или насекомых) попадает на пестик цветка (рис. 11) — женский половой орган цветковых растений.

Зрелое пыльцевое зерно состоит из 2 или 3 клеток и имеет сложно устроенную общую для них оболочку (рис. 12). Одна из клеток — вегетативная, другая — генеративная. В результате деления последней образуются два спермия. Это деление генеративной клетки (или ядра) может происходить еще в пыльцевом зерне или в особом образовании — пыльцевой трубке, которая формируется после попадания пыльцевого зерна на рыльце пестика и является как бы своеобразным семяпроводящим органом растения.

Морфоцитологическое состояние зрелого пыльцевого зерна (его дву- или трехъядерность) имеет диагностическое значение, однако гораздо более важную в этом отношении роль играет оболочка пыльцевого зерна.

Каждая пыльинка имеет внутренний слой оболочки (интину) и внешний (экзину). Последняя состоит по крайней мере еще из двух слоев: эктэксины, или сэкзины, и эндэксины, или пэкзины. Поверхность экзины у раз-

ных видов пыльцы имеет разнообразные образования: углубления или утолщения, шишки, выросты, зубчики и т. д. Они придают пылинке характерную скульптуру, которая имеет важное значение для определения вида пыльцы, так как является последствием закрепленным систематическим признаком. Наибольшее диагностическое значение имеют борозды и поры (апертуры), их число, расположение и характер. Они представляют собой тонкую или перфорированную часть поверхности пыльцевого зерна. Различные пыльцевые зерна с бороздами и порами представлены на рис. 13. Для примера приводим строение поверхности некоторых пыльцевых зерен,

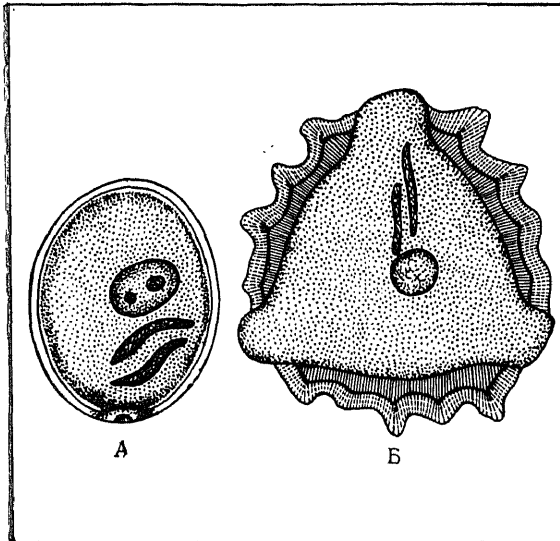


Рис. 12. Строение пыльцевого зерна (по В. А. Поддубной-Арнольди, 1964).

А — однопорное пыльцевое зерно у *Agrorgron elongatum* P.B.; Б — трехпорное пыльцевое зерно у *Carduus acanthoides* L.

которые принадлежат к наиболее распространенным аллергенам (рис. 14). Относительно гладкую поверхность с одной порой имеет пыльца злаковых трав — тимopheевки луговой (*Phleum pratense* L.), ежи сборной (*Dactylis glomerata* L.) и др. Хорошо видны борозды, например, у пыльцы ивы козьей (*Salix caprea* L.). Трехпоровая пыльца наблюдается у березы бородавчатой (*Betula verrucosa* Ehrh.), лещины обыкновенной (*Corylus avellana* L.) и др. При прорастании пыльцы через поры и борозды экзипны выходит наружу пыльцевая трубка, в которую перемещается генеративное ядро спермии и часть протопласта пыльцевого зерна.

Вопросами морфологии, биохимии и физиологии пыльцы растений занимается специальная наука палинология (Erdtmann, 1943) от греч. *παλλω* — трясти, потрясать), или поллинистика (Б. М. Козо-Полянский, 1945), (от лат. *pollen* — пыльца).

Дифференциальная диагностика различных видов пыльцы представляет собой очень сложную и трудную задачу (В. А. Поддубная-Арнольди, 1964; Erdtmann, 1956). Для медицинских работников задача несколько облегчается тем, что в настоящее время пока известно сравнительно небольшое число видов трав, деревьев и кустарников, пыльца которых вызывает аллергические заболевания. Для примера можно отметить, что из множества видов злаковых, распространенных в умеренной зоне земного шара, в Англии причиной поллинозов является пыльца только 9 видов злаковых трав. В Бельгии известно 27 видов трав, пыльца которых является причиной поллинозов. Аналогичные соотношения известны и в других странах. По данным Б. М. Козо-Полянского (1946), а также по нашим

наблюдениям, причиной поллинозов в умеренных зонах СССР является пыльца тимopheевки луговой (рис. 15, а), мятлика лугового, ежеи сборшой (рис. 15, б), овсяницы луговой (рис. 15, в) и некоторых других трав (с. 72—74).

Для приготовления аллергенов из пыльцы разных растений необходимо различать пыльцу разных видов или семейств. В некоторых случаях это сделать сравнительно легко, исследуя особенности строения пыльцы под микроскопом. Однако пыльца отдельных родов злаковых трав (тимopheевка, овсяница, мятлик и др.) чрезвычайно мало различается морфологиче-

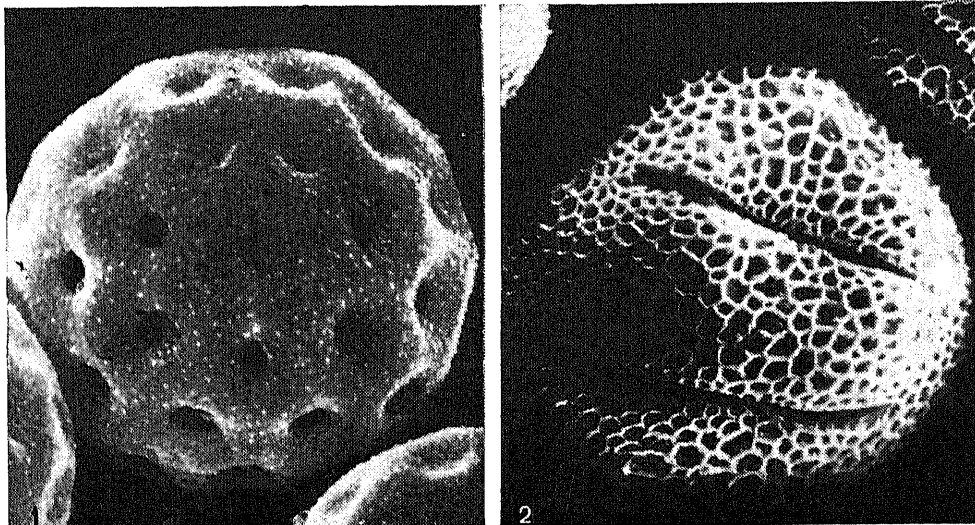


Рис. 13. Пыльца растений.

1 — многопоровое пыльцевое зерно свеклы (*Beta vulgaris* L.). $\times 4000$; 2 — многобороздное пыльцевое зерно первоцвета весеннего (*Primula veris* L.). $\times 3600$.

ски, поэтому ее определение представляет очень большие трудности даже для специалиста.

Учитывая, что поллинозы вызываются сравнительно небольшим числом видов растений, предложено несколько сокращенных и упрощенных схем для их определения по пыльце (Z. Charpin с соавт., 1962) и атласов видов пыльцы, которые имеют наибольшее значение для диагностики поллинозов.

В основу определителя Шарпена положены следующие признаки строения пыльцевых зерен:

- 1) размеры пыльцевых зерен в микропах;
- 2) характер борозд на поверхности пыльцы, если они имеются;
- 3) детали строения внешней оболочки пыльцевого зерна — экзины;
- 4) характер пор на поверхности пыльцевого зерна, если они имеются;
- 5) детали строения внутренней оболочки пылинки:

- 6) соотношение толщины: $\frac{\text{интины}}{\text{экзины}}$;

7) длина полярной оси. Последняя представляет собой воображаемую линию, проходящую через тело пыльцевого зерна, от его наружной (дистальной) поверхности к внутренней (проксимальной). В случаях, если пыльца имеет сложное строение, т. е. состоит из 4 или 8 пыльцевых зерен,

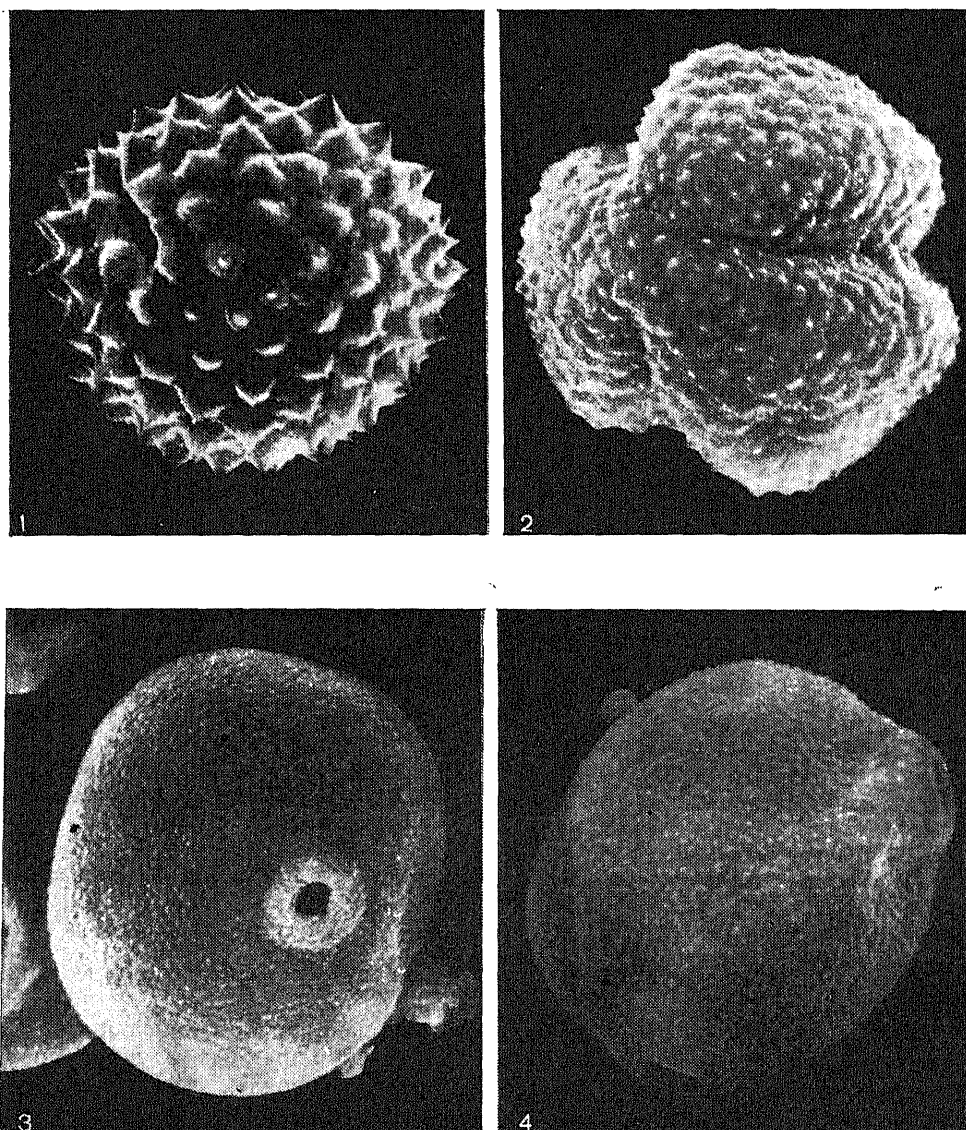


Рис. 14. Пыльца некоторых растений.

1 — амброзия полыннолистная. $\times 4000$; 2 — пыльца обыкновенная. $\times 4000$; 3 — тимфеевка луговая. $\times 2500$; 4 — береза бородавчатая. $\times 3000$;

геометрические оси каждого пыльцевого зерна сходятся в геометрическом центре данной сложной пыльцы (рис. 16, с. 75).

По размерам пыльцевые зерна разделяются на классы, определяемые по максимальной длине полярной оси или экваториальному диаметру зерна (Erdtmann, 1956). Различают очень мелкие (размеры менее 10 мкм), мелкие (10—25 мкм), средние (25—50 мкм), крупные (50—100 мкм), очень крупные (100—200 мкм) и гигантские (более 200 мкм) пыльцевые зерна. Пыльца растений, вызывающая поллинозы, имеет мелкие и средние размеры, например, пыльца полыни — 20—30 мкм, злаков — 20—50 мкм, можжевельника — 22—36 мкм, дуба — 20—30 мкм и т. д.

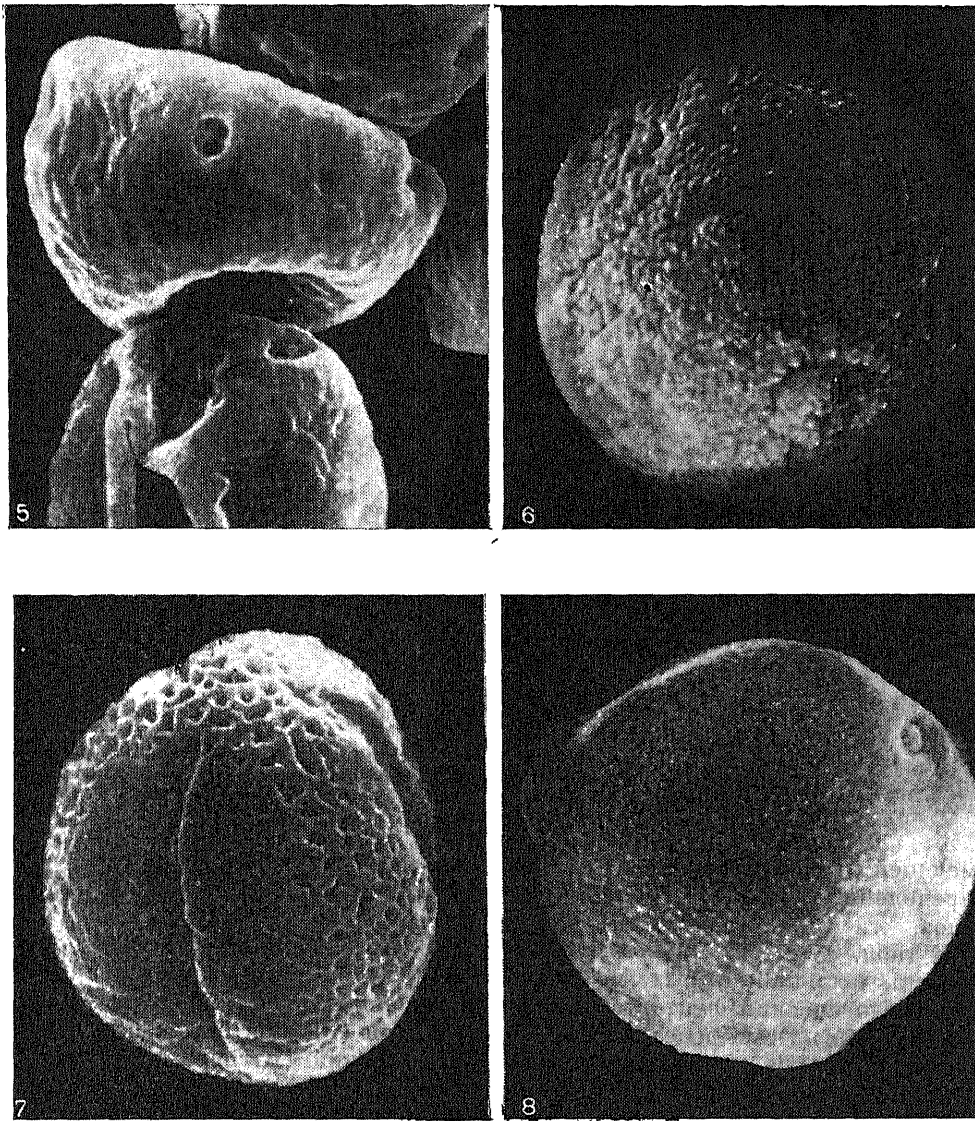


Рис. 14 (продолжение).

5 — вяз гладкий. $\times 2400$; 6 — тополь. $\times 4000$; 7 — пра козья. $\times 5000$; 8 — лещина обыкновенная. $\times 3000$.

По отношению длины полярной оси к экваториальному диаметру различают сплюснутую, сфероидальную, продолговатую и другие формы пыльцевых зерен. В зависимости от числа и расположения борозд и пор (апертур) пыльцевые зерна могут быть поровыми, бороздными, рассеяно-поровыми, рассеяно-бороздными, зонально-поровыми, зонально-бороздными, бороздно-поровыми и т. д. По числу пор различают беспоровые одно-, двух-, трех- и т. д. и многопоровые; по числу борозд — одно-, двух-, трех и т. д. и многобороздные пыльцевые зерна. Более детальные описания различных видов пыльцевых зерен, применяемые в современной палинологии, пока еще не используются в медицине. *Определитель пыльцы растений*,

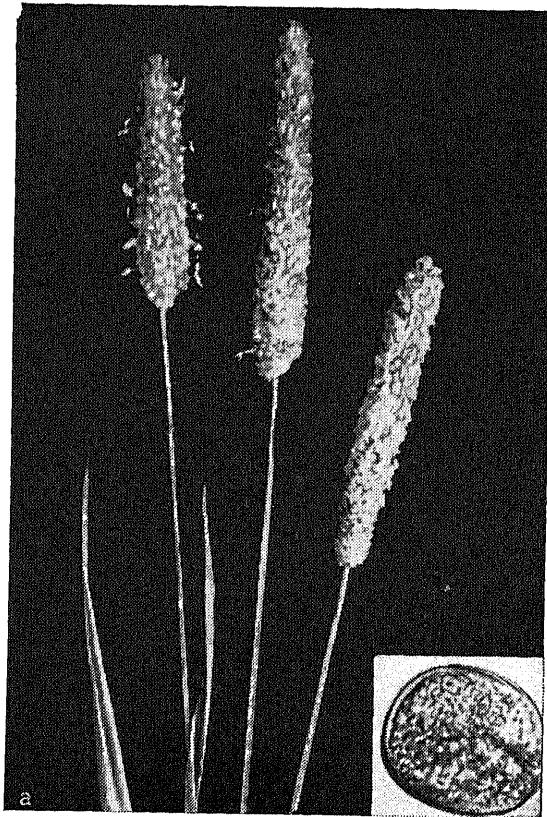


Рис. 15 а. Тимофеевка луговая (*Phleum pratense* L.) и ее пыльца.

имеющей патогенное значение, пока весьма примитивен и ограничивается определением главным образом семейств или родов, а не отдельных видов.

В табл. 9 (с. 76) приводится ключ для определения некоторых палиногрупп, пыльца которых, по данным Charpin и соавт., имеет значение как этиологический фактор в возникновении поллинозов. Среди них очень важны злаки (*Gramineae*): тимфеевка луговая (*Phleum pratense* L.), ежа сборная (*Dactylis glomerata* L.), райграсс высокий (*Arrhenatherum elatius* L.), овсяница луговая (*Festuca pratensis* Huds.), лисохвост луговой (*Alopesurus pratensis* L.), мятлики луговой (*Poa pratensis* L.), костер безостый (*Bromus inermis* Leyss.), полевица белая (*Agrostis alba* L.), розь посевная (*Secale cereale* L.), пырей ползучий (*Agropyron repens* P. B.), душистый колосок (*Anthoxanthum odoratum* L.) и другие травы.

Пыльца разных злаков сходна между собой по строению. Пыльцевые зерна сфероидальные или слегка вытянутые по одной из осей; в проекции они имеют округлые или овальные очертания. Экзина двухслойная, тонкая. Поверхность экзины имеет слабо выраженную сетчатую или зернистую структуру, улавливаемую только при больших увеличениях микроскопа. Поровое отверстие круглое или овальное, окружено «валиком», образованным приподнятой экзиной. Размеры зерен варьируют от 20 до 300 мкм в зависимости от принадлежности к тому или иному роду или виду.

Тимофеевка луговая — *Phleum pratense* L. Пыльцевые зерна однопоровые, сферические или эллиптические, слегка вытянутые; полярная ось 28 мкм, экваториальный диаметр 23 мкм; поровое отверстие округлое или

Рис. 15 б. Ежа сборная (*Dactylis glomerata* L.) и ее пыльца.



овальное, имеет 5 мкм в диаметре, окружено «валиком»; экзина толстая, мелкозернистая.

Амброзия — *Ambrosia*. Пыльцевые зерна трехборзднопоровые, слегка сплюснутые с полюсов; очертания с полюса округлотрехлопастные, с экватора — широкоэллиптические; полярная ось 18,9—21,1 мкм, экваториальный диаметр — 19—23,5 мкм; борозды меридианальные, неглубокие, заостренные к полюсам; поры экваториальные, расположены в центре каждой борозды, округлые; экзина толстая, с крупношиповатой скульптурой, шипы равномерно густо распределены по поверхности экзины.

Амброзия полыннолистная — *A. artemisiifolia* L. Пыльцевые зерна трехборзднопоровые; полярная ось 19,4—21,1 (20,4) мкм, экваториальный диаметр 20—22,4 (21,4) мкм; борозды короткие, неглубокие, длиной 10,2 мкм, шириной 1,9 мкм; диаметр поры 2,2 мкм, превышает ширину борозды.

Амброзия трехраздельная — *A. trifida* L. Трехборзднопоровые пыльцевые зерна обладают наименьшими размерами из трех описанных видов, полярная ось 18,9—20,2 (19,7) мкм, экваториальный диаметр 18,9—20,6 (20,1) мкм; борозды короткие, длина 9,9 мкм, ширина 1,8 мкм.

Амброзия многолетняя — *A. psilostachya* D. C. Полярная ось 20,0—21,1 (20,6) мкм, экваториальный диаметр 22—23,5 (22,6) мкм; пыльцевые зерна с наиболее длинными (11,4 мкм) и широкими (2,2 мкм) бороздами, которые глубже рассекают зерно на три лопасти.

Польнь обыкновенная — *Artemisia vulgaris* L. Пыльцевые зерна трехборзднопоровые, очертания с полюса трехлопастные, с экватора — широ-

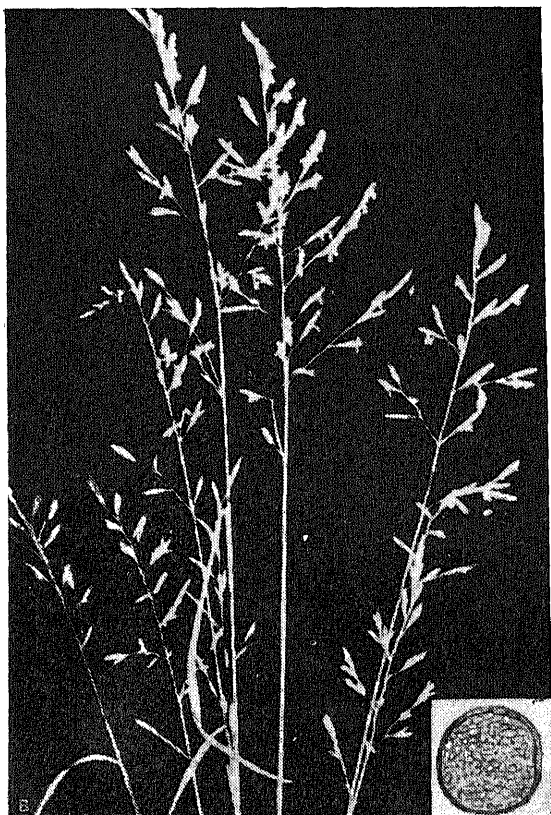


Рис. 15 в. Овсяница луговая (*Festuca pratensis* Puds.) и ее пыльца.

коэллиптические; полярная ось 22,8—24,4 мкм, экваториальный диаметр 20,4—22,8 мкм; борозды длинные, широкие, суженные к полюсам; поры округлые, их диаметр 2,4 мкм; экзина толстая (2,4—3,6 мкм) с мелкошиповатой скульптурой.

Марь белая — *Chenopodium album* L. Пыльцевые зерна многопоровые, сферические, очертания округлые с волнистыми краями; диаметр 24—25,2 мкм; поры в количестве 30—40 ободковые, слегка погруженные, 0,6—1,2 мкм в диаметре; экзина толстая (2,4—3 мкм).

Подорожник средний — *Plantago media* L. Пыльцевые зерна многопоровые, сферические, диаметром около 24 мкм, размеры зерен сильно варьируют; поры округлые, диаметром до 4 мкм, равномерно распределены по поверхности зерна; экзина средней толщины, имеет лакунообразную структуру.

Ольха серая — *Alnus incana* (L.) Moench. Пыльцевые зерна 4-(5-6)-поровые, сплюснутые; очертания с полюса 4-(5-6)-угольные, с экватора — эллиптические; полярная ось 18 мкм, экваториальный диаметр 28 мкм; поры экваториальные, окружены валиком; поровое отверстие округлое или овальное, диаметром около 5 мкм; экзина довольно тонкая (около 2 мкм), утолщается вокруг пор, снабжена заметными широкими арками, идущими от поры к поре.

Орешник обыкновенный — *Corylus avellana* L. Пыльцевые зерна трехпоровые, сплюснутые; очертания с полюса треугольные, с экватора — эллиптические; полярная ось 19,8 мкм, экваториальный диаметр 21,1—24 мкм; поры экваториальные без заметного ободка, поровое отверстие

округлое, диаметром 2 мкм; экзина толщиной 1,7 мкм, слегка утолщается в области пор.

Береза бородавчатая — *Betula verrucosa* Ehrh. Пыльцевые зерна трехпоровые, сплюснутые, очертания с полюса округлотреугольные или округлые, с экватора — широкоэллиптические; полярная ось 22 мкм, экваториальный диаметр 28,8 мкм; поры экваториальные с ободком; поровое отвер-

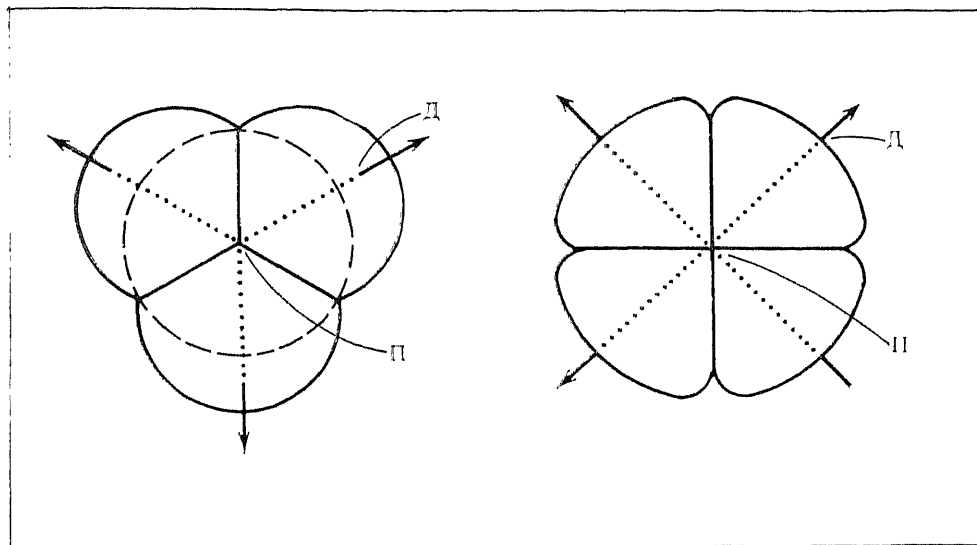


Рис. 16. Геометрические центры сложной пыльцы.
Д — дистальный полюс; П — проксимальный полюс.

стие округлое или овальное, диаметром 2,5—3 мкм; экзина толщиной 1,7 мкм, утолщается с области пор, скульптура очень мелкобугорчатая.

Дуб черешчатый — *Quercus robur* L. Пыльцевые зерна трехборозднопоровые; очертания с полюса округлотрехлопастные, с экватора — широкоэллиптические; полярная ось 26,8—28,8 мкм, экваториальный диаметр 25,2—28,8 мкм; борозды длинные, узкие, притупленные на концах, глубокопогруженные; поры крупные, слабо заметные; экзина толстая (2—2,5 мкм) с бугорчатой скульптурой.

Ясень обыкновенный — *Fraxinus excelsior* L. Пыльцевые зерна 3-(4-5)-бороздные, сплюснутые; очертания с полюса округло-3-(4-5)-угольные, с экватора — широкоэллиптические; полярная ось 18,9 мкм, экваториальный диаметр 22 мкм; борозды меридианальные, длина 14,3 мкм, ширина 2 мкм, мембрана борозд гладкая; экзина средней толщины с сетчатой скульптурой.

Тополь — *Populus*. Пыльцевые зерна безапертурные, сферические, от 21 до 40 мкм в диаметре; экзина довольно тонкая, толщина 0,8—1,5 мкм, с тонкой зернистой скульптурой, некоторые участки экзины лишены скульптуры.

Вяз гладкий — *Ulmus laevis* Pall. Пыльцевые зерна редко 3-поровые, обычно 4—5—6-поровые, сплюснутые; очертания с полюса округло-3—4—5—6-угольные, с экватора — эллиптические; полярная ось 23—28,8 мкм, экваториальный диаметр 28,8—38,8 мкм; поры экваториальные, эллиптические, наибольший их диаметр 2,7—4,2 мкм; экзина довольно толстая (2—3,2 мкм), скульптура ульмоидная, извиристо-крупнобугорчатая.

Таблица 9

Ключ для определения пыльцы для аллергенов (по Z. Charpin et al., 1962)

1	Пыльцевые зерна сложные Состоят более чем из 4 зерен Состоят из 4 зерен	Мимоза — <i>Mimosa</i> Ситник — <i>Juncus</i> Рогоз — <i>Typha</i> Вересковые — <i>Ericaceae</i>
2	Пыльцевые зерна пузырчатые	
3	Пыльцевые зерна, не имеющие апертур, размером 22—32 мкм Экзина тонкая, в центре пыльцевого зерна очертавшая в форме звезды Диаметр зерен 29—35 мкм, экзина неравномерно зернистая Лигула толстая, экзина мелкозернистая, диаметр пыльцевых зерен 22—36 мкм	Кипарис — <i>Cupressus</i> Тополь — <i>Populus</i> Можжевельник — <i>Juniperus</i>
4	Пыльцевые зерна имеют поры: 1 пору 4 поры, из которых 1 базальная и 3 латеральные, диаметр зерен 36—57 мкм 3 поры, пыльцевые зерна округлые, мелкие, диаметром 13—16 мкм В экваториальном положении очертания пыльцевых зерен округло-треугольные, диаметр 18—28 мкм, поры выпуклые Очертания в экваториальном положении треугольные Поры сильно погруженные, диаметр зерен 28—42 мкм 3—5 пор: паличие арок, протягивающихся от поры к поре Более 5 пор: много пор закрытых размер зерен 18—32 мкм, поры без крышек Много пор с крышками Поры расположены по поверхности зерна, экзина зернистая, размер зерен 34—38 мкм Экзина имеет извилистый рисунок	Элаки — <i>Gramineae</i> Осоки — <i>Carex</i> Крапива — <i>Urtica</i> Постенница — <i>Parietaria</i> Шелковица — <i>Broussonetia</i> Лещина — <i>Corylus</i> Липа — <i>Tilia</i> Ольха — <i>Alnus</i> Подорожник — <i>Plantago</i> Маревые — <i>Chenopodiaceae</i> Ширец — <i>Amaranthus</i> Орех — <i>Juglans</i> Гвоздичные — <i>Caryophyllaceae</i> Самшит — <i>Buxus</i>
5	Зерна с бороздами: одна борозда 3 борозды, экзина сетчатая, очертания в экваториальном положении треугольные: 1) наличие расширений мембраны борозды, напоминающих поры, размер зерен 20—25 мкм 2) борозды длинные и тонкие, размер зерен 22—29 мкм 3) борозды короткие и толстые, размер зерен 18—26 мкм Борозды широкие, узор экзины сетчатый двойной и правильный, размер зерен 20 мкм Пыльцевые зерна несколько уменьшенные, экзина утолщенная, сеточка нежная около борозд Борозды широкие, глубокие, экзина струйчатая Экзина крупнобугорчатая Борозды резко выражены, размер зерен 18—25 мкм Борозды зазубренные, размер зерен 22—27 мкм Много борозд Экзина тонкосетчатая	Вяз — <i>Ulmus</i> Лилейные — <i>Liliaceae</i> Маслиа — <i>Olea</i> Ясень — <i>Fraxinus</i> Филлерия — <i>Phillyrea</i> Крестоцветные — <i>Cruciferae</i> Ива — <i>Salix</i> Клен — <i>Acer</i> Дуб — <i>Quercus</i> Платан — <i>Platanus</i>
6	Зерна с бороздами и порами: Экзина шиловатая	Каштан конский — <i>Aesculus</i> Губоцветные — <i>Labiatae</i> Сложноцветные — <i>Compositae</i>

4 короткие борозды Поры выступают, больше борозд, размер зерен 30 мкм Экзина струйчатая, борозды широкие Пыльцевые зерна вытянутые, борозды длинные и тонкие, суживающиеся к полюсам Экзина с двойной сеткой, борозды широкие и короткие Экзина толстая, размер зерен 20—30 мкм	Щавель — <i>Rumex</i> Молочайные — <i>Euphorbiaceae</i> Розоцветные — <i>Rosaceae</i> Зонтичные — <i>Umbelliferae</i> Брючнина — <i>Liqustrum</i> Полынь — <i>Artemisia</i>
--	--

Ива козья — *Salix caprea* L. Пыльцевые зерна трехбороздные, вытянутые; очертания с полюса глубокотрехлопастные, с экватора — эллиптические; полярная ось 25,2 мкм, экваториальный диаметр 18—19,8 мкм; борозды длинные, с заостренными концами, глубоко погруженные; экзина около 1 мкм толщины с сетчатой скульптурой, диаметр ячеек сетки 9,5—1,5 мкм.

Химические исследования, проведенные Н. В. Цингер и Т. П. Петровской-Барановой (1961), показали, что спородерма — оболочка пыльцевого зерна — содержит белки. В оболочке были обнаружены ферменты и аскорбиновая кислота, что указывает на жизнедеятельность этих плазматических белков. По мнению авторов, оболочка, пронизанная ответвлениями плазмы, сама по себе является живой, физиологически активной структурой, играющей ответственную роль во взаимодействии пыльцы с внешней средой, одной из важных сторон этого взаимодействия является осуществление плазматическими белками экстрацеллюлярной секреции ферментов, лизирующих окружающий пыльцу субстрат.

Knox и Heslop-Harrison (1970) показали, что ответственные за аллергенность протепны выходят главным образом из спородермы, а не из содержимого пыльцевого зерна. Основная масса аллергенных протепнов, в том числе и наиболее сильных для людей аллергенов E и K, содержится во внутреннем слое спородермы — целлюлозной питтине. Специфические антигены не обнаруживаются в пыльниках *Ambrosia* spp. (Knox, Heslop-Harrison, 1974) до начала роста питтены, а после окончания ее формирования не происходит повышения аллергенной активности в пересчете на одно пыльцевое зерно.

Упомянутые выше авторы придают особое значение спородерме как источнику быстроэкстрагируемых антигенов, ответственных за поллинозы. Они полагают, что вещества из внутреннего содержимого пыльцы не имеют существенного значения в общей антигенности пыльцевого экстракта.

Высушивание и замораживание лишают пыльцу аллергенных свойств. Особенно активна свежая пыльца в период ее выделения из пыльников тычинок трав и деревьев. Попадая во влажную среду, например на слизистую оболочку, пыльцевое зерно набухает, его оболочка лопается и плазматические белки всасываются в кровь и лимфу, сенсибилизируя организм.

Не у всех растений пыльца обладает одинаковой стойкостью к внешним условиям, однако она сравнительно легко переносит низкие температуры (до — 220°C) и плохо — высокие. В большинстве случаев пыльца гигроскопична, легко впитывает влагу. В воздушно-сухом состоянии пыльца многих растений может сохранять жизнеспособность в течение длительного времени: например, у сливы — до 180—220 дней, у тюльпана — 38—108 дней, у финиковой пальмы — до 10 лет. Пыльца злаков остается жизнеспособной очень непродолжительный срок (3—5 дней у ячменя, пшеницы, кукурузы) (В. В. Суворов, 1961).

Исследования показали, что пыльца растений, вызывающая поллинозы, как правило, обладает следующими свойствами:

1. Пыльца должна принадлежать ветроопыляемым растениям, которые продуцируют ее в больших количествах. Исключением являются некоторые виды насекомоопыляемых растений, культивируемых в той или иной местности (например, подсолнечник — *Helianthus* — в Восточной Европе). Кроме того, садовники, цветоводы могут быть сенсбилизированы к пыль-

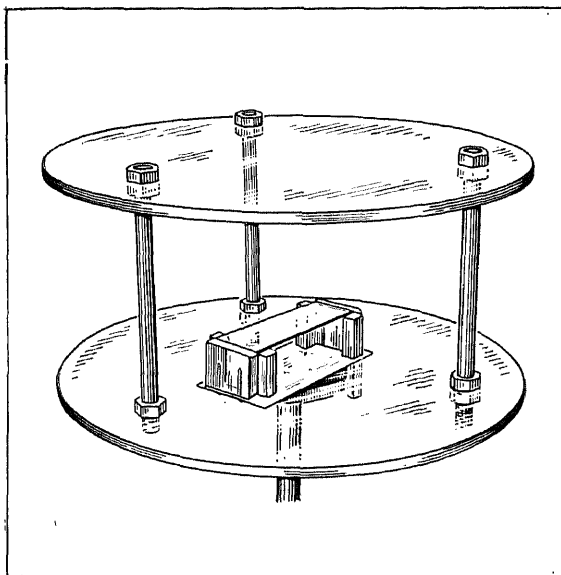


Рис. 17. Прибор для улавливания пыльцы в воздухе.

це насекомоопыляемых растений, так как вдыхают ее в больших количествах, у них это своего рода профессиональная болезнь.

2. Если пыльца не принадлежит ветроопыляемым растениям, то она должна продуцироваться в достаточно больших количествах, способных вызвать сенсбилизацию организма.

3. Пыльца должна быть достаточно легкой и летучей, чтобы распространяться ветром на большие расстояния.

4. Пыльца должна принадлежать широко распространенным в стране растениям, например амброзии и злаковым травам в США и Европе.

5. Пыльца должна обладать выраженными аллергенными свойствами.

Содержание пыльцы в воздухе различно в разные периоды года, оно зависит от времени цветения деревьев, различных луговых трав и сорняков.

Существует несколько методов учета содержания пыльцы в воздухе.

Наиболее распространенным является гравиметрический способ. Применяемый для этой цели аппарат (рис. 17) состоит из двух параллельно-расположенных дисков диаметром 22,5 см. Верхний диск поддерживается тремя винтами, с помощью которых можно регулировать расстояние между дисками в пределах 9—11 см. В центре нижнего диска закреплена специальная подставка для предметного стекла. Аппарат устанавливают на крыше здания. Предметное стекло смазывают тонким слоем смеси, состоящей из глицерина, молочной кислоты и нескольких кристаллов фуксина. Предметные стекла меняют каждые 24 ч. Их покрывают покровными стеклами и под микроскопом производят подсчет пыльцевых зерен, осевших на площади 1 см².

На основании данных НИИАЛ АМН СССР за 1971—1975 гг. (С. Г. Губанкова), полученных с помощью гравиметрического метода, был составлен календарь пыления растений в Москве (рис. 18).

Гравитационный метод подсчета пылицы в воздухе применяется многими исследователями (Ю. А. Порошина, А. А. Польшер, Ф. Ф. Лукманова, 1964; С. Г. Губанкова, 1973). Он позволяет судить о содержании различных видов растительной пылицы в воздухе изучаемой местности по дням, месяцам, сезонам (рис. 19).

В настоящее время с успехом применяется также автоматический метод подсчета пылицы, при котором с помощью часового механизма количество пылицы регистрируется каждый час в течение суток на специальной шкале.

Установлено, что большая часть пылицы выбрасывается растениями в утренние часы (между 4 и 8 ч). Это совпадает с клиническими наблюдениями (больные поллинозом обычно особенно плохо чувствуют себя в это время).

Благодаря многочисленным ботаническим и клиническим исследованиям в настоящее время установлены виды растений, пыльца которых чаще всего вызывает поллинозы. Эти растения различны в странах Америки и Европы из-за особенностей географического положения и климата. Наиболее активными аллергенными свойствами обладает пыльца сорных трав и кустарников, значительными аллергенными свойствами — пыльца злаковых трав. Пыльца деревьев в аллергенном отношении гораздо менее активна, чем пыльца сорных растений и злаковых трав. В США самой частой причиной поллинозов является пыльца амброзии — широко распространенного там растения.

В Советском Союзе амброзия сильно распространена в Краснодарском и Ставропольском краях, Грозненской, Куйбышевской, Оренбургской, Волгоградской, Ростовской областях, Абхазской АССР, Адыгейской автономной области, Кабардинской, Северо-Осетинской и Башкирской АССР, а также в ряде областей Украины — Днепропетровской, Донецкой, Кировоградской, Запорожской, изредка в Луганской, Харьковской и Киевской (рис. 20).

Амброзия (*Ambrosia*) — карантинный сорняк. Она относится к обширному семейству сложноцветных. Период цветения амброзии начинается в августе и продолжается до первых заморозков, а иногда и дольше.

Растения рода амброзии представлены в Советском Союзе тремя видами: амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia* L.), амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida* L.) и многолетняя амброзия голометельчатая (*Ambrosia psilostachya* D. C.). Из них наибольшее распространение и наиболее высокую аллергенную активность имеет первый вид (рис. 21).

Амброзия полыннолистная — однолетнее травянистое растение. Стебель растения прямой, наверху метельчатостветный, высотой 20—200 см. Нижние листья супротивные, верхние — очередные, сидячие, перистораздельные, сверху темно-зеленые, почти голые, снизу серо-зеленые. Корзинки с тычиночными цветками полушаровидные или яйцевидные диаметром 4—5 мм с цветоножками длиной 2—3 мм. Цветки амброзии обратнокопические в числе 10—15, голые, светло-желтые, длиной 2 мм. Трубка венчика шириной 1 мм. Пыльнички овальные длиной 1 мм. Нити тычинок тонкие. Обертка, заключающая семянку, имеет 4—5 мм длины и 2—2,5 мм ширины¹. Родиной амброзии полыннолистной является Северная Америка, где она известна под названием «ragweed», «common ragweed» и др.

¹ Флора СССР. Т. XXV. М., 1959.

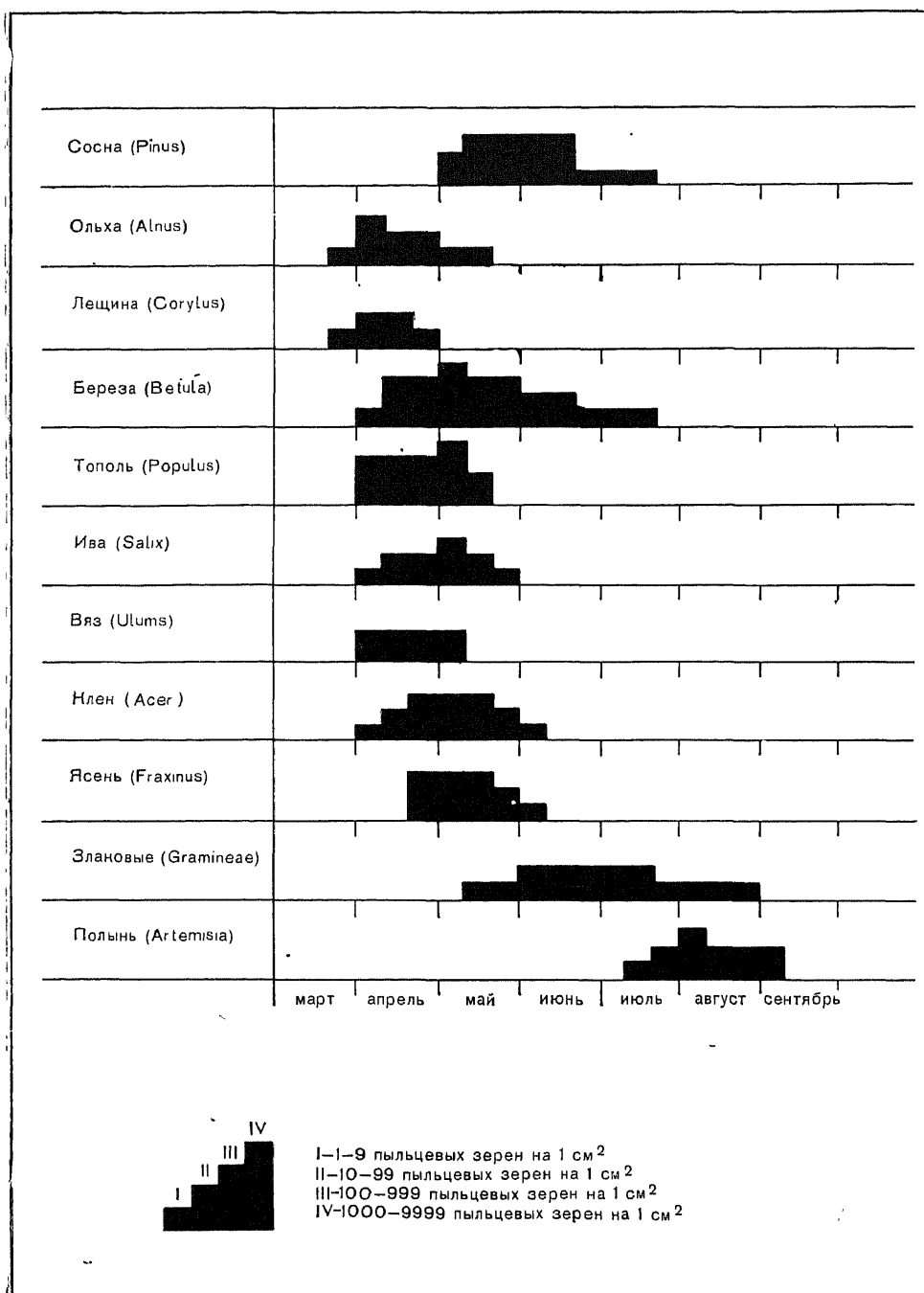


Рис. 18. Календарь пыления растений в Москве за 1971—1975 гг. (по С. Г. Губанковой)

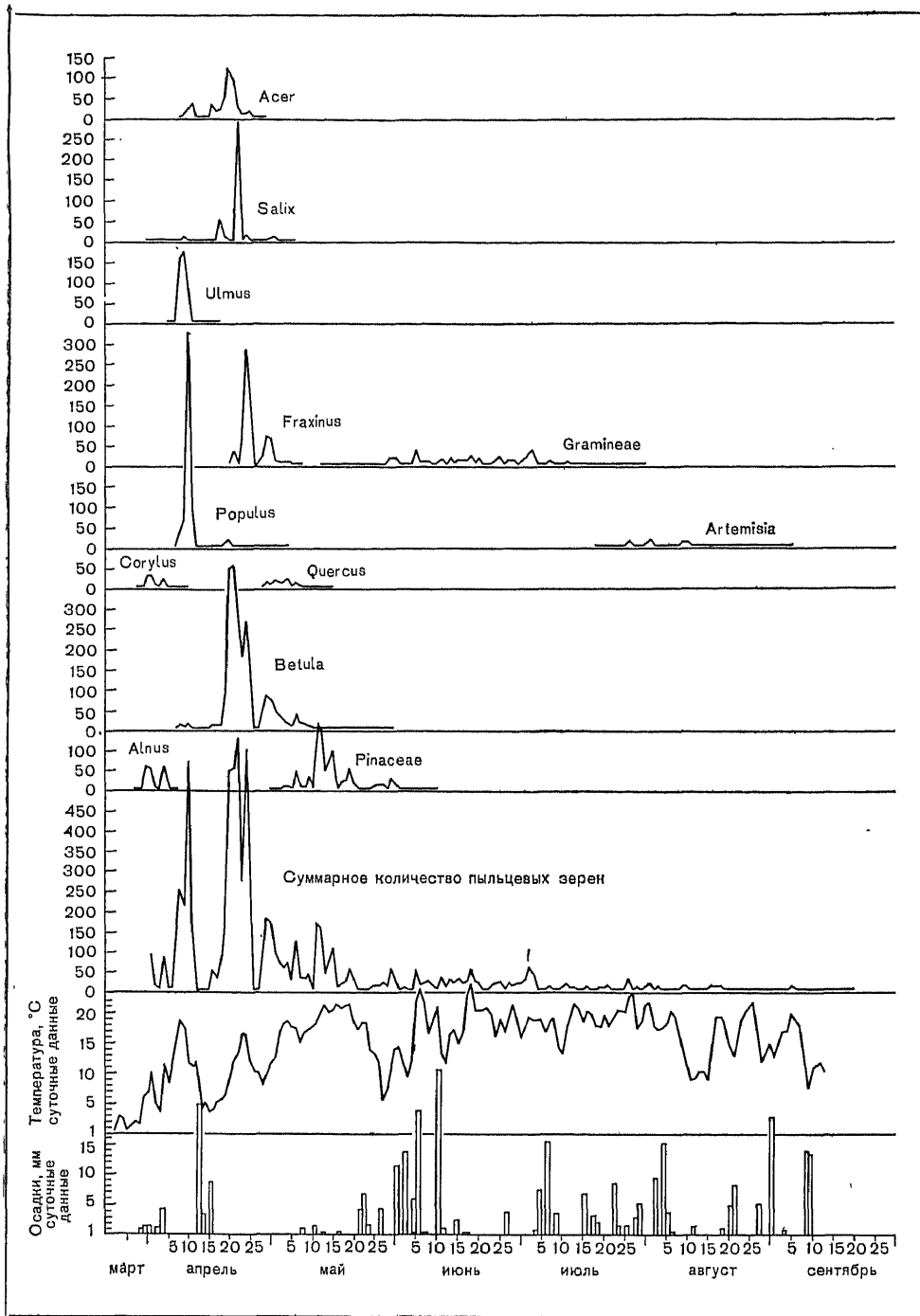


Рис. 19. Содержание пыли растений в воздухе Москвы в 1975 г. (по С. Г. Губанковой).

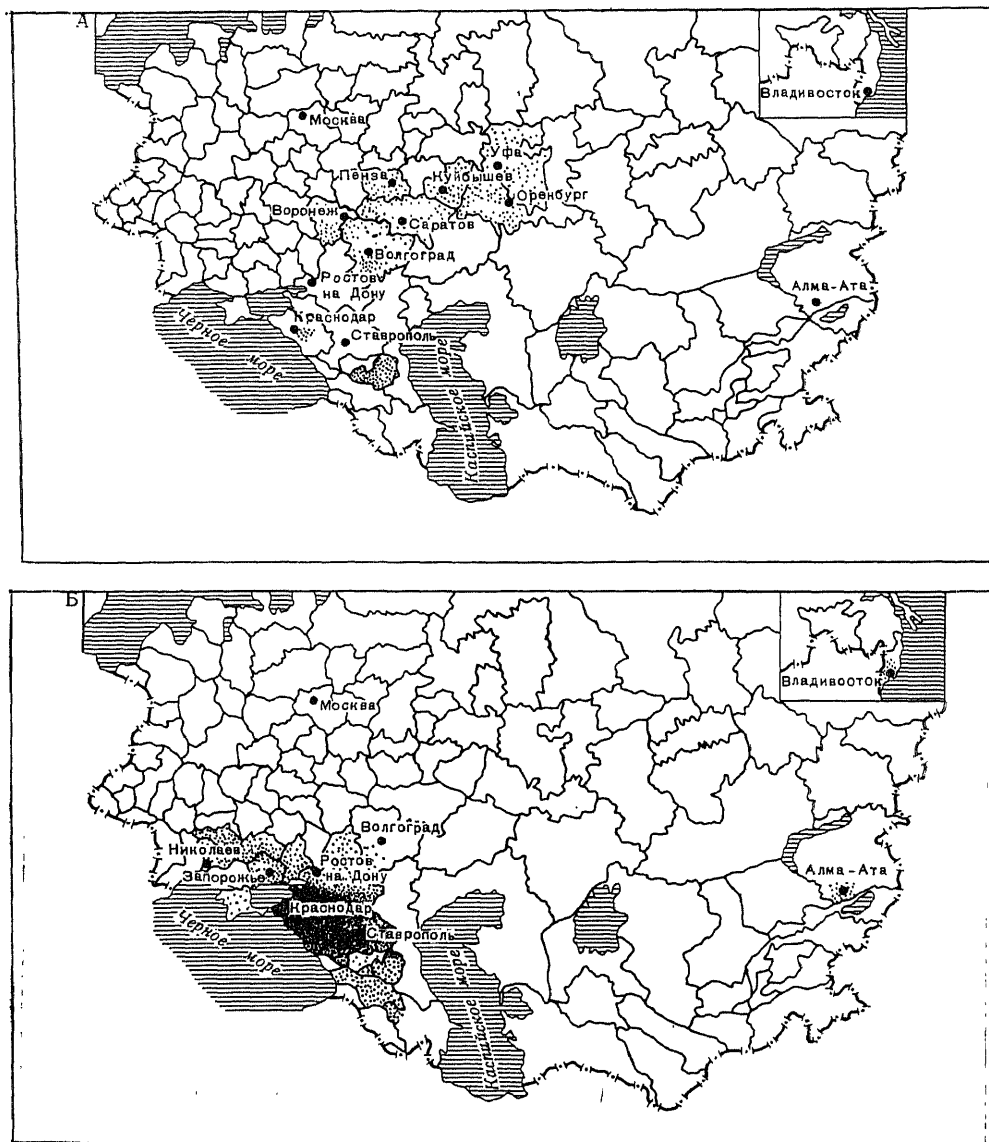


Рис. 20. Распространение амброзии на территории Советского Союза (по А. И. Остроумову).

А — амброзия многолетняя; Б — амброзия полыннолистная.

Нередко, достигая 2 м высоты и развивая мощную корневую систему, амброзия становится опасным конкурентом культурных растений в борьбе за свет, влагу и питательные вещества. По сообщениям С. А. Котта (1953), амброзия полыннолистная образует до 1000 всходов на 1 м² и отрастает даже после пятикратного подкашивания. Одно растение может дать до 88 000 семян, которые сохраняются живыми в почве до 4—5 лет. Амброзия наиболее распространена между 45 и 30—35° северной широты. Эти границы свойственны амброзии во многих странах Европы, Азии и Америки.

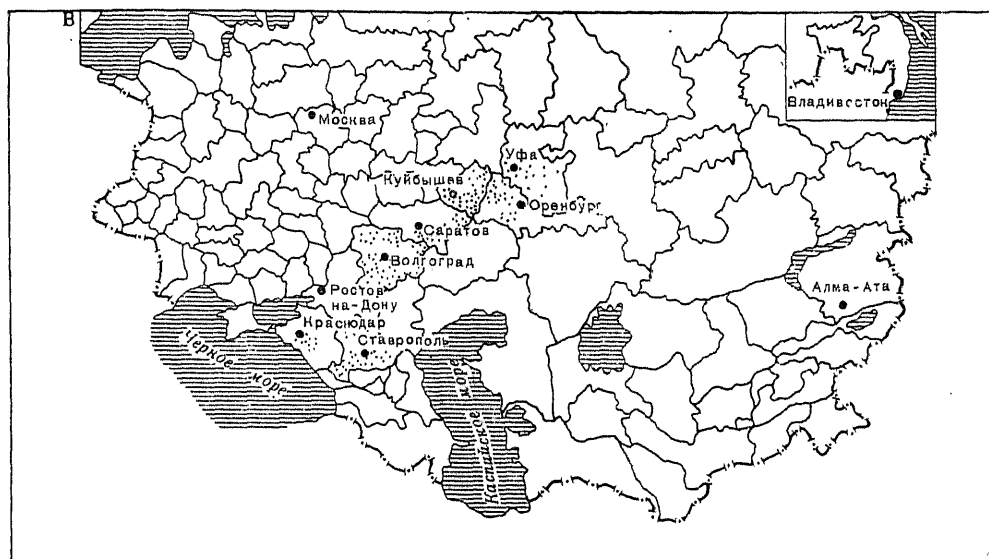


Рис. 20. (продолжение).
В — амброзия трехраздельная.

В Советском Союзе амброзия полыннолистная впервые была обнаружена ботаником С. Г. Колмаковым в 1918 г. близ Ставрополя. Однако впервые она была определена только в 1923 г. И. С. Амелиным (И. С. Амелин, 1926). В связи с тем что сорняк был обнаружен первоначально вдоль железной дороги между Владикавказом (Орджоникидзе) и Туапсе, И. С. Амелин предположил, что амброзия была завезена в Россию в 1914—1917 гг. строителями этой дороги, которые до того работали в Америке. В 1925 г. амброзия была обнаружена на Украине, куда, по предположениям С. А. Левитского (1951), она проникла с семенами кормовых трав. В 1934 г. амброзия полыннолистная была обнаружена в Алма-Ате, а в 1940 г. — в Туркменской ССР.

В период пыления амброзии образуется огромное количество пыльцы, которая может стать источником массовых аллергических заболеваний. Пыление амброзии полыннолистной в Краснодарском крае начинается в конце августа и продолжается до наступления заморозков (С. А. Котт, 1953). Однако, по нашему предложению, А. И. Остроумов собирал пыльцу амброзии полыннолистной в окрестностях Краснодара уже в первой половине августа, т. е. почти за месяц до срока цветения, указанного в работах и руководствах по ботанике для данного вида амброзии. Необходимо отметить, что амброзия растет не только на полях. Это растение часто можно встретить на улицах населенных пунктов, во дворах жилых домов, что создает условия для легкого контакта с ее пыльцой.

В европейских странах (Англия, Франция, Бельгия, Европейская часть России, Германия) самой частой причиной поллиноза служит пыльца трав широко распространенного семейства злаковых (Blackley, 1873; Duchaine, 1955; Erdtmann, 1961, и др.).

Вопрос о химической природе пыльцевых аллергенов не является в настоящее время решенным. Относительно более подробно химический состав и аллергенные свойства отдельных фракций (белковых, углеводных, липоидных и т. д.), выделенных из пыльцы, изучен для различных



Рис. 21. Виды амброзии.
а — амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia* L.) и ее пыльца;

видов амброзии американскими исследователями. Менее изучены аллергенные свойства составных частей пыльцы злаковых трав, деревьев, кустарников.

Химический состав пыльцы амброзии определял еще Neul (1917). По его данным, свежая пыльца содержит 5,3% воды и 94,7% сухого остатка. В сухом остатке он определил следующее содержание различных веществ:

Белки	24,4%
Волокнистые структуры (целлюлоза)	12,2%
Пентозан	7,3%
Декстрин	2,1%
Зола	5,4%
Фосфор	0,37%
Вещества, растворимые в спирту	42,9%

Всего 94,67%

Многочисленные попытки выделить из пыльцы амброзии фракцию, обладающую сильными аллергенными свойствами, до недавнего времени не имели успеха (Verrens, 1971). В настоящее время с помощью различных средств осаждения $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4, \text{NaCl}]$, диализа, гель-фильтрации, хроматографии получены фракции, значительно более активные, чем исходный нативный водный или водно-солевой экстракт пыльцы. Из пыльцы амброзии выделены антигены E и K (King, 1974), которые оказались наи-



Рис. 21. Виды амброзии.
б — амброзия трехраздельная (*A. trifida* L.) и ее пыльца.

более активными из всех ранее полученных другими авторами фракций. Антигены Е и К представляют собой белки с относительной молекулярной массой 38 000. Они составляют соответственно 6 и 3% от общего количества белка пыльцы амброзии.

В составе этих фракций 17,1% (Е) и 16,6% (К) азота и по 0,5% углеводов. Изоэлектрическая точка антигена Е находилась при рН 5,0, а антигена К — при рН 5,9. Принцип выделения этих фракций представил King (1974) в виде схемы 4 (песколько сокращенно).

Антиген Е состоит из двух частей с относительной молекулярной массой 22 000 и 16 000, соединенных прочно нековалентными связями в водном нейтральном растворе. Части денатурированного антигена Е в 1000 раз менее активны в кожных пробах у людей, больных поллипозом.

Исследование химического состава антигенов Е и К, выделенных King, а также фракций, выделенных другими методами (Augustin et al.), показало, что наиболее активными фракциями являются белки с относительной молекулярной массой от 5000 до 40 000. Фракции, богатые различными углеводами, как правило, оказывались малоактивными или совершенно неактивными при испытании в кожных пробах у больных.

Азотсодержащая часть активного материала состояла из следующих аминокислот: лизина, гистидина, аргинина, оксипролина, аспарагиновой кислоты, трионина, серина, глютаминовой кислоты, пролина, глицина, аланина, цистеина, метионина, валина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, триптофана. Кроме того, активный материал содержал арабинозу (2,4%), гексозамин (0,3%), гексуроновую кислоту (0,4%); в нем не обна-

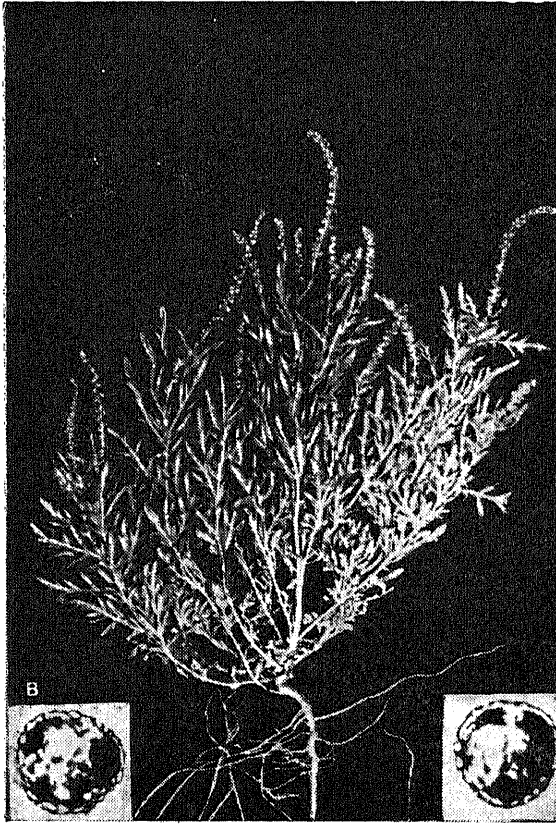


Рис. 21. Виды амброзии.
в — амброзия многолетняя (*A. psilostachya* D.C.) и ее пыльца.

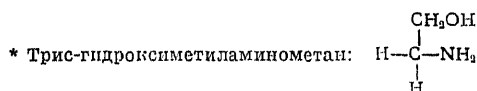
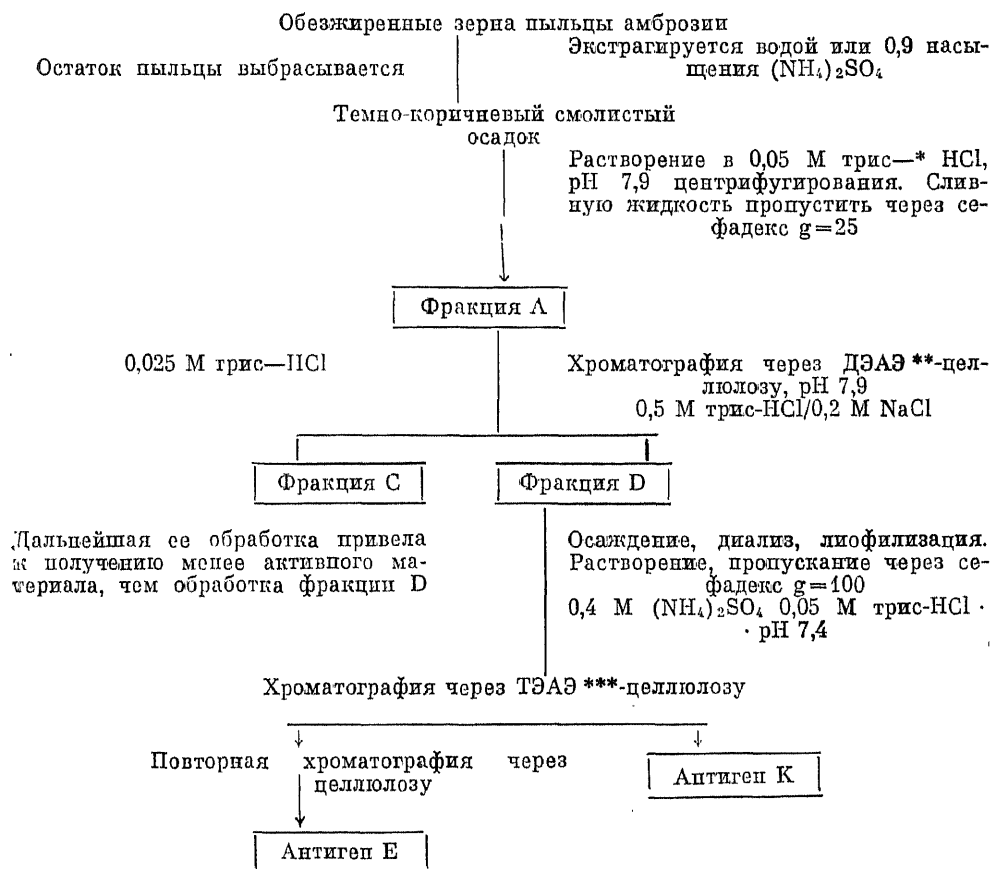
ружено минеральных составных частей. Коэффициент седиментации материала S_{20w} составлял $3,0 \pm 0,1 \cdot 10^{-13}$ см/с. Активную аллергенную фракцию, свободную от белков, получил из экстрактов пыльцы амброзии Sehon (1959). Он удалял весь белок из экстракта пыльцы амброзии, приготовленного по методу Кока, с помощью ультрацентрифугирования и мембранных фильтров и далее с помощью препаративного электрофореза получал весьма активную полипептидную фракцию, состоящую из 8 аминокислот. Он назвал эту фракцию А—А₁—D, она была в 1000 раз активнее исходного экстракта. Активный полипептид состоял из аргинина, лизина, глютаминовой кислоты, глицина, аланина, оксипролина, валина и норлейцина. Константа седиментации была $1,20 \cdot 10^{-13}$ см/с.

Интересные данные получены по вопросу о свойствах аллергенов пыльцы трав. Установлено, что аллергены пыльцы луговых трав представляют собой белки с молекулярной массой от 10 000 до 32 000 (Augustin 1953—1955, и др.), выпадающие в осадок при 50% насыщении сульфатом аммония. Они прочно связаны с углеводным пигментным комплексом, не отделяющимся от белка при диализе или при осаждении солями. При нагревании до 100°C в течение 20 мин белок не теряет способности вызывать кожные аллергические реакции (Cooke e. a.). Аллергенные свойства белков пыльцы трав оказались не связанными с их фосфатазной активностью (Augustin).

Malley с соавт. (1962), Marsh с соавт. (1966) предложили метод выделения аллергена из пыльцы тимopheевки луговой, сущность которого за-

Схема 4

ВЫДЕЛЕНИЕ ФРАКЦИЙ ПЫЛЬЦЫ АМБРОЗИИ (ПО KING, 1974)

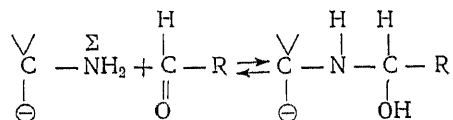


Хорошими буферными свойствами обладают трис-HCl, трис-фосфат, трис-сукцинат и др.

** ДЭАЭ — диэтилдиаминоэтил.

*** ТЭАЭ — триэтилдиаминоэтил.

включается в экстрагировании обезжиренных зерен пыльцы 0,127 М фосфатным буфером, pH 10,4, с 10% глюкозы. В этих условиях Σ -аминогруппа лизина пептидов аллергенного материала реагирует с углеводами (Malley и соавт., 1962):



и создает окрашенные (меланоидные) углеводно-пептидные комплексы с высокой аллергенной активностью. Эти комплексы осаждаются далее сульфатом аммония при 0,55% насыщении. Осадок растворяется в воде,

диализируется и вновь осаждается спиртом с 10% глюкозой и 0,02 М уксуснокислым барием. Жидкость над осадком далее хроматографируют через ДЭАЭ-целлолозу. Получается весьма активный аллергенный материал.

А. А. Польнер (1964) выделил из водного экстракта пыльцы ежи сборной путем осаждения сульфатом аммония 4 фракции белков и испытал их кожно-сенсibilизирующие и гемагглютинирующие свойства. Наибольшими кожно-сенсibilизирующими свойствами в реакции пассивной кожной анафилаксии на морских свинках обладала фракция белков пыльцы ежи сборной, которая осаждалась до 20% насыщения сульфатом аммония.

Augustin и Hayward (1962) показали, что экстракты из пыльцы ежи и тимофеевки содержат по крайней мере до 15 антигенных компонентов. Многие из них могут быть также аллергенами для человека. Такие «основные» аллергены были выделены в высокоочищенном виде.

Пыльцевые аллергены устойчивы к нагреванию и протеолитическим ферментам. Лишь после нагревания этих экстрактов при 100°C в течение часа и длительного действия трипсина и пепсина наблюдается значительное уменьшение аллергенной активности пыльцевых экстрактов. Пыльцевые аллергены разрушаются под влиянием щелочи, но они относительно устойчивы к кислотам.

Аллергены присутствуют не только в пыльце, но и в других частях растения. Семена и листья амброзии содержат общие с пыльцой аллергены, причем наибольшей активностью обладает пыльца, наименьшей — семена. Возможно, что поздней осенью, когда в воздухе уже нет пыльцы, частички листьев, ствола и семян растений могут вызывать аллергические реакции у чувствительных к амброзии лиц.

Известно, что пыльца растений обладает слабыми аллергенными свойствами по сравнению с белками, бактериями и другими антигенами. Поэтому для получения иммунной сыворотки у животных применяют сложные схемы иммунизации с использованием адъюванта Фрейнда. Более эффективна иммунизация животных при использовании не экстрактов пыльцы, а при введении целых пыльцевых зерен в виде взвеси в масляном адъюванте.

Длительность иммунизации не имеет значения. Даже после двухлетней иммунизации кроликов титры антител в реакциях преципитации и пассивной гемагглютинации не были высокими (Augustin, 1959).

Среди разнообразных методов исследования антигенной структуры растительной пыльцы наиболее удобной оказалась реакция преципитации в агаре, предложенная Oudin (1946) и разработанная Ouchterlony (1949). Принцип этой реакции заключается в том, что экстракт пыльцы и соответствующая иммунная сыворотка, помещенные в нейтральный агар, диффундируют навстречу друг другу, и в зоне, где они оказываются в эквивалентном соотношении, образуются видимые линии преципитации. Количество таких линий указывает на минимальное число антигенных компонентов в пыльцевом экстракте. Этим методом в пыльце амброзии обнаружено 5—10 отличающихся друг от друга компонентов (А. И. Остроумов, 1964), в экстрактах пыльцы тимофеевки — 5—7 видов антигенов, а в экстрактах пыльцы деревьев — до 3 антигенов (Ф. Ф. Лукманова, 1967).

С помощью реакции преципитации в геле и ее модификаций в пыльце родственных растений обнаружены общие антигены. Антитела, которые образуются на пыльце одного вида растения, могут вступать в так называемые перекрестные реакции с антигенами пыльцы группы родственных растений, образуя общие линии преципитации.

Вместе с тем пыльца каждого вида растений имеет свой антигенный спектр, некоторые ее антигены свойственны только для пыльцы данного вида растения. Поэтому в реакции преципитации между экстрактом пыльцы и соответствующей иммунной сывороткой образуются линии преципитации, которые не появляются между этой сывороткой и экстрактами пыльцы родственных растений.

Пыльца даже таких близких видов растений, как карликовая и гигантская амброзия, отличаются по своему антигенному составу.

Важен вопрос о соотношении аллергенных свойств пыльцы с ее антигенными свойствами и способностью вызывать образование преципитинов у кроликов. Как правило, все аллергенные фракции антигенны в указанном смысле, но не все антигены пыльцы, вызывающие образование преципитинов у кроликов, обладают аллергенными свойствами (Augustin, Schon et al.).

Ф. Ф. Лукманова в нашей лаборатории с помощью реакции преципитации в геле по методу Оухтерлони изучала антигенные свойства пыльцы некоторых растений: тимopheевки луговой (*Phleum pratense* L.), ежи сборной (*Dactylis glomerata* L.), райграсса высокого (*Arrhenatherum elatius* L.), клена американского или ясенелистного (*Acer negundo* L.), тополя душистого (*Populus suaveolens* Fisch.), березы душистой и березы бородавчатой (*Betula pubescens* Ehrh., *B. verrucosa* Ehrh.), сосны обыкновенной (*Pinus silvestris* L.), осины (*Populus tremula* L.), ясеня обыкновенного (*Fraxinus excelsior* L.). Изучались также возможные перекрестные реакции между антигенами пыльцы трав: тимopheевки, ежи, райграсса, овсяницы луговой (*Festuca pratensis* Huds.), ржи посевной (*Secale cereale* L.), пырея ползучего [*Agropyron repens* (L.) P. B.], костра берегового (*Bromus riparius* Rehm.), мятлика лугового (*Poa pratensis* L.) и деревьев: тополя (*Populus*), клена (*Acer*), березы (*Betula*), сосны (*Pinus*), осины (*Populus tremula* L.), ясеня (*Fraxinus*), лещины обыкновенной или орешника (*Corylus avellana* L.), ольхи серой [*Alnus incana* (L.) Moench] и ели обыкновенной (*Picea excelsa* Link).

Первую группу из 22 кроликов иммунизировали взвесью пыльцы со стимулятором по Фрейнду по следующей схеме: 5% взвесь пыльцы в объеме 0,6 мл вводили в одну из задних лап подкожно, в другую лапу — внутримышечно. Инъекции повторяли через неделю в течение 3 нед. Курс иммунизации повторяли через каждые 2 мес. Пять кроликов были иммунизированы пылью тимopheевки, 4 — пылью ежи, 3 — пылью райграсса, 3 — пылью березы, 1 — пылью клена, 2 — пылью осины, 1 — пылью сосны и 3 кролика — пылью ясеня.

Другой группе из 10 кроликов через 2 мес после 2 курсов иммунизации взвесью пыльцы со стимулятором вводили по 2 мл водно-солевого экстракта соответствующей пыльцы в течение 3 дней: первый день — внутривенно, в последующие 2 дня — внутривенно. Таким комбинированным методом было иммунизировано 4 кролика пылью тимopheевки, 1 кролик — пылью ежи, 1 — пылью райграсса, 1 — пылью березы, 2 — пылью клена, 1 кролик — пылью тополя. Серию инъекций повторяли через каждую неделю в течение 4 нед. Такое чередование курсов иммунизации взвесью пыльцы и экстрактом повторяли до получения высокой интенсивности иммунологических реакций. Интенсивность иммунизации оценивали в реакции преципитации по Оухтерлони. Для постановки реакции применяли водно-солевые экстракты различных видов пыльцы. Количество общего азота в экстрактах определяли по Кьельдалю. Экстракты, приготовленные из различных видов пыльцы, содержали в 1 мл от 0,21 до 0,63 мг азота.

Более эффективным оказалось сочетание курсов иммунизации взвесью пыльцы со стимулятором с инъекциями водно-солевого экстракта. Так, например, антисыворотки кроликов, которым было проведено 6 курсов иммунизации взвесью пыльцы тимофеевки со стимулятором, давали соответственно 1 или 2 линии преципитации с гомологичным антигеном, а с антисывороткой кроликов при использовании комбинированного метода получено 3—5 специфических линий преципитации (рис. 22).

Как правило, в процессе иммунизации число линий преципитации увеличивалось.

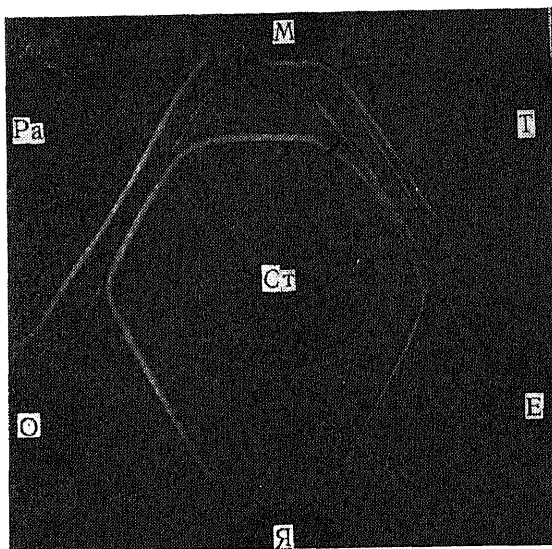


Рис. 22. Реакция преципитации в агаре.

В центре (Ст) — сыворотка кролика, иммунизированного пылью тимофеевки; по периферическим лункам — различные экстракты из пыли растений: Т — тимофеевка, Е — ежа, Ра — райграсс, М — мятлик, Я — ясень, О — овсяница.

Для выявления перекрестных реакций с полученными иммунными сыворотками (сыворотками к антигенам тимофеевки, райграсса и ежи) использованы экстракты из пыли ржи, овсяницы, пырея, мятлика и костра. Более четкие линии преципитации и наибольшее их число обнаружены в реакциях с экстрактом из пыли тимофеевки и соответствующей антисывороткой.

С увеличением числа специфических линий преципитации возрастало число перекрестных реакций.

Антисыворотки к пыли тимофеевки наиболее часто давали перекрестные линии преципитации с экстрактом из пыли овсяницы, реже — с экстрактами из пыли райграсса и ежи. Не обнаружено перекрестных реакций между антисыворотками к пыли трав и экстрактами из пыли деревьев. С антисывороткой к пыли ежи сборной перекрестные линии преципитации часто возникали при использовании антигенов из пыли тимофеевки, овсяницы и райграсса, а с антисывороткой к райграссу — с антигенами из пыли тимофеевки, овсяницы и ежи. Перекрестные реакции получены также с антигенами из пыли указанных выше видов деревьев.

По сравнению с пылью трав пыльца деревьев вызвала более слабую выработку антител у кроликов. Антисыворотки к пыли деревьев давали положительную реакцию после 4—5 курсов иммунизации, тогда как четкие линии преципитации с антисыворотками к пыли трав выявлялись, как правило, после 2-го курса иммунизации.

Пыльца трав обладает более выраженными аллергенными свойствами, чем пыльца деревьев. При сравнении частоты полученных кожных аллергических реакций обнаружено, что 68 из 72 больных поллинозом реагировали на антиген из пыльцы злаков и лишь 4 больных — на антиген из пыльцы деревьев, причем наибольший процент положительных проб получен с экстрактом пыльцы тимopheевки.

По-видимому, наблюдаемые по методу Оухтерлонн перекрестные реакции свидетельствуют об общности антигенных свойств у пыльцы родственных растений. Наличие общих антигенных свойств у различных видов пыльцы может обуславливать, по нашему мнению, поливалентность кожных проб у больных с аллергическими заболеваниями.

АЛЛЕРГЕНЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Любая ткань любого вида животного, попадая в организм человека парентерально и будучи веществом, содержащим белки, обладает антигенными свойствами и может вызвать различные аллергические реакции. В задачу этой главы, естественно, не входит описание всех видов аллергенов животного происхождения. Изложение ограничивается теми их видами, которые чаще всего вызывают различные аллергические реакции у людей.

Наиболее изучены из аллергенов животного происхождения аллергены кровяных тканей, или эпиталлергены. К ним относятся частички слущенного эпидермиса с кожи животных, или перхоть, волосы, ногти, перья, копыта, когти, клювы, чешуя змей, рыб, кожа лягушек и др. Практически наиболее важными являются аллергенные свойства перхоти человека и животных, шерсти различных животных, перьев птиц. Аллергические реакции к эпиталлергенам встречаются среди работников вивариев (к шерсти кроликов, морских свинок), овцеводов, коневодов, работников шпидрома, кавалеристов, работников птицеферм, парикмахеров (аллергия к волосам и перхоти человека). По сравнению с другими видами экзоаллергенов эпиталлергены сенсibiliзируют относительно слабее.

Так, по данным НИАЛ АМН СССР, среди 752 больных перинфекционной формой бронхиальной астмы только у 77 была обнаружена положительная кожная реакция на эпиталлергены. У 275 человек из этой же группы больных выявлены положительные кожные реакции на аллерген из домашней пыли.

При изучении аллергенных свойств шерстяной пыли (С. М. Титова и С. Иванова) у рабочих шерстяной промышленности в 29% случаев были выявлены положительные кожные аллергические реакции к аллергену из этой пыли.

Аллергические реакции к волосам встречаются среди работников мебельной, меховой промышленности. С конским волосом сталкивается сельский житель, наездник; конский волос применяется в мебельной обивке и матрацах. Мех кошки часто встречается в рукавицах, в игрушках, шерсть кролика — в мехах, рукавицах, пледах, шарфах, в молоточках пшанино, прокладках при копопачении; шерсть кролика и зайцев находит применение при производстве шляп. С шерстью скота встречаются в деревне, на скотобойне, она имеется также в коврах, игрушках; козью шерсть используют для обивки мебели, изготовления кашемировых шарфов, занавесок, портьер и т. д. Свиную щетину используют для производства щеток, матрацев, мебельной обивки; то же значение имеют овечья шерсть и опере-

ние домашней птицы — кур, гусей, уток, используемое также для набивки подушек.

Вопрос о том, что представляют собой эти аллергены и к какой группе веществ они относятся, до настоящего времени решен не полностью. Основной составной частью волос, перьев, ногтей, перхоти является кератин, содержащий относительно много (до 5%) серы за счет аминокислот цистеина и метионина. Кератин нерастворим в воде и не может экстрагироваться водным буферным раствором Кока или водно-глицериновым раствором, обычно применяемыми для приготовления аллергенов. Поэтому полагают, что эпиталлергенные свойства экстрактов из волос, шерсти, перхоти и т. д. обусловлены какими-то примесями белковой природы, находящимися на поверхности данных эпиталлергенов. Не исключена возможность участия примесей бактериальной, грибковой природы или различных пылевых частиц.

Rimington, Stillwell, Mansell (1947) выделили из аллергена лошадиной перхоти две фракции — содержащую пигмент и не содержащую его. Silver, Bookman (1956) получили из лошадиной перхоти аллерген в виде белка с молекулярной массой 40 000 и с медленной подвижностью в электрическом поле. По данным Squire (1950), аллергенная активность полностью исчезает после осаждения диализированного экстракта лошадиной перхоти трихлоруксусной кислотой или 22,5% раствором сульфата патрия при рН 5,0. Stanworth (1959) выделил из диализированного экстракта лошадиной перхоти 7 различных белковых фракций.

Наибольшей аллергенной активностью, почти достигающей активности исходного экстракта, обладала фракция, осаждаемая между 55 и 85% насыщенном сульфатом аммония. Электрофоретически эта фракция перемещалась в зоне β-глобулинов. Она содержала 9% гексоз в виде галактозы и маннозы и имела относительную молекулярную массу 34 000.

Аллерген из лошадиной перхоти дает перекрестные реакции преципитации с антисыворотками против белков сыворотки лошади, среди которых реакция выпадает как с глобулинами, так и с альбуминами. Аллергенные свойства перхоти обусловлены, по-видимому, примесями в виде производных белков сыворотки крови, попадающих на поверхность кожи в процессе роста волос с выделением сальных и потовых желез и др.

Описаны случаи аллергической бронхальной астмы, вызываемой перьями какарек и попугаев (Barr, Sherman, 1961).

Об аллергии, вызываемой у рыбаков уколами плавников рыб (судаков), сообщил К. Г. Емельяничик (1938). При сенсбилизации кроликов и морских свинок смывами со спинных плавников судаков, содержащими слизь и сапрофитные грамотрицательные бактерии, автор получил аллергические реакции типа феномена Артюса.

Aas (1966, 1974) детально изучил аллергенные свойства экстрактов из некоторых рыб (треска, семга). Экстракты готовили по методу Кока или Бенгрэда (50% водно-глицериновый раствор с 6% хлорида натрия и 0,5% фенола), а также водно-фенолового раствора (0,5% раствор фенола). У лиц, имеющих повышенную чувствительность к указанным выше рыбам, аллергены вызывали выраженные кожные аллергические реакции.

Подробному изучению в настоящее время подвергаются аллергенные свойства различных насекомых. У ряда больных бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями получены положительные кожные пробы с экстрактами из различных бабочек, жуков, клещей, клопов, тараканов, мух, а также из пауко- и ракообразных. По-видимому, эти беспозвоночные животные в ряде случаев могут оказаться аллергенами, вызывающими аллергические заболевания.

По данным Voorhorst (1966), Souza и соавт. (1973), Ricci и соавт. (1974) и др., важнейшим аллергеном, вызывающим бронхиальную астму от домашней пыли, является содержащийся в ней маленький клещ *Dermatophagoides pteronyssinus* (рис. 23).

Б. Д. Плетнев (1969) обнаружил в постели больных нейродермитом и экземой живых клещей и предложил методы их выявления и культивирования. Живые клещи обнаруживались под микроскопом, а мертвые — с помощью растворения пера подушек 10% раствором едкой щелочи.

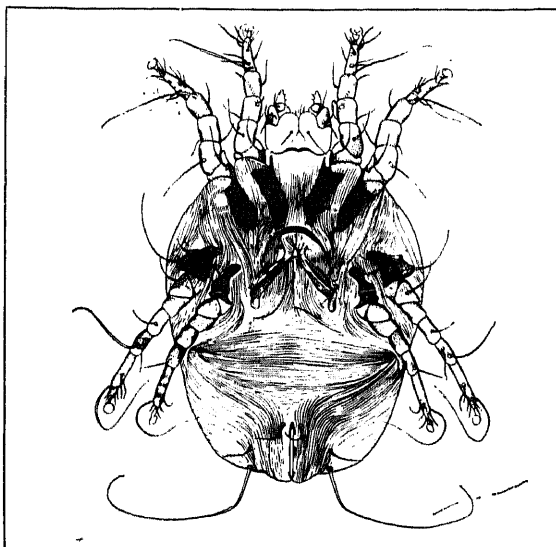


Рис. 23. Клещ *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Наибольшее распространение имеют *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* (постельные клещи), *Tyroglyphus putrescentiae*, *Tyroglyphus farinarius* и *Glycyphagus destructor* (амбарные клещи). Элективной средой для культивирования *D. pteronyssinus* и *D. farinae* являются утильные волосы из электробритв с добавлением $1/10$ части дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*; оптимальными условиями — температура 25—27°C и относительная влажность окружающей среды 75%. Уникальной средой для культивирования амбарных клещей оказался порошок из плесневого пшеничного хлеба. Эти клещи развиваются при комнатной температуре и относительной влажности 75%. Разработаны специальные садки для культивирования клещей (Б. Д. Плетнев, 1972; Б. Д. Плетнев, Н. Д. Дмитриева, 1973, 1975; Б. Д. Плетнев, 1974).

По нашему предложению, С. М. Титова и Б. Д. Плетнев с 1972 г. проводят изучение клещей, обитающих в домашней пыли квартир больных пылевой бронхиальной астмой. Разработаны принципы производства аллергенов из клещей и выявлена их роль в этиологии бронхиальной астмы (С. М. Титова и др., 1974).

Нами исследовано 230 образцов домашней пыли различных климатических зон нашей страны. Живые клещи обнаружены в 18 образцах (Западная Грузия, Белоруссия, Украина, Тульская, Пензенская области, Красноярский край, Латвия). В одном образце пыли находили от 1 до 5 различных видов клещей. Обнаружено 8 видов клещей: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. chelidonis*, *Glycyphagus destructor*, *Cheyletus eruditus*, *Euroglyphus maynei*, *Tyroglyphus putrescentiae*, *Oribatus* sp. Преоб-

ладающим видом был *D. pteronyssinus*. Живые клещи обнаружены в образцах домашней пыли, которые были собраны в весенне-летне-осеннее время.

Для диагностических целей были приготовлены аллергены: из отдельных культур клещей, из клещевой биомассы (клещи с продуктами их жизнедеятельности и переработанной ими в процессе жизни средой), из утильных волос и эпидермиса, собранных из электробритв (среда для выращивания клещей), из домашней пыли с живыми клещами и домашней пыли без живых клещей. Аллергены из культуры клещей содержали 5000 PNU/мл, а остальные — 10000 PNU/мл.

Скранификационные пробы поставлены у 134 больных бронхиальной астмой и 30 больных поллинозом (контрольная группа). Обнаружена четкая корреляция кожных проб на аллергены из домашней пыли и из клещей. Так, у больных с резко положительными кожными реакциями на домашнюю пыль были обнаружены положительные пробы с аллергенами из отдельных культур клещей (у 25—29%), биомассы клещей *D. pteronyssinus* (у 82%), домашней пыли с живыми клещами (у 78%); в то же время на среду (утильные волосы и эпидермис) реакции были положительными только у 13% больных. У больных поллинозом с отрицательными кожными пробами на домашнюю пыль пробы на клещевые аллергены также были негативными.

Полученные данные подтверждают важную роль клещей в этиологии бронхиальной астмы.

Для приготовления аллергенов растертых в порошок и обезжиренных насекомых подвергают водно-солевой экстракции. В качестве обезжиривающих веществ применяют эфир, ацетон, петролейный эфир и др. Экстракты консервируют прибавлением мертиолата в разведении 1:10 000. Хитин покровных тканей насекомых представляет собой ацетильный полимер глюкозамина, совершенно нерастворимый в воде и потому не являющийся аллергеном. Однако многие другие белковые вещества насекомых экстрагируются и сообщают экстрактам аллергенные свойства.

Reisman (1961) изучал перекрестные аллергические реакции у больных, имеющих аллергию по отношению к одному из видов насекомых, с аллергенами из насекомых других видов. Он показал, что часто наблюдаются аллергические реакции по отношению к аллергенам из насекомых одного семейства. Перекрестные аллергические реакции чаще выявляются в пределах класса или отряда. Изолированные же реакции на один из видов насекомых возникают очень редко (табл. 10).

Анафилактические шоки от укуса шершня описал М. Л. Авиатор (1930), а от ужаления ос — П. А. Алисов (1936). Подробное описание анафилактического шока и местных аллергических реакций, вызываемых пчелиным ядом, дал М. М. Артемов (1941).

В ряде работ (П. А. Алисов, 1936; М. М. Артемов, 1941) были подробно изучены антигенные свойства яда некоторых перепончатокрылых (пчел, ос и шершней). Показано, что экстракт из пчел без жалящего аппарата (Benson, 1939) вызывает положительные кожные реакции у людей с повышенной чувствительностью к укусам пчел. В жалящем аппарате ос, пчел и шершней и в их яде был найден общий антиген с неядовитыми частями тела указанных перепончатокрылых.

Получены перекрестные реакции между ядовитыми и неядовитыми частями тела пчел, ос и шершней, а также перекрестные кожные реакции. С помощью реакций гемагглютинации и преципитации в геле исследовались также антигенные свойства экстрактов из мокрецов (поденок), вызывающих в Америке большое количество аллергических реак-

Таблица 10

Перекрестные аллергические реакции между различными классами и внутриклассовыми группами животных аллергенов у 8 больных (по Perlman, 1961)

Больные	Аллергены из животных			Возможные реакции	
	класс	отряд	семейство, род		
1-й	Паукообразные Arachnoidea	Пауки Aranea	Пауки (п паутина)	++++	
		Скорпионы Scorpionide	Скорпионы	++++	
2-й	Насекомые Hexapoda	Бабочки Lepidoptera	Моль	++++	
		Двукрылые Diptera	Москиты		
	Ракообразные Crustacea	Перепончатокрылые Hymenoptera	Пчела		
		Равноногие Igoroda	Мокрица	++++	
		Жаброногие Branchiopoda	Дафния	++++	
		Ветвистоусиковые Decapoda	Краб	++++	
		Веслоногие Copepoda	Планктонная креветка	+++	
				Яичная креветка	
				Кузнечик	+
3-й	Насекомые	Жесткокрылые Homoptera	Июньский жук		
		Чешуекрылые (бабочки) Lepidoptera	Моль	±	
4-й	»	Двукрылые Diptera	Москиты	—	
		Перепончатокрылые Hymenoptera	Пчелы	++++	
4-й	»	Прямокрылые Orthoptera	Кузнечик	±	
		Лжесетчатокрылые Isoptera	Термиты	—	
5-й	Насекомые	Кожистокрылые Dermoptera	Уховертка	+++	
		Жесткокрылые Coleoptera	Июньский жук	—	
5-й	Насекомые	Двукрылые Diptera	Домашняя муха	—	
		Лжесетчатокрылые Isoptera	Термиты	+++	
6-й	»	Перепончатокрылые Hymenoptera	Муравьи	±	
		Бабочки Lepidoptera	Моль	±	
6-й	»	Перепончатокрылые Hymenoptera	Пчела	++++	
			Шершень	++++	
7-й	»		Оса	++++	
		Бабочки Lepidoptera	Моль	—	
7-й	»	Прямокрылые Orthoptera	Кузнечик	+++	
		Кожистокрылые Dermoptera	Уховертка	—	

Боль- ные	Аллергены из животных			Кожные реакции
	класс	отряд	семейство, род	
8-й	Насекомые	Жесткокрылые Coleoptera	Июньский жук	—
		Ручейники Trichoptera	Ручейник	—
		Двукрылые Diptera	Домашняя муха	++
			Москиты	+++
			Мошка черная	++
			Моль	±
		Бабочки Lepidoptera	Ручейник	—
		Ручейники Trichoptera	Кузнечик	—
Прямокрылые Orthoptera	Поденки	—		
Поденки Ephemeroptera				

Примечание. ++++ резко положительная реакция;
+++ положительная; ++, ± слабоположительная; — отрицательная.

ций. У людей, чувствительных к укусам ос, пчел, были найдены антитела, реагирующие в реакции агглютинации таннизированной эритроцитов или в реакции пассивного переноса со специфическим антигеном яда ос, пчел, шершней. Антитела против яда шершней не полностью нейтрализуют антигены яда пчел или ос. Наоборот, антитела против яда ос полностью нейтрализуют антигены яда шершней. Наряду с общими антигенами жалящего аппарата и неядовитых частей тела перепончатокрылых авторы предполагают существование в жалящих органах и других частях тела насекомых отличных антигенов.

Аллергические реакции в виде бронхиальной астмы, крапивницы, аллергической экземы, отека Квинке, нейровегетативных расстройств описаны в настоящее время по отношению ко многим видам насекомых. Среди них в США привлекают внимание ручейники (Trichoptera), размножающиеся в громадном количестве на берегах рек, прудов, озер. Ручейники вызывают большое количество аллергических заболеваний у людей, живущих по берегам Великих Озер Северной Америки (Oscood, 1957). Специальное исследование аллергена, выделенного из ручейников (в виде настоя на жидкости Кока сухого и обезжиренного порошка из цельных насекомых), показало, что аллерген представляет собой кератинсклеропротенин, содержащий 11—17% цистеина из всего количества получаемых при гидролизе аминокислот.

На гребных заводах по выведению шелкопряда и на шелкомотальных производствах часто встречаются бронхиальная астма, астматический бронхит, экзема, крапивница, мигрень, ринит (В. П. Саакадзе, 1965). По данным В. П. Саакадзе, $\frac{5}{6}$ всех работающих на гребных предприятиях Грузии в период папильонажа заболевают профессиональными аллергическими ринитами, фарингитами, иногда астмоидным бронхитом и даже бронхиальной астмой.

С. М. Титова и В. П. Саакадзе (1967) изучали, по нашему предложению, причины заболеваемости бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями у работников гребных производств Грузии. Они установили, что профессиональные заболевания органов дыхания у работ-

ников на производстве натурального шелка имеют аллергический генез. Производственный аллерген в основном содержится в куколках шелкопряда, сравнительно меньше его в папилюонажной пыли и значительно меньше — в чистом шелковом волокне.

Папилюонажная пыль вследствие крупной дисперсности и высокой концентрации в воздухе производственных помещений задерживается в основном в верхних дыхательных путях. Аллергены, образующиеся в цехах шелкомотального производства, находятся в паре и воздействуют на органы дыхания по типу мелких аэрозолей, глубоко проникая в дыхательные пути. Этому способствуют также высокая температура и высокая относительная влажность воздуха. Данные особенности, по-видимому, и лежат в основе различий характера аллергических заболеваний органов дыхания на указанных двух производствах: на гренажных заводах возникают массовые аллергические риниты, случаи же бронхиальной астмы наблюдаются вдвое реже (3,6%), чем на шелкомотальных фабриках (7,4%), где в свою очередь отсутствуют массовые аллергические риниты.

Сравнительно большое количество положительных кожных аллергических реакций и высокая степень их выраженности на гренажных предприятиях по сравнению с шелкомотальными связаны, по-видимому, с высокой концентрацией пыли на гренажных заводах; пар же шелкомотальных производств содержит меньшее количество аллергена.

Различные бабочки и особенно моли являются источниками аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы (Parlato, 1934; Randolph, 1934). Аллергенными свойствами обладают не только взрослые насекомые, но также личинки, куколки и продукты их выделения (паутины, нити и др.).

Описаны аллергические реакции, вызываемые двукрылыми насекомыми, в том числе аллергенами домашней мухи, тараканов, различных жуков, в том числе долгоносиков. Описаны многочисленные случаи аллергии к пчелам, осам, шершням, шмелям и другим представителям перепончатокрылых. Аллергические реакции возникают не только к аллергенам тела насекомых, но и к их ядам при укусах пчел, ос, шершней и т. д. Изучение аллергических реакций к паукообразным показало, что повышенная чувствительность может развиваться как к аллергенам из тела паука, так и к паутине, причем не всегда аллергия к паутине совпадает с таковой по отношению к аллергенам из пауков (Perlman, 1961).

Описаны также многочисленные аллергические реакции по отношению к различным ракообразным (речной рак, краб, омар, креветка). Особый интерес представляет аллергия к низшим рачкам (планктон).

Различные виды рода дафний имеют особое значение, так как широко применяются для кормления рыб в аквариумах и вызывают аллергические заболевания у рыбоводов-любителей. Аллергенные свойства дафнии (*Daphnia magna*) изучались в НИИАЛ АМН СССР (Н. В. Адрианова и др., 1966).

В 1962 г. к нам обратился больной, страдавший круглогодично бронхиальной астмой, у которого приступы бывали только дома. Однако кожные реакции с аллергеном из домашней пыли и другими бытовыми аллергенами оказались отрицательными. Повторный детальный опрос больного показал, что он имеет аквариум и что при кормлении рыб сухим кормом, а также при посещении зоомагазина у него, как правило, возникают приступы удушья. Кожная проба с аллергеном из дафнии оказалась резко положительной.

С этого времени мы начали ставить кожные пробы с аллергеном из дафнии всем больным, имеющим с ней контакт. В ряде случаев проводили

также провокационные тесты. Чтобы исключить возможность гистаминоподобного действия экстракта из дафнии, мы поставили кожные пробы 10 здоровым людям и 12 больным аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, не имевшим контакта с дафнией. Ни у одного из них проба не оказалась положительной. Из 103 больных, имевших контакт с дафнией, у 23 кожные пробы были отрицательными, у 80 получены положительные кожные тесты с аллергеном из дафнии.

Клинические проявления аллергии к дафнии в большинстве случаев сводились к симптомам ингаляционной аллергии. Так, у 30 больных была диагностирована бронхиальная астма, у 26 — сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита и у 19 — аллергический ринит. Только у 5 человек отмечены кожные проявления: у 4 — крапивница и у 1 — экзема (в сочетании с бронхиальной астмой). Довольно часто обращает на себя внимание проявление аллергии к дафнии в виде конъюнктивита, обычно в сочетании с аллергическим ринитом (у 25 больных).

Кожные пробы с аллергеном из дафнии (как и с другими небактериальными аллергенами) производили обычно скарификационным методом. У всех 80 больных при кожном тестировании получена типичная волдырная реакция немедленного типа (через 15—20 мин). В большинстве случаев (54) реакция оценивалась как резко положительная (+ + + +), в 17 — положительная (+ + +), а в 6 — слабopоложительная (+ +) и в 3 — очень слабая (+).

Титр кожной чувствительности у 12 больных колебался от 10^{-4} до 10^{-5} разведения аллергена. Прямой связи между сроком контакта с аллергеном и выраженностью кожных проб не выявлено. Для подтверждения достоверности связи заболевания с сенсibilизацией к дафнии ряду больных проведены провокационные тесты. Двадцати больным аллергическим ринитом проведен назальный провокационный тест. У 18 из них этот тест оказался положительным. Пяти больным бронхиальной астмой проведен ингаляционный провокационный тест; у всех обследованных он оказался положительным при высоких разведениях аллергена (1:1024, 1:512, 1:128). Этот факт, а также наличие в большинстве случаев резко положительных кожных реакций и проявлений специфической аллергии у 80 из 103 контактировавших с дафнией больных свидетельствуют о резкой выраженности антигенных свойств порошка из дафнии.

При аллергии к дафнии возможно наиболее радикальное из всех видов терапии аллергических заболеваний воздействие — полное удаление аллергена. При этом получены отличные и хорошие результаты, включая больных с длительностью заболевания 8—9 лет.

Больным, у которых сенсibilизация к дафнии сочеталась с аллергией к небактериальным аллергенам (домашняя пыль, библиотечная пыль), проводили специфическую гипосенсibilизацию. Результаты лечения 31 человека (срок наблюдения более 6 мес) представлены в табл. 11. Результаты лечения считали отличными при полной ликвидации симптомов заболевания; хорошими, если больные бронхиальной астмой переставали испытывать приступы удушья, а лишь изредка кашляли или ощущали небольшое чувство затруднения дыхания (обычно в сырую, холодную погоду), а больные с аллергическим ринитом при тех же условиях ощущали лишь незначительную заложенность носа. Если основные симптомы заболевания сохранялись, но интенсивность их снижалась, результат лечения считали удовлетворительным, при полном отсутствии изменений в течении заболевания — неэффективным.

Отличные и хорошие результаты при проведении курса специфической гипосенсibilизации получены как у больных с моновалентной сенсibil-

лизацией к аллергену из дафнии, так и у больных с сенсибилизацией к дафнии в сочетании с другими небактериальными аллергенами (в основном к аллергену из домашней пыли). Отличные и хорошие результаты от удаления аллергена получены даже при длительности заболевания 8—9 лет. Удовлетворительные результаты и неэффективное лечение отмечены в основном у больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы и ринитом, при которых сенсибилизация к аллергену из дафнии возникла вторично.

Большое практическое значение получили аллергены, приготовленные из различных животных паразитов, главным образом для целей диагностики заболеваний, вызываемых этими паразитами.

Закономерностью почти для всех гельминтозов является способность гельминтов сенсибилизировать организм хозяина. Она наступает в зависимости от вида гельминта и возраста человека или животного на 5—30-й день после заражения. Так, при аскаридозе у взрослых свиней сенсибилизацию выявляли на 5—7-й день, у поросят старше одного месяца — на 30-й день (М. И. Наумычева, 1963), при трихинеллезе у свиней — на 5—7-й день (А. С. Бессонов, 1963).

Таблица 11
Результаты лечения больных

Результаты лечения	Количество больных	Диагноз			Длительность заболевания	Моноаллергическая сенсибилизация к дафнии	Сенсибилизация к бактериальным аллергенам	Сенсибилизация к бактериальным аллергенам	Лечение в аллергологическом кабинете (помимо удаления аллергена)	
		бронхиальная астма, аллергический ринит	аллергический ринит	аллергический ринит						кожные проявления
Отличные	11	4	4	2	От 6 мес до 8 лет	5	3	3	Гипосенсибилизация домашней пылью 3 больных; гипосенсибилизация — 1 больной Нет	
		2	4	5	От 6 мес до 9 лет	9	1	2		
		3	2	—	От 1 года до 8 лет	1	1	3		»
		1	—	1	От 1 года до 12 лет	—	—	3		»
Хорошие	12	4	4	1 (в сочетании с бронхиальной астмой)	От 6 мес до 9 лет	9	1	2		
Удовлетворительные	5	2	—	1 (в сочетании с аллергическим ринитом)	От 1 года до 8 лет	1	1	3	»	
Без эффекта	3	1	—	1	От 1 года до 12 лет	—	—	3	»	
Всего...	31	10	10	3		15	5	11		

Громадное разнообразие видов животных паразитов, вызывающих болезни у людей и животных, не позволяет в общем курсе аллергологии описать все виды аллергенов, которые были предложены в разное время для указанных выше целей. Приведем ряд примеров. Хорошо известным аллергеном этой группы является эхинококковый аллерген, который используют для диагностики эхинококкоза с помощью внутрикожной аллергической реакции. Он представляет собой взвесь высушенных головок зародышевых капсул эхинококкового пузыря овец (сколексов) в физиологическом растворе в соотношении 1 : 1000. Высушенные сколексы предварительно подвергают гидролизу пепсином (0,1% раствор при pH 4,5). Аллерген осаждают из гидролизата добавлением 4 объемов 96° спирта в щелочной среде. Осадок высушивают при 37°С в течение 1—2 ч.

Для постановки реакции применяют 0,1 мл указанной взвеси аллергена. Аллергическая реакция развивается по немедленному типу, появляясь уже через 20 мин. Через 2—3 ч образуется крупный болезненный инфильтрат, который сохраняется в течение 1—2 сут. Специфичность реакции относительна.

По данным Culbertson (1941), аллергены, приготовленные из других ленточных глистов (*Taenia saginata*, *Diphyllobotrium mansonii* и др.), дают положительные кожные реакции у людей, зараженных эхинококком. Различные виды ленточных червей имеют, таким образом, общие антигены. Например, кожные аллергические реакции при лейшманиозе, трихинеллезе, анкилостомозе, трипаносомозах, нематодозах и многих других паразитарных заболеваниях ставят также с аллергенами из аскарид.

Аллерген из шистосомы, или печеночной двуустки рогатого скота, можно использовать для постановки кожной пробы при шистосоматозе человека, аллерген из собачьей филярии — для диагностики филяриоза человека (Culbertson, 1948).

Аллерген из трихин готовят по методу Бегмана. Мясо с трихинами обрабатывают искусственным желудочным соком, который не переваривает трихин. Из гидролизата мяса личинки отцеживают, промывают, высушивают, измельчают и настаивают на буферном растворе с pH 7,0 в течение 24—48 ч. Далее настой фильтруют через фильтр Зейтца. В готовом растворе одна часть материала высушенных трихин содержится в 100 частях экстрагирующей жидкости. Аллерген из филярии выделяют из подкожной клетчатки зараженных собак. Материал высушивают, измельчают и настаивают, как указывалось выше. Для приготовления аллергена из шистосом используют печень зараженных моллюсков, а также взрослые экземпляры бычьих шистосом. Аллерген для диагностики цистицеркоза представляет собой 1% взвесь из высушенного паразита.

Аллерген из аскарид изучали В. Н. Доброправов и С. П. Архангельский (1930).

Кожные реакции с аллергеном из бычьего солитера ставил А. П. Беляев (1926). Значение кожных аллергических реакций для диагностики эхинококковой инвазии исследовали М. В. Голькин (1925), Н. И. Кукуджанов (1929), М. Н. Редков (1929), Е. А. Хрущева (1931) и др. Аллергенные свойства различных видов глистов подробно изучал на изолированных гладкомышечных органах Ф. Ф. Талызин (1949).

В Институте гельминтологии имени К. И. Скрябина проводятся широкие исследования аллергенных свойств различных видов глистов в связи с изучением механизма патогенных влияний глистных инвазий на организм человека и животных. Аллергические реакции при гельминтозах у специфичных и неспецифичных хозяев изучали М. И. Наумичева (1954, 1963), Н. П. Цветаева (1959, 1963), В. С. Ершов и М. И. Наумичева (1966)

и др. Они наблюдали в эксперименте при аскаридозах и других гельминтозах аллергические реакции как химергического (немедленного), так и китергического (замедленного) типа. К реакциям химергического типа при аскаридозе свиней и лабораторных животных авторы относят анафилактический шок, феномен Артюса, феномен Овери и аллергическую крапивницу. Особенно бурно, с яркими признаками сенсibilизации (лихорадка, отеки, кожные высыпания, геморрагии) эти реакции протекают при трихинеллезе у людей. Реакции этой группы характеризуются быстротой развития. В механизме их участвует реакция антиген — антитело в тканях животного с освобождением гистамина и гистаминоподобных веществ.

Аллергические реакции китергического (замедленного) типа при метастронгилезе, диктиокаулезе овец и телят, аскаридозе свиней развиваются более длительно. Эти реакции преимущественно пролиферативного типа. В морфологической картине аллергической реакции замедленного типа преобладают черты пролиферации гистиоцитарных элементов.

На значение аллергического воспаления при аскаридозе и трихинеллезе указывают Н. М. Колесников (1938), В. С. Ершов (1966), Н. П. Цветаева (1963) и др.

Многие авторы описали аллергическое воспаление при других гельминтозах. Н. П. Цветаева (1959) описала его при диктиокаулезе, Thorson (1953) — при ниппостронгилезе, Д. А. Мдиванишвили (1961) — при анкилостомозе.

ПЫЛЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Природа аллергенов пыли недостаточно изучена. В состав пыли входят многие неорганические и органические вещества. Аллергенными свойствами обладают различного вида остатки органических веществ животного, растительного и микробного происхождения. Пылевые частицы животного происхождения представляют собой шерсть, шелк, перхоть, перья, остатки выделений (мокрота и др.). Пылевые частички растительного происхождения представляют собой пыльцу растений, остатков листьев, цветов и других частей растений, частички тканей растительного происхождения (бумага, хлопок, лен и др.). Пылевые частицы микробного происхождения представлены спорами и телами различных бактерий, спорами и мицелиями простейших грибов и пр.

В настоящее время значительное место в качестве возможного материала для пыли отводится остаткам синтетических тканей, пластмасс и других продуктов органического синтеза. Состав пыли различного происхождения весьма разнообразен. Бытовыми пылями называют пыль жилых помещений, состав которой также сильно варьирует по содержанию в ней различных видов грибов, бактерий и частиц органического и неорганического происхождения. Библиотечная пыль в большом количестве содержит остатки бумаги, картона и пр. Некоторую специфичность имеет состав производственных пылей. Так, на производстве хлопчатобумажных тканей преобладающими в составе пыли являются частички этого вида ткани, на производствах шерстяных тканей или шерстяных изделий — частички шерсти, на разработках асбеста — частички этого вещества. На производствах лекарственных препаратов (сульфаниламидов, антибиотиков и др.) последние являются основой производственных пылей.

Клинические проявления аллергии к пыли многообразны. К ним относятся: бронхиальная астма с аллергическим ринитом (около 30% случаев), атопическая хроническая экзема, крапивница и другие аллергические заболевания.

Весьма важен вопрос о специфичности различных пылей как аллергенов. Одни авторы считают аллергенные свойства пыли неспецифичными и даже применяют аллергены из пыли, приготовленные в одной стране (например, в США), для изучения аллергии к пыли у больных в другой стране (например, в ФРГ). Так, Debelic (1964) изучал аллергию к домашней пыли у 3000 детей ФРГ (курорт Липшпринге) и применял аллергены из пыли, приготовленные в Нью-Йорке или Англии. Он получил в 69,1% случаев положительные кожные реакции с этими аллергенами. Liška (1964) также считает, что аллергены из пыли различного происхождения могут быть использованы для диагностики аллергии к пыли с помощью кожных тестов.

Согласно данным многих других авторов, аллергенные свойства пыли специфичны. В связи с этим представляют интерес исследования аллергии к пылям индивидуально для каждого больного. Значение «индивидуальных пылей» в патогенезе бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний отметили и мы при изучении аллергенных свойств пылей различного происхождения.

По нашему предложению, В. Б. Акунц исследовал пыль, собранную в квартире каждого больного, у которого было подозрение на повышенную чувствительность к домашней пыли. Обезжиренную эфиром пыль экстрагировали жидкостью Кока в соотношении 3:100 или 5:100 с последующим диализом и концентрацией.

В качестве приемов стандартизации использовали следующие методы: а) весовую единицу — отношение массы сырья к объему; б) единицу общего азота Кука (наши экстракты содержали 10 000—13 000 ЕД азота в 1 мл); в) биологическую апробацию на здоровых людях, которая показала, что аллергены из домашней пыли не обладали токсическим действием при внутрикожном введении; г) индивидуальное алергометрическое титрование на коже чувствительных больных. Титры составляли 10^{-4} — 10^{-5} при внутрикожном введении 0,02 мл экстракта.

Сравнение аллергенной активности наших экстрактов из домашней пыли с пылевыми аллергенами других стран (Франция, ГДР, Дания) методом кожных проб на 50 больных бронхиальной астмой показало, что они по своей аллергенной активности равны французским (Институт Пастера) и сильнее немецких и датских.

По степени выраженности немедленных кожных реакций аллергены из пыли являются более активными по сравнению с аллергенами из пера и другими неинфекционными аллергенами (табл. 12).

Т а б л и ц а 12

Кожные пробы с бытовыми аллергенами

Аллерген	Количество положительных проб	Кожная проба			
		очень слабая (+)	слабо положительная (++)	положительная (+++)	резко положительная (++++)
Домашняя пыль	430	63	136	178	62
Перо	160	72	68	16	4
Дафния	135	8	9	42	76
Библиотечная пыль	43	32	10	1	—
Гамарус	6	—	—	6	—

Весьма показательны также результаты провокационных ингаляционных и назальных проб с аллергенами из домашней пыли.

Применение метода специфической гипосенсибилизации аллергенами из домашней пыли в нашей лаборатории дает достаточно эффективные результаты. Ниже приведены результаты специфического лечения (гипосенсибилизации) 1187 больных бронхиальной астмой, вызванной пылевым аллергеном (по данным НИИАЛ АМН СССР).

<i>Результаты лечения</i>	<i>Процент больных</i>
Отличные	14,7
Хорошие	52,0
Удовлетворительные	28,5
Без эффекта	4,8

Изучению относительного значения составных частей пылей в определении их аллергенных свойств посвящено также значительное количество исследований. Rajka (1963) показал, что при положительной кожной реакции на аллерген из пыли у половины пациентов наблюдаются положительные ингаляционные тесты на аллергены из грибов, содержащихся в пыли. Показана возможность перекрестных аллергических реакций между аллергенами из домашней пыли и выделенных из нее грибов. В качестве тестов автор использовал кожные пробы и реакцию Шульца—Дейля. Однако имеются также данные и об отсутствии связи между кожной аллергической реакцией на домашнюю пыль и таковой на экстракты из грибов, выделенных из этой пыли.

Значение бактерий, содержащихся в пыли, и определение их аллергенных свойств привлекают внимание многих исследователей. Peterson, Wicklund и Good (1964) полагают, что аллергенные свойства домашней пыли из старых матрацев определяются содержащимся в ней эндотоксином грамотрицательных бактерий. Имеются данные о положительном эффекте гипосенсибилизации эндотоксином грамотрицательных бактерий при различных хронических аллергических заболеваниях.

С химической точки зрения, аллерген из домашней пыли представляет высокомолекулярную фракцию, состав которой в свою очередь подвергался специальным исследованиям. Vannier и Campbell (1961) изолировали из домашней пыли фракцию, содержащую 95% полисахаридов и 5% полипептидов.

По данным Bergens и Young (1961), экстракты домашней пыли содержат 5—7% азота белка и 40—60% гексоз; кроме того, в них имеются полипептиды, состоящие из 12 аминокислот, среди которых не обнаружено ароматических аминокислот.

Bergens (1971) получил из домашней пыли весьма активную аллергенную фракцию E, которая вызывает положительные кожные реакции у больных в дозах 0,002—0,02 мкг ($2 \cdot 10^{-9}$ — $2 \cdot 10^{-8}$ г). Метод получения фракции E заключается в следующем: домашнюю пыль экстрагируют фосфатным буфером $2,8 \cdot 10^{-2}$ М, pH 6,9, содержащим $6,5 \cdot 10^{-2}$ М NaCl и 0,5% фенола. Грязь отжимают и экстракт фильтруют через инфузорную землю. Далее добавляют бензойнокислый натрий (20 г/л) и раствор доводят до pH 4,0. Образуется осадок, который обрабатывают уксусом и экстрагируют затем дважды фосфатным буфером pH 6,9. К экстракту добавляют Na_2 EDTA (0,01 М) и диализируют его на воду до светлого раствора аллергена. Далее эту исходную фракцию A подвергают дальнейшей обработке путем последовательного осаждения $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Неактивную фракцию B выделяют при осаждении сульфатом аммония (0,35% насыщения) на холоду. Дальнейшее насыщение до 0,8% осаждают фракцию C, содержащую аллерген. Надосадочная жидкость содержит малоактивные, богатые полисахаридами

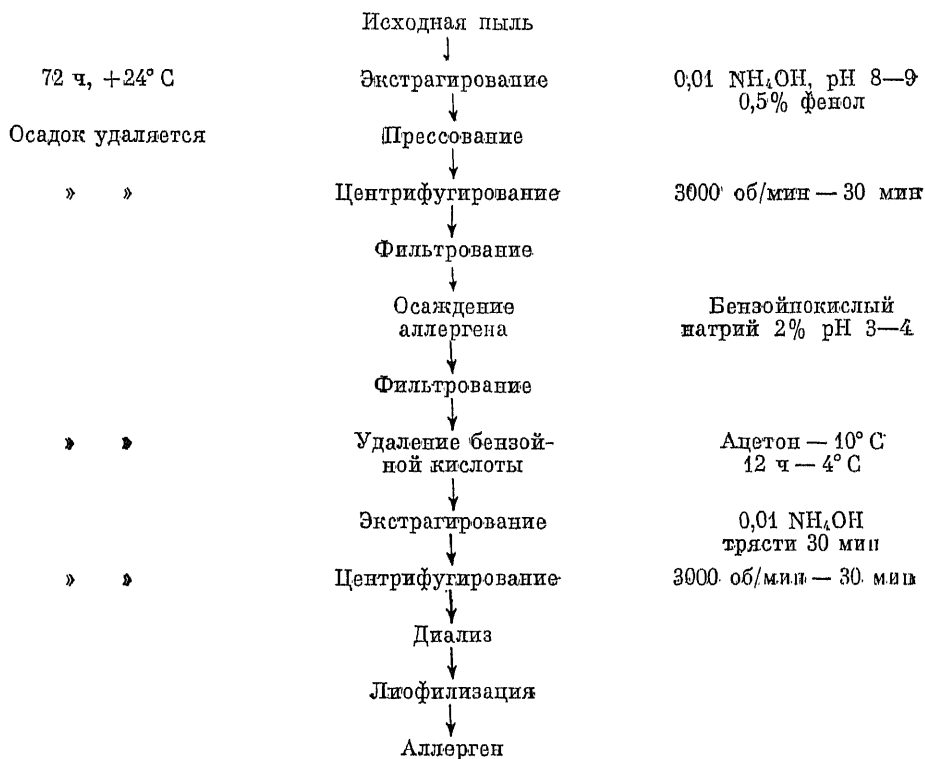
фракции F и G. Фракцию C растворяют в воде и потом подкисляют HCl до pH 3,1. Осадок — фракция D — не активен. Жидкость над осадком отмывают 4 объемами ацетона и 1 объемом диоксана. Полученный осадок представляет фракцию E.

Rimington и Maunsell (1950) обнаружили в домашней пыли комплекс, названный ими галактозаном, который содержал 12% азота и кислые полисахариды. Согласно Rimington, полисахаридные фракции обладали аллергенной активностью даже в больших разведениях. Gross (1963) выделил из домашней пыли 4 фракции, представляющие собой различные сочетания полисахаридов с полипептидами. Полисахариды состояли из глюкозы и других моносахаридов. Согласно данным Liška (1964), аллергенная активность экстрактов из домашней пыли и микробов (стрептококков), выделенных из нее, неодинакова. Аллергенная активность экстрактов из пыли обычно значительно выше таковой для аллергенов, приготовленных из содержащихся в пыли микробов. Liška полагает, что аллерген из домашней пыли представляет собой, вероятнее всего, полисахаридный комплекс из пылевых частиц животного, растительного и микробного происхождения. Таким образом, согласно большинству современных данных, аллерген из домашней пыли представляет собой мукопротеин или гликопротеин. Аллерген устойчив к действию трипсина и хемотрипсина, но разрушается пепсином.

В Московском институте сывороток и вакцин им. И. И. Мечникова (А. Х. Канчурин, Л. Г. Умеров, Н. В. Цветкова, Н. И. Рыжкова) разработаны методы получения аллергенов из гостиничной и домашней пыли и

Схема 5

ПОЛУЧЕНИЕ АЛЛЕРГЕНОВ ИЗ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ



изучены химический состав и свойства пылевых аллергенов. Аллергены получали по методу Кока, а также по измененному методу Студерланда. Принцип метода может быть представлен в виде схемы 5.

Н. И. Рыжкова (1975) провела химическое и хроматографическое исследование полученного аллергена, а также применила метод инфракрасной спектроскопии. В соответствии с наблюдениями других исследователей она также обнаружила, что аллерген из бытовой пыли представляет собой пептидно-полисахаридный комплекс. По ее данным, качественный и количественный состав углеводного компонента в каждом отдельном препарате аллергена не является постоянным. В пылевых аллергенах не обнаружено корреляции между содержанием пептидного и полисахаридного компонентов со специфической активностью. Автор обращает внимание на то, что характерной особенностью всех активных аллергенов из домашней или гостиничной пыли является наличие в них инфракрасных спектров полосы поглощения в области 1550 нм, которые отсутствуют в неактивных сериях аллергенов из пыли или их фракций. Автор полагает, что поглощение инфракрасных лучей в области 1550 нм вызвано присутствием в этих аллергенах участков типа N-гликозидных связей.

Таким образом, приведенные данные показывают, что в настоящее время мы не располагаем еще точными сведениями о химической природе аллергенов, выделенных из различных пылей. Восьма вероятно, что в пыли содержится немало веществ, обладающих аллергенными свойствами. Некоторой активностью в этом отношении обладают полисахаридные и полипептидные фракции, выделенные из различных пылей. Вопрос нуждается в дальнейшем всестороннем изучении.

ЛЕКАРСТВА КАК АЛЛЕРГЕНЫ

Аллергические реакции, вызываемые лекарствами, составляют в настоящее время наиболее обширную группу осложнений при лекарственной терапии, обозначаемых еще как проявление побочного действия лекарств, или как «лекарственная болезнь», «вторая болезнь» и пр.

Механизмы аллергических реакций, вызываемых лекарствами, в настоящее время привлекают внимание многих исследователей. Большое разнообразие аллергических реакций и заболеваний, возникающих от различных лекарств, заставляет предполагать существование различных механизмов развития для отдельных форм лекарственной аллергии. Например, острые аллергические реакции, вызываемые лекарствами, протекают в форме анафилаксии, сывороточной болезни, крапивницы, отека Квинке. В других случаях аллергические реакции, также возникающие как осложнения терапии основного заболевания, протекают более длительно. К таким реакциям относятся аллергические поражения кожи типа аллергического дерматита, иммуногематологические расстройства (лекарственная лейкопения, тромбопения), а также разнообразные нарушения функций легких (эозинофильные пневмонии, бронхиальная астма), желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов. Особое место занимают лекарства в возникновении больших коллагенозов (Е. М. Тареев, 1965).

Некоторое представление о значении отдельных видов лекарств как причин возникновения лекарственной аллергии дают табл. 13 и 14.

По данным станции скорой помощи Москвы, за 1961, 1964 и 1965 гг. было 1266 вызовов по поводу острых случаев лекарственной аллергии (ана-

филактический шок, отек гортани, бронхиальная астма и другие проявления аллергии). При этом наиболее частой причиной аллергических реакций оказались антибиотики (табл. 13).

Т а б л и ц а 13

Причины острых аллергических реакций у 1266 больных

Аллерген	Число больных	
	абс.	%
Антибиотики	329	26,0
Сыворотки и вакцины	289	22,8
Анальгетики, сульфаниламиды, салицилаты	128	10,1
Витамины	76	6,0
Гормоны	38	3,0
Седативные средства	27	2,1
Местноанестезирующие средства	16	1,3
Другие медикаменты	67	5,3
Аллергические реакции с невыясненной этиологией	296	23,4
Всего . . .	1266	100,0

Т а б л и ц а 14

Аллергия к антибиотикам у 329 больных (по данным НИИАЛ АМН СССР)

Вид антибиотика	Число больных	
	абс.	%
Пенициллин	193	58,7
Бициллин	61	18,5
Стрептомицин	49	14,9
Синтомицин	14	4,3
Тетрациклин	6	1,8
Бптомицин	3	0,9
Террамицин	2	0,6
Грамцидин	1	0,3
Всего . . .	329	100,0

Наблюдения за 329 больными с аллергией к антибиотикам, проведенные в НИИАЛ АМН СССР, показали, что среди антибиотиков особо высокими аллергизирующими свойствами обладает пенициллин (табл. 14).

Проявления лекарственной аллергии многообразны. Наиболее частыми ее симптомами, по нашим наблюдениям, оказались экзантема, отек лица и слизистых оболочек, падение артериального давления, тахикардия, потеря сознания, головокружение. К относительно редким проявлениям лекарственной аллергии, по нашим данным, относятся брадикардия, рвота, зуд без экзантемы, цианоз и др.

Приводим симптомы лекарственной аллергии у 100 больных:

Симптом	Число боль- ных	Симптом	Число боль- ных
Экзантема	76	Головокружение	21
Отек лица	50	Брадикардия	16
Падение артериального давления	41	Рвота	11
Тахикардия	30	Зуд без экзантемы	9
Удушье	27	Цианоз	7
Отек слизистых оболочек	26	Перебои сердца	6
Потеря сознания	22	Парестезии	3

Аллергические реакции, вызываемые различными лекарствами, по быстроте их развития и течению можно разделить на три группы. К первой группе относят реакции острого типа, развивающиеся на протяжении одного часа после приема или введения лекарств в организм (иногда мгновенно). К подобного рода аллергическим реакциям относятся: анафилактический шок, острая крапивница, отеки Квинке, приступы бронхиальной астмы, острая гемолитическая анемия, системный капилляротоксикоз (макулопапулезная экзантема), лейкопения с агранулоцитозом и другие реакции (Е. А. Аркин, 1901; В. П. Дыгин, 1964; М. М. Желтаков, Б. А. Сомов, 1968; Ю. К. Купчинский и др., 1972).

Анафилактический шок, вызываемый различными лекарствами, становится сейчас достаточно частым осложнением при терапии этими лекарствами (В. А. Шорин, 1953; Е. М. Тареев, 1955; И. М. Рахматуллин, Т. Б. Толпегина, 1959; К. В. Букин, 1960).

К аллергическим лекарственным реакциям подострого типа причисляют реакции, развивающиеся в течение первых суток после принятия или введения лекарств. К этому типу аллергических реакций относятся агранулоцитоз и тромбоцитопения, макулопапулезная экзантема, иногда лихорадка.

Наконец, к реакциям затяжного типа относятся реакции, развивающиеся в течение нескольких суток и недель после введения лекарств. Это — реакция типа сывороточной болезни, аллергические васкулиты и пурпуры, воспалительные процессы в суставах и лимфатических узлах и в различных внутренних органах (аллергический гепатит, нефрит и др.). К аллергическим реакциям затяжного типа относится также панцитопения.

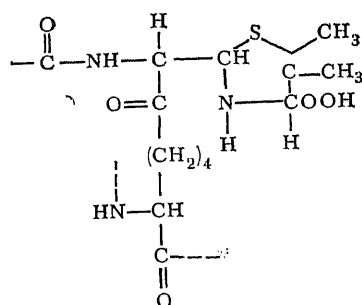
Существуют ли особые, специальные механизмы аллергических реакций, вызываемых лекарствами, которые отличали бы их от аллергии, вызванной нелекарственными аллергенами (пыльцевыми, пылевыми, бактериальными и др.)? Особенности механизмов аллергических реакций, вызываемых лекарствами, изучены главным образом по отношению к первой, иммунологической, стадии развития этих реакций. Некоторые лечебные препараты (антиоксидантные сыворотки, вакцины) являются полноценными антигенами. Большинство лекарственных средств обладает свойствами гаптенов, а полноценный антиген (аллерген) образуется в организме в результате присоединения их к белкам сыворотки крови (альбумин, глобулины) или тканей (проколлагены, гистоны).

Важнейшим аспектом в изучении лекарственной аллергии является выяснение способов образования аллергенов из лекарств, поступающих в организм больного.

В свое время Landsteiner (1934) показал, что антигенные свойства сывороточных белков могут быть изменены путем присоединения к их молекуле молекул йода, нитро- или диазогруппы. Им были поставлены также известные опыты по воспроизведению анафилактического шока с антиге-

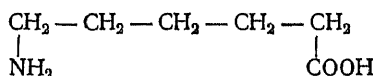
нами в виде соединений белка с диазокраской. Принцип Ландштейнера по отношению к аутобелкам был подробно изучен В. З. Сухоруковым (1954) в нашей лаборатории в Казани. Он показал, что собственные белки крови кроликов после соединения с йодом, нитро- или диазогруппами становятся аутоаллергенами.

По данным Levine (1966), продукт превращения пенициллина — пенициллоидная (синоним — пенициллоиновая) кислота приобретает свойства полноценного аллергена после соединения с альбумином крови человека или с синтетическим полипептидом — полилизиним. Показано, что пенициллоил-полилизин является хорошим аллергеном при постановке кожных аллергических проб у больных с аллергией к пенициллину. Данный аллерген не вызывает образования антител, но при применении в больших дозах может вызвать торможение аллергической реакции.

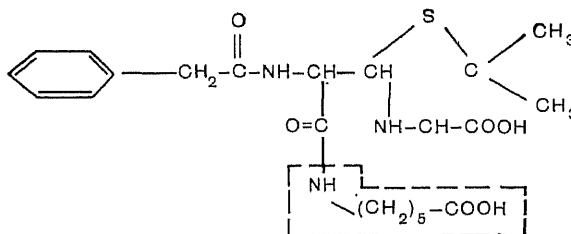


Пенициллоил-полилизин

Своеобразным действием обладает соединение бензилпенициллоида с ϵ -аминокапроновой кислотой:



Это соединение не вызывает образования антител и аллергических реакций, но тормозит аллергию к пенициллину.



Бензилпенициллоид- ϵ -аминокапроновая кислота

Сравнительные данные о различных антигенах пенициллоидной кислоты представлены в табл. 15.

Как видно из табл. 15, пенициллоил-белок обладает свойствами полноценного антигена, сенсibilизирует организм и вызывает образование антител. При введении в сенсibilизированный организм в малых дозах он вызывает аллергические реакции, при введении в больших дозах — угнетает аллергию и вызывает явление толерантности.

Таблица 15

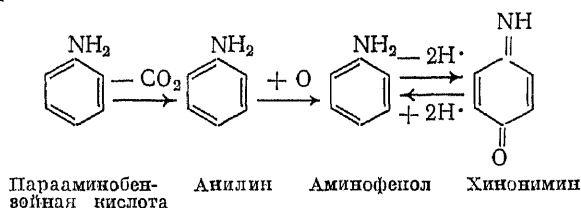
Типы и свойства пенициллиновых антигенов (по de Weck, 1967)

Тип антигенов	Свойства антигенов			
	иммуногенность (выработка антител)	аллергенность	торможение аллергической реакции	вызывание толерантности
Полноценный антиген, комплекс пенициллоил — белок	+	+	+	+
Гаптен одностипного действия (пенициллоил-ε-аминокапроновая кислота)	—	—	—	—
Гаптен различного действия (пенициллоил-полилизин)	—	+	+	—

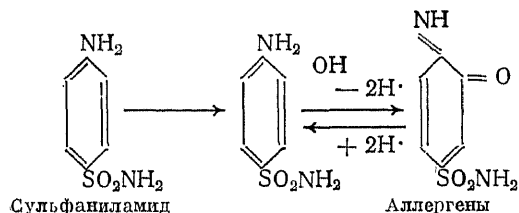
Примечание. + наличие признака; — отсутствие признака.

В соединении с ε-аминокапроновой кислотой пенициллоил обладает свойством гаптена одностипного действия, способного только угнетать развившееся состояние аллергии к пенициллину. Эти свойства данного препарата открывают перспективы для его применения в качестве препарата против лекарственной аллергии к пенициллину. Наконец, пенициллоил-полилизин — аллерген сам по себе, но в больших дозах также обладает способностью угнетать аллергические реакции к пенициллину.

Во многих случаях аллергенными свойствами обладают продукты превращения и в особенности окисления лекарственных препаратов. Например, новокаин и продукты его распада в организме — парааминобензойная кислота и β-диэтиламиноэтанол не аллергенны. Однако дальнейшие продукты окисления парааминобензойной кислоты — аминофенол и хинонимин — образуют окислительно-восстановительную систему, обладающую сильными аллергенными свойствами.



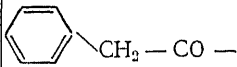
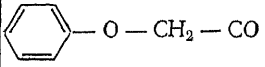
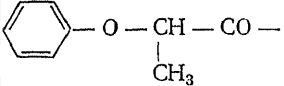
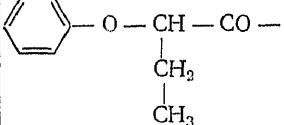
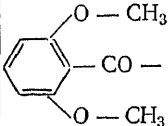
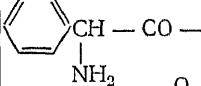
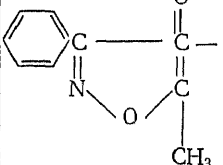
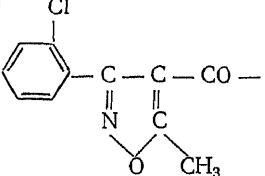
Сульфаниламидные препараты также практически неаллергенны, однако их окисление в организме ведет к образованию окислительно-восстановительной системы, обладающей аллергенными свойствами.



Весьма важным для клиники вопросом лекарственной аллергии является частая относительная неспецифичность аллергических реакций к лекарственным веществам, или поливалентность лекарственной аллергии. Эта неспецифичность, или поливалентность, проявляется в нескольких формах.

Таблица 16

Внутрикожные тесты с различными пенициллинами у больных с пенициллиновой аллергией (по Schulz, 1964)

Название препарата пенициллина	Боковая цепь R	Химическое название препарата	Концентрация антибиотика, %	Количество больных с положительными результатами
6-АПК	$ \begin{array}{ccccccc} & & \text{S} & \text{H} & \text{H} & & \\ & & / & & & & \\ (\text{CH}_3)_2 - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{C} & - \text{NH} \\ & & & & & & \\ \text{HOOC} - & \text{C} & - & \text{N} & - & \text{C} & \\ & & & & & & \\ & \text{H} & & & & \text{O} & \\ & & & & & & \text{R} \\ & & & & & & \text{CO} \\ & & & & & & \\ & & & & & & \text{O} \\ & & & & & & \text{R} \end{array} $	6-Амипенициллановая кислота	0,1	18 (из 65)
Пенициллин G		Бензилпенициллин-6-(фенилацетида)-пенициллановая кислота	2500 ЕД/мл =0,15	65 (из 65)
Пенициллин V		Феноксиметилпенициллин-6-(феноксацетида)-пенициллановая кислота	0,15	60 (из 65)
Фенетилпенициллин		DL-6-(α-феноксипропионамида)-пенициллановая кислота	0,15	51 (из 65)
Пропициллин		DL-6-(α-феноксипропионамида)-пенициллановая кислота	0,15	33 (из 65)
Метициллин		6-(2,6-Диметоксибензамидо)-пенициллановая кислота	0,15	21 (из 65)
Ампициллин		6-(D-α-аминофенилацетида)-пенициллановая кислота	0,15	25 (из 65)
Оксациллин		6-(5-Метил-3-фенилизоксазол-4-карбоксамидо)-пенициллановая кислота	0,15	5 (из 51)
Клоксациллин		6-(5-Метил-3-орто-хлорфенилизоксазол-4-карбоксамидо)-пенициллановая кислота	0,15	5 (из 12)

Первой формой поливалентности лекарственной аллергии являются случаи наличия аллергии у одного человека к нескольким близким по химическому строению или способу фармакологического действия лекарственными веществами. Известно, что все пенициллины являются производными 6-аминопенициллановой кислоты и различаются друг от друга строением присоединяемых к ней радикалов. В табл. 16 представлены некоторые из известных в настоящее время пенициллинов, применяемых в медицинской практике.

С появлением новых пенициллинов встал практически важный вопрос: существует ли групповая аллергическая чувствительность между бензилпенициллином G и новыми пенициллинами, т. е. можно ли человека, сенсибилизированного к пенициллину G, продолжать лечить другими пенициллинами.

Schulz (1964, 1965) исследовал этот вопрос с помощью внутрикожных проб и реакции гемагглютинации.

Больные, сенсибилизированные к пенициллину G и дававшие положительные кожные тесты, одновременно тестировались на все пенициллины, приведенные в табл. 16. Пробы были положительны со всеми препаратами, однако с различной частотой. Некоторую роль в этом могут играть различия резорбции и перестройки молекулы в способный к реакциям метаболит.

По наблюдению Girard (1972), около 10% больных, леченных пенициллином, дают положительные кожные тесты на антибиотики.

Вторая форма поливалентности лекарственной аллергии проявляется в наличии аллергии у одного человека ко многим лекарствам совершенно различного химического строения и фармакологического действия. Подобных случаев в клинической практике в настоящее время встречается довольно много; число таких больных непрерывно возрастает. У них одновременно наблюдаются аллергические реакции к пенициллину, аспирину, сульфаниламидам, витамину B₁ и многим другим лекарствам. Развивается какая-то общая непереносимость лекарств. Нередко эти случаи сочетаются или переходят в третью форму поливалентности лекарственной аллергии, при которой повышенная чувствительность к различным лекарственным препаратам сочетается с аллергией к каким-либо пищевым веществам или к пыли, пыльце растений, микробам или к любым другим видам аллергенов.

Понятно, что иммунологические механизмы указанных выше трех форм поливалентности лекарственной аллергии должны существенно различаться. В настоящее время они еще во многих отношениях не изучены достаточно полно. При первой из перечисленных форм поливалентности аллергии к лекарствам мы встречаемся с тем, что раньше называли парааллергией, в основе которой лежит химическая близость активных гаптенных групп в различных лекарствах, по отношению к которым развивается аллергия у больного. Так, например, обстоит дело с производными парааминобензойной кислоты, с различными пенициллинами и со многими другими группами лекарств, имеющих близкое химическое строение. В этих случаях антитела по отношению к одному из лекарств как к гаптenu в большей или меньшей степени способны соединяться с гаптенами из других близких по химическому строению лекарств. Так, можно понять, почему наряду с наличием у больного аллергии к пенициллину G одновременно возникает повышение чувствительности к другим видам пенициллинов.

Труднее объяснить наличие аллергии ко многим лекарствам разного химического строения. В этих случаях можно допустить возникновение параллельной или последовательной сенсибилизации к нескольким лекар-

ственным веществам. Общая наследственно-конституциональная предрасположенность к аллергическим реакциям у людей так называемой аллергической конституции является благоприятным фоном для развития подобного рода поливалентной аллергии.

Приблизительно в таком же плане можно понять и те случаи третьей формы поливалентной лекарственной аллергии, при которой повышенная чувствительность к одному или многим лекарствам сочетается с наличием у одного и того же больного сенсibilизации к инфекционным или неинфекционным (пищевым, пылевым, эпидермальным и др.) аллергенам. Во всех этих случаях наличие поливалентной аллергии определяется общей, чаще всего наследственно-конституциональной аллергической реакцией, которая уже с детства выражается в различных проявлениях экссудативного диатеза. В дальнейшем эти люди, получая профилактические прививки и встречаясь в своей индивидуальной жизни с другими аллергенами инфекционного и неинфекционного происхождения, постепенно формируют тот тип аллергической конституции, который становится особенно благоприятным фоном для воздействия любого лекарства как аллергена.

Весьма важен вопрос о природе такой аллергической конституции, об особенностях иммуногенного аппарата у людей с наследственным расположением к аллергии вообще и к лекарственной аллергии в частности.

Еще М. В. Черноуцкий (1953) отмечал, что аллергическая конституция характеризуется мощным развитием элементов активной мезенхимы и лимфоидного аппарата, т. е. тканей, которые содержат и вырабатывают иммунологически компетентные клетки. В этом отношении аллергический диатез тесно смыкается с лимфатическим диатезом (П. К. Булатов, 1964). В функциональном отношении гипертрофия тканей, вырабатывающих антитела, характеризуется активацией их иммунологических ответов на самые разнообразные аллергены. При этом многие аллергены (в том числе лекарства) оказываются у людей с аллергической конституцией во много раз более активными, чем у здоровых людей.

Образование лекарственных аллергенов в организме происходит в результате соединения лекарств с белками сыворотки крови или тканей. Процесс сенсibilизации организма этими аллергенами сопровождается выработкой антител, а также образованием сенсibilизированных клеток лимфоидного ряда — малых и средних лимфоцитов. Накопление антител против лекарственных аллергенов является важнейшим фактором в механизме развития лекарственной аллергии анафилактического, или немедленного типа. В настоящее время известно несколько типов аллергических антител, имеющих значение в механизме лекарственной аллергии немедленного типа. Среди них наиболее изучены антитела типа преципитинов, гематглютининов и реагинов. Аллергические антитела находятся во фракциях глобулинов IgG и IgM. Антитела, относящиеся к преципитинам, имеют значение в патогенезе лекарственной аллергии типа сывороточной болезни. Эти антитела, соединяясь с соответствующим им лекарственным аллергеном, вызывают в крови образование иммунных комплексов, которые повреждают кровеносные капилляры, оседают в лимфатических узлах, оказывают пирогенное действие. В результате развиваются характерные для сывороточной болезни реакции в виде крапивницы, воспаления лимфатических узлов и суставов, повышения температуры тела. Во многих случаях лекарственной аллергии антитела типа преципитинов не могут быть обнаружены обычными иммунными реакциями в виде колюще-преципитации, преципитации в агаре и др. Преципитирующая сила аллергических антител в этих случаях весьма незначительна, и для их обнаружения необходимы специальные иммунологические методы. В качестве метода обнару-

жения этих непреципитирующих аллергических антител при лекарственной аллергии, в частности при аллергии к пенициллину, применяется реакция пассивной гемагглютинации (Levine, 1965). Levine при ее постановке в качестве антигена использовал пенициллоил-полилизин (см. выше). По данным автора, все пациенты, получавшие пенициллинотерапию, имеют антитела к указанным выше гаптенам, обнаруживаемые в реакции пассивной гемагглютинации с эритроцитами человека нулевой группы крови.

С иммунохимической точки зрения антитела к пенициллину и пенициллоил-полилизину представляют собой разные виды иммуноглобулинов. По данным Levine, 40% пациентов, получивших пенициллин, имели антитела к пенициллину, находящиеся в IgG- и IgM-фракциях.

По данным нашей лаборатории, у 29,2% лиц с аллергией к пенициллину (у 12 из 41 больного) в реакции пассивной гемагглютинации обнаружены противопенициллиновые антитела. У лечившихся пенициллином без аллергических осложнений эти антитела выявлены в 11,7% случаев (у 40 из 341 больного), у не лечившихся пенициллином — в 5,1% случаев (у 6 из 117 больных).

Антитела к пенициллину обнаруживались иногда методом пассивной гемагглютинации у лиц, имеющих аллергические реакции в форме анафилактического шока, крапивницы, бронхиальной астмы. У больных экземой или контактным дерматитом гемагглютинирующих антител не было. Гемагглютинирующие антитела бивалентны.

Антитела типа преципитинов участвуют в механизме лекарственной аллергии типа сывороточной болезни. С поливалентными антигенами они могут образовывать иммунные комплексы, или агрегаты. Образование в крови подобных иммунных комплексов или агрегатов может приводить к развитию аллергических реакций типа феномена Артюса или сывороточной болезни, в основе патогенеза которых лежит капилляротоксическое действие указанных комплексов. В результате этого действия развиваются воспалительные реакции типа феномена Артюса, а также различные кожные высыпания, лимфадениты и артриты, характерные для сывороточной болезни.

Другим видом антител, образующихся при лекарственной аллергии, являются антитела типа реагинов. Иммунохимически они относятся к группе IgA и IgE. Они обладают кожно-сенсibilизирующими свойствами и также биспецифичны. Одним концом (детерминантой) они соединяются с клетками кожи или внутренних органов, а другим концом присоединяют детерминантную группу (гаптен) лекарственного аллергена.

Кожно-сенсibilизирующие антитела — реагины могут быть выявлены с помощью реакции Прауснитца—Кюстнера или реакции Райка. Последняя заключается в том, что здоровому человеку внутрикожно вводят сыворотку крови больного, страдающего аллергией к какому-нибудь лекарству, например, амидопирину, а затем дают ему это лекарство. В месте введения сыворотки у здорового человека, не имеющего аллергии к амидопирину, возникает аллергическая реакция в виде волдыря или инфильтрата.

В последнее время внимание исследователей привлекла реакция деградации базофилов, описанная Shelley (1962). Сущность реакции заключается в том, что к взвеси лейкоцитов кролика, содержащих относительно много базофилов, прибавляют сыворотку крови больного лекарственной аллергией и затем — лекарство, к которому имеется повышенная чувствительность. В случае положительной пробы возникает повреждение базофилов и освобождение базофильных гранул в окружающую клетку среду. Процесс повреждения базофилов представлен на рис. 52.

Halpern и соавт. (1967) описали новый тест для определения лекарственной аллергии, называемый лимфобластической трансформацией. Культура малых лимфоцитов крови, взятой от больного лекарственной аллергией, под влиянием специфического лекарственного аллергена трансформируется в лимфобласты и плазматические клетки. Лимфоциты здоровых людей под влиянием различных лекарственных аллергенов не превращаются в лимфобласты. Недостатком данного теста является сравнительно длительное время (5—7 сут), в течение которого происходит трансформация лимфоцитов в лимфобласты под влиянием лекарственных аллергенов.

Применение кожных проб для диагностики лекарственной аллергии не рекомендуется. Установлено, что введение в кожу самых минимальных количеств лекарства, например, антибиотика, у чувствительных больных может вызвать очень быструю и тяжелую анафилактическую реакцию в форме анафилактического шока, который может оказаться смертельным. В литературе имеются многочисленные описания анафилактического шока после введения в кожу пенициллина или других антибиотиков.

Следует отметить, что диагностика лекарственной аллергии довольно проста и очевидна. Достаточно собрать анамнез у больного, и непереносимость к лекарствам может быть выявлена. Описанные выше пробы с базофилами или культурой лимфоцитов имеют значение больше для изучения аллергической альтерации клеток или их лимфобластической трансформации под влиянием лекарств, нежели для диагностики лекарственной аллергии в клинической практике.

Профилактика лекарственной аллергии представляет собой, с нашей точки зрения, скорее организационную задачу, чем проблему искусственного повышения устойчивости у чувствительных к лекарствам людей путем каких-либо специфических прививок.

Организация профилактической работы по предупреждению лекарственной аллергии должна заключаться прежде всего во включении в учетные документы (история болезни, учетные карточки и др.) всех амбулаторных и стационарных больных специальными отметками о наличии у них лекарственной непереносимости, а также вообще аллергии любого вида, так как лекарственная аллергия может возникнуть на фоне повышенной чувствительности к любому аллергену другого вида. У детей, страдающих наследственно-конституциональной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям в форме экссудативного диатеза или других проявлений аллергии, последние также обязательно должны заноситься во все виды медицинской документации, которая будет их сопровождать в течение всей жизни.

Не исключается возможность включения соответствующих отметок в виде слова «аллергик» даже в паспорт человека с наследственно-конституциональной аллергией, как это применяется сейчас в некоторых странах и у нас в СССР по отношению к групповой принадлежности крови по системе АВ0 и резус-фактору (приказ Министерства здравоохранения СССР № 32 от 10/1 1968 г.).

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Пищевые аллергены — это те пищевые вещества, которые у сенсibilизированного человека вызывают аллергические реакции. Термином «пищевая аллергия» обозначают разнообразные аллергические реакции, причиной которых является аллергия к пищевым веществам. Среди аллергических реакций, вызываемых пищевыми аллергенами, могут быть заболевания органов пищеварения (аллергический гастроэнте-

роколит, колит), а также многих других органов и систем. В качестве примера пищевой аллергии, не затрагивающей пищеварительного тракта, можно указать на крапивницу и ангионевротический отек после приема в пищу земляники или яиц, на аллергические отиты и конъюнктивиты, вызываемые аллергенами мяса или рыбы, и многие другие. Сюда в известной степени можно причислить и бронхиальную астму, вызываемую мукой, точнее — мушной пылью. Следует заметить, что так называемая мушная астма вызывается часто не мукой как таковой, а находящимися в ней клещами *Dermatophagoides farinae* (см. выше).

Иногда термин «пищевая аллергия» употребляют неточно. Так, например, некоторые авторы относят к ней аллергические реакции, вызываемые попаданием в организм через пищеварительный тракт любых аллергенов, в том числе и не имеющих отношения к пище (например, лекарственных аллергенов). Такая аллергия, называемая некоторыми авторами еще неудачным термином «пищеварительная аллергия», по своей сути не имеет ничего общего с пищевой аллергией, т. е. с аллергическими реакциями, вызванными аллергенами из пищевых веществ.

Пищевая аллергия нередко возникает уже в раннем детстве, а одним из первых пищевых аллергенов, вызывающих в организме ребенка сенсибилизацию, является коровье молоко, применяемое для прикармливания.

Аллергия к коровьему молоку, по данным различных авторов, встречается в 0,1—5% от числа заболеваний среди наблюдаемых детей.

По данным Ratner (1958), среди белков молока наибольшими аллергенными свойствами обладает β -лактоглобулин (А и В), составляющий, как известно, 7—12% белков в снятом молоке. Другой компонент лактопротеинов — α -лактальбумин (2—5% белков в снятом молоке), а также казеин и его α -, β - и γ -фракции являются значительно менее аллергенными. Аллергические реакции, вызываемые коровьим молоком у детей, разнообразны. Они выражаются в анафилактическом шоке, приступах удушья типа крупа, пабухании слизистой оболочки носа, приступах бронхиальной астмы, различных нарушениях функций пищеварительного тракта (понос со слизистым стулом, рвота, пилороспазм, колики и т. д.). Возникают также крапивница, отеки типа Квинке, иногда лихорадка, нарушения со стороны нервной системы (возбуждение, сменяющееся апатией и симптомами интоксикации, и маразм).

Обычно аллергия к коровьему молоку выражается в одном из указанных проявлений пищевой аллергии или в различных комбинациях этих проявлений. Аллергия к коровьему молоку может быть причиной внезапной смерти грудных детей.

Аллергический характер реакций на коровье молоко подтверждается аллергологическим анамнезом, эозинофилией или наличием эозинофилов в отделяемом из носа, в испражнениях. Некоторое диагностическое значение могут иметь положительные кожные реакции на молоко, а также реакции пассивного переноса повышенной чувствительности к коровьему молоку на кожу здорового человека. Возможно применение и провокационных тестов с дачей коровьего молока. Одним из важных доказательств того, что аллергические реакции возникают от коровьего молока, является факт полного исчезновения этих реакций после исключения молока из диеты ребенка и немедленное возобновление их после введения его в диету. Для ликвидации аллергических реакций, вызванных коровьим молоком, рекомендуют применять заменители коровьего молока в виде козьего, оленьего, кобыльего, верблюжьего, буйволового или молока из соевых бобов, которые обладают слабыми аллергенными свойствами. Профилактикой аллергических заболеваний от коровьего молока является весьма осторож-

ное введение его в меню грудных детей с учетом возможных аллергических осложнений. Наличие любого вида аллергии у матери или отца должно быть важным предостерегающим моментом при применении коровьего молока у каждого ребенка. При кипячении молока аллергенные свойства всех его белков вследствие их денатурации резко снижаются. Все лактальбумины, в том числе и аллергенный β -лактальбумин, переходят в пенки, которые не следует давать детям.

Следующим весьма важным пищевым аллергеном, влияние которого часто обнаруживается в детском возрасте, являются белки куриного яйца, точнее его альбумин. Белки плазмы куриной крови или куриное мясо не вызывают аллергических реакций у детей, чувствительных к яичному альбумину. Вареные яйца и крутой белок яйца менее аллергенны. Этим объясняются рекомендации употребления крутых яиц в пищу для детей, предрасположенных к аллергическим реакциям вообще и к яичному альбумину в особенности. Одним из ярких выражений аллергии к яичному белку у детей является экзема (*Eczema infantum*). Мого (1932) приводит следующие сравнительные данные о положительных кожных реакциях на яичный белок у детей, больных детской экземой, у детей с себорейным дерматитом и у здоровых (табл. 17).

Т а б л и ц а 17

Кожные аллергические реакции на яичный белок у детей

Заболевание	Число случаев	Кожные аллергические реакции	
		положительные	отрицательные
Детская экзема	49	40	9
Себорейный дерматит	45	2	43
Здоровые дети	362	—	362

Многочисленные проявления аллергии описаны так же, как осложнения при прививках вакцинами, изготовленными с примесью частиц тканей куриного зародыша и различных компонентов плодного яйца (вакцины из возбудителей желтой лихорадки, клещевого энцефалита и др.).

Повышенная чувствительность к яичному белку может быть передана пассивно по типу реакции Прауснитца — Кюстнера. В сыворотке крови детей, больных детской экземой, обнаруживаются антитела к яичному белку в реакции связывания компонента. Реакция получается при очень больших разведениях антигена (10^{-7} , 10^{-10} и больше). С меньшими разведениями антигена часто получается торможение связывания компонента.

В некоторых случаях состояние повышенной чувствительности к яичному белку может вызвать поливалентную сенсибилизацию ко многим химическим веществам и физическим воздействиям (ультрафиолетовая радиация и др.). Следует особо подчеркнуть, что при наличии аллергии к куриному белку возможна одновременно повышенная чувствительность к белкам яиц других видов (утиных, гусиных).

Большое значение А. Н. Rowe и другие американские авторы придают аллергии к злакам и специально к различным видам хлеба. А. Н. Rowe сообщает об эффективном лечении аллергических ринитов, бронхиаль-

ной астмы, мигрени и других проявлений аллергии назначением элиминационной диеты, из которой полностью исключены хлеб и мучные изделия во всех видах. Они заменяются картофельной или соевой мукой. Приводим соответствующую элиминационную диету с исключением хлеба по А. Н. Rowe (1962).

Элиминационная диета с исключением хлебных злаков по А. Н. Rowe (с изменениями)

Картофель	Артишоки
Хлеб из соевых бобов	Томаты
Ягненок	Тыква (кабачок)
Говядина	Спаржа
Цыпленок (по не куры)	Горох
Бекон (копченая свиная грудинка)	Грейпфрут
Салат	Груша
Бобы	Ананас
Тростниковый, свекольный сахар (сахароза)	Персик
Соль	Абрикос
Соево-картофельное печенье	Чернослив
Соево-картофельный кекс (лепешка)	Масло из соевых бобов
Лимонное, ананасовое желе	Тростниковый сахарный сироп
Шпинат	Уксус
Морковь	Ванильный экстракт
Свекла	Лимонный »
	Пекарный порошок (заменяющий дрожжи)

А. Н. Rowe предлагает специальный состав соево-картофельной сдобной булки или оладий для замены обычного хлеба или мучных изделий для больных пищевой аллергией к злакам и мучным продуктам.

Соево-картофельный хлеб, сдобная булка, оладьи (блины)
 1 чашка соевой муки (230 г),
 2 чашки картофельной крахмальной муки,
 1 чайная ложка соли,
 $\frac{1}{4}$ чашки соевого масла (57 мл),
 3 столовые ложки пекарного порошка (который готовят из картофельного крахмала),
 2 столовые ложки сахара,
 $\frac{2}{3}$ чашки воды (152 мл).

Просейте сухие ингредиенты 3 раза. Добавьте воду и взбивайте 3 мин. Положите масло и взбивайте более 1 мин. Хорошо смажьте соевым маслом сковородку (противень). Нагрейте печь до 177°C. Пеките при этой температуре в течение 10 мин. Уменьшите жар до 140°C и продолжайте печь в течение 1 ч 20 мин.

Пеките сдобные булки при 150—163°C в течение 25—30 мин. Для оладий (блинов) или вафель разбавьте (разведите) это оббитое тесто $\frac{1}{4}$ чашки воды.

Большое значение имеет аллергия к различным фруктам. Многие больные аллергией не переносят апельсинов, лимонов. Для других аллергенами являются сливы, черешня, вишня; известна аллергия к яблокам.

Rowe предлагает элиминационную диету для больных, страдающих аллергией к фруктам (с. 118).

М. М. Серегин в нашей лаборатории обследовал 50 больных, страдающих пищевой аллергией, выявляя зависимость между различными видами аллергических реакций, симптомов и синдромов и аллергенами. У 50 обследованных больных была обнаружена аллергия по отношению к 78 видам пищевых веществ самого различного состава и характера. Среди них различные пряности, витамины, вина, яйца, шоколад, фрукты, клуб-

ника, орехи, мясные и рыбные продукты и многое другое. Из клинических симптомов преобладали: крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма и различные поражения желудочно-кишечного тракта (эзофагогастроэнтероколиты).

Элиминационная диета с исключением фруктов и хлебных злаков по А. Н. Rowe (с изменениями)

Картофель	Говядина
Соево-картофельный хлеб	Ягненок
Морковь	Цыпленок
Свекла	Бекоп, (свиная копченая грудинка)
Тыква (кабачок)	Тростниковый, свекольный сахар
Спаржа	Масло из соевых бобов
Бобы	Кунжутное масло
Горох	Соль
	Желатин
	Соево-картофельный кекс (лепешка) и печенье
	Пекарный порошок, сделанный из картофельного крахмала

Весьма важный и сравнительно легко выполнимый прием выявления пищевой аллергии — ведение так называемого пищевого дневника. Дневник этот может составляться большим после разъяснения врача или дачи соответствующей памятки. Цель дневника — выявить пищевые вещества, являющиеся причиной заболевания, которой может быть один или несколько различных продуктов. Ниже приведена примерная схема ведения пищевого дневника (табл. 18).

Если заболевание протекает в виде периодических кратковременных обострений, то во время ведения дневника больному назначают основную диету, описанную ниже под названием «Общая неспецифическая гипоаллергенная диета», из которой исключают уже установленные пищевые аллергены.

Если на фоне этой диеты обострение заболевания совпадает неоднократно с определенными продуктами, то их исключают из пищи на срок не менее 2 нед. После исчезновения симптомов болезни для проверки по назначению врача добавляют в пищу один из этих продуктов и в случае отсутствия обострения при ежедневном употреблении последнего через 4 дня вводят в рацион другой исключенный ранее продукт и т. д. Обострение болезни указывает на то, что пищевой аллерген, вызывающий заболевание, найден правильно.

Чтобы обеспечить строгое исключение подозреваемого продукта, больному необходимо иметь индивидуальную посуду: не только свою тарелку, ложку, стакан, но и отдельную кастрюлю, половник и т. д. (чтобы, например, при исключении мясных продуктов одним половником не разливать мясной и вегетарианский супы).

При длительном непрерывном течении заболевания вместо основной диеты приходится пользоваться одной из пробных элиминационных диет, каждая из которых включает в себя все требования, предъявляемые к основной диете, и отличается от последней дополнительными ограничениями пищевого рациона.

Перед началом пробной диеты накануне ставят очистительную клизму. Назначенную диету соблюдают не менее недели. При переходе на диету не рекомендуется сразу прекращать прием ранее употребляемых лекарств.

При отсутствии самостоятельного стула во время соблюдения диеты первые 2 сут по вечерам ставят очистительную клизму, а в последующем — раз в 2 дня. После исчезновения симптомов болезни прекращают принимать лекарства, воздействующие на эти симптомы, и остаются только на диете. В случае обострения болезни проводят такие же манипуляции с другой диетой до тех пор, пока не подберут ту, которая принесет полное выздоровление и даст возможность избавиться от лекарств. Затем к подобранной диете постепенно через каждые 2—4 дня прибавляют по одному дополнительному продукту до тех пор, пока не появится обострение, которое указывает на то, что последний продукт является пищевым аллергеном.

Успех в этой работе может принести только обязательное ежедневное и точное заполнение всех граф дневника. В первой графе отмечают дату и название диеты. Во второй графе записывают время каждого приема пищевых продуктов. В графе «Продукты» необходимо подробно записывать наименование и количество каждого продукта, входящего в состав приготовленной пищи. Для питающихся в столовой рекомендуется обратиться к администрации с просьбой разрешить пользоваться меню-раскладкой и переписывать состав съеденных блюд. Обязательно указывать не только название, но и качество пищевого продукта, способ кулинарной обработки его, срок хранения.

Из перечисленных в дневнике симптомов нужно обязательно отмечать «Охриплость голоса», «Стул», «Понос», «Общее состояние»; количество и название остальных граф определяется индивидуально для каждого больного.

Выраженность симптомов отмечается во всех графах (за исключением граф «Стул» и «Общее состояние») следующими условными знаками: — симптомы отсутствуют, + симптомы выражены слабо, ++ симптомы средней силы, +++ симптомы выражены очень сильно.

Во время ведения дневника разрешается принимать пищу 3 раза в день и запрещаются всякие дополнительные промежуточные приемы любой пищи даже в небольших количествах. Описанными выше условными знаками отмечают состояние 4 раза в день.

В графе «Стул» наличие стула обозначают знаком +, под которым отмечают время. Если отмечается расстройство стула в виде поноса, то в соседней графе это отмечают условным знаком.

В графе «Общее состояние» отмечают общие проявления, например повышенную температуру, плохой сон, слабость, другие вновь появившиеся симптомы или присоединившиеся другие заболевания.

В графе «Лекарства» обязательно записывают все лекарства (время их употребления и дозу), принимаемые не только по поводу аллергического заболевания, но и для лечения сопутствующих болезней.

Графа «Примечание» служит для описания найденного аллергена или для записи соображений и выводов владельца дневника о подозреваемых пищевых аллергенах. При этом необходимо помнить, что обострение заболевания может появиться в сроки от 10 мин (иногда даже мгновенно) до 24 ч и более с момента приема пищи, причем нередко от малого количества пищевого продукта, являющегося аллергеном, реакции может не быть.

Больным с отеком Квинке, у которых во время обострения отмечается охриплость голоса или затруднение глотания, категорически на всю жизнь, в том числе и после полного излечения, запрещается прием алкогольных напитков даже в ничтожно малых дозах, так как алкоголь усиливает аллергическую реакцию (а после излечения способствует развитию аллергии к другим видам пищи). Таким больным в случае усиления глухости и охриплости голоса, а тем более его исчезновения из-за опасности полного

Таблица 18

Примерная схема ведения пищевого дневника

Дата и время диеты	Продукты (какие и сколько)	Симптом												Лекарства	Примечание			
		зуд кожи: где?	сыпь (волдыри): где?	припухлость кожи: где?	чувство жара: где?	головная боль: где?	охриплость голоса	затруднение дыхания	затруднение глотания	рвота: в какое время?	боли в животе: где?	урчание в животе	стул в какое время?			понос	общее состояние	
8 мая 1965 г.	7 ч Натощак (до завтрака)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Плохой сон			
Ос-нов-ная диета	8 ч Завтрак	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Второй раз обострение сова-дало с приемом в пищу говя-дины отварной
	1. Молоко ко-ровье 200 г 2. Сахар 15 г 3. Булка го-родская 1 шт.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13 ч	Обед	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	Щц, 1 порция 1. Капусты 2. Говядина от-варная 50 г	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

тории обследовала 156 больных с подозрением на пищевую аллергию. В результате комплексного обследования пищевая аллергия была выявлена у 102 больных. Аллергенами были самые различные пищевые продукты. Среди них чеснок, лук, помидоры, апельсины, мясо, рыба, молоко, яйца, белый и черный хлеб, орехи, картофель, виноград и др. Наиболее частыми аллергенами, по нашим данным, были молоко, рыба, яйца, белый хлеб, орехи, апельсины, помидоры, пшеничные изделия.

При опросе больного с аллергическими заболеваниями вообще и пищевой аллергией в частности очень важен сбор тщательного аллергологического анамнеза, чтобы ориентировочно выяснить, играет ли пища роль в этиологии заболевания. Наши наблюдения показывают, что анамнестические данные при пищевой аллергии являются важным и ценным методом специфической диагностики. На основании данных аллергологического анамнеза проводится дальнейшее обследование больного с помощью кожных проб и провокационных пероральных тестов с указанными пищевыми продуктами, назначаются диеты с исключением данных продуктов.

Наиболее ценными анамнестическими данными оказались при выявлении аллергии к рыбе (в 100% случаев мы имели совпадение анамнестических данных с клинической картиной заболевания), к молоку (78%), орехам (66%), помидорам (66,6%). При аллергии к белому (8 больных) и черному (4) хлебу ни у одного больного не было жалоб на их непереносимость. По-видимому, больные не знают, что хлеб может быть аллергеном.

В нашей лаборатории М. М. Чахоян в 58,8% случаев отметила соответствие между результатами кожных проб (скарификационными и внутрикожными) и клинической картиной заболевания (положительный провокационный пищевой тест). Особенно ценными, по нашим данным, являются кожные пробы с аллергенами из орехов, рыбы, пшеничной, ржаной муки, молока, помидоров, апельсинов. С этими аллергенами получен высокий процент совпадения кожных тестов с клинической картиной заболевания (при аллергии к рыбе, орехам в 100% случаев). Не следует забывать, что пищевые продукты при приготовлении из них экстрактов теряют значительную часть активности. Наиболее неустойчивыми оказались молоко, яйца, клубника, морковь и помидоры.

Провокационные пробы с пищевыми аллергенами весьма просты и заключаются в том, что больному натопацк дают есть тот пищевой продукт, который подозревается в качестве аллергена. Появление аллергических реакций свидетельствует об аллергенных свойствах исследуемого вещества. Провокационный пищевой тест признается всеми, кто занимается вопросами пищевой аллергии, и считается наиболее ценным методом специфической диагностики. Относительно недавно были предложены провокационный кожный тест и провокационная подъязычная проба. Первый заключается в том, что подозреваемый продукт вводят внутрикожно для провокации симптомов заболевания; при второй пробе под язык больного наносят несколько капель разведенного аллергена и следят за появлением аллергических симптомов. Используют также лейкопенический тест, для контроля достоверности которого следует предварительно поставить «холодную» пробу, для чего натопацк производят подсчет количества лейкоцитов крови (взятой из пальца больного) дважды с перерывом в 1 ч. Разница в количестве лейкоцитов в этом случае не должна превышать 300 клеток на 1 мм³. Затем число лейкоцитов сосчитывают повторно через полчаса после дачи пищи, а также через 1 и 2 ч после провокационной пищевой пробы. У здорового человека прием пищи, как известно, вызывает увеличение числа лейкоцитов в крови — явление так называемого пищеварительного лейкоцитоза. При наличии аллергии к пищевому ве-

яеству прием этого вещества вместо лейкоцитоза вызывает уменьшение количества лейкоцитов (более чем на 1000 в 1 мм^3) в крови. Подобным же образом можно провести провокационный тест с пищевыми аллергенами, показателем которого будет изменение содержания тромбоцитов в крови. При наличии пищевой аллергии возникает тромбоцитопения.

Следует указать, что пищевая аллергия возможна и без положительных кожных проб с пищевыми аллергенами, а также при отрицательных провокационных тестах на пищевые вещества — аллергены вследствие несоответствия введенной дозы аллергена степени сенсибилизации, проведения теста в период истощения антител или по другим причинам. Об этом свидетельствует опыт многих специалистов — аллергологов (Urbach, 1946; A. H. Rowe, 1963, и др.). Во многих случаях положительные кожные реакции на пищевые аллергены возникают при наличии аллергии к аллергенам другого происхождения: бактериальным из пылицы растений и т. д.

Различные проявления пищевой аллергии часто сочетаются с аллергией другой этиологии (инфекционной, лекарственной и др.).

По данным A. H. Rowe (1963), пищевая бронхиальная астма относится с точки зрения ее вероятной частоты к инфекционной форме бронхиальной астмы как 1 : 4. Отношение бронхиальной астмы пищевого происхождения к лекарственной бронхиальной астме составляет 1 : 2 и т. д. Большинство исследователей из различных стран получили данные, доказывающие чрезвычайную распространенность инфекционно-аллергической формы: по данным Williams с соавт. (1958), — 67%, Fagerberg (1958) — 82,1%, Hodek (1966) сообщает, что пищевая аллергия оказалась причиной бронхиальной астмы только у 5% больных. Это мнение подтверждено и исследованиями сотрудников нашей лаборатории, показавших, что при бронхиальной астме на долю инфекционной аллергии приходится 77,6% (Н. В. Адрипова, 1966), а пищевой — 21,7% (у 69 больных из 318 — М. М. Серегин), причем пищевая аллергия была основной или единственной причиной бронхиальной астмы у 13 больных, что составляет всего 4,1%. Для пищевой бронхиальной астмы, по данным A. H. Rowe, характерна периодичность в течении заболевания. Накопление антител против пищевых аллергенов в легких подготавливает почву для приступов бронхиальной астмы. Истощение антител в организме после соединения их с соответствующим пищевым аллергеном приводит к ремиссии различной длительности. Пищевая бронхиальная астма по своему течению напоминает инфекционную и часто не дифференцируется врачами с последней (A. H. Rowe, A. J. Rowe, 1958). Положительный лечебный эффект диеты, исключаящей пищевой аллерген, и другие аллергологические тесты помогают отграничить пищевую бронхиальную астму от инфекционной.

М. М. Серегин в нашей лаборатории подверг подробному аллергологическому изучению 710 больных различными аллергиями с точки зрения их отношения к пищевой аллергии. Из них у 255 больных были выявлены различные проявления пищевой аллергии, которая или была основным заболеванием или сопутствовала аллергическим состояниям другой этиологии. У 85 из указанных 710 больных была заподозрена пищевая аллергия, но она не была доказана.

Детальному специфическому обследованию на предмет пищевой аллергии подлежат больные, у которых можно ее заподозрить на основании данных анамнеза, а также больные аллергией неясной этиологии. По данным М. М. Серегина, в подобном обследовании нуждались 340 больных из 710, т. е. 49,2%.

Одним из основных принципов лечения любых форм пищевой аллергии является исключение из пищевого рациона выявленного аллергена,

для чего назначают соответствующие элиминационные диеты (см. выше). Существует и другой вид диетического лечения аллергических больных в виде общей неспецифической гипоаллергенной диеты. Эта диета должна назначаться в аллергологических отделениях всем больным, за исключением отдельных лиц, нуждающихся в индивидуальных элиминационных диетах.

Общая диета для больных с аллергическими заболеваниями строится на основе значительного ограничения углеводов (особенно сахара), поваренной соли и жидкости. Однако пища должна быть достаточно питательной с тем расчетом, чтобы общая калорийность превышала основной обмен. С этой целью в рацион вводят повышенное количество белков и жиров, причем растительные масла составляют третью часть всех жиров.

Витамины, особенно С, Р, группы В и А, назначают в повышенных количествах в виде настоя шиповника, жидких пивных дрожжей (или отвара пшеничных отрубей) и фруктово-ягодных соков.

Необходимо повышенное содержание в пище солей кальция и фосфора. Диета должна быть богата растительной клетчаткой, но в то же время является механически и химически щадящей. Поэтому предпочтение отдается протертой пище, а овощи и фрукты подают в отварном или печеном виде. Особенно рекомендуется ежедневное употребление печеных яблок или печеной тыквы. Питание должно быть четырех- или пятиразовым.

Из рациона полностью исключают пищевые продукты, обладающие высоким сенсибилизирующим потенциалом, а также острые блюда, пряности и другие перечисленные ниже продукты и напитки, раздражающие слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и повышающие всасываемость гистаминоподобных и аллергенных веществ в кровь. Поэтому необходимо:

1) исключить из питания острые блюда и пряности: горчицу, перец, уксус, лук, хрен, чеснок, редиску, редьку, томатную пасту и соус, гвоздику, сырую капусту, мускат, майонез и различные консервы;

2) исключить из питания все соленое: сельдь и другую соленую рыбу, сыры, соленые овощи, копчености, колбасы, минеральные воды, рассолы и пр.;

3) категорически запретить употребление алкогольных напитков, в том числе пива, даже в малых количествах;

4) исключить все жареное, заменив его отварными, паровыми, тушеными или печеными продуктами;

5) исключить из рациона яйца, курятину, рыбу, свинину, мозги, внутренности (печень, почки), орехи, бобовые, горох, фасоль, томаты, цитрусовые (лимоны, апельсины, мандарины), персики, дыню и некоторые ягоды (клубнику, землянику, малину, черную смородину), а также кофе, какао и шоколад;

6) из жиров употреблять только масло (любое).

Исключение указанных продуктов должно быть очень строгим. Например, исключение яиц подразумевает и запрещение всех продуктов, содержащих яичный белок или желток даже в очень малых количествах: сдобные булочки, печенье, пирожное, некоторые конфеты, оладьи или блины, при изготовлении которых в тесто добавляют яйцо и т. д. С этой целью на кухне необходимо иметь специально выделенный набор посуды, которая должна быть четко маркирована и использоваться только для приготовления указанной диетической пищи.

Из разрешенных продуктов предпочтение отдается следующим: говядине, кролику, молочным продуктам (кисломолочные напитки, творог,

сметана, кефир), моркови, брюкве, фруктам (особенно печеным яблокам, а также грушам и сливе), тыкве, репе, рису, кукурузе, пшеницу, овсяной и перловой крупе, геркулесу. Очень важно готовить пищу только из свежих продуктов, хранившихся в холодильнике не более одних суток. Приготовленная пища не должна быть горячей при подаче на стол.

Химический состав и калорийность дневного рациона: белков 150 г, жиров 150 г, углеводов 200 г, калорий 2800.

Витаминов: А — 2 мг (каротина 4 мг), С—400 мг, Р—400 мг, В₁—4 мг, В₂ — 4 мг, В₆ — 4 мг, РР — 40 мг.

Минеральных солей: кальция 0,8 г и фосфора 1,6 г, поваренной соли 8 г, свободной жидкости на день — 1000—1250 мл.

Принцип комплексной терапии как основы лечения больного любым аллергическим заболеванием приобретает неопределимое значение в терапии больных пищевой аллергией. Эту терапию необходимо начинать с сопутствующих заболеваний, способствующих развитию алиментарной аллергии и усугубляющих ее, особенно хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы (А. Д. Адо, 1967).

Лучшим методом специфического противоаллергического лечения является очень строгая диета, исключающая выявленные аллергены. Если аллергеном оказывается важный продукт (молоко, мясо, мука), то можно попытаться провести специфическую гипосенсибилизирующую терапию (перорально или парентерально) соответствующим аллергеном.

Edwards (1940) и другие авторы считают, что оральная гипосенсибилизация пищей проста, безопасна и сравнительно надежна. Edwards советует применять ее в случаях важного значения определенного продукта в диете. За 2 нед до начала гипосенсибилизации этот продукт должен быть полностью исключен из диеты. Автор предостерегает от поспешности в лечении, рекомендует ежедневно использовать свежий раствор антигена. После окончания курса гипосенсибилизации следует избегать применения слишком больших количеств продукта, по отношению к которому проводится гипосенсибилизация. Из 13 попыток проведения этим автором гипосенсибилизации 12 были успешными.

Не менее важны также своевременная дегельминтизация, лечение эндокринных заболеваний и неврозов. Иногда одновременно приходится применять неспецифическую гипосенсибилизирующую и симптоматическую терапию (что бывает наиболее целесообразным при оказании неотложной помощи), а также проводить повторные курсы неспецифической терапии, воздействующей на реактивность организма (инъекции гистаглобина, гистамина, аутогемотерапия и другие мероприятия).

Профилактика пищевой аллергии должна проводиться уже в раннем детском возрасте. Даже в период беременности (а затем и кормления ребенка) женщинам, страдающим аллергией, запрещается употребление продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом (яйца, шоколад и др.). Эти же продукты необходимо исключать из пищевого рациона детей в «аллергических» семьях. Важной мерой является разумное назначение только по жизненным показаниям антибиотиков и других медикаментов, часто вызывающих аллергические реакции, изменяющих реактивность организма и способствующих развитию пищевой аллергии. Эти больные должны иметь так называемый аллергический паспорт.

Заканчивая главу, хочется подчеркнуть, что в рамках данной книги невозможно более детально остановиться на проблеме пищевой аллергии, которая в отечественной литературе практически не освещена. Хотя в клинической практике пищевая аллергия встречается нередко как основное или сопутствующее заболевание, она зачастую не распознается и

обычно плохо поддается действию неспецифической гипосенсибилизирующей терапии, в том числе и гормональной.

Значимость и частота пищевой аллергии до настоящего времени недостаточно осознаются врачами (даже аллергологами), в связи с чем многим больным не оказывается помощь при проявлениях этой аллергии, хотя на такую помощь они имеют полное право. В то же время в связи с распространенностью пищевой аллергии врачи должны помнить о ее возможности и о необходимости своевременной профилактики, диагностики и лечения.

Трудно не согласиться с А. Н. Rowe, утверждающим, что скептицизма в отношении частоты и важности пищевой аллергии было бы меньше, если бы полностью осознавалась диагностическая ценность кожного тестирования и стандартных элиминационных диет. И если фтизиатры с большой серьезностью занимаются изучением многочисленных масок (т. е. нетипичных клинических проявлений) при туберкулезе легких, то следует привлечь внимание всех клиницистов к поистине бесчисленным маскам при пищевой аллергии. Эта аллергия может имитировать многие острые и хронические заболевания различных органов и тканей организма в самых разнообразных сочетаниях с обилием различных симптомов. Единое этиологическое происхождение этих проявлений часто невозможно даже заподозрить без комплексного специфического аллергологического обследования больного.

Именно поэтому крайне важно как можно скорее добиться обязательного соблюдения всеми врачами принципа аллергологической настороженности. Этот принцип включает в себя обязательный сбор у каждого больного краткого аллергологического анамнеза, выясняющего как в отношении самого больного, так и его родственников наличие в настоящее время или в прошлом аллергических заболеваний, непереносимости различных пищевых продуктов или медикаментов и химических веществ (косметических, профессиональных и пр.) с занесением этих данных в историю болезни. Только тщательное соблюдение принципа аллергологической настороженности поможет врачу вовремя заподозрить возможность аллергической этиологии заболевания и избавит его от опасности грубейших диагностических ошибок.

ВОПРОСЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ АКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНОВ

Вопрос о стандартизации содержания аллергенов в различных веществах и препаратах находится в настоящее время в центре внимания аллергологов. До сих пор нет единой принятой международной системы стандартизации аллергенов. Основная трудность создания такой системы заключается в том, что мир аллергенов исключительно широк и разнообразен. Химическая природа и способы действия аллергенов на организм, а также их антигенная активность также очень разнообразны и во многих отношениях недостаточно изучены. Различают содержание того или иного аллергенного материала (белка, пептида, гликопротеида и т. д.) на единицу массы (г, мг) исходного материала и биологическую активность аллергена, выражаемую в кожных дозах или в способности вступить в иммунную реакцию вне организма с антителами или с клетками.

Вопросу о стандартизации аллергенов был посвящен специальный симпозиум Всесоюзной организации здравоохранения в Женеве в 1974 г.

Стандартизация аллергенов имеет много аспектов, среди которых можно выделить следующие:

- 1) выбор аллергенов,
- 2) унификация действующих единиц аллергенов,
- 3) стандартизация веществ-адъювантов,
- 4) методы стандартизации на больном,
- 5) методы стандартизации вне организма больного,
- 6) вопросы разведений, состава разводящей жидкости, консервантов.

Вопрос о выборе аллергена для создания стандартного реферанс-препарата связан с рядом трудностей. Количество известных видов аллергенов, применяемых в практической аллергологии, исчисляется в настоящее время многими сотнями названий. Химическая природа и структура активного вещества в составе того или иного аллергена для многих видов аллергенов пока не определена или определена недостаточно точно (пылевые аллергены, аллергены из насекомых, многие пищевые аллергены, эпиталлергены и др.). Даже для сравнительно изученных пыльцевых аллергенов до настоящего времени нет единого мнения по вопросу о главных действующих в аллергене веществах в составе пыльцы того или иного растения. Применительно к бактериальным аллергенам большое значение имеет громадное разнообразие штаммов и их вариантов для каждого вида микроба, существенно различающихся по их аллергенной и сенсибилизирующей активности. Как показали наши исследования, существенное значение имеет, например, факт наличия или отсутствия у того или иного вида микробов, населяющих бронхо-легочный аппарат больного бронхиальной астмой, общих антигенных детерминант с тканями легких или бронхов (А. Д. Адо, В. Н. Федосеева, 1971). Для пыльцевых аллергенов обнаружено наличие общих антигенных свойств у пыльцы луговых трав, общие антигены известны для пыльцы некоторых сорняков, полыни, подсолнечника и др. Общими аллергенными свойствами обладают пищевые аллергены разных видов картофеля, пшеницы, ржи и т. д. Эти данные послужили основанием для приготовления многими фирмами, выпускающими аллергены, с диагностическими и лечебными целями микст-аллергенов (букеты, наборы). Они состоят из основных аллергенов той или иной группы, содержащих общие антигенные детерминанты для разных представителей данной группы, в том числе и для не входящих в состав микстов. Так, например, микст-аллерген пыльцы луговых трав готовят из пыльцы тимopheевки, имеющей общие антигенные детерминанты с пыльцой многих видов трав. Микст-аллерген для пылевых аллергенов производят из пыли, обладающей наибольшей аллергенной активностью при испытании на больных и имеющей общие антигенные детерминанты с большим количеством пылей различного происхождения. Микст-аллергены изготавливают и выпускают из аллергенов животного происхождения, некоторых групп пищевых аллергенов и т. д. Применение микст-аллергенов сокращает число диагностических инъекций больным или число постановок соответствующих реакций вне организма. Оно служит также хорошим ориентирующим приемом для диагностики чувствительности больных к той или иной группе аллергенов.

Количественный подход к оценке активности того или иного аллергена основывался прежде всего на определении кожной дозы, т. е. того минимального количества аллергена, которое способно вызвать кожную реакцию определенного объема. Определение объема реакции не является до настоящего времени общепринятым и стандартизованным для всех известных аллергенов. Часто объем реакции выражается в плюсах; при

этом обозначение от 1 до 4 плюсов соответствует возрастающей интенсивности кожной реакции. Однако способы оценки интенсивности реакции в виде хотя бы площади возникшего воспаления на коже при применении разных аллергенов пока еще различны у разных авторов. Например, для оценки кожных реакций на бактериальную суспензию в количестве 0,1 или 0,02 мл И. Лишка предлагает следующие обозначения (табл. 19).

Т а б л и ц а 19

Оценка кожных аллергических реакций на бактериальные аллергены

Степень реакции	Внешний вид реакции „немедленного“ типа	Внешний вид „поздней“ реакции
Сомнительная (\pm)	Слабо выраженный волдырь	Неопределенное покраснение вокруг места укола (только в пределах инфильтрата)
Слабоположительная (+)	Хорошо выраженный волдырь, эритема	Насыщенная эритема на месте инфильтрата
Положительная средней степени (++)	Волдырь до 20 мм, эритема	Эритема до 20 мм
Резко положительная (+++)	Волдырь 20 мм с «ложнопожками», эритема	Эритема до 20 мм или легкая геморрагия
Очень резко положительная (++++)	Волдырь более 20 мм с «ложнопожками», эритема	Эритема более 20 мм с центральной геморрагией или пустулой

П р и м е ч а н и е. При дозе 0,02 мл средняя величина реакции снижается втрое.

Серьезной критике подвергается в настоящее время предложенный ранее прием стандартизации аллергенов по весовым количествам вещества (экстрагируемого сырья, например, из пыльцы растений) в аллергене. Единица Нуна выражает количество экстракта, полученного из 10^{-6} г вещества аллергена. Действительно, содержание активного аллергенного материала в разных веществах, содержащих аллергены (пыли, пыльца растений, животные ткани), настолько различно, что приведение их к общему знаменателю через количество весовых единиц сырого, нативного, содержащего аллерген материала не имеет никакого смысла. Сравнительные исследования аллергенов в плане содержания единиц Нуна показали бесперспективность этого приема стандартизации.

Другой прием стандартизации аллергенов по содержанию в них белка (PNU)¹ или общего количества азотсодержащих соединений (TNU)² также подвергается критике. Действительно, белки, содержащиеся в том или ином аллергенном материале (ткани растений, животных, микробов), часто имеют различную природу и свойства. Наряду с белками, обладающими высокой аллергенной активностью, в аллергенах могут содержаться неактивные «балластные» белки, влияющие, однако, на величину PNU. Исследования показывают, что данные кожных проб лучше коррелируют с реакцией освобождения гистамина из тканей с содержанием глобулина Е, чем с PNU исследуемых аллергенов. Поэтому проблема стандартизации аллергенов в настоящее время в большей степени развивается по пути разработки методов иммунохимического их тестирования (РАСТ-тест, либерация гистамина и др.), чем по пути использования более грубых весовых или азотметрических способов их выражения.

¹ PNU — см. сноску с. 57.

² TNU — Total Nitrogen Unit- 10^{-8} общего азота в 1 мл экстракта.

С проблемой стандартизации аллергенов теснейшим образом связана проблема очистки аллергенов от сопутствующих им балластных биологически инертных или даже ингибирующих их активность веществ.

В Институте Пастера в Париже Guibert (1969) разработал метод стандартизации неинфекционных аллергенов, основанный на иммунологическом принципе. У кроликов получали иммунные сыворотки по отношению к тому или иному виду аллергена. Затем при помощи реакции преципитации в агаре определяли наибольшее разведение аллергена, способное

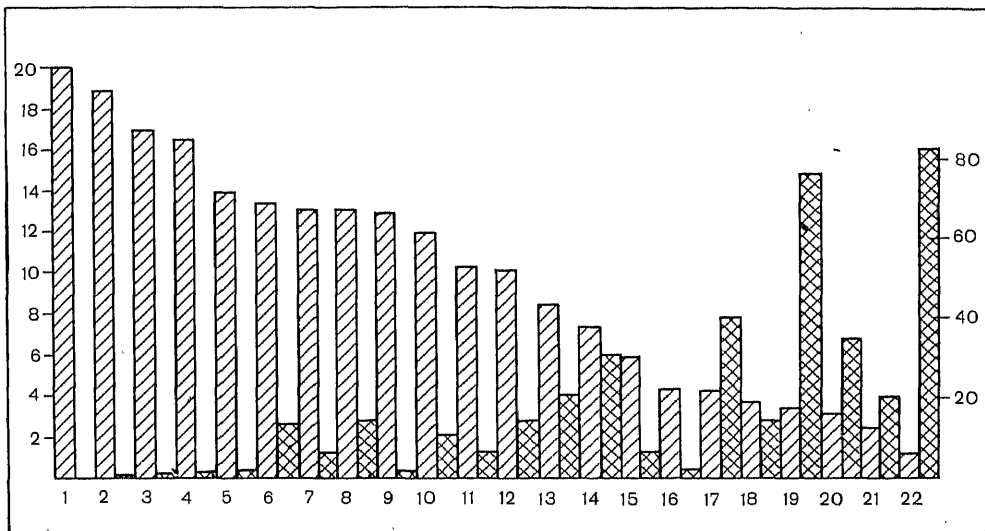


Рис. 24. Соотношение белковых и углеводных компонентов в некоторых аллергенах (схема) (по Bergens, 1971).

1 — семена хлопка; 2 — семена клещевины; 3 — пыльца амброзии, фракция Е; 4 — пыльца амброзии, фракция К; 5 — коровье молоко; 6, 10, 17 — пыльца амброзии; 7 — пыльца райграсса; 8 — яичный белок; 9 — ручейник (насекомое); 11 — ипенакуана; 12 — перхоть лошади; 13 — томаты; 14 — перхоть человека; 15 — домашняя пыль; 16 — перья; 18 — сено; 19 — аскариды; 20 — лакрица; 21 — капок (ватоподобные волокна семян тропического дерева); 22 — трихофитон. Косая штриховка — содержание пептидов в процентах, штриховка ромбами — содержание углеводов в процентах.

вызвать образование линий преципитаций с соответствующей антисывороткой. Метод соблазняет своей относительной простотой и кажущейся убедительностью с иммунологических позиций. Его недостатком является то, что данные реакции преципитации в желе обычно не коррелируют с активностью аллергена, определяемой по кожным пробам. Метод может быть использован в качестве одного из дополнительных приемов стандартизации аллергенов.

С проблемой стандартизации аллергенов тесно связан вопрос сравнительного изучения их химического состава и физико-химических свойств. Усилия многих исследователей в связи с этим направлены на выявление сходства и различий в химическом составе и физико-химических свойствах различных аллергенов. Относительно много сделал в этом отношении Bergens (1971) для неинфекционных аллергенов (рис. 24). Установлено, что практически все неинфекционные аллергены представляют собой различные комбинации пептидов и сахаров (гексозы и пентозы). При этом в одних аллергенах преобладают пептидные составные части (пыльца амброзии, луговых трав, семена хлопка, клещевины, лошадиная перхоть и др.), а другие почти полностью состоят из углеводов (аскариды, трихо-

Т а б л и ц а 20

Содержание аминокислот в процентах сухого вещества аллергена¹

Аминокислота	Аллерген Е (амброзия)	Аллерген райграсса	Домашняя пыль	Перо	Семена хлопка	Томат
Лизин	6,0	9,7	0,47	0,47	6,5	4,6
Гистидин	2,1	1,1	0,22	0,17	3,4	0,65
Аргинин	9,7	2,5	0,33	0,45	27,5	2,5
Аскорбиновая кислота	14,8	8,0	1,06	1,38	5,2	13,3
Треонин	4,5	4,5	1,27	0,58	1,5	8,2
Серин	5,9	3,0	1,08	0,74	1,7	8,5
Глютаминовая кислота	8,0	7,0	1,73	1,99	20,5	10,7
Пролин	4,0	3,7	1,50	0,81	2,6	6,5
Глицин	4,0	2,6	1,03	1,18	3,0	10,6
Аланин	5,7	3,7	0,83	0,67	7,1	6,5
Цистеин	2,0	1,9	Следы	0,50	3,1	+
Валин	6,2	8,9	0,38	0,63	0,8	5,1
Метионин	2,4	0,7	Следы	0,32	0,6	
Изолейцин	5,9	3,2	0,24	0,45	0,5	5,3
Лейцин	6,2	2,9	0,36	0,69	3,4	9,6
Тирозин	1,7	2,3	0,25	0,43	1,2	3,4
Фенилаланин	4,6	3,4	0,23	0,40	1,0	
Триптофан	2,9	3,2	—	—	0,6	+

¹ Данные пересчитаны из работ King (1974) и других авторов.

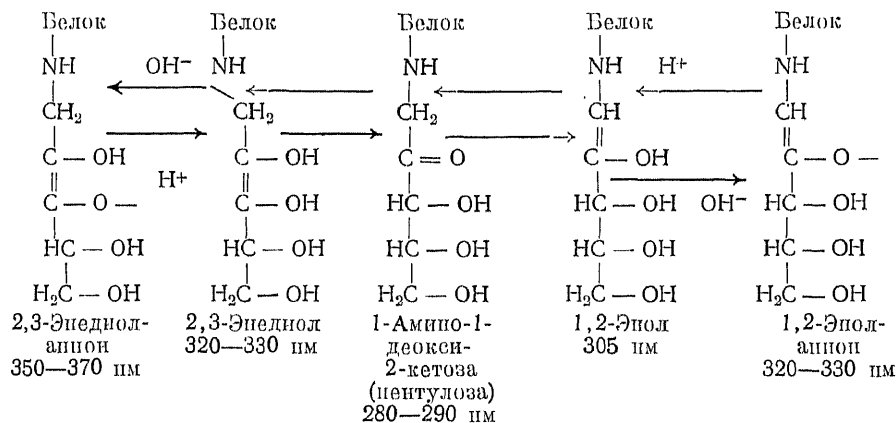
фитон, солодковый корень, некоторые виды домашней пыли и др.). Есть аллергены примерно с одинаковым содержанием пептидных и углеводных компонентов. Попытки характеризовать неинфекционные аллергены по особенностям их аминокислотного состава не дали положительных результатов. Состав аминокислот не характеризует активность того или иного аллергена. Данные о содержании аминокислот в некоторых аллергенах приводятся в табл. 20.

Определение отношения тирозин/триптофан также не дало ничего существенного для характеристики аллергенных свойств исследуемого материала. Значительное содержание пигментов во многих аллергенах затрудняет спектрофотометрическое исследование. Особое значение приобрело изучение содержания лизина, так как через него осуществляется связь пептидов аллергена с сахарами. Содержание несвязанного лизина (действующего «available» лизина) имеет значение для реализации процессов потемнения, известных при хранении пищевых продуктов. Эта реакция имеет также место при соединении пептидов с сахарами и, как оказалось (Verrens, 1971), является важной биохимической характеристикой активности аллергенов. Содержание свободного (не связанного с сахарами) лизина примерно соответствует общему содержанию азота в аллергенах (см. табл. 20).

Некоторые сведения о физико-химических свойствах атопических аллергенов уже приводились при описании их отдельных видов. Проблема стандартизации аллергенов выдвигает задачу поиска общего в различном и выявления особенностей каждого аллергена в отдельности. Сравнительное изучение указанных аллергенов показало, что молекулярная масса их колеблется от 5000 до 40 000. Большинство аллергенов имеет изоэлектрическую точку в кислой зоне (рН 2,0—5,5) и обладает быстрой электрофоретической подвижностью к аноду. Богатые белком аллергены двигаются со скоростью β -глобулинов сыворотки крови человека.

Константа седиментации $S_{20, W}$ у разных аллергенов изменяется в пределах от 1,0 до 4,0. Соли $[(NH_4)_2SO_4$ или $NaCl]$ осаждают аллерген тем легче, чем меньше содержится в них углеводов. Обычно концентрация сульфата аммония 0,3—0,8 насыщения достаточна для осаждения аллергена из водного раствора.

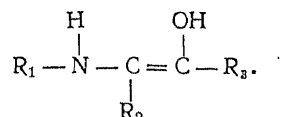
Соединение пептида с пентозой (арабинозой) происходит через ϵ -аминогруппу лизина и альдегидную группу пентозы с образованием продукта реакции в виде 1-амино-1-деокси-2-кетозы (пентулозы), дающей полосу поглощения 280—290 нм. Реакция подвижна и сопровождается образованием 1,2-эпольной или 2,3-энедиольной форм, имеющих соответственно полосы поглощения 305—330 и 320—370 нм. Реакция протекает следующим образом:



По мнению Bergens, 1-амино-1-диокси-2 кетоза (схема 6) является важной активной химической группой в аллергенах неинфекционной природы и в какой-то степени выражает химическую структуру антигенных детерминант атопических аллергенов.

Аллергены термостабильны. При нагревании до 100°C многие виды аллергенов не разрушаются. Термостабильность связана с наличием аллергенных прочных лизино-сахарных соединений, обуславливающих гидрофильность, а в сухом виде гигроскопичность материала.

Аллергены флюоресцируют в ультрафиолете в диапазоне от 313 до 365 нм. Интенсивность свечения пропорциональна количеству N-гликозидов, соединенных с ϵ -аминогруппами лизина. Определение отношения коэффициентов экстинкции $\frac{E_{305}}{E_{280}}$ позволяет определить среднее количество блокированных сахаром аминогрупп лизина в молекуле аллергена. Хромофорная группа, определяющая поглощение ультрафиолетового излучения в зоне 305 и 325 нм, возникает в месте соединения с сахаром. Эта хромофорная группа, по Bergens, представлена в следующем виде:



Аллергены устойчивы к действию протеолитических ферментов — трипсина и пепсина. В табл. 21 представлены физико-химические свойства некоторых важных в практическом отношении аллергенов.

Подводя итоги наших знаний о возможности стандартизации активности аллергенов, следует указать, что пока наиболее достоверные данные можно получить с помощью кожных и провокационных проб.

Среди иммунологических приемов оценки активности аллергенов вне организма заслуживают внимание реакция преципитации в желе, реакции на изолированных гладкомышечных органах, опыты с воспроизведением анафилаксии и десенсибилизации, реакции базофилов и тучных клеток и др. Среди химических методов исследования несомненный инте-

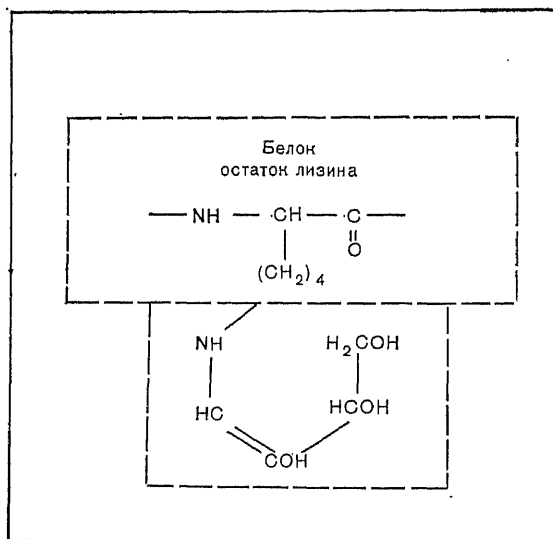


Схема 6
1-АМИНО-1-ДИОКСИ-2-КЕТОЗА

рес представляют спектрофотометрические и флюоресцентные методы исследования пептидно-углеводных комплексов (Н. И. Рыжкова, 1975; Bergens, 1971).

Таблица 21

Физико-химические свойства некоторых аллергенов

Аллерген	Молекулярная масса	Содержание азота в % сухого вещества	Содержание сахаров (гексозы, пентозы), %	Состав сахаров	Содержание активного свободного лизина, %	Трипсин	Пепсин
Райграсс	34 000	13,2	5,4	Галактоза, манноза, ксилоза	—	—	+
Амброзия Е	38 000	17,1	0,5	Арабиноза и др.		—	+
Лошадиная перхоть	34 000	10,2	13,9	Галактоза, манноза, фукоза	4,45	±	+
Домашняя пыль	20 000— 30 000	7,5	31,1	Галактоза, глюкоза, манноза, арабиноза, ксилоза	3,8	—	±
Перья	—	4,5	2,7	Арабиноза, ксилоза	0,23	—	±

Примечание. — не оказывает влияния; ± слабое действие; + оказывает влияние.

Аллергические антитела представляют собой большую группу глобулинов крови человека и животных. Важнейшим отличием антител от «нормальных» глобулинов является их иммунологическая специфичность и биологическая способность вызывать те или иные аллергические реакции. Свойствами аллергических антител обладают многие иммунные антитела. Так, например, антитоксины к бактериальным экзотоксинам участвуют в механизме анафилактического шока, вызываемого этими токсинами («токсинная анафилаксия» по И. В. Моргунову, 1963, и др.), лизины и комплементсвязывающие антитела вызывают аллергические реакции «обратного типа», аллергический «цитотоксический» шок и различные аллергические реакции цитолиза (Forssman, 1911; Waksman, 1962).

Обширная группа аллергических реакций вызывается антителами типа преципитинов и агглютининов; феномен Артюса, феномен Овери, анафилактический шок у кролика, сывороточная болезнь, лекарственная аллергия (Arthus, 1903; Pirquet, 1907; Ovary, 1958). Среди антител этой группы в механизме аллергических реакций участвуют и такие виды преципитинов и агглютининов, которые не обнаруживались обычными, известными в старой иммунологии методами кольцепреципитации, прямой макро- и микроагглютинации и пр. Эти антитела были обнаружены в крови людей при сывороточной болезни или животных при анафилактической сенсibilизации после удаления из крови преципитинов специфическим антигеном. Сыворотка крови после удаления преципитинов сохраняла способность передавать пассивно состояние общей или местной анафилаксии. Richet (1907), а затем Friedberger (1909) назвали эти антитела анафилактическими.

В дальнейшем при изучении ряда форм аллергических заболеваний (поллинозы, «атопические» болезни, иммуногематологические заболевания) были выявлены особые виды аллергических антител. Некоторые из них обнаруживали свойства преципитинов или агглютининов только при специальных условиях или особой технике их обнаружения (реакция копреципитации, агглютинация эритроцитов, обработанных предварительно танином и т. д.). Эти аллергические антитела известны под названием «непреципитирующих» («неполных»), аллергических холодowych агглютининов и др.

Эта группа аллергических антител занимает как бы промежуточное положение между полноценными преципитинами и агглютининами и группой аллергических антител, вызывающих сенсibilизацию кожи здорового человека после введения в нее сыворотки крови больного поллино-

зом или другим видом аллергии немедленного (химергического) типа (аллергии к грибковым, пылевым, пищевым и другим аллергенам). Последний тип антител Соса (1925) назвал «реагины», или «атопины» (последнее название не пришло). Биологические и физико-химические свойства реагинов существенно отличаются от свойств всех известных иммунных антител.

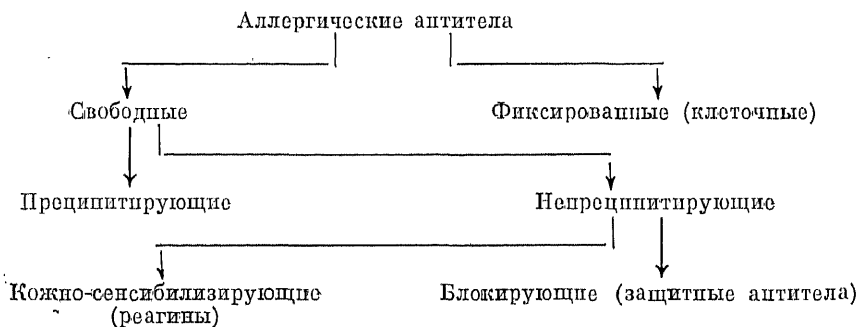
Совершенно своеобразными антителами, участвующими в механизме аллергических реакций замедленного типа и некоторых немедленных аллергических реакций, являются так называемые тканевые, или клеточные, фиксированные, «сесильные» антитела. Свойства и механизм действия этих антител изучены пока недостаточно. Таким образом, в механизмах различных аллергических реакций принимают участие много видов антител, начиная от антител с биологическими и физико-химическими свойствами иммунных и кончая специальными видами антител, не имеющих ничего общего с антителами, вызывающими реакции иммунитета.

Все аллергические антитела можно разделить на две большие группы. К первой группе относятся антитела крови и других биологических жидкостей (гуморальные антитела), ко второй группе — антитела, сидящие на клетках — тканевые, фиксированные или «сесильные» (клеточные антитела). Последнюю группу антител не следует путать с гуморальными антителами, вторично фиксированными на клетках гладких мышц, на других тканях при пассивной анафилаксии и аллергии немедленного типа (реакция Шультца — Дейля, пассивная кожная анафилаксия — феномен Овери, пассивный анафилактический шок и др.).

Взаимоотношение различных видов аллергических антител можно представить в виде следующей схемы (схема 7).

Схема 7

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ



Биологические и физико-химические свойства нормальных и иммунных глобулинов сыворотки крови человека и животных находятся в центре внимания современных биохимиков и иммунологов.

Взгляд на антитела, в том числе и на аллергические, как на измененные глобулины крови развивался в нашей стране еще В. А. Барыкиным (1927), Н. Ф. Гамалеем (1928) в виде учения об иммунитете как функции коллоидного состояния белков крови (В. А. Барыкин) или в виде теории отпечатков (Н. Ф. Гамалея), развитой впоследствии Pauling и Haugowitz и многими другими иммунологами.

Гуморальные аллергические антитела вместе с иммунными антителами представляют собой большое семейство глобулинов, получивших свойство специфически соединяться с самыми разнообразными аллергенами,

вызывавшими их образование или имеющими общие с ними детерминантные группы. По мнению Grabar (1963), антитела как иммунные, так и аллергические выражают собой с физиологической точки зрения транспортную функцию глобулинов крови в такой же мере, как это известно для переноса глобулинами углеводов (гликопротеинов), липоидов (липопротеинов) и других веществ. Очевидно, что в случаях антител эта транспортная функция получает одновременно высокую степень иммунологической специфичности, обеспечивающей антителам их защитные или агрессивные влияния.

Специфичность некоторых аллергических антител относительна. При сенсибилизации кроликов одним видом пыльцы растений возникают антитела ко многим видам аллергенов пыльцы (А. Д. Адо и др., 1963). В клинике поллинозов обычно наблюдают поливалентную чувствительность ко многим видам пыльцы деревьев и трав. При сывороточной болезни, ревматизме наблюдаются антитела, агглютинирующие и лизирующие эритроциты барана (гетерофильные форсмановские антитела), а также преципитины к белкам крови многих видов млекопитающих (кролик, кошка, собака, крыса, мышь, и др.).

Cooke и Sherman (1940) в реакции пассивного переноса показали возможность реагирования аллергических антител со многими аллергенами. При иммунизации кролика сывороткой крови барана образуются преципитины также к белкам крови человека, лошади и свиньи (Landsteiner, van Scheer, 1939, 1940).

ВИДЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

ПРЕЦИПИТИНЫ

В прежние годы (Opie, 1924—1926) анафилактические антитела считали преципитинами. Nicolle (1907) полагал, что анафилактические антитела относятся к гемолизинам. Другие авторы относили анафилактические антитела к веществам особого вида (Carlinfant, Galli, 1935, и др.). Антитела со свойствами полных преципитинов участвуют в механизмах многих аллергических реакций. Еще Arthus обнаружил накопление преципитинов в крови кроликов, сенсибилизированных лошадиной сывороткой. Накопление преципитинов при сывороточной болезни наблюдали Pirquet, Schick (1905), Е. Н. Короваев (1949), Dixon (1954). Определяющее значение имеет накопление преципитинов в крови животного для воспроизведения феномена Артюса (Arthus, 1906; Opie, 1924; Dixon, 1954, и др.). Местная кожная пассивная анафилаксия по Овери также определяется накоплением преципитинов (Ovary, 1952)¹. Установлено, что антитела типа преципитинов участвуют в механизме аллергических реакций человека к яичному белку, к эпидермису лошади и к некоторым другим антигенам. Некоторыми авторами при поллинозах описаны полные преципитины наряду с непреципитирующими антителами типа реагинов.

КОМПЛЕМЕНТСВЯЗЫВАЮЩИЕ АНТИТЕЛА

В ряде работ допускалось участие комплементсвязывающих антител в механизме аллергических реакций. Гетерофильные агглютинины закономерно обнаруживаются при ревматоидном артрите, красной волчанке и других заболеваниях группы коллагенозов.

¹ Гомологичный перенос анафилаксии осуществляется непреципитирующим глобулином типа IgE.

Комплементсвязывающие антитела участвуют в механизме аллергических реакций типа «обратной анафилаксии», шока Форсмана, цитотоксических анафилактических шоков, т. е. в тех аллергических реакциях, при которых аллергеном являются ткани животного — реципиента, а аллергические антитела вводятся животному при разрешающих инъекциях. Комплементсвязывающие антитела участвуют в патогенезе и таких аллергических реакций, как туберкулиновый шок или анафилактический шок, вызванный другими бактериальными аллергенами. Комплементсвязывающие антитела обнаружены также по отношению к аллергенам пылицы трав при поллинозах.

РЕАГИНЫ

Важнейшим видом антител, участвующих в механизме аллергических реакций у человека, являются реагены. Реагинами называют спонтанно образующиеся кожно-сенсibilизирующие антитела, обнаруживаемые в сыворотке крови больных с немедленным типом повышенной чувствительности. Термин «атопические реагены» (atopic reagin) был предложен в 1925 г. Соса, так как свойства изучаемого им фактора были столь необычны, что он не был уверен в принадлежности его к антителам. Дальнейшие исследования показали, что реагены действительно являются антителами с особыми биологическими и физико-химическими свойствами, отличными от обычных иммунных антител.

Характерной особенностью реагинов является их способность сенсibilизировать кожу человека. Постоянную спонтанную сенсibilизацию реагинами кожи атопических больных обнаруживают путем постановки прямых скарификационных и внутрикожных проб, а на их свойстве фиксироваться в коже лиц, не страдающих аллергическими заболеваниями, основана реакция пассивного переноса Прауснитца — Кюстнера (Prausnitz, Küstner, 1921).

Пассивно сенсibilизируя себе участок кожи предплечья путем внутрикожного введения сыворотки крови больного Кюстнера, страдавшего аллергией к рыбе, Прауснитц получил при инъекции специфического аллергена характерную реакцию типа волдырь — гиперемия. Таким образом, он продемонстрировал фиксацию фактора, ответственного за перенос, в коже здорового реципиента и возможность выявления этого фактора при введении в сенсibilизированный участок кожи гомологичного аллергена.

Эта реакция, или тест ПК, как его часто называют, является до настоящего времени основой всех методов определения и измерения концентрации реагинов в сыворотке крови атопических больных.

Со свойством сенсibilизировать кожу связано и второе название реагинов — кожно-сенсibilизирующие антитела. Однако реагены способны сенсibilизировать не только кожу, но и слизистую оболочку носа, глаз и дыхательного тракта, что определяют с помощью различных аллергологических тестов. Имеются указания на то, что связывание реагинов тканями осуществляется очень быстро. При внутривенной инъекции реципиентам, не имеющим в анамнезе аллергических заболеваний, крови доноров с повышенной чувствительностью к пыльце амброзии реагены исчезали из кровяного русла через несколько минут, но оставались фиксированными в коже, конъюнктиве и слизистой оболочке носа в течение нескольких недель (Loveless, 1941).

В отличие от большинства известных видов антител кожно-сенсibilизирующие антитела не проходят через плаценту от матери к плоду. Не

удавалось обнаружить реактивную активность в сыворотке крови, взятой из пуповины, в то время как сыворотка крови матери имела высокие титры кожно-сенсibilизирующих антител (Alansmith, Buell, 1964). Однако Sherman и соавт. (1940), исследуя молозиво, показали, что небольшие количества реагинов могут проходить через клеточные мембраны.

У животных реагины, подобные таковым у человека, или вообще не образуются, или образуются в виде кожно-сенсibilизирующих антител с несколько отличными от реагинов свойствами (Velasgraf, 1965). Кожно-сенсibilизирующими свойствами обладают некоторые преципитирующие сыворотки кролика с очень высоким титром. При иммунизации морских свинок экстрактом пыльцы трав только у 24% животных и лишь через 2 мес после начала иммунизации удалось обнаружить антитела с кожно-сенсibilизирующими свойствами (Sherman, 1957).

Сравнение некоторых свойств реагинов человека с кожно-сенсibilизирующими свойствами иммунных сывороток животных представлено в табл. 22.

Т а б л и ц а 22

Некоторые свойства реагинов человека и кожно-сенсibilизирующих антител у животных (по Stanworth, 1963)

Способы изучения антител	Виды антител		Вид аллергена и происхождение анти-сыворотки (рабочая иммунологическая система)	Автор, год
	реагины человека (спонтанные)	кожно-сенсibilизирующие антитела у животных (после иммунизации)		
Реакция Прауснитца — Кюстнера в коже человека	Положительная	Положительная	Яичный альбумин + кроличья антисыворотка. Лошадиная сыворотка + кроличья антисыворотка. Пыльца амброзии + антисыворотка морской свинок. Яичный альбумин + антисыворотка морской свинок.	De Besche, 1931; Caulfield et al., 1937; Vaughan, Kabat, 1953
Пассивная анафилактика у морской свинок	Отрицательная	Отрицательная	Яичный альбумин + антисыворотка морской свинок	Sherman, Coulson, 1951
Нагревание антител до 56°C в течение 4 ч	Разрушаются	Не разрушаются	Лошадиная сыворотка + кроличья антисыворотка	Sherman et al., 1949
Нейтрализация антител специфическим аллергеном с последующим испытанием по Прауснитцу — Кюстнеру	Нейтрализация	Нейтрализация	Лошадиная сыворотка + кроличья антисыворотка	Sherman et al., 1939
Электрофорез	Антитела находятся в γ_1 -глобулиновой фракции	Антитела находятся в γ_2 -глобулиновой фракции	Яичный альбумин + кроличья антисыворотка. Бычий альбумин + кроличья антисыворотка	Aladjem et al., 1957

РЕАГИНЫ И ИММУНОГЛОБУЛИНЫ E

Реагины человека представляют собой IgE, открытый Ishizaka в 1966 г. Johansson (1974) описал этот глобулин под названием ND белка в крови больных миеломной болезнью. Содержание IgE у здоровых людей очень незначительно (до $1-3$ мкг/мл). При аллергических заболеваниях, глистных инвазиях и миеломной болезни содержание IgE в сыворотке крови увеличивается во много (от 4 до 30) раз. Относительная молекулярная масса IgE 190 000—200 000. Обработка IgE меркаптаном показывает, что он содержит 20% белковых легких λ -цепей и 80% тяжелых цепей, содержащих углеводы. Тяжелые цепи IgE обозначаются как ϵ -цепи. Фракции IgE, содержащие тяжелые ϵ -цепи, имеют относительную молекулярную массу $72\,500 \pm 2400$. Они не имеют общих антигенных детерминант с тяжелыми цепями α , γ , μ и δ других видов глобулинов (IgA, IgG, IgM, IgD). Относительная молекулярная масса легких цепей — 22 600¹.

Глобулин содержит 30% углеводов. Константа седиментации 8S. IgE высаливается в нейтральной среде сульфатом аммония (pH 7) при 0,4 насыщения или сульфатом натрия в количестве 18 г на 100 мл сыворотки (pH 7,5) при 25°C. В электрическом поле белок мигрирует с γ_1 - и β -фракциями глобулинов сыворотки крови при pH 8,6. Белок достаточно стабилен и при хроматографии на АЭДЭ отделяется от других иммуноглобулинов.

Данные о составе и свойствах глобулина E в сравнении с другими глобулинами в сыворотке крови человека приводятся в табл. 23.

Т а б л и ц а 23

Некоторые показатели основных классов иммуноглобулина

Иммуноглобулин	Молекулярная масса	Концентрация в плазме крови человека	Константа седиментации _{20W}	Типы пептидных цепей	
				тяжелые	легкие
G	150 000	9 мг/мл	7S	γ	
M	900 000	0,75 мг/мл	19S	μ	
A	165 000	1 мг/мл	7S	α	κ
D	160 000	0,03 мг/мл	7S	δ	или λ
E	196 000	0,003 мг/мл	8S	ϵ	λ

Иммуноглобулин E распадается на фрагменты под влиянием протеолитических ферментов (схема 8).

Папаин расщепляет иммуноглобулин E, как и другие иммуноглобулины, на 3 фрагмента: 2 фрагмента Fab и 1 фрагмент Fc. Относительно других иммуноглобулинов иммуноглобулин E более стоек и через час переваривания 35% белка остается нерасщепленным. Под влиянием пепсина 75% IgE расщепляется на фрагменты с константой седиментации 6,2. Они имеют молекулярную массу 150 000, мигрируют в области γ_1 , содержат антигенные детерминанты ϵ_0 и λ и части фрагментов Fc и Fc¹. Они обозначаются как фрагменты F(ab¹)₂. Под влиянием нагревания до 56°C в течение 2—4 ч глобулин IgE теряет свои свойства и не реагирует с антигеном. Лишь фрагмент Fc¹ не инактивируется в этих условиях. Свойства фрагментов глобулина, полученных под влиянием протеолитических ферментов, представлены в табл. 24.

¹ Отсюда относительная молекулярная масса молекулы $(72\,500 \times 2) + (22\,600 \times 2) = 190\,200$.

Реагины относятся к неprecипитирующим антигенам, т. е. не дают с антигеном видимого осадка в жидкой среде или в желе. Это создает некоторые трудности определения их содержания в сыворотке крови. В настоящее время предложено и используется много методов определения содержания реагинов в сыворотке крови. Все эти методы в конечном счете основаны на том, что комплекс реагин + аллерген соединяется с субстратом, который можно заметить радиологическими измерениями (ауто-радиография, радиосорбция, флюоресценция и т. д.). Существуют методы

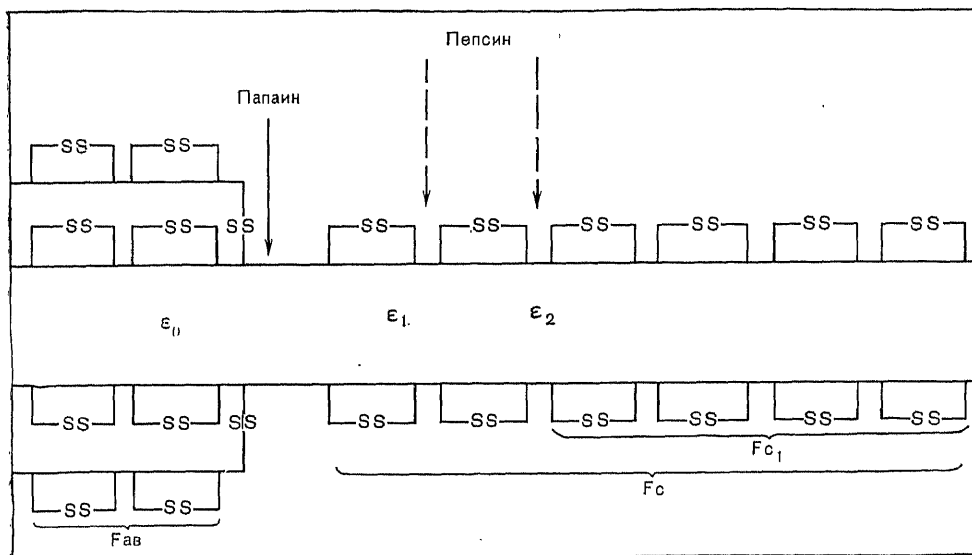


Схема 8
СТРОЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА E (РЕАГИНА).

Примечание. ϵ_0 , ϵ_1 , ϵ_2 — фрагменты тяжелых цепей иммуноглобулина; вертикальные стрелки — места расщепления тяжелых цепей папаином и пепсином; Fab, Fc, Fc₁ — фрагменты тяжелых цепей иммуноглобулинов.

определения общего IgE и иммуноглобулина против какого-либо отдельного аллергена (специфические IgE). Метод определения общего IgE, разработанный Aufronго с соавт. в Марселе, основан на принципе простой

Таблица 24

Некоторые свойства фрагментов иммуноглобулина E

Фрагменты	Продукты гидролиза	Молекулярная масса	Электрофорез	Антигенная структура				Константа седиментации $S_{20,W}$
				ϵ_0	ϵ_1	ϵ_2	λ	
Папаин	Нативный белок	200 000	γ_1	+	+	+	+	7,9 S
	Начало гидролиза	150 000	γ_1	+	+	+	+	6,3 S
	Fc	94 000	γ_1	—	+	+	—	5,1 S
	Fab	49 000	γ_2	+	—	—	+	3,4 S
	Fc'	57 000	α	—	—	+	—	3,4 S
Пепсин	F(ab') ₂	150 000	γ_1	+	—	+	+	6,2 S
	F(ab) ₂	103 000	—	+	+	—	+	—
	Fc''	40 000	—	—	+	—	—	6,7 S

радиальной иммунодиффузии Манчини. Иммуную анти-IgE человеческую сыворотку барана смешивают с агаром и разливают на пластинки с расчетом получить слой в 1 мл толщиной. В агаре делают лунки диаметром 3 мм, в которые разливают стандартные разведения IgE от 1:2 до 1:256. Подобным же образом и в таких же разведениях разливают сыворотку крови исследуемого больного. Пластинки с агаром выдерживают во влажной камере при температуре 37°C два дня, а потом отмывают фосфатным буфером pH 7,2 и 0,15 M NaCl. Потом их помещают в раствор, содержащий иммуную сыворотку кролика против белков сыворотки ба-

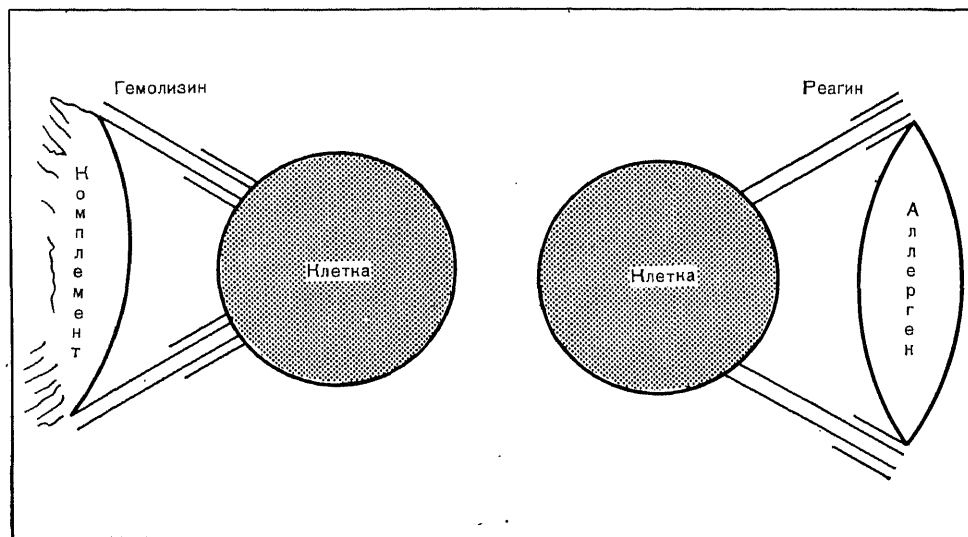


Рис. 25. Схематическое изображение присоединения гемолитина к клетке и комплексу и присоединения реагина к клетке и аллергену.

Длинные линии — тяжелые цепи гемолитина или реагина; короткие линии — легкие цепи этих же антител.

рана. Иммуная сыворотка помечена ^{125}I . Через 12 ч пластинки отмывают раствором фосфата при 4°C и далее два дня — дистиллированной водой. Далее их высушивают при комнатной температуре в течение двух дней и ауторадиографируют на рентгенопленке. Диаметр полученных зон диффузии учитывают по методу Манчини. Существуют варианты метода, когда вместо обработки комплекса антисыворотки барана и IgE антибараньей сывороткой кролика последнюю метят не ^{125}I , а флюоресцирующим изотиоцианатом. Интенсивность флюоресценции отражает степень содержания IgE в исследуемой сыворотке. Содержание IgE вычисляют по номограмме.

Как уже указывалось, важнейшим биологическим свойством реагивов, отличающим их от других видов антител, является способность фиксироваться на коже и других тканях. Установлено, что каждые две молекулы реагина, фиксируясь на ткани, присоединяют одну молекулу аллергена (рис. 25).

Реагин как антитело выполняет при этом роль того же соединительного аппарата между клеткой и аллергеном, которую играет гемолитин или цитотоксин, присоединяя к клетке комплекс (рис. 26). Можно сказать, применяя старую терминологию Эрлиха, что реагин является подобием амбоцептора между клеткой и аллергеном.

В то же время следует подчеркнуть существенное различие в характере связей в системах клетка — антитело — комплемент и клетка — антитело — аллерген. В первом случае антитело (гемолизин) фиксируется на клетке с помощью детерминант, расположенных как в тяжелых, так и в легких цепях своей молекулы, а с комплементом соединяется с помощью тяжелых цепей. Реагины присоединяются на клетке с помощью только тяжелых цепей (Fc-фрагменты) (Stanworth, 1971), а аллерген — с помощью детерминант, расположенных и связанных с особенностями структуры как тяжелых, так и легких полипептидных цепей (Fab-фрагменты).

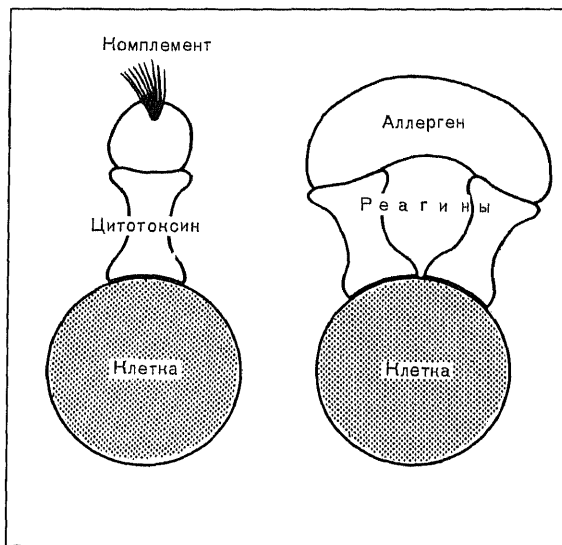


Рис. 26. Схематическое изображение фиксации цитотоксинов и реагинов на клетке.

Кроме клеток кожи, реагины могут присоединяться к клеткам гладкомышечных органов (бронхи, кишечник, матка и др.), соединительной ткани (тучные клетки, базофилы крови, лимфоциты), эндотелия капилляров, к тканям легких и, вероятно, к нервным клеткам. Различные клетки содержат от 30 000 до 90 000 рецепторов для IgE (K. Ishizaka, T. Ishizaka, 1974).

Т а б л и ц а 25

Аллергические реакции тканей человека и обезьяны
(по Arbesman, 1964)

№ сыворотки больных полли- нозом (амброзия)	Сенсибилизированные ткани		
	легкое обезьяны	кишка обезьяны	реакция Прауснит- ца—Кюстнера (человек)
1	160	10 000	1 500
2	40	8 000	800
3	40	3 000	400
4	20	300	400
5	20	500	
Контроль (здоровые)	2,5	100	400 10

П р и м е ч а н и е. Цифры означают величины, обратные титрам реагинов в исследуемых сыворотках.

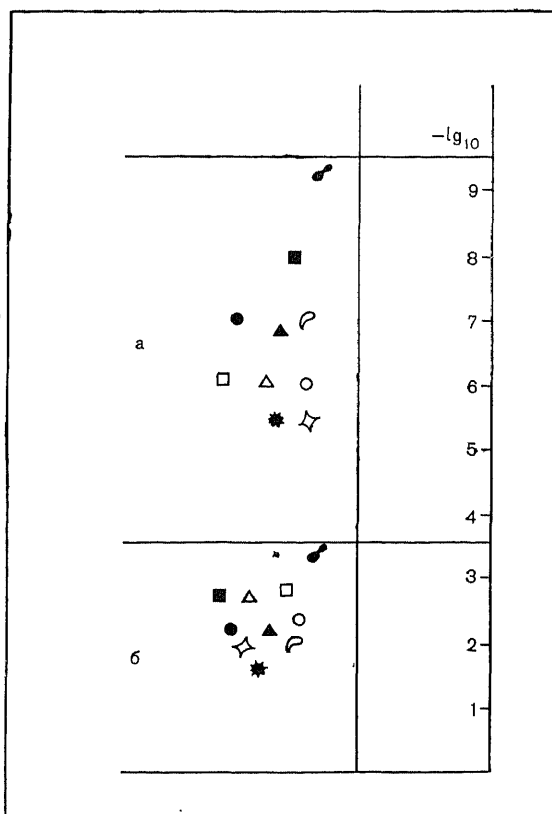


Рис. 27. Титры ($-\lg_{10}$) реактивной сыворотки по реакции изолированной кишки *Macacus rhesus* (а) и по реакции Прауснитца — Кюстнера (б) (объяснение в тексте).

Как гомоцитотропные антитела реактины фиксируются прежде всего на тканях того животного, которое выработало их в ответ на воздействие аллергена. Однако реактины человека могут соединяться и с тканями животных. Особое внимание исследователей привлекла способность реактинов человека фиксироваться на изолированной подвздошной кишке и ткани легкого обезьяны (*Macacus rhesus*) и сенсibilизировать их. Табл. 25 показывает сравнительную активность реактинов человека для тканей макаки и в реакции Прауснитца — Кюстнера.

В нашей лаборатории Т. А. Авдеева использовала изолированную кишку макаки для обнаружения реактинов в крови больных поллинозом. Автор показала высокую чувствительность этого теста для определения реактинов у человека вне организма. По данным автора, чувствительность кишки обезьяны к реактинам в 1000 раз больше таковой, определяемой по реакции Прауснитца — Кюстнера (рис. 27).

В НИИАЛ АМН СССР изучены биологические свойства реактинов и условия их фиксации в коже человека. Одновременно исследовались оптимальные сроки и продолжительность сенсibilизации кожи реактинами в реакции пассивного переноса по Прауснитцу — Кюстнеру.

Сыворотку крови больных поллинозом илкубировали с измельченной кожей донора (здорового человека) при 37°C в течение 4—5 ч, затем центрифугировали, и надосадочную жидкость в количестве 0,2 мл вводили внутрикожно реципиенту, не имеющему в анамнезе аллергических заболеваний. В качестве контроля использовали аналогичное разведение реактивной сыворотки. Разрешающую дозу аллергена вводили в место пас-

сивной сенсibilизации через 24—48 ч и читали реакцию спустя 15 мин, измеряя площадь волдыря по наибольшему и наименьшему его диаметрам. О степени фиксации антител в коже судили по уменьшению размера волдыря после инкубации реактивной сыворотки с измельченной кожей по сравнению с контролем. Приписывая за 100% размер волдыря, полученного при пассивном переносе атопической сыворотки, и определив, какой процент составляет площадь волдыря после инкубации сыворотки с измель-

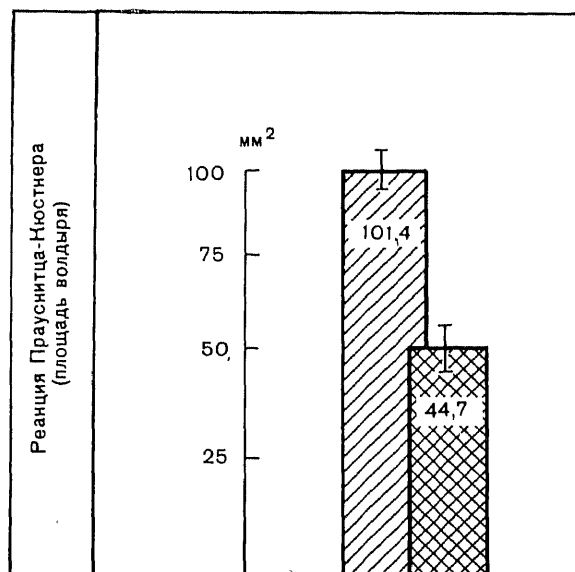


Рис. 28. Уменьшение кожно-сенсibilизирующей активности сыворотки, содержащей реагента, после инкубации ее с кожей человека (in vitro).

1 — реакция Прауснитца-Кюстнера с реактивной сывороткой; 2 — реакция Прауснитца-Кюстнера с реактивной сывороткой после инкубации ее с кожей человека.

ченной кожей, вычисляли процент фиксации. После инкубации реактивной сыворотки с кожей человека наблюдалось выраженное падение кожно-сенсibilизирующей активности этой сыворотки, о чем свидетельствовало уменьшение площади волдырной реакции при пассивном переносе по Прауснитцу — Кюстнеру (рис. 28). Оказалось также, что кожа человека, полученная от разных доноров, может обладать различной способностью фиксировать in vitro кожно-сенсibilизирующие антитела.

Далее мы стремились установить, зависит ли фиксация реагенов от температуры, при которой происходит инкубация атопической сыворотки с кожей. Опыты показали, что фиксация при инкубации реактивной сыворотки с кожей при 4°C составляла 32,5%, а при температуре инкубации 37°C — 67,4%.

В НИИАЛ АМН СССР изучены оптимальные сроки продолжительности сенсibilизации кожи человека в реакции пассивного переноса по Прауснитцу — Кюстнеру.

Реципиенту-волонтеру на внутренней стороне предплечья делали 6—8 сенсibilизирующих инъекций по 0,1 мл сыворотки крови больных с аллергией к пыльце амброзии. Сыворотку подбирали с достаточно высоким титром реагенов, чтобы в опытном разведении она не давала немедленной токсической (неспецифической) реакции при внутрикожном введении. Разрешающую дозу аллергена (0,03 мл) вводили в точки сенсibilизации с различным интервалом времени: через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24 ч. Спустя 20 мин после введения аллергена, читали реакцию, измеряя площадь волдыря. При инъекции разрешающей дозы аллергена через 30 мин

после локальной сенсibilизации кожи реципиента в 9 из 10 опытов наблюдалась бoльшая реакция, чем при введении аллeргена в более поздние сроки. Реакция, зарегистрированная через 1—2 ч, была равна реакции, полученной через 24 ч. Очевидно, для оптимальной сенсibilизации кожи при пассивном переносе по Прауснитцу — Кюстнеру не требуется столь продолжительного периода времени (24—48 ч), как это указывается в классическом варианте методики.

В то же время нельзя установить минимальный срок пассивной сенсibilизации кожи, так как в первые 30 мин отмечается увеличение реакции.

Нам кажется возможным объяснить тот факт, что наибольшая реакция наблюдается через 30 мин после сенсibilизации, образованием растворимого комплекса (аллерген + нефиксированные реагены), который, как известно, обладает высокой биологической активностью. Дополнительное действие этого комплекса усиливает аллергическую реакцию, полученную при введении аллeргена через 30 мин после сенсibilизации.

В следующей серии опытов изучали продолжительность фиксации реагинов в коже человека при пассивном переносе по Прауснитцу — Кюстнеру. Способность длительное время сенсibilизировать кожу человека является характерной особенностью реагинов. Loveless (1941) обнаруживала реагены в коже при пассивной сенсibilизации реципиентов в течение 4 нед, а Augustin, с соавт. (1966) — на протяжении 2 нед.

Суждение о продолжительности фиксации кожно-сенсibilизирующих антител при пассивном переносе базируется преимущественно на определении срока, в течение которого в ответ на введение специфического аллeргена воспроизводится положительная кожная реакция. Это в значительной степени может зависеть от титра реагинов в исследуемой сыворотке. Поэтому мы использовали 50% падение титра кожно-сенсibilизирующих антител в реакции Прауснитца — Кюстнера как количественный показатель продолжительности сенсibilизации кожи реагинами. С этой целью после определения титра реагинов (через 24 ч после сенсibilизирующей инъекции) кожу реципиента-волонтера пассивно сенсibilизировали двукратными разведениями сыворотки начиная с разведения, равного титру. Разрешающую дозу аллeргена вводили в точки сенсibilизации с различным интервалом времени: через 6, 8, 9, 10 дней.

Наши наблюдения показали, что реагинная активность сыворотки, определяемая в реакции пассивного переноса по Прауснитцу — Кюстнеру, исчезает из точек сенсibilизации в такие сроки, что 50% падение титра кожно-сенсibilизирующих антител происходит не ранее чем на 8—10-й день после сенсibilизирующей инъекции.

Следует указать, что сейчас начинают накапливаться факты в пользу гипотезы о гетерогенности гомоцитотропных анафилактических антител типа реагинов. Так, А. Д. Адо, А. А. Польшнер и др. наблюдали, что реагены человека связаны как с IgG, так и с IgA.

У животных (мыши, крысы, кролики, морские свинки) гомоцитотропные антитела встречаются в форме двух типов. Первый тип соответствует по своим свойствам реагинам человека и является глобулином IgE. Второй тип является IgG и существенно отличается по своим свойствам от реагинов человека (табл. 26).

Анафилактические антитела IgG у человека, кролика и мыши сенсibilизируют кожу морской свинки для обратной кожной анафилаксии по Овери, т. е. являются гетерологичными. Интересно, что этим свойством не обладает глобулин субкласса IgG₂. Этот глобулин человека соответствует

Т а б л и ц а 26

Свойства двух типов анафилактических гомоцитотропных антител (по Spiegelberg, 1974)

Свойства	Тип I (реагины)	Тип II
Содержание в сыворотке	Следы (0,1—1 мкг/мл)	Высокое (1—2 мг/мл)
Термостабильность	Лабильны	Стабильны
Константа седиментации	8S	6,6S
Молекулярная масса	200 000	150 000
Содержание углеводов	11%	3%
Связывание комплемента	Нет	Нет
Полувремя существования в плазме	Короткое	Длинное
Полувремя существования в коже	Длинное	Короткое
Класс глобулинов у человека	IgE	IgG (?)
Класс глобулинов у грызунов	IgE	IgG

IgG у мыши и морской свинки. Глобулины субклассов IgG₁ и IgG₄ у человека, γ 2aG у мыши и крысы и γ 2G у кролика переносят только кожную чувствительность, но не сенсибилизируют животное к анафилактическому шоку.

Следует указать, что кожно-сенсибилизирующие глобулины класса IgG образуются у человека обычно в незначительных количествах.

СЕКРЕТОРНЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Учение о секреторных антителах восходит к идеям русского ученого А. М. Безредки о местном иммунитете (1919). Затем многими исследователями были обнаружены антитела в выделениях (кал, моча, слюна и др.) у людей, больных различными инфекциями (обзор Tomasi, 1968). Было показано, что преобладающим видом иммуноглобулинов в выделениях является IgA. Выделение иммуноглобулинов у человека довольно значительно. Если принять, что только слюна у человека выделяется за сутки 1000—1500 мл и что концентрация IgA в слюне 5—15 мг%, то окажется, что со слюной за сутки выделяется 50—250 мг секреторного IgA. Это составляет 5—10% от всего количества IgA, вырабатываемого человеком в сутки.

Кроме IgA, в выделениях обнаружены и другие глобулины, однако в значительно меньших количествах. Соответственно в органах, выделяющих иммуноглобулины, обнаружены в разных соотношениях клетки, вырабатывающие разные классы иммуноглобулинов (плазматические клетки).

В табл. 27 представлены данные о соотношении клеток, вырабатывающих разные иммуноглобулины в разных органах, и о локализации клеток, содержащих IgA в различных тканях.

Секреторный IgA существенно отличается от сывороточного по своему составу и свойствам. В процессе секреции через эпителиальные элементы того или иного органа происходит укрупнение молекулы IgA. Две молекулы глобулина соединяются между собой через специальный маленький «добавок», представляющий собой белок с низкой относительной молеку-

Таблица 27

Локализация секреторных аппаратов (плазматическая клетка-эпителий) в разных органах (по Tomasi, 1963)

Орган	Соотношение плазматических клеток, вырабатывающих иммуноглобулины типов γA , γM , γG	Локализация плазматических клеток, содержащих γA	Содержание А в эпителии	«Добавка» в эпителиальных органах
Околоушная железа	$\gamma A > \gamma M > \gamma G$	Соединительная ткань между протоками	В отдельных случаях	Есть
Подчелюстная железа	$\gamma A > \gamma M > \gamma G$	Лимфатические фолликулы	Мало между клетками	Есть
Слизистая оболочка десны	$\gamma G > \gamma A -$			
Лимфатические узлы глотки	$\gamma G > \gamma A > \gamma M$	Слизистые железы и их протоки	В слизистых железах Мало между клетками	Есть
Слизистая оболочка носа	$\gamma A > \gamma G > \gamma M$	То же		
Слизистая оболочка бронхов	$\gamma A = \gamma G > \gamma M$	Слизистая оболочка	В эпителии и слизи	» » » »
Желудок	$\gamma A > \gamma G > \gamma M$	То же		
Двадцатиперстная и тонкая кишка	$\gamma A > \gamma M > \gamma G$	Лимфатические фолликулы	» » » »	» » » »
Аппендикс	$\gamma A = \gamma G > \gamma M$	Слизистая оболочка		
Толстая кишка	$\gamma A > \gamma M > \gamma G$	То же	» » » »	» » » »
Прямая »	$\gamma A > \gamma M > \gamma G$	То же		
Слезная железа	$\gamma A > \gamma M > \gamma G$			

лярной массой (45 000—58 000). Свойства этого «добавка» приведены в табл. 28, схематическое изображение структуры секреторного IgA представлено на рис. 29.

В чем смысл укрупнения молекулы иммуноглобулина во время его секреции — полностью не ясно. Применительно к аллергическим поражениям дыхательных путей высказываются предположения о возможной защитной роли крупных молекул IgA как фактора связывания аллергена в слизистой оболочке дыхательных путей. В то же время существуют и другие предположения об образовании иммунных комплексов аллергена с секреторным IgA, вызывающих образование вторичных аллергических антител.

В пользу этого взгляда свидетельствуют опыты А. А. Польнера, о которых уже упоминалось выше. Об аллергенных свойствах IgA свидетельствуют также аллергические реакции кожи с аллергенами из мокроты больного бронхиальной астмой и эффективность гипосенсибилизирующей терапии аллергеном из мокроты, содержащим секреторный IgA (Г. В. Гургенидзе и др.).

Внимание исследователей в настоящее время привлекает изучение в более широком плане секреторных иммуноглобулинов в патологии. Появление антител в секретах при инфекциях (грипп, полиомиелит, кишечные инфекции, холера и др.) может иметь защитное значение и играть роль

одного из факторов местного иммунитета по Безредке. Иммунизация различными патогенными микробами или инфекционное заболевание сопровождаются накоплением секреторных антител и их интенсивным выделением.

Усиленное выделение секреторных антител наблюдается и при пассивной иммунизации людей и животных, т. е. при введении им иммунных сывороток (например, холерного антитоксина, антитоксина газовой гангрены и др.). Пока не были открыты реактины типа глобулина IgE, полагают, что IgA несет основную функцию реактинов. В настоящее время

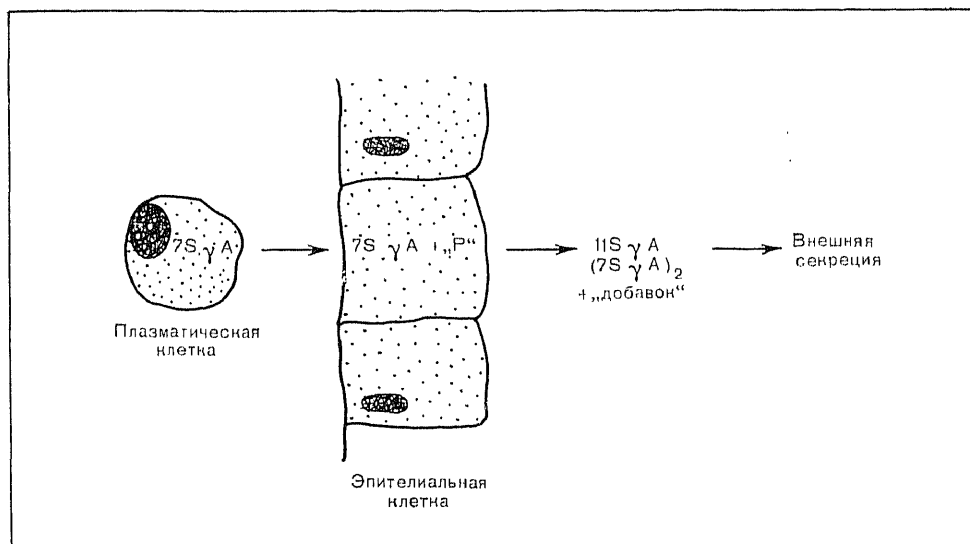


Рис. 29. Схематическое изображение образования секреторного глобулина А. Объяснение в тексте (по Tomasi).

Таблица 23

Некоторые свойства глобулинов А и «добавка» в составе секреторного IgA

Критерий	Сывороточный IgA человека	Секреторный IgA человека	«Добавка»
Константа седиментации	6,9 S	11,4 S	4,2 S
Молекулярная масса	170 000	385 000	45 000
Углеводы, %	9,92	11,68	9,5
Гексозы	5	6,2	*
Гексозамины	2,9	4,1	—
Фукоза	0,22	0,73	—
Спаловые кислоты	1,8	0,68	—
Содержание дисульфидов в молях на 170 000 г белка	15	16	5
Аминокислоты с N-конца	Аспарагин, глутамин	Аспарагин, глутамин, лизин	—
Относительная плотность	0,729	0,723	0,726

* Данные отсутствуют.

участие IgA в аллергической сенсibilизации также полностью не отрицается. Полагают, что функция аллергических антител может быть связана как с IgA, так и с IgG. Однако IgA может иметь в механизме аллергических реакций и специальное значение. Установлено, что IgA обладает некоторым слабым кожно-сенсibilизирующим действием у человека. Arbesman (1969) наблюдал, что секреторный IgA может сенсibilизировать изолированную кишку обезьяны макака, подобно IgE.

В НИИАЛ АМН СССР определяли кожно-сенсibilизирующую активность назального и слюнного секретов атопических больных. Назальный секрет был получен у 8 больных в период спонтанного приступа ринореи, у 7 больных — после провокации специфическим аллергеном и у 1 больного — при аллергической реакции, возникшей в результате скарификационной пробы. У 10 больных — доноров назального секрета — была повышенная чувствительность к пыльце тимофеевки, у 3 — к пыльце ольхи, у 2 — к домашней пыли и у 1 — к пыльце полыни. Одинадцать пациентов не проходили курса специфической десенсibilизирующей терапии.

В случаях провокации первые порции секрета не собирали. Собранный в пробирку секрет (5—8 мл) пропускали через стерилизующий фильтр Шотта и получали слегка вязкую опалесцирующую жидкость. После стерилизации объем секрета составлял примерно $\frac{1}{5}$ от исходного. 0,1 мл назального секрета вводили внутрикожно реципиенту-волонтеру, не имеющему в анамнезе аллергических заболеваний. На следующие сутки в место пассивной сенсibilизации делали инъекцию специфического аллергена (0,03 мл). Одновременно ставили контроль на аллерген. Реакцию читали через 15 мин, измеряя диаметры волдыря и гиперемии.

При пассивном переносе назального секрета положительная реакция Прауспитца — Кюстнера в виде гиперемии была получена в 11 случаях. Размер гиперемии при этом значительно варьировал (табл. 29). Хорошо выраженная волдырная реакция получена только в одном случае (рис. 30). При этом диаметр волдыря составлял 8×9 мм при отрицательном контроле. Интересно отметить, что у больного — донора этого секрета развилась очень сильная генерализованная реакция после скарификационной диагностической пробы, что, по-видимому, свидетельствует о высокой степени чувствительности данного пациента.

Полученные данные позволяют предположить, что в назальном секрете больных поллинозом содержатся кожно-сенсibilизирующие антитела или реагены. Активность этих антител выявляется при пассивном переносе по Прауспитцу — Кюстнеру преимущественно в виде гиперемии.

Исследовали также кожно-сенсibilизирующую активность слюнного секрета. Секрет был получен у 45 больных с повышенной чувствительностью к пыльце тимофеевки, у 2 — к пыльце ольхи и у 1 — к пыльце лебеды. Из 48 человек 47 проходили курс специфической гипосенсibilизации. Слюнной секрет собирали в пробирку в количестве 8—10 мл и центрифугировали 15 мин при 2000 об/мин для осаждения муцина.

Секрет, полученный от 3—8 больных, объединяли в смеси и концентрировали воздушным диализом. Всего было получено 10 смесей с содержанием белка до 20 мг/мл. Индивидуальный секрет, согласно нашим определениям, содержал 0,5—1,0 мг/мл белка. Слюнные секреты стерилизовали аналогично назальному. 0,1 мл индивидуального слюнного секрета или концентрированной смеси вводили внутрикожно реципиенту и через 24 ч делали разрешающую инъекцию специфического аллергена.

Определение кожно-сенсibilизирующей активности в реакции пассивного переноса по Прауснитцу — Кюстнеру в назальном секрете больных поллинозом

Фамилия больного	Дата взятия секрета	Специфический аллерген	Специфическая гипосенсибилизация	Способ получения секрета	Реакция пассивного переноса по Прауснитцу — Кюстнеру (диаметр волдыря в мм)					
					опыт		контроль на аллерген			
					волдырь	гиперемия	волдырь	гиперемия	волдырь	гиперемия
Ф-а	27/II 1968 г.	Пыльца тимофеевки	Не проводилась	Провокация генотом	—	40×30	—	—	—	10×15
Д-а	2/XII 1968 г.	То же	То же	То же	—	—	—	—	—	—
Э-н	10/XII 1968 г.	Пыльца ольхи	»	Спонтанная ринорея при скарификационной пробе	8×9	25×30	—	—	—	—
К-в	3/XII 1968 г.	Пыльца тимофеевки	»	Провокация аллергеном	—	10×12	—	—	—	—
Т-а	12/XII 1968 г.	То же	Проводилась	То же	—	—	—	—	—	—
Ш-в	19/XII 1968 г.	»	»	Провокация пылью	—	—	—	—	—	—
Д-а	16/I 1969 г.	»	»	То же	—	6×7	—	—	—	—
К-в	17/I 1969 г.	»	»	»	5×5	20×30	—	3×3	—	—
З-а	4/V 1969 г.	Пыльца ольхи	Не проводилась	Спонтанная	—	25×25	—	—	—	—
Р-а	10/V 1968 г.	Домашняя пыль	»	»	—	15×15	—	—	—	—
В-а	10/V 1968 г.	»	»	»	—	15×14	—	—	—	—
З-а	11/VI 1968 г.	Пыльца полыни	»	»	—	15×15	—	—	—	—
К-в	11/VI 1968 г.	Пыльца тимофеевки	»	»	—	15×14	—	—	—	—
П-а	14/VI 1968 г.	Пыльца ольхи	»	»	—	6×6	—	—	—	—
Ч-о	14/VI 1968 г.	Пыльца тимофеевки	»	»	—	14×16	—	—	—	—
Ш-а	20/VI 1968 г.	То же	»	»	—	6×6	—	—	—	—

При пассивном переносе индивидуального слюнного секрета 15 больным все реакции были отрицательными. Возможно, причина этого кроется отчасти в низкой концентрации белка в слюнном секрете, поскольку при пассивном переносе концентрационных смесей были получены 3 положительные реакции из 10. В 2 случаях наблюдалась выраженная реакция типа волдырь — гиперемия, в 1 — только гиперемия.

Таким образом, нам не удалось получить положительную реакцию Прауснитца — Кюстнера при пассивном переносе слюнного секрета, полу-

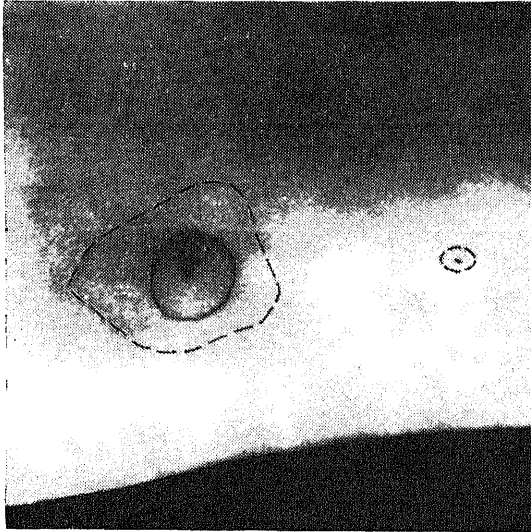


Рис. 30. Реакция пассивного переноса по Прауснитцу — Кюстнеру с назальным секретом больного З.

Слева — реакция на назальный секрет; справа — на специфический аллерген (пыльца ольхи). Сплошная линия — зона волдыря; штриховая линия — зона гиперемии.

ченного от отдельных больных. Кожно-сенсibilизирующая активность секрета была выявлена только после сильной концентрации слюны (до 30—50 раз) (табл. 30).

Т а б л и ц а 30

Определение кожно-сенсibilизирующей активности в реакции пассивного переноса по Прауснитцу — Кюстнеру в концентрационном слюнном секрете больных поллинозом

Специфический аллерген	Реакция пассивного переноса по Прауснитцу—Кюстнеру (диаметр волдыря и размер генерализованного участка в миллиметрах)			
	опыт		контроль на аллерген	
	волдырь	гиперемия	волдырь	гиперемия
Пыльца тимopheевки	6×5	40×35	2×2	—
То же	—	—	—	—
» »	—	15×18	—	—
» »	—	—	—	—
» »	—	—	—	—
» »	8×8	25×15	4×4	—
» »	—	—	—	—
» »	—	—	—	—
» »	—	—	—	—
» »	—	—	—	—

МАКРОГЛОБУЛИНЫ

Этот класс иммуноглобулинов сильно отличается от всех других классов по физико-химическим и биологическим свойствам. Большая молекула глобулина с молекулярной массой 900 000 (от 620 000 до 1 180 000) состоит из 5 мономеров, соединенных сульфидными мостиками. Каждый мономер представляет собой молекулу глобулина типа IgG с тяжелыми и легкими цепями. Однако тяжелые цепи IgM отличаются по аминокислотному составу от таковых для IgA (α -цепи), IgG (γ -цепи), IgD (δ -цепи) и IgE (ϵ -цепи). Расположены 5 мономеров молекулы IgM звездообразно (рис. 31). Соответственно молекула IgM мультивалентна и может присоединить большее число молекул антигена, чем глобулины IgG и IgA. Молекула IgM человека имеет константу седиментации 18—19 S, ее коэффициент диффузии $1,75 \cdot 10^{-7}$ см/с.

Иммуноглобулин M лошади имеет скорость диффузии $1,8 \cdot 10^{-7}$, крысы — $2,22 \cdot 10^{-7}$. Изoeлектрическая точка варьирует между pH 5,1 и 7,8.

Папаин и пепсин отщепляют от IgM фрагменты $F(c)_5\mu$, $F(ab^1)_2\mu$ (см. рис. 31).

Биологические свойства IgM существенно отличают его от других видов глобулинов. Он не проходит через плаценту, отсутствует в секретах, почти не содержится в молоке, не обладает кожно-сенсibilизирующей активностью. Он не способен передавать пассивную кожную анафилаксию. Сравнительные данные о биологических свойствах иммуноглобулинов приводятся в табл. 31.

Т а б л и ц а 31

Биологические свойства иммуноглобулинов (по Csizer, 1974)

	Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	Ig E
Антитела	Противобактериальные, противовирусные	Секреторные	Нормальные антитела, аутоантитела	Противоядерные	Реагины
Связанный компонент	+ (кроме IgG ₄)	—	+	—	—
Прохождение через плаценту	+	—	—(Следы)	—	—
Присутствие в молоке	+	+	—	—	+
Фиксация на коже	—	±	—	—	+
Секреция железами и слизистой оболочкой	+	+	—	—	—
Пассивная кожная анафилаксия	+ (кроме IgG ₁)				

Продукция IgM-антител В-лимфоидными клетками в меньшей степени зависит от кооперации с Т-клетками по сравнению с процессами синтеза глобулина IgG и др. Поэтому в условиях торможения синтеза антител различными депрессорными влияниями (радиация, кортизол и др.) продукция IgM антител относительно сохраняется. Существует предположение, что все нормальные антитела связаны главным образом с IgM. Этот

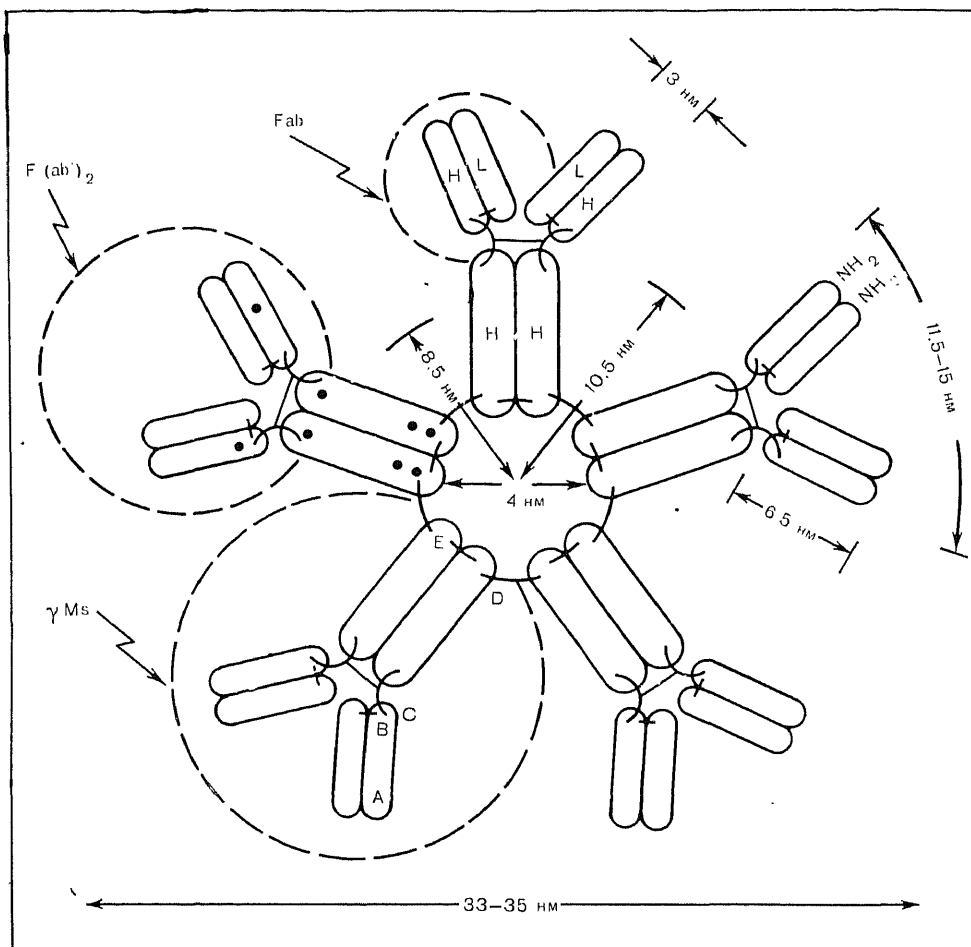


Рис. 31. Строение иммуноглобулина М. (по Н. Metzger, 1970) (схема).
 Н — тяжелые цепи; L — легкие цепи.

вид глобулина является носителем многих видов аутоантител (например, против тканей щитовидной железы и др.). Предполагают также, что процесс синтеза антител типа IgG в некоторых случаях начинается с продукции IgM.

Существует предположение и о том, что IgM может в некоторых случаях оказаться продуктом конденсации молекул IgG. Вероятно участие макроглобулина в таких заболеваниях, как коллагенозы, некоторые формы лекарственной аллергии, ревматизм (ревматоидный фактор) и во многих других иммунопатологических и аутоаллергических процессах.

БЛОКИРУЮЩИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

Другой специальный тип аллергических антител называется блокирующими антителами. Сooke с соавт. (1935) показали, что сыворотка крови лиц, выздоравливающих от поллиноза и других аллергических болезней, содержит особый вид антител, присоединяющих аллерген, но не вызывающих кожной аллергической реакции. Эти антитела Сooke назвал «бло-

Таблица 32

Свойства различных видов аллергических антител при реакциях немедленного типа (по Sehon, 1965; Augustin, 1964; Stanworth, 1963, 1965)

Свойства антител	Виды антител		
	кожно-сенсibilизирующие (реагины)	блокирующие	гемагглютинирующие
Принцип определения антител	Реакция с аллергеном в коже	Блокирование реакции аллерген — реагин в коже	Реакция непрямо́й гемагглютинации в пробирке
Устойчивость к температуре 56°C	Термолабильные	Термостабильные	Термостабильные
Способность проходить через плаценту	Отсутствует	Имеется	Нет данных
Способность осаждаться 30% сульфатом аммония	Не осаждаются	Осаждаются	Частично осаждаются в растворе
При хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе	Рассеяны в нескольких фракциях	В одной фракции	В одной фракции
Абсорбция иммуносорбентами	Медленная	Нет данных	Быстрая
Преципитация с пылевыми аллергенами	Нет даже после концентрации антител	Есть после концентрации антител	Преципитирующая активность не совпадает с гемагглютинирующей
Инактивация меркаптанами	Происходит	Не происходит	Нет данных
Расщепление папаином	Медленное	Быстрое	Нет данных
Константа седиментации	Больше 7S (8—11S)	7S	7S
Электрофоретические свойства	Преимущественно γ_1 -глобулины	γ_2 -глобулины	Большая часть связана с γ_2 -глобулинами
Имунологическая природа	IgE, возможно, гетерогенны (IgG и др.)	IgG, (IgG ₄)	IgG

кирующими», или «подавляющими». Они отличаются от кожно-сенсibilизирующих антител рядом свойств (табл. 32): в частности, они не способны вызывать сенсibilизацию кожи к тому аллергену, с которым они соединяются. Они находятся в 4-й фракции IgG (IgG₄).

Антитела, обладающие свойствами соединяться с аллергеном и предотвращать его патогенное действие, были описаны после Cooke многими исследователями под разными названиями. Sulzberger (1940) предложил называть их пейтрализинами, Lehner, Rajka (1927) — дереагинами, Wittish (1944) — иммунными антителами. Блокирующие антитела образуются у людей после инъекции экстрактов из пыльцы растений. Loveless (1940) определила основные различия между блокирующими антителами и реактинами. Она показала, что блокирующие антитела в отличие от реактинов, будучи введенными в кожу, быстро исчезают из нее. Блокирующие антитела не разрушаются при нагревании до 56°C и, таким образом, могут быть отделены от реактинов. Появление блокирующих антител у людей не сопровождалось образованием преципитинов.

Антитела, подобные блокирующим, вызывающие устойчивость организма к действию инсулина, были описаны у людей, получавших инсулин. Вместе с тем инсулин у этих людей вызывал кожную аллергическую реакцию немедленного типа. Последнее обстоятельство показывало, что

наряду с блокирующими в организме этих людей образовывались и антитела типа реагинов.

Блокирующие антитела термостабильны, проходят через плаценту. Они не вызывают образования преципитатов с аллергеном, не способны также вызывать пассивную анафилаксию у морской свинки или фиксировать комплемент. Вопрос о значении блокирующих антител как факторов защиты организма от повреждающего действия аллергена не является решенным.

Наиболее простым способом обнаружения блокирующих антител Sherman считает метод титрации аллергена в смеси с гретой до 56°C сывороткой, взятой от больного, леченного данным аллергеном (см. ниже). Кожно-сенсibilизирующие антитела в этой сыворотке разрушены нагреванием. Оставшиеся блокирующие антитела, соединяясь с аллергеном, нейтрализуют его активность, что выявляется при введении в кожу больного, чувствительного к данному аллергену.

ГЕМАГГЛЮТИНИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА

Под гемагглютинирующими антителами подразумевают антитела сыворотки крови, способные специфически агглютинировать эритроциты, соединенные с аллергеном.

Вопрос о том, являются ли гемагглютинины особым видом антител или же способность специфически агглютинировать эритроциты — одно из свойств других типов аллергических антител (реагинов, блокирующих), остается нерешенным.

Имеются данные о том, что гемагглютинирующие антитела могут отражать уровень как реагинов, так и блокирующих антител, но больше последних (Sehnon, Guenes, Kisil, 1967).

Основные свойства трех важнейших типов аллергических антител приведены в табл. 32.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕАГИНОВ

Начало всестороннему изучению реагинов положил классический эксперимент Праустница. Недостатком этого основного метода определения реагинов является необходимость постановки реакции на реципиенте-волонтере и опасность переноса с сывороткой крови вируса гепатита. Удачная идея использовать в качестве реципиентов обезьян привела к появлению теста на животных (Layton, 1966). Как уже говорилось выше, реагины не выявляются обычными иммунологическими реакциями. Причиной этого некоторые исследователи считают моновалентность реагиновых антител. Но более распространенными являются представления о реакинах как о полных антителах, присутствующих в сыворотке крови в столь малой концентрации, что они не определяются общеприятными в иммунологии методами *in vitro*. Путем сочетания иммунохимических методов исследования с радиоактивной меткой было показано, что реагины содержатся в сыворотке крови аллергического больного в количестве 0,15—0,1 мкг/мл (K. Ishizaka, T. Ishizaka, 1966). Это в 5000 раз меньше пороговой концентрации, которую можно обнаружить при помощи оптической системы, применяемой при аналитическом ультрацентрифугировании, и в 10—100 раз ниже предела определения белков методом преципитации специфической антисывороткой в геле.

Поиски теста для определения реагинов *in vitro* велись в разных направлениях.

Предложенный Ridges и Augustin (1964) тест агглютинации лейкоцитов (*double layer leucocyte agglutination*) заключается в следующем. Хорошо отмытые лейкоциты большого аллергией (спонтанная сенсибилизация или лейкоциты неаллергического донора после инкубации с сывороткой крови большого поллинозом (пассивная сенсибилизация) приводят в контакт с аллергеном. На этом этапе агглютинации не наблюдается. Она наступает после добавления к реакционной смеси в качестве индикатора гетерологичной преципитирующей сыворотки против данного аллергена. Тест несколько громоздок, требует многократного отмывания лейкоцитов (18 раз), и пока не имеется данных о перспективах его практического использования.

Hoigne, Grossman и Storck (1955) разработали серологическую реакцию, основанную на выявлении чувствительным нефелометром минимального, не улавливаемого визуально «помутнения» аллергической смеси при добавлении специфического аллергена. Однако положительные результаты получаются только в случае резко выраженных симптомов лекарственной аллергии.

Другим интересным направлением исследований по разработке теста для определения реакций являются работы по измерению основного продукта деструкции клеток — гистамина. Было показано, что при инкубации специфического аллергена с целой кровью или с отмытыми лейкоцитами атолических больных происходит освобождение гистамина из лейкоцитов. Реакция носит строго специфический характер и может быть воспроизведена при пассивной сенсибилизации лейкоцитов неаллергического донора сывороткой крови больных поллинозом. Исходя из этого Osler, Lichtenstein и Levy (1965) предложили *in vitro* модель реакции Прауснитца — Кюстнера. Авторы отмечают высокую чувствительность этой реакции, однако только лейкоциты 16—20% доноров удается пассивно сенсибилизировать.

В 1962 г. Shelley показал возможность определения повышенной чувствительности при ряде аллергических заболеваний путем использования метода дегрануляции базофилов. А. А. Польшер (1968) в нашей лаборатории этим методом определял повышенную чувствительность у больных поллинозом. Он показал, что достоверны только четко положительные результаты.

Для диагностики клинической аллергии у больных и индуцированной повышенной чувствительности у экспериментальных животных используются методы прямой и непрямой дегрануляции тучных клеток. Принцип реакции такой же, как в тесте Шелли, за исключением того, что объектом, подвергающимся разрушению, являются не базофилы кролика, а тучные клетки крысы.

Schwartz и Vardinon (1966) показали, что деструкция тучных клеток сенсибилизированного животного в присутствии специфического антигена подавляется при добавлении в реакционную смесь специфических антител.

Vardinon, Levanon и Schwartz (1967) использовали метод торможения деструкции тучных клеток для диагностики повышенной чувствительности у больных аллергией. Крысы сенсибилизировали различными видами аллергенов. Перитонеальные тучные клетки, взятые у сенсибилизированных животных, разрушались в присутствии специфического аллергена. Добавление сыворотки больных, чувствительных к тому же аллергену, тормозило реакцию. Авторы отмечают высокую специфичность данного теста и указывают на преимущество его перед непрямым методом дегрануляции тучных клеток, так как он позволяет количественно (по титру

сыворотки, вызывающей торможение) определять концентрацию специфических антител в исследуемой сыворотке.

В 1956 г. Власк предложил диагностический тест, заключающийся в демонстрации цитотоксического эффекта аллергена в присутствии специфических антител. Живые полиморфноядерные нейтрофилы инкубировали с исследуемой сывороткой атопического больного и специфическим аллергеном. Если у больного имелась повышенная чувствительность к данному аллергену, наступали неподвижность и лизис лейкоцитов. В контрольном препарате наблюдалось амёбоидное движение клеток.

Альтерацию лейкоцитов человека при воздействии аллергена и специфических антител наблюдали также Н. В. Медуницын, В. Б. Гервазиева (1967) и С. М. Титова (1967).

Лимфоциты крови атопических больных, культивируемые в присутствии специфического аллергена, к которому у больных имеется повышенная чувствительность, трансформируются в бласты. Однако реакция трансформации лимфоцитов, являясь чрезвычайно интересным научным фактом, не позволяет идентифицировать антитела, вызывающие бластогенез (Chalmers et al., 1966, и др.).

Другой метод определения специфической чувствительности больного с использованием циркулирующих антител был предложен Stuchaud и Frei (1967). Танализированные эритроциты барапа обрабатывают аллергеном, к которому у больного предполагают повышенную чувствительность, и инкубируют с лимфоцитами, выделенными из периферической крови больного. При этом происходит иммунное прилипание эритроцитов к лимфоцитам, обусловленное, по мнению авторов, наличием на лимфоцитах специфических антител. Исследования, проведенные с использованием этой методики, еще недостаточны. По-видимому, этим методом определяется аллергенсвязывающая активность сыворотки; связь его с реактивной активностью не ясна.

В 1962 г. Lidd и Farr предложили метод количественного измерения антигенсвязывающей активности атопической сыворотки путем использования радиоактивного йода. Однако Hale с соавт. (1967), указывая на способность сыворотки крови атопических больных в противоположность сыворотке здоровых лиц связывать специфический антиген, не отмечают корреляции между антигенсвязывающей и кожно-сенсibilизирующей активностью сыворотки.

Millman и соавт. (1964), Yamate и Evaland (1967) измеряли степень флюоресценции элементов белой крови после реакции с нерастворимым преципитатом аллергена (меченного флюоресцеином или с помощью прямого метода Кунса). Однако возникает опасение, возможно ли визуально дифференцировать специфическое свечение, поскольку лейкоциты обладают способностью флюоресцировать при поглощении красителя.

В табл. 33 приведены основные методы определения аллергических антител человека при реакциях немедленного типа.

В настоящее время получил распространение радиоаллергосорбентный тест (РАСТ), разработанный Wide, Bennich и Johansson (1967).

Сущность метода заключается в том, что аллерген, связанный с твердым полимером, реагирует со специфическим для этого аллергена IgE сыворотки крови больного. Затем к полученному комплексу аллерген-IgE добавляют меченный изотопом анти-IgE. Полученный радиоактивный комплекс полимер-аллерген-IgE-анти-IgE (схема 9) промывают. Связанная радиоактивность на частицах измеряется на гамма-счетчике. Величина радиоактивности эквивалентна количеству специфических IgE-антител в исследуемой пробе. Чем выше радиоактивность полученного комплекса,

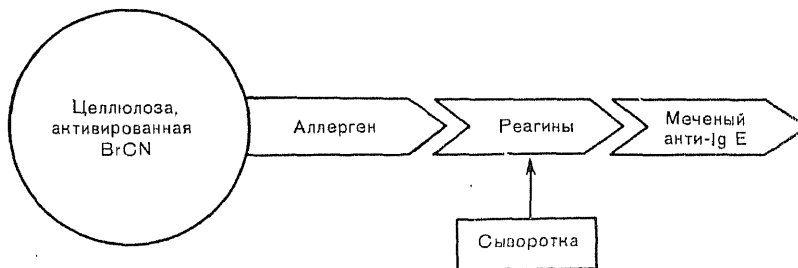
Т а б л и ц а 33

Основные методы определения аллергических антител человека при реакциях немедленного типа

№ п/п	Метод	Принцип метода	Авторы, год
1	Реакция пассивного переноса	1. Пассивный перенос повышенной чувствительности с сывороткой крови на кожу здоровых людей — реципиентов 2. Пассивный перенос на кожу человекообразных обезьян	Prausnitz, Küstner, 1921 Layton, 1966
2	Пассивная сенсибилизация гладкомышечных органов	1. Пассивная сенсибилизация гладкомышечных органов человека (кишечника, бронхол) 2. Пассивная сенсибилизация органов человекообразных обезьян	Tollakson, Frick, 1966; Chopra, 1966; Н. С. Гуцли, 1968 Arbesman et al., 1964; Т. А. Авдеева, 1973
3	Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации	Агглютинация сыворотками крови больных аллергическими заболеваниями эритроцитов, связанных с аллергеном	Boyden, 1951; Gordon, 1958
4	Реакция повреждения базофилов	Повреждение базофилов человека или кролика под действием реакции аллерген — антитело	Shelley, 1962; А. А. Польшер, 1968; Т. А. Серова, 1973
5	Реакция деструкции тучных клеток	Деструкция тучных клеток крыс под действием реакции аллерген — антитело	Mota, 1964; Л. М. Ишимова, 1968
6	Реакция торможения деструкции тучных клеток	Торможение специфической деструкции тучных клеток активносенсибилизированных крыс в присутствии сыворотки больного, содержащей реактина	Vardinon et al., 1967
7	Реакция специфического освобождения гистамина	Освобождение гистамина сенсибилизированными лейкоцитами в присутствии аллергена, гистамином определяют биологическим или химическим методом	Katz, Cohen, 1941; Van Arsdell, 1963; Osler, 1965
8	Реакция лейкоагглютинации	Агглютинация лейкоцитов человека при воздействии реакции аллерген — антитело	Melliger, 1964
9	Реакция альтерации лейкоцитов	Альтерация лейкоцитов человека при воздействии реакции аллерген — антитело	Н. В. Медуницын, В. Б. Гервазиева, 1964; С. М. Титова, 1967
10	Реакция двойной лейкоагглютинации	Агглютинация лейкоцитов человека при последовательном наслаивании: реактин — аллерген — преципитин	Augustin, 1964, 1965
11	Нефелометрический метод определения аллергических антител	Повышение показателей мутности свежих сывороток при дробном добавлении аллергена	Hoigne e. a., 1955

№ п/п	Метод	Принцип метода	Авторы, год
12	Флюоресцентный метод	1. Измерение флюоресценции сыворотки крови после ее реакции с нерастворимым преципитатом аллергена, меченого флюоресцентом 2. Непрямой метод Кууса на пылевых зернах	Millman et al., 1964
13	Радиоаллергосорбентный тест	Связывание аллергических антигенов, специфически соединенных с комплексом аллерген — полимер, с мечеными анти-IgE-антигенами	Н. В. Медуницын, Ф. Ф. Лукманова, 1967 С. Johansson, 1971
14	Радиоиммуноэлектрофорез	Сочетание иммуноэлектрофореза сыворотки крови больного со связывающим меченого аллергена	Yagi et al., 1963
15	Реакция трансформации лимфоцитов (для клеточных антигенов)	Трансформация лимфоцитов крови в бластоподобные клетки в присутствии специфического аллергена	Chalmers et al., 1966
16	Реакция иммуноцитотоксичности	Адгезия эритроцитов барана, обработанных аллергеном, к иммунным лимфоцитам	Cruchaud, Frei, 1967

Схема 9
ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАГИНОВ НА ЦЕЛЛЮЛОЗЕ,
АКТИВИРОВАННОЙ БРОМЦИАНОМ



тем, следовательно, больше реагинов присоединилось к данному аллергену из исследуемой сыворотки. Чем больше реагинов фиксировано на полимере, тем больше будет на нем фиксировано меченого ^{125}I антиглобулина и тем, следовательно, больше реагина присоединится к данному аллергену из сыворотки крови больного. Количество фиксированного антиглобулина регистрируется на счетчике и выражается в импульсах в минуту. Эта реакция коррелирует с реакцией Прауснитца — Кюстнера и провокационной пробой со специфическим аллергеном.

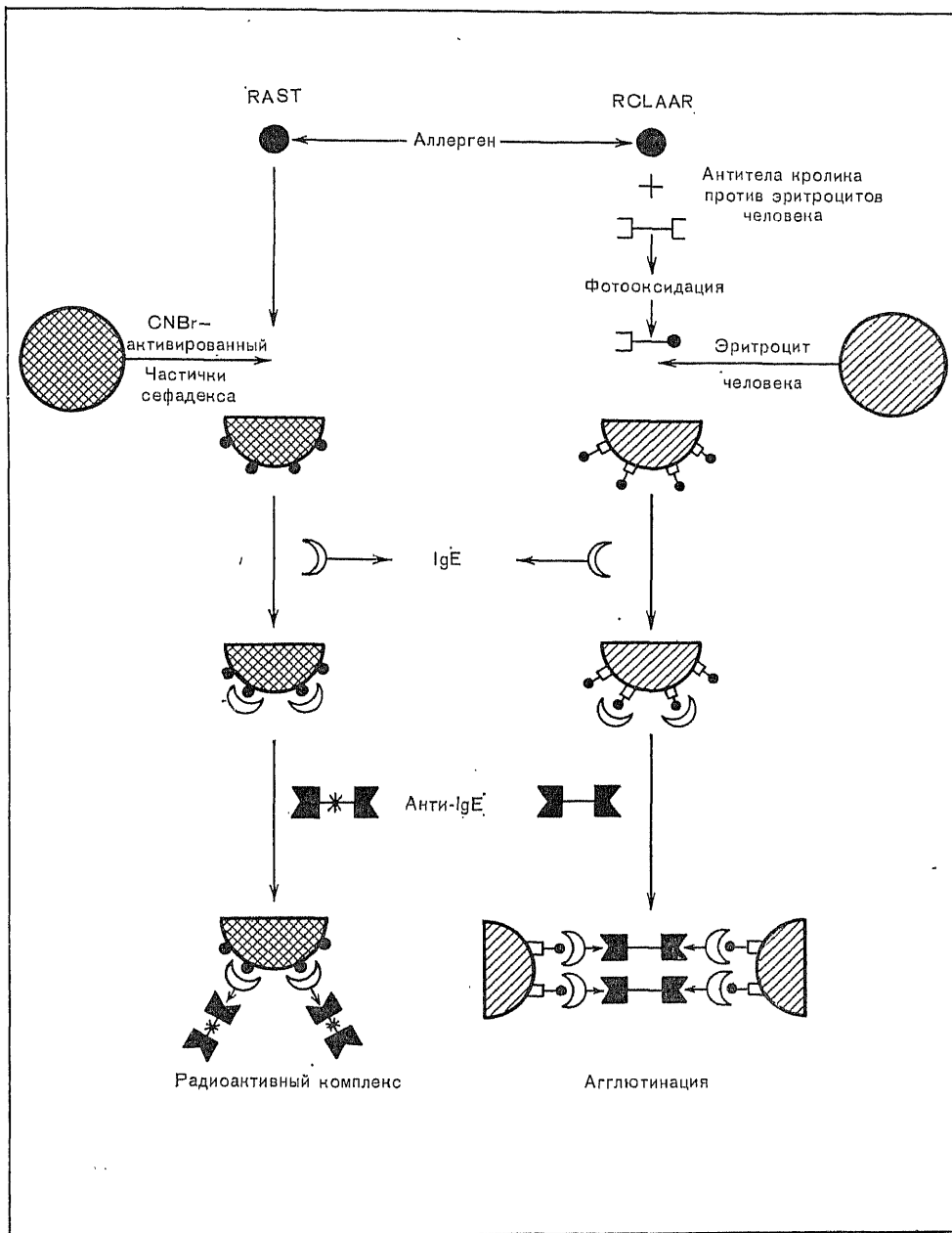


Рис. 32. Основные этапы реакций RAST и Кумбса (RCLAAR).

В основе метода РАСТ лежит антиглобулиновый тест Кумбса, который в несколько измененном виде был применен и для определения реагенов (рис. 32). Метод называется реакцией отклонения антигена и антиглобулина на эритроцит. Принципиальная схема обоих методов показана в табл. 34.

В НИИЛ АМН СССР впервые в СССР в 1972 г. для определения общего и аллергенспецифического IgE были отработаны и внедрены в

Принципиальная схема реакции РАСТ и антиглобулиновой реакции Кумбса для определения реагинов (Ig E)

Основные этапы реакций	РАСТ	RCLAAR*
Фиксация аллергена	На активированном полимере ↓ Метод: инкубация и встряхивание 4 сут при 4°C	На эритроците человека, присоединившем гемолизин кролика (античеловеческий) Метод: фотооксидация ↓
Фиксация реагина (IgE) Фиксация антиглобулина (сыворотка кролика против IgE человека)	На комплексе полимер + аллерген Метод: инкубация при помешивании при 4°C ↓	На комплексе эритроцит — гемолизин — аллерген ↓
а) меченого Na ¹²⁵ I б) немеченого	а) На комплексе полимер — аллерген — реагин ↓	б) На комплексе эритроцит — гемолизин — аллерген — реагин ↓
Учитываемый продукт реакции	Образование радиоактивного комплекса	Агглютинация

* RCLAAR — red cell-linked antigen-antiglobulin reaction (реакция отклонения антиглобулина на эритроциты, sensibilizированные антигеном).

практику метод радиальной радиоиммунодиффузии и упрощенный вариант радиоаллергосорбентного метода (РАСТ) для диагностики аллергических заболеваний (В. И. Шустова). В лабораторной практике этот метод определения реагинной активности является удобным и более количественным, чем кожное тестирование или реакция пассивного переноса повышенной чувствительности по Прауснитцу — Кюстнеру. Мы изучали сравнительное содержание общего и аллергенспецифического IgE в сыворотках крови больных поллинозами, неинфекционно-аллергической (атопической) и инфекционно-аллергической формами бронхиальной астмы. Представляло интерес сравнить изменения уровней специфического IgE в процессе гипосенсибилизирующей терапии больных. Определение антител в динамике лечения позволит наряду с оценкой клинического эффекта лечения проводить иммунологический контроль эффективности лечения.

В этой работе были использованы контрольно-измерительные тесты «IgE-Test» для определения общего IgE и «Phadebas RAST» для определения аллергенспецифического IgE шведской фирмы «Фармация».

Обследовано 4 группы больных аллергией (100 человек) с положительными диагностическими кожными пробами. Первая группа (40 человек) включала больных с повышенной чувствительностью к пыльце злаковых трав (timoфеевка, овсяница, ежа). Количество общего IgE у них составляло в среднем $671 \pm 81,5$ с колебаниями 220—2400 нг/мл (табл. 35). Методом РАСТ выявлены антитела к аллергену из пыльцы timoфеевки у 38 больных. Интенсивность реакций РАСТ совпадала с диагностическими кожными тестами. Корреляция между этими тестами составляла 95%.

Таблица 35

Результаты РАСТ, кожных проб и содержание общего IgE у 40 больных с аллергией к пыльце злаковых трав (тимофеевка, овсяница, ежа)

№ п/п	Общий IgE, нг/мл	РАСТ, специфический IgE к аллергену тимофеевки		Кожные пробы в плюсах
		в % связанной радиоактивности	реакция, выраженная в плюсах	
1	720	22,9	3	3
2	260	5,1	1	3
3	640	29,8	4	3
4	82	5,2	1	3
5	380	21,2	3	3
6	44	2,1	—	3
7	2400	33,9	4	4
8	850	27,8	4	3
9	440	22,7	4	3
10	2200	26,9	4	4
11	290	18,4	3	3
12	380	26,3	3	3
13	780	22,0	3	3
14	130	1,2	—	3
15	620	24,4	4	3
16	316	4,5	1	3
17	800	24,4	4	3
18	520	25,0	4	3
19	1060	39,0	4	4
20	1600	34,5	4	4
21	2000	44,5	4	4
22	480	25,4	4	3
23	460	25,9	4	3
24	800	26,4	4	3
25	200	12,7	3	3
26	460	20,0	3	3
27	840	35,0	4	3
28	720	12,7	3	3
29	560	18,1	3	3
30	250	6,3	2	3
31	730	17,8	3	3
32	580	15,9	3	3
33	500	14,5	3	3
34	210	11,3	3	3
35	540	29,5	4	3
36	320	7,27	2	3
37	600	23,1	3	3
38	1200	33,6	4	3
39	250	6,3	1	3
40	460	17,5	3	3
M±m 671,6±81,5				

В группе здоровых лиц (23) уровень IgE колеблется от 38 до 250 нг/мл, составляя в среднем $94,1 \pm 8,8$ нг/мл.

Вторая группа (20 человек) состояла из больных поллинозами с чувствительностью к пыльце деревьев (ольха, орешник, береза). Уровень общего IgE равнялся в среднем $256 \pm 61,0$ нг/мл с отклонениями 60—840 нг/мл. Методом РАСТ выявлены антитела к аллергену березы в 80% случаев. Интенсивность реакций РАСТ оценивали в этой группе в основ-

ном, на 2 плюса, тогда как кожные пробы — +++ или ++++. Величину реакции РАСТ подтверждал низкий уровень общего IgE. Как показали результаты, для данной группы больных с чувствительностью к пыльце деревьев более характерным является наличие клеточно-фиксированных антител (табл. 36).

Т а б л и ц а 36

Результаты РАСТ, кожных проб и содержание общего IgE у 20 больных с аллергией к пыльце деревьев (береза, ольха, орешник)

№ п/п	Общий IgE, нг/мл	РАСТ, специфический IgE к аллергену березы		Кожные пробы в плюсах
		в % связанной радиоактивности	реакция, выраженная в плюсах	
1	640	4,16	1	3
2	620	3,33	1	3
3	300	10,0	2	3
4	24	2,33	—	3
5	440	8,3	2	3
6	52	5,8	2	3
7	64	2,5	—	3
8	230	7,5	2	3
9	95	4,0	1	3
10	42	5,6	1	3
11	115	5,25	1	3
12	24	1,8	—	3
13	320	8,33	2	3
14	840	7,08	2	3
15	42	3,75	1	3
16	52	2,33	—	3
17	144	3,75	1	3
18	60	10,8	2	3
19	420	10,0	2	3
20	600	14,9	3	3
	M±m 256±61,0			

Третья группа (20 человек) состояла из больных неинфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы, вызванной аллергией к домашней пыли. Содержание общего IgE в этой группе больных было значительно выше, чем у больных поллинозами, и составляло в среднем $1140 \pm 278,3$ нг/мл с отклонениями 250—5000 нг/мл. Однако величина реакций РАСТ на домашнюю пыль была невысокой — +, ++. Результаты этой реакции совпадали с кожными пробами в 71% случаев. При исследовании этих сывороток с аллергеном из клещей рода *Dermatophagoides pteronyssinus* интенсивность реакций резко увеличилась и соответствовала +++ и ++++. Корреляция с кожными пробами возросла до 81%. Как показали эти анализы, двое больных, имеющих отрицательную реакцию на домашнюю пыль, на аллерген из клещей дали положительную реакцию на ++. Только один больной с положительной реакцией на домашнюю пыль имел отрицательную реакцию на клещевой аллерген. Эти результаты дают основание полагать, что аллергия к домашней пыли обусловлена воздействием белкового компонента клещей рода *Dermatophagoides*, содержащихся в домашней пыли и обладающих высокой сенсibili-

лизирующей активностью. С данным аллергеном интенсивность реакций РАСТ была пропорциональна уровню общего IgE. Эти результаты наглядно показали, что содержание общего IgE является отражением уровня аллергенспецифического IgE, а следовательно, показателем степени аллергии больного (табл. 37). Четвертая группа (20 человек) состояла из

Т а б л и ц а 37

Результаты РАСТ, кожных проб и содержание общего IgE у больных с аллергией к домашней пыли

Общий Ig E, нг/мл	РАСТ				Кожные пробы в плюсах
	специфический IgE к домашней пыли		специфический IgE к клещевому аллергену		
	в % связанной радиоактивности	реакция в плюсах	в % связанной радиоактивности	реакция в плюсах	
120	1,47		0,98		2
520	1,63		3,36	1	2
880	7,86	2	39,80	4	2
900	11,10	2	0,82		2
760	5,73	2	43,61	4	2
250	3,2	1	5,49	1	2
1000	3,2	1	44,0	4	3
2400	1,3		4,5	1	2
660	1,0		0,4		2
4000	17,7	3	49,9	4	3
680	3,0	1	2,95	1	3
5000	13,6	3	39,0	4	3
100	4,4	1	14,4	3	3
40	1,3		9,26	2	2
1000	6,7	2	42,0	4	3
320	3,8	1	27,6	4	3
520	4,4	1	14,5	3	3
1000	12,7	3	52,8	4	3
1000	9,5	2	30,2	4	3
2400	17,6	3	48,1	4	3
	M±m 1140±278,3				

больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы I и II стадии по классификации А. Д. Адо и П. К. Булатова. Больные не получали глюкокортикоидов. У них были отмечены резкоположительные внутрикожные реакции замедленного типа с вакциной из *Neisseria perflava*, полученной при посеве секрета, взятого при бронхоскопии из нижних дыхательных путей больных бронхиальной астмой. Средний уровень общего IgE составил $172 \pm 6,3$ нг/мл с колебаниями 10—600 нг/мл. У 10 больных содержание общего IgE было менее 100 нг/мл, что соответствовало норме. В этой группе больных, кроме замедленной реакции на нейссерияльный аллерген, была отмечена разной степени интенсивности немедленная волдырная реакция, которая указывала на наличие реагинов. Сравнение результатов кожных проб с величиной общего IgE выявило соответствие между повышенным содержанием сывороточного IgE и наличием положительной кожной реакции немедленного типа. Возможно, в патогенезе бронхиальной астмы у некоторых больных могут играть роль реагины.

Таким образом, полученные данные показали, что при атопической форме бронхиальной астмы содержание общего IgE в сыворотках крови больных в 7 раз выше, чем при инфекционно-аллергической форме.

У 24 больных с аллергией к пыльце злаковых трав определяли антитела в процессе первого курса специфической гипосенсибилизации очищенным препаратом пролонгированного действия — цинтаналом ПТ-3, содержащим смесь пыльцы трех трав (табл. 38). Специфические антитела из-

Т а б л и ц а 38

Динамика специфического IgE (реагинов) при лечении 24 больных поллинозами цинтаналом ПТ-3

№ п/п	Специфический IgE к аллергену тимopheевки в % связанной радиоактивности		
	X—XI мес	II—III мес	IV—V мес
1	22,3	25,9	17,1
2	17,1	15,8	15,4
3	34,5	38,1	25,6
4	17,5	29,7	24,4
5	31,8	34,4	28,0
6	36,0	41,0	35,2
7	47,1	45,9	42,5
8	31,4	30,7	26,2
9	29,5	32,4	30,2
10	25,0	32,8	21,0
11	38,8	42,2	32,3
12	34,1	36,0	31,6
13	25,2	30,3	20,4
14	25,9	30,9	22,1
15	26,3	35,8	28,2
16	12,7	16,7	7,1
17	20,0	26,8	20,4
18	19,5	23,4	17,2
19	17,5	21,8	13,7
20	26,3	32,4	32,0
21	28,9	30,5	23,1
22	17,9	21,0	14,1
23	26,1	32,1	18,3
24	10,5	21,1	11,9
M ± m	25,9	30,8	23,2

меряли к наиболее сильному аллергену — тимopheевке и реакцию оценивали по величине связанной радиоактивности. В среднем уровень IgE в сыворотках крови больных первого года лечения увеличился к середине лечения на 18,9%, а затем к концу лечения снижился на 10,3% от исходного значения. У некоторых больных уровень антител к концу лечения поднимался выше первоначального значения. На втором году лечения больных не отмечалось пика подъема IgE. Уровень антител постепенно падал у всех больных и в конце лечения снижался в среднем по группе на 27% от исходного значения IgE второго года лечения. Снижение IgE крови больных после проведения курса гипосенсибилизации соответствовало последующему клиническому улучшению в период цветения трав. Очевидно, что иммунологический механизм успешной специфической гипосенсибилизации определяется не только образованием защитных блокирующих антител, но и снижением уровня реагинов.

АНТИТЕЛА К ИММУННЫМ КОМПЛЕКСАМ С АЛЛЕРГЕНОМ ИЗ ПЫЛЬЦЫ РАСТЕНИЙ

Условия образования и физико-химическая характеристика растворимых иммунных комплексов, способных вызывать аллергические реакции немедленного типа (феномен Артюса, сывороточная болезнь), во многом изучены К. Ishizaka, Т. Ishizaka, Campbell (1959) и др. Singer (1957) показал, что процесс образования иммунного комплекса представляет собой весьма быструю бимолекулярную реакцию, константа которой изменяется от 10^4 до 10^8 моль⁻¹/с⁻¹.

Патофизиологически активны комплексы, получаемые в избытке антигена. Комплексы, полученные в избытке антиген или в эквивалентной зоне, являются патофизиологически неактивными. Singer, Campbell (1955) сравнивали патофизиологическую активность преципитатов, полученных при соединении бычьего сывороточного альбумина или яичного альбумина в качестве антигена и кроличьей иммунной сыворотки в качестве антигена. Они выявили, что комплексы Ag_2Ab_2 , Ag_3Ab_2 неактивны. Ishizaka и соавторы показали у морских свинок в реакции пассивной кожной анафилаксии, что активными являются комплексы Ag_3Ab_2 , а также комплексы с еще большим содержанием антигена. Эти комплексы обладают патогенным действием и фиксируют комплемент.

К. Ishizaka, Т. Ishizaka и Campbell (1959) установили, что γ -глобулин антиген при образовании иммунного комплекса подвергается структурной альтерации, приводящей к изменению оптической ротации и к появлению способности вызывать раздражение кожи при внутрикожном введении.

В связи с этим можно предположить, что при образовании иммунного комплекса возникают новые детерминантные группировки. Отмечено, что бактериальные и белковые антигены могут вызвать образование антител, направленных против иммунных комплексов.

В нашей лаборатории А. А. Польшер (1966) показал, что антитела, направленные против иммунных комплексов, образуются при иммунизации кроликов аллергенами растительной пыльцы (*Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Ambrosia artemisiifolia*) или специфическими иммунными комплексами указанных аллергенов. В опытах на кроликах специфическая адсорбция на иммунном комплексе изучаемого вида антител приводила к увеличению содержания белка в преципитате по сравнению с контролем. Этими исследованиями был доказан факт образования в эксперименте антител к иммунным комплексам, содержащим пыльцевые аллергены. Антитела этого типа можно обозначить как антитела второго порядка. Есть и другое обозначение для них — «анти-антитела», так как имеются данные, что они направлены против глобулина антител, альтерированного вследствие реакции антиген — антитело. Однако термин «антитела второго порядка», или «антитела к иммунным комплексам», более точен, так как отражает роль в их образовании всего иммунного комплекса, обоих компонентов. Согласно взглядам Gell (1967), антитела против иммунных комплексов, полученные в экспериментах, представляют частный случай «анти-антител». Автор дает следующую характеристику понятия «анти-антитело»: это антитело, способное реагировать с молекулой иммуноглобулина как с антигеном. Это отнюдь не означает, что точкой взаимодействия обязательно является специфический центр антитела. Последнее никак убедительно не доказано.

Gell полагает, что образование антител к иммунным комплексам происходит следующим образом. При реакции антигена с антителом «обна-

жаются» структуры, потенциально присутствующие в молекуле иммуноглобулина, но не являющиеся иммуногенными в интактной молекуле.

Najjar (1963) допускает возможность одновременной альтерации и антитела, и антигена. Против этих «обнаженных» детерминантных группировок и происходит образование «анти-антител».

Биологическое значение антител к иммунным комплексам и их роль в процессах аллергии изучены недостаточно. Согласно представлениям Berdel и Wiedemann (1952), антитела против иммунного комплекса, которые они называют «патергическими антителами», играют роль в патогенезе аллергии при туберкулезе.

Schmidt (1961) считает, что ацеллогичные антитела участвуют в патогенезе полинозов («теория ступенчатых реакций»). Гранулоциты, по его мнению, являются носителями реакинов и соответствуют «патергическому антителу». Антитела же, возникающие при специфической десенсибилизирующей терапии, играют защитную роль, так как они направлены против комплекса аллерген — реакин и нейтрализуют его токсическое действие.

Theuger (1964) предполагает, что при специфической десенсибилизации, вызываемой повторными введениями аллергена, используются антигенные свойства комплекса аллерген — реакин, который обозначается им как «цитотоксин». Однако при введении слишком большого количества аллергена образуется избыточное количество «цитотоксина» и развивается обострение аллергического заболевания. У лиц, не предрасположенных к аллергическим заболеваниям, могут образоваться лишь «атоксические», или «иммунные», антитела против аллергена.

К химергическим реакциям, называемым также реакциями анафилактического, или немедленного, типа, мы отнесим те виды аллергических реакций, в механизме которых ведущую роль играют биологически активные вещества, в первую очередь гистамин. Их можно было определить как гистаминергические, однако такое определение недостаточно, так как при некоторых реакциях этого типа (например, при анафилактическом бронхоспазме у человека) гистамин не является ведущим биологически активным агентом. Название «химергические» подчеркивает значение реакций (см. главу V).

Мы делим химергические реакции на системные и местные. Важнейшими системными химергическими реакциями являются реакции анафилактического типа и прежде всего анафилактический шок. К этому же типу реакций следует отнести сывороточную болезнь (хотя в механизме этого заболевания известное значение имеют и клеточные химергические процессы), реакции типа обратной анафилаксии в виде цитотоксических шоков и острую крапивницу. К местным, или органным, химергическим реакциям относятся реакции типа отека Квинке, аллергический бронхоспазм при бронхиальной астме, регионарные аллергические спазмы сосудов, аллергические реакции отдельных пищеварительных желез и аллергические реакции гладкомышечных органов (см. главу VIII). К местным химергическим реакциям мы причисляем также волдырную аллергическую реакцию кожи и местную аллергическую реакцию типа феномена Овери.

Термин «анафилаксия» — (лат. *ana* — против, *phylaxis* — защита) был предложен Richet и Portier (1902) для обозначения состояния повышенной чувствительности собак к повторному парентеральному введению чужеродного белка (экстракта из щупалец актиний — *Actinia equina* L.).

В 1905 г. Г. П. Сахаров наблюдал анафилаксию морских свинок по отношению к белкам лошадиной сыворотки. Г. П. Сахаров писал: «Морские свинки, как известно, легко и обыкновенно без всякой реакции переносят однократное впрыскивание нормальной лошадиной сыворотки как под кожу, так и в полость брюшины. Картина, однако, резко меняется при вторичном впрыскивании сыворотки, причем результаты получаются неодинаковые в зависимости от того, впрыскивается ли вторая порция под кожу или же в брюшную полость.

В первом случае у животного на месте впрыскивания развивается инфильтрат, размеры и сила которого колеблются, но обыкновенно бывают выражены весьма ясно... Во втором случае, т. е. при внутривнутрибрюшинном

впрыскивании, животное нередко погибает, причем смерть может наступить иногда в течение нескольких минут: крепкое, упитанное и до тех пор резвое животное тотчас после вторичного впрыскивания (в брюшину) делается крайне беспокойным, мечется из стороны в сторону, тяжело дышит и погибает через несколько минут. В некоторых случаях животные выживают и после более или менее продолжительного периода подавленности оправляются».

Развитие учения об анафилаксии многим обязано работам русского ученого А. М. Безредки.

В типичной форме анафилаксия воспроизводится у всех млекопитающих и у человека. Однако проявления анафилаксии у разных видов животных различны. Анафилаксия у морских свинок наиболее выражена и является классической лабораторной моделью. У человека анафилаксия протекает по типу, близкому к таковой у собак и морских свинок. Воспроизведение анафилаксии возможно у некоторых видов птиц (журица, гусь, голубь). Попытка вызвать анафилаксию у диких птиц не увенчалась успехом. У рептилий, амфибий и рыб получить анафилаксию в типичной форме не удается. У лягушек описаны реакции (сосудистые, обменные), которые отдельные авторы считают анафилактическими, однако эти реакции весьма далеки от проявлений анафилаксии у млекопитающих (Н. Н. Сиротинин, 1937). У беспозвоночных животных анафилаксия не воспроизводится.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ РАЗВИТИЯ ХИМЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Процесс приобретения организмом повышенной чувствительности к тому или иному аллергену носит название сенсibilизации. Время между попаданием в организм аллергена и возникновением в организме повышенной чувствительности, или аллергии, к попавшему аллергену носит название периода сенсibilизации. По аналогии с иммунитетом различают сенсibilизацию пассивную и активную (рис. 33). Общие закономерности возникновения и развития сенсibilизации изучены на примере активной сенсibilизации к сывороточным аллергенам. В отличие от иммунизации сенсibilизацию можно получить при воздействии минимальных количеств сенсibilизирующего чужеродного белка.

Примерные данные о минимальных количествах белковых аллергенов, необходимых для сенсibilизации, представлены в табл. 39.

Для получения достаточно выраженной сенсibilизации применяют однако, не минимальные, а значительно большие дозы аллергена. Дозы эти различны для разных животных, и их величина зависит от способа и пути сенсibilизации животного. Для сенсibilизации морской свинки применяют обычно 0,01 мл лошадиной сыворотки или раствора другого белкового аллергена однократно подкожно или двукратно в той же дозе через день. Значительно большие дозы аллергенов применяются для сенсibilизации кроликов (5—6 введенных подкожно по 1—2 мл или даже по 3—5 мл лошадиной сыворотки).

Соса (1925) сенсibilизировал кроликов небольшими (0,1—0,5 мл) количествами лошадиной сыворотки в течение многих дней, вплоть до нарастания титра преципитинов до 1:6000. Существенных различий в эффекте от указанных выше способов сенсibilизации кроликов усмотреть не удается.

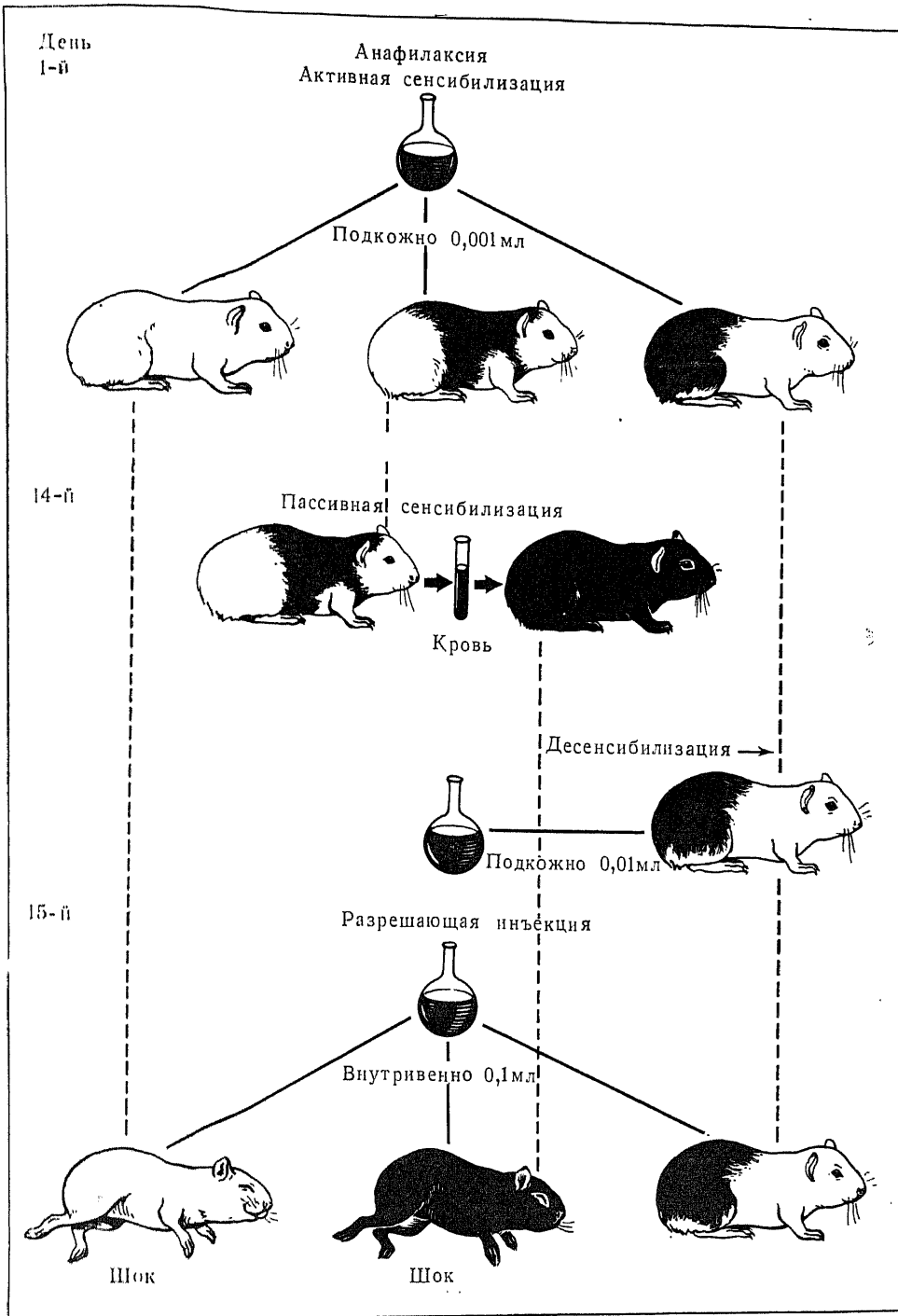


Рис. 33. Активная и пассивная анафилаксия.

Минимальные сенсibilизирующие дозы белковых аллергенов

Вид белка-аллергена	Сенсibilизирующая доза	Животные	Автор, год
Лошадиная сыворотка	0,07 мкг	Морская свинка	Rosenau, Anderson, 1906
Яичный белок	0,05 »	То же	Wells, 1908
Эдестин	0,1 »	» »	White, Avery, 1913
Эуглобулин лошадиной сыворотки	0,4 »	» »	Doerr, Berger, 1922
Глобулин из семян тыквы	0,5 »	» »	Wells, Osborn, 1911
Бычий альбумин кристаллический	1—2 мг	» »	Culson, Stivens, 1949
Вирус табачной мозаики	1—2 »	» »	Culson, Stivens, 1949

Сенсibilизацию собак проводят путем подкожного однократного или двукратного (ежедневно или через день) введения лошадиной сыворотки в количестве 0,2—0,5 мл на 1 кг массы животного.

Weil (1917) и др. предложили комбинировать подкожный метод сенсibilизации с внутривенным. Первое введение сыворотки в указанных выше дозах делают подкожно, второе — внутривенно. Подобным образом можно сенсibilизировать кошек, африканских хорьков, волков, медведей, лисиц (Н. Н. Сиротинин, 1947). Хорошо разработаны в настоящее время методы сенсibilизации обезьян. Zinsser (1931) сенсibilизировал обезьяну (*Macacus rhesus*) многократными внутривенными введениями небольших количеств яичного белка.

Особо стоит вопрос о способах сенсibilизации мышей и крыс. Долгое время считалось, что белые мыши и особенно крысы при любых способах сенсibilизации сравнительно устойчивы к развитию повышенной чувствительности в отношении сывороточных антигенов. Manwaring рекомендовал сенсibilизировать крыс такими же методами, как и кроликов. Schiemann, Meyer (1926) сенсibilизировали мышей повторными внутривенными инъекциями лошадиной сыворотки по 0,3—0,5 мл. Ritz (1911), Д. Е. Зибицкер (1950) и другие авторы применяли пятикратное подкожное введение 0,3—0,5 мл лошадиной сыворотки с промежутками 3—5 дней. Т. Ф. Янченко (1950) сенсibilизировала мышей тремя внутривенными введениями 0,2 мл сыворотки с промежутками в 2 дня. Сенсibilизация крыс всеми указанными выше методами до последнего времени не давала хороших результатов. Недавно разработаны методы введения сенсibilизирующих доз крысам вместе с проводником Фрейнда (парафиновое масло, убитые туберкулезные микобактерии и ланолин).

Сводные данные о наиболее употребительных способах сенсibilизации различных животных представлены в таблице, заимствованной у Gay (1935) (табл. 40).

Сенсibilизирующие свойства различных аллергенов зависят не только от количества введенного вещества, но и от его качественных особенностей, от физического состояния антигенов. Например, глобулины лошадиной сыворотки значительно более анафилактогенны, чем альбумины. Эритроциты по сравнению с гемоглобином, белки сыворотки крови по сравнению с ее мукоидами и муцинами обладают более высокой сенсibilизирующей способностью. Анафилактогенность бычьего альбумина возрастает после осаждения его алюминиевыми квасцами.

Таблица 40

Методы сенсибилизации животных (по Gay, 1935)

Животные	Аллерген	Сенсибилизирующая доза, мл/кг	Число введений и интервалы в днях	Период сенсибилизации, нед	Разрешающая доза, мл/кг
Морская свинка	Чужеродный белок	0,01—0,015	1	2—3	0,1—0,5
То же	Эритроциты	0,2—1	1—3, через 3—5 дней	2—4	0,2—0,05
» »	Кристаллический яичный альбумин	0,005	1	3	0,05
» »	Яичный белок	0,001—0,1	1	3	0,01—0,1
» »	Пыльца	0,2—2,0 (0,5—1 мг)	3—6, через 1—5 дней	3	50—100 мг
» »	Растительные белки	1—5 мг	1	3	50—100 мг
Кролик	Чужеродный белок	0,2—1,0	3—8, через 3 дня	От 5 до 2 нед	1—3 мл
Собака	То же	0,3—0,5	1—3, через 3 дня	3	1—2 »
»	Эритроциты	0,5 (50%)	2, через день	3	2 »
Мышь	Чужеродный белок	0,5	1	2	0,1—0,4
Крыса	То же	0,5—1	2—3, через 3 дня	9—15	1—2
Кошка	» »	0,5—2	1—3, через 5 дней	2 нед—3 мес	2—4
Голубь	» »	0,24—1	1	1—3	0,5—2
Обезьяна	Яичный белок	10 мл 20% раствора	3, через 2—3 дня	2	10—15 мл 20%
Лягушка	Чужеродный белок	0,1—0,5	1	1—2	0,24—0,5
Лошадь	Яичный белок	60 мл 33% раствора	2, через 9 дней	9 дней	20
»	Экстракт из мышц быка	40—80	То же	9 »	40

Culson, Stevens (1949) наблюдали, что яичный альбумин, осажденный квасцами, становится в 400 раз более анафилактикогенным.

При изучении феномена Артюса у кроликов А. Д. Адо (1938) не обнаружил разницы между сенсибилизирующим действием альбуминовой и глобулиновой фракций лошадиной сыворотки.

В качестве аллергенов, способных вызвать аллергические реакции типа анафилаксии, были описаны многие виды микробов, микробных антигенов и вирусов. Краткое представление о разнообразии микробов, способных вызвать эти реакции, можно получить из табл. 41. Как следует из таблицы, бактерии разнообразных типов, а также отдельные бактериальные антигены могут вызывать в эксперименте на животных состояние анафилаксии. Оно может быть передано пассивно, так как сопровождается в организме сенсибилизированных животных выработкой анафилактических антител.

Сведениями, изложенными в табл. 41, далеко не исчерпывается список микробов, обладающих аллергенными свойствами и способностью вызывать инфекционную аллергию. Существует солидная литература по вопросу об аллергенных свойствах бактериальных истинных токсинов.

Т а б л и ц а 41

Некоторые проявления бактериальной аллергии

Аллерген	Животные	Способ сенсibilизации	Вид реакции	Авторы, год
Убитая трехсуточная культура бруцеллезной палочки	Морская свинка	Подкожный	Сокращение мускулатуры изолированной матки	И. Л. Кричевский, Н. В. Галанова, 1935
Туберкулезная культура человеческого типа	То же	»	Кожная чувствительность к туберкулину	Р. О. Драбкина, 1940
Брюшнотифозная вакцина, стафилококсин	Собаки	»	Увеличение возбудимости хеморецепторов сосудов тонкого кишечника к специфическому антигену	М. А. Ерзин, 1947
Дифтерийный токсин	Морская свинка	»	Сокращение гладких мышц тонкого кишечника	А. Т. Кравченко, Н. В. Галанова, 1948
Брюшнотифозная палочка	Кролики	»	Сокращение кровеносных сосудов ушей кроликов	А. Т. Кравченко, Н. В. Галанова, 1948
Живая дизентерийная культура	»	Смешанный (внутривенный и подкожный)	Сокращение гладкой мускулатуры тонкого кишечника и расширение кровеносных сосудов	А. Д. Адо, Л. М. Ишимова, Т. Б. Толпегина, 1950
Дизентерийная вакцина Флекснера	Собаки	Подкожный	Резко выраженное увеличение дыхательных движений при воздействии вакцины на хеморецепторы каротидного синуса	А. Д. Адо, 1952
Дифтерийный анатоксип	Морская свинка	Подкожный	Кожная чувствительность к апа-токсину, гиперкинетическая реакция гладкой мускулатуры тонкой кишки	Н. П. Кудрявцева, 1953
Тифопаратифозная вакцина	То же	»	Сокращение гладкой мускулатуры кишечника	Н. Р. Байте-рякова, 1953
Нуклеиновые и полисахаридные фракции гемолитического стрептококка	» »	Везные дужки	Анафилаксия при введении гемолитического стрептококка	Е. И. Гудкова, 1954

Аллерген	Животные	Способ сенсibilизации	Вид реакции	Авторы, год
Противобруцеллезная вакцина	Морская свинка	Подкожный	Кожная чувствительность к бруцеллину	В. К. Студенцова, М. М. Ременцова, 1967
Пневмококки, убитые нагреванием	Кролики	»	Кожная чувствительность к муклеопротеиду	Julianelle, 1930
Белок туберкулезной микобактерии	Морская свинка	»	Анафилактический шок	Corper, 1940

Так, Sugg, Richardsen и Neill (1934) описали анафилаксию к дифтерийному токсину и токсиду. И. Н. Моргунов (1943) подробно изучил анафилаксию по отношению ко многим бактериальным токсинам.

В работах Halpern (1958) активная сенсibilизация и анафилаксия у крыс были получены путем введения смеси чужеродного белка с водно-масляной взвесью убитых туберкулезных микобактерий наподобие опытов с анафилаксией у мышей, описанных выше.

ЗНАЧЕНИЕ ДОЗЫ АЛЛЕРГЕНА

Значение дозы сенсibilизирующего аллергена изучал Vallery-Radot (1937). Он нашел, что подкожная сенсibilизация кроликов лошадиной сывороткой в количестве 5 или 0,002 мл дает одинаковый результат. При внутривенном способе сенсibilизации маленькие дозы оказывают более медленное действие.

Специальное внимание изучению сенсibilизации в зависимости от дозы уделил Zironi (1953). Он исследовал сенсibilизирующее влияние на морских свинок разных доз лошадиной сыворотки при ежедневном подкожном введении ее в течение 20—30 дней. Испытывались дозы в диапазоне от 0,00000001 до 0,1 мл. Наиболее выраженная сенсibilизация возникла у свинок при ежедневном введении им в течение 30 дней лошадиной сыворотки в дозе $1 \cdot 10^{-8}$ мл. При этом не происходило десенсibilизации, а после разрешающего введения аллергена наступал моментальный смертельный анафилактический шок. Доза 0,1 мл при том же способе сенсibilизации была неспособна сенсibilизировать животное. Вместо сенсibilизации развился иммунитет. Иммунитет возникал и при применении дозы 0,5 мл и больше. Свинок, сенсibilизированные в течение 30 дней малыми дозами сыворотки и получавшие после этого ежедневно большие дозы сыворотки (0,1 мл и больше), десенсibilизировались. Однако после 10-дневного перерыва эти свинок опять становились сенсibilизированными. Автор подчеркивает, что примененная им сенсibilизирующая доза сыворотки была в 10 раз меньше, чем в опытах Rosenau и Anderson.

По мнению Zironi, существует гармоническая корреляция между сенсibilизирующими и десенсibilизирующими дозами различных аллергенов, причем для каждого вида животного и аллергена существует свое

постоянное отношение между этими дозами. Величина этого соотношения обычно больше единицы.

На невозможность воспроизведения сенсibilизации при применении слишком больших доз сывороточного альбумина указывал еще Reimlinger (1907). Он сенсibilизировал свинок и кроликов 6—10 раз, вводя им по 10 мл лошадиной сыворотки с интервалами 7 дней. Автор не получал при этом выраженного анафилактического шока. Животные погибали при явлениях кахексии. На вскрытии отмечалась общая атрофия многих органов. Эти попытки представляют собой по существу прототип более поздних исследований явления, названного «иммунологическим параличом» (Felton, 1942). Этот паралич заключается, как известно, в том, что при введении мышам больших количеств капсульного полисахарида пневмококка животное лишается способности вырабатывать антитела и приобретать иммунитет к пневмококку. Возможный механизм последнего состоит в том, что антиген связывает антитела в клетке в момент их образования и парализует возможность их участия в борьбе организма с новыми порциями антигена, поступающими из среды. Иммунологический паралич, вызываемый воздействием антигена на организм плода или животного в очень раннем возрасте, возникает от значительно меньших количеств применяемого антигена. Это явление объясняют как процесс своеобразного освоения молекул антигена тканями растущего плода или молодого животного. При этом утрачивается возможность выработки антител к новым порциям антигена, поступающим впоследствии, так как антиген перестает быть для организма «чужеродным» (Burnet, Fenner, 1949).

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СЕНСIBILИЗАЦИИ

Вопрос о длительности периода активной сенсibilизации (анафилактивации) и минимальных сроках наступления этого состояния изучался уже в самых ранних работах по анафилаксии.

А. М. Безредка (1908) показал, что уже на 7—8-й день после подкожной или внутримозговой сенсibilизации морских свинок введение 0,25 мл антигена (лошадиной сыворотки) в ткань мозга или под твердую мозговую оболочку вызывает развитие общего анафилактического шока. Thomsen (1917) судит о сенсibilизации на основании величины разрешающей дозы, вызывающей у животного смерть. Минимальная смертельная разрешающая доза для морских свинок массой 350 г, сенсibilизированных подкожно 0,004 мл лошадиной сыворотки, оказалась 0,02 мл сыворотки на 25-й день сенсibilизации. Начальным периодом сенсibilизации морских свинок Thomsen считал 12-й день, когда разрешающая доза сыворотки составляла 0,035 мл. Минимальным временем наступления сенсibilизации при сывороточной аллергии является 5—6-й день. Следует заметить, что эти данные получены при таком грубом и тяжелом патологическом состоянии у животного, как анафилактический шок. Если использовать для суждения об изменении состояния жизнедеятельности тканей при сенсibilизации более тонкие методы, то возникновение этого состояния после введения аллергена в организм животного следует считать значительно более ранним. Так, например, при наблюдении за условнорефлекторной деятельностью (Х. М. Марков, 1960; О. Д. Гаске, 1961), изучении электроэнцефалограмм (М. И. Рафики, 1964; В. И. Киселева, 1960, 1961, и др.) или изменений тканевого дыхания (А. Д. Адо, 1944, и др.) влияние аллергена удавалось обнаружить уже через несколько часов или даже несколько минут после его введения.

Продолжительность состояния сенсибилизации для белковых антигенов зависит от вида животного и отчасти от дозы и путей введения антигена. У собак, по наблюдениям Biedl, Kraus, состояние сенсибилизации может продолжаться до 3 лет. Сохранение состояния сенсибилизации у собак в течение года и более удавалось наблюдать и автору книги. Об этом сообщают также авторы, исследовавшие влияние анафилаксии на высшую нервную деятельность (Х. М. Марков, 1960; О. Д. Гаске, 1961). У морских свинок Roseñau и Anderson наблюдали длительность сенсибилизации до 900 дней и больше. Однако в наиболее яркой форме состояние сенсибилизации у свинок сохраняется в течение 2—3 мес. Состояние сенсибилизации у кроликов продолжается в течение нескольких месяцев; по данным Vallery-Radot (1934) — 72 дня, И. М. Кудиенко (1939) — 8—9 мес. У человека, по данным Pirquet и Schick, а также по многочисленным современным данным, состояние сенсибилизации как к сывороточным, так и к другим аллергенам может сохраняться многие годы.

СПОСОБЫ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

В ряде работ исследовался вопрос о значении места или пути введения антигена для состояния сенсибилизации. Еще в первых работах по анафилаксии (Arthus, Otto, Г. П. Сахаров, и др.) сравнивались различные пути введения антигена для получения анафилактического шока или феномена Артюса. А. М. Безредка сравнивал эффективность подкожного и субдурального пути введения лошадиной сыворотки морским свинкам с целью сенсибилизации и указывал на значительно большую эффективность подкожного способа введения. Этот способ является до настоящего времени общепринятым при воспроизведении в эксперименте активной сенсибилизации животных.

В дальнейшем было описано много других способов и путей введения антигена при активной сенсибилизации. Н. Н. Сиротинин (1934) указывает следующие способы активной сенсибилизации: 1) подкожный, 2) внутрибрюшинный, 3) внутривенный, 4) внутрисердечный, 5) субдуральный, 6) в спинномозговой канал, 7) внутрикожный или накожный, 8) роговичный или внутриглазной, 9) вагинальный, 10) ингаляционный, 11) энтеральный — через рот или через прямую кишку. Н. Н. Сиротинин указывает на то, что первые 5 способов дают в общем одинаковые результаты. Внутрибрюшинный способ применяют при введении больших доз антигена, например, для сенсибилизации мышей и крыс. К остальным методам прибегают лишь в специальных целях.

А. Д. Адо и А. В. Голяев сенсибилизировали животных, вводя антиген в различные внутренние органы: печень — желудок, почку, кишечник. Оказалось, что сенсибилизация в наибольшей степени развивается в том органе, в который был введен антиген.

Winter (1955) исследовал активность сенсибилизации морских свинок в зависимости от трех путей введения им лошадиной сыворотки: внутрибрюшинного, в яремную вену с расчетом попадания антигена в основном в легкие и в верхнюю мезентериальную вену с расчетом попадания главной массы антигена в печень. Состояние анафилаксии оценивали на основании получения общего анафилактического шока, а также в реакции изолированной матки по Dale (табл. 42). Из этих данных можно усмотреть интересную закономерность, близкую к явлениям иммунологического паралича, на которую не обратил внимания автор исследования. Наибольший процент рефрактерных к анафилактическому шоку животных обнаружился при сенсибилизации через яремную вену, т. е. при попадании

Т а б л и ц а 42

Активность сенсibilизации в зависимости от пути введения лошадиной сыворотки

Общее число морских свинок	Путь сенсibilизации	Анафилактический шок					
		сильный	%	слабый	%	отсутствует	%
205	Внутрибрюшинно	137	66,8	42	20,4	26	12,6
135	В яремную вену	37	27,4	30	22,2	68	50,3
114	В кишечную вену	41	35,9	36	51,5	37	32,4

Опыты на изолированной матке

Общее число морских свинок	Путь сенсibilизации	Анафилактическая контрактура матки	Анафилактической контрактуры матки нет
42	Внутрибрюшинный	28	14
30	В яремную вену	18	12
36	В кишечную вену	10	26

основного количества антигена в легкие. Известно, что легкие — один из наиболее поражаемых органов при общем анафилактическом шоке. При насыщении этого органа антигеном в самом начале сенсibilизации состояние повышенной чувствительности во многих случаях ослаблено или вовсе не развивается. При введении антигена в кишечную вену он первоначально насыщает органы брюшной полости, в том числе матку, и ослабляет развитие в ней сенсibilизации.

Вопрос о возможности сенсibilизации через кишечник был поставлен уже в самом начале изучения явления анафилаксии. Rosenau и Anderson (1908, 1909) и многие другие наблюдали развитие сенсibilизации у морских свинок, получавших с пищей лошадиную сыворотку. Было установлено, что эта сенсibilизация вызывает более слабую анафилаксию, чем сенсibilизация помимо кишечника. А. М. Безредка и С. А. Макарова нашли, что сенсibilизация через кишечник значительно облегчается при повреждении его эпителия желчью. Последняя вызывала десквамацию кишечного эпителия и увеличивала проницаемость кишечника для белка.

Известно, что проницаемость кишечной стенки у детей значительно выше, чем у взрослых. Этим объясняется часто наблюдаемая повышенная чувствительность детей к яичному белку, к белкам молока и др. Подобная сенсibilизация в сочетании с наследственно-конституциональной склонностью к аллергическим реакциям вызывает у детей разнообразные проявления аллергии в виде почесухи, детской экземы, поносов и прочих расстройств аллергического типа.

Сенсibilизация через кишечник возможна и во взрослом организме. Аллергенами в этом случае могут быть самые разнообразные пищевые вещества, прежде всего белкового характера (конина, говядина, телятина и другие мясные продукты).

П А С С И В Н А Я С Е Н С И Б И Л И З А Ц И Я

Уже в самых первых работах по анафилаксии были использованы приемы пассивной сенсibilизации от одного животного к другому (Г. П. Сахаров, 1905; Besredka, Steinhart, 1907, и др.). Сущность метода пассивной анафилаксии, как и пассивного иммунитета, заключа-

ется в передаче состояния сенсибилизации животному через антитела, находящиеся в сыворотке крови или других жидкостях (экссудат, моча и др.) сенсибилизированного организма.

Пассивная анафилаксия лучше всего воспроизводится у морских свинок. У них удается как гомологическая (от свинки к свинке), так и гетерологическая (например, сенсибилизация морской свинки сывороткой сенсибилизированного кролика) пассивная сенсибилизация. Последний вид сенсибилизации особенно удобен, так как кролик хорошо вырабатывает антитела, а свинка является весьма чувствительным к анафилаксии животным. Морскую свинку используют также для изучения состояния аллергии у человека, сенсибилизируя ее пассивной сывороткой больного с предполагаемым аллергическим заболеванием.

Количество сыворотки, вводимой морской свинке при пассивной сенсибилизации, значительно превышает таковое при активной. Необходимо вводить несколько миллилитров сыворотки. Сыворотку обычно вводят внутривенно или внутривенно, хотя возможно внутримышечное и подкожное введение сыворотки.

У человека пассивная сенсибилизация воспроизводится лишь в форме местной сенсибилизации. Наибольшее распространение у людей получили метод пассивной сенсибилизации по Прауснитцу — Кюстнеру и его модификации. Сущность этого метода заключается в том, что 0,1—0,3 мл сыворотки больного аллергическим заболеванием вводят внутрикожно здоровому человеку, а через сутки в это же место вводят тот аллерген, к которому предполагается повышенная чувствительность у исследуемого больного. В месте введения аллергена и сыворотки на коже здорового человека развивается аллергическая воспалительная реакция. Если же введенный аллерген не соответствует сыворотке, примененной для пассивной сенсибилизации, аллергической реакции на коже не возникает.

Vallery-Radot (1932) указывает на следующие условия воспроизведения пассивной передачи аллергического состояния от человека к человеку: 1) сыворотка для сенсибилизации может браться у больного, например у астматика, как во время приступа, так и вне его; 2) реакцию можно ставить как со свежей сывороткой, так и с сывороткой, простоявшей 24 ч после взятия. Стояние сыворотки более суток при комнатной температуре или нагревание ее до 56° С в течение получаса уменьшает сенсибилизирующие свойства сыворотки; 3) антиген должен быть обязательно белковым веществом; 4) для постановки реакции лучше всего использовать внутреннюю поверхность предплечья; 5) время между сенсибилизирующей инъекцией сыворотки и разрешающей инъекцией антигена должно быть не менее 45 мин и не более 48 ч.

Известны модификации реакции Прауснитца — Кюстнера. Так, в одно место кожи, например на предплечье одной руки, вводят сыворотку для сенсибилизации, а в другое, далеко отстоящее, место кожи, на симметричной стороне предплечья другой руки, вводят разрешающую дозу аллергена. По другой модификации данной реакции сенсибилизирующую дозу сыворотки вводят внутрикожно, а разрешающую дозу — внутримышечно. Аллергическая реакция развивается в месте внутрикожного сенсибилизирующего введения сыворотки.

В дальнейшем явления пассивной сенсибилизации и анафилаксии изучали более подробно с помощью количественных методов оценки пассивной сенсибилизации. В качестве аллергена использовали полисахариды капсулы пневмококка, кристаллический яичный альбумин, бычий глобулин и другие очищенные глобулины. Kabat и Landow (1942) подробно изучили взаимоотношение между количеством сенсибилизирующих

свинку антители (в миллиграммах азота антители) и величиной разрешающей дозы антигена. Результаты их опытов представлены в табл. 43. Свинок сенсibilизировали 0,06 мг антители (по азоту) кроличьей сыворотки против яичного альбумина.

Т а б л и ц а 43

Влияние разрешающей дозы антигена на анафилаксию

Разрешающая доза антигена, мг	Число морских свинок	Результат			
		смерть	тяжелая реакция	легкая реакция	отсутствие реакции
1	8	8			
0,1	5	3	2		
0,01	5	0	2	3	
0,001	5	0	0	4	1

Ряд важных факторов по вопросу о механизме сенсibilизации получили Halpern с соавт. (1961). Показано, что время, необходимое для получения пассивной сенсibilизации изолированного гладкомышечного органа (отрезок кишки морской свинки) одной и той же интенсивности (измеренной по высоте анафилактической контрактуры), прямо пропорционально концентрации антители в среде, омывающей данный орган. Это соотношение выражается как $C=f(t)$, где C — концентрация антители в среде и t — время инкубации органа в среде, содержащей антители.

Важным условием, способствующим пассивной сенсibilизации, является присутствие электролитов в среде. Электролиты способствуют ионизации антители и поляризации поверхности клеток сенсibilизируемого органа. Эти процессы облегчают в свою очередь фиксацию антители на клетках органа. Влияние электролитов на пассивную сенсibilизацию не зависит от их химических свойств и определяется только концентрацией (ионизацией), вызываемой электролитом в среде. В среде, лишенной электролитов (изотонический раствор глюкозы), пассивная сенсibilизация происходит значительно медленнее и менее интенсивно. Невольно напрашивается аналогия этих результатов (Halpern) со старыми опытами И. Г. Савченко (1902), показавшего отсутствие процесса фагоцитоза в среде, лишенной электролитов.

Весьма интересно в практическом отношении наблюдение Halpern, что γ -глобулин человека, морской свинки или кролика подавляет пассивную сенсibilизацию изолированной кишки морской свинки; α - и β -глобулин, а также альбумин сыворотки крови указанных животных этим действием не обладают. Неактивен также γ -глобулин лошади. Эти наблюдения позволяют понять хорошо известный со времени Фридбергера факт, что длительное отмывание изолированного органа от крови (и γ -глобулинов) значительно усиливает эффективность его пассивной сенсibilизации.

ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ И ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Существуют два представления о механизме десенсibilизации. По мнению Nicolle (1907), Danielopolu (1945) и др., антители в сенсibilизированном организме, участвующие в механизме анафилактического шока, качественно отличаются от антители, определяющих ус-

тойчивость организма к антигену в состоянии десенсибилизации. Открытие блокирующих аптител у больных поллинозами подтверждает этот взгляд. Согласно другой точке зрения (Weil, 1913; Vallery-Radot, 1937, и др.), состоящие сенсбилизации отличается от десенсибилизации только количественно разным содержанием одних и тех же аптител в крови.

Тяжелый шок у кролика сопровождается заметным уменьшением аптител в крови. Однако у морских свинок, пассивно сенсбилизированных кроличьей аптилопадиной сывороткой, повторное введение данной сыворотки через 24 ч (за 20 мин до разрешающей инъекции) вызывало значительное усиление сенсбилизации животных по сравнению с контролем.

Анафилактический шок может быть вызван у кролика лишь в том случае, если титр преципитинов достигает 1:400 и выше; если же титр ниже 1:100, анафилаксия не развивается. Это показывает, что избыток аптител не предохраняет животное от анафилаксии. Количественные взаимоотношения между содержанием аптител и выраженностью анафилаксии были изучены Kabat и Landow (1942), Kabat и Boldt (1944). Они применяли пассивную сенсбилизацию и получали смертельный анафилактический шок у морских свинок только при условии избытка антигена по отношению к аптителу в крови животного. Процент смертельных шоков при постоянной шоковой дозе антигена увеличивается с увеличением количества аптител, вводимых при пассивной сенсбилизации. Однако если шоковая доза антигена маленькая, увеличение количества вводимых аптител вызывает у морской свинки десенсибилизацию.

Beserga и Bergamini (1953) исследовали зависимость состояния сенсбилизации и десенсибилизации от количества аптител в крови морских свинок, сенсбилизированных яичным альбумином, одним или в смеси с полным адьювантом Фрейнда. Авторы не отметили количественной зависимости между содержанием в крови преципитинов и состоянием сенсбилизации или десенсибилизации морских свинок. Они наблюдали, что в сыворотке крови животных, получивших большие, по сублетальные шоковые дозы, после разрешающей инъекции заметно падало содержание аптител. Десенсибилизация большими (сублетальными) дозами антигена вызывала падение уровня аптител в крови морских свинок, так же, как это наблюдал Vallery-Radot у кроликов.

Содержание аптител в крови, по мнению Beserga и Bergamini, не является существенным фактором десенсибилизации, а также и сенсбилизации, так как шоковая доза должна всегда находиться в области избытка антигена.

Приведенные данные являются основой принятого в настоящее время положения о необходимости применять для десенсибилизации морских свинок большие (30—40-кратные сенсбилизующим) десенсибилизирующие дозы антигена.

У кроликов не удается воспроизвести явлений десенсибилизации столь закономерно, как у морских свинок. А. М. Безредка (1936, 1938) сообщал, что с помощью предложенного им метода антианафилактической вакцинации дробными дозами можно десенсибилизировать кролика по отношению к феномену Артюса. Его данные не получили, однако, полного подтверждения в проверочных исследованиях Maturi (1939) ни по отношению к феномену Артюса, ни по отношению к общему анафилактическому шоку.

По данным Knoch, Moss и Brown (1910), внутривенные или внутривнутрибрюшинные инъекции сыворотки не предотвращают развития воспаления при подкожном введении ее сенсбилизированному кролику. Впоследствии Amberg и Knoch (1912) сообщали о возможности уменьшения при-

знаков аллергического воспаления после предварительной десенсибилизации животного внутривенной инъекцией специфического антигена (сыворотки). Была воспроизведена десенсибилизация по отношению к яичному белку, к кристаллическому альбумину (Orie, 1924, и др.). По данным Orie, десенсибилизации к лошадиной сыворотке не возникало. Gratia и Linz (1933) изучали этот вопрос и нашли, что наличие у животного одной реакции Артюса не десенсибилизирует его к появлению новой. Эти же авторы изучали взаимоотношение феномена Артюса с анафилактическим шоком. Они нашли, что развитие аллергического воспаления в форме феномена Артюса препятствует появлению шока у кроликов. Лишь в отдельных случаях у животных происходило падение артериального давления, т. е. десенсибилизация была частичной.

Развитие феномена Артюса у активно иммунизированных животных полностью коррелирует с количеством преципитинов в крови.

Десенсибилизацию у кроликов подробно изучали Vallery-Radot и соавт. Они проверяли десенсибилизирующее действие антигена (лошадиной сыворотки) на различных сроках сенсибилизации. По данным авторов, сенсибилизация у кроликов устанавливается на 7—11-й день при подкожном и внутривенном способах введения сыворотки. Разрешающая инъекция антигена на этих сроках, а также позднее (на 21-й день и позже) вызывала только кратковременное угнетение чувствительности кроликов к последующим разрешающим введениям лошадиной сыворотки. Время угнетения чувствительности колебалось в различных опытах от 12 до 48 ч. Десенсибилизацию производили как подкожно, так и внутривенно.

Vallery-Radot считает, что в данных опытах не было настоящей десенсибилизации, а имело место лишь кратковременное угнетение чувствительности животного к последующему воздействию антигена. Восстановление состояния сенсибилизации через 48 ч после разрешающей инъекции авторы также не рассматривают как ресенсибилизацию. Они полагают, что за это время организм просто оправляется от вторичных изменений, вызванных анафилактическим шоком в центральной нервной системе и в других органах и тканях на фоне сохраненной аллергической реактивности (сенсибилизации) животного к аллергену. При применении очень малых доз сыворотки, не вызывающих анафилактического шока при разрешающей инъекции, не было и временного угнетения чувствительности кролика к последующим разрешающим введениям аллергена. Отсутствие явлений истинной десенсибилизации у кролика позволяет, таким образом, воспроизводить у этих животных анафилактический шок повторно и многократно, применяя разрешающие введения аллергена с интервалом между введениями в 4—5 дней. В конце концов после многократных введений чужеродной сыворотки реактивность животного к аллергену все же понижается. Однако в этом случае наблюдаются уже значительное накопление антигенов (преципитинов) в крови, а также кумуляция первичного токсического действия чужеродного белка на организм кролика, приводящая к резкому истощению организма животного и падению его реактивности.

Swineford (1957) показал, что состояние десенсибилизации кролика к феномену Артюса можно поддерживать в течение 10—15 дней применением массивных доз сывороточного антигена. Интенсивность реакции Артюса зависит от титра преципитинов в крови и изменяется параллельно с ним. Введением больших доз антигена можно вызвать состояние десенсибилизации, сменяющееся вскоре вновь состоянием сенсибилизации к белковому антигену. Ежедневное в течение месяца насыщение антигеном организма кролика поддерживает состояние сенсибилизации, продолжаю-

щееся длительное время после прекращения введений антигена. Это состояние авторы склонны рассматривать как своеобразное «иммунологическое истощение» организма животного, граничащее с состоянием «иммунологического паралича» (Felton et al., 1955) или «иммунологической ареактивности» (Dixon, Mauger, 1955). Последнее явление Hanan и Oyama (1954) наблюдали у новорожденных кроликов при введении им малых доз антигена. Антител не образовывалось, так как молодые животные воспринимали яичный или бычий альбумин как изобелок. Иммунологическую ареактивность у взрослых и молодых кроликов от больших доз антигена наблюдали Dixon и Mauger (1955). Они применяли в качестве антигена плазму человека и бычий сывороточный альбумин. Феномен иммунологической гиперреактивности наблюдался у молодых кроликов и продолжался у них до тех пор, пока антиген еще находился в организме, обычно до 3—4 мес. С аналогичными явлениями встречались также Johnson, Watson, Gromartie (1955), которые вызывали угнетение выработки антител у кролика, насыщая его организм большими дозами антигена.

В современной практической аллергологии широко применяются различные методы специфической десенсибилизации или гипосенсибилизации для лечения больных аллергическими заболеваниями, у которых выявлена повышенная чувствительность к одному или нескольким аллергенам. Терапевтический эффект этого метода основан на иммунологическом механизме выработки блокирующих антител.

Специфическую гипосенсибилизацию проводят у больных бронхиальной астмой, поллинозом, экземой, вазомоторным ринитом и другими аллергическими заболеваниями только после тщательного аллергологического обследования, которое выявляет один или несколько аллергенов, обуславливающих возникновение и течение болезни.

Специфическая гипосенсибилизация показана в тех случаях, когда:

- 1) аллерген невозможно удалить от сенсibilизированного больного (например, домашняя пыль, пыльца растений);
- 2) аллерген представляет собой лекарственное средство, жизненно необходимое для больного (например, инсулин при сахарном диабете);
- 3) удаление аллергена у больного означало бы смену его профессии (например, мука у пекарей, шерсть животных у зоотехников и т. д.).

Противопоказаниями к проведению специфической десенсибилизации являются:

- 1) туберкулез легких и других органов в активной форме;
- 2) беременность;
- 3) декомпенсированный кардиокоронаросклероз;
- 4) декомпенсированные ревматические пороки сердца;
- 5) тиреотоксикоз;
- 6) декомпенсированные заболевания печени и почек;
- 7) психические заболевания;
- 8) легочно-сердечная недостаточность II—III степени, выраженная эмфизема легких, бронхоэктазии при бронхиальной астме;
- 9) заболевания кровеносной системы;
- 10) ревматизм в активной форме;
- 11) септические заболевания;
- 12) острые инфекционные болезни;
- 13) декомпенсированный сахарный диабет (за исключением специфической десенсибилизации к инсулину);
- 14) обострение в очагах хронической инфекции (тонзиллиты, аднекситы и т. д.).

Специфическую гипосенсибилизацию по усмотрению лечащего врача можно сочетать с методами неспецифической десенсибилизирующей терапии (антигистаминные препараты, глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников и др.).

Специфическую гипосенсибилизацию чаще всего проводят подкожными инъекциями аллергена в возрастающих дозах.

Некоторые аллергологи предпочитают внутрикожный метод введения экстрактов аллергенов. Реже применяется ингаляционное лечение. Введение аллергенов *per os* показано при некоторых видах пищевой аллергии. Инъекции обычно делают в области нижней трети плеча. Начальную дозу аллергена определяют путем алергометрического титрования на коже, при котором внутрикожно на внутренней стороне предплечья вводят по 0,01—0,02 мл следующих концентраций аллергена: 1 : 1 000 000; 1 : 100 000; 1 : 10 000; 1 : 1000; 1 : 100 на расстоянии 5 см друг от друга. Алергометрическое титрование всегда следует начинать с малых концентраций — 1 : 1 000 000 и т. д. Специфическую гипосенсибилизацию начинают с введения 0,1 мл той концентрации аллергена, которая первой дала слабо положительную реакцию на коже (+).

Существует много схем специфической гипосенсибилизации, но лечение всегда должно быть хорошо продуманным в каждом случае с учетом реакции больного на введение аллергена и возможных осложнений в процессе лечения.

В целях сокращения числа инъекций аллергена применяют методы гипосенсибилизации с депонирующими веществами. В качестве депонирующих веществ используют различные минеральные масла в сочетании с эмульгирующими агентами. Например, Brown (1959) применял смесь, составленную из 35 частей эмульгирующего агента — маннита моноолеата (арлацел А) и 65 частей минерального масла (дракеол 6 VR). Гипосенсибилизация заключается в однократном внутримышечном введении 0,25 мл эмульгирующего агента в сочетании с равным количеством основного водного экстракта из пыльцы. Содержание белка в экстракте пыльцы на одно введение должно составлять от 500 до 2500 белковых единиц (PNU). Количество белковых единиц вводимого аллергена варьирует в зависимости от его активности и реактивности каждого отдельного десенсибилизируемого больного.

С целью депонирования пыльцевых аллергенов применяют осаждение экстрактов пыльцы танином, мочевиной, алюмокалиевыми квасцами. Разработаны схемы гипосенсибилизации пыльцевыми аллергенами, осажденными квасцами. Первый цикл состоит из 6 инъекций, в которых содержание аллергена в белковых единицах возрастает от 500 до 15 000. В течение года производят еще две инъекции аллергена по 50 000 белковых единиц (Liska, 1964).

В последние годы за границей получил распространение метод гипосенсибилизации с помощью аллергена с депонирующим агентом под названием «Алпирал». Препарат представляет собой осажденный квасцами пиридиновый экстракт аллергенов пыльцы растений, домашней пыли, грибов и различных эциаллергенов. Аллергены экстрагируются из водного экстракта пиридином в отношении 1 : 1. Из полученного экстракта их осаждают калий-алюминиевым сульфатом. В дальнейшем они растворяются и вновь осаждаются гидроокисью алюминия. Осадок много раз промывают стерильным физиологическим раствором. Активные аллергены остаются связанными с квасцами в осадке. Надосадочная жидкость неактивна. В окончательном продукте «Алпирал» содержится 100 000 PNU. Препарат содержит не более 25 мкг пиридина и не более 0,962 мкг алю-

Таблица 44

Характеристика водных и пиридиновых экстрактов аллергенов пыльцы трав

Показатель	Водные экстракты аллергенов пыльцы	Водные экстракты аллергенов пыльцы, осажденные квасцами	Пиридиновые экстракты, осажденные квасцами
Внутрикожный тест у чувствительных людей	Положительный	Положительный	Отрицательный
Процент белкового азота в общем азоте	~ 50%	~ 40%	~ 98%
Небелковый азот (не осажденный фосфорно-вольфрамовой кислотой)	~ 50% от общего азота	~ 60%	~ 2,7%
Местные и конституциональные реакции	3—10%	3—10%	Менее 3% и менее интенсивные
Появление конституциональных реакций	Немедленно или через 20 мин после введения	Немедленно или через 30 мин	Через 30 мин до 4 ч после введения
Высшая доза	Строго ограничена, особенно у чувствительных субъектов	То же	Во много раз больше, чем для водных экстрактов
Количество введений до достижения высшей дозы	20—30	20—30	8

миция в 1 мл. Некоторые данные о свойствах водных экстрактов аллергена и аллергенов, осажденных квасцами из водных или пиридиновых экстрактов, представлены в табл. 44.

Как видно из табл. 44, преимущество пиридинового метода экстракции аллергенов заключается в том, что препарат (алпирал) позволяет достигать гипосенсибилизирующего эффекта при значительно меньшем числе введений аллергена больному. Высшей дозой алпирала у пациентов средней чувствительности является 10 000 PNU, у более чувствительных — 4000 PNU и у очень чувствительных — 2400 PNU. Все эти дозы выше, чем при проведении гипосенсибилизации водными экстрактами или экстрактами, приготовленными по методу Кока. Что касается осложнений, то они не отличаются существенно от таковых при лечении водными или водно-солевыми экстрактами аллергенов. Метод гипосенсибилизирующей терапии аллергенами с депонирующими веществами, несомненно, является перспективным и требует дальнейшей разработки.

В НИИАЛ АМН СССР применяются методы специфической гипосенсибилизации, основанной на постепенном увеличении дозы аллергена через различные интервалы времени (табл. 45).

В случае наличия у больного повышенной чувствительности к нескольким аллергенам или к группе аллергенов одного порядка (пыльцевых, эпидермальных) гипосенсибилизацию проводят смесью этих аллергенов. Следует, однако, помнить, что во многих случаях аллергены одной и той же группы имеют общие антигены. Это имеет место у аллергенов пыльцы злаковых трав, эпидермальных аллергенов и др. В этом случае бывает достаточно проводить гипосенсибилизирующую терапию одним из группы аллергенов, к которым у больного повышена чувствительность (например, аллергеном из тимopheевки при наличии повышенной чувствительности и к пыльце злаковых трав других видов).

Очень часто у больных аллергия к домашней пыли сочетается с аллергией к перу (из подушек).

Таблица 45

Примерная схема специфической гипосенсибилизации при пылевой аллергии (по данным НИИЛ АМН СССР, аллергологический кабинет)

Разведение аллергена	Доза, мл	Примечание
1:100 000	0,1	Специфическую гипосенсибилизацию лучше начинать сразу после обращения больного к врачу. Ее проводит врач, имеющий специальную подготовку по аллергологии. Первые инъекции— 1:100 000, 1:10 000, 1:1000 — делают ежедневно или через день; последующие инъекции—1:100 и т. д.—делают с интервалами 5—7 дней. Дозу аллергена 0,9—1 мл в разведении 1:10 повторяют с интервалом 5—7 дней до достижения клинического эффекта. При аллергии к домашней пыли специфическую гипосенсибилизацию проводят круглогодично
	0,2	
	0,4	
	0,8	
1:10 000	0,1	
	0,2	
	0,4	
	0,8	
1:1 000	0,1	
	0,2	
	0,4	
	0,8	
	1,0	
1:100	0,1	
	0,2	
	0,3	
	0,4	
	0,5	
	0,6	
	0,7	
	0,8	
	0,9	
	1,0	
1:10	0,1	
	0,2	
	0,3	
	0,4	
	0,5	
	0,6	
	0,7	
	0,8	
	0,9	
	1,0	

Таким больным специфическую десенсибилизацию следует проводить смешанным аллергеном (равные объемы того и другого аллергена) по той же схеме.

При эпидермальной аллергии примерная схема специфической гипосенсибилизации та же, однако часто лечение приходится начинать с введения меньших концентраций аллергена (1:1 000 000), так как титры внутрикожных проб у этих больных выше, чем у больных пылевой аллергией. Очень часто у таких больных имеется повышенная чувствительность к нескольким эпидермальным аллергенам (например, к шерсти кошки, собаки, кролика и др.). Этим больным специфическую гипосенсибилизацию проводят смешанными эпидермальными аллергенами (равные объемы различных эпидермальных аллергенов). Специфическую гипосенсибилизацию при эпидермальной аллергии можно проводить круглый год. При поллинозах проводят предсезонную специфическую гипосенсибилизацию (табл. 46). Лечение рекомендуется начинать в октябре — ноябре и заканчивать за 1—2 нед до начала цветения соответствующих растений (не следует начинать лечение позднее чем за 2 мес до начала цветения).

У больных поллинозом очень часто имеется повышенная чувствительность к ряду пыльцевых аллергенов. Специфическую гипосенсибилизацию таким больным следует проводить смешанными пыльцевыми аллергенами,

Таблица 46

Примерная схема предсезонной специфической гипосенсибилизации при поллинозах (по данным НИИАЛ АМН СССР, аллергологический кабинет)

Разведение аллергена	Доза, мл	Примечание
1 : 100 000	0,1	Специфическую гипосенсибилизацию лучше начинать сразу после обращения больного к врачу. Первые инъекции — 1 : 100 000, 1 : 10 000, 1 : 1000 — делают ежедневно или через день; последующие инъекции — 1 : 100 и т. д. — делают с интервалом 5—7 дней. Если больной хорошо переносит инъекции аллергена и врач имеет некоторый опыт специфической гипосенсибилизации поллинозов, можно после 1 мл разведения 1 : 10 делать инъекции неразведенным аллергеном (для диагностики и лечения) в той же последовательности, что и при концентрации 1 : 10. Инъекции аллергена следует прекратить за 1—2 нед до начала цветения соответствующих растений
	0,2	
	0,4	
	0,8	
1 : 10 000	0,1	
	0,2	
	0,4	
	0,8	
1 : 1000	0,1	
	0,2	
	0,4	
	0,8	
1 : 100	0,1	
	0,2	
	0,3	
	0,4	
	0,5	
	0,6	
	0,7	
	0,8	
	0,9	
	1,0	
1 : 10	0,1	
	0,2	
	0,3	
	0,4	
	0,5	
	0,6	
	0,7	
	0,8	
	0,9	
	1,0	

приготовленными индивидуально для каждого больного поллинозом соответственно результатам специфической диагностики.

После каждой инъекции аллергена врач наблюдает за больным 45 мин, в течение которых отмечает реакцию кожи на месте введения аллергена и самочувствие больного; все эти данные он фиксирует в листе специфической гипосенсибилизации больного.

В процессе специфической гипосенсибилизации может наблюдаться обострение болезни — тогда доза аллергена должна быть уменьшена, интервалы между инъекциями удлинены, а больному назначены антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, пипольфен и др.).

При очень быстром нарастании доз аллергена, недооценке реакций больного на предыдущие инъекции, попадании аллергена непосредственно в кровеносный сосуд может возникнуть тяжелая общая аллергическая реакция: зуд и гиперемия век, слезотечение, чихание, зуд в носу с обильным прозрачным отделяемым из носа и чиханием, приступ удушья со свистящим дыханием, высыпанием крапивницы по всему телу, отек

лица, боли в животе, падение артериального давления и даже шок. В таких случаях больным необходимо оказать срочную помощь.

В НИАЛ АМН СССР лечение больных аллергией по методу специфической гипосенсибилизации теми видами аллергенов, к которым обнаруживается специфическая повышенная чувствительность, применяется очень широко и дает весьма эффективный результат. Так, например, при лечении различных поллинозов аллергенами из пыльцы злаковых трав или деревьев мы получали отличные и хорошие результаты в 82% случаев. Все клинические признаки заболевания (ринит, крапивница, отек Квинке, приступы удушья и др.) полностью исчезали, у больных восстанавливалась трудоспособность, и они становились практически здоровыми. Недостатком метода специфической гипосенсибилизации является то, что через различные промежутки времени, зависящие от индивидуальной предрасположенности больных, повторные контакты с аллергеном могут вызвать рецидивы заболевания и необходимость повторного курса гипосенсибилизации. Однако облегчение состояния даже на период до года является весьма эффективным. Это по существу оправдывает применение метода специфической гипосенсибилизации у всех больных, не имеющих по то специальным противопоказаний.

Хорошие результаты получены в НИАЛ АМН СССР и при применении этого метода у больных с аллергией к домашней пыли. У многих больных бронхиальной астмой и другими проявлениями аллергии к пыли мы наблюдали полное восстановление трудоспособности и исчезновение клинических признаков заболевания. Эффективную специфическую гипосенсибилизацию можно наблюдать у больных, имеющих повышенную чувствительность и к другим группам аллергенов, как, например, к аллергенам из различных насекомых, из шерсти животных, перьев птиц, к грибковым аллергенам и др.

В НИАЛ АМН СССР начиная с 1971 г. изучаются принципы производства аллергенов с пролонгированным действием, предназначенных для специфической гипосенсибилизации больных поллинозом и пылевой бронхиальной астмой (А. Д. Адо и др., 1975). В результате разработки этих принципов С. М. Титовой получен препарат, названный ею «цинтавал», исходя из его составных частей: цинк, тапич, алюминий. Производство цинтавала включало следующие этапы: а) сырье — экстракт, полученный экстрагированием жидкостью Кока необработанной эфиром пыльцы (3 трав — для изготовления цинтавала ПТ-3, 7 трав — для цинтавала ПТ-7, 3 деревьев — для цинтавала ПД-3, 4 деревьев — для цинтавала ПД-4) и обработанной эфиром домашней пыли (для цинтавала ДП); б) осаждение белков хлоридом цинка (0,1 г на 100 мл экстракта), тапичом (1 г на 100 мл); в) получение осадка и его ресуспендирование в физиологическом растворе с 0,25% фенолом; г) формализация (до 0,5% раствора формалина в суспензии); д) освобождение от формалина центрифугированием; е) сорбирование на геле гидрата окиси алюминия. Стандартизация аллергена проводилась в единицах белкового азота. Количество геля гидрата окиси алюминия определялось в пересчете на Al_2O_3 . Стандартный препарат содержал 25 000 PNU и 1 мг/мл Al_2O_3 (для пылевых аллергенов) и 20 000 PNU и 1 мг/мл Al_2O_3 (для домашней пыли). В отличие от других исследователей, мы использовали гель гидрата окиси алюминия, приготовленный содовым методом по К. В. Мачульской (1970), который обладает высокой адсорбционной активностью.

При изучении биологических свойств цинтавалов было показано, что они не вызывают гибели мышей и морских свинок, не оказывают токсического действия на кровь, обладают хорошими сорбционными свойствами

и пролонгированным действием. Препараты оказывают лечебный эффект в 80—100% случаев, из которых отличные и хорошие результаты наблюдаются в 70—90%.

Одним из способов пролонгирования аллергенов является метод местного депонирования *ex tempore*. При этом методе одномоментно (через одну иглу) с жидким аллергеном вводят гель гидрата окиси алюминия. Для инъекций мы использовали 0,1—0,2 мл 0,1% геля гидрата окиси алюминия, приготовленного на изотоническом растворе хлорида натрия с 0,25% фенолом. Аллерген вводили по индивидуальной для каждого больного схеме, с учетом схемы гипосенсибилизации, разработанной в НИИАЛ АМН СССР (см. выше), однако интервалы между инъекциями возрастали до одной недели. Таким образом, число инъекций на курс лечения сокращалось до 15—20. В 1972—1973 гг. при лечении таким способом 48 больных поллинозом положительный эффект получен в 94,7% случаев, а в 1973—1974 гг., при лечении 40 больных, — в 87,5%.

Таким образом, применение цинтапала оказывает хороший лечебный эффект при сокращении количества инъекций на курс в 2 раза.

Соединение антигена (аллергена) с антителом в организме сенсibilизированного животного вызывает ряд изменений обмена веществ в тканях и в жидких тканевых средах. Пока еще недостаточно данных, чтобы нарисовать полную картину этих изменений и определить последовательность отдельных явлений, описанных в многочисленных работах по изучению механизма анафилактики. Мы располагаем пока отдельными гипотезами, в каждой из которых авторы пытаются подчеркнуть в основном значение тех процессов, которые были предметом их изучения. Среди них пользуются большой популярностью гистаминная гипотеза патогенеза анафилактики; гипотеза, подчеркивающая роль нарушений протеолитической активности тканевых и сывороточных протеаз; липолитическая гипотеза и др. Объединить их все вместе в виде законченной теории пока не представляется возможным. Приблизительно картину патохимической стадии можно представить следующим образом. Вследствие реакции аллерген — антитело подавляется активность ингибиторов тканевых и сывороточных протеаз, гистидиндекарбоксилазы, холин-ацетилазы и других ферментных систем. В результате происходит активация тканевых и сывороточных протеаз, гистидиндекарбоксилазы и других ферментов, что вызывает образование и переход из связанного состояния в свободное гистамина и других агентов (серотонин, брадикинин и др.). Inderbitzin (1957) предлагает следующую схему взаимодействия этих процессов (схема 10).

Накопление в крови и тканях продуктов протеолиза и специальных биологически активных веществ (гистамин и др.) вызывает отравление организма и сообщает крови анафилактического животного токсические свойства. Последние известны в учении об анафилактики со времен Friedberger под названием «анафилатоксин».

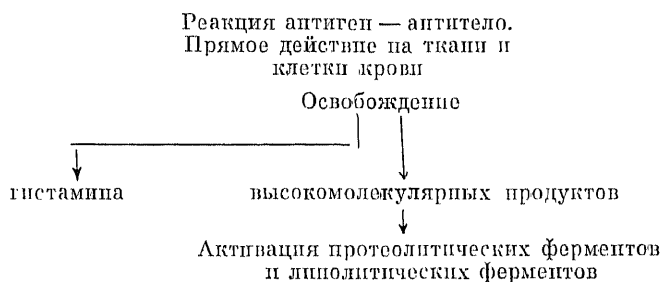
Ниже приводятся более подробные сведения о патохимических нарушениях при анафилактики и других аллергических реакциях немедленного типа.

Исследования различных нарушений обмена веществ при анафилактики и аллергических реакциях развивались в двух взаимосвязанных направлениях. С одной стороны изучали нарушения обмена веществ в тканях и отдельных клетках (лейкоцитах, тромбоцитах, тучных клетках, гладкомышечных клетках и др.), а также субклеточных структурах (гранулах, митохондриях, ядрах, вакуолях и пр.). В свое время это направление определялось как «клеточная теория» механизма анафилактики (А. А. Богомолец, 1922, и др.; Besredka, 1908; Dale, 1913).

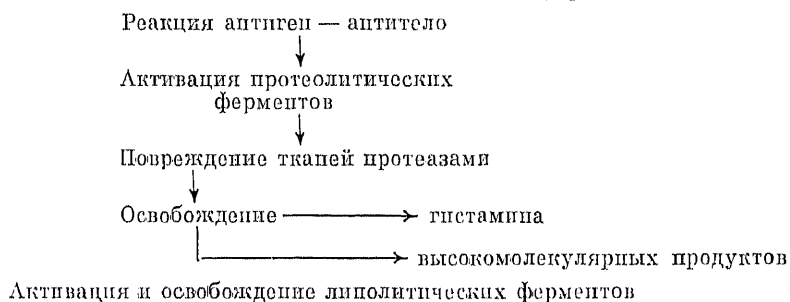
Схема 10

ПАТОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ
(ПО INDERBITZIN, 1957)

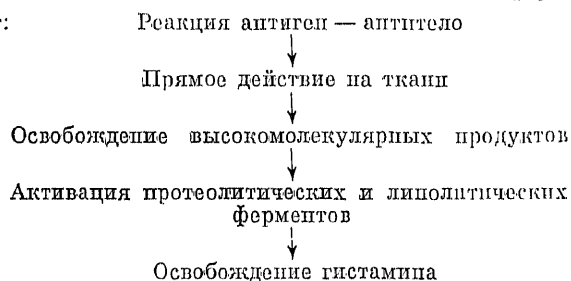
I вариант:



II вариант:



III вариант:



Другим важнейшим направлением изучения механизма анафилаксии являлись работы, авторы которых сущность нарушений при анафилактическом шоке усматривали в изменениях физико-химических и ферментативных свойств белков плазмы крови или продуктов их расщепления, придающих ей токсические свойства. Эта так называемая гуморальная теория механизма анафилаксии, или теория «анафилатоксина», была выдвинута Friedberger (1909) и в различных модификациях продолжает разрабатываться до настоящего времени.

РОЛЬ ВЕЩЕСТВ ТИПА ПЕПТОНОВ. НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ПРИ АНАФИЛАКСИИ

Участие продуктов белкового распада в патогенезе анафилактического шока доказывается при сравнении основных признаков анафилактического шока и шока, вызываемого введением животному пептона. Так называемый пептоновый шок изучался в сопоставлении с анафилактическим шоком у собак еще А. К. Черноцким (1909), Biedl, Kraus (1909), С. Н. Лисовской (1911), В. В. Нефедовым (1913), М. Чер-

норужским (1911). П. И. Философов (1914) изучал сосудорасширяющие свойства пептона и его роль в патогенезе анафилактического шока. На значение пептона в механизме анафилактического шока указывали Mautner и Pick (1929) в связи с изучением роли гладкомышечных элементов печеночных вен в механизме падения артериального давления при анафилактическом шоке. Многочисленными работами русских и иностранных авторов было установлено большое сходство многих признаков анафилактического и пептонного шока (табл. 47).

Т а б л и ц а 47

Данные об анафилактическом и пептонном шоке

Признак	Пептонный шок	Анафилактический шок
Падение артериального давления	А. К. Черноцкий, 1909; Biedl, Kraus, 1909	А. К. Черноцкий, 1909; Biedl, Kraus, 1909
Увеличение проницаемости капилляров	Calvery, 1932	Calvery, 1932
Увеличение скорости тока лимфы	Petersen, Levenson, 1923	Petersen, Levenson, 1923
Сгущение крови и уменьшение объема плазмы	Simonds, 1919	Simonds, 1919
Гиперпротемия в крови и лимфе	Heidengain, 1891	Heidengain, 1891
Лейкопения	А. С. Соловцева, 1915; Widal, 1921	А. С. Соловцева, 1915; Widal, 1921
Тромбоцитопения	Rocha e Silva, 1946	Rocha e Silva, 1941
Гипергепаринемия	Quick, 1936	Jaques, Waters, 1941
Гипергликемия	Zuns, 1924	Zuns, 1924
Гипергистаминемия	Dale, 1929	Code, 1939
Увеличение содержания протеназ и протеаз в крови	Jobling, Petersen, 1915	Jobling, Petersen, 1915

С давних пор пептонный шок стал моделью для изучения многих проявлений анафилактического шока у собак (падение кровяного давления, лейкопения, нарушения свертывания крови и пр.). Пептонный шок широко используют на практических занятиях по патологической физиологии.

Biedl и Kraus (1909) высказали предположение, что при анафилактическом шоке активируется протеолиз и в крови накапливаются продукты распада белков типа пептонов. В дальнейшем было также показано, что введение пептона вызывает освобождение гистамина, который вторично участвует в механизме возникновения расстройств при пептонном шоке (Rocha e Silva, 1956).

Механизм пептонного шока как одной из моделей анафилактического шока изучали многие исследователи. О роли печени как «шокового органа» при пептонном шоке у собак сообщали Т. И. Батуренко (1937, 1938, 1940), Б. М. Брин и Христофоров (1938), А. П. Полосухин (1949). Авторы установили, что при пептонном шоке, как и при анафилактическом, возникает депонирование крови в печени вследствие сжатия печеночных вен. А. П. Полосухин (1949) указал на процессы сжатия селезенки как на компенсаторную реакцию при пептонном шоке. Вопросу о роли сосудистой ретиции в механизме пептонного шока и в определении прессорных и депрессорных расстройств посвящены работы А. Н. Гордиенко (1941, 1948).

Г. Е. Батрак (1940), И. С. Серебренников (1949) и Г. И. Исаев (1945) наблюдали фазные изменения симпатической нервной системы при пептонном шоке у собак. Т. И. Батуренко (1940) отметил расстройство функции коры надпочечных желез при пептонном шоке у собак и значительное усиление шока на фоне паруженной функции коры надпочечников или щитовидной железы.

Депонирование крови в печени и уменьшение объема почки при пептонном шоке наблюдала И. Б. Озмидова (1950). При пептонном шоке, как и при анафилактическом, имеет место резкое замедление свертываемости крови (В. А. Богданов, С. М. Микрюков, 1938) и увеличение проницаемости кровеносных капилляров. З. Н. Каинова (1941) наблюдала снижение общего содержания белка в плазме крови и увеличение его в лимфе. Белковый коэффициент в плазме крови и в лимфе падал за счет увеличения глобулинов.

В. В. Баканская (1954) показала увеличение проницаемости капилляров при пептонном шоке путем определения скорости исчезновения из крови собак сыворотки, меченной I^{131} .

При пептонном шоке, так же как и при анафилактическом, обнаружены гипергликемия (М. О. Раушенбах, 1939; М. Н. Васильева, 1954), увеличение содержания калия и снижение уровня кальция в сыворотке крови (М. О. Раушенбах, 1939; Т. Я. Полосухина, 1941; З. И. Бирюкова, 1945). Е. П. Кучинский (1941) отмечал при пептонном шоке падение активности холинэстеразы, Л. Е. Пальгова (1951) — изменение возбудимости вегетативной нервной системы. Увеличение тока лимфы при пептонном шоке, отмеченное еще С. О. Червинским (1894), было показано Peterson (1923), А. Д. Адо и М. А. Ерзиным (1938), Г. А. Тулегеновым (1941). М. И. Кохакина (1941) наблюдала при пептонном шоке уменьшение объема головного мозга.

При пептонном шоке, как и при анафилактическом, наблюдаются лейкопения (В. Я. Царева, 1949; Widal, 1921, и др.), уменьшение числа эозинофилов и моноцитов в крови и некоторое увеличение количества эритроцитов и гемоглобина за счет ее сгущения. Отмечены тромбоцитопения, увеличение титра специфических протеиназ, гипергепаринемия.

В настоящее время известно, что состояние, подобное пептонному шоку, легко воспроизводится при введении животным в кровь протеолитических ферментов трипсина, папаина, а также стрептокиназы или пламина. Последний является, однако, относительно слабым либератором гистамина и соответственно слабым шоковым агентом. При многократных введениях указанных выше протеолитических ферментов в кровь кроликам или собакам у животных развиваются изменения в сердце и сосудах, подобные таковым при экспериментальной сывороточной болезни или ревматоидных состояниях (Kellner, Robertson, 1954, и др.).

Nolf (1908) первый показал, что при пептонном шоке у собак наступает фибринолизис. Rocha e Silva, Andrade и Teixeira (1946) наблюдали активацию фибринолизиса у собак при анафилактическом шоке на фоне подавления протамином стабилизирующего эффекта гепарина. В крови, взятой после шока, сгусток образуется медленно и в дальнейшем быстро растворяется. Увеличение фибринолитической активности отмечено также в крови и моче при анафилактическом шоке у морских свинок (Ungar et al., 1952) и при полипозе у человека (Lowell, Franklin, Schiller, Follensby, 1956).

Следует, конечно, учитывать, что между пептонным и анафилактическим шоком существует и ряд существенных различий. При пептонном шоке нет первой иммунологической стадии развития процесса в виде ре-

акции аллергена с антителом. При анафилактическом шоке эта стадия является самой важной и специфической. Освобождающиеся во время патохимической стадии анафилактического шока пептоноподобные вещества и полипептиды являются не единственными, а у многих животных не ведущими биологическими активными веществами, которые определили бы патофизиологические проявления шоковой реакции. Пептонный шок воспроизводится главным образом у собак, кроликов и морских свинок; он не моделирует полностью клинической картины анафилактического шока. При пептонном шоке не происходит характерных изменений тканевого дыхания, известных при анафилактическом шоке.

Таким образом, пептонный шок является неполной моделью анафилактического шока, но в некоторых своих чертах он воспроизводит отдельные изменения со стороны кровообращения, состава крови и других органов и систем, наблюдаемые при анафилактическом шоке.

АНАФИЛАТОКСИН

Анафилатоксином Friedberger (1910) называл токсическое вещество, появляющееся в сыворотке крови животного, перенесшего анафилактический шок. При введении в кровь здоровой несенсибилизированной свинки анафилатоксин вызывает патофизиологические изменения, похожие на анафилактический шок. Анафилатоксин вызывает также сокращение изолированных гладкомышечных органов несенсибилизированной свинки, падение артериального давления, спазм бронхов, лейкопению, эозинофилию и пр.

В дальнейшем было показано, что свойство анафилатоксина сыворотки крови морской свинки, крысы и других животных приобретают и вне организма после обработки их различными коллоидами. Еще Friedberger (1910) показал, что таковым может быть преципитат, образованный в пробирке от соединения антигена с антителом (например, лошадиной сыворотки и противолошадиной кроличьей сыворотки); анафилатоксические свойства возникают в сыворотке крови после инкубации ее с агаром (Bordet, 1913) и различными бактериями (А. М. Безредка, 1908).

Теперь стало известно, что анафилатоксические свойства возникают в сыворотке крови после обработки ее различными декстранами, поливинилпирролидоном, эндотоксинами, полными антигенами или полисахаридными фракциями бактерий. Установлено, что способность декстранов вызывать образование анафилатоксина зависит от относительной молекулярной массы декстрана. Наиболее активными являются декстраны со «средней» молекулярной массой (100 000—150 000). Декстраны с малой (5000) или очень большой относительной молекулярной массой (более 500 000) неактивны.

Анафилатоксин образуется также под воздействием С3 и С5 компонентов комплемента на комплекс антиген — антитело (схема 11).

Механизм действия анафилатоксинов в настоящее время выяснен. Установлено, что все они относятся к так называемым либераторам гистамина в организме и вызывают освобождение гистамина из гранул тучных клеток. Патофизиологический эффект действия анафилатоксинов обусловлен гистамином (Rocha e Silva, 1955, и др.). Однако истинный анафилактический шок по своему патогенезу значительно сложнее, чем процесс освобождения гистамина, вызываемый либераторами, и не может быть сведен к последнему.

Так, Rocha e Silva (1956) показал, что у крыс, получавших либераторы гистамина — препарат 48/80 или овомукоид, которые резко понижают

содержание гистамина в коже, удается получить кожную пассивную анафилактическую реакцию, хотя реакция на дальнейшее введение в кожу указанных либераторов гистамина полностью отсутствовала. Таким образом, кожная пассивная реакция в этих опытах развивалась на фоне обеднения кожи гистамином и не была обусловлена его освобождением.

Существенные различия между анафилактическим и анафилатоксическим (гистаминным) шоком наблюдал Hahn с соавт. (1961) в опытах на морских свинках. Он исследовал содержание гистамина в крови при этих

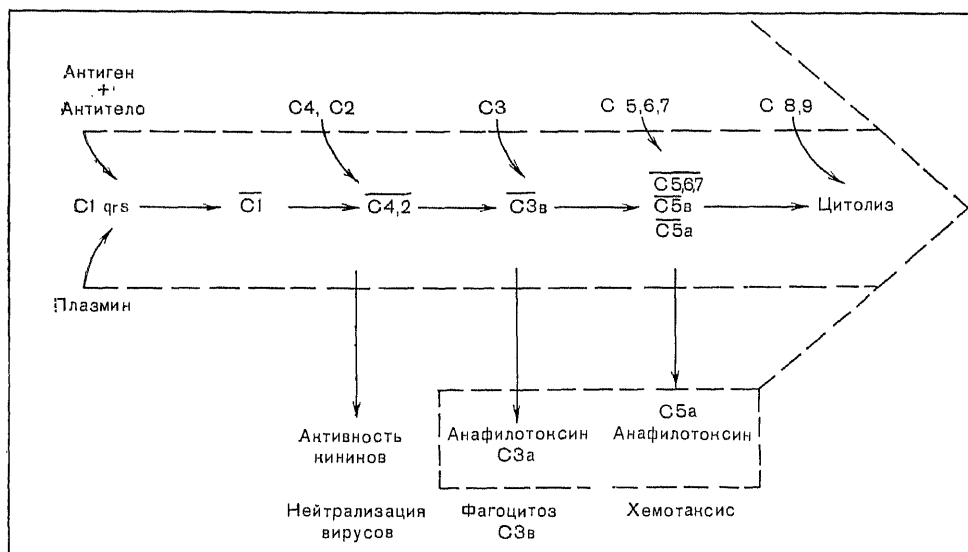


Схема 11
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА
ПРИ РЕАКЦИИ ЦИТОЛИЗА

Примечание. Кривые стрелки — пути включения компонентов комплемента в цитолитическую систему; горизонтальные стрелки — порядок присоединения компонентов комплемента друг к другу; вертикальные стрелки — биологическая активность отдельных компонентов комплемента. Анафилатоксин содержится в компоненте C3a и C5a. Горизонтальные линии над обозначением компонента комплемента выражают активное состояние.

видах шока. Анафилатоксический шок вызвали введением сыворотки крысы, инкубированной с декстраном (5 мг/мл) при 37°C в течение часа. При анафилатоксическом шоке происходило быстрое (взрывное) увеличение содержания гистамина в крови, точно пропорциональное количеству введенного анафилатоксина; при анафилактическом шоке накопление гистамина шло медленнее и не было пропорционально разрешающей дозе антигена и тяжести реакции животного.

В опытах на изолированных легких Hahn наблюдал, что анафилактический бронхоспазм развивается медленнее и держится дольше анафилатоксического, а гистамина освобождается при последнем много больше, чем при первом.

У морских свинок, перенесших шок от анафилатоксина, оказалось возможным получить анафилатоксический шок по отношению к тому антигену, к которому они были сенсibilизированы. Аналогичные отношения получаются при изучении реакции изолированной подвздошной кишки морской свинки.

По данным Hahn (1954), в сыворотке свинок, перенесших анафилактический шок, анафилатоксин образуется в том же количестве, что и в сыворотке нормальной морской свинки. На недостатки анафилатоксинной гипотезы механизма анафилактического шока указывают наблюдения М. Г. Колпакова, В. Г. Жданова и О. В. Шущанникова (1959), согласно которым гепарин, тормозящий образование анафилатоксина, не влияет на развитие анафилактического шока у соответственно сенсibilизированных морских свинок. Время образования анафилатоксина в сыворотке крови значительно меньше продолжительности латентного периода развития анафилактического шока. Поэтому несомненно, что процессы, лежащие в основе приобретения сывороткой крови токсических свойств под влиянием обработки различными коллоидами, не имеют большого значения в механизме развития анафилактического шока и аллергических реакций немедленного типа вообще.

Анафилактический шок, как и многие другие шоковые состояния (пептонный, эндотоксинный, туберкулиновый шок и др.), имеет только внешнее и далеко не полное сходство с анафилактическим шоком и никак не выражает существа внутреннего механизма расстройств, которые лежат в основе явлений анафилаксии.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АНАФИЛАКСИИ

В наиболее ранних экспериментальных работах, посвященных роли протеолиза в анафилаксии, было показано, что антиген увеличивает активность протеолитических ферментов в организме сенсibilизированного животного. Предполагали, что протеазы разрушают антиген, в результате чего из него высвобождается гистамин. Однако вскоре было выяснено, что при анафилактическом шоке образуется гораздо больше гистамина, чем могло бы образоваться из антигена (Schild, 1936). Согласно другой точке зрения, протеолитические ферменты вызывают образование токсических продуктов из сывороточных белков. Rocha e Silva (1943) показал, что введение трипсина при анафилаксии вызывает освобождение гистамина. Он полагал, что гистамин соединен в ткани с карбоксильной группой протеина через пептидную связь. Однако трихлоруксусная кислота, которая не расщепляет пептидных связей, тем не менее способна вызывать освобождение гистамина из тканей. Указывали, что гистамин может быть соединен с белком через водородные мостики и освобождается при протеолизе (Ungar, 1956).

Природа сывороточных протеаз, активируемых при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях, также не вполне изучена. Ungar, применявший в качестве субстрата для оценки протеолитической активности крови фибриноген, придает наибольшее значение в механизме активации протеолиза при аллергии фибринолизину, определяемому в настоящее время как система плазминоген — плазмин.

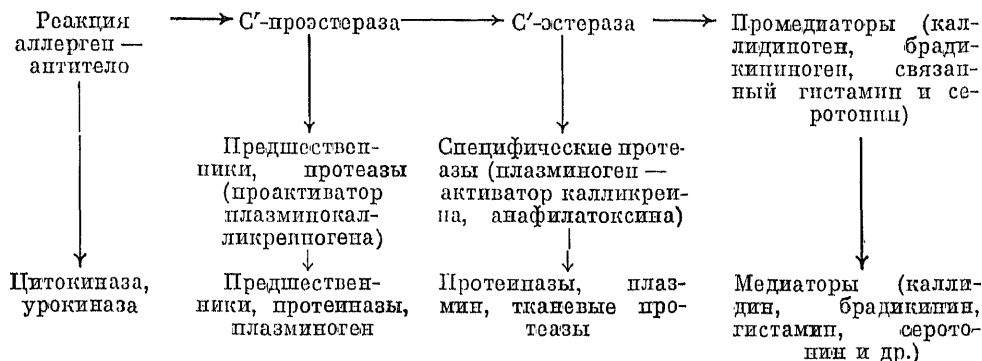
Согласно представлениям Ungar, реакция аллерген — антитело при анафилактическом шоке активирует в плазме крови различные киназы и предшественники, которые в свою очередь воздействуют на системы плазминоген — плазмин и калликреиноген — калликреин. Активируется также эстераза первого компонента комплемента (C').

В результате из α -глобулина плазмы крови образуются биологически активные продукты протеолиза — полипептиды (каллидиноген — каллидин, брадикининоген — брадикинин и др.), участвующие в механизме расстройств кровообращения и других проявлениях анафилактического шока.

Взаимоотношения этих процессов Ungar представляет в виде следующей схемы (схема 12).

С х е м а 12

ПРОДУКТЫ ПРОТЕОЛИЗА ПРИ АНАФИЛАКСИИ



Увеличение протеолитической активности сенсибилизированных тканей под влиянием разрешающего воздействия антигена было показано в опытах на срезах, а также в тканевой культуре или в экстрактах различных тканей. Ungar (1947) показал выраженное увеличение протеолитической активности в срезах легкого, печени и почки у морской свинки, сенсибилизированной к яичному альбумину, при применении фибриногено-цито-тромбиновой техники оценки активности тканевых протеаз.

Humphrey и Jacques (1955) наблюдали увеличение протеолитической активности плазмы крови по отношению к казеину и денатурированному гемоглобину после прибавления к плазме специфического аллергена (полисахарид III типа пневмококка). Увеличение протеолитической активности коррелировало в этих опытах с процессом освобождения гистамина и серотонина из кровяных пластинок, находившихся в исследуемых количествах плазмы. Оксалат, цитрат и тетраацетат этилендиамина подавляли как протеолиз, так и освобождение указанных медиаторов. Некоторое увеличение протеолитической активности экстрактов легких морских свинок под влиянием специфического аллергена наблюдал Herberts (1949). Протеаза имела оптимум pH 5,0—5,5 и активировалась цистеином.

Ungar с соавт. (1961) показали, что при анафилактической и анафилактоидной реакциях активируются эстеразы, гидролизующие многие синтетические эфиры аминокислот. Эти эстеразы Ungar относит также к пептидазам. В качестве эфиров аминокислот, использованных Ungar для работы, были *p*-толуилсульфил-1-аргинил-этиловый эфир, бензолил-1-аргинил-этиловый эфир, *N*-ацетил-1-триптофан-этиловый эфир, *N*-ацетил-1-тирозил-этиловый эфир и др.

Вещества, подавляющие протеолиз (например, салицилат натрия), тормозят освобождение гистамина. Несмотря на это, многие авторы полагают, что протеолиз и освобождение гистамина не причинносвязанные, а параллельные явления, имеющие общую причину (Ungar, 1958).

Антиген активирует также протеазы в сыворотке крови морской свинки. Эта активация наблюдается после удаления из сыворотки нормального ингибитора. Сыворотка содержит также активатор протеолиза, который разрушается при 56°C и, по-видимому, идентичен с одним из компонентов компонента. Думали, что протеаза относится к типу фибринолизина, так как она растворяет фибрин, но в дальнейшем выяснилось, что это, по-видимому, другой фермент.

Сравнение свойств и условий действия протеаз при анафилактическом шоке с протеазой типа химотрипсина, а также с компонентом приведено в табл. 48.

Таблица 48

Сравнение свойств ферментной системы при анафилаксии с ферментной системой компонента и химотрипсина (по Schild, 1958)

Показатели	Анафилактический фермент	Фермент компонента	Химотрипсин
Оптимум pH	7,8	7,5—8,0	7,8
Температура инактивации протеазы	43—45 °C	52—54 °C	
Гипертонический раствор, подавляющий активность фермента на 40%	1,2—2%	1,1%	
Ингибиторы:			
агенты, блокирующие SH-группы	++	—	—
тиолы	+	+	+
дигизопротилфторфосфат (DFP)	+	+	++
эффиры аминокислот	+	+	+
Недостаток кальция	+	+	
» магния	—	+	

Примечание. — признак отсутствует; +, ++, — степень выраженности признака.

Как следует из табл. 48, протеазы при анафилаксии во многом отличаются как от химотрипсина, так и от компонента. Вероятнее всего, анафилактическая протеаза представляет собой комплекс ферментов, относящихся к системам плазминоген — плазмин, калликреиноген — калликреин и др. В группу анафилактических ферментов относят также гистидаиндекарбоксилазу, полипептидазу В и многие другие вещества, продуктами их деятельности являются биологически активные амины и пептиды — брадикинин, каллидины и др.

Протеолитическая гипотеза механизма аллергических вызывает ряд замечаний. С одной стороны, не все исследователи находили активацию протеолиза при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях, с другой — активация протеолиза наблюдается при патологических процессах, не имеющих ничего общего с анафилаксией и аллергией.

McIntire (1956) не обнаружил параллелизма между освобождением гистамина и активностью протеаз в крови у кролика при анафилактическом шоке. Он не наблюдал также активации протеолиза при анафилактическом шоке у этих животных. Jemsky, Flick и Steinbring (1953) не обнаружили активации протеаз в крови при анафилактическом шоке у морских свинок.

С. М. Лейтес (1938) наблюдал у кроликов в период сенсibilизации к лошадиной сыворотке некоторое увеличение протеолитической активности сыворотки крови. Однако после анафилактического шока он отметил резкое понижение протеолиза в крови этих животных.

Различия в результатах авторов, исследовавших протеолиз при анафилактическом шоке, по-видимому, объясняются разной тяжестью шока у подопытных животных, различными сроками забора крови и мочи для исследований и другими неучитываемыми условиями опытов. Следует поэтому согласиться с авторами, которые рассматривают активацию протеолиза при анафилаксии как явление, параллельное основному процессу аллергической альтерации тканей. Активация протеолиза наблюдается

при многих процессах, не имеющих отношения к аллергии, — при травматическом шоке, при ожоговых и радиационных повреждениях, при действии на организм бактериальных эндотоксинов и пирогенных агентов, а также при действии животных ядов.

ЛИПОЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МЕХАНИЗМЕ АНАФИЛАКСИИ

Наряду с данными о расстройствах протеолиза имеются сведения о значительных нарушениях липолиза при анафилаксии. *Inderbitzin* (1955) показал, что при анафилактическом шоке у собак в сыворотке крови обнаруживается антилипемический фактор. Его назвали липопротеиназой. Этот фактор появляется в сыворотке крови также при пептонном шоке и при введении крупномолекулярных углеводов или их полисульфоэфиров. Его появление вызывает также введение гликогена, эфиров, хондроитинсерной кислоты, гепарина и др. Эти вещества одновременно способны активировать протеазы в сыворотке крови, особенно при инкубации их с сывороткой в течение некоторого времени.

Липолитический фактор также освобождается из клеток при анафилактическом шоке. Предполагают, что с этим процессом можно связать гепаринемию. Вопрос о том, участвует ли липолитический фермент в освобождении гистамина при анафилаксии, не является решенным. Есть основания предполагать, что активация липолитических ферментов при анафилактическом шоке имеет отношение к образованию так называемого медленно действующего фактора, участвующего в патогенезе анафилактического бронхоспазма (*Brocklehurst*, 1962).

Исследование обмена жирных кислот при аллергических процессах получило в настоящее время особое значение в связи с развитием учения о простагландинах.

УЧАСТИЕ КОМПЛЕМЕНТА В МЕХАНИЗМЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Участие комплемента в механизме анафилактического шока и аллергических реакций до сих пор не является окончательно выясненным. Старые данные о падении содержания комплемента в крови во время анафилактического шока у морских свинок и собак (*Н. Н. Сиротиниц*, 1926; *Friedberger*, 1909) не являются в настоящее время доказательством обязательного участия комплемента в механизме аллергии и анафилаксии.

Furlaneto (1966) в опытах с пассивной анафилаксией у морских свинок показал, что падение титра комплемента не соответствует степени тяжести анафилактического шока. Он наблюдал тяжелый шок при отсутствии падения содержания комплемента в крови животного и, наоборот, падение уровня комплемента при отсутствии симптомов анафилактического шока.

Существуют, однако, данные в пользу участия комплемента в механизме некоторых проявлений аллергии. Эти данные были получены при изучении процессов аллергической альтерации клеток крови или изолированных органов. Так, аллергическую альтерацию изолированной перфузируемой печени собаки *Rocha e Silva* (1955) получал только при условии перфузии данного органа цельной кровью. Альтерации не возникало при введении специфического аллергена в ток перфузии печени физиологическим раствором.

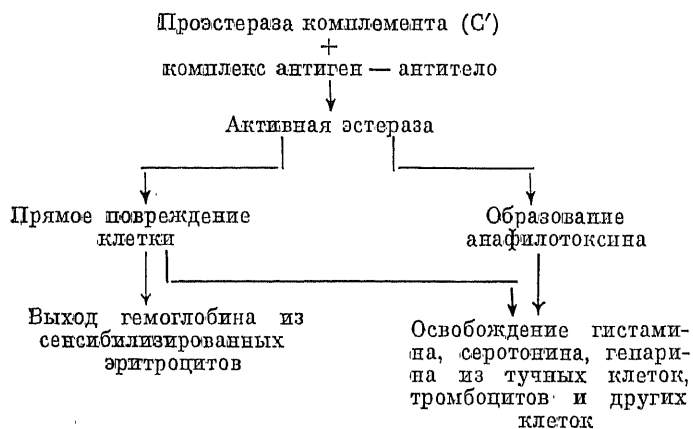
Освобождение гистамина из кровяных пластинок под влиянием аллергена также требует комплемента (Humphrey, Jaques, 1955). Комплемент необходим для реализации процессов аллергической альтерации клеток (лейкоциты) и некоторых тканей (демиелинизация нервной ткани, аутоиммунные поражения почек, щитовидной железы, печени и других тканей). Waksman (1958) показал, что в основе всех форм аллергической альтерации клеток и тканей лежат процессы, подобные иммуному гемолизу, с участием комплемента. Обнаружение в первой фракции комплемента (C') проэстеразных свойств позволило некоторым авторам (Ungar, 1958) считать этот механизм одним из основных в процессе аллергической альтерации клеток при аутоиммунных и иммуногематологических аллергических реакциях.

Проэстераза комплемента отщепляет от лецитина клеточных оболочек жирную кислоту, в результате чего образуется активный агент типа лизолецитина, вызывающий разрыхление клеточных мембран и освобождение различных продуктов клеточного повреждения. Vier с соавт. (1955) показали, что искусственное снижение содержания комплемента в крови крыс полностью затормаживает развитие пассивной кожной аллергической реакции типа феномена Овери. Восстановление уровня комплемента полностью восстанавливало возможность воспроизведения феномена Овери. Аналогичные данные Vier получил у морских свинок, у которых возможность воспроизведения пассивного феномена Артюса также зависела от содержания комплемента в крови. Опыты Vier, однако, не достаточны для заключения о роли комплемента в механизме аллергических реакций активного типа, механизм которых, по-видимому, и сложнее, и многообразнее.

Участие эстеразных свойств первого компонента комплемента (C') в механизме аллергических реакций Burdon (1958) выразил в виде следующей схемы (схема 13).

С х е м а 13.

УЧАСТИЕ ЭСТЕРАЗНЫХ СВОЙСТВ ПЕРВОГО КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА (C') В МЕХАНИЗМЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ (ПО BURDON, 1958)



В настоящее время получены данные о значении 8 и 9 компонентов комплемента в механизме аллергической альтерации клеточных мембран.

Однако сравнение иммунных реакций, протекающих с участием комплемента (например, гемолиза), с анафилактическим повреждением туч-

ных и других клеток обнаруживает существенное различие между этими процессами. Так, например, тиолы (цистеин), тиогликоловая кислота, восстановленный глутатион подавляют иммунный гемолиз и эстеразную активность первого компонента комплемента, но не влияют на освобождение гистамина из тучных клеток. В то же время йодоацетат не подавляет иммунного гемолиза, но предупреждает повреждение тучных клеток антигеном при анафилаксии. Эстеры некоторых аминокислот (аргинин, лизин) тормозят иммунный гемолиз, но не подавляют анафилаксии. Цианат калия или фенилуксусная кислота не влияет на иммунный гемолиз, но подавляет освобождение гистамина антигеном. Эти факты свидетельствуют о существующем различии в механизмах повреждения, в которых участвует комплемент, от повреждений сенсibilизированных клеток, вызываемых антигеном.

РОЛЬ ГИСТАМИНА В МЕХАНИЗМЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Гистамин является важнейшим из известных биологически активных веществ, участвующих в механизме аллергических реакций немедленного типа (В. И. Успенский, 1963).

В пользу гистаминовой гипотезы механизма анафилаксии говорят следующие факты: 1) внешнее сходство анафилактического шока и отравления гистамином у морских свинок и отчасти у собак и кроликов (Dale, Laidlay, 1910); 2) освобождение гистамина из тканей в кровь при анафилактическом шоке, у больных крапивницей, астмой и другими аллергическими заболеваниями (Rocha e Silva, 1955, и др.); 3) способность гистамина вызывать сокращение гладкомышечных органов, расширение капилляров, возбуждать вегетативную нервную систему; 4) эффективность антигистаминных препаратов при анафилаксии и аллергических заболеваниях (Feinberg, 1946).

Manwaring (1924) в опытах на сенсibilизированных собаках показал возможность образования гистамина в печени. Установлено, что при сенсibilизации содержание гистамина в печени и селезенке повышается в 2 раза, а после анафилактического шока в 4 раза уменьшается в печени и темного увеличивается в легких. При пропускании жидкости Тироде с антигеном через изолированное легкое морских свинок на 14—31-й день сенсibilизации автор наблюдал появление вещества типа гистамина, вызывавшего падение артериального давления у кошек и сокращение тонкой кишки морских свинок.

Dragstedt с соавт. (1932) в крови нижней полой вены и в лимфе грудного протока собак во время анафилактического шока определяли физиологически активные вещества типа гистамина. Выделение гистамина в кровь сенсibilизированных животных (собаки, морские свинки, кролики) было показано при анафилактическом шоке, а также вне организма после прибавления аллергена к крови.

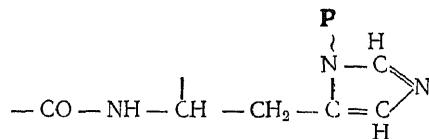
Что представляет собой рецептор, к которому присоединяется на клетке гистамин? По современным представлениям, разные виды клеток, способных присоединять гистамин, имеют разные рецепторы. В пользу этого предположения говорят различия пороговых доз гистамина для разных органов, различия в действии одного и того же антигистаминного препарата на разные органы и прочее. Например, 3-(-2-амино-этил)пирозолон тормозит влияние гистамина на секрецию желудочного сока, но не изменяет действия гистамина на изолированную кишку морской свинки.

Различают два типа гистаминовых рецепторов:

- 1) H₁-рецепторы, обнаруженные на гладкомышечных клетках изолированной кишки и матки морской свинки;
- 2) H₂-гистаминовые рецепторы, найденные на секреторных эпителиальных клетках желудка крысы и морской свинки, а также на гладкомышечных клетках матки и желудка крысы и клетках предсердий млекопитающих,

Пока нет точных данных о химической структуре гистаминовых рецепторов на клетках, но предполагают, что эти рецепторы содержат имидазольную группу.

Существует несколько попыток представить структуру гистаминового рецептора. Одна из моделей выражается следующим образом (M. Schachter, 1973):



В пользу различных условий присоединения гистамина к рецепторам в разных органах свидетельствуют также данные о различных количествах гистамина, нейтрализованных одной и той же дозой антигистаминового препарата, регистрируемые по изменениям разных функций в целом организме. Так, например, по данным Bücher (1949), 1 моль антигистаминового вещества (бенадрил, андерган и др.) нейтрализует разные количества молей гистамина, если их испытывать по разным показателям.

Виды действия гистамина	Количество антигистамина, моль	Количество гистамина, моль
Спазм артериол	1	100
Сокращение изолированной кишки	1	5
Нервные окончания в коже (кожный зуд)	1	0,01
Увеличение проницаемости капилляров	1	0,01
Падение кровяного давления	1	0,01—0,001
Расширение капилляров	1	0,001—0,0001
Возбуждение секреции желудочного сока	1	0,001—0,0001

Антигистаминовым действием в небольшой степени обладают гистамин и пептиды, содержащие на конце гистидин со скрытой карбоксильной группой. К таковым относятся, например, β-аланил-гистидин или каргозил, α-аланил-гистидин и другие пептиды (А. Д. Адо и Т. А. Алексеева).

ИСТОЧНИК ГИСТАМИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Гистамин содержится в гладких и поперечнополосатых мышцах и волокнах «гистаминергических» нервов, в форменных элементах крови, особенно кровяных пластинках, в клетках печени, эпителии желудочно-кишечного тракта и во многих других клетках человека и животных. Много гистамина в гранулах тучных клеток рыхлой соединительной ткани.

Таблица 49

Распределение тучных клеток в органах человека и животных (по Weiser, 1957)

	Наличие тучных клеток в органах			Автор, год
	обильное	умеренное	малое	
Человек	Матка, тимус, кишечник, кожа, язык, кровеносные сосуды, мочевой пузырь	Средние сосуды, сердце, поджелудочная железа, яички, слюнные железы, селезенка	Печень, почки, легкие, гипофиз, щитовидная железа	Downey, 1938
Крысы и мыши	Мелкие сосуды, печень (капсула), язык, кардиальная часть желудка, лапки, морда	Брюшина, кожа	Селезенка, тимус	Bendit, 1958
Морская свинка	Костный мозг	Желудочно-кишечный тракт	Taenia coli (почти отсутствуют)	Mota, Ferry, Joneda, 1956
Собака	Печень, язык, кожа, легкие, сердце			
Кролик	Капсула печени, кровь		Селезенка, почка, кожа, сердце	

Имеются следующие данные о распределении тучных клеток в органах человека и животных (табл. 49). Данные о выделении гистамина и других веществ тучными клетками различных животных представлены в табл. 50.

Таблица 50

Выделение гистамина и других веществ тучными клетками различных животных (по Weiser, 1957)

Либератор	Животные	Выделяемые из тучных клеток вещества	Авторы, год
Антиген — апителло	Морская свинка	Гистамин	Mongar, Schild, 1952
	Крыса	Гистамин, серотонин	Freund, Stone, 1956
	Мышь	То же	Fink, 1956
	Кролик	Гистамин	Code, 1952
Пептон	Собака	Гистамин, серотонин	Scroggie, Jaques, 1949
	Крыса	Гистамин	Riley, 1958
	Собака	Гистамин, гепарин, серотонин	Mota, Ferry, Joneda, 1956
Апафилотоксин	Крыса	Гистамин	Riley, 1955
	Собака	»	Bhattacharya, Lewis, 1956
Препарат 48/80	Морская свинка	Гистамин, серотонин	Fienberg, Sternberg, 1955
	Крыса	Гистамин, серотонин, гепарин	Riley, West, 1955

У кроликов источником гистамина, кроме тучных клеток, являются тромбоциты, которые содержат также и серотонин, и рибонуклеиновые кислоты клеток кожи, с которыми гистамин находится в связанном состоянии в виде солеобразного соединения (Paton, 1956).

У собак, морских свинок и человека гистамин освобождается из лейкоцитов. Им богаты базофилы, в эозинофилах гистамина не найдено. Показано освобождение гистамина при анафилактической реакции изолированных гладкомышечных органов (М. И. Ундрицов, 1939, и др.).

Имеются данные о распаде лейкоцитов при анафилаксии (Rocha e Silva, 1955), однако освобождение гистамина возможно и без морфологических изменений лейкоцитов.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ ГИСТАМИНА В ОРГАНИЗМЕ

Гистамин образуется в организме путем декарбоксилирования гистидина. Образованный гистамин находится во многих органах и тканях человека и животных и может быть там обнаружен биологическими или химическими методами.

До настоящего времени биологический метод определения содержания гистамина в жидкостях организма и экстрактах различных тканей является наиболее чувствительным. Тест-объектом для выявления гистамина в исследуемом материале является атропинизированный отрезок подвздошной кишки морской свинки. Он позволяет обнаружить гистамин в разведении 10^{-8} — 10^{-9} в зависимости от чувствительности отдельных отрезков кишечника. Установлено, что гистамин в клетках связан рыхлой связью с белками. Процесс образования гистамина из гистидина связан с участием веществ, обладающих окислительно-восстановительными свойствами. К таковым относятся аскорбиновая и тиогликолевая кислоты, которые образуют из гистидина гистамин в присутствии кислорода.

Основные пути образования и разрушения гистамина в организме человека и животных представлены на схеме 14.

Образование гистамина из гистидина в животных тканях катализируется пиридоксальвыми ферментами и, в частности, пиридоксаль-5-фосфатом. Источником этих ферментов в организме, как известно, служит витамин В₆ (пиридоксип). Пиридоксальвые ферменты катализируют процессы дезаминирования, переаминирования и декарбоксилирования аминокислот.

Гистамин, образованный в тучных клетках, соединяется рыхлой связью (водородные мостики) с белками их метахроматических зерен.

Образование гистамина происходит также в кишечнике. Разнообразная флора кишечника — бактерии кишечнотифозной группы, клостридии, стрептококки — содержат гистидиндекарбоксилазу и образуют гистамин из гистидина, находящегося в содержимом кишечника. Однако этот источник гистамина не является, по-видимому, существенным. У крыс, содержащихся на стерильной диете, полностью лишенной гистидина, уровень гистамина в тканях не повышается.

Schauer (1952) в работах с меченым ^{14}C гистамином показал, что введение такого гистамина не вызывает увеличения его содержания в тканях; вместе с тем ^{14}C -гистидин при введении в организм способствует накоплению в тканях ^{14}C -гистамина.

Эти опыты показывают, что основным путем накопления гистамина в тканях является его образование из гистидина, а не связывание гистамина, образованного ранее в кишечнике.

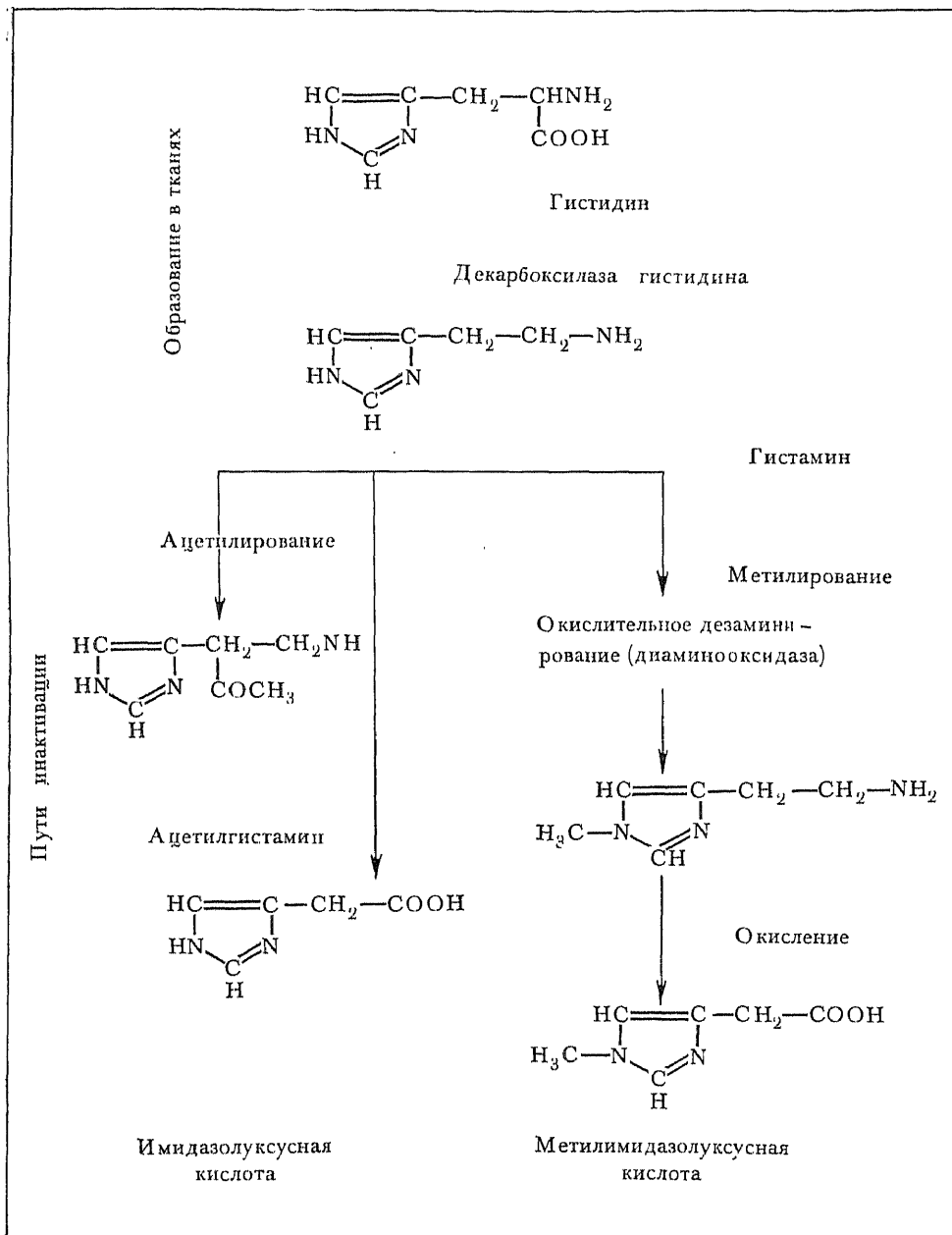


Схема 14
НЕКОТОРЫЕ ПУТИ ОБМЕНА ГИСТАМИНА В ОРГАНИЗМЕ

Сравнительное изучение и сопоставление свойств гистидиндекарбоксилазы и распространения тучных клеток в различных органах у разных животных показали, что гистидиндекарбоксилазу следует разделить на два вида. К первому виду относится декарбоксилаза тучных клеток, ко-

торая образует гистамин, связанный с гранулами клеток. Второй вид декарбоксилазы встречается в органах, где тучных клеток мало или они не обнаруживаются совсем (пилорическая часть желудка, почка морской свинки и др.). Эта декарбоксилаза образует так называемый эндогенный фармакологический гистамин, поступающий в жидкие тканевые среды, в кровь и лимфу. По своему действию он соответствует фармакологическому гистамину, вводимому в организм извне. Schayer (1963) называет этот гистамин «индуцированным», а декарбоксилазу «индуцированной формой гистидиндекарбоксилазы». Краткая сводка основных свойств гистидиндекарбоксилаз приведена в табл. 51.

Т а б л и ц а 51

Основные свойства гистидиндекарбоксилаз (по Schayer, 1963)

Источник фермента	Состояние гистамина	Оптимум pH	Подавление посредством метилДОФА ¹	Аффинитет к гистидину	Автор, год
Тучные клетки нормальной крысы	Связанный	7,0	Слабое	Высокий	Riley, 1959
Индукцированный фермент в легком морской свинки или в печени мыши	Свободный	7,4—8,0	»	»	Schayer, 1963
Желудок крысы	»	7,0—7,2	»	»	Schayer, 1957
Печень плода крысы	»	6,5—7,0	»	»	Cahlon, 1963
Почка морской свинки	»	8,0—9,5	Сильное	Низкий	Werle, 1936

¹ ДОФА — диоксифенилаланин.

В механизме анафилаксии, по-видимому, участвуют оба вида тканевых гистидиндекарбоксилаз. У морской свинки, например, появление гистамина в легких при анафилактическом шоке вызвано активацией гистидиндекарбоксилазы второго индуцированного типа. Анафилактичная реакция крыс на введение яичного белка вызвана освобождением гистамина из тучных клеток и связана с распадом их гранул и активацией декарбоксилазы первого вида.

Вопрос об освобождении гистамина при аллергических реакциях из метакроматических зерен тучных клеток тесно связан с изучением в них свойств системы гистамин — гепарин — гиалуроновая кислота. Расположение тучных клеток вдоль кровеносных капилляров предохраняет кровь от свертывания в сосудах вследствие поступления в нее гепарина из тучных клеток. Дальнейшее изучение этого вопроса, однако, показало, что метакроматические зерна тучных клеток, содержащие гепарин, не проникают в кровь, а фагоцитируются клетками соединительной ткани и остаются, таким образом, локализованными в них. Освобождающаяся при распаде зерен гиалуроновая кислота входит в состав основного вещества соединительной ткани. Вместе с гепарином и гиалуроновой кислотой в соединительную ткань освобождается и гистамин. Он вызывает расширение капилляров и выходение плазмы крови в ткань. Гепарин, вышедший вместе с гистамином, стабилизирует жидкую часть крови, задерживает ее свертывание и этим способствует обмену веществ между тканью и кро-

вью. При патологических условиях, в частности при аллергических реакциях, избыток освобожденного гистамина, гепарина и гиалуроновой кислоты способствует образованию отека ткани, столь характерного для аллергических реакций немедленного типа.

В нашей лаборатории И. С. Гуцци (1973) показал, что освобождение гистамина из тучных клеток при анафилаксии является следствием их возбуждения. Освобождение гистамина из тучных клеток он сравнивает с процессом секреции, требующим затраты энергии (АТФ).

По-видимому, фаза возбуждения тучной клетки является начальным процессом, который способен повторяться много раз (И. С. Гуцци, 1975) и приводит клетку в состояние повреждения (дегрануляции) — хорошо известному выражению их аллергической альтерации.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ИНАКТИВИРОВАНИЯ ГИСТАМИНА

Гистамин, образованный в организме любыми путями, может инактивироваться и в инактивированном виде выделяться из организма с мочой.

Окислительное дезаминирование

Основным механизмом инактивирования гистамина является окислительное дезаминирование с помощью фермента диаминоксидазы (гистаминазы) (Best, McHenry, 1931). Гистаминаза не является специфическим ферментом и дезаминирует также путресцин, кадаверин и другие биогенные амины. Процесс идет через образование имидазолальдегида и затем имидазолуксусной кислоты. Последняя соединяется с рибозой и в виде этого соединения выделяется из организма (см. схему 14).

Метилирование имидазольного кольца

Другим важным путем инактивирования гистамина в организме является метилирование имидазольного кольца гистамина и образование 1,5-метилгистамина с последующим окислением этого вещества в 1,5-имидазолуксусную кислоту. Последняя появляется в моче. Подавление активности гистаминазы аминокоугалидином не влияет на процесс образования метилимидазолуксусной кислоты.

У разных видов животных инактивирование гистамина совершается за счет одного из двух указанных путей или оба они могут иметь место у одного и того же животного. В табл. 52 указываются некоторые пути инактивирования гистамина разных видов животных.

Т а б л и ц а 52

Инактивирование гистамина у человека и разных животных

	Механизм инактивирования	Авторы, год
Человек	Окислительное дезаминирование, метилирование	Schayer, 1963
Крысы	Окислительное дезаминирование	Schayer, Smiley, Kennedy, 1953
Кошки, собаки	Метилирование	
Мыши	Метилирование, окислительное дезаминирование	Schayer, 1963

Третьим путем инактивирования, имеющим значительно меньшее значение по сравнению с двумя первыми, является ацетилирование гистамина с образованием ацетилгистамина. Процесс может проходить как в тканях, так и в кишечнике.

Связывание гистамина (гистаминопексия)

Одним из путей инактивирования гистамина является связывание его белками сыворотки крови человека — гистаминопексия (Parrot, Laborde, 1953).

Гистаминопексическая активность сыворотки крови резко падает при аллергических заболеваниях. Она была использована для оценки состояния аллергии у больных. Механизм гистаминопексического эффекта сыворотки крови до конца не выяснен.

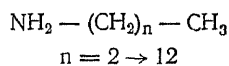
Либераторы гистамина

Особое место для оценки гистаминовой гипотезы анафилаксии в настоящее время занимают работы с применением так называемых либераторов, или обесгистаминирующих ткани веществ. К таким веществам относятся многие органические соединения.

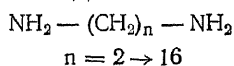
Paton (1958) предложил систематизировать либераторы гистамина следующим образом:

Низкомолекулярные вещества

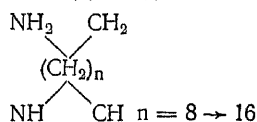
Моноамины



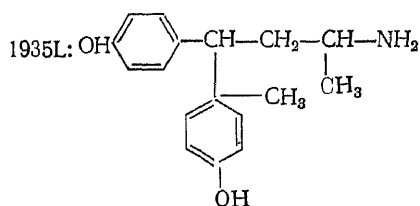
Диаммины



Диамидины



Замещенные ароматические амины: 48/80 (см. схему 15)



Аммоний, тубокурарин, морфин и др.

Макромолекулярные вещества

Комплекс антиген — антитело

Овомукоид (крыса)

Декстран (крыса)

Поливинилпирролидон (собака)

Твин-20 (собака)

Пептон (собака)

Анафилатоксин (свинка)

Полимиксин

Протеолитические ферменты

Яды и токсины

Особое внимание и широкое использование в различных экспериментах получил параметоксифенил-этилметиламин, конденсированный через формальдегид в макромолекулу. Это вещество называется препаратом 48/80 (схема 15). Свойствами либератора обладают также октиламин, декстраты, пептоп и многие другие вещества.

Либераторами оказываются многие белковые вещества и сыворотки крови, обладающие первично токсическим действием на животных. Так, свойствами либератора гистамина обладают яичный белок для крыс, белки лошадиной сыворотки для кошек, лошадиная сыворотка, обработанная агаром по Борде, для морских свинок и пр.

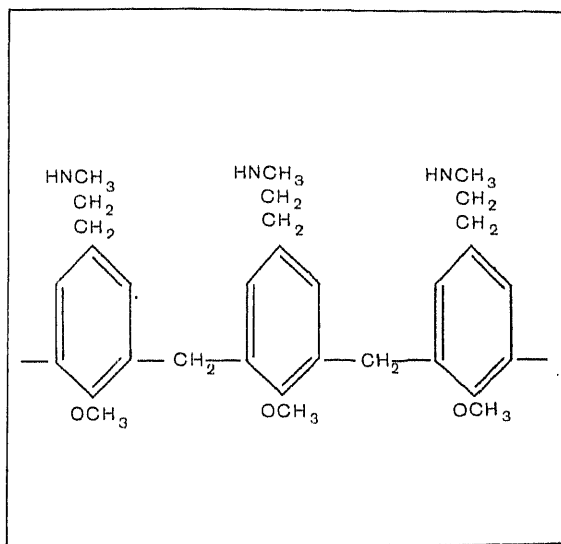


Схема 15
 ЛИБЕРАТОР ГИСТАМИНА —
 ПРЕПАРАТ 48/80

В некоторой степени свойствами либератора обладает аллерген в организме сенсibilизированного животного. Либераторы освобождают гистамин из рыхлой связи с белками ткани. Освободившийся гистамин вызывает общие и местные реакции в организме.

Гипоксия (цианиды, атмосфера азота), а также различные ингибиторы обмена веществ (йодоацетат, О-йодозобензоат, 2—4-динитрофенол, флюориды, арсениты, уретан, соли малоновой кислоты и др.) существенно подавляют действие препарата 48/80 как либератора гистамина и как агента, вызывающего альтерацию тучных клеток.

Следует подчеркнуть, что все антигистаминные препараты в той или иной степени обладают свойствами либераторов гистамина. Это установлено при изучении их действия на тучные клетки и кожу животных. Показано увеличение гистамина в крови людей, получающих антигистаминные препараты.

Процесс освобождения гистамина антигистаминными препаратами потенцируется октиламином, веществом 48/80 и другими ингибиторами обмена веществ. Таким образом, механизм антигистаминного действия препаратов этого ряда состоит не только в блокаде рецепторов гистамина на клетках-мишенях, но и в торможении накопления гистамина в клетках-депо (тучные клетки и др.).

Явления тахифилаксии, или кратковременного понижения чувствительности животных к тому или иному веществу, например, у крысы к введению яичного белка или у кролика к введению пептона, объясняются

тем, что данные вещества удаляют гистамин из ткани. Поэтому их последующие порции не могут вызвать освобождения гистамина, так как его уже нет в тканях.

Чувствительность восстанавливается, как только возобновляются запасы связанного гистамина в ткани.

В. Н. Абросимов в своей лаборатории испытывал действие либератора октиламина на анафилактическую реакцию (спазм) бронхов изолированных легких морской свинки, сенсибилизированной к яичному белку. Записывали дыхательные движения препарата изолированных легких, вызываемые искусственной вентиляцией. Спазм бронхов вызывал увеличение сопротивления току воздуха и уменьшение объема или остановку записи указанных выше дыхательных движений. Введение в ток перфузии изолированных легких морской свинки либератора в дозе от 500 мкг до 5 мг вызывало освобождение гистамина и спазм бронхов как у несенсибилизированных, так и у сенсибилизированных животных.

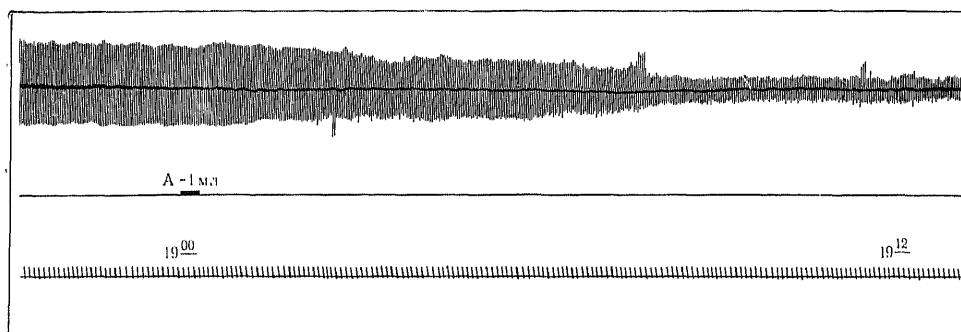


Рис. 34. Бронхоспазм на препарате изолированных легких морской свинки, сенсибилизированной нормальной лошадиной сывороткой, на фоне либератора гистамина — октиламина.

Подобный же спазм, как известно, возникает под воздействием специфического антигена на бронхи сенсибилизированной морской свинки; у несенсибилизированной свинки этот антиген (яичный белок) спазма бронхов не вызывает.

Параллельно В. Н. Абросимов определял в перфузате содержание гистамина на атропинизированной кишке морской свинки. Он обнаружил заметное увеличение выхода гистамина на фоне действия либератора, а также при анафилактической реакции. Однако действие антигена (яичного белка) на изолированные легкие сенсибилизированной морской свинки после действия на них либератора воспроизводило характерный анафилактический спазм бронхов такой же интенсивности, как и без предварительного влияния либератора (рис. 34).

На этом основании мы полагаем, что анафилактический спазм бронхов в данном случае является результатом прямого возбуждающего действия антигена на гладкую мускулатуру бронхов без участия гистамина как промежуточного звена.

Учитывая, что яичный белок является для крыс либератором гистамина, в нашей лаборатории была исследована возможность воспроизведения анафилактического шока у этих животных после воздействия либератора и в состоянии тахифилаксии. Крыс сенсибилизировали лошадиной сывороткой. За 6 ч до разрешающей инъекции у них была вызвана тахифилаксия к яичному белку путем его внутривенного введения.

На фоне тахифилаксии и, следовательно, гистаминорезиса анафилактический шок развивался в полной мере. Не оказывало влияния на развитие анафилактического шока у сенсибилизированных к лошадиной сыворотке крыс и введение либератора гистамина — октиламина.

МЕХАНИЗМ ОСВОБОЖДЕНИЯ ГИСТАМИНА

Выход гистамина при анафилаксии разные исследователи объясняют различно. Имеются данные, что реакция антигена с тучными способствует разрушению тучных клеток. Однако более внимательное изучение показало, что либераторы вызывают лишь удаление гистамина из зерен через их мембрану в окружающую среду. При этом зерна восстанавливаются без разрушения клетки. Отсутствие разрушения клетки доказывалось и тем, что препарат 48/80 не вызывает освобождения калия из перфузируемой кожи, несмотря на обильное выхождение гистамина (Paton, 1956).

С точки зрения энзиматической теории, воздействие антигена на сенсибилизированную ткань вызывает активацию фермента, отщепляющего гистамин от белка (Bronfenbrenner, 1915; Godlovsky, 1953). Кроме того, возможно, что этот процесс подавляет действие фермента, мобилизующего в нормальных условиях гистамин из ткани. Эта теория по существу повторяет протеолитическую теорию анафилаксии. Однако сведений об освобождении гистамина либераторами пока еще недостаточно, чтобы считать, что этот процесс является ферментативным разрушением пептидных связей гистамина с белком.

Существует несколько теорий для объяснения механизма освобождения гистамина при анафилактических реакциях. Inderbitzin (1955) предложил протеолитическую теорию, доказательством которой считал факт освобождения гистамина в тканях, перфузируемых трипсином или папаином. Ungar (1956) наблюдал то же в сложной системе, включающей плазмин (фибринолизин) и его активаторы и ингибиторы (см. выше). Известно, однако, что протеолиз не является причиной освобождения гистамина. Более того, температура около 45° С, способствующая протеолизу, прекращает выход гистамина (Ungar, Damgaard, 1955; Mongar, Schild, 1957). По наблюдениям Mongar (1956), ингибитор трипсина соевых бобов не прекращает выхода гистамина из легких морской свинки, а также и фибринолитическое освобождение гистамина. Протеолитические энзимы также не оказывают действия на тучные клетки (Höegberg, Uvnäs, 1957).

Другая теория освобождения гистамина при анафилаксии — теория ионного замещения предложена McIntosh и Paton (1949). Они наблюдали освобождение гистамина из тканей под воздействием органических оснований. Существование комбинаций гистамина с гепарином, пуклеиновыми кислотами, АТФ и глюкозофосфатами было показано Paton. Действие органических либераторов гистамина Paton сравнивал с влиянием ионообменных смол. Эта теория, однако, не объясняет ряда фактов — таких, как спонтанное освобождение гистамина или гепарина у собак, а также освобождение гистамина в значительно большем против расчетного количества под действием либератора 48/80. Если даже гистамин и образует ионные связи, например в тучных клетках, необходимо учитывать, что их действие ограничивается, вероятно, клеточными (клетка/среда) и внутриклеточными (гранула/протоплазма) барьерами (McIntire, 1956). Изменение физико-химического состояния клетки с увеличением проницаемости мембраны, чем бы оно ни было вызвано, также может стать причиной выхода гистамина (Chakravarty, 1960).

Нёгберг и Увнäs (1957, 1960) на основании изучения тучных клеток крыс построили теорию, согласно которой гистамин как веществом 48/80, так и в ходе реакции антиген — антитело освобождается вследствие действия литических ферментов на клеточную мембрану тучных клеток. Доказательством этой теории служит сходство в действии ингибиторов ферментов, вызывающих разрушение тучных клеток веществом 48/80, лецитиназой А и реакцией антиген — антитело. Когда антиген действует на тучные клетки, на которых фиксированы антитела, они повреждаются и освобождают гистамин почти немедленно (табл. 53). Максимальное

Т а б л и ц а 53

Содержание гистамина и выход его из тучных клеток морской свинки (в нг *) под влиянием специфического антигена

	Аорта	Трахея	Матка	Тонкая кишка
Содержание гистамина в каждой тучной клетке	25	21	31	34
Освобождение гистамина из каждой «поврежденной» тучной клетки	16	12	17	—

* 1 нг = $1 \cdot 10^{-9}$ — тысячная доля микрограмма.

освобождение гистамина из изолированных тучных клеток крыс было обнаружено Увнäs, Thon (1959) в течение первой минуты. Вероятно, относительно более медленное освобождение гистамина из тканей в дальнейшем зависит от времени, необходимого для диффузии больших молекул антигена в ткани, а не от замедленного выхода гистамина в промывную жидкость (в опытах *in vitro*), как полагал Schild (1939).

Chakravarty (1959), Mongar, Schild (1952) исследовали выход гистамина из различных тканей при анафилактической реакции. Во многих тканях (аорта, легкие, трахея, матка, сердце и кожа) освобождение гистамина происходило в одних и тех же пределах независимо от общего содержания в них гистамина (табл. 54).

Т а б л и ц а 54

Содержание общего гистамина и процент выхода его при анафилактическом шоке

	Аорта	Легкие	Трахея	Сердце	Матка	Селезенка	Кишка	Кожа
Mongar, Schild (1952)								
Общий гистамин, мкг/г	17	40	14	4,3	11	11	27	2,9
Освобождение, %	36	10	22	26	31	9	2	24
Chakravarty (1959)								
Общий гистамин, мкг/г	11	6,1	5,2	2,3	5,2	3,0	32	1,4
Освобождение, %	28	25	31	25	28	6	1,5	24

Как видно из табл. 54, из селезенки в соответствии с низким содержанием в ней общего гистамина мало освобождается его и под влиянием антигена. Кишечник, хотя и содержит много гистамина, дает лишь умеренный его выход. Несмотря на обилие тучных клеток, их количество не уменьшается под влиянием специфического антигена. Вопрос о причинах такой устойчивости тучных клеток кишечника не является решенным.

Mongar и Schild (1952) отмечают отсутствие зависимости между общим содержанием и выходом гистамина, но подчеркивают весьма различные колебания в проценте выхода гистамина из различных тканей.

Содержание гистамина в отдельной тучной клетке варьирует от 21 до 34 нг, по данным Riley, — от 18 до 24 нг (в капсуле печени телят). Освобождение гистамина из клеток происходит в пределах 12—17 нг.

Освобождение гистамина при анафилактической реакции зависит от концентрации антигена, температуры и pH среды. Оптимальная температура для освобождения гистамина — около 37° С, оптимальный pH — от 7,0 до 8,5. Выделение гистамина прекращается при pH ниже 5,6 и выше 9,5. Температура выше 45° С вызывает необратимые изменения в клетках, и дальнейшее воздействие антигена даже при оптимальной температуре (37° С) не вызывает выхода гистамина. Аноксия тормозит выход гистамина.

Некоторые ингибиторы протеаз, такие, как полисахарид семян шиповника — HSP (hip seed polysaccharide), полимеры салициловой кислоты (Рк-11), О-аминобензойная кислота (Рк-312) и полифлоретин-фосфат, также задерживают выход гистамина из тканей.

Chakravarty (1959) изучал у крыс влияние аноксии на освобождение гистамина из препарата кусочков легких при действии антигена и вещества 48/80. Аноксия у крыс не задерживала выхода гистамина как от действия антигена, так и от вещества 48/80. У морских свинок аноксия тормозит освобождение гистамина, следовательно, реакция зависит от освобождения энергии при окислительных процессах. Однако трудно сказать, для какой именно стадии этого процесса необходим кислород. Макроэргические фосфаты необходимы для анафилактического освобождения гистамина.

В настоящее время установлено, что освобождение гистамина из гранул тучных клеток или из клеток гладкомышечных органов является энергезависимым процессом. Источником энергии является аденозинтрифосфорная кислота, которая под влиянием фермента аденилциклазы дефосфорилируется в циклический 3',5' — аденозинмонофосфат (цАМФ). Распад цАМФ под влиянием фермента фосфодиэстеразы превращает его в 5-аденозинмонофосфат. Энергия этого процесса используется при освобождении гистамина из рыхлой связи с гепарином под влиянием обмена ионов Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺. Ионы натрия и кальция входят внутрь клетки и гранул. Ионы K⁺ выходят наружу. Агенты, тормозящие аденилциклазу (катехоламины и др.), вызывают уменьшение содержания цАМФ. Разрушение его ферментом фосфодиэстеразой способствует выделению гистамина при аллергических реакциях. Вещества, тормозящие фосфодиэстеразу (производные ксантина и др.), вызывают накопление цАМФ и задерживают освобождение гистамина. Они тормозят развитие аллергических реакций. В условиях торможения дыхания (например, под влиянием антимицина А) освобождение гистамина зависит от присутствия в среде глюкозы и полностью определяется энергией гликолиза. цАМФ стимулирует также липолиз в мембранах клеток и образование его продуктов — простагландинов. Известно, что разные простагландины имеют различное физиологическое действие. Например, простагландин F_{2α} потенцирует фермент гуанилциклазу, которая вызывает образование циклического гуанилмонофосфата. Последний стимулирует α-рецепторы гладкомышечных органов. В то же время образование простагландинов E наоборот, стимулируется аденилциклазой, которая вызывает накопление цАМФ, что,

как указывалось, тормозит освобождение гистамина и вызывает расслабление гладкомышечных органов. От соотношения процессов образования простагландинов F и E зависит состояние тонуса гладкомышечных органов при аллергических реакциях.

КРИТИКА ГИСТАМИННОЙ ТЕОРИИ АНАФИЛАКСИИ

Против гистаминной гипотезы анафилаксии свидетельствуют следующие факты: 1) прямое возбуждение различных отделов нервной системы аллергеном без участия гистамина как промежуточного звена (А. Д. Адо, 1952, и др.); 2) участие других биологически активных веществ в механизмах анафилаксии и аллергии (Rocha e Silva, 1955); 3) различия между эффектом действия на организм фармакологического гистамина и гистамина, освобожденного либераторами, и картиной анафилактического шока (Paton, 1958, и др.); 4) неэффективность антигистаминных средств при многих аллергических заболеваниях (Lecompte, 1955; Brown, 1955).

Исходя из гистаминной теории анафилаксии трудно объяснить, почему гистаминный бронхоспазм морских свинок не снимается атропином как при анафилаксии. При анафилактическом шоке понижается свертываемость крови, а гистамин вызывает ее повышение. Гистаминный шок не вызывает десенсибилизации животного к последующему введению гистамина. С помощью гистамина нельзя воспроизвести настоящее воспаление и некроз кожи, а реакция антиген — антитело вызывает некроз (Aronson, 1933). Schmidt и Stäckelin (1929) проверили чувствительность различных животных (морских свинок, белых мышей, белых крыс и т. д.) к гистамину и к антигену. Ими установлено, что чувствительность отдельных видов животных к гистамину значительно отличается от их чувствительности к антигену.

Schild (1939) не отметил выделения заметных количеств гистамина из желудка, а также из тонких и толстых кишок при анафилактической реакции изолированных органов сенсibilизированных морских свинок.

Антигистаминные препараты не предотвращают повышения кровяного давления в воротной вене при анафилаксии. Schachter (1953) показал, что у сенсibilизированного кролика антиген вызывает освобождение гистамина из печени, тогда как вещество 48/80 неактивно. По данным Mongar и Schild (1952), обработка изолированной кишки препаратом 48/80 не только не снимает анафилактической контрактуры, но дополнительно сенсibilизирует кишку (или матку) к действию антигена.

При обработке гранул тучных клеток либераторами всегда удается получить выход гистамина. Feldberg и Talesnik (1953) добивались уменьшения интенсивности анафилактоидной реакции крыс к яичному белку или их фотосенсибилизации к гематопорфиру после обработки животных веществом 48/80. Feinberg (1946) не наблюдал увеличения устойчивости людей к аллергенам амброзии или полевых трав при повторных введениях в кожу вещества 48/80. У собак введение этого вещества не предотвращало полностью анафилаксии. Даже кожные аллергические реакции у крыс не подавлялись при удалении гистамина на 90% (Brocklehurst, Humphrey, Perry, 1955). Авторы предполагают, что гистамин не является причинным фактором в механизме аллергических реакций у крыс и других животных.

Brocklehurst (1955) показал, что реакция антигена с антителом в изолированных легких сопровождается выделением не только гистамина, но и медленно реагирующей субстанции. Последняя вызывает сокращение бронхов, ее действие не снимается антигистаминными препаратами.

Недостаточность гистаминной гипотезы для объяснения механизма аллергических реакций выступает особенно ярко при изучении аллергических реакций изолированных гладкомышечных органов. В настоящее время накопилось много фактов, которые не удается просто объяснить с позиций этой гипотезы. Так, при анафилактической контрактуре изолированной матки морской свинки наблюдается обильное выделение гистамина, сопровождающееся интенсивным распадом тучных клеток в ткани этого органа. В то же время анафилактическая контрактура изолирован-

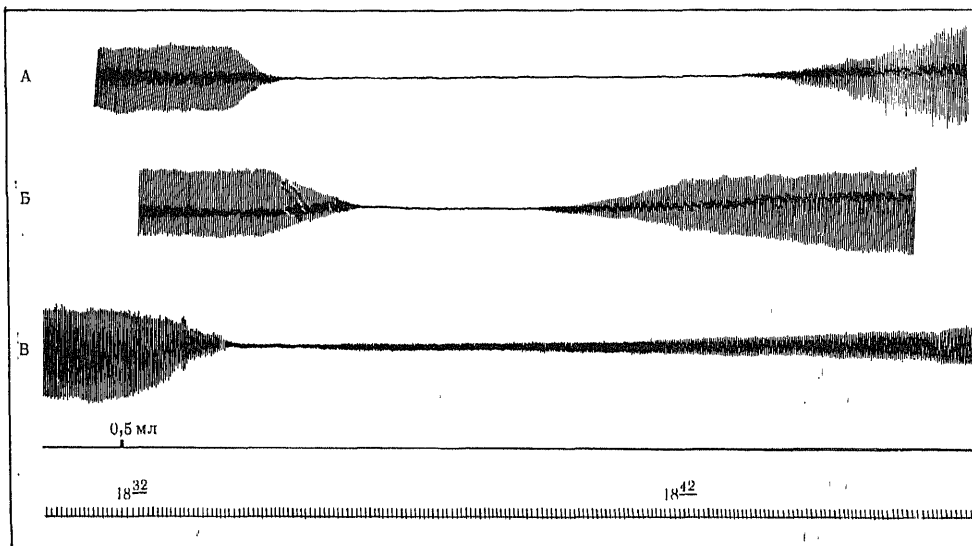


Рис. 35. Бронхоспазм на препарате изолированных легких морской свинки, сенсибилизированной пормальпой лошадиной сывороткой.

А — введение в ток перфузии жидкостью Тироде 0,5 мл специфического антигена; Б — то же на фоне перфузии жидкостью Тироде без кальция; В — то же на фоне перфузии жидкостью Тироде без калия. Время 10 с.

ного отрезка кишечника морской свинки не сопровождается выделением гистамина и распадом тучных клеток (Vogels, Chakravarty, 1960). Интересно отметить при этом, что чувствительность к гистамину тканей отрезка подвздошной кишки морской свинки примерно в 10 раз выше чувствительности изолированной матки. Либератор гистамина 48/80 десенсибилизирует изолированную матку морской свинки, а на изолированной кишке усиливает анафилактическую контрактуру. По данным Schild, антигистаминное вещество пепирамин не снимает анафилактической контрактуры изолированной матки морской свинки. Не наступает десенсибилизации матки и после обработки ее большими дозами гистамина, блокирующими гистаминорецепторы гладкой мускулатуры. В то же время обработка изолированной матки антисеротонинными веществами (например, препаратами лизергиновой кислоты) или блокада серотонинных рецепторов матки путем обработки ее большими дозами серотонина вызывает ее десенсибилизацию к разрешающему воздействию специфического аллергена. Любопытно при этом отметить, что серотонин не освобождается из изолированной матки во время ее анафилактической контрактуры и содержание серотонина в матке морской свинки по сравнению с другими тканями довольно низкое (Mongar, Schild, 1962).

Вместе с тем изолированный отрезок подвздошной кишки морской свинки не десенсибилизируется большими дозами антисеротонинных препаратов, в то время как антигистаминные препараты в некоторых случаях вызывают его десенсибилизацию.

По мнению Dworetzky (1959), гистаминергический механизм обеспечивает не более 10% процессов, определяющих анафилактическое сокращение гладкомышечных органов. Аналогичные данные наблюдаются при изучении аллергической реакции на препарате изолированных легких. На этом препарате не удается обнаружить параллелизма между освобождением гистамина и возникновением бронхоспазма во время аллергической реакции. В то время как освобождение гистамина достигает максимума после первой разрешающей дозы аллергена, вводимого в перфузионную жидкость препарата изолированного легкого, бронхоспазм возникает лишь после повторного или даже третьего введения аллергена на фоне сравнительно малого выделения гистамина тканями изолированного легкого.

Mongar и Schild (1962) пришли к заключению, что антигистаминные препараты, а также отсутствие ионов кальция в перфузионной жидкости задерживают освобождение гистамина тканями легкого под влиянием специфического аллергена. Однако, по нашим данным (А. Д. Адо, В. Н. Абросимов, 1966), отсутствие ионов кальция в перфузионной жидкости или добавление в нее антигистаминных препаратов (дипразин и др.) не задерживают развития аллергического бронхоспазма (рис. 35).

Кроме гистамина, в механизме анафилаксии и других аллергических реакций немедленного типа участвует ряд биологически активных веществ. Роль этих веществ в патогенезе анафилаксии освещена в работах Dragstedt (1941), Rieley (1959) и др. Dale (1954) обозначил процесс освобождения веществ в тканях и крови при анафилаксии как «аутофармакологию». О 12 различных агентах, участвующих в анафилаксии, сообщает Rocha e Silva (1955). Среди них имеются гистамин, медленно реагирующая субстанция (Brocklehurst, 1955), аденозин, брадикинин и др.

Таблица 55

Фармакологические свойства биологически активных веществ и их значение для анафилаксии (по Rocha e Silva, 1955; Chakravarty, 1959; Mongar, Schild, 1962)

Тест-объект	Гистамин	Медленно реагирующая субстанция	Серотонин	Брадикинин	Пептид Р	Ацетилхолин	Вещество Мейера—Вебра	Адонизин
Подвздошная кишка морской свинки	+	+	+	+	+	+	?	0
Кишка кролика	+	+	?	+	%	+	?	?
Толстая кишка крысы	±	+	+	?	?	+	?	0
Матка морской свинки	+	0	+	+	+	+	0	+
Матка крысы	0	0	+	+	?	+	?	?
Слепая кишка курицы	+	?	+	—	+	+	0	0
Бронхиолы человека	+	+	+	0	0	+	0	0
Трахея кошки	+	0	+	?	?	+	?	?
Артериальное давление кролика	—	0	+	+	+	—	?	?
Артериальное давление кошки	—	0	+	+	+	—	?	?

Примечание. + сокращение гладкомышечного органа и повышение артериального давления; — расслабление гладкомышечного органа и падение артериального давления; 0 — отсутствие какого-либо влияния; ? — определенных данных не получено.

В табл. 55 представлена фармакологическая активность важнейших биологически активных веществ. Вещество Мейера — Вебера, выделенное из мозга, вызывает подъем артериального давления. Химическая природа его точно не известна. По-видимому, фармакологический эффект этого вещества определяется полипептидолипоидными комплексами из ткани мозга. В патогенезе анафилаксии оно, вероятно, значения не имеет.

Вещество Эйлера (белок, альбумоза) представляет собой агент, обладающий мощным гипотензивным действием. По-видимому, он участвует в патогенезе анафилактического шока. Gaddum (1955) относит его к активным полипептидам, вызывающим сокращение гладких мышц и называемым кининами (см. ниже).

Тромбоцитин — агент, выделенный из кровяных пластинок (Reid, 1946), оказался идентичным серотонину.

ПЛАЗМИНОГЕН — ПЛАЗМИН

Участие систем пламиноген — пламин (фибринолизин) в механизме анафилактической гипотензии весьма вероятно, так как анафилактический шок, как известно, сопровождается резкими изменениями свертывающей системы крови. Пламин — трипсиноподобный протеолитический фермент плазмы крови — образуется из предшественника — пламиногена, также находящегося в плазме, под влиянием активаторов бактериального (стрептокиназа) и тканевого происхождения. Фермент находится в плазме в белковой фракции Ш-3, выделенной спиртовым методом по Cohn.

Урокиназа и цитокиназа представляют собой активаторы пламиногена, они были извлечены из мочи и из многих тканей (Williams, 1951). По-видимому, в мочу переходит фермент тканей, важнейшим свойством которого, кроме активации пламиногена плазмы крови, является также способность гидролизовать этиловый эфир лизина. Урокиназа видонеспецифична; выделенная из мочи животного одного вида, она может активировать пламин в плазме животного другого вида (Mohler, Celandier, Guest, 1958).

Вопрос о механизме действия пламина на артериальное давление и тонус мельчайших артериол и капилляров не является в настоящее время окончательно решенным.

Введение препаратов с фибринолитической активностью в кровь животным (собакам) вызывает длительное (несколько часов) падение артериального давления (Bask et al., 1956). Повторные введения препарата после восстановления давления до исходного уровня провоцируют уже относительно более слабый гипотензивный эффект. Последующие введения становятся неэффективными — развивается тахифилаксия. Пламиноген и стрептокиназа сами по себе не обладают гипотензивным действием. Однако выдерживание пламиногена и стрептокиназы при 28° С в течение 10 мин сообщало смеси гипотензивные свойства (Bask, 1959).

Таким образом, гипотензивными свойствами обладает именно пламин. Инактивация пламина антипламином в опытах Bask полностью лишала препарат гипотензивной активности. Предположение о том, что активность препарата определяется примесями кининов, образующихся одновременно или параллельно, оказалось несостоятельным. Инактивация кининообразующего фермента диизопропилфторфосфатом (DFP) не лишала пламин активности. Пламин проявлял гипотензивную активность на фоне агентов, снимающих действие гистамина (димедрол) и ацетилхолина (атропин). Таким образом, гипотензивное действие пламина

нельзя свести к образованию низкомолекулярных биологически активных продуктов, образующихся при анафилактическом шоке.

Плазмин вызывает гипотензию у собак, лишенных α_2 -глобулина, путем многократных операций плазмафореза. Следовательно, действие плазмина не связано с образованием производных α_2 -глобулина (брадикинин и другие кинины).

Так как процесс образования плазмина из пламиногена катализируется калликреином, препараты — антагонисты калликреина, например фенил-бутазон, ослабляют гипотензивное действие плазмина (Northover, Subramannian, 1961). Можно предположить, что механизм гипотензивного действия плазмина заключается в непосредственном его влиянии на тонус гладкой мускулатуры прекапиллярных артериол.

На плазмин не влияет пролонгатор действия брадикинина — дибензидин. В противоположность плазмину брадикинин не вызывает тахифилаксии. Как и многие другие агенты, оказывающие гипотензивное действие, плазмин способен вызывать сокращение изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки.

Участие плазмина в механизме анафилактической гипотензии вероятно. Известно, что у морских свинок во время анафилактического шока увеличивается содержание урокиназы — активатора пламиногена (Ungar, 1959). Эту мысль Ungar (1960) подтверждает данными о вовлечении в цепь ферментных реакций, активируемых реакцией антиген — антитело, системы калликреиноген — калликреин (см. раздел о калликреине). Эта система, как указывалось, имеет близкое отношение к активации пламиногена и образованию плазмина. Вопрос нуждается, однако, в дальнейшем изучении.

РОЛЬ КИНИНОВ ПЛАЗМЫ В МЕХАНИЗМЕ АЛЛЕРГИИ

Кининами называют широко распространенную в природе группу полипептидов различного происхождения. К кининам человека и млекопитающих относятся наиболее изученные и хорошо известные кинины плазмы крови: брадикинин, каллидин, нейро- и энтерокинин — так называемое вещество Р, а также кинины мочи, молозива. По некоторым данным, к кининам относится и полипептид гипертензиноген. Возможно, гипертензиноген — гипертензин и брадикининоген — брадикинин представляют собой единую систему плазмы крови, участвующую в гуморальной регуляции уровня артериального давления. Брадикинин получен синтетически Elliot, Lewis и Horton (1959).

Вопрос о роли кининов в механизме аллергии изучен пока мало. Освобождение их при пептонном шоке у собак наблюдал Beraldo (1950). Brocklehurst и Lahire (1962) обнаружили их в крови морских свинок, перенесших анафилактический шок. Feldberg (1961) рассматривает кинины как сильные медиаторы анафилаксии и аллергических реакций на основании трех следующих положений:

1. Они обладают высокой биологической активностью.
2. Их действие на гладкие мышцы и кровообращение подобно действию гистамина, однако оно не снимается антигистаминными веществами и антагонистами серотонина.
3. Они легко образуются в организме под действием ферментов, активируемых киназами крови и тканей. Образуются они также под влиянием и простых физических факторов, например при разведении плазмы или контакте ее со стеклом.

Брадикинин-нопаептид образуется в организме при отщеплении от неактивного предшественника — брадикининогена, присутствующего в α_2 -глобулиновой фракции белков плазмы крови. Эта реакция катализируется особым ферментом плазмы крови — калликреином, а также трипсином и ферментами, имеющимися в ядах некоторых видов змей.

Каллидин-декаептид (лизил-брадикинин) образуется из неактивного предшественника — каллидиногена, находящегося также в α_2 -глобулиновой фракции крови, под влиянием калликреинов из поджелудочной железы (подробно см. ниже). Каллидин биологически менее активен, чем брадикинин.

Существуют, однако, значительно более активные пептиды. Так, Erstromer (1949) выделил из слюнной железы моллюска полипептид — элдоизин, состоящий из 11 аминокислот и обладающий в десятки раз большей активностью, чем брадикинин, Boissonas (1963) приводит таблицу активностей брадикинина, каллидина и элдоизина (табл. 56).

Т а б л и ц а 56

**Активность брадикинина, каллидина и элдоизина
(по Boissonas, 1963)**

Биологическое действие	Активность брадикинина 100%	
	каллидин, %	элдоизин, %
Сокращение подвздошной кишки морской свинки	33±8	450
Сокращение изолированной матки крысы	60	1
Понижение артериального давления кошки	60±12	300
Понижение артериального давления кролика	190±40	1 200
Понижение артериального давления крысы	200	3 000

Брадикинин и каллидин характеризуются следующими фармакологическими свойствами: они сокращают или расслабляют в опытах *in vivo* и *in vitro* гладкую мускулатуру, расширяют просвет малых сосудов и снижают артериальное давление, увеличивают местную скорость кровотока, повышают проницаемость капилляров и ведут к развитию отека при введении в кожу или серозные полости, вызывают эмиграцию лейкоцитов, вызывают болевые ощущения при внутривенном и внутрикожном введении (табл. 57).

Биологическая активность брадикинина не изменяется в присутствии атропина, антигистаминных веществ и антагонистов серотонина.

Под влиянием брадикинина и каллидина гладкомышечные органы сокращаются медленнее, чем под влиянием гистамина или ацетилхолина. Латентный период в зависимости от дозы препарата продолжается от 20 до 50 с. Важным проявлением действия кининов на сосудистую систему человека и животных является вызываемое ими повышение проницаемости кровеносных капилляров. В этом отношении брадикинин в 10—15 раз активнее гистамина. Повышение проницаемости капилляров кожи морской свинки и кролика вызывают растворы брадикинина, содержа-

Таблица 57

Биологическая активность брадикинина и каллидина (активность каллидина в процентах активности брадикинина, принятой за 100) (по Т. С. Пасхиной, 1966)

Объект исследования	Характер ответной реакции	Пороговая доза для брадикинина, г/мл	Активность каллидина
In vitro			
Изолированный илеум морской свинки	Сокращение	$1 \cdot 10^{-9}$	33 ± 8
Изолированная матка крысы	»	$3 \cdot 10^{-11}$	Около 60
Изолированный дуоденум кролика	»	$1 \cdot 10^{-10}$	» 200
Изолированный дуоденум крысы	Расслабление	$1 \cdot 10^{-10}$	Около 50
Прямая кишка курицы	»	$1 \cdot 10^{-8}$	» 200
In vitro			
Артериальное давление: крыс	Снижение	$4 \cdot 10^{-7}$	330 ± 80
» » кролика	»	$1 \cdot 10^{-7}$	190 ± 40
» » кошки	»	$2 \cdot 10^{-7}$	120 ± 60
Диурез крыс	Антидиуретическое действие		
Проницаемость капилляров кожи морской свинки	Увеличение	10^{-9}	Около 100

щие 10^{-11} — 10^{-9} г/мл. На месте введения растворов брадикинина в коже развиваются отек, лейкоцитарная инфильтрация и появляются болевые ощущения.

БРАДИКИНИН

Биологической единицей активности брадикинина Rocha e Silva считает сокращение отрезка подвздошной кишки морской свинки, вызванное 1 мл плазмы крови после воздействия на нее трипсина. Одна биологическая единица соответствует 0,5 мкг синтетического брадикинина.

Брадикинин постоянно содержится в плазме крови человека и животных. Данные о содержании брадикинина в плазме человека и животных представлены в табл. 58.

Таблица 58

Содержание брадикинина в плазме (в нг/мл)
(по Rocha e Silva, 1964)

	Среднее содержание	Колебания
Человек	10,6	7,4—14,3
Бык	14,5	11,9—17,0
Лошадь	9,5	8,8—9,9
Баран	6,4	6,0—6,9
Свинья	4,1	2,8—5,8
Собака	5,5	4,5—6,5
Кролик	10,1	8,8—11,4
Морская свинка	8,9	7,9—10,0
Крыса	2,0	1,3—2,5

Важнейшим действием брадикинина в организме является расширение самых мелких артериол, вызывающее падение артериального давления.

Брадикинин — агент только миотропного действия, он вызывает расслабление гладких мышц мельчайших артериол (Rocha e Silva, 1963; Lewis, 1963). Калибр артериол, на которые действует брадикинин, меньше калибра артериол, чувствительных к гистамину.

Брадикинин расширяет также капилляры и вызывает увеличение проницаемости, боль, экссудацию и эмиграцию лейкоцитов. В этом смысле он может быть назван воспалительным агентом. Сосудорасширяющее действие брадикинина наблюдается также в сосудах сердца, что вызывает увеличение коронарного кровотока. Он оказывает положительный инотропный эффект на сердце. Расширяющее действие брадикинина на сосуды мягкой мозговой оболочкой и головного мозга ведет к активации дыхательных движений, увеличению секреции антидиуретического гормона, угнетению мочеотделения и увеличению выведения с мочой электролитов (Na, K, Cl). Предполагают (Rocha e Silva), что брадикинин оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему. Однако это предположение противоречит точно установленным данным об отсутствии действия брадикинина на нервные элементы гладкомышечных органов и вообще на вегетативную нервную систему. Вопрос нуждается в дополнительных исследованиях.

Брадикинин возбуждает мышечные элементы изолированных гладкомышечных органов (матка крысы, подвздошная кишка морской свинки) и вызывает их сокращение. Он вызывает также сокращение бронхоиол и бронхоспазм. В противоположность брадикинину ангиотонин возбуждает изолированные гладкомышечные органы не непосредственно, а с помощью ацетилхолина.

Болевой эффект брадикинина вызывается не столько раздражающим действием брадикинина как такового, но, по-видимому, провоцируется более мелкими пептидами — продуктами гидролиза брадикинина. Эти продукты можно получить путем воздействия на брадикинин химотрипсина. В отличие от брадикинина они не вызывают тахифилаксии и поэтому могут обуславливать длительный болевой эффект.

Фармакологические свойства брадикинина представлены в табл. 59.

Как видно из табл. 57, брадикинин обладает фармакологической активностью уже в очень малых дозах (в микро- и нанogramмах). Такие свойства его, как возбуждение гладких мышц, увеличение капиллярной проницаемости, образование отеков, вазодилатация и увеличение локального кровотока свидетельствуют о возможном участии брадикинина в анафилактики и аллергических феноменах.

Плазма крови человека содержит фермент, разрушающий брадикинин путем отщепления от него конечного аргинина. Фермент назван карбоксипептидазой. Карбоксипептидаза В поджелудочного сока обладает еще большей активностью этого же типа. Вещества, содержащие сульфгидрильные группы, как, например, цистеин, тиогликолевая кислота и др., инактивируют карбоксипептидазу и потенцируют действие брадикинина.

Антагонистами брадикинина являются салцилаты, фенацетин. Менее эффективны фенилбутазон, кортизон и гидрокортизон. В табл. 60 приводятся сравнительные данные о минимальной эффективной дозе агентов, вызывающих бронхоспазм у морской свинки, и соответствующих им антагонистов.

Брадикинин освобождается из тканей кожи крысы при нагревании ее до 44—45° С. Возможно, что освобождение брадикинина имеет значение в патогенезе термических отеков.

Вопрос об участии брадикинина в патогенезе аллергических реакций изучается в настоящее время в связи с обнаружением его действия на

Т а б л и ц а 59

Фармакологические свойства брадикинина

Эффект	Тест-объект и способ введения	Эффективная доза
Сокращение гладких мышц	Изолированное легкое морской свинки	1 нг/мл
	Изолированная матка крысы	0,1 нг/мл
	Желудок крысы	5—10 нг/мл
Расслабление гладких мышц	Изолированный дуоденум крысы	0,8—1,2 нг/мл
Бронхоспазм	Морская свинка (в/в)	0,2—0,5 мкг/кг
	Кошка (в/в)	12,8 мкг/кг
Расширение сосудов	Кожа человека (в/а)	0,1—1 мкг
	Кожа кошки	0,1 мкг
	Человек (в/а)	0,4—2 мкг
	Мягкая мозговая оболочка (морская свинка, в/в)	1 мкг/кг
	Головной мозг (собака, в/в) (изолированное сердце морской свинки)	0,5—3 мкг/кг
	Коронарные сосуды (изолированное сердце кошки)	1 нг/мл
Падение артериального давления	Кошка (в/в)	10,1 нг/мл
	Крыса (в/в)	0,4—0,5 мкг/кг
	Морская свинка (в/к)	1,5 мкг/кг
	Собака (в/с)	0,2 мкг/кг
	Петух (в/в)	0,5 мкг/кг
	Человек (в/а)	74 мкг/кг
Увеличение проницаемости капилляров	Морская свинка (в/в)	0,03—0,06 мкг/кг
Отек	Кролик (в/к)	0,1—5 нг
Боль	Лапки крысы (п/к)	0,1—1,5 нг
Антидиуретическое действие	Собака (в/с)	1—100 мкг
		0,1—1 мкг/мл
		0,5—1 мкг/кг

Пр и м е ч а н и е. в/в — внутривенно; в/а — внутриартериально; в/с — в сонную артерию; в/к — внутрикожно; п/к — подкожно.

Т а б л и ц а 60

Минимальная эффективная доза агентов, вызывающих бронхоспазм у морской свинки, и соответствующие им антагонисты

Агент	Минимальная эффективная доза внутривенно, мг/кг	Антагонист
Брадикинин	0,5—1	Салицилаты, аспирин
Каллидин-10	1,5—3	Салицилаты
Вещество Р	0,5—1	Цистеин-динафтил-амин
Гистамин	0,5—1	Мепамиин и др.
Ацетилхолин	2,5—10	Атропин
Серотонин	1—2	Диэтиламин лизергиновой кислоты

бронхи, артериальное давление и комплекс процессов, вызывающих воспаление.

Брадикинин вызывает сокращение бронхов у кролика при введении внутривенно. Брадикинин ведет к развитию спазма бронхов изолированных легких морской свинки. Он способен вызвать приступ бронхиальной астмы у больного в межприступный период. Однако он не вызывает

спазма изолированных бронхов человека и не освобождается из изолированных легких умершего астматика после воздействия на них специфического аллергена. Брадикинин препятствует спадению изолированных легких кошек и крыс при искусственном дыхании. Эти данные не позволяют считать брадикинин существенным агентом в патогенезе анафилактического бронхоспазма, однако полностью игнорировать его роль в механизме анафилаксии и аллергии также нельзя. Вероятно, его участие заключается в осложнениях и пролонгации астматических приступов. Брадикинин может, по-видимому, играть патогенетическую роль в тех случаях бронхиальной астмы, при лечении которых антигистаминные и другие препараты неэффективны.

Характер действия брадикинина на сосуды позволяет предполагать участие этого вещества в патогенезе анафилактической гипотензии. Возможно, что брадикинин образуется при анафилактическом шоке вследствие воздействия протеолитических ферментов на псевдоглобулин крови. Активность протеолитических ферментов при анафилактическом шоке возрастает.

Г. К. Васильева (1969) наблюдала закономерное снижение содержания кининогена в крови у собак на высоте развития анафилактического шока.

Изменение активности кининовой системы описала М. О. Янковская (1975) у больных инфекционно-аллергическим миокардитом. Она наблюдала увеличение количества свободных кининов, усиление активности калликреина, повышение содержания кининогена и снижение активности кининазы.

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

В 1934 г. Euler сообщил, что семенная жидкость обладает способностью в минимальных количествах (1 мкг) вызывать сокращение изолированных волокон матки человека. Оказалось, что биологически активный агент не содержит азота и относится к группе ненасыщенных жирных кислот. Euler предположил, что этот агент образуется в простате, и назвал его простагландином. В дальнейшем выяснилось, что подобные биологически активные вещества содержатся во многих органах и тканях и представляют собой большую группу веществ типа тканевых гормонов. В настоящее время установлено много видов простагландинов с различными, иногда противоположными по действию на отдельные ткани, свойствами. Многие простагландины имеют ближайшее отношение к функции бронхолегочного аппарата; предполагается, что они имеют значение в патогенезе бронхиальной астмы. Простагландины представляют собой ненасыщенные жирные кислоты из 20 углеродных атомов и являются производными арахидоновой, линоленовой и некоторых других близких по строению ненасыщенных жирных кислот (схема 16) (Bergström, 1962).

Простагландины (PG или ПГ) мало отличаются друг от друга по химическому строению. Важнейшими простагландинами являются простагландины E (E₁, E₂, E₃), F, A, B и др. (цифры означают число двойных связей между углеродными атомами в молекуле простагландина).

В отличие от известных ранее медиаторов простагландины не накапливаются предварительно в клетках, как это имеет место по отношению к гистамину, серотонину и другим биологически активным веществам. Простагландины образуются в ходе внутриклеточного обмена и быстро разрушаются после действия на клетки.

Простагландины образуются во всех тканях, но относительно много их в предстательной железе и семенной жидкости (1 мкг/г). Образовавшись, они быстро разрушаются. Особенно интенсивно идет распад простагландинов в легких и в печени. В крови их содержание ничтожно и выражается в пикомолях. Количество простагландинов PGE₁ + PGE₂, выделяемых в сутки, составляет у мужчин 45—355 мкг и у женщин 18—40 мкг. Количество простагландинов PGF₁ + PGF₂ у мужчин составляет 40—

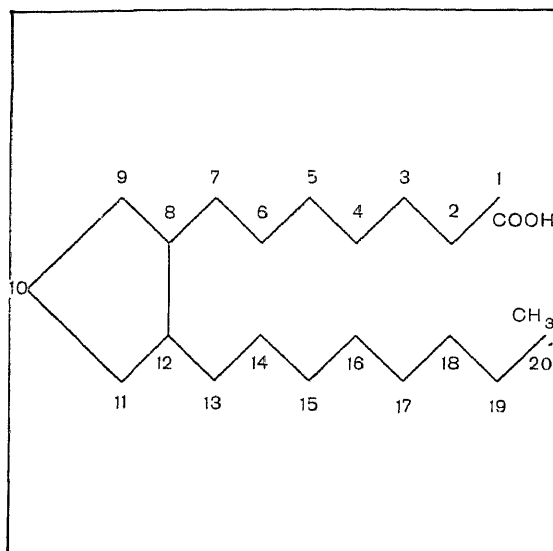


Схема 16
ПРОСТАНОВАЯ КИСЛОТА —
СТРУКТУРНАЯ ОСНОВА
ПРОСТАГЛАНДИНОВ.

Примечание. Цифры —
порядковые номера углеродных
атомов.

120 мкг и у женщин — 40—60 мкг. В настоящее время известно около 20 различных простагландинов. В ходе их биосинтеза из арахидоновой (схема 17) и других ненасыщенных жирных кислот сначала образуются относительно более лабильные простагландины G и H, обладающие в 300 раз большей биологической активностью по сравнению с простагландинами E и F. Простагландины E и F относительно более стабильны, но гораздо менее активны.

Предполагают, что точкой приложения действия простагландинов на клетки являются циклазные системы. Точкой приложения простагландинов E является аденилциклаза, а простагландинов F — гуанилциклаза. Этим, возможно, объясняется противоположный характер действия простагландинов E и F на некоторые функции клеток. Например, сокращение гладкомышечных клеток происходит под влиянием простагландина F, а расслабление этих клеток — под влиянием простагландина E. Ферментом, разрушающим простагландины, является 15-гидрооксипростагландиндегидрогеназа. Фермент является НАД⁺-зависимым. Он окисляет OH груп-

пу у C₁₅ атома простагландина до кетона ($\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—H}$).

Ферменты, синтезирующие простагландин, — простагландинсинтетазы в чистом виде не выделены. Их антагонистами являются аспирин и другие противовоспалительные и противоревматические средства. Эта точка приложения является еще одним механизмом лечебного действия аспирина и

аспириноподобных веществ, например индометацина, фенилбутазола и др. Биологическое действие простагландинов многообразно. В некоторых проявлениях оно сходно с другими биологически активными веществами — медиаторами, в других же проявлениях отличаются от них (табл. 61).

Как видно из табл. 61, простагландин E_1 действует на бронхи человека расслабляюще, тогда как простагландин $F_{2\alpha}$ * их сокращает. Простаглан-

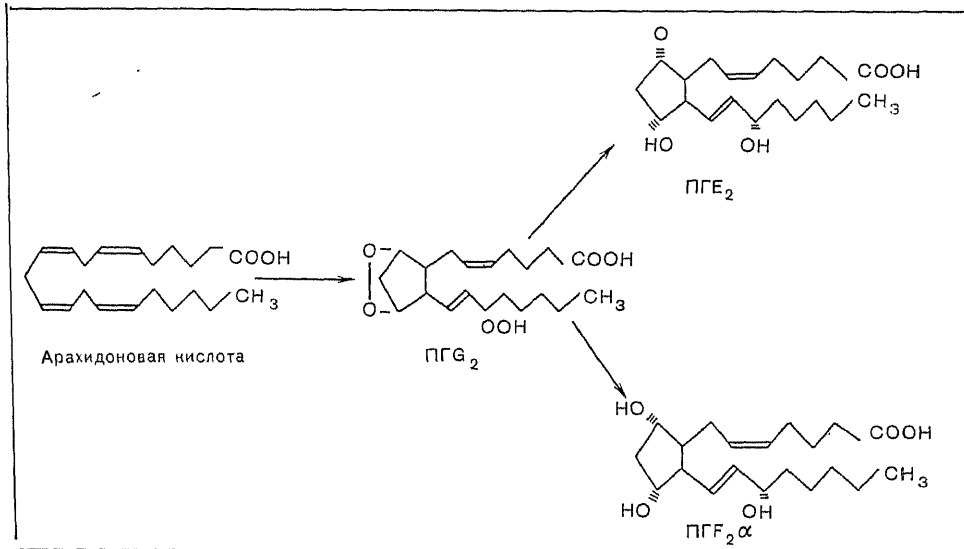


Схема 17
ОБРАЗОВАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ИЗ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

дин $F_{2\alpha}$ подобен брадикинину при испытании на кишке морской свинки, эстрирующей матке крысы и толстой кишке тушканчика. Использование этих тест-объектов позволяет дифференцировать действие простагландинов от гистамина, серотонина и МРС-А.

Таблица 61

Действие простагландинов и других медиаторов на биологические объекты

Медиатор \ Тест-объект	Бронхи человека	Подвздошная кишка морской свинки	Эстрирующая матка крысы	Восходящая толстая кишка тушканчика
PGF ₁	—	+	+	+
PGF ₂ α	+	+	+	+
Брадикинин	+	+	+	+
Серотонин	—	+	+	—
Гистамин	+	+	—	—
МРС-А	+	+	—	—

* Буквы α или β означают пространственное расположение гидроксильной группы относительно циклопентанового кольца простагландина: α — кзади, а β — кпереди от кольца.

Наиболее чувствительными тест-объектами для биологического определения простагландинов являются полоска желудка крысы (рис. 36), эстрирующая матка крысы, прямая кишка цыпленка и восходящая толстая кишка тушканчика. Простагландин E_1 вызывает сокращение подвздошной кишки морской свинки в дозе 50 нг, $F_{2\alpha}$ — в дозе 40 нг. Эстрирующую матку крысы и восходящую толстую кишку тушканчика простагландин E_1 сокращает в количестве 5 нг. Соответственно простагландин $F_{2\alpha}$ сокращает эстрирующую матку крысы в дозе 20 нг и кишку тушканчика в дозе 8 нг.

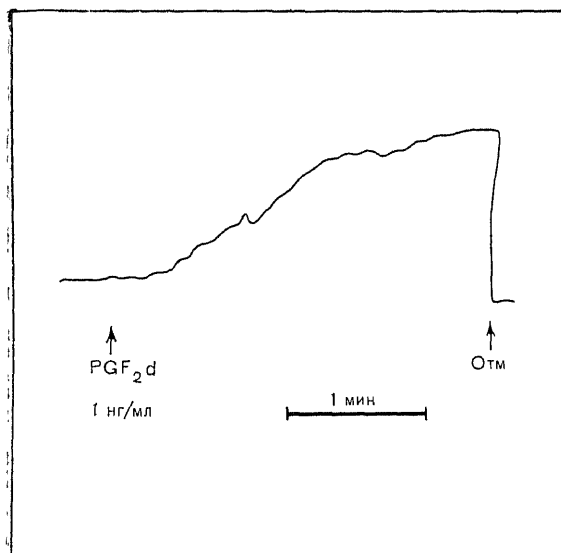


Рис. 36. Реакция продольной фундальной полоски желудка крысы на простагландин $F_{2\alpha}$.
отм — отмывание полоски жидкостью Кребса.

Биологическое действие простагландинов в настоящее время широко изучается в различных областях медицины. Табл. 62 дает общее представление о различных формах применения некоторых простагландинов при ряде заболеваний.

Вопрос о формах участия простагландинов в механизмах аллергических реакций в настоящее время изучается с разных точек зрения. Простагландины влияют на процессы освобождения медиаторов (гистамин, МРС-А и др.) из тучных и других клеток.

Таблица 62
Применение простагландинов в медицине

Простагландины	Форма влияния на организм человека	Применение в медицине
E_1	Местное сжатие капилляров	Остановка носового кровотечения
E_1 A_2 E_1	Расширение артериол	Снижение артериального давления
E_1 E_2 $F_{2\alpha}$ $F_{2\alpha}$	Торможение склеивания кровяных пластинок Угнетение секреции желудочного сока Активация сокращений матки Обратное развитие желтого тела	Антисвертывающее средство Средство против язвы желудка Стимуляция родов Противозачаточное средство

Например, простагландин E, присоединяясь к специальному рецептору E на поверхности тучной клетки, вызывает активацию аденилциклазы и увеличение содержания циклического аденилмонофосфата (АМФ) в клетке (рис. 37). Увеличение циклического АМФ тормозит секрецию гистамина и МРС-А из тучной клетки. Подобным же образом действуют катехоламины, которые присоединяются к β -адренорецепторам клетки. Иное действие оказывает простагландин F_{2α}, который, помимо аденилциклазной системы, вызывает освобождение гистамина и других медиаторов из клеток.

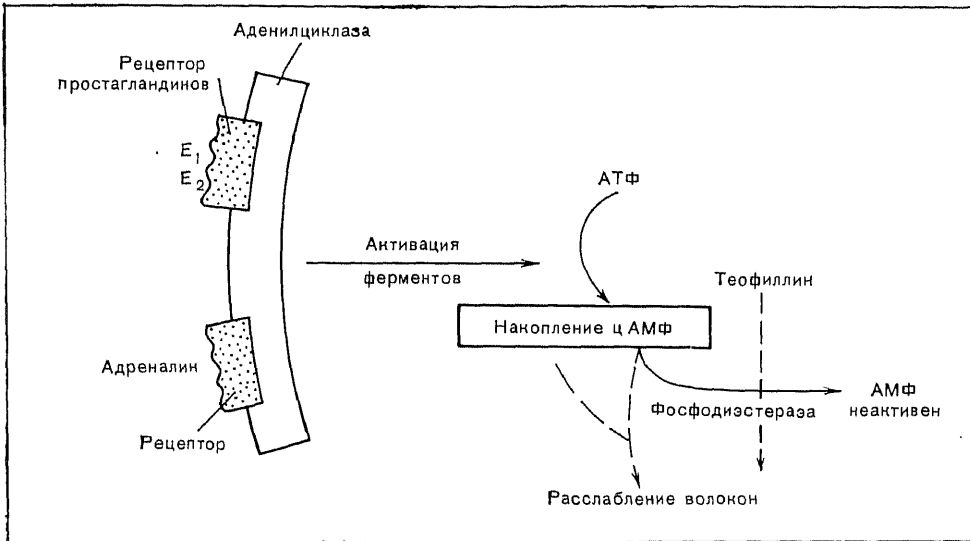


Рис. 37. Схематическое изображение действия простагландинов E на гладкую мускулатуру. Аденилциклаза локализуется в мембране клеток. E₁ — простагландин E₁; E₂ — простагландин E₂; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

Простагландин F_{2α} действует подобно ацетилхолину. Способность ацетилхолина вызывать освобождение гистамина была известна давно. Возможное участие простагландина F показывает на сложность и взаимообусловленность этого процесса. Противоположное влияние простагландинов E и F на освобождение медиаторов из тучных клеток свидетельствует о существовании нового механизма саморегуляции поступления медиаторов из клеток. Простагландины E₁ и F_{2α} освобождаются в перфузат из легких морской свинки под влиянием разрешающего воздействия аллергенов наряду с гистамином и МРС-А. Освобождение простагландинов происходит также в растертой ткани легкого сенсibilизированной свинки под влиянием разрешающего воздействия аллергена. Как уже указывалось, простагландины — очень нестойкие вещества, 96% их инактивируется в течение 2 мин после введения их в изолированный сердечно-легочный препарат морской свинки (2 мкг). Выраженный бронходилататорный эффект у морской свинки дает простагландин E₁ при применении его в форме аэрозоля.

Практически важными являются данные о влиянии простагландинов на гладкую мускулатуру бронхов. В то время как простагландин F_{2α} оказывает на нее констрикторное влияние, простагландин E₁ обладает выраженным бронходилататорным действием. Аналогичные отношения

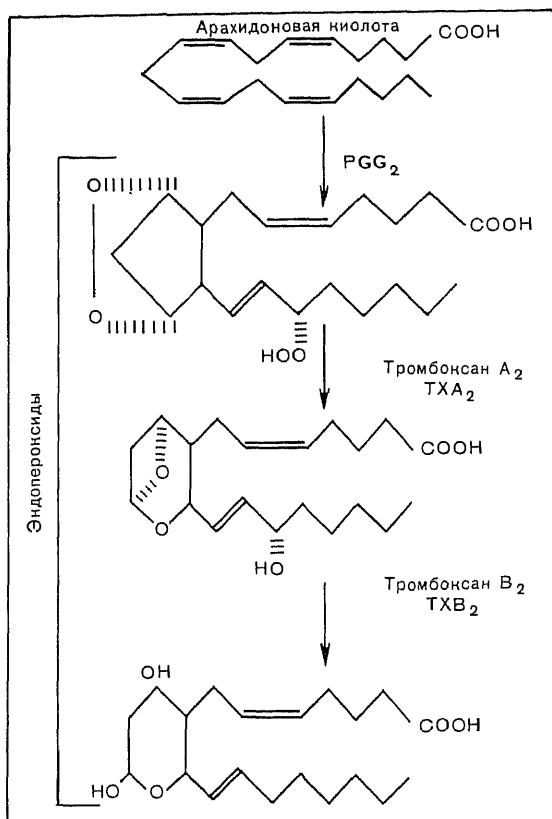


Схема 18
ЭНДОПЕРОКСИДЫ

получены при изучении простагландинов в легких человека. Предпринимали попытки использовать простагландин E_1 для лечения бронхиальной астмы. Пока полученные данные противоречивы и вопрос требует дальнейшего исследования. Простагландин $F_2\alpha$ обладает также способностью вызывать сокращение артерий легких в эксперименте на животных и у человека. Простагландин E_1 , наоборот, расширяет сосуды малого круга.

В последнее время обнаружены (Vane et al., 1976, 1977) продукты превращения и окисления арахидоновой кислоты, называемые эндопероксидами. Так, например, из арахидоновой кислоты сначала образуются эндопероксиды простагландина G_2 или H_2 (схема 18), из которых далее образуются новые виды эндопероксидов (тромбоксаны A_2 и B_2 , тромбоциклин простагландина X и др.).

Эндопероксиды имеют большое значение для поддержания гомеостаза. Ферменты, вызывающие образование эндопероксидов, находятся в микросомах кровяных пластинок, гладкомышечных клеток стенок коронарных сосудов, желудка крыс, а также в микросомах селезенки и мозга кролика и других органов разных животных. Они связаны с циклооксигеназной системой клеточных мембран. Синтетаза тромбоксанов выделена.

Биологическая активность этих эндопероксидов во много раз превосходит ранее известные простагландины ($F_2\alpha$, E_1 , E_2 и др.). Эндопероксиды менее стойки, чем простагландины, они распадаются в течение полминуты и несколько дольше (например, тромбоксан A_2 распадается в течение $32,5 \pm 2,5$ с). Патолофизиологическое действие эндопероксидов различно и во многих случаях противоположно друг другу.

Так, например, тромбоксан A_2 вызывает склеивание кровяных пластинок и этим способствует тромбообразованию. Одновременно он вызывает сокращение коронарных сосудов и, таким образом, является фактором, способствующим образованию инфаркта миокарда. Недавно выделен новый эндопероксид — антагонист тромбоксанов (простагландин X) простациклин (9-диокси-6,9 α -эпокси- Δ^5 -простагландин $F_{1\alpha}$), который (схема 19) задерживает склеивание кровяных пластинок и расслабляет коронарные сосуды (Vane e. a., 1976).

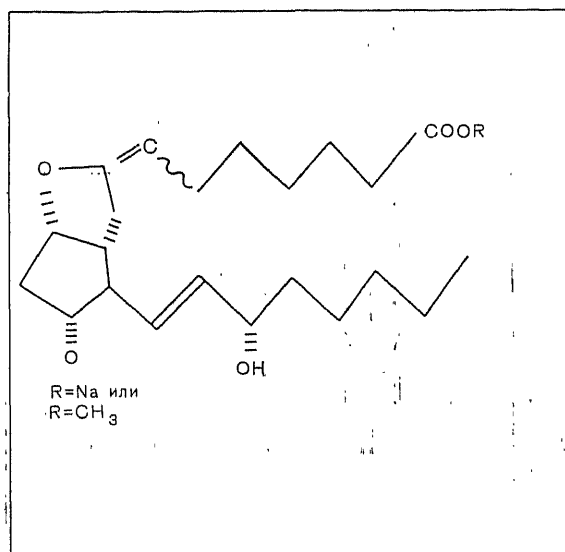


Схема 19
ПРОСТАЦИКЛИН

Простациклин менее активен как агент, сокращающий полосу желудка крыс, прямую кишку цыпленка и трахеальную цепочку морской свинки, чем простагландины G_2 и H_2 . Он не вызывает сокращения подвздошной кишки крысы.

Открытие и выделение эндопероксидов как нестойких тканевых гормонов, поддерживающих гомеостаз, по-видимому, имеет большое значение в патологии вообще и, возможно, в механизме аллергических реакций.

СЕРТОНИН (5-ОКСИТРИПТАМИН)

Участие серотонина в некоторых проявлениях анафилактикоидных реакций у крыс и мышей весьма вероятно. Дискутируется вопрос о роли серотонина в ряде аллергических реакций у человека.

Тест-объектами для определения серотонина являются изолированная кишка морской свинки, эстрирующая изолированная матка крысы, сердце виноградной или яблоневоу улитки и других моллюсков.

У человека и млекопитающих (кролик, крыса, кошка, бык, баран) серотонин содержится в тучных клетках кожи и желудочно-кишечного тракта, клетках селезенки, кровяных пластинках, в аргентофильных энтерохромаффинных клетках желудка, поджелудочной железы, желчных путей (клетки Кульчицкого), в некоторых нервных клетках, особенно в гипоталамусе. Содержание серотонина в кровяных пластинках кролика, так же как и в тучных клетках крыс, много больше такового у человека,

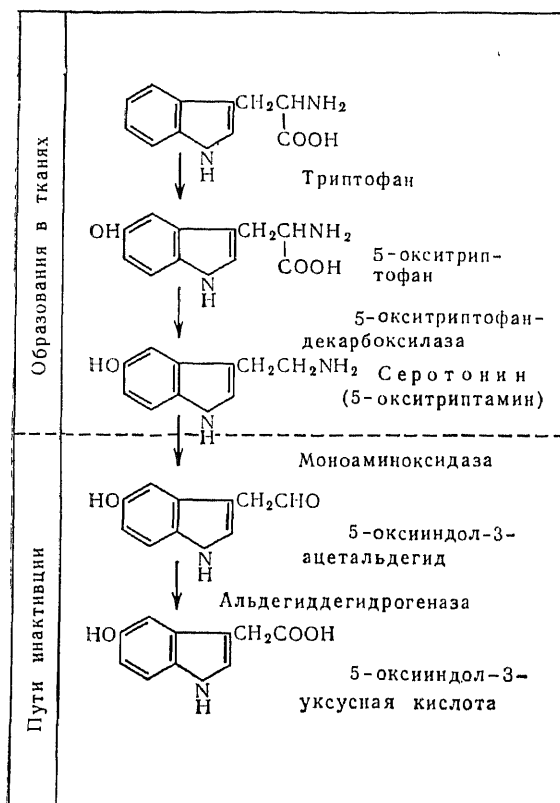


Схема 20
ОБРАЗОВАНИЕ И ПУТИ
ИНАКТИВАЦИИ СЕРОТОНИНА

морской свинки и других животных. Особенно много серотонина в тучных клетках кожи крыс.

Синтез серотонина в организме человека и млекопитающих, по-видимому, возможен в тучных клетках, в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, в нервных клетках гипоталамуса. Из мест своего образования серотонин может поступать в кровь и там фиксироваться на эритроцитах и тромбоцитах.

У человека и животных серотонин образуется из триптофана (схема 20). У крыс диета, богатая триптофаном, вызывает накопление серотонина в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Фермент гидроксилаза, превращающий триптофан в 5-окситриптофан, найден в энтерохромаффинных клетках кишечника, в нервных клетках, возможно, в тучных клетках. Далее 5-окситриптофан поступает в мозг и другие органы, в которых происходит его декарбоксилирование в 5-окситриптамин-серотонин. Серотонин не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Декарбоксилирование 5-окситриптофана в серотонин (5-окситриптамин) — процесс, широко распространенный во многих органах и тканях животных и человека. Декарбоксилаза действует при участии пиридоксаль-5-фосфата и, по-видимому, не является строго специфичной. Весьма высокая декарбоксилазная активность найдена в почках, печени, желудочно-кишечном тракте у крыс и других животных. Инкубация вне организма 5-окситриптофана с нервной тканью сопровождается образованием серотонина.

Процесс декарбоксилирования 5-окситриптофана в нервной ткани протекает оптимально при рН 7,4. Инактивация серотонина происходит по-

средством моноаминоксидазы, которая превращает его в 5-оксииндолуксусную кислоту. Последняя выделяется с мочой. Фермент моноаминоксидаза неспецифичен; он действует также на адреналин и норадреналин. Моноаминоксидаза находится во многих органах, ее много в печени, но нет в крови и в скелетных мышцах.

Серотонин освобождается из тучных клеток неспецифическими либераторами (например, веществом 48/80), которые освобождают также гистамин и гепарин. Специфическим либератором серотонина является резерпин (алкалоид раувольфии).

Тучные клетки слизистой оболочки желудка не выделяют серотонин под влиянием этого и других либераторов. Причина такой устойчивости пока не ясна. Резерпин в дозе 1 мг на 1 кг массы полностью лишает серотонина кожу крыс, в нервной ткани его остается 10%. Эффект действия резерпина достигает максимума через 4—6 ч и продолжается 2—3 сут со времени введения препарата. Специфическим «антагонистом» серотонина являются производные лизергиновой кислоты, например LSD₂₅ (диэтиламин лизергиновой кислоты), BOI₁₄₈ (2-бромдиэтиламин-d-лизергиновой кислоты). Вотава, Подвалова и Семонский (1958) подробно изучили антисеротонинное действие циклоаниламидных производных d-лизергиновой кислоты. Эффективным препаратом этой группы оказался ципентил или циклопентиламид d-лизергиновой кислоты.

Данные о влиянии антагонистов серотонина на аллергические реакции противоречивы. Sanyal и West (1958) не отметили этого влияния на анафилактический шок у морской свинки. Однако Cohen и Sapp (1960) сообщили, что ципрогептадин (антагонист серотонина, производное лизергиновой кислоты) предупреждает развитие сосудистых расстройств у кроликов при обратной пассивной анафилаксии к бычьей сыворотке.

Geiger и Alpers (1959) показали, что серотонин освобождается из изолированных легких морских свинок при воздействии специфического антигена. Авторам удалось подавить анафилактическую контрактуру изолированной кишки морской свинки, применяя большие дозы антисеротонинных препаратов в сочетании с антигистаминами.

Konzett (1956) установил, что серотонин вызывает у кошек и морских свинок спазм бронхов, который снимается производными лизергиновой кислоты.

А. Д. Адо и В. Н. Абросимов (1961) наблюдали развитие анафилактического бронхоспазма у морской свинки на фоне антагониста серотонина ципентила. Мы не обнаружили выделения серотонина из изолированных легких сенсibilизированных морских свинок под влиянием разрешающего воздействия антигена и на фоне развивавшегося анафилактического бронхоспазма. В перфузате содержались только гистамин и медленно реагирующая субстанция.

Miller (1961) сообщил об эффективности антагониста серотонина 1-метил-1-4-5-добензоциклогепта-3-амилидин-пиперидин-гидрохлорида при поллинозах и крапивнице.

У кролика анафилактический шок сопровождается освобождением значительного количества серотонина и появлением индолуксусной кислоты в моче. Источником серотонина у кролика являются кровяные пластинки, тучные клетки и клетки желудочно-кишечного тракта. Однако введение антагонистов серотонина не снимает у кролика анафилактического шока, так как серотонин не имеет ведущего значения в его патогенезе.

Waalkes и Coburn (1959) не наблюдали увеличения содержания серотонина в крови у кроликов и мышей при анафилактическом шоке и феномене Аргюса.

Серотонин, по-видимому, не имеет отношения к патогенезу анафилактического шока ни у морской свинки, ни у человека. Его участие в механизме анафилактического шока у кролика вероятно, но не является ведущим.

Наибольшее значение серотонин имеет в патогенезе анафилактоидных реакций у крыс и мышей. Серотонин освобождается из тучных клеток под влиянием яичного альбумина, декстрана и других либераторов. Они вызывают резкий отек морды, яичек и характерную картину анафилактоидного шока крыс с падением артериального давления и нарушениями дыхательных движений. Большие дозы либераторов вызывают смерть животных.

Вопрос об участии серотонина в механизме анафилактического и анафилактоидного шока у белых крыс в нашей лаборатории исследовала Л. М. Ишимова (1959). Определялись содержание серотонина в тканях крыс — интактных и сенсibilизированных и степень выхода серотонина из тканей животных в ходе анафилактического и анафилактоидного шока.

Опыты проведены на белых крысах и морских свинках. Крыс сенсibilизировали лошадиной сывороткой в смеси с вазелиновым маслом в соотношении 2 : 1 по 0,5 мл подкожно 3 раза через день. Морских свинок сенсibilизировали подкожно инъекциями только сыворотки по 0,1 мл. Животные поступали в опыт на 12—17-й день сенсibilизации. Для воспроизведения анафилактического шока в бедренную вену вводили лошадиную сыворотку, для воспроизведения анафилактоидного шока — яичный белок по 0,5—1 мл. Через 1—2 мин после введения антигена у всех животных развивалась характерная картина анафилактического шока — одышка, почесывание носа, нарушение координации движений, судороги и в части случаев наступала смерть. Течение анафилактоидного шока у крыс по внешним симптомам было идентично течению анафилактического. Через 5—6 мин после разрешающей инъекции сыворотки или инъекции яичного белка животное забивали и извлекали кусочки органов (мозг, тонкая кишка, печень, легкое и кожа) для определения в них содержания серотонина. Для контроля параллельно забивали здоровых несенсibilизированных и сенсibilизированных, но не получавших разрешающей инъекции антигена животных. Экстрагирование серотонина из органа ацетонном производили по методу Amin, Grawford и Gaddum (1954). Содержание серотонина в полученных экстрактах определяли на сердце виноградно-й улитки или на изолированном препарате эстрирующей матки крысы (эструс вызывали путем внутримышечного введения инфантильной крысе за 24 ч до опыта 0,1—0,2 мл 1% раствора диэтилстильбэстропропионата). Как известно, это наиболее чувствительные тест-объекты для биологического титрования серотонина, чувствительность которых достигает 0,01—0,001 мкг серотонина.

Установлено, что в процессе сенсibilизации к лошадиной сыворотке содержание серотонина в тканях не претерпевало существенных изменений. Содержание серотонина оказалось наибольшим в тканях тонкой кишки, кожи, затем легких, мозга и менее всего в печени (в среднем на 1 г сырой ткани в микрограммах соответственно 10,7; 9; 7,5; 7,3; 5,8). Разница в содержании серотонина в тканях сенсibilизированных и несенсibilизированных крыс не выходила за пределы индивидуальных колебаний. Содержание серотонина в тканях крыс после анафилактического и анафилактоидного шока значительно уменьшилось. Введение несенсibilизированной крысе 0,5—1 мл яичного белка вызывало ряд явлений, очень напоминающих анафилактический шок: одышку, зуд, расстройство дви-

жений, судороги и смерть. В нашей лаборатории Л. М. Ишимова показала, что при этом в крови у крыс увеличивается содержание гистамина, т. е. под влиянием яичного белка происходит освобождение гистамина из тканей и выход его в кровь. Если обычно в крови у крыс содержится 0,15 мкг/мл гистамина, то на высоте развития анафилактического шока количество его увеличивается в 4 раза (до 0,603 мкг/мл крови).

При определении содержания серотонина в тканях крысы после внутривенного введения им яичного белка обнаружено, что яичный белок яв-

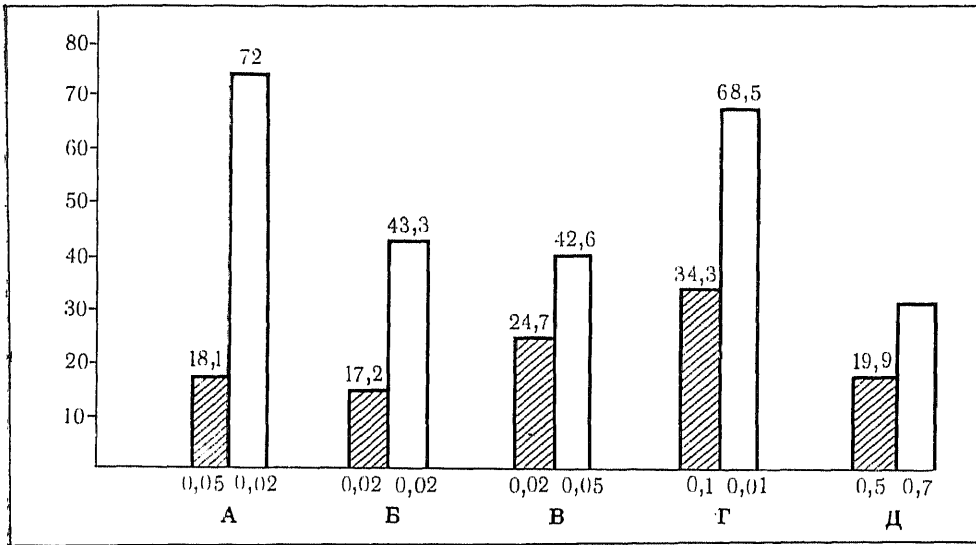


Рис. 38. Освобождение серотонина из органов белой крысы (в процентах к исходному его содержанию) при анафилактическом и анафилактическом шоках. Заштрихованные столбики — анафилактический шок, незаштрихованные — анафилактический шок. А — тонкая кишка; Б — кожа; В — легкие; Г — мозг; Д — печень.

ляется также сильным либератором серотонина из тканей крысы. Содержание серотонина в тканях при анафилактическом шоке резко падает, особенно истощается ткань мозга (в среднем до 2,3 мкг/г), кишки (до 3 мкг/г) и кожи (до 5,1 мкг/г) (рис. 38).

При анафилактическом шоке крысы содержание серотонина в тканях также уменьшается, однако не так резко, как при введении яичного белка. Здесь более всего страдают мозг и легкие, в меньшей степени кожа и печень (рис. 38). Таким образом, как яичный белок для нормальных крыс, так и сывороточный белок у сенсibilизированных животных становятся либераторами серотонина.

Для уточнения участия серотонина и гистамина в механизме анафилактической контрактуры кишечника были предприняты опыты с перфузией тонкого кишечника сенсibilизированных крыс раствором Тироды при 38°. Приводящую канюлю вводили в верхнюю брыжеечную артерию, отводящую канюлю — в воротную вену. Перфузия шла со скоростью 20 капель в минуту. Перфузат собирали в градуированные пробирки и в собранных порциях определяли содержание серотонина и гистамина.

Перфузат, собранный до введения сыворотки, не содержал серотонина или содержал только его следы. В порциях жидкости, собранных после введения в ток перфузии 1—5 мл антигена, обнаруживался серотонин, в

отдельных опытах до 2—2,4 μ /мл жидкости; содержание гистамина нарастало менее заметно — до 0,05—0,1 μ /мл.

Сопоставление основных проявлений аллергических реакций немедленного типа у человека с патофизиологическим действием серотонина наглядно показывает, что участие этого агента в механизме анафилаксии и аллергии у человека не является существенным (табл. 63).

Т а б л и ц а 63

Сравнение симптомов, вызываемых у человека выделением серотонина и аллергическими реакциями (по Lescomte, 1958)

Симптомы	Серотонин	Аллергическая реакция
Гиперемия	+	+
Зуд	—	+
Отек	—	+
Расширение сосудов	±	+++
Астма	—	+
Повнос	+	+

П р и м е ч а н и е. — — реакция отсутствует; ± — реакция очень слабая; + — реакция слабая; +++ — реакция резко выраженная.

РОЛЬ МЕДЛЕННО РЕАГИРУЮЩЕЙ СУБСТАНЦИИ (MPC-A или SRS) В ПАТОГЕНЕЗЕ АНАФИЛАКСИИ

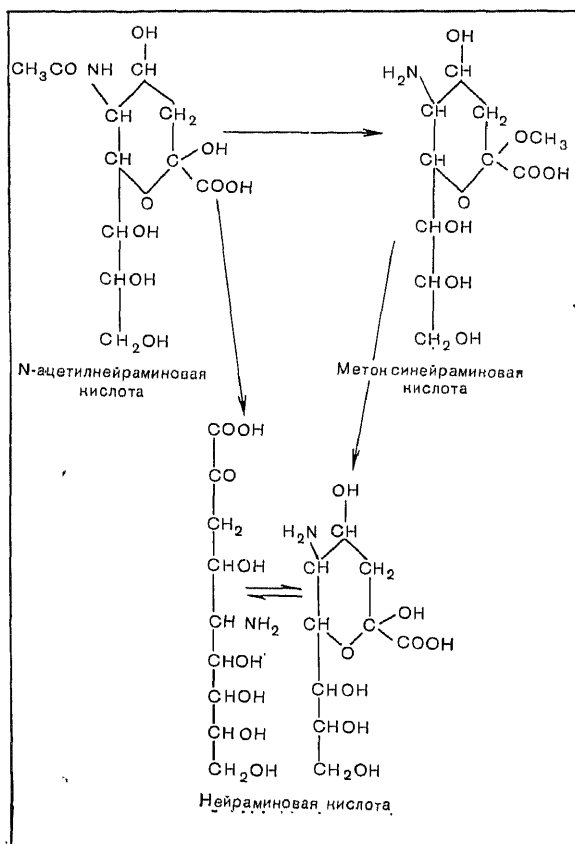
Термином «slowly reacting substance (SRS)», или медленно реагирующая субстанция (MPC), обозначают вещество или группу веществ неизвестной химической природы, вызывающих сокращение гладких мышц, особенно изолированной кишки морской свинки. Как видно из названия, сокращение возникает медленнее, чем при воздействии гистамина или ацетилхолина, и обычно затягивается на время от момента аппликации вещества до начала сокращения.

Термин «медленно реагирующая субстанция» был предложен Feldberg и Kellaway в 1938 г. для вещества, полученного при перфузии легких ядом кобры. Появление MPC при обработке сенсibilизированной ткани специфическим антигеном впервые было описано Kellaway и Trethewie в 1940 г. Эту проблему вновь исследовал Brocklehurst в 1955 г. Тогда уже были синтезированы сильные и специфические антигистаминные вещества, с помощью которых можно было полностью исключить реакцию на гистамин. На сокращение, вызываемое MPC, антигистаминные препараты не оказывали влияния даже в высоких концентрациях (10^{-6}).

Медленно реагирующая субстанция, образуемая в легких морской свинки при анафилаксии, отличается по фармакологической активности от других веществ группы SRS, поэтому ее назвали SRS-A, или MPC-A (медленно реагирующая субстанция анафилаксии). Одной из точно установленных функций MPC-A является участие ее в анафилактическом бронхоспазме при бронхиальной астме у человека (Brocklehurst, 1962).

Единица MPC-A соответствует активности антигена на 10 мг размельченных легких сенсibilизированной свинки (Chakravarty, 1960).

Установлено, что MPC-A относительно устойчива в неочищенном виде (шоковый перфузат легких) и не теряет активности при pH 2,0—12,0 с



наибольшей устойчивостью в щелочной среде. МРС-А достаточно устойчива к протеолитическим ферментам (трипсин, химотрипсин, пепсин, активированный папаин). Осаждение же белков кислотой (например, трихлоруксусной) удаляет всю МРС-А из раствора, возможно, в результате необратимой адсорбции: после этой процедуры активность МРС-А не восстанавливается. Если для осаждения белка использовать 20 объемов ацетона, то вместе с МРС осаждаются фосфолипиды и крупные пептиды. Медленно реагирующая субстанция оказывается связанной преципитатом, однако при растворении осадка в физиологическом растворе или растворе Тироде активность ее полностью восстанавливается. Это отличает МРС от гистамина, который обычно остается в осадке; МРС, свободная от гистамина и избытка солей, отделяется путем адсорбции на активированном угле, из которого извлекается п-бутанолом.

Так как МРС легко соединяется с липидами и легко адсорбируется, мы полагаем, что в опытах на изолированных органах ее адсорбция может произойти на мембранах гладкомышечных клеток. При этом нарушается движение ионов через мембрану и возникает контрактура. Затруднением движения ионов через клеточную мембрану объясняется замедленное и продолжительное действие МРС.

Химическая природа МРС изучена мало. МРС-А, по-видимому, представляет собой соединение гликолилнейраминового кислоты с глюкозидом. Гликолилнейраминная кислота относится к группе сиаловых (сиалиновых) кислот. Она представляет собой нейраминную кислоту (схема 21),

в которой аминогруппа соединена с гликолиевой кислотой ($\text{CH}_2\text{OH COOH}$) через карбаминую связь. МРС-А активна в соединении с белками и фосфолипидами плазмы человека. Активные комплексы МРС-А с белками и фосфолипидами имеют относительную молекулярную массу от 900 до 1400.

Для биологического тестирования МРС обычно используют отрезок подвздошной кишки морской свинки, обработанный атропином $5 \cdot 10^{-7}\text{M}$ и мепирамином (неоандерган) 10^{-6}M .

Медленно реагирующая субстанция вызывает реакцию изолированной кишки морской свинки через некоторый латентный период (от 5 до 30 с). Сокращение медленно (около 2 мин) достигает пика, расслабление также идет медленно; МРС сенсibiliзирует кишку к гистамину подобно другим липидорастворимым кислотам.

Пороговая доза стандартной МРС для кишки морской свинки составляет 0,5—4 ЕД. Для двенадцатиперстной кишки кролика и прямой кишки крысы соответственно требуется 10 и 8 ЕД МРС. Медленно реагирующая субстанция из лапы кошки оказывает подобное же действие на гладкие мышцы. В дозах 40—20 ЕД МРС не действует на прямую кишку хомяка, слепую кишку петуха и матку крысы или морской свинки.

Медленно реагирующая субстанция в дозе 140—300 ЕД при внутривенном введении совместно с атропином и антигистаминными веществами не меняет артериального давления у кошек. Возможно, что МРС немедленно инактивируется в крови.

Uvnäs с соавт. (1960) обнаружили быструю инактивацию МРС при инкубации ее с тучными клетками, если последние содержали хотя бы следы сыворотки.

Brocklehurst (1956) перфузировал и обрабатывал аллергеном кусочки легких, вырезанных при операции у больных бронхиальной астмой. Аллерген был выявлен с помощью кожных и провокационных тестов. В перфузате гистамин и МРС появлялись примерно в такие же промежутки времени, как в опытах на морских свинках. Легкие сенсibiliзированной обезьяны *Macacus rhesus* также реагировали на аллерген освобождением МРС. В перфузате легких кролика во время анафилаксии обнаружены гистамин и МРС, но временные соотношения были несколько иными.

Многие свойства МРС идентичны таковым липидорастворимых кислот, однако она отличается по растворимости в органических растворителях от полипептидов типа брадикинина или субстанции Р, которые также оказывают слабое возбуждающее действие на кишку морской свинки (Gaddum, 1955). Некоторые активные полипептиды (простагландин и др.) отличаются от МРС своим возбуждающим действием на матку крыс и морских свинок. Простагландин снижает артериальное давление у кошек, что не характерно для МРС. Он отличается также от МРС и возбуждающим действием на прямую кишку хомяка. Прямая кишка крысы также более чувствительна к простагландину, чем к МРС. Медленно реагирующая субстанция не обладает гемолитическими свойствами. При повторных испытаниях чувствительность кишки к МРС не снижается в отличие от ее чувствительности к другим липидорастворимым веществам.

Brocklehurst (1962) отметил параллелизм в появлении в перфузате легких гистамина и МРС. Однако гистамин выходит в перфузат очень быстро — в течение 1—2 мин; МРС в этот период еще не определяется. После начального выхода нарастание концентраций этих веществ происходит параллельно, достигая максимума на 16—32-й минуте, после чего их уровень прогрессивно уменьшается.

По-видимому, МРС освобождается из тучных клеток. Во время анафилактической реакции образование МРС происходит за счет ферментативной активности мембран тучных клеток, в то время как гистамин выходит из них в результате повышения проницаемости мембран.

На выход МРС влияют температура, рН, активность тканевых ферментов, количество антигена и т. д. Оптимальный рН для МРС составляет 8,5, т. е. примерно такой же, как для гистамина. Ни МРС, ни гистамин не выходит при рН выше 9,5 и ниже 5,6—6,3. Оба они разрушаются при нагревании до 45°C в течение 5—10 мин; оптимум их действия проявляется при температуре 37°C. Апоксия задерживает выход и гистамина, и МРС.

Paton (1951) обнаружил появление МРС в крови кошек и собак при введении им вещества 48/80. Изучение процессов освобождения гистамина и МРС у кошек и морских свинок при действии антигена и вещества 48/80 дает возможность заключить, что механизмы их появления очень близки. Riley (1958) считал, что предполагаемый фермент, вызывающий освобождение МРС, мог бы быть типа лецитиназы С.

А. Д. Адо и Л. М. Ишимова (1964) исследовали условия образования и выделения МРС-А из легких сенсibilизированных животных при действии антигена на размельченные ткани или при введении антигена в ток перфузии изолированного препарата легких.

Сенсibilизацию морских свинок проводили введением 0,2 мл лошадиной сыворотки либо 0,2 мл разведенного в 5 раз нативного яичного белка из свежих куриных яиц. Аллергены вводили подкожно 3 раза с интервалами в один день. Животных брали в опыт на 20—36-й день после первой сенсibilизирующей инъекции.

Сенсibilизацию кроликов проводили инъекциями 1 мл сыворотки подкожно и с интервалами 5 дней 5—6 раз (до появления гиперергического воспаления). Животные поступали в опыт на 10—12-й день после последней инъекции.

Для приготовления стандартного препарата МРС-А, необходимого в работе, пользовались методом Chakravarty (1959). Этот метод состоит в следующем: 15—20 морских свинок, сенсibilизированных яичным белком или лошадиной сывороткой, на 25—30-й день сенсibilизации убивают кровопусканием. Их легкие извлекают, обмывают жидкостью Тироде и размельчают ножницами на мелкие кусочки (1—2 мм). Измельченную ткань дважды промывают теплым раствором Тироде и заливают тем же раствором из расчета 10 мл жидкости на 1 г сырой ткани. Сюда прибавляют антиген из расчета 1 мг/мл жидкости, стаканчики помещают в термостат на 10 мин при 37°C.

Через 10 мин жидкость, содержащую МРС-А, отфильтровывают от кусочков легких через марлевый фильтр и подвергают лиофильной сушке. Полученный сухой порошок экстрагируют 80% спиртом из расчета 5 мл на 1 г сырой ткани. Алкогольный экстракт высушивают путем отгонки спирта в атмосфере азота при понижении давления и температуре 50—55°C. Полученный материал сохраняют в виде сухой пудры в вакууме при —20°C. Перед опытом необходимое количество порошка растворяют в дистиллированной воде; раствор сохраняют в холодильнике.

Для определения активности стандарта МРС-А пользуются отрезком изолированной подвздошной кишки морской свинки, помещенной в аппарат Шульца — Дейля. Несколько раз испытывают чувствительность кишки к гистамину и ацетилхолину вплоть до установления постоянных сокращений на малые дозы (0,1—0,01 мкг). Затем перфузию прекращают на жидкость Тироде (или Кребса), содержащую дипразин (10^{-7}) и атропин (10^{-6}). Убедившись, что на гистамин и ацетилхолин реакция отсутст-

вует, в ванночку вводят известное количество приготовленного стандарта МРС-А. Через 15—60 с начинается сокращение кишки, которое медленно нарастает, достигая максимума ко 2-й минуте; после отмывания кишка также медленно расслабляется. По данным Chakaravarty, препарат МРС-А является достаточно активным, если 10 ЕД его дают сокращение высотой от 40 до 70 мм.

Таким образом, проводят 3—4 испытания МРС. Интервалы между отдельными испытаниями должны быть не менее 4—5 мин.

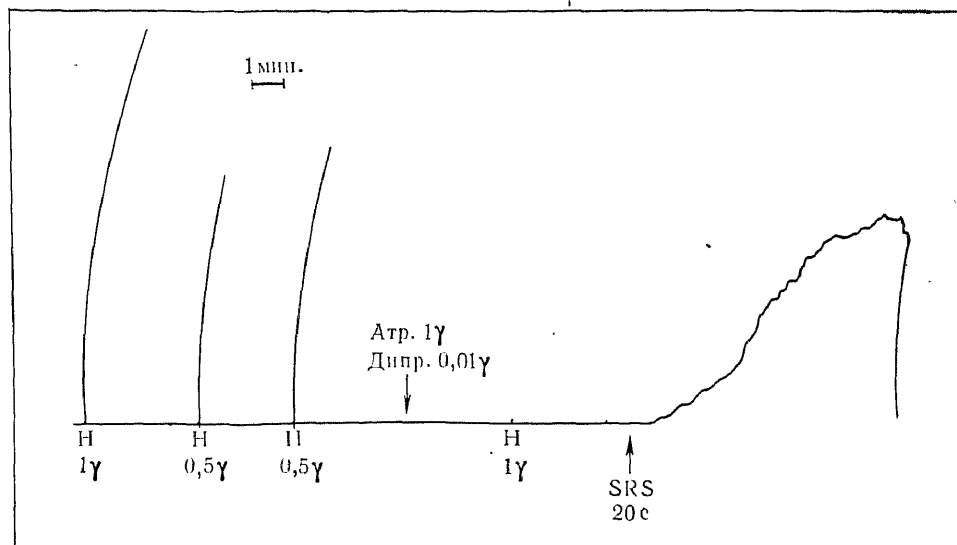


Рис. 39. Содержание медленнореагирующей субстанции в перфузате изолированных легких.

Выход МРС из легких сенсibilизированных животных при действии антигена можно обнаружить в двух вариантах опытов: 1) при инкубации размельченных тканей легких с антигеном; 2) при перфузии изолированных легких жидкостью Тироде и введении в ток перфузии антигена.

В наших опытах легкие сенсibilизированных свинок извлекали, размельчали до частиц диаметром 1—2 мм, отмывали теплым раствором Тироде и заливали тем же раствором из расчета 10 мл на 1 г легких, добавляли аллерген — 0,5 мл сыворотки или 0,5 мл свежего яичного белка, разведенного 2 : 5, на 1 г ткани. Взвесь легких помещали в термостат на 10 мин при температуре 37°C. Контрольную пробу (без антигена) также помещали в термостат.

После инкубации антигена с тканью легких жидкую часть взвеси отсасывали в охлажденный сосуд и до начала испытаний сохраняли в холодильнике при температуре 2—4°C.

Для испытания содержания МРС-А пользовались препаратом изолированной подвздошной кишки несенсиibilизированной морской свинки. Вначале устанавливали чувствительность препарата к стандарту МРС-А. Затем в ванночку вносили 0,5—1 мл испытуемой жидкости, предварительно нагретой до 37°C. Если испытуемая жидкость содержала МРС-А, препарат кишки начинал медленно сокращаться. Сокращение начиналось на 25—40-й секунде, реакция медленно нарастала, достигала максимума ко 2-й минуте (рис. 39). Расслабление происходило также медленно при повторных отмываниях.

Результаты опытов на сенсibilизированных морских свинок приведены в табл. 64. Через 10 мин инкубация ткани легких сенсibilизированных животных с аллергеном в промывной жидкости обнаруживалось от 137 до 281 ЕД МРС-А на 1 г сырой ткани.

Т а б л и ц а 64

Выделение МРС-А из размельченных тканей легких сенсibilизированных свинок под воздействием аллергена (яичного белка)

Длительность сенсibilизации (в днях)	МРС-А в единицах на 1 г сырой ткани	
	до действия аллергена	после действия аллергена
25	0	237
25	0	137
26	0	281
27	0	90
29	0	250
Не сенсibilизировались	0	0
То же	0	0
» »	0	0

При перфузии легких *in vitro* мы воспользовались методом, предложенным Bhattacharya и Delaunais (1955). Препарат изолированных легких сенсibilизированных морских свинок перфузировали жидкостью Тирода (2 части) с прибавлением 1 части 5% полиглобулина при температуре жидкости 37° и постоянном насыщении кислородом. Перфузия проходила со скоростью 2—3 мл/мин. Испытуемые вещества и антиген вводили в ток перфузата через канюлю, введенную в легочную артерию, в объеме 0,5—1 мл. Обычно через 1—1½ мин после введения антигена возникал выраженный бронхоспазм, доходивший в большинстве опытов до полного прекращения дыхательных движений и длившийся от 0,5 до 1½—2 мин.

С момента введения в легкие антигена начинали сбор оттекающей перфузионной жидкости в отдельные охлаждаемые стаканчики через интервалы 30 с, 1, 3 и 6 мин после введения в ток перфузии аллергена.

В перфузате определяли содержание следующих биологически активных веществ:

1. МРС: тест-объект — обработанная дипразином (10^{-7}) подвздошная кишка морской свинки.

2. Гистамин: тест-объект — обработанная атропином (10^{-6}) подвздошная кишка морской свинки.

3. Серотонин: тест-объект — эстрирующая матка девственной крысы (0,5 мл диметилстильбэстролпропионата вводили за сутки внутримышечно).

4. Ацетилхолин: тест-объект — обработанная эзеринном (10^{-5}) прямая кишка живота лягушки или изолированное легкое лягушки.

Результаты опытов показали, что количества серотонина, обнаруживаемые в перфузатах легких сенсibilизированных животных после действия аллергена, ничтожны, стоят на грани чувствительности биологических тест-объектов (рис. 40). Это фактически дает нам основание утверждать, что, по-видимому, выделение серотонина не играет существенной роли в механизме аллергического бронхоспазма у морских свинок.

Более постоянным и закономерным было появление в перфузате гистамина и МРС-А. Наши данные совпадают с имеющимися в литературе

сведениями о характере и времени освобождения этих веществ из тканей легких сенсibilизированных животных (Chakravarty, Brocklehurst и др.).

Гистамин в количестве от 8 до 24 мкг/мл обнаруживается уже в первой порции перфузата, собранной через полминуты после введения антигена. Количество его быстро нарастает к концу 1—2-й минуты и постепенно уменьшается к 5—6-й минуте. Что касается МРС-А, то через 30 с она в перфузате еще не обнаруживается. К 1-й минуте появляется небольшое ее количество (преимущественно в виде следов или в среднем около 30 ЕД на

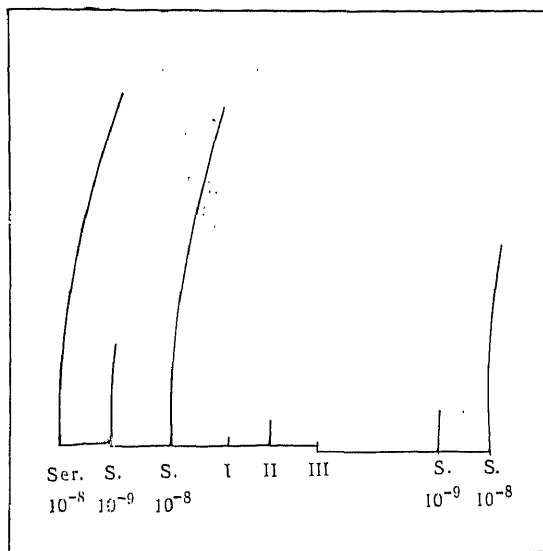


Рис. 40. Освобождение серотонина в перфузате на препарате изолированных легких морской свинки, сенсibilизированных лошадиной сывороткой. Тест-объект — эстрирующая матка девственной крысы. Сокращение матки слова награвно.

S — серотонин 10^{-8} ; 10^{-9} ; I, II, III — порции перфузата после воздействия на препарат специфического аллергена через 1, 2, 5 мин после его введения в ток перфузии препарата изолированных легких.

1 мл перфузата) (см. выше). Максимум содержание МРС-А достигало в наших опытах к 5—6-й минуте, составляя в среднем около 180—200 ЕД на 1 мл перфузата.

Какое из этих двух веществ более специфично и, следовательно, ответственно за возникновение аллергического бронхоспазма, решить окончательно трудно. Антагонисты гистамина — дипразин, пикатол и др. — не снимали аллергического бронхоспазма, хотя в некоторых опытах спазм был менее выражен.

Прямые антагонисты МРС неизвестны, поэтому и вопрос о месте МРС-А в патогенезе бронхиальной астмы остается в известной мере открытым. Для окончательного его решения необходимо, очевидно, выяснить точную химическую природу МРС-А и изыскать (синтезировать) антагонисты и либераторы ее.

В НИИАЛ АМН СССР изучали освобождение МРС-А из тканей легких пассивно сенсibilизированных животных. Антитела для пассивной сенсibilизации получали от активно сенсibilизированных морских свинок. У животных производили тотальное кровопускание из сонных артерий. Сыворотку крови диализировали против физиологического раствора в течение суток со сменой жидкости и далее использовали для пассивной сенсibilизации.

Опыты с пассивной сенсibilизацией проводили в двух вариантах:

1. От 3 до 5 мл сыворотки, содержащей антитела, вводили внутривенно взрослой морской свинке. Через 20—48 ч ее убивали кровопусканием для приготовления препарата изолированных легких. При введении

в ток перфузии препарата легких специфического аллергена возникал бронхоспазм. Порции перфузата для определения биологически активных субстанций собирали, как указано выше.

2. Готовили препарат изолированных легких несенсибилизированных морских свинок по указанной выше методике. Исследовали реактивность препарата на гистамин (10^{-6} — 10^{-7}). Когда реакция на гистамин проходила и восстанавливались движения легких, в ток перфузии вводили от 3 до 5 мл сыворотки сенсибилизированного животного (пассивная сенсибилизация). Перфузию приостанавливали на 5—3-й минуте для более полного контакта антител с легкими. Затем перфузию восстанавливали и в ток ее вводили специфический аллерген — лошадиную сыворотку либо разведенный яичный белок.

Через 0,5—1 мин обычно возникал бронхоспазм, как правило, менее выраженный, чем в случаях активной сенсибилизации.

Результаты опытов представлены в табл. 65 и 66 и свидетельствуют о возникновении бронхоспазма под действием антигена и об освобождении МРС-А из тканей легких в обоих случаях пассивной сенсибилизации.

Таблица 65

Освобождение МРС-А в перфузат легких морских свинок при действии аллергена (сенсибилизация путем введения иммунной сыворотки в ток перфузии изолированных легких)

Условия сенсибилизации	Действие аллергена				
	бронхоспазм	выход МРС в единицах на 1 мл перфузата через			
		0,5	2	4	6
мин после аллергена					
3 мл, 5 мин	±	0	0	60	160
5 » 8 »	+	0	10	60	140
3 » 8 »	+	0	20	150	250
3 » 5 »	++	Следы	50	200	400
3 » 5 »	±	0	0	50	260
5 » 5 »	+	30	60	160	270
5 » 8 »	±	0	0	98	210
Среднее . . .			20	111	241

Примечание. ± — реакция очень слабая, + — реакция выраженная; ++ — реакция сильно выраженная.

О влиянии ионов калия и кальция на выход МРС-А из легких сенсибилизированных морских свинок

Значение ионов калия и кальция в механизме анафилаксии гладкомышечных органов привлекает внимание многих исследователей. Schild (1959) обнаружил, что ионы кальция необходимы для освобождения связанного гистамина из различных органов сенсибилизированных морских свинок при анафилаксии. В то же время возбуждающее действие ацетилхолина, серотонина и гистамина на матку и тонкую кишку морских свинок значительно уменьшается в растворе, лишенном ионов кальция (Egman, Schild, 1962, и др.).

Возбуждающее действие антигена на гладкие мышцы сенсибилизированного животного, по нашим данным, сохраняется и в среде, без кальция, когда реакция на ацетилхолин и гистамин уменьшалась более чем вдвое,

Таблица 66

Освобождение при действии аллергена МРС-А в перфузат изолированных легких морских свинок и кроликов, сенсibilизированных пассивно внутрибрюшинно

Условия сенсibilизации	Интенсивность бронхоспазма	МРС-А в единицах на 1 мл перфузата			
		до	1 мин	2 мин	5 мин
Морские свинки					
6 мл, 24 ч	+	0	62	125	325
3 » 24 »	++	0	0	112	293
2 » 36 »	+	0	48	125	219
3 » 48 »	±	0	112	250	350
3 » 28 »	++	0	62	112	238
Среднее . . .			57	145	285
Кролики					
5 мл, 24 ч	+	0	0	42	67
5 » 29 »	++	0	12	34	83
3 » 20 »	+	0	3	50	83
5 » 26 »	±	0	20	37	96
Среднее . . .			8	41	82

Примечание. Условные обозначения те же, что в табл. 65.

Таблица 67

Влияние ионов калия и кальция на выход МРС-А из легких морских свинок при аллергическом бронхоспазме

Длительность сенсibilизации (в днях)	Бронхоспазм	Выход МРС-А в перфузат в ЕД/мл		
		2 мин	4 мин	6 мин
Перфузия легких раствором Тироде (контроль)				
25	++	62	125	325
26	++	48	125	219
28	+++	112	250	350
33	+++	62	112	238
30	++	47	112	293
Перфузия легких раствором Тироде без кальция				
25	+	17	83	133
26	++	32	67	88
33	+	41	95	160
27	++	50	122	162
Перфузия легких раствором Тироде без калия				
26	++	20	60	160
26	±	10	60	140
30	+	14	56	84
27	+	22	38	98

а иногда и исчезала. Вместе с тем помещение петли кишки или рога матки в жидкость Тироде без калия лишало их способности к анафилактической контрактуре, хотя реакция на фармакологические раздражители при этом сохранялась (А. Д. Адо, Л. М. Ишимова и А. А. Польшер, 1963).

Как показали Jukisada, Ebashi (1961), в бескальциевом растворе, когда реакция на ацетилхолин и гистамин резко ослабевала, совершенно неизменной сохранялась реакция гладкой мышцы на барий (10—100 мкг на 1 мл). Авторы полагают, что барий непосредственно действует на мышеч-

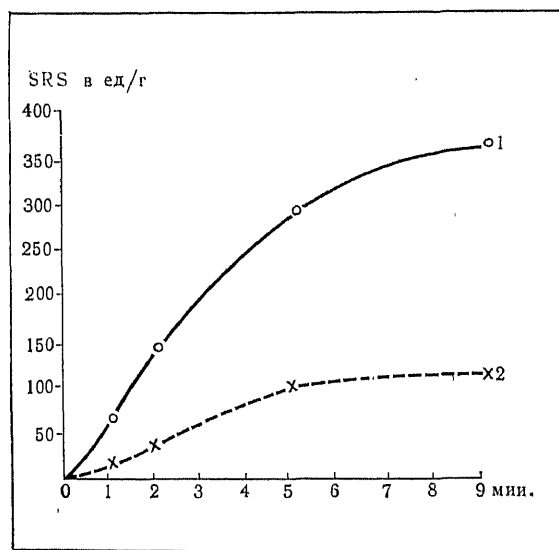


Рис. 41. Выход медленно реагирующей субстанции (МРС) из изолированных легких сенсibilизированной морской свишки под влиянием специфического аллергена (кристаллического яичного альбумина).

1 — выход МРС при перфузии легких жидкостью Тироде; 2 — то же при перфузии жидкостью Тироде без ионов калия.

ное волокно, вызывая его сокращение. Н. Н. Ковязин (1947) в нашей лаборатории показал, что хлорид бария увеличивает анафилактическую реакцию изолированного тонкого кишечника кролика и способен вызвать состояние сенсibilизации этого органа к белковым аллергенам.

Исходя из этих данных, нами было высказано предположение о возможности непосредственного возбуждающего действия аллергена на мышечные волокна, минуя промежуточные биологически активные вещества.

Анафилактический бронхоспазм препарата изолированных легких, перфузируемого жидкостью Тироде, лишенной ионов калия либо солей калия, по нашим наблюдениям, также возникал, хотя реакция была более слабой, чем в обычном растворе Тироде (А. Д. Адо, В. Н. Абрикосов, 1961).

В приводимых ниже опытах мы решили испытать влияние ионов калия и кальция на процесс освобождения МРС из легких сенсibilизированных животных (табл. 67).

Препараты легких готовили, как указано выше. Вначале для перфузии использовали обычный раствор Тироде, испытывали чувствительность препарата к ацетилхолину или гистамину. Затем перфузию переключали на жидкость Тироде без калия или без кальция и через 10—15 мин после этого вводили аллерген.

В 2 наших опытах из 4 аллергический бронхоспазм был неполным: амплитуда движения легких уменьшалась, но сохранялась, и через 30—60 с дыхание самостоятельно восстанавливалось (+). В двух других опытах произошло кратковременное (на 10—15 с) прекращение движений

легких, затем движения самостоятельно восстанавливались (+ +). Случаев полного прекращения движений легких на 1—2 мин и больше (+ + +), как в контрольных опытах, не было. Наличие МРС-А определялось в 4 порциях перфузата. Через 30 с после введения аллергена в перфузате практически МРС-А не обнаружено. Она появилась на 2-й минуте, но количество ее было в 2 раза меньше, чем в контроле. Следовательно, недостаток ионов кальция несколько угнетает освобождение МРС-А при аллергической реакции, но не снимает его полностью.

В растворе без калия бронхоспазм на введение аллергена возникал. В одном случае он был слабым (\pm) и выражался в уменьшении амплитуды движений наполовину с последующим быстрым восстановлением функции легких. Кратковременное прекращение движений легких было в одном опыте (+ +) (см. табл. 67), уменьшение движений — в двух опытах.

Освобождение и выход в перфузат МРС в условиях опыта с раствором Тироде без калия были несколько слабее, чем в контроле и в жидкости без кальция. Таким образом, недостаток в питательной жидкости ионов калия или кальция влечет за собой ослабление выхода МРС-А из перфузируемой ткани, но не прекращает его (рис. 41).

Хотя механизм освобождения МРС-А из сенсibilизированных тканей при анафилаксии до конца не ясен, полагают, что под влиянием аллергена происходит новообразование МРС-А и затем уже ее освобождение. Известно, что для освобождения гистамина при анафилаксии обязательно участие ионов кальция (Schild, 1939). Роль ионов кальция, так же как и ионов калия, не является столь необходимой для процесса освобождения МРС-А, так как отсутствие в окружающей ткани среде ионов кальция вызывает незначительный и, по-видимому, неспецифический эффект, обусловленный дефицитом.

Вопрос о механизме освобождения МРС-А при анафилаксии и аллергии нуждается в дальнейшем изучении.

УЧАСТИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА В МЕХАНИЗМЕ АНАФИЛАКСИИ И АЛЛЕРГИИ

Формы участия соединений холина и, в частности, ацетилхолина в механизме аллергических реакций изучали А. М. Мелик-Меграбов (1937) и венгерские исследователи (Kokas, Sarkadi, Went, 1937; Went, Lissak, 1935).

В картине анафилактического шока у собак имеется много общих черт с картиной отравления этих животных ацетилхолином. Это указывает на участие холинергических процессов в механизме анафилаксии у собак. Наиболее яркими признаками анафилактического шока у собак являются расстройства кровообращения. Они выражаются в резком затруднении оттока крови по воротной вене и в депонировании ее в сосудах печени, кишечника и других органов брюшной полости. Сравнение признаков анафилактического шока и отравления ацетилхолином у собаки и морской свинки представлено в табл. 68.

Можно предположить, что холинергические процессы играют роль в механизме аллергических реакций тех органов, в деятельности которых эти процессы принимают непосредственное участие в физиологических условиях. В этом плане особый интерес представляет изучение механизма аллергической реакции такой структуры, для которой холинергический механизм оказался бы единственным физиологическим механизмом возбуждения. Подобной структурой, как известно, является периферический

Т а б л и ц а 68

Основные признаки анафилактического шока и отравления ацетилхолином у морской свинки и собаки

	Анафилактический шок		Отравление ацетилхолином	
	морская свинка	собака	морская свинка	собака (3 мг/кг)
Поведение животного	Возбуждение, взъерошивание шерсти, почесывание мордочки, судороги, прострация	Возбуждение, затем вялость, прострация	Судороги, прострация	Возбуждение, иногда прострация
Обмен веществ	Понижение температуры животного на 1—3°C		Заметных изменений нет или незначительное понижение температуры тела животного	
Пищеварение	Дефекация	Рвота, понос, слюноотечение	Видимых изменений нет	Увеличение секреции желез, понос
Дыхание	Экспираторная одышка	Поли- и тахипноэ	Экспираторная одышка, апноэ, полипноэ	Апноэ, полипноэ
Кровь	Замедленное свертывание, лейкопения		Незначительное замедление свертывания и лейкопения	
Выделения	Мочепускание, эякуляция, выделения из вагины		Видимых изменений нет	
Длительность	От нескольких минут до нескольких часов		Несколько минут	
Чувствительность к повторным введениям	Отсутствует на протяжении суток и более		Восстанавливается через 10—30 мин в случаях выживания животных	

сосудорасширительный аппарат для сосудов языка собаки, имеющего парасимпатическую иннервацию. Еще Arnoldi и Leschke (1934) полагали, что точкой приложения антигена в сенсibilизированном организме являются окончания парасимпатических нервов. Д. Б. Пенъковская в нашей лаборатории показала, что введение антигена в сосуды языка сенсibilизированной собаки вызывает выраженный сосудорасширительный эффект. У нормальной собаки этого явления не наблюдается.

Выключение парасимпатической иннервации половины языка путем предварительного (за месяц до опыта) вылуцивания подчелюстной и подъязычных слюнных желез и вместе с ними подчелюстных и подъязычных периферических узлов парасимпатического иннервационного аппарата сосудов языка собаки полностью снимает описанную реакцию на антиген сосудов дна полости языка. Перерезка язычного нерва не изменяла характера сосудистой реакции на антиген по сравнению с таковой при выключении только парасимпатической иннервации. Это свидетельствует, по нашему мнению, об отсутствии воздействия антигена на чувствительные нервные окончания соматической природы. Участие ацетилхолина как биологически активного вещества общего действия при анафилактическом шоке нам кажется весьма маловероятным. Функции анафилактического яда в этом смысле несут, очевидно, более стойкие продукты распада ткани, к которым относятся активные кинины, серотонин, гистамин и др. Таким образом, «ацетилхолиновая гипотеза» патогенеза аллергии ни в какой степени не противоречит представлению об участии гистами-

на как одного из важных звеньев в механизме аллергической альтерации ткани.

Участие ацетилхолина и холинергических процессов в механизме «органной аллергии», т. е. в условиях его действия *in loco nascendi*, в соответствующих холинергических синапсах, имеет значение, как нам кажется, существенного, а для ряда структур и основного звена в формировании функциональных выражений аллергии. К таким структурам относятся синаптические связи в вегетативной и центральной нервной системе, парасимпатическая сосудодвигательная иннервация, иннервация сердца и т. д.

Аллергический процесс, как установлено пока еще в отдельных и разрозненных исследованиях, оказывает существенное влияние на деятельность ряда холинергических структур. Весьма вероятно, что в этих структурах изменяется активность холинэстеразы, увеличивается скорость освождения ацетилхолина при возбуждении специфическим антигеном и, что самое важное, появляется возбудимость к специфическому антигену, которая отсутствует в нормальном, несенсибилизированном, состоянии.

Глава VI ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ РАЗВИТИЯ ХИМЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ ПРИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Расстройство кровообращения и дыхания при анафилактическом шоке представляет одно из наиболее важных выражений этого патологического процесса. У разных видов животных развитие анафилактического шока сопровождается различными расстройствами кровообращения и дыхания. На основании характера расстройств этих функций некоторые исследователи (Н. Н. Сиротинин, 1934; Doerg, 1922) выделяют несколько типов анафилактического шока у животных. Тип анафилактического шока у морских свинок может быть назван асфиктическим, так как самым ранним и ведущим симптомом анафилактического шока у этих животных является бронхоспазм, вызывающий асфиксию. На фоне последней вторично развиваются расстройства кровообращения асфиктического типа. Артериальное давление сначала резко повышается в связи с возбуждением бульбарного, сосудодвигательного центра при гиперкапнии. В дальнейшем развивается паралич этого центра, артериальное давление катастрофически падает и наступает смерть. И. М. Кудинко (1939) показал, что у морских свинок и кроликов во время анафилактического шока наблюдается возбуждение дыхательного центра, иррадирующее на сосудодвигательный центр; в дальнейшем возникает торможение этих центров, что выражается в угнетении дыхания и падении артериального давления (рис. 42).

У собак анафилактический шок развивается по другому типу; он может быть охарактеризован как анафилактический шок типа коллапса (рис. 43). Отсюда возникло название «анафилактический коллапс», применяемое некоторыми авторами (А. В. Малова, 1956, и др.). Ведущим проявлением анафилактического шока у собак являются расстройства кровообращения в органах брюшной полости. Возникают застойные явления в печени, селезенке, почках и в сосудах кишечника. Расстройства кровообращения в органах брюшной полости являются следствием воздействия антигена на нервные механизмы регуляции тонуса сосудов в органах брюшной полости. Антиген оказывает также непосредственное влияние на гладкую мускулатуру стенки печеночных вен и некоторых других кровеносных сосудов брюшной полости. У многих диких животных — медведей, волков, лисиц — анафилактический шок, как и у собак, протекает по типу коллапса (Е. В. Колпаков, 1936).

У кроликов при анафилактическом шоке ведущими являются расстройства кровообращения в малом круге. Возникает повышение артериального давления в легочной артерии, вызванное спазмом легочных артерий.

У крыс и мышей анафилактический шок характеризуется расстройствами кровообращения в большом и малом круге кровообращения. Анафи-

лаксия у этих видов животных рассматривается в специальном разделе (см. раздел «Анафилаксия у мышей и крыс»).

У кошек (рис. 44) и у диких животных отряда кошачьих (львы, тигры, леопарды, пантеры и др.) анафилактический шок по течению приближается к типу шока у собак. Однако в связи с высокой возбудимостью вегетативной нервной системы и ее парасимпатического отдела одним из первичных признаков анафилактического шока у этих животных является резкое замедление сердечных сокращений вплоть до кратковременной остановки сердца.

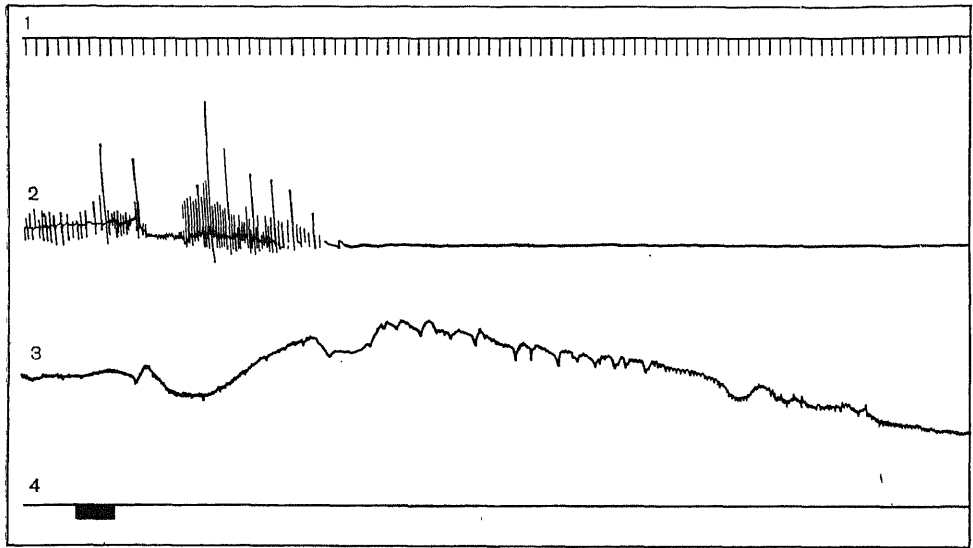


Рис. 42. Запись артериального давления у морской свинки при анафилактическом шоке.

1 — отметка времени 2 с; 2 — дыхательные движения; 3 — артериальное давление в сонной артерии; 4 — отметка введения в вену 1 мл лошадиной сыворотки.

В основе этого явления лежит раздражение антигеном блуждающего нерва, как его центральной части, так и окончаний в сердце (Н. Н. Сиротинин, 1934, и др.).

Анафилактический шок у человека представляет собой состояние, в котором можно усмотреть явления, близкие к анафилактическому шоку у собак и у морских свинок одновременно. Однако анафилактический шок человека нельзя сопоставлять ни с анафилактическим шоком собаки, ни с анафилактическим шоком свинки (Lecomte, 1958).

При анафилактическом шоке у человека наблюдается расстройство кровообращения типа коллапса со спазмом гладкой мускулатуры печеночных вен и расширением капилляров и артериол сосудов брюшной полости. Одновременно возникает спазм бронхов, что приводит к явлениям асфиксии. Наблюдаются резкий спазм гладкой мускулатуры кишечника, мочевого пузыря, непроизвольная дефекация, мочеиспускание, рвота. У женщин при анафилактическом шоке происходит резкий болезненный спазм матки, сопровождающийся кровавыми выделениями из нее. Это дает иногда основание к смешиванию анафилактического шока с самопроизвольным прерыванием внематочной беременности.

Анафилактический шок у человека часто сопровождается отеками, кра-

тивницей и резким зудом кожи, а также ощущением зуда в бронхах и слизистых оболочках других органов.

Приводим описание анафилактического шока у больной X., 36 лет.

Анафилактический шок возник после вдыхания противогриппозной лошадиной сыворотки. Шок сопровождался потерей сознания и резчайшим падением артериального давления с остановкой дыхания и явлениями клинической смерти. С помощью искусственного дыхания, введения адреналина в сердце, эфедрина внутривенно, согревания больная была выведена из состояния анафилактического шока. Во время шока у больной возникли крапивница и отек Квинке на лице, появились кровавистые выделения из вагины. Врачи заподозрили у нее внематочную беремен-

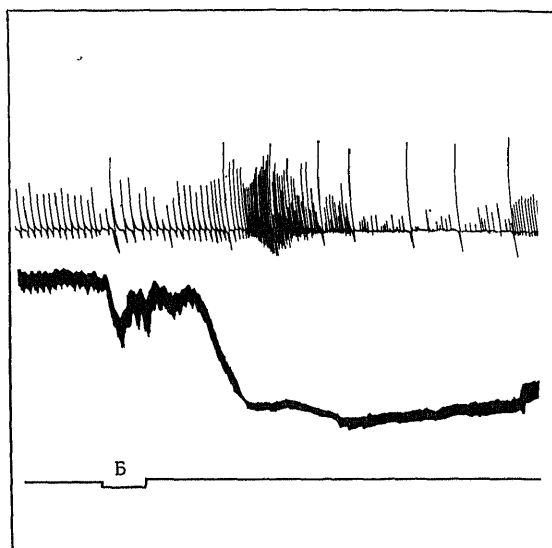


Рис. 43. Анафилактический шок у собаки.

верхний кривая --- дыхательные движения; средний — артериальное давление; нижний — отметка введения в бедренную вену 3 мл нормальной лошадиной сыворотки.

ность, однако гинекологическое обследование отвергло это предположение. Через неделю больная по поводу имевшихся у нее ожогов, которые возникли при отогревании во время анафилактического шока, получила инъекцию стрептомицина, после чего у нее вновь возник анафилактический шок с явлениями клинической смерти. Она вновь с большим трудом была выведена из состояния шока. С тех пор самые разнообразные лекарства вызывают у нее отеки Квинке, крапивницу и анафилактический шок различной степени тяжести в зависимости от дозы и вида лекарства (антибиотики, аспирин, пирамидон, новокаин и другие лекарственные средства).

НАРУШЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА ПРИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Первые данные об изменении деятельности сердца при анафилактическом шоке были получены Gesaris-Demel (1910). Автор изучал реакцию сердца животных (морские свинки, кролики, крысы) как *in situ*, так и на изолированном сердце. Он наблюдал под влиянием разрешающего введения антигена (овальбумин) учащение сердечных сокращений, увеличение их амплитуды и спазм коронарных сосудов. Эти изменения были подобны таковым от воздействия гистамина. Повторные воздействия антигена на сенсibilизированное сердце обычно не оказывали эффекта, так как наступала десенсibilизация.

В дальнейшем также были получены данные о парасимпатической реакции сердца на разрешающее введение антигена в условиях достаточной сенсibilизации органа.

А. Н. Никитин (1940) изучал действие различных доз нормальной лошадиной сыворотки на изолированное сердце интактных (несенсибилизированных) и сенсibilизированных этой сывороткой кроликов и морских свинок. Сердце кроликов и морских свинок проявляло повышенную чувствительность к введению сыворотки на 15—23-й день сенсibilизации. При воздействии антигена происходило быстрое угнетение сердечной деятельности, иногда переходящее в полную остановку сердца.

В ряде работ изменение сердечной деятельности при анафилактическом шоке изучалось с помощью электрокардиографии (Т. Б. Толпегина, 1951; А. Н. Медеяновский, 1957, и др.).

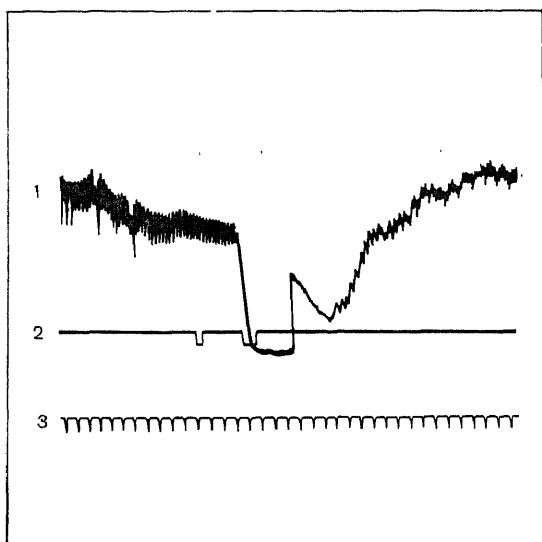


Рис. 44. Анафилактический шок у кошки.

1 — артериальное давление; 2 — отметка введения в вену 1 мл лошадиной сыворотки; 3 — отметка времени.

Т. Б. Толпегина (1951) в нашей лаборатории наблюдала у морских свинок на ранних сроках сенсibilизации тахикардию, а на более поздних сроках — брадикардию и резкий ваготропный эффект антигена. А. Н. Медеяновский (1960) отметил у этих животных при анафилактическом шоке урежение синусового ритма, удлинение интервалов $S-T$ и $P-Q$ и увеличение амплитуды зубца T . Наблюдалось также смещение влево оси T и обратное по направлению смещение оси комплекса QRS . В дальнейшем изменения выражались в неспецифических процессах, характеризующих терминальные изменения в сердце умирающего животного (удлинение амплитуды комплекса $ST-T$, уменьшение зубца R и др.).

Патогистологические изменения в сердце морских свинок, погибших от анафилактического шока, указывают на явления дистрофии и на спазмы коронарных сосудов.

Т. Б. Толпегина (1951) показала, что аллергическая реакция сердца морской свинки к антигенам брюшного тифа и сывороточным аллергенам, проявляющаяся в форме брадикардии, не сопровождается освобождением гистамина. Эта реакция осуществляется также при предварительном отравлении сердца антигистаминными препаратами. Полученные результаты позволяют высказать предположение об отсутствии решающего значения гистамина в возникновении аллергической брадикардии у морских свинок при экспериментальной брюшнотифозной инфекции. Mikulicich (1951) с помощью электрокардиографии изучал работу сердца при сывороточной аллергии у кроликов. Он также отмечает, что гистамин не

является единственным фактором, играющим роль в аллергических реакциях.

Существует мнение (Rocha e Silva, 1955, и др.) об участии гистамина и гистаминоподобных веществ в аллергической реакции сердца при сывороточной аллергии. Однако эта точка зрения вызывает серьезные возражения. Как известно, аллергическая реакция сердца выражается в уменьшении частоты сердечных сокращений при введении антигена. Rocha e Silva же наблюдал при воздействии антигена на сердце сенсibilизированной морской свинки лишь учащение и усиление сердечной деятельности. По-видимому, автору не удалось воспроизвести в своих опытах аллергическую реакцию сердца, так как учащение и усиление сердечных сокращений наблюдаются при введении сыворотки несенсибилизированным животным (А. И. Никитин, 1940, и др.) и, следовательно, не могут служить показателями аллергической реакции сердца на антиген. Приведенные соображения делают несостоятельным заключение об участии гистамина в аллергической реакции сердца. Вопрос этот требует дальнейшего изучения.

Существует другая гипотеза, согласно которой аллергические реакции сердца связаны с образованием холина и холиноподобных веществ (Went, Lissak, 1935; Chigira, 1941, и др.). А. Д. Адо (1944) допускал возможность освобождения ацетилхолина при аллергической альтерации тканей, но считал его роль как биологически активного вещества общего действия в организме маловероятной вследствие его быстрой разрушаемости холинэстеразой.

ПАТОГЕНЕЗ РАССТРОЙСТВ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Со времени Richet (1923) много работ посвящено изучению патогенеза изменений кровообращения при анафилактическом шоке у собак.

Последующие специальные исследования анафилактической реакции сердца кошки, кролика, собаки, морской свинки показали, что в сердце после разрешающего воздействия анафилактогена замедляется проводимость, появляются синусовые и эктопические экстрасистолы.

Все эти изменения продолжаются, однако, несколько минут и не объясняют длительного падения артериального давления при анафилактическом шоке. Против первичного ослабления сердечной деятельности при анафилактическом шоке весьма убедительно говорит также способность сердца справляться на фоне упавшего артериального давления с введением в сосудистое русло крови или изотонических жидкостей (И. Р. Петров, 1937; В. И. Попов, 1953, и др.).

Отсутствие при анафилактическом шоке повышения венозного давления также свидетельствует против ослабления сердца, на что справедливо указывает И. Р. Петров (1937). В дальнейшем ведущее значение изменений тонуса сосудов в патогенезе анафилактической гипотензии было показано на большом и разнообразном материале. Было выявлено участие многих органов и сосудистых областей в механизме изменений кровообращения при анафилактическом шоке.

Причиной падения артериального давления при анафилактическом шоке Biedl и Kraus (1909) считали, как было указано, паралич сосудодвигательного центра и периферических сосудодвигателей. Сосудодвигательный центр в их опытах после анафилактического шока не реагировал ни на рефлекторные, ни на химические (стрихнин) раздражения. Одновременно электрическое раздражение периферического конца большого чревного

нерва не сопровождалось обычным сужением сосудов кишечника. Наблюдалось уменьшение возбудимости большого чревного нерва.

Анафилактический шок получался, несмотря на удаление большого и среднего мозга, и даже после декапитации. Удаление головы не препятствовало развитию анафилактической гипотензии. Neumans и Dalsace (1917) выключали голову сенсibilизированной собаки из кровообращения и питали ее кровью интактной собаки. После введения разрешающей дозы антигена они получали у сенсibilизированной собаки анафилактический шок с падением артериального давления.

В 1931 г. Ganter и Stretzenmaier отметили резкое падение тонуса стенок больших артерий брюшной полости и конечностей при анафилактическом шоке. Тонус стенки артерий они определяли по скорости и степени падения давления в изучаемом сосуде после зажатия его центрального конца. Чем шире сосуд и чем слабее его тонус, тем скорее наступает падение давления в нем в этих условиях. Vallery-Radot (1937), применив метод рентгенографии артерий у кроликов после введения в кровь коллоидного раствора двуокиси тория, также наблюдал падение тонуса и расширение артерий брюшных внутренностей при анафилактическом шоке, но при этом происходило резкое сужение артерий конечностей и ушей. Friedberger и Seidenberg (1927) отметили на препарате изолированных конечностей резкое уменьшение числа капель промывной жидкости и после введения в ее ток специфического анафилактогена.

Исследования кровообращения в отдельных органах животного выдвинули новые соображения о характере и механизмах падения артериального давления во время анафилактического шока.

Н. Н. Горев (1947), измеряя внутричерепное давление у собак во время анафилактического шока, не отметил существенных изменений этого давления, несмотря на сильное снижение артериального давления и другие проявления анафилактического шока.

Н. Н. Горев, И. Р. Петров (1937) и другие авторы показали, что сосуды почки и селезенки во время анафилактического шока сжимаются. Это сужение сосудов почки, селезенки и конечностей, по-видимому, определяет первоначальное повышение артериального давления при анафилактическом шоке.

Резкие изменения кровообращения при анафилактическом шоке происходят в желудочно-кишечном тракте и печени. У животных, погибших от анафилактического шока, на вскрытии наблюдаются значительные застойные явления в печени и в сосудах желудка и кишок. В кишечнике эти расстройства кровообращения сопровождаются также отеком и кровоизлияниями в серозную и слизистую оболочки. Патогенезу расстройств портального кровообращения при анафилактическом шоке посвящено большое количество работ. Большинство авторов эти расстройства рассматривают как выражение затруднения оттока крови через печень, как пассивную гиперемию брюшных внутренностей. Падение чувствительности сосудов этой области и раздражение большого чревного нерва с этой точки зрения являются вторичными изменениями, вызванными застойными явлениями.

Simonds и Brandes (1925, 1927) описали у собак наличие весьма значительных утолщений мышечной стенки печеночных вен (так называемые печеночные жомы Гесса) и показали, что падение артериального давления у собаки, напоминающее таковое при анафилактическом шоке, можно получить, пережимая печеночные вены.

Mautner и Pick (1929) наблюдали увеличение объема печени и затруднение портального кровообращения при анафилактическом шоке. Их опыты были подтверждены Н. Н. Горевым (1947) и многими другими авторами.

ми. Согласно их представлениям, «расширение» печени и застой крови в портальной системе являются главным фактором, вызывающим падение артериального давления при анафилактическом шоке. Значение расширения печени в патогенезе анафилактической гипотензии было в дальнейшем подробно изучено Manwaring с соавт.

Наличие сокращающихся циркулярных гладкомышечных волокон в печеночных венах и их спазм при анафилактическом шоке у собак наглядно показаны при наполнении сосудов печени быстро застывающим полимером винилацетата. Удаление селезенки не влияло на развитие анафилактического шока у собаки (Manwaring, 1929).

Гипотезы Mautner, Pick и Manwaring вскоре, однако, также оказались недостаточными для исчерпывающего объяснения патогенеза расстройств кровообращения при анафилактическом шоке.

Еще Pelz (1918) отметил, что полное удаление всех органов брюшной полости у sensibilizированных собак не предотвращает развития у них анафилактического падения артериального давления.

Анафилактический шок воспроизводится также у собак с фистулой Экка.

Manwaring и другие авторы, применив одну из модификаций фистулы Экка (соединение воротной вены с почечной веной), наблюдали у sensibilizированных собак падение артериального давления после введения разрешающей дозы анафилатогена. Частичное выключение печени из кровообращения в их опытах не повлияло, таким образом, на развитие анафилактической гипотензии. Эти факты подтвердили И. Р. Петров и Л. Т. Богомолова на собаках с обычной фистулой Экка. На основании своих опытов они справедливо замечают, что механизмы, предполагаемые Mautner и Pick, недостаточны для объяснения механизма падения артериального давления при анафилактическом шоке. Из сопоставления кривых падения артериального давления при анафилактическом шоке и зажатии печеночных вен видно, что при последнем вмешательстве гипотензия развивается медленнее, чем при анафилактическом шоке. При шоке падение артериального давления наступает через 1—2 мин после введения анафилатогена, а при зажатии печеночных вен — через 10—15 мин.

Bron-Kahn и Mirsky (1937) показали, что удаление печени и даже полная эвисцерация не предотвращают развития анафилактического шока у sensibilizированной морской свинки после разрешающего введения антигена.

Как показали исследования Simonds и Brandes (1927), застойные процессы в печени недостаточны для объяснения механизма падения артериального давления при анафилактическом шоке у собак. В механизме этого явления имеет значение также расширение периферических сосудов и сосудов брюшной полости. Эвисцерация и удаление печени у свинки также не влияют на развитие шока.

Ф. Л. Бух (1937) наблюдала резкое падение артериального давления при анафилактическом шоке у гусей, несмотря на то что у них отсутствуют утолщения гладкой мускулатуры печеночных вен. Н. Н. Сиротинин (1934) указывал на основании этих опытов на необходимость допущения существования еще других механизмов, определяющих наступление анафилактической гипотензии.

На основании изучения литературы и отчасти собственных исследований мы считаем, что участие печени и сосудов брюшных органов в патогенезе анафилактической гипотензии выражается главным образом в удержании упавшего артериального давления на низком уровне в течение более или менее длительного времени.

Первичное же расширение сосудов, выражающее начало падения артериального давления при анафилактическом шоке, происходит с помощью более быстро наступающих рефлекторных и, быть может, также центральных нервных механизмов. Не последняя роль в определении этих первых изменений кровообращения при анафилактическом шоке должна принадлежать рефлексам с каротидного синуса. Напомним, что эффекторными органами синус-рефлекса являются также органы брюшной полости, сосуды печени, почек, селезенки, желудка и кишок. И. Р. Петров (1937) наблюдал расширение сосудов конечностей собаки при анафилактическом шоке. Это расширение может носить также рефлекторный характер, имея в своей основе раздражение каротидного синуса. Мы наблюдали, что при попытках получения анафилактического шока у собак с выключенными каротидными синусами падение артериального давления происходило много медленнее и через больший промежуток времени после введения анафилактигена по сравнению с обычной картиной развития анафилактической гипотензии. Это также подтверждает предположение об участии каротидного синуса в патогенезе анафилактического шока.

Относительно длительное падение артериального давления при анафилактическом шоке связано, как уже указывалось, с известным исключением компенсаторных механизмов, способных возратить его к исходному уровню. Описанное нами угнетение чувствительности механорецепторов каротидного синуса при анафилактическом шоке показывает одну из форм этого отказа компенсации кровообращения в организме собаки при этом состоянии.

Мы считаем необходимым отметить, что участие синус-рефлекса в патогенезе анафилактической гипотензии представляет лишь дополнительный механизм, влияющий у собаки на быстроту и длительность процесса. Значение и роль сосудодвигательных рефлексов в патогенезе анафилактического шока у других животных, не имеющих выраженных «печеночных» механизмов, должны явиться предметом специального изучения. Есть много оснований полагать, что у разных животных анафилактические расстройства кровообращения и дыхания имеют различные механизмы.

Наиболее существенными изменениями кровообращения во время анафилактического шока у кроликов являются повышение и вслед за тем падение артериального давления. Последнее сопровождается уменьшением минутного объема, количества циркулирующей крови и скорости кровообращения. Повышение артериального давления объясняется спазмом кожных сосудов и сосудов конечностей (С. Г. Генес, Э. М. Динерштейн, 1927). Падение артериального давления рассматривают как следствие спазма легочных артерий (А. М. Мелик-Меграбов, 1919, 1937) или расширения сосудов брюшных органов (Arthus, 1921; Manwaring, 1929). Расширение сосудов возникает, по представлению большинства исследователей, в результате паралича периферических сосудодвигателей. Это наглядно показал Arthus. Он отравлял кокаином продолговатый мозг кролика, сенсибилизированного лошадиной сывороткой, и возвращал упавшее артериальное давление к исходному уровню, вводя в кровь яд скорпиона, обладающий сосудосуживающим действием. После этого он вводил разрешающую дозу лошадиной сыворотки. Наступало типичное для анафилактического шока падение артериального давления.

Много сделал для изучения анафилаксии у кроликов В. Л. Лашас (1962) (Каунас). Он был учеником Arthus и продолжал его работы по анафилаксии у кроликов. В. Л. Лашас сравнивал расстройства кровообращения при анафилактическом шоке с таковыми при пептонном шоке и других видах анафилактических реакций. Он показал, что в основе ана-

филактической гипотензии лежат процессы расширения сосудов брюшных органов. Он наблюдал лейкопению, замедление свертывания крови, гипергликемию, ацидоз, увеличение содержания глобулинов в сыворотке крови при анафилактическом шоке у кроликов. Шок не сопровождался падением температуры тела. В. Л. Лашас изучал также условия развития активной и пассивной анафилаксии и явление десенсибилизации у кроликов. Он подчеркивал значение расстройств вегетативной нервной системы в патогенезе анафилактического шока у этих животных.

НАРУШЕНИЕ ДЫХАНИЯ ПРИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Troquet (1964) подробно изучал расстройства вентиляции у кроликов при анафилактическом шоке. Он измерял частоту сердечных сокращений, артериальное давление, частоту дыхательных движений, сопротивление легких току воздуха и эластическое сопротивление легких. Оказалось, что при анафилактическом шоке у кроликов, вызванном введением яичного белка, происходит увеличение частоты дыхательных движений, падение

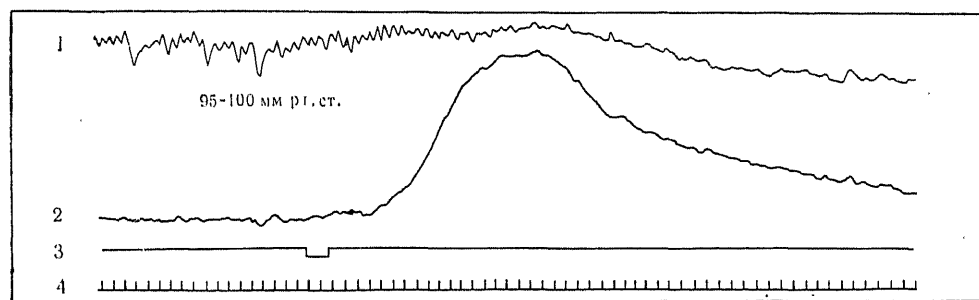


Рис. 45. Запись артериального давления в общей сонной и легочной артериях. После внутривенного введения антигена в легочной артерии отмечается значительный подъем артериального давления.

1 — артериальное давление в правой общей сонной артерии; 2 — артериальное давление в легочной артерии; 3 — отметка введения антигена; 4 — отметка времени.

объема дыхательного воздуха (поверхностное дыхание) и вторичное увеличение эластичности или эластического сопротивления легких (в миллиметрах водяного столба на 1 л вдыхаемого воздуха). Одновременно автор наблюдал увеличение внутригрудного давления, которое являлось функцией вентиляционного объема воздуха. Увеличение показателей эластичности развивалось параллельно увеличению частоты дыхательных движений. Падение артериального давления при анафилактическом шоке, по данным Troquet, сопровождалось некоторым увеличением давления в легочной артерии.

В нашей лаборатории В. И. Пыцкий также наблюдал значительное увеличение давления в легочной артерии при анафилактическом шоке у кроликов (рис. 45).

В работе А. Д. Адо и В. Н. Абросимова была сделана попытка экспериментального изучения механизма анафилактической контрактуры бронхов морской свинки. Изучалось влияние на анафилактическую контрактуру антигистаминного препарата дипразина (типа фенергана), либератора гистамина — октиламина и антисеротонинного препарата — цепентила, а также действие удаления ионов кальция из раствора Тироде.

Морских свинок массой 300—400 г сенсibilизировали лошадиной сывороткой подкожно по 0,2 мл 2 раза через день, или аллергенами из пыль-

цы деревьев (ольха, береза, орешник, тополь), или аллергенами из перхоти лошади (содержание азота в аллергенах 50—100 мкг/мл). Аллергены вводили в смеси с вазелиновым маслом или коклюшной вакциной (2 млрд. микробных тел в 1 мл) в равных дозах двукратно через день в объеме 1 мл. Опыты ставили через 20—25 дней после начала сенсибилизации. Анафилактическую контрактуру бронхов изучали на изолированных легких по методу, предложенному Bhattacharya и Delaunois (1955). Аллергены и другие испытуемые вещества вводили в ток перфузии раствора Тироде через легочную артерию. Как лошадиная сыворотка, так и экстракты указанных выше аллергенов в большинстве опытов вызывали выраженный спазм бронхов, который продолжался в течение минуты и больше. Введение в ток перфузии 1 мл адреналина быстро прекращало спазм. На рис. 46 представлена анафилактическая контрактура бронхов морской свинки, вызванная аллергеном из пыльцы березы.

В первой серии опытов по изучению механизма анафилактического бронхоспазма у морских свинок мы исследовали влияние антигистаминно-

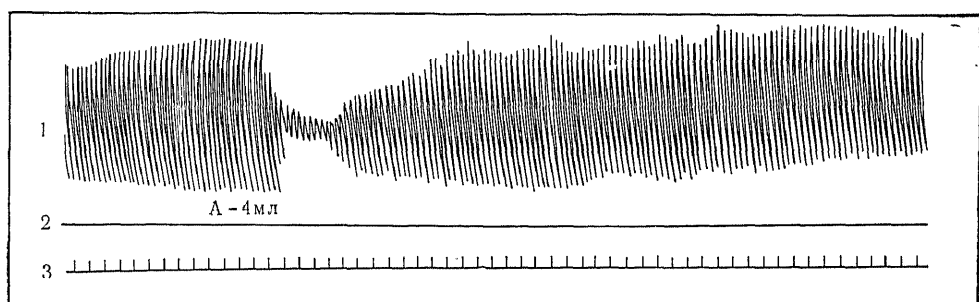


Рис. 46. Бронхоспазм на препарате изолированных легких морской свинки, сенсибилизированной экстрактом из пыльцы березы.

1 — запись движения изолированных легких; 2 — введение в ток перфузии жидкостью Тироде специфического антигена; 3 — отметка времени 5 с.

го препарата дипразина, антисеротонинного препарата цепентила и либератора гистамина октиламина. Дипразин вводили в ток перфузии легких в дозе, задерживающей спазм, вызываемый гистамином. В 6 из 7 опытов воздействие дипразина за 5 мин до введения разрешающей дозы аллергена (лошадиная сыворотка) не снимало полностью анафилактического спазма бронхов (рис. 47).

В других опытах на препаратах изолированных бронхов свинок, сенсибилизированных лошадиной сывороткой, испытывали цепентил в дозах 100 мкг/кг, который снимал спастический эффект от серотонина. Разрешающее введение лошадиной сыворотки (0,2—0,5 мл) в ток перфузии через 5 мин после воздействия цепентила вызывало анафилактический бронхоспазм во всех 7 опытах (рис. 48).

В опытах на 5 морских свинках, сенсибилизированных яичным белком, испытывали влияние либератора гистамина октиламина. Либератор вводили внутривенно в виде 0,5% раствора в дозе 3 мл/кг за час до опыта. Введение яичного белка в количестве 1 мл в ток перфузии препарата изолированных легких вызывало бронхоспазм при отсутствии выделения гистамина в перфузирующую жидкость. Содержание гистамина тестировали на препарате изолированной атропинизированной кишки морской свинки.

В части опытов либератор применяли непосредственно перед введением антигена в ток перфузии. Препарат перфузировали раствором либера-

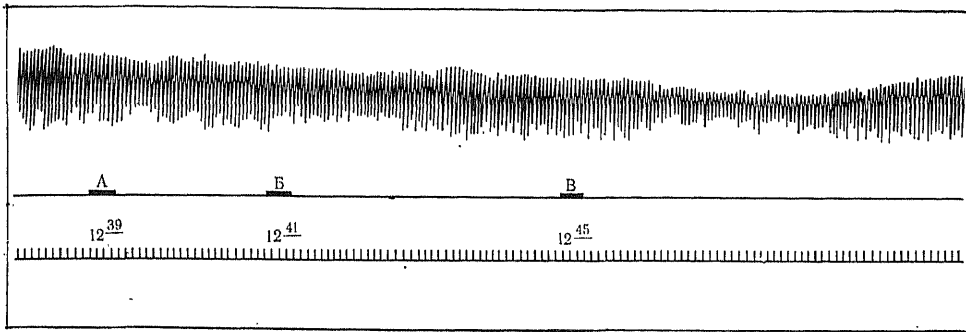


Рис. 47. Бронхоспазм на препарате изолированных легких морской свинки, сенсибилизированной нормальной лошадиной сывороткой.

А — введение в ток перфузии 2 мг дипразина; Б — то же и 10 мкг гистамина; В — то же и 0,5 мл лошадиной сыворотки. Отметка времени 5 с.

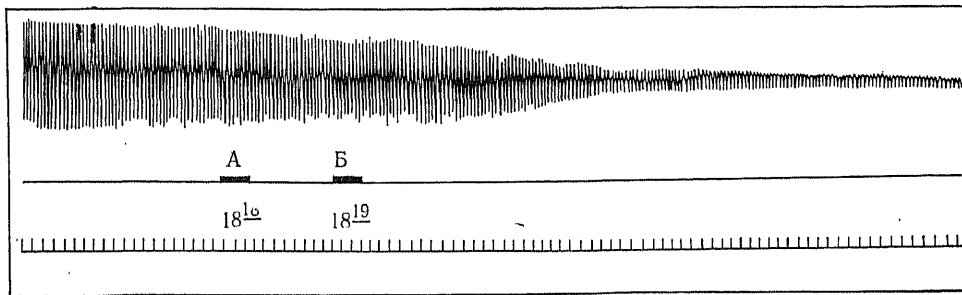


Рис. 48. Бронхоспазм на препарате изолированных легких морской свинки, сенсибилизированной нормальной лошадиной сывороткой.

А — введение в ток перфузии 30 мкг пептида; Б — то же 0,4 мл лошадиной сыворотки. Отметка времени 5 с.

тора в жидкости Тироде (0,5 мл на 1 л). Введение антигена после перфузии препарата легких сенсибилизированной морской свинки либератором гистамина также вызывало анафилактический бронхоспазм.

Проведенные опыты показывают, что выделение гистамина и серотонина в тканях легкого не является обязательным промежуточным звеном для развития анафилактической контрактуры бронхов.

Мы полагаем, что непосредственной причиной бронхоспазма являются реакция антигена с антителом на клетках гладких мышц и прямое возбуждение гладкой мускулатуры бронхов комплексом антиген — антитело без участия гистамина как промежуточного звена.

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И БЕЛКОВОГО СОСТАВА КРОВИ ПРИ АНАФИЛАКСИИ

Уже в самых ранних работах по анафилаксии было показано, что анафилактический шок сопровождается падением содержания лейкоцитов и кровяных пластинок у собак (Biedl, Krauss, 1909, 1910; А. С. Соловцева, 1915), у кроликов (Д. Ф. Инге, 1908; А. М. Мелик-Меграбов, 1919; Р. И. Гаврилов, 1927; Э. А. Органская, 1938; О. М. Прегер, 1960) и у морских свинок (Е. М. Лепский, 1915).

А. М. Мелик-Меграбов (1919) провел весьма интересные исследования механизмов анафилактического шока, в которых показал, что лейкоциты крови задерживаются в сосудах малого круга, в результате чего там затрудняется кровообращение, а также возникают расстройства дыхания. Этот процесс обуславливает и падение содержания лейкоцитов в крови, наблюдаемое при анафилактическом шоке.

Указанные изменения носят фазный характер и наблюдаются уже в период сенсibilизации животных (Д. Ф. Инге, 1908; А. Алиев, 1937). Лейкопения, наблюдающаяся в начале периода сенсibilизации, сменяется различными степенями лейкоцитоза, который ко времени разрешающей инъекции часто выравнивается, и содержание лейкоцитов в крови становится близким к исходным цифрам.

Соотношение отдельных видов лейкоцитов в процессе сенсibilизации и при анафилактическом шоке также изменяется. В период сенсibilизации Э. А. Органская (1938) находила лимфопению, сменяющуюся лимфоцитозом. Р. И. Гаврилов (1927) наблюдал у кроликов при энтеральной сенсibilизации яичным белком или желтком лимфоцитоз и уменьшение содержания псевдоэозинофилов. При сенсibilизации яичным желтком он отметил увеличение содержания базофилов в крови. По существу это первое сообщение о роли базофилов при анафилаксии. Развитие лейкопении и нарушение свертываемости крови при анафилаксии описал А. К. Бялков (1941).

Более детальные исследования изменений морфологического состава крови при анафилактическом шоке и после шокового периода произвела Е. П. Сомова (1965). Она наблюдала у собак в период сенсibilизации лейкоцитоз с ядерным регенеративным сдвигом влево до появления миелоцитов, эозинофилию и лимфоцитоз. При анафилактическом шоке в крови происходило уменьшение содержания всех видов лейкоцитов, особенно нейтрофилов и эозинофилов. Через 28 дней после анафилактического шока морфологический состав белой крови восстанавливался до нормы.

Вопрос о механизме изменения белой крови при анафилаксии не является окончательно решенным. Изменения количественного содержания лейкоцитов могут носить характер перераспределительного лейкоцитоза в связи с депонированием большей части крови в органах брюшной полости (собаки) или малом круге кровообращения (морские свинки, кролики).

А. Н. Гордиенко (1961) и Т. А. Назарова (1963) показали, что указанные выше изменения в содержании лейкоцитов и кровяных пластинок при анафилактическом шоке могут происходить рефлекторно при воздействии антигенов на рефлексогенные зоны каротидного синуса.

Т а б л и ц а 69

Рефлекторная лейкопения и тромбопения у собак (по Т. А. Назаровой, 1963)

Вид клеток	Состояние животного		
	до воздействия на рецепторы	через 15 мин	через 40 мин
Лейкоциты в 1 мкл	$8,06 \times 10^3$	$4,76 \times 10^3$	$3,59 \times 10^3$
Тромбоциты в 1 мкл	$34,7 \times 10^4$	$26,1 \times 10^4$	$27,4 \times 10^4$

В табл. 69 приводятся данные, свидетельствующие о рефлекторной лейкопении и тромбопении у собак при воздействии специфического антигена на рецепторы каротидного синуса.

Рефлекторные изменения морфологического состава крови при анафилактиксии наблюдал также П. Н. Федоренко (1954). Они выражались в развитии лейкоцитоза, сменяющегося лейкопенией, под влиянием воздействия антигена на рецепторы каротидного синуса сенсibilизированных собак.

Изменения в составе белой крови при сенсibilизации и анафилактическом шоке не могут быть объяснены только перераспределительными процессами рефлекторного характера потому, что наблюдаются изменения кроветворения. Е. П. Сомова (1965) показала, что в процессе сенсibilизации собак лошадиной сывороткой наблюдается торможение созревания как эритроцитов, так и лейкоцитов и увеличение мегакариоцитарных элементов. В пунктате селезенки она отметила увеличение содержания лимфобластов, миелоидных и ретикулоэндотелиальных элементов и уменьшение содержания лимфоцитов. При анафилактическом шоке, по ее данным, в костном мозге имеет место уменьшение числа мегакариоцитов и ретикулоцитов, в пунктате селезенки — уменьшение, а потом увеличение лимфоидных и ретикулоэндотелиальных элементов. Указанные изменения исчезали к 28-му дню после перенесения животными анафилактического шока.

При анафилактическом шоке у кроликов Р. И. Гаврилов (1927) наблюдал наряду с лейкопенией лимфоцитоз, нейтропению и псевдоэозинофилию. А. С. Соловцева (1915) отметила у собак в период сенсibilизации лейкоцитоз и нейтрофилию, во время анафилактического шока — лейкопению с появлением молодых форм нейтрофильных лейкоцитов (сдвиг влево). Подробные исследования морфологического состава крови при анафилактическом шоке у собак, проведенные В. Я. Царевой в лаборатории Н. К. Горяева (1950), показали наличие лейкопении (табл. 70), нейтрофилии и лимфоцитоза. Эти изменения возникали через 1—2 мин после разрешающего введения лошадиной сыворотки, усиливались через 30 мин и наблюдались через час после анафилактического шока.

Т а б л и ц а 70

Содержание лейкоцитов в 1 мкл крови собак при анафилактическом шоке (по В. Я. Царевой, 1950)

Собаки	До шока	После шока через		
		1—2 мин	30 мин	1 ч
1	$12,3 \times 10^3$	$1,2 \times 10^3$	$1,4 \times 10^3$	$1,9 \times 10^3$
2	$13,7 \times 10^3$	$1,5 \times 10^3$	$1,8 \times 10^3$	$3,1 \times 10^3$
3	$13,7 \times 10^3$	$2,2 \times 10^3$	$1,9 \times 10^3$	$3,4 \times 10^3$
4	$14,2 \times 10^3$	$2,6 \times 10^3$	3×10^3	$3,8 \times 10^3$
5	15×10^3	$3,8 \times 10^3$	$3,6 \times 10^3$	$6,0 \times 10^3$
6	$15,6 \times 10^3$	$4,7 \times 10^3$	$5,9 \times 10^3$	$6,7 \times 10^3$
7	$17,4 \times 10^3$	$5,6 \times 10^3$	$6,1 \times 10^3$	$8,1 \times 10^3$
8	$19,1 \times 10^3$	$8,6 \times 10^3$	$6,8 \times 10^3$	
M	15 128	3 812	3 812	4 714
± m	780	950	764	847
t		9,5	10,89	9,04
p		<0,001	<0,001	<0,001

Пр и м е ч а н и е. M — среднее арифметическое; m — средняя ошибка; t — показатель существенности различия; p — критерий достоверности различия.

Фазовые изменения морфологического состава крови при анафилаксии и различных аллергических и гиперергических состояниях описали Е. К. Миесерова (1939), М. М. Крайнович (1938) и А. Е. Бяликов (1941).

Изменения со стороны красной крови изучались также уже в первых работах, посвященных анафилаксии (В. И. Комаров, 1907). А. С. Соловцева (1915) наблюдала при анафилактическом шоке увеличение содержания эритроцитов в крови в связи с повышением ее вязкости. Сходные результаты получили В. Я. Царева (1949) и Е. П. Сомова (1965).

Одни авторы обнаруживали при сенсibilизации анемию (Д. Ф. Инге, 1908; А. Алиев, 1937; И. М. Левицкий, 1956; О. М. Прегер, О. С. Голосов, 1964). Другие авторы находили эритроцитоз (А. И. Воробьев, 1960). Противоречия между этими данными становятся понятными, если учесть, что изменения морфологического состава крови вообще и красной крови в частности как при сенсibilизации, так и при анафилактическом шоке носят фазовый характер.

Фазовые изменения могут возникнуть в различные периоды сенсibilизации и зависеть от ряда дополнительных влияний в виде различных режимов питания подопытных животных, воздействия побочных раздражителей при содержании их в виварии и пр.

Обстоятельные исследования морфологического состава крови, а также содержания в ней железа и белка у кроликов в процессе развития у них феномена Артюса провела О. М. Прегер (1960). Она наблюдала наличие фазовых изменений как в красной, так и в белой крови. В течение месяца после разрешающего введения лошадиной сыворотки развивалась умеренная анемия. Иногда наблюдался эритроцитоз, который автор связывает со сгущением крови, вызванным увеличением проницаемости кровеносных сосудов. В это время наблюдались волнообразные колебания объема эритроцитов. Увеличение объема эритроцитов чередовалось с фазами его снижения. Количество лейкоцитов также претерпевало фазовые изменения (лейкоцитоз — лейкопения). Автор не наблюдал эозинофилии. Отмечены нарушения созревания гранулоцитов и сдвиг миелограммы влево за счет увеличения псевдоэозинофильных миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных лейкоцитов. У ряда кроликов в крови нарастал процент зрелых псевдоэозинофильных лейкоцитов, ретикулоэндотелиальных клеток. Угнетение эритропоэза было обратимым. Автор наблюдал также фазовые изменения со стороны СОЭ. Период замедления СОЭ сменялся ее усилением.

О. М. Прегер и О. С. Голосов (1964) исследовали устойчивость эритроцитов к кислотному гемолизу у кроликов и у собак при сенсibilизации их лошадиной сывороткой. Они наблюдали увеличение стойкости эритроцитов к кислотному гемолизу, что сочеталось с увеличением содержания ретикулоцитов и нормобластов в периферической крови. Повышение стойкости эритроцитов на ранних стадиях сенсibilизации авторы связывают с адсорбцией на клетках антигена.

Wittkower (1923) наблюдал у морских свинок после анафилактического шока повышение содержания белков сыворотки крови на 3%.

На сгущение крови при анафилактическом шоке указывал также Leuchtenberger (1933). Tsuge (1938) исследовал содержание гемоглобина и белка в крови сонной артерии, воротной и печеночной вен у кроликов при анафилактическом шоке. Он наблюдал во всех исследованных сосудах сгущение крови, достигавшее наибольшей степени в печеночной вене. Содержание гемоглобина в этой вене возрастало в некоторых опытах на 4%, а количество белков увеличилось в среднем на 13,2%. Эти данные указывают на значительную потерю жидкой части крови и скопление воды в печени при анафилактическом шоке у кроликов.

Куда уходит вода из крови при анафилаксии и аллергических состояниях и каковы факторы, определяющие ее потерю из кровяного русла? Согласно существующим в настоящее время данным, основными факторами, определяющими выход воды из крови при аллергических состояниях, являются увеличение проницаемости капилляров и уменьшение водосвязывающей функции белков крови. Увеличение проницаемости капилляров при анафилаксии и аллергических состояниях было выявлено еще в старых работах (Petersen, Levinson, 1923; Manwaring, 1924, и др.).

Уменьшение водосвязывающей способности белков крови объясняется главным образом изменениями нормального соотношения белковых фракций сыворотки в сторону увеличения глобулинов (А. Д. Адо, М. А. Ерзин, 1933, и др.). Глобулины обладают меньшим коллоидно-осмотическим давлением, чем альбумины, и поэтому их накопление в крови сопровождается понижением водосвязывающей способности белков крови и соответственно поступлением воды из крови в ткань. Появляются условия для задержки воды в тканях и развития отека. Параллельно поступлению воды в ткани при аллергических состояниях происходит впитывание из плазмы известного количества воды эритроцитами и соответственно увеличение объема каждого из них (Zunz, 1924).

Увеличение объема эритроцитов и замедление реакции их оседания наблюдали Zunz и La Barre (1924, 1926), Wittkower и др. (1923).

Много работ посвящено изучению изменений белков плазмы и сыворотки крови животных при сенсibilизации и анафилактическом шоке. Показано, что состояние сенсibilизации и в особенности анафилактический шок сопровождаются увеличением содержания глобулинов в сыворотке крови и увеличением лабильности сывороточных белков под воздействием различных осаждающих агентов (сернокислые соли, дегидрирующие агенты, электродиализ). Отношение содержания альбуминов к глобулинам снижается. Так, А. Д. Адо и М. А. Ерзин (1933) в опытах на собаках наблюдали падение альбумино-глобулинового индекса сыворотки с 1,82 в исходном состоянии до 0,86 во время анафилактического шока. Авторы проводили разделение альбуминов и глобулинов с помощью электродиализа или путем осаждения глобулина сульфатом натрия по Ван Слайку.

Обстоятельные исследования содержания белков и некоторых элементов свертывающей системы крови у собак при сенсibilизации к лошадиной сыворотке, анафилактическом шоке и в послешоковом периоде были проведены В. С. Гигаури (1962). Автор наблюдал уменьшение содержания белков сыворотки крови, особенно альбуминовых фракций, на 7, 14 и 21-й день сенсibilизации. Уменьшалось содержание фибриногена, глобулина АС (фактор V), а также проконвертина (фактор VII), протромбина, снижался протромбиновый индекс. При анафилактическом шоке все эти показатели снижались еще в большей степени. Восстановление нормальных величин этих показателей происходило на 2—8-й день после перенесения животными анафилактического шока.

М. Г. Колпаков (1958) наблюдал при анафилактическом шоке у кроликов увеличение общего содержания белка, γ - и β -глобулинов. В случае тяжелого анафилактического шока преобладающим изменением было увеличение содержания β -глобулинов.

И. М. Минебаев (1966) показал, что в процессе сенсibilизации происходит уменьшение содержания альбуминов, α_1 - и β_1 -глобулиновых фракций и увеличение концентрации α_2 -, β_2 - и γ_2 -глобулинов. В лимфе грудного протока увеличивается содержание β_2 - и γ -глобулинов и уменьшается количество α_1 - и β_1 -глобулинов при недостоверных колебаниях со стороны

альбуминов и α_2 -глобулинов. В лимфе шейного лимфатического протока наблюдается увеличение содержания α_2 - и γ -глобулинов и уменьшение количества альбуминов при недостоверных колебаниях α_1 - и β -глобулиновых фракций белков. Со стороны общего белка на всех сроках исследования в сыворотке крови и лимфе грудного протока достоверных изменений не обнаружено, тогда как в лимфе шейного протока на высоте сенсibilизации (после 5-й инъекции антигена) количество общего белка достоверно увеличивалось.

Увеличение объема эритроцитов и замедление СОЭ при анафилаксии и аллергических состояниях наблюдала А. М. Федотова (1937).

ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ АНАФИЛАКСИИ

Анафилактический шок сопровождается значительными изменениями химического состава крови. Ряд сдвигов происходит в минеральном, углеводном, жиролипоидном и азотистом составе крови.

В табл. 71 представлены некоторые данные по изменению химического состава крови при анафилактическом шоке.

Как видно из табл. 71, анафилактический шок у животных (собаки, кролики, морские свинки) сопровождается сгущением крови и увеличением содержания в ней грубодисперсных глобулиновых фракций, продуктов распада белка в виде полипептидов, остаточного азота и аминокислот. Изменяется минеральный состав сыворотки крови за счет увеличения уровня калия и иногда некоторого уменьшения содержания кальция. Уменьшается насыщение крови кислородом и угольной кислотой. Падает резервная щелочность крови, и увеличивается концентрация свободных водородных ионов (уменьшение рН). Наблюдается увеличение количества восстановленного глутатиона и падение окислительно-восстановительного потенциала крови (ЕН). Некоторые авторы отмечают уменьшение содержания в крови фосфатидов и холестерина.

Указанные изменения состава крови при анафилактическом шоке нельзя считать специфическими и характерными только для этого вида шока. Близкие и почти аналогичные изменения наблюдаются и при других видах шока: гемотрансфузионном (В. А. Свешников, 1954), ожоговом, травматическом (И. Р. Петров, 1947; С. И. Банайтис, 1948, и др.).

По-видимому, при всех этих видах шока одни и те же факторы, и прежде всего расстройства кровообращения, а также нервнорефлекторные влияния на печень, селезенку, костный мозг и другие органы, вызывают близкие изменения в составе белков сыворотки крови, в составе ее углеводных, жиролипоидных и минеральных веществ. При всех шоках, включая анафилактический, имеют место гипоксемия и асфиксия со снижением щелочного резерва крови и ее окислительно-восстановительного потенциала, увеличением концентрации свободных водородных ионов, восстановленного глутатиона и т. д.

Специфика анафилактического шока заключается не в патофизиологической картине этого расстройства, а в предшествующих ей иммунологической и иммунохимической стадиях развития анафилаксии.

Специфичность этих стадий определяется реакцией аллергена с антителом в плазме крови или на клетках эндотелия сосудов, лейкоцитах, эритроцитах и кровяных пластинках (см. главы «Аллергическая реакция клеток», «Патохимическая фаза развития химергических реакций»).

Т а б л и ц а 71

Изменения химического состава крови при анафилактическом шоке у животных

Животные	Вещество	Содержание в крови при анафилактическом шоке	Автор, год
Морские свинки	Вода	Уменьшается (сгущение крови)	А. Д. Адю, 1931; Leuchtenberger, 1933; Tsuge, 1938
Собаки	Белки сыворотки	Увеличивается	А. Д. Адю, М. А. Ерзин, 1933
Морские свинки	Альбумино-глобулиновый индекс	Уменьшается	А. Д. Адю, 1931; Peterson, Levenson, 1923
Кролики, морские свинки	Глюкоза и другие редуцирующие вещества	Увеличивается	Zunz, La Barre, 1924; И. Я. Синай, 1920; А. А. Шутова, 1938
Кролики, морские свинки	pH Eh	Уменьшается »	Zunz, La Barre, 1924; Н. Н. Сиротинин, 1926; А. А. Шутова, 1938; Р. Е. Кавецкий, И. А. Ойвин, 1938
Собаки, морские свинки	Глютатион окисленный	Падает	М. М. Мир-Салимов, 1938; Н. Н. Сиротинин, О. И. Старостина, 1935
Кролики	Глютатион восстановленный	Увеличивается	А. А. Шутова, 1938
Морские свинки, собаки, кролики	Резервная щелочность	Уменьшается	Dautrebande, Spehe, 1924
Кролики, собаки	Остаточный азот и ампинокислоты	Увеличивается	Jobling, Eggstein, Petersen, 1915; С. Г. Гепес, З. М. Динерштейн, 1927
Кролики	Мочевина и креатинин	Увеличивается	Major, 1914
Морские свинки, кролики, собаки	Фосфатиды и холестерин	»	
	Калий	»	
	Кальций	Уменьшается	Schittenhelm, Erhardt, Warnat, 1928; Mojovic, 1962; П. П. Аверьянов, 1926; Г. Сиренский, 1912
Кролики	Полипептиды	Увеличивается	Erhardt, Schittenhelm, Warnat, 1928
»	Газы крови: кислород,	Уменьшается	Ф. Е. Куркудин, 1938
	углекислота	Увеличивается	

Советские патофизиологи уделяли много внимания изучению состава крови при анафилактическом шоке в связи с различными нарушениями обмена веществ.

Падение содержания глютатиона в крови и органах при анафилактическом шоке наблюдал М. М. Мир-Салимов (1938). О падении окислительно-восстановительного потенциала при анафилактическом шоке сообщили Р. Е. Кавецкий и И. А. Ойвин (1938).

А. М. Мелик-Меграбов (1938) показал, что при анафилактическом шоке наблюдаются гипоксия и увеличение содержания угольной кислоты в крови. Аналогичные данные получала Р. Л. Фрейд (1942). На колебания содержания воды и хлоридов в лимфе при анафилаксии указывает Б. Р. Пеньковский (1938).

А. А. Шутова (1938) наблюдала при анафилаксии у кроликов снижение активности каталазы, количества глютатиона.

А. А. Айзенберг (1940) отметил снижение количества общего и восстановленного глютатиона крови при аллергических заболеваниях. Снижение

оксидукционных процессов при феномене Артюса и аллергическом артрите у кроликов наблюдала Е. Н. Домонтович (1940).

В. П. Безуглов и Е. Н. Домонтович (1940) показали снижение содержания аскорбиновой кислоты и глутатиона в крови при общей и местной (феномен Артюса) аллергических реакциях.

Ряд исследований был выполнен по вопросам изменения различных видов обмена веществ при анафилаксии и аллергических состояниях у людей.

М. Б. Рафалович (1940) наблюдал угнетение анаэробного гликолиза в печени при экспериментальной аллергии. Влиянию салициловой терапии на обмен веществ при экспериментальных аллергических состояниях посвятили свои работы Б. Н. Рубинштейн и А. С. Ачаркан (1939, 1940). А. А. Паперный (1940) изучал динамику углеводного обмена при аллергических заболеваниях и показал уменьшение содержания гликогена и увеличение содержания молочной кислоты в крови. Ф. А. Свердлов (1957) наблюдала увеличение выделения азота с мочой и содержания небелкового азота в крови при анафилаксии у собак.

Различные изменения жизнедеятельности клеток органов и тканей при аллергии были обнаружены советскими исследователями с помощью биохимических методов. А. М. Черников (1936) на изолированной печени сенсibilизированных к лошадиной сыворотке морских свинок и кроликов показал, что разрешающая инъекция антигена вызывает угнетение гликогенолиза и гликогенообразовательной функции этого органа.

А. И. Сафаров (1938) подтвердил данные Н. Н. Сиротинина об угнетении мочевинообразовательной функции печени под влиянием разрешающего введения антигена. Р. Е. Кавецкий и И. А. Ойвин (1938) показали падение редокспотенциала крови при анафилактическом шоке. А. Д. Адо (1936) произвел подробные исследования кислотно-щелочного равновесия тканей при аллергическом воспалении Артюса и Шварцмана.

Д. Е. Альперн и соавт. (В. П. Безуглов, М. Л. Бергер, М. Л. Туткевич и др.) исследовали нарушения углеводного обмена у животных в состоянии сенсibilизации и аллергии, вызванной лошадиной сывороткой. Они показали, что сенсibilизация создает лабильность углеводного обмена, некоторое обеднение печени гликогеном и уменьшение содержания в крови молочной кислоты. Развитие феномена Артюса в суставе сопровождается еще большими гликогенолизом, гипергликемией и гиперлактацидемией. Д. Е. Альперну и его школе принадлежит большая заслуга в деле экспериментального изучения аллергических реакций суставов и их связей с поражениями сердечно-сосудистой системы и патогенезом ревматизма.

Д. Е. Альперн, Н. М. Лозинская и З. Н. Пошелюзная (1934) подробно изучили нарушения мочекишечного обмена при феномене Артюса у кроликов. М. Л. Туткевич показала, что блокада ретикулоэндотелиальной системы у кроликов трипановой синькой усиливает развитие феномена Артюса в суставах. При сенсibilизации происходит повышение активности протеолитических ферментов в крови, легких; разрешающая инъекция антигена ведет к снижению активности этих ферментов (С. М. Лейтес, 1938).

ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ ПРИ АНАФИЛАКСИИ

Замедление свертываемости крови у собак и кроликов во время и после анафилактического шока наблюдал еще Arthus (1908). Вопрос о механизме замедления свертывания крови при анафилактическом шоке изучался в тесной связи с учением о свертываемости крови вообще

(Б. А. Кудряшов, 1960; Д. М. Зубаиров, 1966). Открытие новых дополнительных факторов свертываемости крови, естественно, сильно изменило понимание механизма нарушений свертывания крови при любом патологическом процессе вообще и при анафилаксии в частности. В прежние годы одним из важнейших факторов замедления свертываемости крови считали уменьшение содержания фибриногена.

Г. Модраковский (1912) и И. Сиренский (1912) сообщили о резком замедлении свертывания крови при анафилактическом шоке у собак и об уменьшении содержания фибриногена в крови при анафилактическом шоке у морских свинок. Полагали, что уменьшение содержания фибриногена возникает вследствие выпадения его на стенках сосудов еще в период сенсibilизации и далее при анафилактическом шоке.

Факт уменьшения содержания фибриногена при анафилактическом шоке подтвержден многими исследователями и в настоящее время (Д. Н. Маянский, 1965, и др.).

У разных видов животных механизм расстройств свертывания крови при анафилактическом шоке различен. Важными факторами нарушения свертывания крови, кроме перечисленных, являются: уменьшение образования тромбопластина, уменьшение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения) и, наконец, уменьшение содержания в крови протромбина и увеличение антипротромбина (гепарина). У собак преобладающим фактором является выделение в кровь гепарина и активация, таким образом, антисвертывающей системы крови.

Подробную коагулограмму крови у собак при анафилактическом шоке, составленную с учетом многих факторов свертываемости крови, представили Back, Munson, Guth (1963) (табл. 72).

Как видно из табл. 72, замедление свертываемости крови при анафилактическом шоке у собак сопровождается двухфазным изменением времени свертывания крови. Фаза ускорения начинается через 3 мин после разрешающего введения антигена и сменяется замедлением свертывания через 35—65 мин. Во время развития анафилактического шока наблюдается уменьшение времени рекальцификации плазмы, снижение содержания в крови тромбоцитов, фактора V и фибриногена.

Со стороны фибринолитической системы пламиноген — пламин происходит уменьшение содержания пламиногена, увеличение содержания его активатора и соответственно увеличение уровня антипламина в плазме.

В целом эти данные свидетельствуют о нарушении процесса свертывания крови в фазе образования тромбина, уменьшении содержания фибриногена и активации системы пламиноген — пламин. Протеолитическая активность плазмы крови, которую авторы оценивали по пробам на гидролиз казеина и фибрина, при анафилактическом шоке увеличивалась. Отмечено появление в плазме активного полипептида — кинина как следствия этих процессов.

Весьма интересные исследования системы свертывания крови у собак при сенсibilизации их взвесью ткани гомологичного тонкого кишечника и после анафилактического шока, вызванного этими антигенами, выполнил Д. Н. Маянский (1965) (см. табл. 73). Состояние сенсibilизации в его опытах характеризовалось закономерным уменьшением общего времени свертывания крови и времени рекальцификации плазмы. Одновременно наблюдалось повышение концентрации протромбина и фибриногена крови, тромбопластическая активность крови резко увеличилась, а антикоагулянтный потенциал крови снизился. Это нашло свое выражение в увеличении толерантности к гепарину и снижении фибринолитической активности

Т а б л и ц а 72
Коагулограмма крови у собак при анафилактическом шоке
(по Вакк, Милсон, Guth, 1963)

Состояние животного	Плазмин, ЕД/мл	Плазмино- ген, ЕД/мл	Активатор глубокий	Антиплаз- мин	Время свертыва- ния по Уалту, мин	Количе- ство тром- боцитов в 1 мм ³	Время свертыва- ния ре- кальцифи- цирован- ной плаз- мы, с	Время обра- зования тромбо- пластина, с	Протром- бин в % к исходной концен- трации	Расход (поглоще- ние) прот- ромбина, %	Фак- тор VII, %	Фиб- риноген, %
До шока	Следы	11,74	Следы	9,0	10,0	$36,8 \cdot 10^4$	256	10,4	100	89	100	153
После шока:												
через 2 мин	0,29	10,31	0,64	14,25	5,0	—	—	10,3	69	90	100	124
через 35 мин	Следы	6,37	0,86	11,61	14,5	$31 \cdot 10^4$	306	9,4	64	—	100	120
через 65 мин	»	5,0	Следы	12,55	13,0	—	—	—	—	—	—	—

Т а б л и ц а 73

Изменение отдельных показателей функционального состояния системы
гемокоагуляции при сенсibilизации (по Д. Н. Маянскому, 1965)

Показатель	Число собак	Фаза I			Фаза II			Фаза III			
		М (исход- ные)	M ± m	t	p	M ± m	t	p	M ± m	t	p
ОС, с	40	478	$181 \pm 37,46$	8,02	<0,001	$628 \pm 71,97$	2,09	<0,05	$268 \pm 36,05$	5,83	<0,001
ВР, с	40	128	$88 \pm 6,00$	6,67	<0,001	$194 \pm 22,65$	2,91	<0,01	$99 \pm 5,74$	5,04	<0,001
ПА, в %	40	100	$119 \pm 3,09$	6,32	<0,001	$93 \pm 3,77$	1,85	<0,1	$96 \pm 4,10$	0,98	<0,5
ТГ, с	40	463	$203 \pm 32,08$	8,10	<0,001	$693 \pm 87,13$	2,64	<0,01	$303 \pm 44,79$	3,57	<0,001
ТА, %	10	95	$305 \pm 71,77$	2,83	<0,02	$52 \pm 17,65$	2,44	<0,05	$205 \pm 38,38$	2,87	<0,02
Ф, мг %	40	485	$745 \pm 04,44$	6,44	<0,001	$425 \pm 31,12$	1,87	<0,1	$540 \pm 40,50$	1,36	<0,2
ФА, %	40	27	$7 \pm 1,58$	12,44	<0,001	$31 \pm 2,73$	1,48	<0,2	$19 \pm 3,28$	2,55	<0,02

Условные обозначения: ОС — общая свертываемость крови; ВР — время рекальцификации; ПА — протромбиновая активность крови; ТГ — толерантность плазмы к гепарину; ТА — тромбонастическая активность крови; Ф — фибриноген; ФА — фибринолитическая активность крови.

плазмы. В целом состояние свертывающей системы в начальной стадии сенсibilизации, следовательно, характеризовалось активацией систем свертывания крови. В дальнейшем по ходу сенсibilизации наблюдались фазовые изменения свертываемости крови, которые заключались в том, что возникшее увеличение свертываемости нормализовалось с тем, чтобы в дальнейшем вновь смениться фазой гиперкоагуляции (см. табл. 74).

Анафилактический шок характеризовался у собак удлинением времени общей свертываемости крови и времени рекальцификации плазмы, увеличением тромбопластической и протромбиновой активности в крови и снижением содержания в пей фибриногена. В этом отношении данные Д. Н. Маянского соответствуют другим данным, полученным ранее при исследовании свертываемости крови в ходе анафилактического шока.

По данным В. С. Гигаури (1962), при анафилактическом шоке у собак наблюдается значительное снижение содержания проконвертина (фактора VII).

Подробные исследования механизма изменений свертывания крови при анафилаксии у собак произвела Е. Л. Дымшиц (1965). Она показала, что при анафилактическом шоке наблюдается резкое замедление времени общего свертывания крови, увеличение толерантности плазмы к гепарину, увеличение времени рекальцификации плазмы, уменьшение протромбиновой активности плазмы, снижение содержания фактора V, увеличение содержания гепарина и снижение фибринолитической активности крови.

У кроликов важным фактором замедления свертывания крови при анафилактическом шоке является уменьшение содержания в крови тромбоцитов. Одновременно у кроликов после перенесения ими анафилактического шока было обнаружено увеличение антитромбиновой активности крови.

По данным Adams (1953), замедление свертываемости крови при анафилактическом шоке у кроликов не является следствием освобождения гепарина, так как протамина (связывающий гепарин агент) не изменяет этого процесса. Б. Падегимас (1965) тем не менее наблюдал падение толерантности крови к гепарину и увеличение его содержания с 3,5 до 6,5 ЕД при анафилактическом шоке у кроликов.

Подробное изучение изменений свертываемости крови у кроликов произвели М. Г. Мухадзе и М. В. Тордия (1961). Они показали, что при анафилактическом шоке у кроликов удлинение спонтанного времени свертывания крови сопровождается удлинением времени рекальцификации плазмы, уменьшением количества тромбоцитов, удлинением тромбинового времени, уменьшением содержания фибриногена, увеличением количества свободного гепарина крови и увеличением времени Квика.

Введение гепарина, по данным некоторых авторов, тормозит развитие анафилактического шока у кроликов и не влияет на возникновение анафилактического шока у крыс, морских свинок и собак, у которых, кстати, не наблюдается характерного накопления лейкоцитов и кровяных пластинок в легких при анафилактическом шоке (А. М. Мелик-Меграбов, 1919). Однако М. Г. Колпаков, В. Г. Жданов и О. В. Шушпанников (1959) не обнаружили у кроликов влияния гепарина на анафилактический шок. В. П. Казначеев и В. Лозовой (1959) не наблюдали влияния гепарина на анафилактический шок у морских свинок и аллергические реакции изолированных гладкомышечных органов.

Таким образом, у кроликов замедление свертывания крови при анафилактическом шоке вызвано падением содержания в периферической крови кровяных пластинок в связи с задержкой их в сосудах легких. Падение числа тромбоцитов приводит к уменьшению содержания протромбина в

рови и вытекающим отсюда важнейшим нарушением процесса свертывания крови. Кроме того, как уже указывалось, у кроликов происходит увеличение антитромбиновой активности сыворотки крови и активация фибринолитической системы, также задерживающей формирование сгустка за счет растворения образующихся нитей фибрина.

Состояние свертывающей системы крови у морских свинок при анафилактическом шоке существенно отличается от такового у собак и кроликов.

В противоположность собакам и кроликам у морских свинок свертываемость крови при анафилактическом шоке не замедляется. У них не наблюдается также увеличения активности антитромбина, как это имеет место у кроликов. Так, по данным Adams (1953), время свертывания крови у кроликов и морских свинок изменяется следующим образом (табл. 74).

Т а б л и ц а 74

Изменение времени свертывания крови у кроликов и морских свинок (по Adams, 1953)

Кролики		Морские свинки	
состояние животного	время свертывания крови, мин	состояние животного	время свертывания крови, мин
Здоровые	2—5	Здоровые	3,7±1,5
Анафилактический шок	22—60	Анафилактический шок	6,4±0,8
Введение протамина внутривенно в дозе 0,1 мг	2—4		
Гепарин в количестве 10 ЕД	60	Пептон внутривенно	3,2±0,9
Гепарин+протамин	2—5	Анафилактический шок+антигистамины	4±1,8

В. С. Гостев (1939, 1940) показал в своих опытах, что процесс свертывания крови при анафилактическом шоке у морских свинок происходит ступенеобразно. Автор отметил явление желатинизации сыворотки крови у животных после анафилактического шока. Он показал, что это явление выражено тем сильнее, чем больше уменьшилось содержание фибриногена в плазме и тромбина в сыворотке крови. Как и другие авторы, В. С. Гостев наблюдал во многих случаях отсутствие изменений свертываемости крови при анафилаксии у морских свинок.

Важнейшим выражением нарушения свертывающей системы крови у морских свинок при анафилактическом шоке является не столько увеличение времени свертывания крови, сколько активация процессов фибринолизиса уже образованного сгустка крови после ее свертывания.

Саморастворение (лизис) сгустка крови морской свинки, взятой после анафилактического шока, начинается через 1—2—4 ч после образования сгустка и завершается через сутки. Подобное растворение возникает также при анафилактоидных шоках, вызываемых у морских свинок пептоном или гистамином. Процессы саморастворения кровяного сгустка у морских свинок, полученного из крови, взятой через различные сроки после разрешающего введения антигена, отображены в табл. 75.

Как видно из таблицы, у здоровых свинок саморастворения сгустка свернутой крови практически не происходит. Лишь в небольшом количестве проб можно заметить через сутки самые слабые признаки подобного растворения. Не возникает саморастворения сгустка крови, взятой у мор-

Т а б л и ц а 75

Лизис кровяных сгустков у морских свинок в норме и после анафилактического шока (сгустки инкубируются в стерильном вероналовом буфере рН 7,5) (по McGovern, Kenneth et al., 1961)

Состояние животных	Число животных	Лизис отсутствует	Частичный лизис через 24 ч			Полный лизис через			
			+	++	+++	24 ч	4 ч	2 ч	1 ч
Здоровые морские свинки	46	34	12						
Сенсибилизированные морские свинки (кроличья антисыворотка)	46	39	4	3					
Перед анафилактическим шоком	26	21	3	2					
Через 1 мин после разрешающего введения антигена	26	20	2	1	1	2			
На высоте анафилактического шока	16	7	4	1		1	3		
После смерти от анафилактического шока	27	11	3	3	5	2	1	2	

ской свинки на высоте сенсибилизации к чужеродному белку. Однако сгустки, полученные из крови на высоте анафилактического шока или после смерти морских свинок от этого шока, уже через 2—4 ч начинают саморастворяться, а через сутки почти половина исследованных сгустков подвергается большему или меньшему саморастворению.

Активацию саморастворения сгустков крови морских свинок можно получить и путем добавления специфического антигена к сыворотке крови сенсибилизированных морских свинок вне организма (Ungar, Mist, 1949). Введение специфического антигена в кровь сенсибилизированной морской свинки вызывает освобождение фибринолизина. Вопрос о природе фибринолизина у морской свинки, активируемого при анафилактическом шоке, не является решенным. Ungar, Damgaard и Hund (1953) полагали, что лизируется профибринолизин. Активация наблюдается только при применении свежей крови или сыворотки сенсибилизированной свинки. Нагревание сыворотки до 56°C или фракционирование сыворотки на составляющие белки лишает ее возможности освобождать фибринолизин под воздействием специфического антигена.

Необходимо также указать, что некоторые авторы не подтвердили факта освобождения фибринолизина из сгустков крови морской свинки под влиянием специфического антигена (Euler, Heller, 1949).

Существуют данные о том, что процесс саморастворения сгустка крови у морской свинки не определяется активацией системы пламиноген — плазмин, как у человека и собаки. У морской свинки, в частности, отсутствует в крови активатор пламиногена и система плазмин — антиплазмин представлена в более простой форме. Предполагают, что саморастворение сгустков крови морской свинки возможно за счет активации и других ферментов, в частности эстеразы 1-го компонента комплемента и других протеаз. Гепарин снимает анафилактический шок у морских свинок при применении его за 20 мин до введения разрешающей дозы антигена (Johansson, 1960, и др.).

Если сравнить нарушения свертывания крови у разных животных в рамках принятой в настоящее время схемы, представляющей различные этапы этого сложного процесса, то можно сказать, что наиболее ранними являются нарушения свертывания крови при анафилактическом шоке у собак. Как уже указывалось, у этих животных наблюдается понижение содержания проконвертина (фактора VII), способствующего активации Ас-глобулина (фактор V) и фактора X, которые вместе с ионами кальция способствуют переходу протромбина в тромбин. Задержку перехода протромбина в тромбин при анафилактическом шоке у собак дополняет выбрасывание в кровь больших количеств гепарина. Уменьшение содержания фибриногена в крови также способствует задержке свертывания крови.

У кроликов, несмотря на увеличение содержания гепарина в крови, замедление свертывания крови не определяется этим фактором в такой мере, как у собак, потому что протамина не изменяет эффекта замедления свертывания крови при анафилактическом шоке у этих животных. Нарушение возникает у кроликов на стадии воздействия тромбина на фибриноген, что подтверждается уменьшением протромбинового времени и, по-видимому, связано с уменьшением содержания тромбоцитов и тромбина вследствие фиксации кровяных пластинок в капиллярах легких и на других сосудистых территориях. У морских свинок нарушение свертывания возникает еще на более позднем этапе развития этого процесса и заключается главным образом в активации процесса фибринолиза.

У человека процесс свертывания крови при анафилаксии и аллергических состояниях изучен значительно менее подробно, и в настоящее время нет цельного представления о механизмах нарушения свертываемости крови человека при анафилаксии. Как и у животных, у человека наблюдается увеличение гепарина в крови, удлинение времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, уменьшение содержания фибриногена.

Важно подчеркнуть, что при коллагенозах (красная волчанка, узелковый периартериит, дерматомиозит) наблюдается тенденция к ускорению свертывания крови, а закономерности нарушения процесса свертывания больше приближаются не к таковым при анафилаксии у животных, а к изменениям свертывания крови при феномене Шварцмана.

Процессу замедления свертывания крови при анафилактическом шоке может предшествовать фаза ускорения свертываемости. Длительность этой фазы зависит от тяжести шока и его формы. Затяжной (протрагированный) анафилактический шок способствует ее выявлению, так как при нем биохимические и гемодинамические изменения не развиваются столь резко, как при остром анафилактическом шоке. У человека ускорение свертывания крови наблюдается при аллергических состояниях с длительным течением, при аллергических васкулитах, эндартериитах, коллагенозах. Механизм ускорения свертывания крови в этих случаях напоминает таковой при общем генерализованном феномене Шварцмана.

Ведущим процессом в этом случае является влияние иммунных комплексов антиген — антитело на кровяные пластинки, которые обладают свойством поглощать (фагоцитировать) иммунные комплексы. Процесс поглощения тромбоцитами иммунных комплексов сопровождается их повреждением, альтерацией. Изменение кровяных пластинок в этом случае описывается под названием «вязкой метаморфозы» (*metamorphose viscosa*). При этом происходит освобождение пластиночного фактора свертывания крови (фактор III) — тромбопластина в плазму. Он активизирует протромбин, способствует образованию тромбина и переходу фибриногена в фибрин. Повторные воздействия антигена и аллергена и образование иммунных комплексов антиген — антитело способствуют агрегации кро-

вяных пластинок в сосудах различных органов и около стенок кровеносных сосудов (аллергические васкулиты). На этом фоне возникает осаждение фибриногена и образование тромбов. При анафилактическом шоке выпадение фибриногена в сосудах различных органов способствует уменьшению его содержания в крови и в известной степени последующему замедлению свертывания крови.

А. М. Ахунова в НИИЛ АМН СССР подробно изучила состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови у больных бронхиальной астмой. По ее данным, при неинфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы возникает гипокоагуляция вследствие увеличения содержания в крови свободного гепарина и, по-видимому, образования фибриноген-протромбинового комплекса с гепарином (табл. 76).

Таблица 76

Сводная таблица средних показателей коагулограммы больных бронхиальной астмой неинфекционно-аллергической формы в период обострения заболевания

Показатели коагулограммы	Здоровые (18 человек) M±m	Больные		
		число больных	M±m	p
Время спонтанного свертывания, мин	6,4±0,46	14	6,0±0,35	>0,05
Фибриноген, мг%	250±16,51	14	29,3±7,70	<0,01
Фибринолиз, с	82±4,70	14	7,5±1,86	<0,01
Протромбиновый индекс, % ¹	87±3,85	8	43,6±3,85	<0,01
Тромбиновое время, с ²	25,6±2,25	7	50,3±5,27	<0,01
Сводный гепарин, с	9,9±0,67	7	29,0±3,82	<0,01
Плазминоген, мин ³	5,2±0,30	14	5,2±0,68	0
Фибринолитическая активность, мин ⁴	240,6±9,04	14	818,6±122,7	<0,01

¹ Протромбиновый индекс = $\frac{\text{протромбиновое время здорового}}{\text{протромбиновое время больного}} \times 100$.

² Укорочение тромбинового времени (в секундах) под влиянием связывания гепарина толуидиновым синим.

³ Время (в минутах) растворения сгустка фибрина плазминогеном сыворотки крови, активированной стрептокиназой.

⁴ Время от момента образования фибрина до его растворения руглобулином плазмы крови.

Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы характеризуется выраженной гиперкоагуляцией крови вследствие повышения количества фибриногена. Заболевание сопровождается также увеличением активности фибринолиза и повышением фибринолитической активности (табл. 77).

При местных тканевых аллергических процессах типа васкулитов, аллергического гломерулонефрита, аллергических воспалений в печени, легких и других органах указанные выше процессы агглютинации и аллергической альтерации тромбоцитов способствуют тромбообразованию и развитию картины нарушений кровообращения, характерных для воспалительного процесса аллергического происхождения. Тромбоцитопеническая пурпура, описанная при различных коллагенозах (Е. М. Тареев, 1965; А. И. Струрян, А. Г. Беглорян, 1963; А. И. Нестеров, А. Я. Сигидин, 1961), иногда сопровождается нарушением свертываемости крови в сторону замедления или ускорения. Однако параллелизма между изменением

Таблица 77

Сводная таблица средних показателей коагулограммы у больных бронхиальной астмой инфекционно-аллергической формы в межприступном периоде

Показатели коагулограммы	Норма—18 человек $M \pm m$	Больные		p
		число больных	$M \pm m$	
Время спонтанного свертывания, мин	$6,4 \pm 0,46$	13	$5,8 \pm 0,17$	$>0,05$
Фибриноген, мг%	$250 \pm 16,51$	13	$307,4 \pm 22,52$	$>0,05$
Фибриназа, с	$82 \pm 4,70$	13	$106,2 \pm 7,15$	$>0,01$
Протромбиновый индекс, %	$87 \pm 3,85$	13	$77,8 \pm 3,41$	$>0,05$
Тромбиновое время, с	$25,6 \pm 2,25$	13	$27,0 \pm 1,34$	$>0,05$
Свободный гепарин, с	$9,9 \pm 0,67$	13	$12,8 \pm 1,00$	$<0,05$
Плазминоген, мин	$5,2 \pm 0,30$	8	$5,5 \pm 0,18$	$>0,05$
Фибринолитическая активность, мин	$240,6 \pm 9,04$	13	$387,2 \pm 34,15$	$>0,05$

содержания кровяных пластинок и нарушением свертывания обычно не обнаруживается (В. Д. Куров, 1957, и др.).

В механизме увеличения свертывания крови при красной волчанке, узелковом периартериите, ревматоидном артрите и других коллагеновых заболеваниях ведущая роль принадлежит влиянию комплекса антиген — антитело на реакции выпадения фибриногена и образование тромбов в различных органах: легких, почках, печени (Robbins, Stetson, 1959). При узелковом периартериите и других коллагенозах важнейшим фактором ускорения свертывания крови является повреждение сосудистой стенки на месте развития аллергической реакции, что вызывает агрегацию лейкоцитов и кровяных пластинок с последующим образованием тромба.

Сопутствующий тромбозу процесс увеличения проницаемости сосудистой стенки и развития кровоизлияний дает основание называть весь комплекс указанных выше явлений тромботическо-тромбоцитопенической пурпурой. Процессы, близкие к указанным, имеют место при феномене Арюса и в особенности при феномене Шварцмана, что позволяет видеть общие черты между этими формами экспериментальных аллергических реакций и поражениями сосудов при указанных выше коллагенозах.

АНАФИЛАКСИЯ У КРЫС И МЫШЕЙ

Многочисленные попытки воспроизведения активной сенсibilизации у мышей в прежние годы давали в общем нечеткие результаты, на основании которых создалось мнение об относительно низкой чувствительности мышей к анафилактизации и о плохой воспроизводимости у них анафилактического шока (Н. Н. Сиротинин, 1938, и др.). По мнению ряда исследователей, анафилактический шок у мышей и крыс закономерно можно было получать только в условиях искусственного снижения у них устойчивости к анафилактизации путем удаления надпочечников. Трудным для объяснения был факт несоответствия между сравнительно большой способностью мышей и крыс к выработке антител (преципитины) и относительно малой их способностью к активной сенсibilизации и к пассивному переносу состояния анафилаксии с помощью сыворотки, содержащей антитела. Лишь в последние годы трудности воспроизведения анафилактического шока у мышей были преодолены. Залогом успеха этой работы оказались исследования, направленные не на изменения

свойств организма мыши (адреналэктомия и пр.), а на изменения физико-химических свойств и состояния сенсibilизирующего антигена. Было выяснено, что введение чужеродного белка-антигена в виде осадка после обработки квасцами (Solotorovsky, Winstone, 1954) или введение белка в смеси с водно-масляной эмульсией из убитых бактерий вызывает вполне закономерную и успешную активную сенсibilизацию, а также способность сывороток сенсibilизированных животных передавать состояние анафилаксии пассивно.

В нашей лаборатории подтверждена возможность получения анафилаксии у белых крыс при условии сенсibilизации их нормальной бычьей или лошадиной сывороткой в смеси со стерильным вазелиновым маслом. На 14—17-й день после последней сенсibilизирующей инъекции производили разрешающую инъекцию соответствующей сыворотки в бедренную вену в объеме 1—3 мл. У 11 из 19 взятых в опыт животных возник анафилактический шок различной тяжести. У 8 крыс шока не возникло (табл. 78).

Т а б л и ц а 78
Анафилактический шок у здоровых крыс

Число животных	Масса, г	Результаты			
		без симптомов	слабый шок	тяжелый шок	смертельный шок
19	105—207	8	7	2	2

Характеристика шока в наших опытах была следующей:

1. Слабый шок. После разрешающей инъекции у животных появляются беспокойство, вялость, легкая одышка. Эти симптомы проходят через 20—30 мин после введения разрешающей дозы.

2. Тяжелый шок. Кроме указанных выше симптомов, у животных появляются сильная одышка, судороги; животное падает на бок. Симптомы проходят через 1—2 ч после разрешающей инъекции.

3. Смертельный шок. Шок со смертельным исходом в течение суток после разрешающей инъекции.

Результаты опыта показывают, что сенсibilизация крыс сывороткой в смеси с вазелиновым маслом дает возможность воспроизвести анафилактический шок у белых крыс более чем в половине случаев.

Для более объективной характеристики этого вопроса мы титровали ЛД₅₀ по способу Рида и Менча по отношению к лошадиной сыворотке у различных групп крыс.

Т а б л и ц а 79
ЛД₅₀ к нормальной лошадиной сыворотке у крыс

Опытная группа	Число животных в группе	ЛД ₅₀ в 1 мл
Здоровые несенсibilизированные	16	20
Сенсibilизированные лошадиной сывороткой	12	14,37
Сенсibilизированные лошадиной сывороткой с вазелиновым маслом	16	4,941
Сенсibilизированные, получившие за 6 ч до разрешающей инъекции яичный белок в дозе 0,3 мл на 100 г	12	14,37

Результаты опытов представлены в табл. 79.

Известно, что яичный белок является сильным либератором гистамина у белых крыс (Paton, 1958). Нас интересовало, влияет ли предварительное введение яичного белка до разрешающей инъекции сыворотки на анафилактический шок у белых крыс. Для решения этого вопроса крысам, сенсibilизированным лошадиной сывороткой с вазелиновым маслом, на 14-й день после сенсibilизирующей инъекции и за 6 ч до опыта введен внутривенно яичный белок из расчета 0,3 мл на 100 г массы.

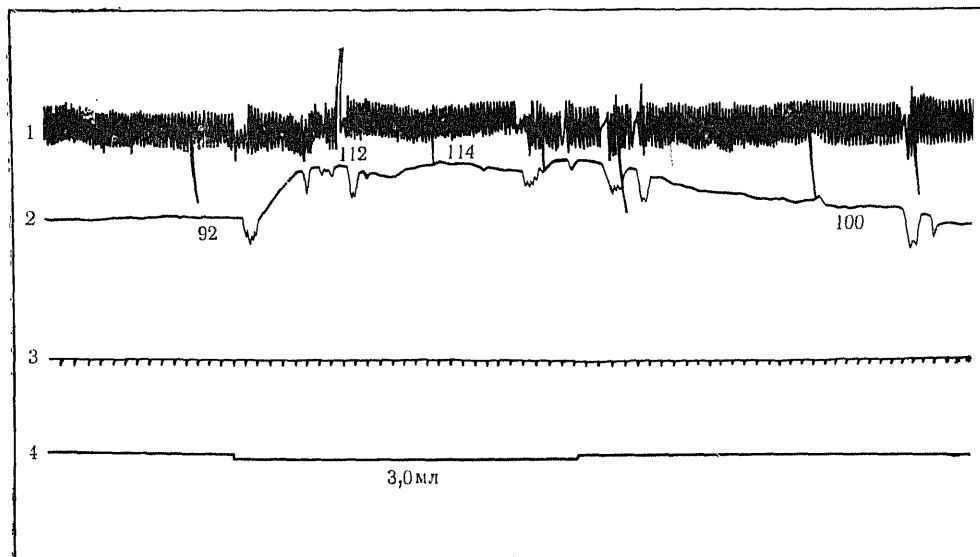


Рис. 49. Анафилактический шок у крыс.

1 — дыхательные движения; 2 — артериальное давление; 3 — отметка времени 3 с; 4 — отметка введения нормальной лошадиной сыворотки.

Как видно из табл. 79, наименьшая величина ЛД₅₀ получается у крыс, сенсibilизированных с вазелиновым маслом как проводником.

Освобождение гистамина и серотонина либератором — яичным белком, вызванное до разрешающего введения аллергена — лошадиной сыворотки, резко снижает сенсibilизацию животных, ослабляет их реакцию на сыворотку и повышает ЛД₅₀.

Нами поставлены острые опыты для анализа изменений кровяного давления и дыхания при анафилактическом шоке.

Артериальное давление сразу после разрешающего введения сыворотки, так же как и у несенсibilизированных крыс, всегда повышается в пределах от 10 до 64 мм рт. ст. в разных опытах (в среднем 32,5 мм рт. ст.), а потом падает обычно до исходного уровня. Дыхательные движения обычно не претерпевают резких изменений (рис. 49). Наблюдается лишь некоторое учащение дыхания. Однако при смертельном шоке дыхание затрудняется, потом останавливается.

Возникает вопрос, какую роль играет вазелиновое масло в сенсibilизации организма к сывороточным белкам и как это отражается на ходе выработки антител к белкам лошадиной сыворотки.

Для решения этого вопроса мы специально обратили внимание на динамику образования антител-преципитинов в организме животных, сенсibilизированных нормальной лошадиной сывороткой в смеси с маслом или

без него, но не наблюдали особой разницы между титрами антител в крови этих групп животных. Титр преципитинов в группе сенсibilизированных с применением вазелинового масла крыс равнялся в среднем 1 : 142, а в группе крыс, сенсibilизированных без масла, — 1 : 96. По-видимому, усиливающее действие вазелинового масла на процесс сенсibilизации объясняется не только форсированием образования антител. Из литературы хорошо известно, что вазелиновое масло играет роль вещества, депонирующего антиген в тканях, и тем самым антиген может долго действовать на организм.

Таким образом, нами установлено следующее:

1. При сенсibilизации крыс лошадиной сывороткой в смеси с вазелиновым маслом у них можно воспроизвести анафилактический шок; сенсibilизация крыс сывороткой без вазелинового масла не меняет их устойчивости к анафилаксии.

2. Большое количество нормальной лошадиной сыворотки (10—15 мл/100 г) при первичном внутривенном введении оказывает на крыс токсическое воздействие вплоть до смертельного исхода.

3. Предварительное введение малой дозы яичного белка (0,3 мл/100 г) предохраняет крыс от шока.

4. Артериальное давление крыс при анафилактическом шоке характеризуется двумя фазами: сразу после разрешающей инъекции повышается, потом постепенно падает до исходного уровня. Шок иногда заканчивается смертью.

Участие тучных клеток в анафилаксии у крыс и мышей несколько отличается от такового у морских свинок. Повреждение и дегрануляции тучных клеток, а также выделение из них гистамина наблюдаются у этих животных только в опытах с активной анафилаксией, например при анафилактическом шоке.

Попытки вызвать дегрануляцию тучных клеток крыс вне организма путем их пассивной сенсibilизации (обработка тучных клеток из брюшной полости крыс сывороткой крыс, сенсibilизированных к какому-либо аллергену) не увенчались успехом. Высказывается предположение, что сенсibilизация тучных клеток крыс или мышей при активной анафилаксии вызывается фиксацией на них особых «цитофильных» антител, отличных от преципитинов. Цитофильные антитела, в отличие от преципитинов, не циркулируют в крови активно сенсibilизированных крыс, поэтому сыворотка крови последних не сенсibilизирует тучные клетки в опытах пассивной анафилаксии (I. Mota, 1975). Развитие анафилаксии у крыс и мышей определяется участием в этом процессе не только тучных клеток, но и ряда других тканей (эндотелий кровеносных капилляров и др.).

Глава VII АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КЛЕТОК

В настоящее время накоплен значительный экспериментальный материал, показывающий различные изменения структуры и функции клеток сенсibilизированных животных под влиянием воздействия на них специфического аллергена. Работы, выполненные в этом плане, представлены исследованиями, в которых специфический аллерген в виде «разрешающего» воздействия поражал изолированные клетки крови (эритроциты, лейкоциты, кровяные пластинки), клетки тканевых культур, или, наконец, клетки изолированных органов (гладкомышечные органы, нервные узлы). К этой же группе исследований примыкают работы, в которых изучались изменения функций клеток отдельных органов и тканей в целом организме. Это — большая группа работ по изучению аллергических реакций различных органов (печени, почек, желудочно-кишечного тракта), покровного эпителия кожи, слизистых оболочек или клеточных элементов мезенхимального происхождения. Обзор этих работ см. у А. Д. Адо (1970).

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АЛЬТЕРАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

В настоящее время известны различные методические приемы изучения аллергической альтерации лейкоцитов крови. В зависимости от вида изучаемого аллергена (пыльца растений, домашняя пыль, туберкулин и др.) применяли различные методы исследования повреждающего действия аллергенов на лейкоциты. Многие из предложенных методов используют в клинической практике с целью диагностики аллергических заболеваний у людей.

Так, для изучения лизиса лейкоцитов пользовались методом их подсчета в камере (Berkowitz et al., 1950; Pettit et al., 1961, и др.); определяли активность клеток при наблюдении в фазовоконтрастном микроскопе (Black, 1956); выявляли количество поврежденных клеток с помощью различных красителей: нейтрального красного (Audia, Noach, 1961; Shelley, 1962; С. М. Титова, 1967, 1971; А. А. Польнер, 1968; Т. И. Серова, 1973), трепанового синего (Т. М. Царегородцева, 1966), акридинового оранжевого (П. П. Сахаров, Г. А. Кудрина, 1964; Н. В. Медуницын, В. Б. Гервазиева, 1967; В. Б. Гервазиева, 1968). Определяют также содержание гистамина, освобожденного лейкоцитами (Lichtenstein et al., 1974); учитывают лейкоагглютинацию (В. Б. Гервазиева, 1968; Augustin, 1964), торможение миграции макрофагов (А. А. Польнер, Т. И. Серова, 1974; Heilman et al., 1967) и используют другие методы изучения повреждения клеток.

Аллергическая альтерация лейкоцитов наблюдается как в реакциях немедленного типа, так и при замедленной гиперчувствительности (В. А. Фрадкин, 1962).

С. М. Титова (1967), Н. В. Медуницын и В. Б. Гервазиева (1967) в нашей лаборатории изучали аллергическую альтерацию лейкоцитов у больных поллинозами.

В работе С. М. Титовой был использован метод прижизненной окраски лейкоцитов нейтральным красным. Поврежденными считались клетки, в которых окрашены ядро, вся клетка, зернистость, расположенная в одной половине или по всей клетке. Такие клетки были неподвижны или с заторможенным движением. Исследования проведены в течение трех пылевых сезонов (1965, 1966, 1967) на 10 здоровых лицах и 65 нелеченых больных поллинозом с аллергией к пыльце злаковых трав. Испытуемые были обследованы до начала цветения, во время цветения и после окончания сезона цветения трав. Скарификационные кожные пробы у всех больных были положительными на специфические аллергены (из пыльцы тимофеевки и овсяницы) и отрицательными на неспецифический аллерген (из пыльцы ясени).

По мере нарастания симптомов поллиноза снижалась резистентность лейкоцитов к воздействию забуференного физиологического раствора (контроль). Так, у больных, обследованных перед началом сезона цветения трав и не имевших клинических симптомов поллиноза, процент окрашенных лейкоцитов через 3 мин после их контакта с контрольным раствором в среднем составил $5,7 \pm 0,65$. У больных, которые были обследованы в сезон цветения и имели клинические проявления поллиноза, этот процент был равен $14,7 \pm 1,37$; у больных без клинических симптомов этого заболевания (после сезона цветения трав) он составил $4,6 \pm 0,84$, у здоровых — 3. По мере нарастания симптомов поллиноза повышался процент окрашенных лейкоцитов при воздействии как специфических, так и неспецифических аллергенов. При этом через 3 мин контакта с контрольным раствором и аллергенами результаты были следующими: в контроле — $14,7 \pm 1,37\%$, с аллергенами: тимофеевки — $13,7 \pm 1,28\%$, овсяницы — $13,2 \pm 1,57\%$, ясени — $11,9 \pm 1,45\%$. Через 3—4 ч наблюдалась статистически достоверная разница ($p < 0,001$) между результатами реакции в контроле и со специфическим аллергеном (соответственно $12,6 \pm 1,32$ и $24,0 \pm 2,80\%$). Реакция на неспецифический аллерген по сравнению с контролем не имела достоверного различия ($13,3 \pm 1,22$ и $17,1 \pm 1,84\%$). Наиболее четко разница между результатами в контроле и со специфическим аллергеном проявляется у больных с резко сниженной резистентностью лейкоцитов при наличии клинических симптомов болезни. Так, через 3 ч альтерация в контроле составляла $2,81 \pm 1,22\%$; со специфическим антигеном (тимофеевка) — $11,6 \pm 1,06\%$. Аллергическая альтерация лейкоцитов после контакта со специфическими аллергенами наблюдается еще у больных со слабыми симптомами поллиноза и отсутствует у больных без клинических проявлений.

Таким образом, альтерация лейкоцитов связана с клиническими симптомами поллиноза, при наличии которых снижается резистентность лейкоцитов. Аллергическая альтерация лейкоцитов больных поллинозом носит специфический характер.

В работе Н. В. Медуницына и В. Б. Гервазиевой был использован метод флюоресценции (окраска акридиновым оранжевым), который позволяет работать с цельной кровью и наблюдать более тонкие морфологические изменения в лейкоцитах. Последние дифференцированно окрашиваются акридиновым оранжевым и ярко флюоресцируют в черном поле зре-

ния. Эритроциты же не флюоресцируют из-за присутствия гемоглобина, являющегося гасителем свечения.

В работе были использованы аллергены из пыльцы тимopheевки луговой (*Phleum pratense*), ольхи серой (*Alnus incana*), амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*) и дуба (*Quercus robur*), приготовленные по общепринятой методике на экстрагирующей жидкости Кока в НИИЛ АМН СССР. Кровь брали у больных поллинозами.

В норме ядра лейкоцитов, окрашенные акридином оранжевым, ярко-зелены, цитоплазма тускло-зеленая, гранулы в протоплазме кирпично-

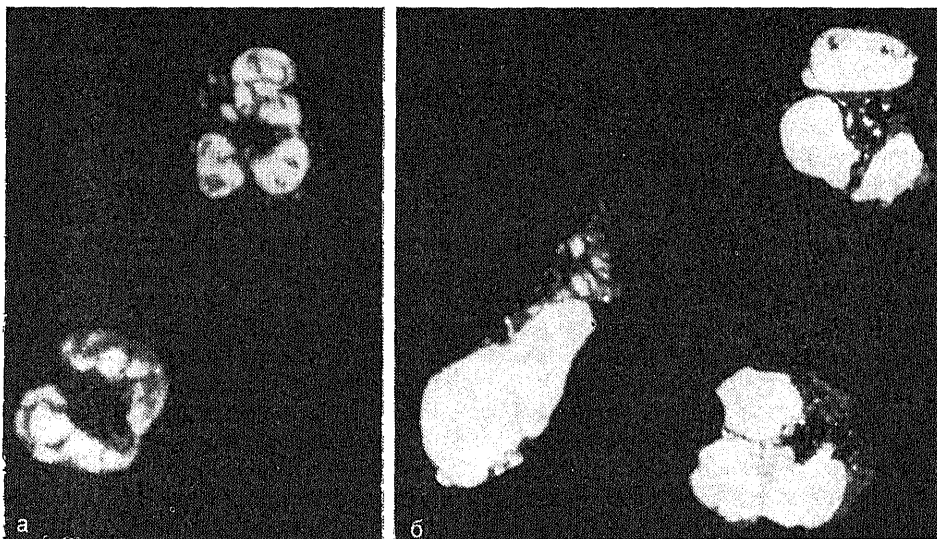


Рис. 50. Аллергическая альтерация лейкоцитов у больших поллинозами (по В. Б. Гервазевой).

а — лейкоциты больных после инкубации с неспецифическим аллергеном; б — лейкоциты больных при взаимодействии со специфическим аллергеном — экстрактом пыльцы тимopheевки ($\times 450$).

красные. Подобное свечение наблюдали в контрольных препаратах. Оно объясняется способностью акридина оранжевого избирательно взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами. Так, РНК цитоплазматических гранул связывает большое количество красителя и дает комплексы оранжево-красного свечения. ДНК связывает краситель в меньшей степени и дает ярко-зеленое свечение. Слабое свечение цитоплазмы обусловлено, очевидно, тем, что внеядерная РНК находится в связанном состоянии с другими компонентами клетки и не имеет свободных связей для реакции с красителем (рис. 50, а).

В опытных препаратах наблюдались лейкоциты, утратившие нормальную круглую форму, с неровными бахромчатыми краями. К этим измененным клеткам были также отнесены клетки без видимой структуры ядра, с явлениями вакуолизации, полным или частичным исчезновением цитоплазматических гранул (рис. 50, б). Было обнаружено, что в среднем процент альтерированных лейкоцитов нелеченых больных, чувствительных к пыльце тимopheевки, равен 69, к пыльце ольхи — 62 и к пыльце амброзии — 72.

После специфической десенсибилизирующей терапии он был соответственно равен 58, 57 и 44 по сравнению с действием неспецифического

аллергена (экстракта пыльцы дуба) на лейкоциты больных, дающего только 7% разрушенных клеток.

В. Б. Гервазиева (1968) также показала, что в присутствии аллергена подвергаются альтерации лейкоциты здоровых доноров, пассивно сенсibilизированные *in vitro* сыворотками крови больных поллинозами (в среднем 75% разрушенных клеток при действии специфического аллергена по сравнению с контролем, равным 5%). Вместе с тем отмывые от сыворотки лейкоциты больных в присутствии соответствующего аллергена дали незначительный процент альтерации, приближающийся к контролю (8). Добавление же к иммунной системе сыворотки больных, содержащей кожно-сенсibilизирующие антигены (реагины), увеличивало реакцию лейкоцитов до 53%.

Эти данные подтверждают, что в механизме аллергической альтерации лейкоцитов существенную роль играют гуморальные факторы. Взаимодействие аллергена с антигеном на поверхности клетки или очень близко от нее активно вовлекает лейкоциты вследствие их функциональных особенностей в процессе инактивации иммунного комплекса путем поглощения последнего и внутриклеточного его переваривания. В ходе этого взаимодействия лейкоциты подвергаются как морфологической, так и энзиматической альтерации и, наконец, сами становятся жертвой литического действия освободившихся ферментов. Так, альтерация лейкоцитов под действием иммунного комплекса завершается лейкоцитоллизом.

Реакцию лейкоцитоллиза изучали на морских свинках, сенсibilизированных аллергеном из пыльцы тимopheевки со стимулятором Фрейнда. В ранние сроки сенсibilизации (5—6 сут) процент лейкоцитоллиза не отличался от контроля. На 7—10-й день сенсibilизации процент клеток, погибших после кратковременного контакта с аллергеном тимopheевки, в 3 раза превышал контроль, после контакта в течение 1 ч — в 4 раза, в течение 24 ч — в 5 раз.

Лейкоцитоллиз был явно выражен до 30-го дня от начала сенсibilизации.

Согласно данным некоторых авторов (Ф. Ф. Лукманова, 1964, и др.), обращает на себя внимание тот факт, что цитотоксическое действие аллергена тимopheевки остается, когда ее цветение в природе уже закончено, по цветут другие травы (пырей), имеющие общие антигенные свойства с тимopheевкой. Положение о том, что лейкоциты могут специфически реагировать со сходными в антигенном отношении аллергенами, требует дальнейшего изучения.

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АЛЬТЕРАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ

В 1961 г. В. А. Фрадкиным был предложен новый метод диагностики аллергии *in vitro* — тест ППН (показатель повреждения нейтрофилов)¹. Реакция Фрадкина быстро получила применение в туберкулезных и других клиниках. В отличие от работ, в которых предпринимались попытки использовать для выявления и оценки аллергии явление общего лейколиза (Berdel, Wiedemann, 1952, и др.) или выраженность дегенеративных изменений в ядре и цитоплазме лейкоцитов (Witte, 1950), в основе теста Фрадкина лежит оценка интенсивности амебоидной активности нейтрофилов крови при внесении в систему специфического аллергена (рис. 51).

¹ Тест ППН правильнее было бы определить как ПРН — показатель реакции нейтрофилов.

Для облегчения объективного учета амебоидной активности нейтрофилов в качестве окраски мазков нашла применение гистохимическая реакция на гликоген по Шабдашу с докраской ядер гематоксилином.

Специальные исследования, направленные на расшифровку иммунологического механизма теста ППН (В. А. Фрадкин, 1970; П. Ю. Жуклис, 1970; М. И. Китаев, И. Б. Засухина, 1974, и др.), показали, что регистрируемая реакция нейтрофилов развивается по типу ответной реакции со стороны клетки-мишени. Интенсивность амебоидной активности нейтрофилов крови сенсибилизированных больных в присутствии специфического аллергена обычно весьма значительна.

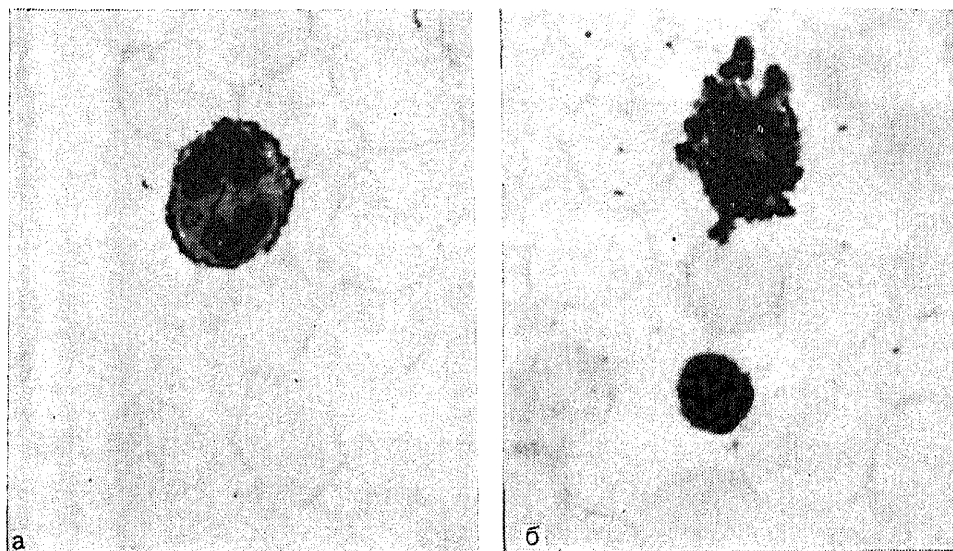


Рис. 51. Тест ППН по В. А. Фрадкину.

а — нормальный нейтрофил; б — нейтрофил в состоянии амебоидной активности. Черное пятно — эритроцит.

У больных туберкулезом при инкубации крови с туберкулином тест Фрадкина в 3—5 раз превосходит таковой у инфицированных, но клинически здоровых людей или больных с другими заболеваниями.

При динамическом изучении ППН можно регистрировать сдвиги, характерные для клинически различимых фаз туберкулезного процесса, обострения и затихающего обострения. При этом улучшению в состоянии больных сопутствовало заметное снижение уровня реакции. Этот факт свидетельствует о выраженной диссоциации между уровнем специфической реакции нейтрофилов и степенью устойчивости организма к возбудителю туберкулеза. Сравнительные наблюдения показали, что аналогичной динамики со стороны кожной чувствительности к туберкулину (пробы Пирке и Манту) не наблюдалось.

Из этого вытекает перспективность использования реакции нейтрофилов для получения информации о направленности сдвигов специфической аллергии в процессе лечения больных туберкулезом. На начальных этапах применения теста ППН в качестве аллергена использовался сухой (лиофилизированный) туберкулин. В 1963 г. В. А. Фрадким и Л. Г. Соломатиной была предложена модификация метода, позволившая использовать в целях диагностики и жидкие аллергены.

Особого внимания заслуживают исследования, в которых с помощью теста ППН и специально приготовленных тканевых антигенов оценивали проявления аутосенсibilизации при хронических заболеваниях легких, центральной нервной системы и др. (А. П. Чуприков, 1966; М. И. Китаев, И. Б. Засухина, 1970; Л. О. Киласония, 1971).

Весьма перспективны попытки применить данную реакцию и для характеристики аллергии при вирусных заболеваниях (С. П. Карпов, 1967, и др.). Следует иметь в виду, что как при аутоиммунных процессах, так и при вирусных заболеваниях парентеральное введение тканевых антигенов встречает обоснованные возражения. Важно подчеркнуть, что дальнейшее внедрение в аллергологическую практику теста ППН, равно как и других методов диагностики аллергии *in vitro*, требует выпуска специально подобранных и стандартных дозировок препаратов.

ТКАНЕВЫЕ ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И БАЗОФИЛЫ КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГИИ

Тканевые тучные клетки и базофильные лейкоциты играют важную роль при аллергических реакциях немедленного типа, принимая участие в освобождении гистамина, гепарина и, возможно, серотонина (Rotsman, 1962). Сравнительное содержание базофилов и тучных клеток у человека и животных приведено в табл. 80.

Т а б л и ц а 80

Сравнительное количество базофильных лейкоцитов и тканевых тучных клеток у человека и различных лабораторных животных (по Michels, 1963)

	Базофилы, %	Тканевые тучные клетки
Взрослые люди	0,35—0,45	Много
Дети	3—6	» в тимусе
	4—8	
Кролик	4—11	
	11,06	Относительно мало
Морская свинка	1—3	» в сальнике
Собака	Очень мало	» печени
Кошка	» »	Очень много в лимфатических узлах
Крысы и мыши	» »	Очень много
Лягушка	5—7	» »
	18—23	» »
	23	» »

Действительно, для большинства видов животных местом содержания и источником освобождения гистамина при анафилактики оказываются тучные клетки. Тучная клетка крысы, по данным Ungar (1956), имеет диаметр 10—15 мкм, содержит 250—300 гранул. Содержание гистамина в 10^{-6} клеток составляет 20—15 мкг. Соответственно в этом количестве содержится 1 мкг серотонина и 70—90 мкг гепарина. Только у некоторых животных биологически активные вещества, в том числе и гистамин, освобождаются и из других клеток — из тромбоцитов у кроликов (Humphrey, Jacques, 1954, 1955), из базофилов крови у человека (Graham et al., 1955).

У разных животных процесс повреждения тучной клетки и выход гистамина протекают различно. У морских свинок гранулы разрушаются,

как бы исчезают из тучной клетки. Этот процесс называют дегрануляцией. У крыс возникает выхождение гранул из клетки, и они располагаются вне клетки, около нее. Этот процесс называют повреждением с разрывом клетки (disruption). Наконец, под влиянием препарата 48/80 у морских свинок наблюдается «выплавление» (fusion) метакроматического материала из гранул тучной клетки, сопровождающееся освобождением гистамина.

Л. М. Ишимова и Л. И. Зеличенко (1967) исследовали морфологию тучных клеток брыжейки крыс в опытах с пассивной сенсibilизацией *in vitro* сывороткой кроликов, сенсibilизированных пылью тимофеевки. В этих опытах после инкубации тучных клеток с антителами против пылицы тимофеевки и дальнейшего их контакта со специфическим аллергеном наблюдали альтерацию тучных клеток, выражающуюся в их разбухании, увеличении в размере, вакуолизации, экстррузии гранул с потерей метакромазии. Процент дегранулированных клеток колебался от 43 до 90. Однако степень дегрануляции и выраженность морфологических изменений не зависели от титра циркулирующих антител. Это дало возможность допустить, что иммунная сыворотка кролика содержит наряду с преципитирующими антителами специальный цитотоксический тип антител, обуславливающий альтерацию тучных клеток. Можно думать, что по своей природе они близки к антителам, «сенсibilизирующим тучные клетки» по Мота, обуславливающим анафилаксию тучных клеток у активно сенсibilизированных крыс.

Исследования, проведенные в последние годы, позволили пересмотреть механизм запуска аллергической реакции тучных клеток (И. С. Гуцин, 1973—1976). Основным результатом этих исследований явилось установление того, что аллергическая реакция тучных клеток запускается не за счет их повреждения, а путем активации их функции. Следует напомнить прежде всего те факты, которые свидетельствуют об отсутствии повреждения изолированных тучных клеток после воспроизведения анафилактической реакции, оцениваемой по высвобождению гистамина.

Так, оказалось, что мембранный потенциал, регистрируемый при помощи внутриклеточных стеклянных микроэлектродов от изолированных тучных клеток, не изменяется после перенесения ими анафилактической реакции (И. С. Гуцин и др., 1974). С другой стороны, механическое повреждение или цитотоксическое воздействие (триконом X-100) на тучные клетки сопровождается исчезновением мембранного потенциала. Во время анафилактической реакции тучных клеток из них не высвобождаются внегранулярные цитоплазматические включения. Об этом свидетельствует отсутствие высвобождения из клеток лактатдегидрогеназы и АТФ и предварительно инкорпорированного в клетки ^{42}K (Johnsen, Moran, 1969; Kaliner, Austen, 1974).

Цитотоксические агенты (тритон X-100) вызывают потерю клетками всех этих внутриклеточных ингредиентов.

Предварительно инкорпорированный в тучные клетки ^{51}C также не высвобождается из них при действии специфического антигена, что имеет место при цитотоксическом воздействии (И. С. Гуцин и др., 1974б).

В тучных клетках, перенесших анафилактическую реакцию, не нарушаются и энергетически зависимые механизмы трансмембранного транспорта биогенных аминов внутрь клеток (И. С. Гуцин, Б. Увнас, 1975), что было показано радиологическим методом изучения кинетики поступления 5-гидрокситриптамина и допамина в изолированные тучные клетки крыс.

Систематическое изучение ультраструктурных изменений изолированных тучных клеток во время анафилактической реакции также показало

отсутствие картины повреждения клеток (И. С. Гуцин, 1976; Anderson, 1975). Эти изменения заключаются в образовании слияния перигранулярных мембран друг с другом и с общей цитоплазматической мембраной, за счет чего возникают пути, по которым внеклеточные катионы проникают в пространства, окружающие гранулы. При этом происходит разбухание и снижение электронно-микроскопической плотности гранул, увеличение пространств между гранулами и окружающей их перигранулярной мембраной. Высвобождение биологически активных веществ, находящихся в гранулах в слабой ионной связи с гепарин-белковым комплексом, осуществляется вытеснением их внеклеточными катионами (в первую очередь ионами натрия) по принципу ионообменного процесса (Uvnäs, 1971, 1974). Ядро клетки и другие внегранулярные цитоплазматические включения остаются в клетках, перенесших анафилактическую реакцию, без видимых изменений.

Таким образом, эти изменения очень напоминают секреторные реакции, в частности экзоцитоз, картина которого подробно описана на секреторных клетках поджелудочной железы и других железистых клетках. Сходство анафилактического высвобождения биологически активных веществ из тучных клеток с экзоцитозом подтверждается не только данными общего электронно-микроскопического анализа, но и специальными исследованиями, выполненными при помощи использования внеклеточных маркеров (лактапта и гемоглобина). В тучных клетках, на которых была воспроизведена анафилактическая реакция, внеклеточные маркеры распределяются по наружной стороне цитоплазматической мембраны и перигранулярных мембран, окружающих электронно-микроскопически измененные гранулы, но не проникают в цитоплазму клетки (Anderson, 1975). Эти данные подтверждают вывод о том, что перигранулярные мембраны, соединяющиеся между собой и с общей цитоплазматической мембраной, отграничивают цитоплазму клетки от внеклеточной среды и поддерживают целостность структурной организации клетки, перенесшей анафилактическую реакцию.

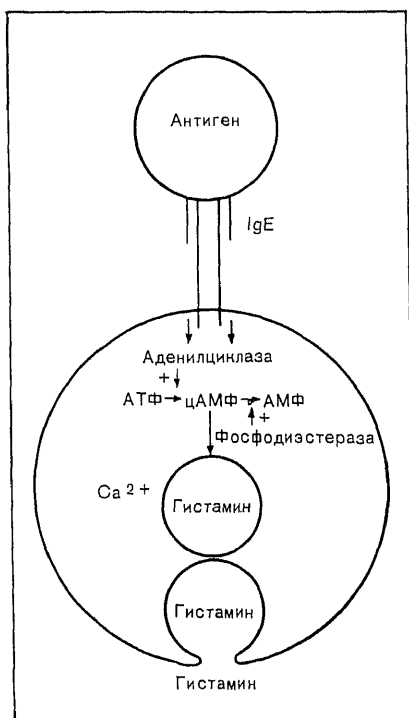
На сходство анафилактического высвобождения биологически активных веществ из тучных клеток с секреторными процессами указывает и участие в нем ионов Са. Как и в других секреторных реакциях, ионы Са необходимы для высвобождения гистамина и других медиаторов анафилактики из тучных клеток (Mongar, Schild, 1962). Более того, ионы Мп, специфически блокирующие кальциевые мембранные каналы, по которым осуществляется поступление ионов Са внутрь клетки, тормозят анафилактическое высвобождение гистамина из тучных клеток (И. С. Гуцин и др., 1974а). Повышение проницаемости клеточной мембраны к ионам Са является, по-видимому, пусковым звеном в механизме высвобождения из клеток биологически активных веществ, однако при этом нельзя исключить и мобилизации ионов Са, находящихся в клетках в связанном состоянии (И. С. Гуцин, 1976).

Изучение биохимического механизма анафилактического высвобождения медиаторов было дополнено в последнее время изучением роли циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ) в этом процессе. Активаторы аденилциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы, вызывающие накопление в клетках цАМФ, и экзогенный дибутирил цАМФ тормозят анафилактическое высвобождение гистамина и других медиаторов из изолированной легочной ткани человека и животных, из ткани полипов носа и лейкоцитов человека (Bourne et al., 1974; Austen, 1974).

Поскольку эти данные были получены на гетерогенной клеточной популяции, трудно сказать, реализуется ли действие указанных веществ на

клетках-мишенях аллергической реакции (тучных клетках и базофилах) или же через другие клеточные элементы, непосредственно не вовлекаемые в анафилактическую реакцию. На модели анафилактической реакции тучных клеток крыс был выявлен параллелизм между повышением содержания в клетках цАМФ и торможением анафилактического высвобождения из них гистамина (И. С. Гуцин, 1976). Папаверин (наиболее сильный ингибитор фосфодиэстеразы) в концентрации, в которой он не тормозил анафилактическое высвобождение гистамина и существенно не изменял содержание в клетках цАМФ, усиливал как тормозящее действие простагландина E_1 (активатора аденилциклазы) на анафилактическое высвобождение гистамина, так и стимулирующее действие его на содержание в клетках цАМФ. Пятикратное увеличение содержания в клетках цАМФ по сравнению с исходным уровнем совпадало с 50% торможения анафилактического высвобождения гистамина.

Таким образом, эти сведения явились прямым подтверждением вовлечения цАМФ в анафилактическое высвобождение медиаторов на уровне клеток-мишеней. Кроме того, они совпадали с данными, полученными при испытании гистаминвысвобождающего действия антисыворотки против крысиного гамма-глобулина на изолированные тучные клетки крыс (Kaliner, Austen, 1974). Эту модель высвобождения гистамина можно рассматривать с известными оговорками как модель обратной анафилаксии тучных клеток. Схематически выделение гистамина из тучных клеток при реакции антиген — антитело можно представить следующим образом:



Выделение гистамина из тучных клеток, сенсibilизированных IgE, под влиянием аллергена блокируется антигистамином вследствие вызываемого им увеличения содержания в клетках цАМФ.

Антигистаминные препараты, блокирующие H_1 -рецепторы на клетке (аминазин, дифенгидрамин и др.), в дозе $\cong 0,1$ mMol вызывают сами по себе освобождение из клетки гистамина, но блокируют выделение гистамина под влиянием аллергена.

Одновременно антигистамины H_1 вызывают падение содержания цАМФ в клетках, что указывает на возможный механизм их действия. H_2 -антигистамины (буринамид, метиамид) блокируют освобождение гистамина из клеток, но сами не вызывают и не подавляют выделение гистамина под влиянием аллергена.

Подобно тканевым тучным клеткам, реагируют при аллергии и базофилы крови.

В 1962 г. Shelley предложил специальный диагностический тест, основанный на дегрануляции базофильных лейкоцитов под действием реакции аллергена с антителом.

Реакция дегрануляции базофилов может проходить в двух вариантах: 1) прямая реакция, воспроизводимая на спонтанно сенсибилизированных лейкоцитах больного аллергическими заболеваниями (лейкоциты больного + аллерген); 2) непрямая реакция, воспроизводимая на лейкоцитах здорового человека (или кролика) с сывороткой крови больного аллергическим заболеванием (лейкоциты + исследуемая сыворотка + аллерген).

А. А. Польшер в нашей лаборатории использовал реакцию непрямо́й дегрануляции базофилов для изучения аллергических реакций человека к пыльце тимотефевки луговой (*Phleum pratense*) и ежи сборной (*Dactylis glomerata*).

В противоположность аллергическим антителам, определяемым реакцией дегрануляции базофилов, титры гемагглютинирующих антител в процессе специфической десенсибилизирующей терапии довольно четко изменяются в сторону увеличения (А. Д. Адо, А. А. Польшер и др., 1963). Гемагглютинирующие же антитела, как известно, тесно связаны с блокирующими антителами, играющими «защитную» роль при аллергии к растительной пыльце.

Такое сравнение позволяет думать об иной по сравнению с блокирующими — «защитными» — антителами роли антител, определяемых реакцией дегрануляции, возможно, отражающих уровень реакций, которые играют важную роль в механизме развития аллергических реакций человека.

Подробно реакцию базофилов крови на специфический аллерген изучала в НИИАЛ АМН СССР Т. И. Серова (1973). Она показала, что количественные изменения базофилов крови, играющих существенную роль при аллергических реакциях немедленного типа, в частности при поллинозах, могут служить показателем сенсибилизации организма. При подсчете абсолютного количества базофилов в 1 мм³ крови в счетной камере было установлено, что количество базофилов у больных поллинозом увеличено ($49,32 \pm 4,28$) по сравнению с таковым у практически здоровых лиц ($36,02 \pm 3,00$; $p < 0,05$); в процессе специфической гипосенсибилизирующей терапии содержание базофилов в крови снижается до нормы ($35,26 \pm 3,60$).

Непрямая базофильная реакция может применяться в качестве вспомогательного метода специфической диагностики поллинозов. При условии определения оптимальных концентраций аллергена и исследуемой сыворотки крови данная реакция может служить методом изучения *in vitro* аллергии немедленного типа человека к растительной пыльце (рис. 52).

Изучение непрямо́й базофильной реакции при поллинозах путем микрокиносъемки позволило выявить ряд ее последовательных стадий: вслед

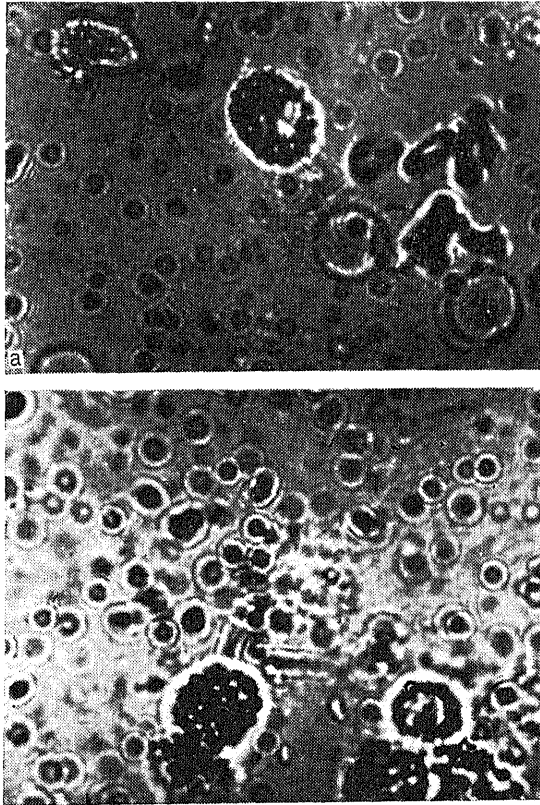


Рис. 52. Реакция дегрануляции базофилов кролика по Shelley.

а — контроль: базофилы кролика + исследуемая сыворотка больного или базофилы кролика + специфический аллерген, к которому чувствителен больной; б — опыт: базофилы кролика + исследуемая сыворотка больного + специфический аллерген, к которому чувствителен больной.

за латентным периодом наблюдаются повышенная амeboидная активность базофила и усиленный «гранулокинезис», которые сменяются состоянием относительного покоя клетки. Морфологически такие клетки неотличимы от контрольных, не участвовавших в реакции. Полного разрушения клеток и истинной дегрануляции не наблюдалось. Эти факты позволяют предполагать, что базофилы крови подобно тканевым базофилам (тучным клеткам) под влиянием специфического аллергена проходят стадию возбуждения, которая выражается в активации их амeboидных движений.

Специфическая реакция базофилов крови при поллинозах определяется участием в ней реагинов. Следующие факты подтверждают это предположение:

а) реакция базофилов крови не требует участия комплемента, а антитела, обуславливающие специфическую базофильную реакцию, термолабильны;

б) аллергические антитела человека при поллинозах, выявляемые базофильной реакцией, имеют статистически достоверную положительную корреляцию с уровнем реагинов.

ЭОЗИНОФИЛЫ И АЛЛЕРГИЯ

Важным этапом является вопрос о связи состояния аллергии с эозинофилией. В свое время Storm van Leeuwen (1928) и другие авторы не находили параллелизма между тяжестью аллергических признаков и эозинофилией. Waage (1935) отмечал эозинофилию у 10%

аллергических больных. Hansen (1957) наблюдал эозинофилию у больных поллинозом только в острый период болезни.

По данным Arnoldsson и Helander (1958), эозинофилия наблюдается при различных аллергических болезнях в следующем проценте случаев (табл. 81). Из крови больных выделен фактор, вызывающий эозинофилию.

Таблица 81

Эозинофилия при различных аллергических болезнях
(по Arnoldsson, Helander, 1958)

Болезнь	Число случаев	Эозинофилия	%
Бронхиальная астма	244	147	60
Сенная лихорадка в сезон цветения	43	33	77
То же вне сезона цветения	20	0	0
Вазомоторный насморк	108	40	37
Крапивница и отек Квинке	72	10	14
Шевмогния Леффлера	9	9	100
Всего . . .	496	289	48

Исследования Fowler и Francis (1966) показали, что накопление эозинофилов наблюдается через 24 ч на месте кожной аппликации специфического аллергена у больных с повышенной чувствительностью к пыльце злаковых трав и амброзии. Интенсивность эозинофильной реакции коррелировала со степенью выраженности клинических симптомов. В крови больных с явными клиническими признаками заболевания отмечались измененные вакуолизированные эозинофилы, в то время как у больных аллергией, не имеющих клинических проявлений, картина крови была нормальной (Connell, 1966).

Godlowski (1953) предполагает, что эозинофилы поглощают антиген и переносят его в места реакции. Приток эозинофилов возникает там, где в дальнейшем происходит разрушение антигена.

Исследования с применением методов иммуофлюоресценции, электронной микроскопии установили, что эозинофилы несут в аллергических реакциях функцию фагоцитоза комплексов антиген — антитело (Goswami, 1965). Наиболее убедительно продемонстрировал этот факт в своих экспериментах Litt (1964), показав, что перитонеальная эозинофилия может быть вызвана у морской свинки пассивным переносом комплекса антиген — антитело или введением антигена перед пассивным переносом специфической антисыворотки.

Исследования последних лет (Hubscher, 1973) показали, что с эозинофилами может быть связан IgE.

Andersson (1953) обнаружил при аллергии параллелизм между эозинофилией и уровнем выделения 17-кетостероидов в мочу. У здоровых людей введение 0,5 мг гистамина вызывает падение содержания эозинофилов в крови вследствие выбрасывания АКТГ. У больных аллергией введение гистамина не ведет к выбрасыванию АКТГ вследствие истощения гипофиза и гистамин оказывает прямое действие в виде эозинофилии (эозинофилотропное действие гистамина). Лечебное действие адреналина и кортикоидов заключается в уменьшении числа эозинофилов в крови и нарушении, таким образом, механизма распределения антигена по тканям.

Эозинофилию при аллергии можно считать поэтому выражением длительного «стресса» с развитием легкой недостаточности гипофизарно-надпочечниковой системы. Это состояние сопровождается уменьшением содержания в крови гидрокортизона и увеличением количества дезоксикортикостерона.

ТРОМБОЦИТЫ В АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

Исследования многочисленных авторов, упомянутых ранее, обнаружили, что анафилактический шок приводит к длительной лейкопении, сопровождающейся значительным уменьшением числа циркулирующих тромбоцитов.

Естественно, возникал вопрос: каков механизм тромбопенического феномена? Предполагали, что тромбопения при анафилактическом шоке является следствием только перераспределения тромбоцитов. Rocha e Silva (1950) первый привел доказательства в пользу разрушительного действия реакции антиген — антитело на тромбоциты.

Сравнительное изучение генеза патологических процессов при анафилактическом шоке и аллергической медикаментозной пурпуре дало основание предположить, что тромбопения при медикаментозной аллергии является следствием разрушения кровяных пластинок в периферической крови (Ackroyd, 1949). Последующие исследования Ackroyd (1952) и соавт. показали, что тромбоциты в системе, содержащей иммунные комплексы, подвергаются агглютинации, а в присутствии комплемента — тромбоцитолиту. Феномен тромбопении был отмечен также при пылевой аллергии.

В свое время было выдвинуто много различных гипотез для объяснения механизма повреждения тромбоцитов при аллергических реакциях (Miescher, Vorlaender, 1964). Основная роль в феноменах тромбоцитоагглютинации и тромбопении принадлежит комплексу антиген — антитело.

Movat с соавт. (1965) установили, что тромбоциты крови, подобно лейкоцитам, обладают способностью фагоцитировать инородные частицы, в том числе иммунные комплексы. Гранулы тромбоцитов, рассматриваемые как лизосомы, изливают свое содержимое в фагоцитирующую вакуоль и инактивируют иммунные комплексы.

В процессе инактивации этих комплексов фагоцитирующие тромбоциты выделяют в окружающую среду биологически активные вещества — гистамин, серотонин, аденозиндифосфорную кислоту и др.

Согласно данным Glupp и соавт. (1965), Des Prez, Bryant (1966), аденозиндифосфорная кислота при наличии двухвалентных ионов Ca и Mg обуславливает агглютинацию поврежденных тромбоцитов. В свою очередь агглютинированные тромбоциты, содержащие иммунные комплексы, фагоцитируются гранулоцитами и моноцитами и удаляются из циркулирующей крови клетками ретикулоэндотелиальной системы. *In vitro* это повреждающее действие иммунных комплексов на тромбоциты проявляется в их агглютинации с последующим лизисом и нарушением функции, а у больных и в эксперименте у животных — феноменом общей тромбопении.

ПАТОХИМИЧЕСКИЕ ВЫРАЖЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АЛЬТЕРАЦИИ КЛЕТОК

После присоединения антигена (аллергена) к антителу, связанному с клеткой («сессильному» антителу), в клетке нарушаются процессы обмена веществ, что приводит к ее большему или меньшему

повреждению. Пока мы располагаем далеко не полными сведениями о природе этих повреждений. По-видимому, нарушения обмена веществ и развитие процессов аллергической альтерации имеют некоторые общие для всех клеток черты. В то же время в разных клетках в зависимости от их вида и особенностей функционирования реакция на аллерген — антитело вызывает и ряд специальных, свойственных только данному виду клеток, нарушений жизнедеятельности. Так, например, общими чертами аллергической альтерации являются нарушения тканевого дыхания, проницаемости, обмена ионов между клеткой и окружающей ее средой, нарушения активности клеточных протеаз и, вероятно, другие нарушения обмена веществ и жизнедеятельности. В то же время у разных видов клеток в соответствии с их функциональными свойствами наблюдаются и некоторые специальные нарушения обмена веществ, функций и даже структуры. Так, например, в тучных клетках морской свинки аллергическая реакция сопровождается освобождением гистамина, гепарина и гиалуронидазы. У крыс тучные клетки при анафилаксии выделяют серотонин. Аллергическая альтерация тучных клеток сопровождается набуханием и распадом их зерен. Аллергическая альтерация гладкомышечной клетки сопровождается резкими изменениями ее проницаемости и обмена ионов, в частности выходом ионов калия из клетки в окружающую среду. Возникают процессы деполяризации и возбуждения, а потом сильнейшего сокращения гладкомышечной клетки. У морской свинки и кролика аллергическая альтерация сопровождается освобождением ацетилхолина и многих биологически активных пептидов (брадикинин, пептид Р и др.).

Очень важной общей чертой аллергической альтерации для любой клетки являются процессы освобождения физиологически активных веществ — медиаторов. Важнейшее место среди них занимает гистамин. Анафилактический шок и многие другие аллергические реакции сопровождаются освобождением гистамина. Одно время гистамин считали единственным и универсальным медиатором всех аллергических реакций. В настоящее время, однако, стало известно, что гистамин является далеко не единственным физиологически активным веществом, участвующим в механизме анафилаксии. Наряду с гистамином в разных клетках и у разных видов животных освобождаются многие другие агенты (ацетилхолин, серотонин, медленно реагирующая субстанция, активные пептиды и пр.).

Глава VIII АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ

Изучение анафилактической реакции изолированной кишки и других гладкомышечных органов началось с исследований Schulz в 1910 г. и Dale в 1913 г.

И. В. Данилов (1940) в нашей лаборатории в Казани получил выраженную анафилактическую реакцию изолированного рога матки, взятого от многократно сенсибилизированных по методу Артюса крольчих; аналогичную реакцию на изолированной кишке кролика получил Н. Н. Ковязин (1940).

И. П. Гарапина (1951) в нашей лаборатории на зобе сенсибилизированного голубя получила резко выраженное анафилактическое сокращение (рис. 53).

По нашей рекомендации, Н. Н. Ковязин (1940) разработал метод одновременной регистрации сокращений продольной и циркулярной мускулатуры изолированного отрезка тонкого кишечника кролика и показал, что анафилактическая контрактура продольной мускулатуры значительно более выражена, чем контрактура циркулярных гладкомышечных волокон в одном и том же препарате, несмотря на более мощные слои циркулярных мышц по сравнению с продольными слоями исследуемой мускулатуры (рис. 54).

Основной особенностью анафилактической контрактуры различных изолированных гладкомышечных органов являются относительно продолжительный латентный период, а также продолжительные периоды нарастания и спада сокращений.

Латентным периодом в опытах анафилаксии на изолированных органах называют время от момента прибавления антигена в ванну до начала сокращения. Латентный период при воздействии антигена на изолированный орган складывается из следующих моментов: а) периода диффузии антигена из жидкости до изолированного органа; б) времени диффузии антигена в тканях органа; в) времени воздействия антигена на ткани органа.

В опытах Dale латентный период при анафилаксии матки продолжался от 15 до 20 с. На кишке морских свинок, по данным Jumoto (1937), он длился от 20 до 40 с. В опытах анафилаксии *in situ* латентный период продолжался от 45 до 60 с на кишке собаки и от 60 до 90 с на матке кролика (Reynolds) (табл. 82).

Для сравнения напомним, что скрытый период между раздражением и сокращением гладкой мускулатуры желудка лягушки при электрическом раздражении продолжается от 0,25 до 1 с; для мышцы ретрактора *repis*

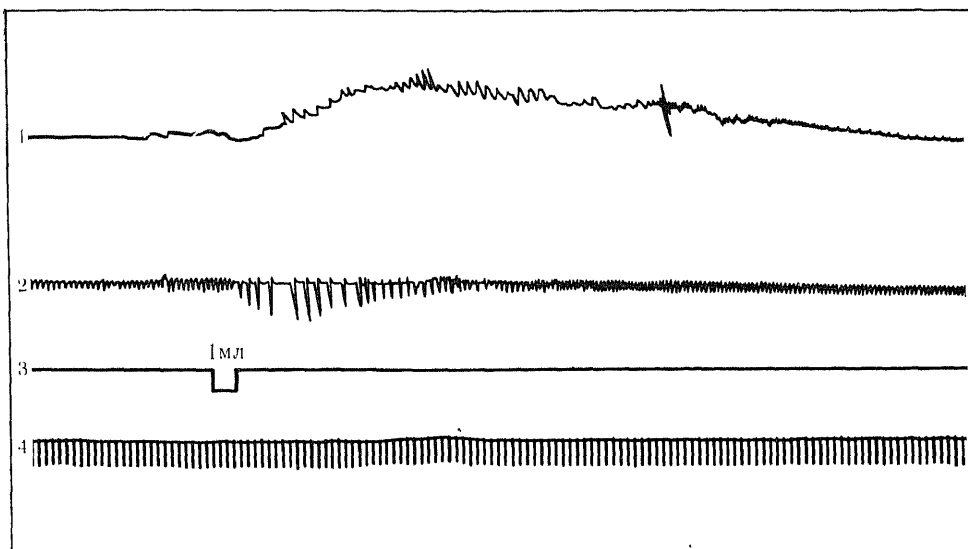


Рис. 53. Апафиллактическая контрактура зоба сенсибилизированного голубя (по Н. Н. Гараншой).

1 — сокращения зоба, 2 — дыхательные движения, 3 — введение антигена (лошадиной сыворотки), 4 — отметка времени 1 с.

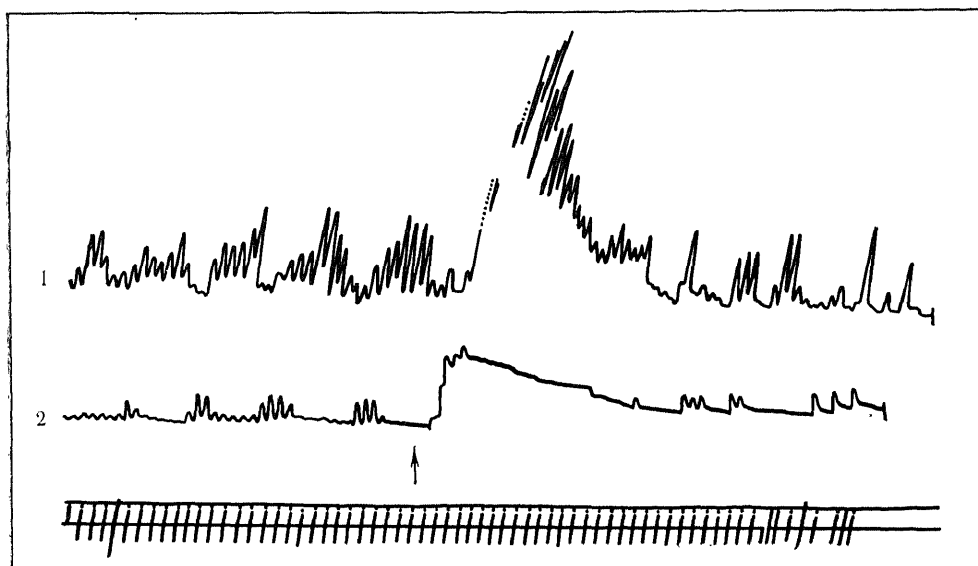


Рис. 54. Реакция на антиген продольных (1) и циркулярных (2) мышечных волокон изолированного тонкого кишечника кролика на 42-й день от начала сенсибилизации, после 7-й сенсибилизирующей инъекции (по Н. Н. Ковязину).

быка при раздражении индукционным током он составляет 0,8 с. С увеличением силы раздражения скрытый период уменьшается.

По данным Schild (1962), освобождение гистамина начинается с 15-й секунды от момента соприкосновения сенсибилизированной ткани с антигеном.

Сокращения гладкомышечных органов

Орган животного	Условия опыта	Антиген	Латентный период	Время сокращения, с	Авторы, год
А. Анафлактическая реакция					
Тонкая кишка морской свинки	In vitro	Экстракт лошадиной перхоти	20—40	50	Junoto, 1939
То же	»	Антиген лошадиной сыворотки	Несколько секунд	Несколько секунд	Kendall, Varney, 1927
»	»	Антиген лошадиной сыворотки вводят в просвет кишки	30—40	То же	Kendall, Varney, 1927
»	»	Антиген лошадиной сыворотки	20—30	50	Нгуен Ханг Ан, 1963
Магка морской свинки	»	То же	15—20	Несколько секунд	Dale, 1913
Двенадцатиперстная кишка собаки	In situ	Антиген лошадиной сыворотки вводят в кровь	45—60	10—30	Manwaring, 1925
Магка кролика	»	Антиген вводят в кровь	60—90		Reynolds, 1931
Б. Раздражение гистаминном					
Кишка морской свинки	In vitro	Гистамин 1:600 000	Немедленное сокращение		Kendall, Varney, 1927
То же	»	Гистамин 1:160 000 в просвет кишки	40		
В. Раздражение индукционным током					
Мочеточник кролика	In situ		1	2—7	Kendall, Varney, 1927
Мигательная перепонка кошки	»		0,5	5—15	Engelman
Желудок лягушки	»		1,5—10	60—120	Schulz, 1910
Retractor penis собаки	»		0,8—4,5	15—20	Sertoli
Retractor penis быка	In vitro	Индукционный ток, раздражение в течение 1 с	0,8	19,5	
Retractor penis лошади	»	То же, в течение 2 с	0,8	21,0	Sertoli

Продолжительность латентного периода анафилактического сокращения находится в некоторой зависимости от дозы используемого антигена и уменьшается при ее увеличении. Значительная продолжительность латентного периода анафилактического сокращения определяется, по-видимому, временем проникновения антигена к реагирующим структурам. Так, по нашим данным, антигены с большей относительной молекулярной массой вызывали анафилактическое сокращение изолированного отрезка кишки морской свинки (изометрическая регистрация) с большим латентным периодом, чем антигены с меньшей относительной молекулярной массой. Предварительная обработка органа трипсином в дозах, не вызывающих «десенсибилизацию» кишечника, приводила к заметному уменьшению продолжительности латентного периода.

Начавшееся анафилактическое сокращение достигает максимума в течение нескольких секунд (Dale, 1913; Jumoto, 1937; Kendall, Varney, 1927). В опытах *in situ* двенадцатиперстная кишка достигала своего максимального сокращения в конце второй минуты. Выделение или освобождение максимального количества гистамина приходится на вторую минуту.

В состоянии наибольшего сокращения тонкая кишка морской свинки находится до 50 с и больше (Jumoto, 1939; Нгуен Ханг Ан, 1963), матка морской свинки — несколько секунд (Dale, 1913), кишка собаки — от 2 до 4 мин (Manwaring, 1925) (см. табл. 88).

По данным Нгуен Ханг Ан, полученным в нашей лаборатории, анафилактическая контрактура изолированной кишки морской свинки возникла через 27 ч. Максимальная величина контрактуры наблюдалась в конце 30-й секунды. Последующее расслабление гладкой мускулатуры кишки проходило неравномерно: начальная быстрая фаза — пик — занимала 3 с, медленная пологая фаза — плато — 50 с.

Введение в практику исследования анафилактической реакции гладкомышечных органов изометрического способа регистрации позволило получить новые ценные результаты (Randall et al., 1961; Neu et al., 1961).

Скорость увеличения напряжения мышцы нарастает при увеличении амплитуды самой анафилактической реакции и при повышении температуры окружающей среды от 25 до 40°C (Ischizaka et al., 1956). Вместе с тем скорость увеличения напряжения при действии гистамина, ацетилхолина, серотонина и ионов калия не зависит от температуры в пределах от 25 до 40°C. Скорость расслабления мышцы после анафилактического сокращения также зависит от температуры и увеличивается при ее повышении (Brewster et al., 1958).

Сила сокращения при использовании максимальной дозы антигена несколько увеличивается при повышении температуры от 25 до 40°C и при увеличении исходного напряжения мышцы от 0 до 2,5 г (Randall et al., 1961), что связано с общим повышением возбудимости гладкомышечного препарата (Brocklehurst, 1926).

Установлена связь между механической и электрической активностью гладкомышечных клеток во время развития анафилактической реакции (Katsh, Marshall, 1959). И. С. Гущин (1966) в нашей лаборатории показал, что увеличению напряжения мышцы при анафилактической реакции предшествуют изменения электрической активности клеточной мембраны. Эти изменения состоят в уменьшении мембранного потенциала (деполяризации мембраны) и учащении спонтанных потенциалов действия, характеризующих ритмическую активность гладкомышечных клеток и активизирующих их сократительный механизм. Количественная выраженность этих изменений соответствует силе сократительной реакции мышцы.

Обнаружены изменения электрической активности мембраны гладкомышечных клеток при различных возбуждающих воздействиях на них (Burnstock et al., 1963).

АНАФИЛАКТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ РАЗЛИЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

Т. А. Авдеева в нашей лаборатории определяла реактины в сыворотках крови больных поллинозом путем изучения пассивной сенсибилизации кишки обезьяны *Macacus rhesus* (рис. 55). Установлено, что

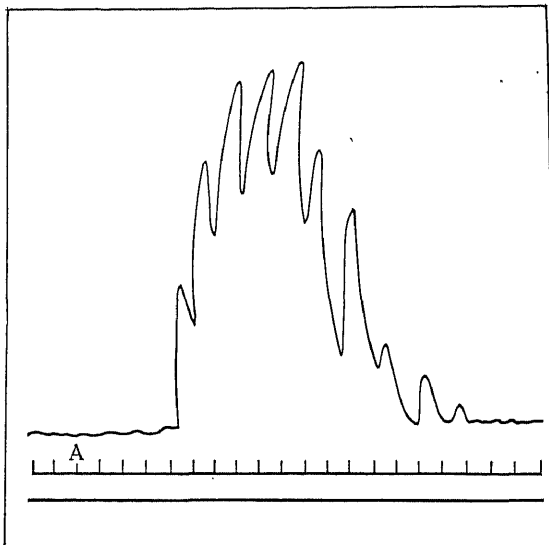


Рис. 55. Анафилактическая контрактура полоски ileum обезьяны. Полоска ileum здоровой обезьяны пассивно сенсибилизирована сывороткой крови больного, страдающего поллинозом.

A — введение аллергена, приготовленного из пыльцы тимотефки (по Т. А. Авдеевой, 1968).

оптимальное время инкубации кишки с сывороткой составляет 10 мин, оптимальные разведения сыворотки — 1:1000—1:10 000, антигена — 1:10—1:100. Автор показала, что чувствительность кишки обезьяны в отношении обнаружения реактивов в сыворотке крови аллергических больных на несколько порядков (10^{-3} и 10^{-6}) превосходит чувствительность реакции Прауснитца—Кюстнера.

В нашей лаборатории Г. В. Порядин получил выраженную анафилактическую контрактуру изолированной полоски кишки человека при пассивной сенсибилизации ее сывороткой крови больного поллинозом, содержащей реактины к антигенам пыльцы трав (амброзия и др.).

Пассивная сенсибилизация гладкомышечных органов человека может быть воспроизведена при помощи сыворотки крови нелеченных больных поллинозом, содержащей реактины. Рис. 56, А иллюстрирует анафилактическую реакцию полоски человеческого тонкого кишечника (подвздошная кишка), сенсибилизированного *in vitro* сывороткой крови нелеченого больного, чувствительного к пыльце амброзии. Пассивная сенсибилизация толстого кишечника человека подчиняется принципиально тем же основным закономерностям, которые были обнаружены на модели пассивной сенсибилизации *in vitro* различных тканей морской свинки кроличьими антителами. Так, степень пассивной сенсибилизации, оцениваемой по анафилактической реакции изолированного кишечника, оказывается пропор-

циональной количеству антител, используемых для сенсибилизации, и продолжительности инкубации органа в растворе антител. При одной и той же концентрации антител и постоянной продолжительности инкубации степень пассивной сенсибилизации зависит от температурного режима и Q_{10} составляет около 5 в пределах температуры от 27 до 37°C, максимальная степень пассивной сенсибилизации достигается при 38°C. Вместе с тем пассивная сенсибилизация гладкой мышцы человека в отличие от пассивной сенсибилизации органов морской свинки полностью определяется палиндромом в сыворотке крови больных поллинозами термолабильных антител. Предварительное прогревание сыворотки в течение 2 ч при 56°C делает невозможным воспроизведение пассивной сенсибилизации тонкого кишеч-

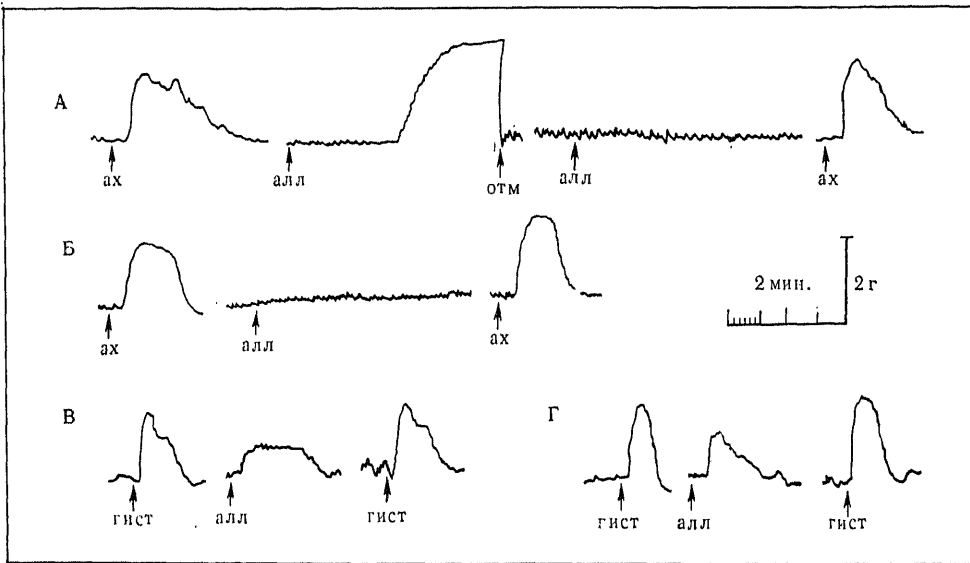


Рис. 56. Анафилактическая реакция тонкого кишечника человека и морской свинки, пассивно сенсибилизированных сывороткой крови больного поллинозом.

А — полоска подвздошной кишки человека, сенсибилизированная в течение 2 ч при 37° С сывороткой не леченого больного аллергией к пыльце амброзии; Б — другая полоска той же кишки, инкубированная в течение 2 ч при 37° С в сыворотке того же больного, предварительно прогретой при 56° С в течение 2 ч. В, Г. — отрезки подвздошной кишки морской свинки соответственно в тех же условиях. ах — реакции на добавление ацетилхолина (0,3 мкг/мл); алл — добавление специфического аллергена — экстракта пыльцы амброзии 30 мкг/мл (по азоту) для человеческой кишки и 10 мкг/мл (по азоту) для кишки морской свинки; гист — реакция на добавление гистамина (0,1 мкг/мл); отм. — отмывание органа жидкостью Кребса в течение 5 мин.

ника человека (рис. 56, Б). В том случае, когда пассивная сенсибилизация тонкого кишечника морской свинки может быть воспроизведена человеческими антителами, прогревание сыворотки крови больных поллинозом не снимает ее способности сенсибилизировать эту ткань (рис. 56, В, Г). Термостабильность гетерологичных и гомологичных антител является, по-видимому, общим свойством, присущим не только человеческим, но и кроличьим антителам, что было обнаружено при сравнении способности кроличьих антител сенсибилизировать ткани кролика и морской свинки (Zvaifler, Becker, 1966).

Анафилаксию у белых крыс удается воспроизвести при сенсибилизации их чужеродной сывороткой с помощью дополнительных веществ (коклюшная вакцина, убитые туберкулезные микобактерии, парафиновое масло). Есть данные (Freund, 1956), что после сенсибилизации лошадиной

сывороткой в сочетании с вакцинами *Haemophilus pertussis* крысы становятся более чувствительными к гистамину, но освобождение гистамина из тканей во время анафилактического шока не усиливается. По данным различных авторов (Л. М. Ишимова и др., 1959; Nolbe, 1941), кишка крысы, сенсибилизированная чужеродной сывороткой в смеси с вазелиновым маслом, дает только слабую анафилактическую реакцию. Позднее был установлен факт воспроизведения анафилактической реакции изолированных гладкомышечных органов у крысы, сенсибилизация которых достигается путем подкожного введения чужеродной сыворотки в смеси с проводником Фрейнда (Л. М. Ишимова, 1959; Л. М. Ишимова и др., 1960).

Имеются указания, что крыса обладает врожденной высокой чувствительностью к первичному парентеральному введению яичного белка (Parke, 1924; Б. В. Полушкин, 1956, 1958). Эта высокая чувствительность крысы к яичному белку подобно аллергической формируется в процессе онтогенеза (Б. В. Полушкин, 1959).

По нашим данным, первичный контакт изолированной кишки крысы с яичным белком в разведении 1:100 не дает постоянной, значительной реакции, такой, например, какая обнаруживается у сенсибилизированных морских свинок или кроликов, хотя первичное воздействие на крысу яичного белка закономерно вызывает выраженную анафилактоидную реакцию.

В нашей лаборатории было показано, что гипофизэктомия или адреналэктомия повышает чувствительность тонкой кишки к чужеродной сыворотке и гистамину как у сенсибилизированных, так и у несенсибилизированных крыс. Имеются также данные Perla (1935) о том, что после адренал- и гипофизэктомии в разные сроки изолированная кишка крысы становится очень чувствительной к яичному белку. У большинства наших животных (у 10 из 13 адреналэктомизированных и у 6 из 12 гипофизэктомизированных) регистрировалась сильная и средняя реакция изолированной кишки на введение яичного белка. Усиление реакции изолированной кишки оперированных животных, по всей вероятности, происходило вследствие увеличения содержания гистамина, освобожденного яичным белком из тканей кишки, в которых содержание гистамина повышалось по сравнению с неоперированными животными. Предварительное введение адреналэктомизированным животным кортизона или ДОКА ослабляло реакцию изолированной кишки на яичный белок, а введение АКТГ не изменяло характера повышенной чувствительности изолированной кишки гипофизэктомизированных крыс (Л. М. Ишимова, 1959).

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ

Общие закономерности и механизмы анафилактической реакции различных гладкомышечных органов изучали в нашей лаборатории М. И. Ундрицов (1939, 1944, 1947), М. М. Смык (1943), Н. П. Ковязин (1947), И. В. Дашков (1950), И. П. Гаранина (1950), Нгуен Паш Ан (1963).

М. И. Ундрицов (1940, 1947) подробно изучил вопрос о влиянии числа сенсибилизирующих доз антигена на степень анафилактической реакции кишки кролика. Животных сенсибилизировали подкожным введением лошадиной сыворотки с интервалами 6 дней. Число инъекций сыворотки у разных кроликов колебалось от 1 до 12. В опыте животные поступали обычно на 7—10-й день после последней сенсибилизирующей инъекции. Были получены следующие результаты: реакция на добавление антигена

отрезков кишки кроликов, получивших от 1 до 3 инъекций, с качественной и количественной стороны существенно не отличалась от реакции кишок сенсибилизированных животных. Несколько большее изменение тонуса при воздействии антигена наблюдалось в отрезках кишок, изолированных у кроликов, получивших 4 инъекции. В опытах на кишках кроликов, сенсибилизированных 5 инъекциями антигена, всегда наблюдалась анафилактическая реакция органа на введение антигена (рис. 57, 58). Воздействие специфических сывороток вызывало только слабую реак-

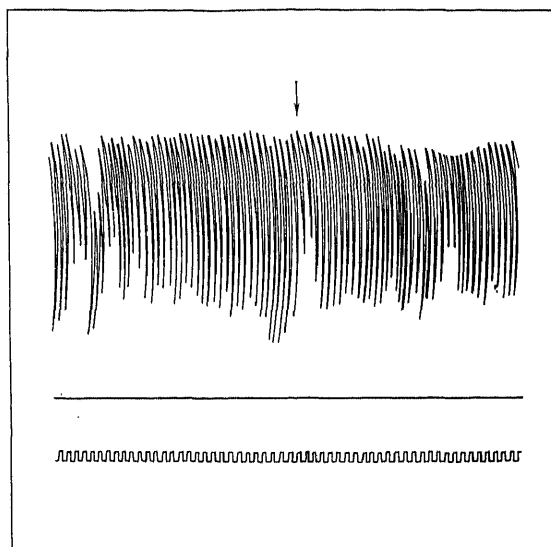


Рис. 57. Запись сокращений отрезка тонкой кишки сенсибилизированного кролика. Стрелкой показан момент введения антигена.

цию кишки. Анафилактическая реакция изолированной кишки достигает максимума после 6—7-й инъекции, падает после 8—9-й сенсибилизации и почти отсутствует после 10-й инъекции. Применяя ту же методику, М. И. Удирцов получил сходные результаты и на морских свинках (рис. 59). Следует указать, что для сенсибилизации морской свинки достаточно одной инъекции антигена. Максимальная анафилактическая реакция кишки получена у морской свинки после трехкратной сенсибилизации с интервалами через день (Л. М. Ишимова, 1959, 1960).

В процессе изучения анафилактической реакции изолированного кишечника М. И. Удирцовым (1947) было обнаружено, что различные его отделы при одних и тех же сроках сенсибилизации обладают неодинаковой реактивностью по отношению к антигену.

Анафилактическая реакция гладкой мускулатуры парастает, начиная с пищевода и кончая rectum; лишь в начале толстых кишок эта реакция слабее, чем в конечной части подвздошной кишки. Сила сокращения двенадцатиперстной кишки во всех опытах превышала степень сокращения пищевода. Начиная с двенадцатиперстной кишки и до конечных отделов подвздошной кишки степень анафилактической реакции беспрерывно возрастала, превышая реактивность двенадцатиперстной кишки в $1\frac{1}{2}$ —2 раза. Тонус начальной части толстой кишки по сравнению с конечным отрезком подвздошной кишки заметно падает, но в каудальном направлении он снова возрастает. В rectum было самое сильное сокращение, превышающее сокращение всех предыдущих отделов как тонкой, так и толстой кишки (рис. 60) (с. 298).

На основании изложенного выше мы пришли к выводу, что степень анафилактической реакции гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта у sensibilizированной морской свинки и кролика усиливается в каудальном направлении. По-видимому, это явление объясняется тем, что развитие процессов аллергической альтерации до определенной стадии зависит от длительности анафилактизации животного (А. Д. Адо, 1944). Начиная с 6—8-го дня после однократного парентерального введения чужеродного белка можно обнаружить увеличение антигенсвязывающей способности тканей тонкой кишки. В то же время можно получить у кролика

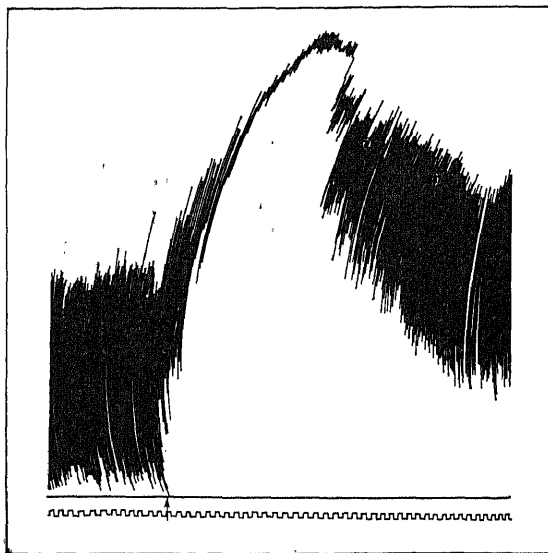


Рис. 58. Запись сокращений отрезка подвздошной кишки кролика. Кишка изолирована после 7-й sensibilizующей инъекции.

Стрелкой показан момент введения антигена в сосуд с отрезком кишки.

слабый анафилактический шок. Однако *in vitro* отрезок кишки кролика в этой стадии анафилактизации еще не реагирует на воздействие раздражающей дозы антигена. Таким образом, имеет место несоответствие во времени между выраженностью анафилактического шока и анафилактической реакцией *in vitro* у одного и того же животного. Неодновременное нарастание процессов анафилактизации в различных органах и тканях sensibilizированных морских свинок и кроликов было показано А. Д. Адо (1944) в опытах с выявлением способности sensibilizированных тканей связывать антиген. У слабо sensibilizированных животных (на 5—10-й день sensibilизации) увеличивается коэффициент фиксации антигена органами по сравнению с нормальными животными. Способность органов фиксировать антиген на этих ранних сроках sensibilизации остается такой же, как и у нормальных животных, и выражается в виде следующего нисходящего ряда: селезенка—кишка—печень—мозг—скелетная мышца. На сроках sensibilизации от 12-го до 20-го дня коэффициент фиксации антигена органами продолжает увеличиваться, и соотношение антигенсвязывающей способности органов также изменяется: кишка—печень—селезенка—скелетная мышца—мозг. Следовательно, каждая ткань, каждый орган имеют свои закономерности развития анафилактизации, свой цикл нарастания антигенсвязывающих и анафилактогенных свойств и вовлечение тканей и органов в анафилактический процесс происходит не в одно и то же время (см. раздел «Сensibilизация», гл. IV).

Исходя из этих данных, Н. Н. Ковязин (1947) изучал в нашей лаборатории влияние срока sensibilизации на степень и интенсивность анафи-

лактической реакции тонкого кишечника кролика. Он показал, что анафилактическое созревание тонкого кишечника развивается постепенно и анафилактическая контрактура последнего на антиген достигает своего максимума на 36—42-й день от начала сенсibilизации после 6—7-й сенсibilизирующей инъекции. При дальнейшем увеличении числа сенсibilизирующих инъекций чувствительность кишечника к антигену снижается, и на 66-й день от начала сенсibilизации (после 11-й инъекции) кишка становится ареактивной. Таким образом, Н. Н. Ковязин подтвердил выводы, ранее полученные в нашей лаборатории, о закономерностях ана-

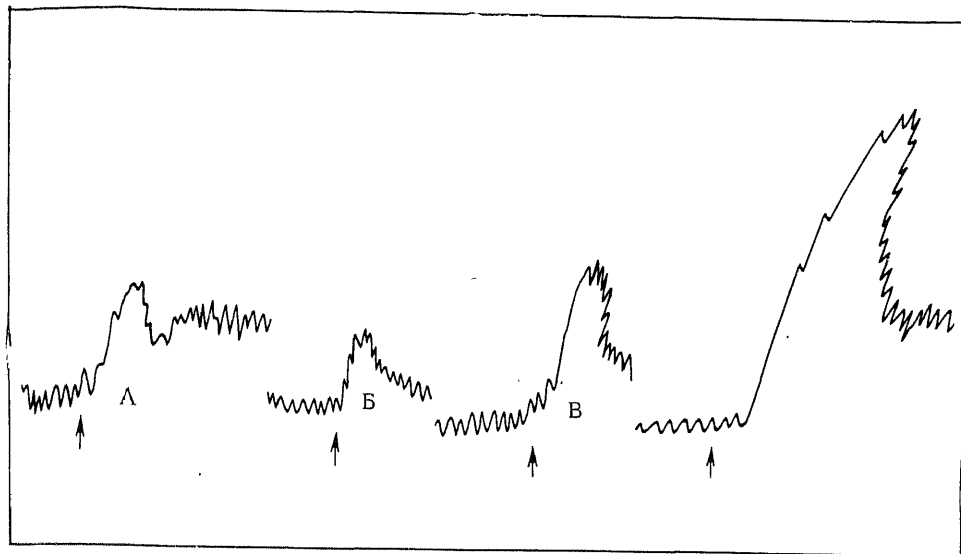


Рис. 59. Анафилактическая реакция различных отделов тонких кишок морской свинки, получившей 5 сенсibilизирующих инъекций.

Стрелками показано время начала поступления антигена в сосуд с раствором Тироде, в котором находились отрезки: А — пищевод, Б — двенадцатиперстная кишка, В — тонкая кишка, Г — подвздошная кишка. Отметка времени 5 с.

филактического созревания тонкого кишечника. Н. Н. Ковязин (1948) показал также, что анафилактическая реакция тонкого кишечника кролика состоит из двух фаз: падения тонуса и вслед за ним сокращения.

Данные М. И. Ундрицова и Н. Н. Ковязина в дальнейшем были подтверждены в исследованиях В. Б. Римкевичюте (1953), получившей аналогичные результаты. Кроме того, наряду с наличием неодинаковой реактивности различных отделов тонкого кишечника сенсibilизированного кролика автор наблюдала также и различную реактивность тонкого и толстого кишечника животных к атропину. По ее наблюдениям, атропин не предохраняет толстый кишечник сенсibilизированных животных от анафилактической реакции. Атропинизированный тонкий кишечник не реагировал как на белок, так и на ацетилхолин. Автор полагает, что изменения реактивности кишечника при анафилактической реакции в наибольшей степени связаны с интрамуральными нервными элементами.

Данные В. Б. Римкевичюте (1953) показали, что изолированные сегменты матки сокращаются меньше количество раз в минуту, чем кишечник. Ворсис (1964) также обнаружил некоторую количественную разницу в механизме анафилактической реакции матки и кишки. Матка менее чувствительна к гистамину, чем кишка. Для воспроизведения одинакового

сокращения матки требуется доза гистамина, в 10 раз большая, чем для кишки. Кроме того, во время анафилактической контрактуры из матки освобождается больше различных биологически активных веществ (ацетилхолин, серотонин и др.), чем из кишки (Boreus, 1961; Л. М. Ишимова и др., 1959). Реактивность матки резко изменяется в связи с беременностью. Авторы показали, что у крольчих, сенсibilизированных в ранние сроки беременности или в середине ее, можно воспроизвести анафилактический шок, но матка их на воздействие антигена не реагирует. Крольчихи, сенсibilизированные перед родами и после родов, сохраняют

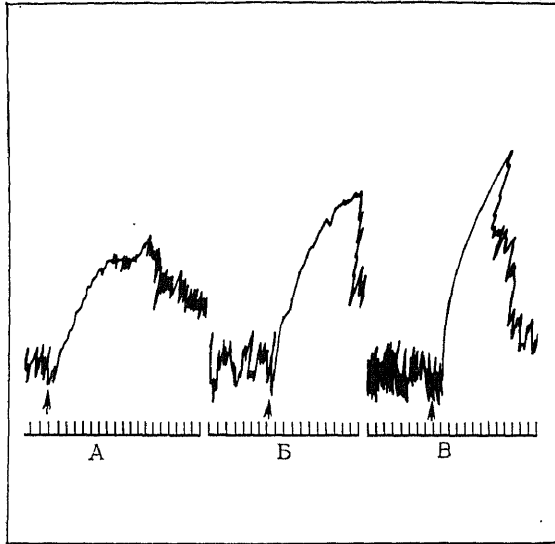


Рис. 60. Анафилактическая реакция различных отделов толстой кишки морской свинки, получившей 5 инъекций антигена.

Стрелками показано начало поступления антигена в сосуд с отрезками кишки; а — восходящая ободочная кишка; б — поперечная ободочная кишка; в — прямая кишка.

нормальный тип активности матки, и в ответ на введение разрешающей дозы антигена у животных возникает анафилактический шок, а матка реагирует значительным повышением тонуса.

И. В. Данилов в нашей лаборатории ставил опыты на матках крольчих, находившихся в начальной, средней и конечной стадии беременности. Сенсibilизацию животных производили по методу Артюса. На исследованных сроках беременности (с 4-го по 28-й день) матка сенсibilизированных животных не реагировала на антиген анафилактическим сокращением. И. В. Данилов исследовал также характер анафилактической контрактуры матки в процессе атрофии или гипертрофии ее волокон.

Для изучения реактивности гипертрофированной (беременной) матки к антигену у сенсibilизированного животного мы использовали матки крольчих, начиная с 4-го до 28-го дня беременности и в послеродовой период в процессе обратного ее развития.

Атрофию матки у кроликов и у морских свинок вызывали путем удаления яичников. Реактивность матки изучали в различные сроки после удаления яичников. Наши опыты показали, что кастрация сама по себе не оказывает какого-либо влияния на сенсibilизацию. Как целый организм кастрированного животного, так и матка легко подвергается аллергии через 10—12 дней после удаления яичников.

Значительные изменения возникали через 3—4 мес после кастрации. Кастрированных животных сенсibilизировали путем введения нормальной лошадиной сыворотки под кожу. Через 6—8 дней у кроликов и через 15—17 дней у морских свинок после последней сенсibilизирующей инъ-

экциии ставили опыты на изолированном роге матки. Атрофированный рог матки обычно имел вид тонкой, дряблой, извилистой, бледного цвета трубки. Масса его колебалась в пределах от 0,4 до 0,6 г. После помещения в ванночку при температуре 38—39°С он долгое время не проявлял признаков самостоятельной деятельности. Лишь по истечении 35—40 мин, а иногда и позже, рог матки обнаруживал вялую сократительную деятельность. В этом состоянии матка, как правило, на воздействие антигена не реагировала, на адреналин и питуитрин отвечала повышенным тонусом (рис. 61). При гистологическом изучении атрофированной матки было показано, что слизистая оболочка ее истончена, покрывающий ее эпителий более низкий, чем в норме, слабо выражена складчатость, мышечный слой имеет вид истонченных волокон с несколько уменьшенными в размере ядрами. Следовательно, отсутствие реакции атрофированной матки на антиген является не результатом снижения ее сократительной способности в этом состоянии, а результатом изменения строения органа, вызванного удалением у животного яичников.

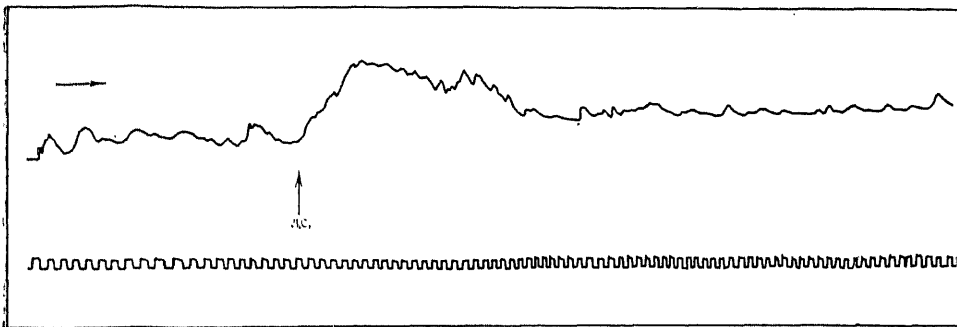


Рис. 61. Анафилактическая реакция атрофированной матки крольчихи. Стрелкой показан момент введения антигена (лошадиной сыворотки).

Однако если вызвать увеличение массы тканей атрофированной матки воздействием фолликулина и гормона желтого тела (введение в брюшную полость животных 20—40 мл мочи рожениц), то происходит гипертрофия матки. Когда ее масса и объем достигают нормального уровня, вновь появляется реактивность матки к антигену. Дальнейшее увеличение массы и развитие гипертрофии матки, вызванное также воздействием на нее мочи рожениц, понижают реактивность матки к антигену.

Проведенные эксперименты убедили нас, что как матка, гипертрофированная во время беременности при участии фолликулина и гормона желтого тела, так и матка, искусственно гипертрофированная при участии гормонов, имеющихся в большом количестве в моче беременной женщины, при сенсибилизации всего организма оставалась не чувствительной к воздействию специфического антигена. В то же время тонкая кишка того же животного интенсиивно реагировала на повторное действие антигена типичной анафилактической контрактурой.

В следующей серии опытов И. В. Данилов вызывал искусственную гипертрофию матки путем механического раздражения и растяжения органа. С этой целью в полость рога матки вводили стерильные шарики величиной с просыное зерно. Для введения этих шариков в условиях стерильной операции в матке на месте перекреста рогов делали маленькое отверстие и через него заталкивали пинцетом к трубному концу рога по

два стеклянных шарика. Во избежание выталкивания шариков перистальтическими сокращениями рогов матки маточные кощцы рогов перевязывали шелком при слабом его натяжении. Мы рассчитывали, что на введение инородных тел в рог матки должна реагировать усилением сократительной деятельности, в результате чего и должна наступить рабочая гипертрофия матки. Действительно, матка, удаленная через 72—96 ч после введения стеклянных шариков, была гипертрофированной, утолщенной, масса каждого рога равнялась 3—5,5 г, т. е. превышала норму в 2—3 раза.

Гистологическое исследование такой матки подтвердило наличие гипертрофии. Слизистая оболочка искусственно гипертрофированной матки имеет слегка волнообразный, складчатый характер, выстилающий ее эпителий более крупный и высокий, чем в норме. Мышечный слой значительно утолщен, имеет большое количество слегка раздвинутых друг от друга волокон, сами волокна также утолщены, ядра увеличены и имеют округлую форму. При воздействии разрешающей дозы антигена такая матка, как правило, не обнаруживала признаков усиления реактивности, только в некоторых случаях наблюдалось небольшое повышение тонуса. Отсюда, надо полагать, отсутствие анафилактической реактивности у беременной матки сенсibilизированного животного зависит от изменений обмена веществ в гладкомышечных волокнах, вызванных процессом гипертрофии. Влияние изменений обмена веществ в клетках гладкомышечных органов на анафилактическую контрактуру подтверждается также опытами с изменением температуры окружающей изолированные органы жидкости. Повышение температуры жидкости до 45°C в течение 5 мин делает невозможным воспроизведение анафилактического сокращения *in vitro*. При этом сократительная способность мышцы не нарушается. Вместе с тем нормальные легкие и кишечник морской свинки, сенсibilизированные антителами, прогретыми до 45°C, реагировали на добавление специфического антигена. В том случае, когда сначала прогревали указанные органы при 45°C, а затем обрабатывали их сенсibilизирующими антителами, реакции обнаружено не было. Инактивация анафилексии гладких мышц может быть получена и *in vivo*. Органы сенсibilизированной морской свинки, нагретой до 43°C, не сокращаются при добавлении к ним специфического антигена. Этот процесс инактивации является обратимым, и анафилактическая реакция гладкомышечных органов восстанавливается через 24 ч после прекращения нагревания животного (Mongar, Schild, 1962). Описанные эксперименты свидетельствуют о том, что при нагревании происходит инактивация какого-то фактора, находящегося в ткани. Но пока остается неясным, является ли этот фактор необходимым для эффективного удержания молекул антител на клетках или же для осуществления анафилактической реакции, сопутствующей соединению антигена с антителом.

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ α - И β -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ НА ВЕЛИЧИНУ АНАФИЛАКТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ГЛАДКО- МЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ МОРСКОЙ СВИНКИ

Н. Л. Богуш и И. С. Гуцин (1976) изучали в нашей лаборатории влияние фармакологически вызванного изменения чувствительности адренергических рецепторов на анафилактическую реакцию изолированных гладкомышечных органов морской свинки и сопоставление с реакциями, полученными в условиях опыта *in vivo*.

Для опытов использовали морских свинок обоего пола, активно сенситивизированных подкожными инъекциями яичного белка. В работе применяли: для опытов в условиях *in vitro* — методику Шульца—Дейля, для опытов в условиях *in vivo* — методику воспроизведения бронхоспазма. В качестве блокаторов α - и β -адренергических рецепторов использовали соответственно фентоламин и пропранолол, в качестве стимулятора β -адренергических рецепторов — изопротеренол, стимулятора α - и β -адренергических рецепторов — адреналин, из биологически активных веществ — гистамин и ацетилхолин.

Названные выше вещества применяли в следующих концентрациях: в условиях опыта *in vivo* — пропранолол 10 мкг/мл, фентоламин 10 мкг/мл, изопротеренол 0,1 и 1 мкг/мл, гистамин 1 и 2 мкг/мл, специфический антиген (яичный альбумин) 30 мкг/мл; в условиях опыта *in vitro* — пропранолол 1; 2, 5 и 10 мкг/мл, фентоламин 1 и 10 мкг/мл, изопротеренол 0,02, 0,1 и 10 мкг/мл, адреналин 0,1 и 10 мкг/мл, гистамин 0,1 и 1 мкг/мл, ацетилхолин 0,1 и 1 мкг/мл, специфический антиген 0,2 мкг/мл.

Первая часть исследований посвящена изучению влияния изменения чувствительности адренергических рецепторов на реакцию терминального отдела подвздошной кишки морской свинки на гистамин и специфический антиген.

Как показали полученные результаты, блокада α - и β -адренергических рецепторов не влияет на величину анафилактической реакции подвздошной кишки морской свинки, однако стимуляция β -адренергических рецепторов значительно уменьшает величину анафилактической контрактуры тонкого кишечника.

Аналогичные опыты проводили на отрезках толстого кишечника. В этом случае не только блокада α - и β -адренергических рецепторов, но и стимуляция β -адренергических рецепторов не изменяла величину анафилактического сокращения толстого кишечника. Однако изменения чувствительности адренергических рецепторов сказывались на силе расслабляющего действия изопротеренола, добавленного на высоте сокращения гладкомышечного органа, вызванного специфическим антигеном. Так, блокада β -адренергических рецепторов препятствовала расслаблению толстого кишечника, а блокада α -адренергических рецепторов усиливала расслабляющее действие изопротеренола.

В третьей части экспериментальных исследований, выполненных на гладкомышечных органах, изучали влияние изменения чувствительности адренергических рецепторов на величину анафилактической реакции гладких мышц трахеи. Блокада как α -, так и β -адренергических рецепторов не изменяла величины анафилактической контрактуры препарата трахеи, однако сказывалась (как и в опытах на отрезках толстого кишечника) в усилении (при блокаде α -рецепторов) или значительном (в 4—5 раз) уменьшении (при блокаде β -рецепторов) расслабляющего действия изопротеренола, добавленного на высоте анафилактического сокращения. Стимуляция β -адренергических рецепторов приводила к выраженному уменьшению величины анафилактического сокращения.

Таким образом, данные, полученные в опытах на изолированных гладкомышечных препаратах, свидетельствовали об отсутствии влияния блокады α - и β -адренергических рецепторов на величину анафилактической реакции и о выраженном уменьшении реакции при стимуляции β -адренергических рецепторов. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о снятии блокадой β -адренергических рецепторов расслабляющего действия экзогенного симпатомиметического средства на анафилактическое сокращение.

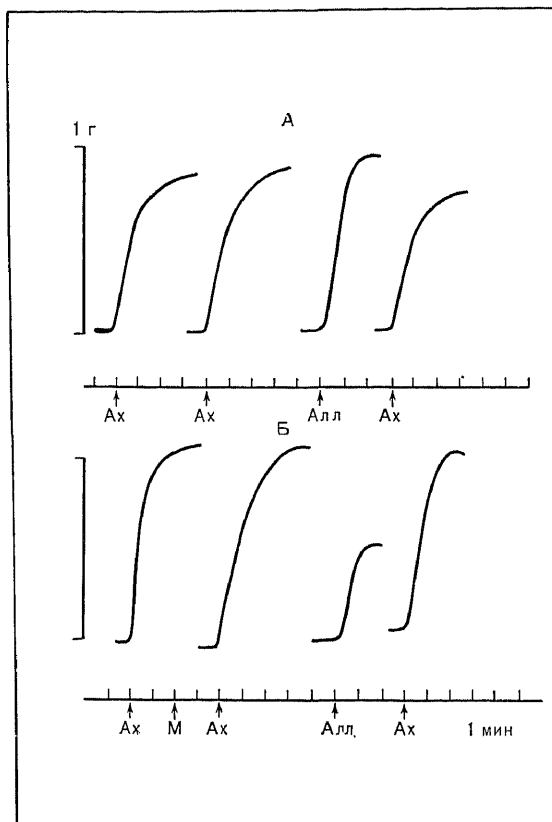


Рис. 62. Влияние стимуляции адренергических рецепторов на анафилактическое сокращение изолированной трахеи.

А — реакция интактной трахеи; Б — реакция трахеи в условиях постоянной перфузии раствором изопроterenола (0,02 мкг/мл). Стрелками обозначены моменты введения; Ax — ацетилхолина (1 мкг/мл); Алл — аллергена (яичного белка в дозе 0,2 мкг/мл); М — момент начала перфузии раствором изопроterenола. Слева — амплитуда стандартной нагрузки в 1 г.

Это дало нам основание предположить, что блокада β -адренергических рецепторов в условиях опыта *in vivo* может усилить анафилактическую реакцию за счет предотвращения действия и эндогенных симпатомиметических средств.

Следующая часть экспериментов была посвящена изучению влияния изменения чувствительности адренергических рецепторов на гистаминовый и анафилактический бронхоспазм у морских свинок (рис. 62).

Блокада β -адренергических рецепторов значительно утяжеляла течение гистаминового бронхоспазма. Блокада α -адренергических рецепторов практически не влияла на него, а стимуляция β -адренергических рецепторов облегчала течение бронхоспазма.

На фоне блокады β -адренергических рецепторов анафилактический бронхоспазм, вызванный субмаксимальной дозой специфического антигена, протекал намного тяжелее контрольного (6 из 7 морских свинок погибли). Блокада α -адренергических рецепторов практически не сказывалась на течении анафилактического бронхоспазма. Стимуляция β -адренергических рецепторов приводила к уменьшению величины бронхоспазма (см. рис. 62).

Полученные данные свидетельствовали о том, что блокада β -адренергических рецепторов приводит к усилению анафилактической реакции гладких мышц бронхов *in vivo*, в то время как стимуляция β -адренергических рецепторов значительно уменьшает ее.

Кроме того, блокада β -адренергических рецепторов, которая, возможно, возникает с развитием аллергического состояния или предшествует ему,

повышает чувствительность бронхиальной гладкомышечной ткани не только к специфическому аллергену, но и к гистамину.

Это дало основание считать, что если такое повышение чувствительности наступает в процессе сенсibilизации, то, возможно, при помощи пассивной сенсibilизации можно будет его обнаружить.

Опыты по пассивной сенсibilизации противобелковыми антителами кролика проводились на отрезках подвздошной кишки морской свинки. Исследовали чувствительность подвздошной кишки к рабочим дозам гистамина и ацетилхолина до и после пассивной сенсibilизации. Как показали полученные результаты, чувствительность отрезков подвздошной кишки к гистамину и ацетилхолину после пассивной сенсibilизации не изменялась. Можно сделать вывод, что либо блокада β -адренергических рецепторов (выражающаяся в повышении чувствительности гладкомышечных органов к биологически активным веществам) предшествует сенсibilизации, либо она проявляется лишь в условиях целостного организма.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об усиливающем анафилактическую реакцию действию блокады β -адренергических рецепторов, которое проявляется, однако, лишь в условиях целостного организма, возможно, за счет слияния действия эндогенных стимуляторов β -адренергических рецепторов.

ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ

Сложный вопрос о десенсibilизации тканей кишечника к белковым антигенам не является достаточно изученным. Ряд исследователей (Н. Ромадановская, 1929; Schulz, 1910; Dale, 1913; Kendall, Varney, 1927; Halpern et al., 1961, и др.) считают, что после анафилактической контрактуры изолированные гладкомышечные органы становятся ареактивными к повторному добавлению антигена вследствие наступления десенсibilизации. Другие авторы (Jumoto, 1937) отмечают возможность повторной анафилактической реакции при воздействии антигена на изолированные гладкомышечные органы сенсibilизированных животных. Jumoto при этом указывает, что для полной десенсibilизации изолированных органов необходимо выдержать их в растворе Тироде с антигеном в течение 10—15 мин, после чего они становятся ареактивными к повторному воздействию антигена. В опытах Н. Н. Ковязина (1948) десенсibilизация наступала только после 30-минутного пребывания кишки в растворе антигена. Однако если отрезок кишки после этого перенести в свежий раствор Тироде без антигена и оставить в нем на $1\frac{1}{2}$ —2 ч, то десенсibilизация постепенно проходит и кишечник вновь приобретает способность отвечать выраженной реакцией на антиген. Для изучения возможности десенсibilизации тонкого кишечника после общей анафилактической реакции Н. Н. Ковязин ставил опыты на кроликах после 6—7-й сенсibilизирующей инъекции. На внутривенное введение разрешающей дозы антигена кролики реагировали резко выраженной картиной анафилактического шока: одышкой, самопроизвольным отделением кала и мочи, судорогами, коллапсом. Несмотря на это, изолированная кишка животных сохраняла способность отвечать выраженной реакцией на добавление антигена в раствор Тироде. Таким образом, на высоте максимальной анафилактической зрелости кишечника не удается получить стойкой десенсibilизации его после однократного разрешающего введения антигена. Кроме того, реактивность изолированного кишечника на антиген сохраняется у сенсibil-

близированных кроликов и после перенесенного анафилактического шока. Многочисленными исследованиями (М. И. Удрицов, 1947; И. В. Данилов, 1950; Л. М. Ишимова, 1959, и др.) установлено, что сенсibilизированные гладкомышечные органы (кишка, матка) различных животных многократно отвечают сильными сокращениями при добавлении антигена к питательной среде. К этому выводу пришел и Liacopoulos (1964). По его данным, введение антигена в небольших дозах неоднократно вызывает анафилактическую реакцию отрезка кишки.

Введение в экспериментальную практику метода пассивной сенсibilизации изолированных гладкомышечных органов позволило получить количественные данные о зависимости десенсibilизации от концентрации сенсibilизирующих антител и антигена, используемого для воспроизведения анафилактической реакции (Halpern et al., 1960). Опыты были проведены на отрезках тонкого кишечника морской свинки, сенсibilизированных пассивно различным количеством кроличьих антител (от 2,5 до 20 мг по азоту на 1 мл) к овальбумину. В качестве тестирующей дозы антигена использовали его концентрацию, превышающую таковую для воспроизведения максимального сокращения органа при первом добавлении в условиях максимальной сенсibilизации кишечника. Кондиционирующую дозу антигена (первое добавление) изменяли от пороговой до максимальной. Степень десенсibilизации учитывали по величине сокращения мышцы в ответ на тестирующую дозу антигена. Продолжительность контакта кондиционирующей дозы антигена с тканью сохраняли постоянной (3 мин). Степень десенсibilизации кишечника, выявляемая тестирующей дозой антигена, была прямо пропорциональна величине кондиционирующей дозы и становилась полной при использовании максимальной кондиционирующей дозы антигена в условиях максимальной сенсibilизации ткани (20 мг антител по азоту на 1 мл). Если орган сенсibilизировали меньшим количеством антител, то полная десенсibilизация развивалась при субмаксимальных кондиционирующих дозах. Было исследовано также влияние продолжительности контакта кондиционирующей пороговой дозы антигена с тканью кишки на развитие десенсibilизации при различной концентрации антител (от 2,5 до 20 мг по азоту на 1 мл), используемых для сенсibilизации. Оказалось, что даже при максимальной сенсibilизации кишечника пороговая доза антигена способна вызывать полную десенсibilизацию при условии достаточно продолжительного периода контакта антигена с органом (до 240 мин). Вообще же продолжительность контакта кондиционирующей дозы антигена с кишечником, необходимая для полной десенсibilизации, была обратно пропорциональна концентрации сенсibilизирующих антител. Таким образом, было установлено, что степень развития десенсibilизации определяется величиной кондиционирующей дозы антигена, концентрацией используемых для сенсibilизации антител и продолжительностью контакта антигена с гладкомышечным органом.

МЕХАНИЗМЫ АНАФИЛАКТИЧЕСКОЙ КОНТРАКТУРЫ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ

РОЛЬ ГИСТАМИНА

Сторонники гистаминовой гипотезы представляют механизм аллергических реакций как следствие освобождения гистамина под влиянием антигена из тучных и гладкомышечных клеток и возбуждения последних освобожденным гистамином (Halpern, 1958):

Антиген → Тучные → Гистамин → Гладкомышечные → Контрактура
 клетки клетки

Другие исследователи (Feldberg, 1964, и др.) полагают, что освобожденный под влиянием антигена гистамин вызывает вторичное освобождение ацетилхолина в интрамуральных нервных элементах. Ацетилхолин в качестве третьего звена в механизме процесса вызывает сокращение гладкомышечных клеток. Порядок этих процессов следующий:

Антиген → Тучные → Гистамин → Интрамуральные → Ацетилхолин → Гладкомышечные клетки
 клетки холинергические нервы
 → Контрактура

Эта точка зрения получила развитие в работах Parrot, Flavian, Thouvenot (1957), которые на основании подробного фармакологического анализа действия гистамина на изолированную кишку морской свинки показали, что первая часть гистаминной контрактуры этого органа действительно возникает вследствие воздействия гистамина на интрамуральные холинергические иннервационные аппараты кишки. Их возбуждение вызывает вторичное образование ацетилхолина с последующим воздействием его на гладкомышечные клетки.

Высказывается, однако, и другая точка зрения на механизм аллергических реакций. Ambache и Barsoum (1957), а также Wittish полагают, что антиген воздействует сначала на холинергические иннервационные аппараты и вызывает освобождение ацетилхолина, который действует на гладкомышечные органы и вызывает их возбуждение, сопровождающееся вторичным освобождением гистамина.

Антиген → Интрамуральные → Ацетилхолин → Гладкие → Гистамин → Контрактура
 холинергические нервы мышцы

А. Д. Адо, Л. М. Ишимова и А. А. Польшер (1963) показали, что выход гистамина из кишки сенсибилизированной свинки при аллергической реакции составляет 0,01—0,07 мкг на 1 г сырой ткани (табл. 83).

Т а б л и ц а 83

Содержание гистамина в тканях подвздошной кишки до и после аллергической контрактуры (в мкг/г сырой ткани) (по А. Д. Адо, Л. М. Ишимовой и А. А. Польшеру, 1963)

№ п/п	До контрактуры	После анафилактической контрактуры
1	9,0	8,96
2	16,32	16,30
3	17,30	17,23
4	7,60	7,55
Среднее . . . 12,55		12,51

И. В. Данилов (1950) показал, что в жидкость, окружающую кишку, при анафилактической реакции ее выделяется ацетилхолин.

РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА

Исследования Нгуен Ханг Ан (1964) в нашей лаборатории также подтверждают участие холинергических процессов в механизме анафилактической контрактуры гладкомышечных органов. Эзерин, усиливающий мускариноподобное действие ацетилхолина на гладкую мускулатуру, железы и сердце, обычно в дозе 10 мкг усиливал анафилактическую контрактуру кишки морских свинок и белых крыс. В 2 опытах из 9, проведенных на кишке морских свинок, атропин в дозе 1 мкг полностью снимал реакцию на антиген, в 2 других опытах обе фазы реакции несколько ослабевали, в 5 опытах избирательно исчезла только первая быстрая фаза, а вторая фаза плато сохранялась без изменений.

Нгуен Ханг Ан исследовал также влияние гексаметония и никотина на анафилактическую контрактуру кишечника и матки сенсibilизированных крыс и морских свинок. Постановка этой серии опытов нам казалась интересной потому, что никотин и гексаметоний не оказывают влияния на продукцию ацетилхолина, однако они блокируют передачу импульсов с преганглионарных аксонов на постганглионарные.

Гексаметоний в дозе 1 мкг вызывал очень четкое угнетение первой фазы — пик анафилактической контрактуры при сохранении почти без изменений второй фазы — плато. Влияние 1—10 мкг никотина оказалось менее четким. В 4 опытах из 8 никотин снимал первую фазу реакции кишки на добавление антигена, в 2 опытах обе фазы уменьшились и в 2 других анафилактическая реакция фактически осталась прежней. Аналогичные результаты были получены в опытах на сенсibilизированных крысах.

Сводные данные о влиянии фармакологических веществ на анафилактическую контрактуру в опытах Нгуен Ханг Ан представлены в табл. 84.

Таблица 84

Действие фармакологических препаратов на различные фазы анафилактической контрактуры изолированного отрезка тонкого кишечника крыс и морских свинок

Фаза контрактуры	Эзерин ($10^{-5}, 10^{-6}$)	Атропин (10^{-6})	Гексаметоний (10^{-6})	Никотин (10^{-6})
Первая	+	—	—	+—
Вторая	+ =	=	=	+ =

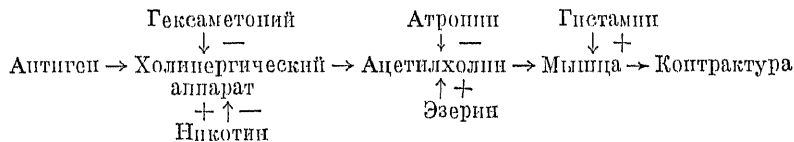
Примечание. + увеличение реакции; — уменьшение реакции; = нет изменений.

В пользу непосредственного действия антигена на холинергические аппараты, нам кажется, свидетельствует еще и следующий факт. В ряде опытов на морских свинках и особенно часто в опытах на белых крысах мы наблюдали, что добавление в перфузионную жидкость атропина 10^{-6} после перенесения кишечной петли анафилактической контрактуры вновь вызывает спонтанные сокращения кишки. Как известно, атропин ослабляет влияние блуждающих нервов на кишечник и в то же время стимулирует ауэрбахово сплетение. Последний эффект проявляется при пониженной моторике кишечника, что мы часто наблюдали после анафилактической контрактуры полоски кишки. Вероятно, на фоне временного истощения холинергического аппарата кишечника под влиянием действия антигена атропин стимулировал ауэрбахово сплетение и, таким образом, усиливал перистальтику кишки. Эти предположения, однако, требуют дальнейших исследований, так как указанное выше наблюдение также относится и к

анафилактической контрактуры матки. Как известно, между маткой и кишкой существуют различия в структурном, гистологическом, функциональном отношениях.

Наши данные об избирательном влиянии эзерина и атропина преимущественно на первую фазу анафилактической контрактуры кишечника свидетельствуют о холинергической природе этой фазы. Согласно данным М. И. Ундрицова (1940) и Danielopolu (1944), при анафилактической реакции кишки в окружающую ее жидкость в больших количествах выделяется вещество типа ацетилхолина. М. И. Ундрицовым было также установлено, что анафилактическая контрактура изолированной кишки сенсibilизированного кролика или морской свинки протекает значительно интенсивнее, если в окружающей кишку жидкости Тироде находится эзерин в концентрации 1 : 100 000. Таким образом, ацетилхолин и холиноподобные вещества принимают активное участие в механизме анафилактической реакции кишечника (А. Д. Лдо и др., 1940—1962). Можно также думать о том, что первая фаза является результатом воздействия ацетилхолина, освобожденного в результате реакции антиген—антигено, на интрамуральные холинергические элементы кишечника. Ганглиоблокирующие вещества, особенно гексаметоний, часто снимали эту фазу. Никотин не обладает чистым ганглиоблокирующим действием. В малых дозах он оказывает стимулирующее, в больших дозах — угнетающее действие. Эти данные подтверждают предположение о том, что первая фаза анафилактической контрактуры изолированной кишки — фаза пик — является следствием возбуждения антигеном холинергических интрамуральных нервных аппаратов.

На основании этих опытов механизм первой фазы анафилактической контрактуры может быть представлен в виде следующей схемы.



НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИГЕНА НА ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ

Вторая фаза контрактуры является результатом прямого действия антигена на гладкомышечные элементы.

И. С. Гуцин (1968) в нашей лаборатории показал, что в условиях изометрической регистрации напряжения мышцы сила анафилактического сокращения пассивно сенсibilизированной кишки нормальной морской свинки и анафилактического сокращения кишки, сенсibilизированной повторно после ее десенсibilизации специфическим антигеном, одинакова. Таким образом, истощение запаса биологически активных веществ в ткани, наступающее при анафилактической реакции, не вызывает угнетения анафилактического сокращения. Примечательный в опытах И. С. Гуцина способ истощения биологически активных веществ имеет несомненное преимущество перед фармакологическим, так как при нем, в отличие от последнего, используется абсолютно тот же механизм, который действительно имеет место при анафилактической реакции гладкомышечного органа. Пассивная сенсibilизация и последующее воспроизведение анафилактического сокращения гладкомышечного органа могут быть получены до 5 раз на одном и том же препарате (Nielson et al., 1959). Понятно, что эти опыты имели бы большую ценность для вопроса о непосредственном

действии антигена на гладкомышечные клетки при одновременном контроле выхода биологически активных веществ при каждом анафилактическом сокращении гладкой мышцы.

В пользу представления о непосредственном действии антигена на гладкомышечные клетки говорит также возможность воспроизведения анафилактического сокращения изолированного пучка гладкомышечных волокон, лишенных тучных клеток (И. С. Гуцин, 1966), которые являются

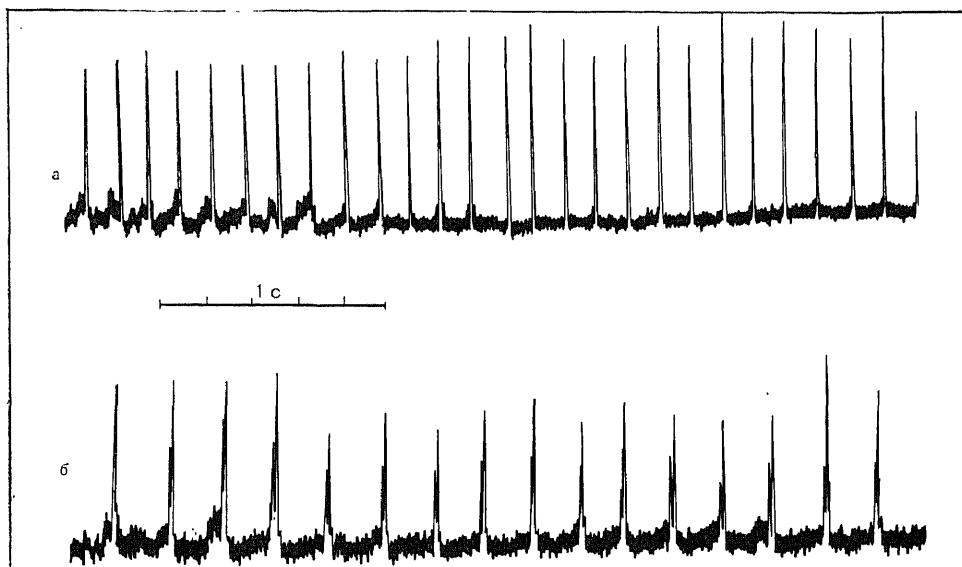


Рис. 63. Запись сокращений культивируемой пульсирующей клетки сердца куриного эмбриона.

а — исходные сокращения; б — сокращения, записанные через 60 мин после воздействия комплекса амброзинный аллерген — противомамброзинное антитело.

одним из основных источников биологически активных веществ, освобождающихся при анафилактической реакции.

Специальный интерес представляют данные, полученные на гладкомышечных клетках, полностью деполяризованных в растворе с высоким содержанием ионов калия (И. С. Гуцин, 1966, 1967). Известно, что сокращение гладкой мускулатуры, вызванное различными способами, осуществимо при полной ее деполяризации раствором с высоким содержанием ионов калия. Сокращение мышцы в этом случае наступает без видимых изменений показателей электрической активности мембраны гладкомышечных клеток (Evans et al., 1958; Marshall, 1964). Поскольку в этих условиях невозможно возникновение потенциалов действия не только в гладкомышечном волокне, но и в нервных структурах гладкомышечного органа, то тем самым становится невозможным возбуждение гладкомышечных клеток через интрамуральные нервные образования. Оказалось, что анафилактическое сокращение тонкой кишки и изолированного пучка гладкомышечных волокон (*Caenia coli*) морской свинки осуществимо в условиях полной деполяризации гладкомышечных клеток без заметных изменений потенциала мембран клетки. Цепность этих данных для рассматриваемого вопроса заключается в том, что они показали необязательность вовлечения в анафилактическую реакцию гладкой мышцы интрамуральных нервных образований.

Анафилактическая реакция деполяризованной тонкой кишки была меньше, чем поляризованной, но это уменьшение объясняется снижением общей возбудимости, оцениваемой по реакции на ацетилхолин. Вместе с тем анафилактическое сокращение деполяризованной ткани уменьшалось в большей степени, чем ее реакция на ацетилхолин. Последнее объясняется, по-видимому, тем, что в деполяризованной ткани при невозможности проведения возбуждения от клетки к клетке в анафилактическую реакцию вовлекаются только те волокна, на которых происходит соединение антигена с антителом. В отличие от этого в деполяризованном тонком кишечнике в анафилактическую реакцию вступает дополнительное количество гладкомышечных клеток за счет действия на них освобождающихся биологически активных веществ.

Существенным вкладом в изучение вопроса непосредственного действия антигена на гладкомышечные клетки явились работы чешских исследователей (Lehotan, Häsik, 1959), показавших возможность воспроизведения видимого сокращения изолированных актомиозиновых волокон матки, желудка и миокарда сенсибилизированных морских свинок и кроликов при добавлении к волокнам специфического антигена.

Непосредственное влияние на сердечные клетки противопыльцовых антител изучали в нашей лаборатории Н. А. Терехова-Уварова и А. В. Самойлов (1975, 1977). На культуру пульсирующих клеток сердца куриного эмбриона воздействовали плазмой крови кур, иммунизированных пылью амброзии. В плазме содержались противоамброзийные, комплементсвязывающие антитела в титре 1 : 80 — 1 : 160. При этом происходило некоторое статистически недостоверное увеличение числа сокращений культивируемых клеток сердца. Следовательно, противоамброзийные антитела сами по себе не оказывали существенного влияния на пульсацию клеток сердца в культуре.

К культуре, выращиваемой в среде с противоамброзийными антителами, добавляли 1—2 капли экстракта пыльцы амброзии (антиген). Уже через 20 мин происходило и наблюдалось в течение последующих суток значительное урежение сокращений клеток сердца (рис. 63). Так, если средняя частота пульсации в исходном состоянии составляла $54 \pm 2,14$ в мин, то после добавления антигена она снижалась до $35 \pm 1,38$ в мин (разница статистически достоверна). Помимо замедления, сокращения становились более поверхностными, иногда аритмичными. В клетках нарастало число вакуолей.

Таким образом, сердечные клетки могут играть роль клеток-мишеней в аллергических реакциях.

Глава IX АЛЛЕРГИЯ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Вопрос о роли нервной системы в механизме аллергических реакций всегда живо интересовал исследователей проблемы аллергии. Еще А. М. Безредка (1907) полагал, что основным реагирующим субстратом при анафилаксии у морской свинки является головной мозг, и предложил называть эту реакцию анафилактическим шоком.

Развитие идей первизма (И. М. Сеченов, И. П. Павлов), несомненно, способствовало дальнейшему углубленному изучению механизма аллергических реакций с помощью различных методических приемов исследования. В ряде работ (Е. В. Колпаков, 1936—1938; Д. Н. Выронаев, 1940, и др.) подробно изучалось развитие местных аллергических реакций на коже, в мышцах и других тканях на фоне их большей или меньшей депривации. Большая группа патофизиологов занялась изучением действия аллергенов как раздражителей нервной системы с помощью различных патофизиологических методов исследования (А. Д. Адо, 1952; Л. М. Ишимова, 1954; А. Н. Гордиенко, 1957; А. М. Чернух, 1963, и др.).

Параллельно накоплению новых фактов в области изучения роли нервной системы в механизме аллергических реакций были сделаны попытки теоретических обобщений по вопросу о понимании явлений аллергии в плане идей первизма. Можно выделить два направления: одно из них (А. Д. Сперанский и его последователи) выражалось в том, что нервной системе приписывали роль аппарата, способного воспроизводить в организме состояние аллергии без участия аллергена как причинного фактора в развитии этого процесса. Другое понимание роли нервной системы в механизме аллергических реакций (А. Д. Адо, А. Н. Гордиенко и др.) сводилось к стремлению подробно изучить свойства различных аллергенов как раздражителей нервной системы и определить механизм их действия на различные ее отделы. В качестве примера первой точки зрения можно привести работу А. А. Копаревской (1937), в опытах которой повреждение гипоталамуса создавало у собак состояние повышенной чувствительности к лошадиной сыворотке. Явление аллергии в плане этих идей представлялось как разновидность своеобразной «нервной дистрофии». Дальнейшее развитие этих представлений логически привело их последователей к отрицанию даже самого существования аллергических реакций как реакций специфических, к попыткам растворить эти реакции в других формах нервных дистрофий, вызываемых разнообразными вредоносными воздействиями на нервную систему (механическая травма, кротоповое масло и пр.). Были предложения даже изъять самый термин «аллергия» из обихода теоретической и практической медицины. В клинической меди-

ципе эти идеи получили своеобразное отражение в том, что аллергические теории патогенеза многих заболеваний (ревматизма, бронхиальной астмы, дерматозов и многих других) стали противопоставлять теориям «нервным». В известной мере это направление смыкается с представлением некоторых исследователей об аллергии как о конституциональной реакции организма, не подчиненной в своем возникновении каким-либо конкретным факторам (Heubner, Rössle и др.). Это направление временно ослабило интерес известной части медиков к проблеме аллергии.

Дальнейшее всестороннее изучение иммунологии и патофизиологии аллергических реакций как в нашей стране, так и за рубежом со всей убедительностью раскрыло несостоятельность указанного направления в понимании отношения проблемы аллергии к идеям нервизма и учению И. П. Павлова. Многочисленные работы советских патофизиологов (Н. Н. Сиротинни, А. Д. Адо, А. Н. Гордиенко и др.), посвященные подробному изучению аллергических реакций в их филогенезе и аллергенов как раздражителей различных отделов первой системы, показали, что нервная система наряду с другими тканями является территорией, на которой протекает реакция аллергена с антителом. Продукты этой реакции являются теми факторами, которые изменяют реактивность первой системы при аллергии. Именно это направление в изучении роли нервной системы в механизме аллергических реакций является наиболее плодотворным для изучения проблемы аллергии в настоящее время. Следует подчеркнуть, что оно возникло и развилось именно в нашей стране и что значение работ советских ученых в его развитии было признано и на 3-м Международном конгрессе по аллергии в Париже в 1958 г.

Для правильной оценки роли нервной системы в механизме аллергических реакций необходимо напомнить, что механизм этот складывается по крайней мере из трех стадий: 1) иммунологической стадии — реакции антигена с антителом; 2) патохимической стадии — освобождения биологически активных продуктов аллергической альтерации тканей; 3) патофизиологической стадии, во время которой осуществляется реализация патогенного действия антигена и продуктов его реакций с антителом на различные ткани-эффекторы.

Первая система представляет собой ткань, участие которой в той или иной степени показано в настоящее время для каждой стадии развития аллергических реакций. Нервная система может быть местом, на которое действуют антигены, вызывая состояние сенсибилизации. Нервная ткань, кроме того, сама может явиться источником аллергенов в организме после воздействия на нее различных повреждающих агентов. В нервной ткани (например, в головном мозге) могут вырабатываться антитела (Н. И. Потапов, 1959, и др.) и, наконец, она может быть объектом, в котором развивается аллергическая реакция антигена с антителом.

Мы располагаем в настоящее время многочисленными данными, иллюстрирующими эти формы участия нервной системы в механизме развития аллергических реакций.

Richet, A. M. Безредка, Lumière и другие авторы считали центральной нервной систему основным субстратом, где протекает воздействие антигена на сенсибилизированный организм.

Pearce и Eisenbray (1910), Zunz и La Barre (1926) и др. доказали, что декапитация, или удаление головного мозга, а также перерезка спинного мозга на различных уровнях не влияют на развитие анафилактического шока. По данным Г. К. Васильевой (1957), после полной декорткации у собак не удается воспроизвести клиническую картину анафилактического шока.

Neumans и Dalsace (1917), осуществившие опыты с парабнозом, получили у sensibilizированной собаки, голова которой снабжалась кровью нормальной собаки, анафилактический шок после введения в ее кровь разрешающей дозы антигена.

В опытах с перекрестным кровообращением Lecomte (1958a) подтвердили результаты Neumans и Dalsace. Введение антигена в кровь нормального кролика (т. е. при контакте белка с мозгом sensibilizированного животного) не вызывало шока, введенный же в сосудистую сеть туловища sensibilizированного животного антиген приводил к типичному шоку. Lecomte (1958) полагает, что центральная нервная система участвует в анафилактическом шоке вторично в связи с изменением общего уровня артериального давления и асфиксией.

Вопрос о сроках и формах sensibilизации нервной ткани очень мало изучен. А. М. Безредка наблюдал, что у морской свинки, sensibilizированной подкожно, можно уже на 7-й день после sensibilизации вызвать анафилактический шок, вводя разрешающую дозу антигена в мозг или под твердую мозговую оболочку. К 14—17-му дню sensibilизация центральной нервной системы морской свинки достигала максимума.

Несколько позже ученица А. М. Безредки С. Н. Лисовская (1911) обнаружила, что введение разрешающей дозы антигена морской свинке в спинномозговой канал вызывает появление симптомов анафилактического шока. При этом смертельная доза антигена была равна $\frac{1}{15}$ мл, в то время как при других способах введения она составляла 2—5 мл. Эти эксперименты подтвердили гипотезу А. М. Безредки, согласно которой при sensibilизации «sensibilизин» удерживается главным образом нервными клетками, при введении разрешающей дозы антигена он соединяется с антителом, что и нарушает равновесие в элементах нервной системы.

Однако попытки А. М. Безредки вызвать анафилактический шок у морской свинки путем воздействия разрешающей дозы сывороточного антигена на кору головного мозга не получили в дальнейшем подтверждения в проверочных опытах многих исследователей. Так, Schwarzman (1930) не получил полной картины анафилактического шока при введении разрешающей дозы сыворотки морской свинке в мозг или под твердую мозговую оболочку. Реакция животного ограничивалась в некоторых случаях явлениями раздражения различных отделов центральной нервной системы (дрожь, маневные движения, учащение дыхания); расстройств кровообращения, характерных для анафилактического шока, не возникало. Подобные же данные получил Cappelato (1938), который накладывал на мозг бумажку, смоченные антигеном (лошадиной сывороткой). Реакция животного ограничивалась легкой одышкой, расстройствами ориентации в пространстве, маневными движениями. Иногда наступала смерть, однако на вскрытии отмечались только гиперемия и отек головного мозга. Изменений во внутренних органах, характерных для анафилактического шока у морской свинки (вздутые легкие, гиперемия органов брюшной полости), не наблюдалось.

При внутримозговом введении кроликам разрешающей дозы антигена возникают определенные морфологические изменения, указывающие на аллергическое состояние. Мозговая ткань гиперемирована, в сосудах обнаруживаются тромбы, имеется периваскулярная инфильтрация. Печень также гиперемирована, отмечается пролиферация купферовских клеток (Т. Н. Савшинская, 1955).

Gerlach (1934) на собаках и кроликах не подтвердил опытов А. М. Безредки с воспроизведением анафилактического шока при интрацеребральном введении антигена. Hashimoto (1915) вводил кроликам через 19—

22 дня после сенсибилизации разрешающую дозу антигена в мозг и наблюдал падение (при дозах 0,2 мл сыворотки-антигена) или повышение (при дозах антигена 0,00001 мл) температуры тела животного, по картина анафилактического шока была малоубедительной (легкая одышка).

Alexander и Campbell (1937) наблюдали аллергическое воспаление в мозгу сенсибилизированных морских свинок после введения им в мозг разрешающей дозы лошадиной сыворотки.

Сведения в пользу участия центральной нервной системы в формировании анафилактического шока были представлены Lumiere (1933), показавшим, что перевязка сонных артерий предупреждает развитие шока. Lescomte (1958) провел проверочные исследования. После сенсибилизации под пембуталовым наркозом проводили одну из следующих манипуляций на сонных артериях: 1) обе сонные артерии перевязывали ниже бифуркации; в одну из них вводили два зонда для введения через них аллергена (один в направлении к головному мозгу, другой — к грудной клетке); 2) производили иссечение рецепторной области бифуркации сонной артерии; 3) обе бифуркации смазывали кокаином (фармакологическая денервация); 4) область одной бифуркации омывали через зонд пикотином и лобелином. Перевязка сонных артерий, хирургическая или фармакологическая денервация приводили к повышению артериального давления, которое возвращалось к исходному уровню через 30 мин после операции. При введении антигена в период повышения артериального давления во всех вариантах опытов шокосые явления были слабо выражены, за исключением серии опытов с обработкой бифуркации лобелином. Автор считает, что защитный эффект от перевязки сонных артерий связан с повышением возбудимости нервных центров, сопровождающим эту операцию. Поэтому введение антигена в направлении к мозгу, к грудной клетке или внутривенно дает одинаковые результаты. Это предположение подтверждалось и тем, что повышение возбудимости вазомоторных центров путем омывания никотином области бифуркации также оказывало защитный эффект.

Многочисленные сенсибилизирующие введения антигена в мозг вызывают у кроликов и собак местные изменения различной степени тяжести в зависимости от длительности анафилактизации животного и от числа сенсибилизирующих введений антигена (Г. Х. Быковская, М. Б. Эйдинова, 1935; Davidoff, Segal, 1936).

Мы пытались выяснить причину отрицательных результатов Gerlach и других исследователей, пытавшихся воспроизвести феномен «мозгового анафилактического шока» по Безредке у собак и кроликов. Нужно было найти такие сроки и формы сенсибилизации животных, при которых этот феномен оказался бы воспроизводимым. Мы сенсибилизировали 9 собак подкожно лошадиной сывороткой (0,2 мл/кг) (табл. 85). Далее у разных собак через различные сроки после сенсибилизации, предварительно извлекая равные количества ликвора, производили разрешающую инъекцию сыворотки (2 мл) в полость IV желудочка, или в полость бокового желудочка, или под твердую мозговую оболочку теменной области, или, наконец, прямо в ткань мозга теменной доли.

Во время опыта записывали артериальное давление в бедренной артерии, дыхание и отмечали отдельные проявления шока (возбуждение животного, мочеиспускание и пр.). Применяли морфинный наркоз (5—10 мл 1% раствора морфина подкожно). В ряде опытов операцию производили под местной анестезией или совсем без наркоза. Через 10—15 мин после введения антигена в мозг 2 мл лошадиной сыворотки вводили в бедренную вену для проверки состояния сенсибилизации животного. Результаты этих опытов представлены в табл. 85, из которой видно, что введение раз-

Воспроизведение «мозгового» анафилактического шока по А. М. Безредке у собак

№ опыта	Пол и масса собак (в кг)	Длительность сенсibilизации в днях	Путь введения разрешающей дозы антигена в мозг	Реакция на введение антигена в мозг	Реакция на внутривенное введение антигена
1	Самка, 6	3	Через трепанационное отверстие взято 1 мл ликвора, введено 2 мл сыворотки	Нет изменений артериального давления, дыхания и поведения животного	Нет изменений
2	Самец, 26	4	Через подзатылочный укол взято 2 мл ликвора, введено 2 мл сыворотки	Нет изменений	То же
3	Самец, 12	4	То же	То же	» »
4	Самец, 18,5	5	» »	Легкое учащенное дыхание	» »
5	Самец, 14	9	Через трепанационное отверстие введено 5 мл в мозг парietальной области	Учащение дыхания	» »
6	Самка, 10	9	Через трепанационное отверстие парietальной области введено 2 мл	Нет изменений артериального давления, дыхания	Никаких изменений (травма?)
7	Самец, 10,5	14	Взято 2 мл ликвора, введено 2 мл сыворотки в IV желудочек	То же	Резкое падение артериального давления, учащение дыхания, визг, судороги, дефекация
8	Самец, 11	14	1 мл в правый боковой желудочек	Изменений давления нет, легкое учащение дыхания	Резкий шок
9	Самка, 10	15	2 мл через подзатылочный укол в IV желудочек	Легкое падение давления	Не вводили

решающей дозы антигена в мозг или в ликвор сенсibilизированной собаки не вызывает анафилактического шока. Лишь при введении антигена в боковой желудочек иногда наблюдалось небольшое учащение дыхания. Последующее контрольное введение антигена в кровь вызывало типичный анафилактический шок.

Таким образом, при подкожной сенсibilизации в срок от 3 до 17 сут соприкосновение антигена с тканями головного мозга не приводит центральную нервную систему животного в состояние возбуждения с последующим угнетением, в которое она вовлекается при анафилактическом шоке.

Естественно, возникает вопрос о причине отсутствия видимой анафилактической реакции мозга собаки в этих опытах. Возможно, что при подкожной сенсibilизации антиген был задержан гематоэнцефалическим барьером и не попал в мозг; возможно также, что анафилактическая реакция тканей центральной нервной системы не сопровождается изменением артериального давления, дыхания и появлением судорог, т. е. теми показателями, по которым мы судим об анафилактическом шоке животного.

Т а б л и ц а 86

Воспроизведение «мозгового» анафилактического шока у собак при субдуральной сенсибилизации

№ опыта	Пол и вес собаки (в кг)	Способ сенсибилизации	Длительность сенсибилизации в днях	Реакция на введение антигена в мозг	Реакция на введение антигена в кровь
1	Самец, 8,5	Субдурально 2 мл	7	В боковой желудочек. Учащение дыхания, повышение артериального давления, непроизвольное мочеиспускание	Нет изменений
2	Самка, 12	То же	7	Субдурально. Падение давления, учащение дыхания	Падение давления на 10 мм
3	Самка, 12,5	» »	8	Субдурально. Нет изменений артериального давления	Резчайший шок
4	Самец, 18	Подкожно 0,2 мл/кг. Через 2 сут субдурально в IV желудочек 2 мл	9	Небольшое падение артериального давления	Не вводили
5	Самка, 12	То же	9	То же	» »
6	Самка, 9	Субдурально 2 мл	10	Учащение дыхания, повышение, потом падение давления	» »
7	Самка, 15	То же	17	Нет изменений в поведении животного, артериальном давлении и дыхании	Резчайший шок
8	Самец, 18	Подкожно 0,2 мл/кг. Через 2 дня 2 мл субдурально, через 9 дней еще 2 мл субдурально	23	Измененный артериального давления нет. Учащение дыхания	Резкий шок
9	Самка, 12	Подкожно 0,2 мл/кг. Через 7 сут в IV желудочек 2 мл	24	Легкое падение артериального давления	» »

Наконец, возможно, что центральная нервная система собаки не способна сенсибилизироваться.

Следующие опыты имели целью выяснить эти вопросы. На 2 нормальных и 3 сенсибилизированных собаках мы определяли проникновение лошадиной сыворотки в ликвор при введении ее в кровь. У животного через подзатылочный укол непрерывно на протяжении 10—15 мин после введения в кровь сыворотки собирали ликвор. Определение содержания сыворотки в ликворе методом преципитации обнаружило, что у нормальных собак сыворотка не переходила в ликвор. У сенсибилизированных собак лишь в одном случае можно было обнаружить появление сыворотки в ликворе, но не раньше чем через 5 мин после введения разрешающей дозы антигена в кровь и после развития анафилактического шока. Таким образом, можно полагать, что при подкожной сенсибилизации собак ткани центральной нервной системы могут остаться несенсибилизированными. Поэтому в следующей серии опытов мы сенсибилизировали собак через

подзатылочный укол. После изъятия 2 мл ликвора в полость IV желудочка вводили 2 мл лошадиной сыворотки. В некоторых опытах субдуральная сенсibilизация комбинировалась с подкожной. Условия и сроки постановки опытов в остальном оставались такими же, как в опытах с подкожной сенсibilизацией. Результаты представлены в табл. 86, из которой видно, что сенсibilизация в черепномозговую жидкость также не вызывает выраженного повышения чувствительности тканей мозга при повторном соприкосновении ее с сывороткой (антигеном). При последующем (через 10—15 мин) контрольном введении 2 мл сыворотки в кровь у собак развивался типичный анафилактический шок, свидетельствующий о сенсibilизации животного. Последняя наступала, как и при подкожной сенсibilизации, начиная с 7—9-го дня после первичного введения антигена. Очевидно, что антиген проходит через гематоэнцефалический барьер в направлении ликвор—кровь весьма медленно. Процесс этот оказывается недостаточным, чтобы сенсibilизировать ткани собаки. Однако при разрешающем введении антигена в ликвор или в полость желудочков количество его, способное попасть в кровь, недостаточно для провокации анафилактического шока. Последнее было отмечено еще Weigle, Dixon (1959), которые на основании отсутствия анафилактического шока у сенсibilизированной собаки при введении разрешающей дозы антигена в ликвор сделали заключение о полном непоступлении антигена в кровь в этих условиях. Нами были сделаны попытки получить феномен Безредки и у кроликов. Кроликов (5 пар) сенсibilизировали подкожно по 1 мл лошадиной сыворотки. Первая пара получала по одной сенсibilизирующей дозе сыворотки и испытывалась через 7 дней после сенсibilизации. Вторая пара получила по 2 инъекции с промежутком 6 дней между введениями. Третья пара получила 6 инъекций, четвертая пара — 7 инъекций и пятая пара — 8 инъекций чужеродного белка. Разрешающую дозу сыворотки (0,25 мл) вводили через 6 дней после последней инъекции в полость IV желудочка после извлечения равного количества ликвора. Ни в одном случае не было анафилактического шока. Реакция ограничивалась легкой одышкой, иногда некоторой вялостью кролика.

Увеличение числа сенсibilизирующих введений не усиливало реакцию на введение разрешающей дозы сыворотки в полость черепа кролика. Контрольное введение антигена в ушную вену, сделанное через 10—15 мин после разрешающей инъекции в ликвор, вызывало резкий анафилактический шок с одышкой, судорогами, мочеиспусканием и прострацией. У 5 кроликов была произведена сенсibilизация в ликвор в количестве 4 инъекций 0,25 мл лошадиной сыворотки с промежутками 6 дней между введениями. Реакция животного на эти введения не отличалась от таковой при подкожной сенсibilизации.

Таким образом, ни у собак, ни у кроликов не удается получить анафилактического шока при введении разрешающей дозы антигена в полость черепа.

Опытами В. С. Мац-Россинской (1957), проведенными на собаках, в основном были подтверждены исследования А. Д. Адо: при субарахноидальном введении разрешающей дозы антигена анафилактический шок отсутствовал. Вместе с тем автор отметила большую выраженность шоковых явлений при сенсibilизации и введении разрешающей дозы субарахноидально. В. С. Мац-Россинская считает, что при субарахноидальной сенсibilизации антиген минует гемато-энцефалический барьер, в результате чего сенсibilизируется собственно мозговая ткань. Симптомы шока наблюдались при субарахноидальном способе разрешения и после сенсibilизации в ствол седлищного нерва. Этот факт объясняется тем, что

введение антигена в седалищный нерв наряду с общей сенсibilизацией приводило к сенсibilизации первой системы. По мнению автора, более высокая степень сенсibilизации нервной системы в этом случае вызвана «рефлекторными механизмами».

Т. Л. Назарова (1945) изучала изменение функционального состояния центральной нервной системы при местной аппликация антигена. Локальное нанесение антигена на моторную область коры больших полушарий сенсibilизированных собак вызывало мышечную гипотомию, а иногда повышение тонуса и спонтанные сокращения мышц на стороне, противоположной аппликации. Воздействие антигена на продолговатый мозг вызывало понижение артериального давления, нарушение дыхательных движений, лейкопению, гипергликемию. Нанесение антигена на область серого бугра гипоталамуса приводило к значительному эритроцитозу, лейкоцитозу, гипергликемии.

В ряде работ были обнаружены изменения функционального состояния различных отделов нервной системы как в процессе сенсibilизации, так и при анафилактическом шоке или других анафилактических реакциях. Изменение функционального состояния коры головного мозга изучали с помощью метода условных рефлексов, а также различных электрофизиологических методов исследования.

При изучении альтерационных биотоков в условиях альтерации одного из полушарий коры головного мозга антигеном (лошадиной сывороткой) Н. Л. Гармашева (1940) наблюдала значительные увеличения величины альтерационных потенциалов по сравнению с таковыми у несенсibilизированных животных.

Приведенные данные показывают, что раздражающее воздействие антигена на ткань головного мозга, несомненно, вызывает большее или меньшее повреждение нервных клеток коры, однако эти повреждения не являются достаточными для определения всей картины анафилактического шока.

Функциональные нарушения коры головного мозга под влиянием воздействия аллергена на сенсibilизированное животное выявляются значительно легче при применении более тонких методов оценки функционального состояния коры, каковым является прежде всего метод условных рефлексов.

В. М. Василевский и Е. Н. Мартянова (1952) показали, что при сенсibilизации кроликов чужеродным белком в коре головного мозга развиваются фазовые изменения с появлением ультрапарадоксальной фазы и с последующим, длительно удерживающимся тормозным состоянием. Д. А. Брусилоская (1957) изучала условные и безусловные прессорные и депрессорные сосудистые рефлексы у кроликов в процессе сенсibilизации.

Установлено, что белковый антиген при сенсibilизации создает существенные изменения в реактивности коры. Создается определенная фазность реактивности нервных приборов, регулирующих уровень артериального давления.

Изменения условных слюноотделительных рефлексов при аллергии наблюдала Т. Д. Бурмистрова (1956).

Работы И. Х. Канцера (1956) указывают на изменение высшей нервной деятельности в условиях сенсibilизации. Автору удалось установить, что у сенсibilизированных кроликов в первой половине сенсibilизации лошадиной сывороткой (после 4—5 инъекций) наблюдаются укорочение латентного периода условных рефлексов, фазовые явления, появление межсигнальных рефлексов. Во второй половине сенсibilизации с появлением гиперергического воспаления типа Сахарова—Артюса наблю-

дались удлинение латентного периода условных рефлексов и их торможение вплоть до полного исчезновения.

На изменение высшей нервной деятельности кроликов при феноме Шварцмана указывает А. Г. Петросян (1954).

Х. М. Марков (1956) отмечает у собак в условиях сенсibilизации резкие изменения высшей нервной деятельности. Чувствительность собак к функциональным испытаниям и подвижности нервных процессов резко повышалась, что иногда приводило к развитию тяжелых невротических состояний.

В. В. Одегова (1962) в нашей лаборатории занималась изучением влияния однократной сенсibilизации лошадиной сывороткой на динамику условнорефлекторной деятельности собак.

Работа проведена на 3 собаках с фистулой слюнной железы по классической секреторно-пищевой методике И. П. Павлова в изолированной звуконепропускаемой камере. Все три собаки — самки массой от 12 до 18 кг, одной породы и возраста (2—3 года). Регистрация слюноотделения велась с помощью воздушно-водной системы Ганике—Купалова. Результаты опытов отмечались записью на ленте кимографа.

По данным В. В. Одеговой, однократная сенсibilизация лошадиной сывороткой собак сильного типа не вызывала длительных и существенных изменений высшей нервной деятельности.

У собаки слабого типа высшей нервной деятельности после сенсibilизации нарушалось дифференцировочное торможение. Сила возбудительного процесса заметно повышалась.

Неспецифический раздражитель в виде инъекции физиологического раствора вызывает изменения высшей нервной деятельности, близкие к изменениям, которые наблюдались при однократной сенсibilизации.

Л. Е. Хозак (1953) описала длительные и сложные изменения высшей нервной деятельности, носящие характер запредельного торможения, которые наступали после введения разрешающей дозы белка сенсibilизированным морским свинкам. Сходные результаты были получены на собаках (О. Д. Гаске, 1953): реинъекция антигена вызывает в первые сутки после развития анафилактического шока торможение условнорефлекторной деятельности, которая через 2—3 дня восстанавливалась. Эти результаты были полностью подтверждены в дальнейшем (Г. К. Васильева, 1959) и дополнены тем, что нарушение высшей нервной деятельности проходит три стадии: сначала условные рефлексы оживляются, затем они значительно ослабевают и, наконец, приходят к исходному уровню.

Весьма обстоятельное изучение высшей нервной деятельности при анафилактическом шоке у белых крыс было проведено Р. К. Борукасым (1959). По его данным, во время шока у животных отмечались глубокие, но не длительные нарушения высшей нервной деятельности. По своему характеру эти изменения сходны с запредельно-охранительным торможением, начальное проявление которого предшествовало клиническим признакам шока. Обратное же развитие нарушений условнорефлекторной деятельности протекало значительно медленнее, чем исчезновение клинических признаков. Аналогичные изменения были обнаружены автором и при других патологических состояниях: интоксикациях и инфекциях.

О. Д. Гаске (1953) в весьма обстоятельных исследованиях показала, что первично введенная гетерогенная сыворотка оказывает возбуждающее действие на кору больших полушарий головного мозга и подкорковые образования. В период сенсibilизации организма ослабевают сила возбудительного процесса и процесс активного торможения, ухудшается под-

вижность нервных процессов, снижается предел работоспособности нервных клеток.

Изменение динамики нервных процессов в период сенсibilизации имеет неодинаковое внешнее выражение у животных разных типов высшей нервной деятельности.

У собак слабого типа высшей нервной деятельности стимулирующее действие гетерогенной сыворотки проявлялось в незначительной степени в дни ее введения. Бскоре после начала сенсibilизации раздражители обычного стереотипа начинали превышать предел работоспособности нервных клеток и приводить к развитию глубокого, длительного запредельного торможения.

У животных сильного типа высшей нервной деятельности в условиях обычно проводимых экспериментов стимулирующее действие гетерогенной сыворотки удерживалось на протяжении длительного времени (до $1\frac{1}{2}$ —2 мес.).

В некоторых случаях у собак сильного типа после введения сенсibilизирующих доз антигена развивалось состояние запредельного торможения, ограничивающееся начальными фазами и коротким периодом (5—7 дней). Быстрота выхода животных из запредельного торможения, удерживание условнорефлекторной деятельности длительное время на высоком уровне являются показателями выраженных компенсаторных процессов высших отделов центральной нервной системы у животных сильного типа высшей нервной деятельности.

Компенсаторные процессы, максимально напрягая деятельность нервных клеток, могут обеспечить в период сенсibilизации работу больших полушарий в условиях обычного стереотипа на высоком уровне.

Функциональные нервные нагрузки, требующие напряжения возбуждающего или тормозного процесса либо подвижности этих процессов, которые до сенсibilизации не вызывали патологических нарушений в деятельности головного мозга, в период сенсibilизации приводят к значительному нарушению высшей нервной деятельности вплоть до развития тяжелого невротического состояния.

Изменение реактивности высших отделов центральной нервной системы имеет большое значение в развитии ряда неспецифических реакций алергизированного организма.

Выход животных из состояния сенсibilизации сопровождается повышением уровня условнорефлекторной деятельности, увеличением силы основных нервных процессов и их подвижности, повышением предела работоспособности нервных клеток.

Введение разрешающей дозы антигена вызывает в день развития анафилактического шока глубокие нарушения функционального состояния коры головного мозга и подкорковых образований. Условно- и безусловно-рефлекторная деятельность животных резко угнетается.

Восстановление деятельности больших полушарий после перенесенного анафилактического шока происходит постепенно. Раньше всего восстанавливается ориентировочный рефлекс, затем рефлексы на безусловные раздражители. Позже всего восстанавливаются условные рефлексы.

Своеобразие динамики функциональных нарушений деятельности больших полушарий животных в послешоковый период зависит от интервала между введением сенсibilизирующей и разрешающей дозы антигена, от интенсивности шоковой реакции и от типологических особенностей животных.

У животных с одинаковыми типологическими особенностями нервной системы продолжительность восстановительного периода после реакции

анафилактического шока зависит (при прочих равных условиях) от исходного функционального состояния высших отделов центральной нервной системы перед реинъекцией антигена. Восстановительный период затягивается на длительный срок (недели и месяцы) в том случае, если повторное введение гетерогенной сыворотки производится сенсибилизированным животным на фоне невротического состояния. При условии высокого уровня условнорефлекторной деятельности перед разрешающей инъекцией антигена период восстановления динамики первых процессов осуществляется в течение нескольких дней.

Повторные сенсибилизации организма чужеродным белком так же, как и многократное введение животным шоковых доз гетерогенной сыворотки, ведут к снижению защитных реакций организма, к повреждающему действию белкового антигена. Результатом этого являются более глубокие и более продолжительные расстройства высшей нервной деятельности.

При многократных введениях разрешающих доз гетерогенной сыворотки интенсивность общей шоковой реакции уменьшается. В то же время нарушения высшей нервной деятельности после каждого введения остаются резко выраженными.

Х. М. Марков (1967) подробно исследовал влияние сенсибилизации собак и обезьян нормальной лошадиной сывороткой на развитие невротической гипертонии. Он наблюдал, что на фоне сенсибилизации к чужеродному белку как у собак, так и у обезьян легче развивается состояние экспериментального невроза и невротической гипертонии. Он наблюдал также фазовые изменения возбудимости ретикулокортикальной и таламокортикальной систем головного мозга на фоне сенсибилизации животных к чужеродному белку.

Автор придает большое значение состоянию аллергической сенсибилизации в патогенезе невротической гипертонии.

В ряде работ изучалось влияние местной аппликации сывороточных и других аллергенов на функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы сенсибилизированных животных.

Л. Г. Терехова (1947) обнаружила, что нанесение антигена на продолговатый мозг сенсибилизированной лягушки приводит к угнетению, а иногда и к остановке дыхания. Позже (1955) автор показала, что и у сенсибилизированных кроликов нанесение антигена на продолговатый мозг вызывает развитие «местной» анафилаксии дыхательного центра (урегичание и остановка дыхания).

И. П. Гаранина (1962, 1963, 1964) подробно изучила на собаках, кроликах, морских свинках, голубях и курах изменение функционального состояния бульбарного дыхательного центра при анафилактическом шоке. Оценку функционального состояния дыхательного центра она производила на основании изучения электрической активности эфферентных нервных проводников дыхательной мускулатуры. Кроме того, она исследовала биопотенциалы самих дыхательных мышц. Автор показала, что в первую стадию анафилактического шока имеет место увеличение электрической активности нервных проводников дыхательных межреберных мышц. Увеличивается также электрическая активность мышц диафрагмы и диафрагмального нерва.

Во вторую стадию шока возникает возбуждение как инспираторной, так и экспираторной части бульбарного центра. В третьей, заключительной стадии шока происходит их угнетение. Кроме того, И. П. Гаранина показала, что при анафилактическом шоке возникает снижение физиологической подвижности (лабильности) дыхательного центра. На высоте сенсибилизации у всех исследованных видов животных наблюдалось повыше-

ние возбудимости дыхательного центра, определяемое путем раздражения центрального конца блуждающего нерва.

И. М. Рахматуллин предпринял, по нашему предложению, попытку изучить влияние раздражения сывороточными антигенами дизэнцефального отдела мозга на кожно-мышечные рефлексы у лягушки. Опыты проводили на шпактных (несенсибилизированных) и сенсибилизированных осенних лягушках *Rana temporaria*. Сенсибилизацию производили нормальной лошадиной сывороткой. Антиген вводили в количестве 0,5 мл в спинной лимфатический мешок 3 дня подряд. Лягушек брали в опыт на 11—33-й день после первого введения антигена. Приготавливали таламический препарат, т. е. обнажали головной мозг и производили перерезку промежуточного мозга по верхнему краю оптической доли *lobi optici*. Через 20—60 мин лягушку подвешивали за нижнюю челюсть к штативу, определяли время рефлекса по Тюрку до воздействия антигена и после него через 1, 6, 11 мин. Антиген в количестве 2 капель наносили на разрез промежуточного мозга.

Было проделано 14 опытов на несенсибилизированных и 15 опытов на сенсибилизированных лягушках. При воздействии нормальной лошадиной сыворотки на разрез промежуточного мозга несенсибилизированных лягушек происходило увеличение скрытого периода кожно-мышечного рефлекса. Такое же воздействие антигена у сенсибилизированных лягушек вызывало уменьшение скрытого периода рефлекса. Для проверки специфичности полученных результатов проведены опыты с воздействием на промежуточный мозг несенсибилизированных и сенсибилизированных лягушек неспецифической бараньей сыворотки. У животных той и другой группы мы получили сходные результаты — увеличение скрытого времени рефлекса.

Для доказательства того, что именно белок лошадиной сыворотки является в данном случае антигеном, были поставлены дополнительные опыты (5 опытов на несенсибилизированных и 9 опытов на сенсибилизированных лягушках), в которых в качестве антигена применяли 5% раствор очищенного лошадиного белка в 0,6% растворе NaCl. Белок очищали путем осаждения ацетоном при 0°C с последующим высушиванием эфиром. Результаты аналогичны предыдущим.

Полученные данные свидетельствуют о том, что процесс сенсибилизации вызывает определенное изменение функционального состояния нервной системы у лягушек. Разрешающее воздействие антигена сопровождается угнетением тормозящего влияния промежуточного мозга, в то время как у несенсибилизированных лягушек антиген вызывает усиление этого влияния на рефлекторную деятельность спинного мозга.

М. И. Рафики (1954) одним из первых провел электрофизиологический анализ функционального состояния центральной нервной системы при анафилактическом шоке. Автор одновременно регистрировал ЭЭГ, ЭКГ и пневмограмму на кроликах. Оказалось, что наиболее характерными изменениями в ЭЭГ были быстро наступающая вслед за разрешающей инъекцией антигена депрессия исходного коркового ритма, а затем появление медленных волн (типа δ и Θ). На основании проведенного комплексного исследования автор пришел к убеждению, что описанные изменения на ЭЭГ определяются аффиксией и связанной с ней апоксией.

Narebski (1958, 1961) изучал характер ЭЭГ при анафилактики у кроликов. Кроликам десятикратно вводили антиген с интервалами 6—8 дней. ЭЭГ регистрировали монополярно. Каждый раз регистрацию проводили до и после инъекции антигена. Начиная с 3—5-й инъекции отмечалось увеличение амплитуды быстрых колебаний (до 50—100 мкВ), которые полно-

стью подавляли медленные волны. По мере увеличения количества инъекций антигена изменения на ЭЭГ становились более выраженными, амплитуда быстрых колебаний с каждым разом увеличивалась. Вышние животные выглядели истощенными и в конце концов погибали от кахекисии.

В. И. Киселева (1963) в хронических опытах на кроликах также воспроизвела запись биотоков гипоталамической области как до сенсibilизации, так и в период ее. Биотоки были записаны и после введения разрешающей дозы.

Введение первой сенсibilизирующей дозы вызывало в некоторых случаях замедление ритма и появление более медленных волн, в большинстве же случаев ритм потенциалов не изменялся. Вторая и третья сенсibilизирующие дозы вызывали некоторую тенденцию к замедлению ритма. Введение разрешающей дозы сыворотки вело к резкому замедлению и уменьшению величины колебаний потенциалов.

Сопоставление изменений частоты потенциалов и развития сенсibilизации, по мнению В. И. Киселевой, указывает на то, что между этими факторами не существует зависимости, хотя введение антигена животным, имеющим замедленный ритм гипоталамической области, вызывает более тяжелый шок, чем у животных, не имеющих такового.

Анализ амплитудной характеристики потенциалов в опытах В. И. Киселевой показал, что введение сенсibilизирующей дозы вызывает колебания амплитуды потенциалов, но они являются незакономерными и не находятся в какой-либо зависимости от степени чувствительности животных к повторному введению антигена. Были поставлены опыты на собаках. Животному за 2—3 ч до введения разрешающей дозы вводили электроды в ту или иную подкорковую область, а затем записывали биотоки до введения и в различные периоды после введения разрешающей дозы сыворотки.

Биотоки были записаны от среднего, промежуточного и переднего мозга. Запись биотоков от клеточных элементов варолиева моста показала, что сейчас же после введения разрешающей дозы сыворотки появляются высоковольтные острые колебания потенциалов, затем разночастотный ритм, в котором отмечаются как медленные волны с частотой 6 колебаний в секунду, так и β -волны. Затем наступает выраженная депрессия, за которой следуют нарушение дыхания и смерть животного. В контрольных опытах введение той же сыворотки не вызывало существенных изменений потенциалов варолиева моста. Запись биотоков таламической области показывает, что введение разрешающей дозы вызывает значительную депрессию потенциалов этого образования. Иногда ей предшествует увеличение амплитуды колебаний и появление медленных волн. После введения разрешающей дозы и развития тяжелого анафилактического шока происходит также резкое снижение реактивности указанного образования и вегетативные яды не вызывают изменения потенциалов в них. При слабом шоке реактивность изменяется очень мало.

Введение разрешающей дозы сыворотки также вызывает значительную депрессию биотоков аммониева рога и изменение реактивности его на введение лобелина, адреналина и пилокарпина. Указанные яды не изменяют его потенциалов, что наблюдалось до разрешающей инъекции антигена. Изменение потенциалов в аммониевом роге отмечено при изолированном воздействии антигена на рецепторы каротидного синуса, при перфузии которого отмечается увеличение потенциалов и замедление ритма их. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения потенциалов наступают в результате раздражения рефлекторных аппаратов сосудистой

системы. Изменения потенциалов в аммониевом роге не являются следствием падения артериального давления, так как они наблюдаются и после восстановления последнего.

Запись биотоков хвостатого тела в опытах В. И. Киселевой показала, что введение разрешающей дозы сенсибилизированным собакам вызывало значительную депрессию этих биотоков. Исследования биоэлектрической активности подкорковой области в различные периоды после введения антигена показали, что сенсибилизация сопровождается замедлением ритма и изменением амплитуды потенциалов таламической и гипоталамической областей. Однако эти изменения не определяют специфичность сенсибилизации.

Введение разрешающей дозы, как правило, вызывает резкое замедление и резкую депрессию биотоков таламической и гипоталамической областей. Такие же изменения наблюдаются в хвостатом теле и аммониевом роге. Таким образом, при анафилактическом шоке происходят значительные функциональные изменения в подкорковых образованиях, которые, несомненно, имеют отношение к развитию симптомов анафилаксии.

По наблюдениям О. Д. Гаске (1964), развитие анафилактического шока также сопровождается значительными изменениями электрической активности коры головного мозга, подкорковых ганглиев и образований промежуточного мозга.

Изменения электрической активности возникают с первых секунд введения чужеродной сыворотки и в дальнейшем носят фазовый характер.

Первая фаза изменений электрической активности головного мозга характеризуется десинхронизацией основного ритма, появлением частых низковольтных колебаний электрических потенциалов. Вторая фаза изменений электрической активности отличается появлением медленных колебаний биопотенциалов большой амплитуды, синхронизацией ритма и усилением взрывного компонента. В третью фазу развивается общая депрессия электрической активности.

На протяжении длительного времени после введения шоковых доз гетерогенной сыворотки ($1\frac{1}{2}$ —2 ч) отмечается смена функционального состояния корковых клеток и других образований головного мозга. Периоды угнетения основной электрической активности чередуются с периодами ее усиления.

На основании изменений электрокортикограммы и электрограмм подкорковых ганглиев и различных образований промежуточного мозга можно говорить о том, что введение разрешающей дозы гетерогенной сыворотки вызывает во всех отделах головного мозга кратковременное возбуждение, которое сменяется длительным разлитым торможением.

Наблюдавшиеся изменения электрических потенциалов являются отражением глубоких изменений функционального состояния структур головного мозга, возникающих в период развития анафилактического шока у сенсибилизированных животных.

На фоне разлитого торможения в коре головного мозга и в нижележащих отделах возникают биопотенциалы по типу первичных ответов, что свидетельствует о поступлении импульсов с периферии при внутривенном введении сенсибилизированным животным разрешающей дозы антигена.

Результаты, полученные методом электрофизиологического исследования, согласуются с данными, полученными методом условных рефлексов, и подтверждают их. Однако вопрос о том, является ли аллерген прямым возбуждающим агентом для различных отделов центральной нервной системы или изменения их функционального состояния при анафилактическом шоке являются вторичными реакциями, исследованиями В. И. Киселевой,

О. Д. Гаске и других авторов не разрешается. Все изменения, описанные этими авторами, могут быть основными результатами влияния на центральную нервную систему различных продуктов распада комплекса антиген—антигено в других, т. е. не нервных, тканях.

За последнее десятилетие особенно широко дискутируется вопрос о роли гипоталамуса в формировании аллергических реакций. Особый интерес к этой области межоточного мозга объясняется тем, что гипоталамус объединяет две важнейшие регулирующие и интегрирующие системы организма — нервную и эндокринную, элементы которых создают сложные мозаичные переплетения на сравнительно небольшой территории.

Экспериментальные работы, посвященные изучению роли гипоталамуса в аллергических реакциях, чрезвычайно противоречивы. Одни авторы (А. И. Поляк с соавт.) рассматривают гипоталамус как одно из главных звеньев в формировании повышенной чувствительности, в то время как другие (Thrasher) отрицают возможность сколько-либо существенно влиять на интенсивность аллергических реакций путем воздействия на эту область мозга. Проблема — гипоталамус и аллергические реакции немедленного типа — распадается на два самостоятельных вопроса: значение гипоталамуса в регуляции иммунологических реакций и значение гипоталамуса в развитии патофизиологической стадии аллергических реакций.

Е. А. Корнева (1963, 1967) сформулировала гипотезу о ведущей роли заднего гипоталамического ядра в регуляции иммуногенеза. Основные факты ее работ (полная ингибция образования комплементсвязывающих антигенов после одностороннего и двустороннего повреждения заднего гипоталамического ядра) не были подтверждены другими исследователями (А. И. Поляк, 1968; Filipp, 1958; Thrasher et al., 1972).

Учитывая важность проблемы, в НИИАЛ АМН СССР были проведены исследования с целью выяснения, как влияет повреждение отдельных структур гипоталамуса на интенсивность образования антигенов (А. Д. Адо, М. М. Гольдштейн, 1971—1974). Работа выполнена на кроликах массой 3,0—3,5 кг. Животным под гексеналовым наркозом при помощи стереотаксического аппарата производили электролитическое повреждение различных зон гипоталамуса симметрично с обеих сторон. Разрушение ткани мозга производили стальным электродом диаметром 0,4 мм, покрытым на всем протяжении, кроме кончика, электроизолирующим лаком. Для электролиза применяли постоянный ток величиной 1,0—1,5 мА в течение 30 с. Индифферентный электрод прикрепляли к уху животных. Через 7—9 дней после операции животных иммунизировали однократно 50 мг кристаллического яичного альбумина в 5 мл стерильного физиологического раствора внутривенно. Интенсивность образования антигенов изучали путем определения их в сыворотке крови на протяжении 30 дней после иммунизации с помощью реакции связывания комплемента на холоду. После этого животных забивали, из их мозга pripravляли гистологические препараты, по которым устанавливали локализацию очагов повреждения гипоталамуса, руководствуясь атласом Sawyer (1954).

У всех оперированных животных при гистологическом исследовании обнаружены очаги некроза овальной или округлой формы диаметром 1,0—1,5 мм в соответствующих областях гипоталамуса. По локализации повреждения были выделены следующие группы животных: 1-я группа состояла из 20 кроликов с очагом повреждения в заднем гипоталамическом поле между плоскостями Р-2 и Р-4 на глубине 13—15 мм от поверхности мозга в непосредственной близости от границ каудальной части III желудочка. Во 2-ю группу входили 20 животных с локализацией повреждения

в среднем гипоталамусе между плоскостями А-1 — Р-1 на глубине 12—14 мм от поверхности мозга в области дорсо- и вентромедиальных ядер. Третья группа состояла из 20 животных с локализацией повреждения в переднем гипоталамусе между плоскостями А-3—А-1 на 13—15 мм от поверхности мозга в области супраоптических и паравентрикулярных ядер.

Контролем служила группа из 20 ложно оперированных (трепанация черепа и повреждение коры мозга) животных.

Комплементсвязывающие антитела появлялись во всех опытных и контрольной группах на 5—7-й день после иммунизации, на 10—15-й день

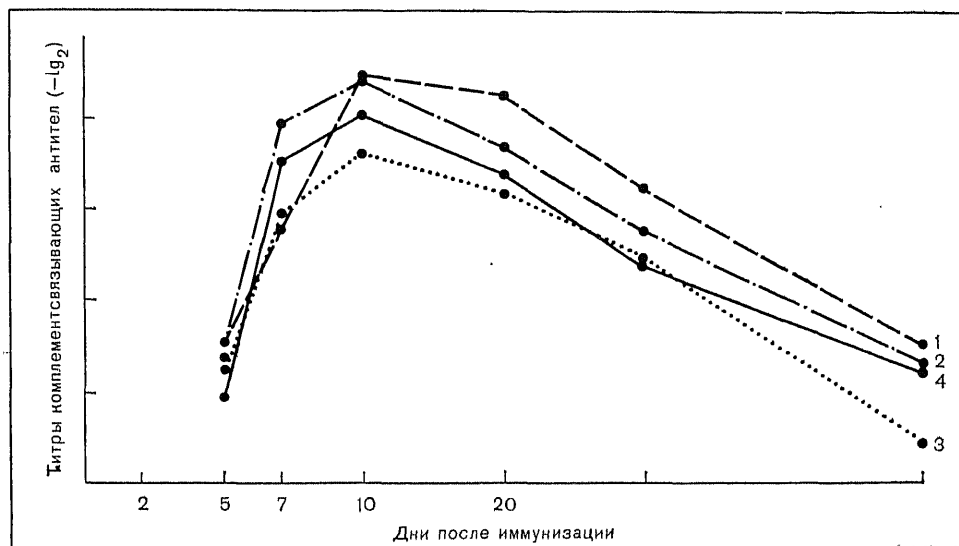


Рис. 64. Образование комплементсвязывающих антител после однократной иммунизации на фоне повреждения различных областей гипоталамуса у кроликов. 1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа; 3 — 3-я группа; 4 — контроль. Обозначение в тексте.

они достигали максимальных титров и к 30-му дню в большинстве случаев исчезали (рис. 64). Средние геометрические титры антител групп животных с поврежденным гипоталамусом отличались от контрольной на незначительную величину. Так, в группах животных с повреждениями в медиальных зонах среднего и заднего гипоталамуса титры были на 10-й день после иммунизации несколько выше соответствующего контроля — 1:20 и 1:24 при 1:15 в контроле. У группы животных с повреждениями в переднем гипоталамусе титры были незначительно ниже (1:12), чем в контроле (1:15). Статистический анализ экспериментального материала, проведенный по дисперсионному методу, показал, что эффект воздействия повреждения гипоталамуса в указанных зонах недостоверен. Следует обратить особое внимание на то, что при однократной иммунизации у 20—25% животных всех групп комплементсвязывающие антитела вообще не вырабатывались. Этим в значительной степени объясняется низкая величина средних геометрических титров антител в наших экспериментах.

В последующих работах мы также не обнаружили достоверных различий в интенсивности образования гемагглютинирующих и гомоцитотропных антител у животных с повреждениями гипоталамуса и у контрольных как при внутривенной, так и подкожной иммунизации. Таким образом, ограниченные повреждения переднего, среднего или заднего гипотала-

муса независимо от способа иммунизации и вида антигена (аналогичные результаты были получены нами и при применении в качестве антигена лошадиной сыворотки) не оказывают статистически достоверного влияния на интенсивность иммунных реакций. Гипотеза о наличии в заднем гипоталамическом ядре (ЗГЯ) центра регуляции иммуногенеза не подтвердилась в эксперименте. О вероятных методических ошибках в работах, отстаивающих эту гипотезу, мы подробно писали в специальных статьях.

Наши данные соответствуют современным представлениям о стрессии и функции гипоталамуса, так как известно, что в гипоталамусе вообще нет строго локализованных центров, ведающих какой-либо определенной функцией.

Не менее противоречивы, чем данные о влиянии гипоталамуса на иммуногенез, материалы о влиянии повреждения гипоталамуса на течение и исход анафилактического шока, т. е. патофизиологическую стадию аллергических реакций немедленного типа.

Filipp в многочисленных работах показал, что повреждение гипоталамуса в области вентро- и дорсомедиальных ядер предохраняет морских свинок от смертельного анафилактического шока. Анализ этого факта позволил автору сделать вывод о том, что причина превентивного действия заключается не только в подавлении образования антител и вследствие этого неполноценной сенсибилизации, но и в уменьшении чувствительности животных к гистамину, так как и у животных с пассивной сенсибилизацией анафилактический шок протекал на фоне разрушения гипоталамуса значительно легче. Автор пришел к заключению, что в результате повреждения гипоталамуса у животных изменяется гормональный баланс вследствие повышенной функциональной активности коры надпочечников и торможения активности щитовидной железы. В более поздней работе Filipp (1966) обнаружил также, что после вмешательства на гипоталамусе изменяется тонус вегетативной нервной системы, что выражается в повышенной возбудимости бета-рецепторных структур.

Luparello с соавт. (1964) иммунизировали крыс овалбумином однократно, через 7 дней после иммунизации разрушали передний или задний гипоталамус, затем вводили разрешающую дозу антигена и подсчитывали процент смертности животных на различные дозы антигена. Животные с повреждениями в переднем гипоталамусе были более резистентными, чем контрольные. Чувствительность к антигену у животных в контроле и с поврежденным задним гипоталамусом была примерно на одном уровне.

Е. А. Корнева и Б. И. Падегимас (1967) при одностороннем повреждении ЗГЯ у кроликов не наблюдали развития шоковой реакции у животных после четырехкратной сенсибилизации лошадиной сывороткой. Авторы объяснили этот факт подавлением образования антител.

А. И. Поляк с соавт. (1968), наоборот, наблюдали несколько более выраженную гипотензивную реакцию у кроликов после введения разрешающей дозы антигена на фоне выключения ЗГЯ.

Gestal и Oehling (1975) также не обнаружили превентивного действия предварительной коагуляции переднего, среднего или заднего отделов гипоталамуса кроликов при анафилактическом шоке.

Е. П. Фролов (1974) отметил более тяжелое течение анафилактического шока у кроликов на фоне электростимуляции медиальных отделов гипоталамуса и менее выраженную гипотензивную реакцию на введение разрешающей дозы антигена при раздражении латеральных отделов гипоталамуса.

По нашему предложению, М. М. Гольдштейн (1976) изучал влияние повреждения гипоталамуса на тяжесть анафилактического шока у кроли-

ков. Животным повреждали передний, средний или задний отдел медлального гипоталамуса по описанной выше методике. Через 10 дней после операции их сенсибилизировали овальбумином 4 раза в дозе 25 мг/кг. Через 15 дней после окончания сенсибилизации у животных определяли наличие циркулирующих антител в крови по реакции кольцепреципитации. На следующий день под легким гексаналовым наркозом кроликам вводили канюлю в общую сонную артерию и измеряли артериальное давление до и после введения разрешающей дозы антигена. У всех животных опытной и контрольной групп независимо от локализации очагов повреждения в сыворотке крови имелись антитела в высоких титрах. Таким образом, повреждение гипоталамуса не оказывало существенного воздействия на интенсивность образования антител и при многократной иммунизации. Разрешающая доза антигена (30 мг/кг) была подобрана таким образом, что ее введение не вызывало гибели контрольных животных от анафилактического шока. Введение разрешающей дозы антигена вызывало у большинства животных контрольной группы кратковременный подъем артериального давления, а затем резкую гипотензивную реакцию. Средний фоновый уровень артериального давления в контроле был 116 ± 4 мм рт. ст. Непосредственно после введения разрешающей дозы антигена оно повышалось до 124 ± 12 мм рт. ст., а через 4 мин опускалось до минимальных значений (70 ± 10 мм рт. ст.). Через 5—6 мин после введения антигена начинался компенсаторный подъем артериального давления и к концу наблюдения, через 30 мин, оно составило 95 ± 6 мм рт. ст. Особый интерес представляло изучение гистологических препаратов легких, так как при анафилактическом шоке у кроликов резко выражен спазм артерий малого круга кровообращения.

У контрольных животных в легких, взятых после анафилактического шока, отмечались сравнительно небольшие изменения, выражавшиеся в некотором утолщении альвеолярных перегородок и заполнении отдельных альвеол серозным содержимым. У животных опытной группы независимо от локализации очагов повреждения в гипоталамусе анафилактический шок протекал более тяжело. Гипотензивная реакция была более выраженной. Минимальные значения артериального давления были на уровне 40—50 мм рт. ст. Компенсаторный подъем артериального давления начинался позднее и был менее значительным. К концу опытов оно было на уровне 55—65 мм рт. ст. Примерно 25% животных этой группы погибло от анафилактического шока. Значительно сильнее были выражены и морфологические изменения в легких. Наряду с заполнением большого числа альвеол серозным содержимым отмечался диapedез эритроцитов как в полость альвеол, так и в набухшие межальвеолярные перегородки, что свидетельствует о более значительных, чем в контроле, гемодинамических расстройствах в малом круге кровообращения.

Таким образом, удалось показать, что нарушение структурной целостности гипоталамуса, совместимое с жизнеспособностью организма, не оказывает определяющего воздействия на интенсивность иммуногенеза, специфическая регуляция которого осуществляется за счет взаимодействия и взаимовлияния антигена, макрофагов, Т- и В-зависимых лимфоцитов и образующихся антител различных классов. Поэтому лишены всякой перспективы попытки использовать гипоталамус как мишень для физиологических и фармакологических воздействий с целью направленного подавления иммуногенеза для профилактики аллергических реакций. С другой стороны, во время патологической стадии аллергических реакций, когда развиваются разнообразные патологические изменения неспецифического характера, роль гипоталамуса чрезвычайно велика, так как через

него проходят многочисленные рефлекторные пути, принимающие участие в компенсации нарушенных функций.

В нашей лаборатории было предпринято изучение рефлекторной деятельности спинного мозга сенсibilизированных животных. Г. А. Ерзина (1964) исследовала перекрестные рефлексы на растяжение.

Работа проведена на спинальных кошках и кроликах. Спинной мозг перерезали на уровне X—XII грудных позвонков под эфирным наркозом. Опыты ставили через 4 ч и на следующие сутки. Конечность, согнутую в тазобедренном и коленном суставах, фиксировали при помощи спиц в вер-

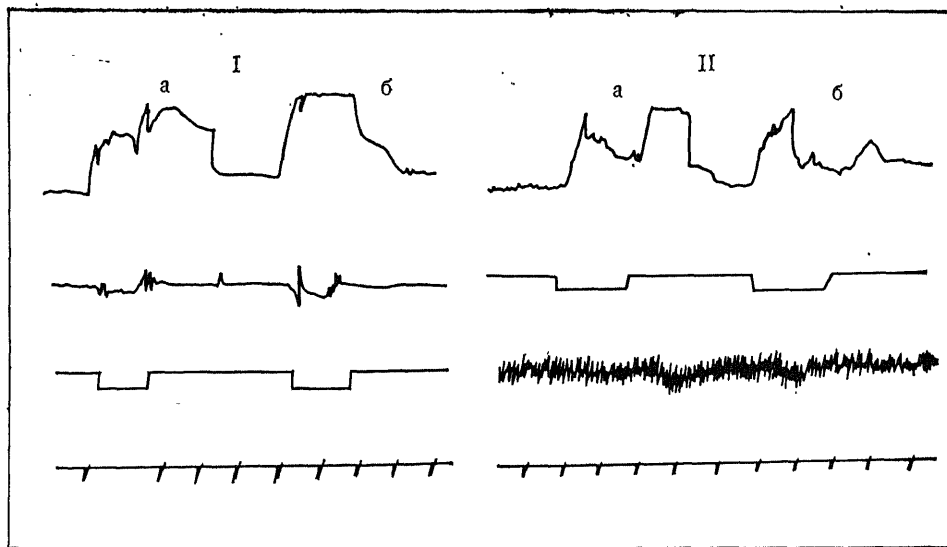


Рис. 65. Рефлексы на растяжение мышцы у сенсibilизированного кролика.

I — до введения; II — после внутримышечного введения специфической сыворотки. Обозначение кривых: реакция передней большеберцовой мышцы, реакция камбаловидной мышцы на сгибание (а) и разгибание (б) голеностопного сустава. Отметка времени 5 с (на правой кривой запись сокращений камбаловидной мышцы под отметкой раздражения).

тикальной стойке. Спинномозговые рефлексы вызывали пассивным сгибанием и разгибанием голеностопного сустава, записывали ответную реакцию передней большеберцовой мышцы контралатеральной конечности.

Амплитуда рефлекторно сокращающейся мышцы заметно варьировала в разных опытах как у 12 контрольных, так и у 11 сенсibilизированных животных, вследствие чего не могла служить критерием для оценки рефлекторной деятельности спинного мозга. Однако в характере и продолжительности рефлекторного ответа у этих групп животных была обнаружена определенная разница.

У 8 нормальных животных рефлекторная реакция заканчивалась сразу после прекращения растяжения контралатеральных экстензоров. В 4 остальных опытах рефлекс обрывался на фоне адекватного раздражения проприоцепторов.

У сенсibilизированных животных реакция по первому типу протекала в 4 опытах, по второму типу — только в одном. В остальных случаях обнаруживалось следовое последствие, которое, как известно, зависит от продолжающихся разрядов в рефлекторных центрах. Оно проявлялось в том, что контралатеральный экстензорный рефлекс наблюдался еще не-

которое время после того, как прекращалось растяжение мышцы, вызывавшее этот рефлексорный акт (рис. 65, I).

После регистрации рефлексорных ответов мы вводили лошадиную сыворотку в соответствующие мышцы голени. В контрольных опытах сохранялся прежний характер полисиннаптических рефлексов. Следовательно, введение сыворотки сенсибилизированным животным не изменяло рефлексорной реакции спинного мозга.

Внутримышечная инъекция специфической сыворотки сенсибилизированным кроликам и кошкам сопровождалась некоторыми изменениями рефлексорной деятельности. В отдельных случаях было отмечено первоначальное усиление рефлексов на растяжение с последующим их угнетением. В большинстве опытов обнаруживалось торможение рефлексорных реакций по сравнению с исходными кривыми: рефлексорно сократившаяся мышца начинала постепенно расслабляться, несмотря на то что раздражение проприоцепторов контралатеральных мышц все еще продолжалось, т. е. обнаруживалась пессимальная реакция. Вслед за прекращением сгибания голестопного сустава расслабляющаяся мышца вновь сокращалась (рис. 65, II). Возможно, что после разрешающей инъекции сыворотки в клетках спинного мозга в ответ на проприоцептивные импульсы паряду с возбуждением развивался процесс торможения. После устранения притока проприоцептивных импульсов торможение снималось и возникал эффект сокращения мышцы.

Попутно по ходу опытов было замечено, что внутримышечное введение специфического антигена сопровождалось в ряде случаев появлением слабых фибриллярных сокращений мышц, которые не имели характера ни контрактуры, ни тетануса.

Эти данные побудили нас (А. Д. Адо, Г. А. Ерзина, Г. В. Порядин, 1966) провести специальное исследование для выяснения причины появления спонтанных сокращений скелетных мышц в ответ на разрешающую инъекцию антигена.

Для выявления более тонких отклонений функционального состояния мышцы мы регистрировали суммарные потенциалы икроножной мышцы, пользуясь электромиографом типа ЭМГ-4-01 с полосой пропускания 10—3000 Гц.

В начале каждого опыта записывали исходную электромиограмму обеих икроножных мышц. В большинстве опытов отсутствовала спонтанная электрическая активность покоящихся мышц, в некоторых случаях регистрировались потенциалы действия с частотой 1—3 импульса в секунду. Введение в икроножную мышцу 0,2 мл лошадиной сыворотки не сопровождалось какими-либо заметными изменениями электрической активности мышц сенсибилизированных животных.

У сенсибилизированных животных после введения сыворотки в икроножную мышцу через 3—5 мин регистрировали вспышку импульсов как в данной, так и в противоположной мышце (рис. 66). Иногда импульсация появлялась раньше в мышце противоположной стороны, а затем в той мышце, куда вводили антиген. Импульсация в мышцах сохранялась в течение 2—3 с и вновь появлялась через 2½—3 мин. Спонтанные разряды импульсов можно было проследить на протяжении 15—25 мин после инъекции сыворотки. Амплитуда токов действия и их частота варьировали в разных экспериментах. Для того чтобы разрешить вопрос, возникает ли возбуждение мышцы рефлексорно вследствие первичного действия антигена на мышечные рецепторы или же появление потенциалов в мышце связано с непосредственным воздействием антигена на мышечную ткань, мы в ходе эксперимента производили перерезку седалищного нерва.

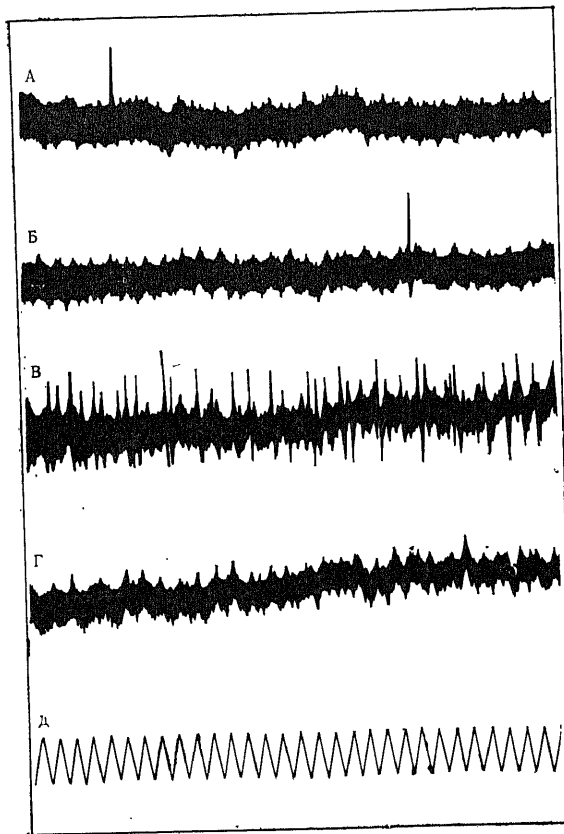


Рис. 66. Электромиограмма икроножной мышцы сенсibilизированной крысы.

А — исходная электромиограмма; Б — после внутримышечной инъекции 0,2 мл физиологического раствора; В — после внутримышечной инъекции 0,2 мл лошадиной сыворотки; Г — после перерезки седалищного нерва; Д — отметка времени 0,04 с.

Если введенный антиген способствовал появлению спонтанных разрядов в скелетной мышце вследствие воздействия на мышечную ткань, то после денервации мышцы импульсы в ней должны были сохраниться.

В наших экспериментах мы не наблюдали такого явления. Во всех опытах перерезка седалищного нерва прекращала импульсацию в мышце, вызванную введением в нее антигена (см. рис. 66). При этом импульсы в противоположной мышце сохранялись. Если сыворотку вводили в мышцу вслед за перерезкой нерва, то импульсация в этой мышце не возникала, она появлялась только в противоположной мышце.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что регистрируемые в икроножных мышцах вспышки импульсов не связаны с действием антигена на мышечную ткань, т. е. не обусловлены аллергической реакцией скелетной мышцы.

Опыты с перерезкой нерва исключают также предположение о рефлекторном возбуждении мышцы через воздействие сыворотки на мышечные рецепторы, так как перерезка нерва на стороне введения антигена не снимала импульсацию в противоположной мышце, хотя рефлекторный путь прерывался.

Можно полагать, что появление спонтанных импульсов в мышце обусловлено первоначальным возбуждением спинного мозга вследствие воздействия на него антигена.

Для выяснения этого обстоятельства была поставлена вторая серия экспериментов с аппликацией сыворотки на спинной мозг сенсibilизированным морским свинкам. Опыты ставили через 4—5 ч или на следующие

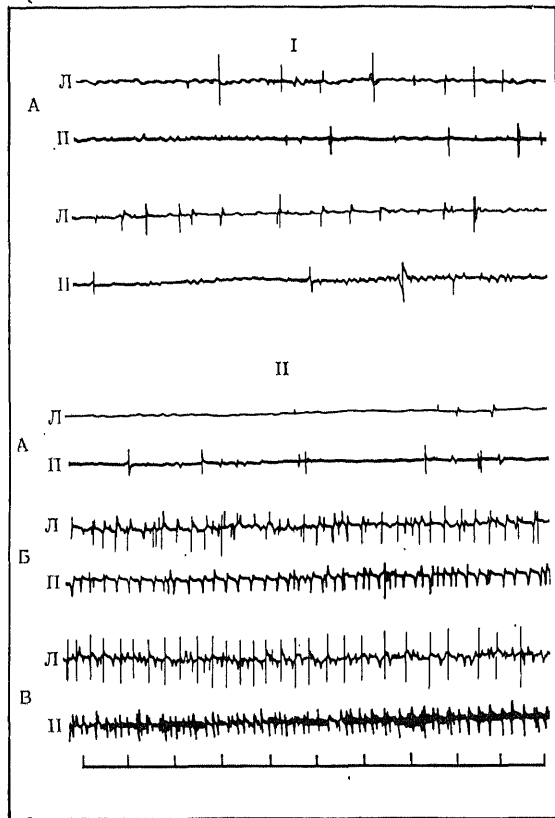


Рис. 67. Электромиограммы межреберных мышц контрольной (I) и сенсибилизированной (II) морской свинки через сутки после перерезки спинного мозга.

А — исходная электромиограмма; Б — электромиограмма через 3 мин после аппликации на спинной мозг лошадиной сыворотки в разведении 1:30; В — то же через 15 мин. Отметка времени 0,1 с.

сутки после перерезки спинного мозга на уровне II—III грудных позвонков. В опытах на контрольных животных подобрали такую концентрацию сыворотки (1:30), которая при аппликации на спинной мозг не вызывала никаких изменений в исходной электромиограмме мышц, т. е. она оказывалась индифферентной для спинного мозга (рис. 67, I). Лошадиную сыворотку разводили в физиологическом растворе рН 7,4—7,6 (близко к рН спинномозговой жидкости).

В группе сенсибилизированных животных аппликация на спинной мозг индифферентных доз сыворотки (0,5 мл в разведении 1:30 или 1:50) способствовала значительному усилению электрической активности исследуемых мышц или сопровождалась появлением ранее отсутствовавшей импульсации (рис. 67, IIВ), причем импульсы появлялись намного раньше (через 40—80 с), чем при внутримышечном введении антигена. Спонтанные разряды импульсов держались 2—3 с и повторялись несколько раз в течение 20—30 мин.

Перерезка седалищного нерва, несущего двигательные волокна к икроножной мышце, прекращала вспышку импульсов в этой мышце, в то время как импульсы в противоположной мышце продолжали появляться, по-видимому, потому, что сохранялась связь мышцы со спинным мозгом. Стоило прервать эту связь перерезкой нерва, как импульсы в мышце исчезали.

Проведенные нами эксперименты показали, что появляющиеся в скелетных мышцах потенциалы действия после разрешающей инъекции антигена не являются следствием аллергической реакции скелетной мыш-

цы, а связаны с воздействием антигена на спинной мозг сенсibilизированных животных. Изменение функционального состояния спинного мозга под влиянием антигена сопровождается спонтанными вспышками импульсов в скелетных мышцах.

Большое значение имеют также данные об аллергической альтерации отдельных элементов нерва. Iamanouchi (1909) и Kling (1912) исследовали возбудимость двигательных волокон смешанных нервов кроликов. Iamanouchi определял возбудимость седалищного нерва (эффе́ктор) *m. gastrocnemius* к фарадическому току, прикладывая неполяризующиеся электроды непосредственно к его обнаженному стволу. В период от 6 до 24 дней после сенсibilизации кролика бычьей или лошадиной сывороткой автор смачивал седалищный нерв антигеном. На 20—24-й день после сенсibilизации он обнаруживал в этих условиях опыта уменьшение возбудимости нерва к фарадическому току. Kling определял возбудимость необнаженного срединного нерва кролика к постоянному току и пользовался накожными электродами (эффе́кторы — мышцы предплечья). Кроликов сенсibilизировали коровьим молоком внутривенно. Через 30 дней после сенсibilизации автор наблюдал увеличение возбудимости нерва по сравнению с нормой. После повторного (разрешающего) введения молока в кровь возбудимость нервов несколько падала. Приблизительно аналогичные изменения возбудимости стволов моторных нервов при аллергической альтерации описывали Maurbais (1934) и А. И. Гореславская (1941).

Stoland, Sherwood и Woodbury (1931) исследовали возбудимость блуждающих нервов у собаки на высоте сенсibilизации (3 нед) и после апафилacticкого шока и выражали ее через величины хронаксии и реазасы по Лапику. У 12 сенсibilизированных собак они наблюдали укорочение, у 11 — удлинение хронаксии и падение возбудимости блуждающих нервов от раздражения фарадическим током.

Детальное исследование аллергических реакций двигательного нерва провел в нашей лаборатории И. М. Рахматуллин. Он показал, что антиген при воздействии на малоберцовый нерв несенсibilизированных животных (морских свинок) не вызывает определенных изменений в функции нерва. Нанесение же антигена на нерв сенсibilизированных животных вызывает резкие изменения в деятельности нерва: уменьшается высота сокращения передней большеберцовой мышцы в ответ на раздражение периферического конца перерезанного нерва; в ряде случаев сразу после действия антигена на нерв реакция мышцы отсутствует и появляется лишь спустя несколько минут. Если при этом раздражали нерв ниже места нанесения антигена, возникало сокращение мышцы; следовательно, участок нарушения функции нерва ограничен местом нанесения антигена.

При более детальном изучении аллергических реакций нервно-мышечной системы оказалось, что они существенно зависят от субординационных влияний центральной нервной системы. Так, уже на 4-й день сенсibilизации можно было наблюдать укорочение моторной хронаксии. При введении разрешающей дозы антигена наблюдалось удлинение хронаксии, которое было более выражено на стороне перерезки нерва (седалищный нерв), чем на стороне с сохраненной иннервацией.

Электровозбудимость седалищного нерва сенсibilизированных морских свинок изучала Г. А. Ерзина (1966), регистрируя потенциалы икроножной мышцы в ответ на раздражение нерва прямоугольными импульсами от стимулятора СИФ-4. После воздействия на нерв специфической сыворотки порог непрямого раздражения мышцы увеличивался в 2—3 раза. Сила раздражения, вызывающая появление максимального суммарного потенциала, значительно возрастала. Однако при аппликации сыворотки

на нерв и орошении нерва сывороткой не исключалось воздействие ее на область перво-мышечного соединения, а также на мышцу, что могло вызвать изменение реакции мышцы при измененном функциональном состоянии нерва.

Чтобы проверить подобное предположение и непосредственно изучить возбудимость двигательного нерва при анафилаксии, были поставлены специальные опыты на 19 контрольных и 52 сенсibilизированных животных.

Для сенсibilизации использовали нормальную лошадиную сыворотку, в некоторых случаях бычий сывороточный альбумин. Морским свинкам антиген вводили подкожно двукратно или троекратно через день. Для сенсibilизации крыс применяли троекратное внутримышечное введение антигена с полным адьювантом Фрейнда. Опыты ставили через 18—30 дней после последней сенсibilизирующей инъекции.

Опыты на контрольных животных показали, что электровозбудимость седалищного нерва после воздействия на него лошадиной, бычьей сыворотки или яичного белка заметно возрастала, о чем можно было судить по снижению величины порогового и максимального раздражения в вольтах. Данные статистически достоверны (табл. 87).

Таблица 87

Изменения пороговой и максимальной силы раздражения нерва после воздействия на него сыворотки

		Несенсibilизированные		Сенсibilизированные	
		крысы (10)	морские свинки (9)	крысы (15)	морские свинки (37)
Средняя величина пороговой силы раздражения нерва, В Среднее значение разницы ($M \pm m$)	До контакта с сывороткой	0,234	0,30	0,12	0,29
	После контакта с сывороткой	0,158	0,22	0,17	0,48
		$0,076 \pm 0,027$ $p < 0,02$	$0,08 \pm 0,031$ $p < 0,02$	$0,05 \pm 0,016$ $p < 0,01$	$0,19 \pm 0,019$ $p < 0,001$
Средняя величина максимальной силы раздражения нерва, В Среднее значение разницы ($M \pm m$)	До контакта с сывороткой	0,59	1,31	0,54	1,6
	После контакта с сывороткой	0,40	0,93	0,84	3,1
		$0,19 \pm 0,059$ $p < 0,02$	$0,38 \pm 0,096$ $p < 0,01$	$0,30 \pm 0,09$ $p < 0,01$	$1,5 \pm 0,169$ $p < 0,001$

В ряде экспериментов на сенсibilизированных животных изучали влияние на нерв неспецифической сыворотки, например бычьего сывороточного альбумина, при сенсibilизации лошадиной сывороткой. При этом возбудимость нерва так же, как и в контрольных опытах, оказывалась некоторое время повышенной. После отмывания нерва раствором Рингера испытывали действие на нерв специфической сыворотки. При контакте нерва со специфической сывороткой возбудимость его, как правило, падала, на что указывало увеличение пороговой и максимальной силы раздражения нерва.

Возбудимость нерва после контакта его с антигеном проверяли в различных опытах через разные промежутки времени (от 15 до 60 мин).

В течение всего времени наблюдения возбудимость нерва оставалась пониженной. Амплитуда максимального потенциала в большинстве опытов не изменялась. В ряде экспериментов после повторных контактов нерва с антигеном амплитуда максимального ответа уменьшалась по сравнению с исходной величиной (рис. 68, 69). По-видимому, первоначальное снижение возбудимости нерва сопровождалось в дальнейшем блокированием низкороговых нервных волокон, а следовательно, и более глубоким нарушением возбудимости нервного ствола в целом.

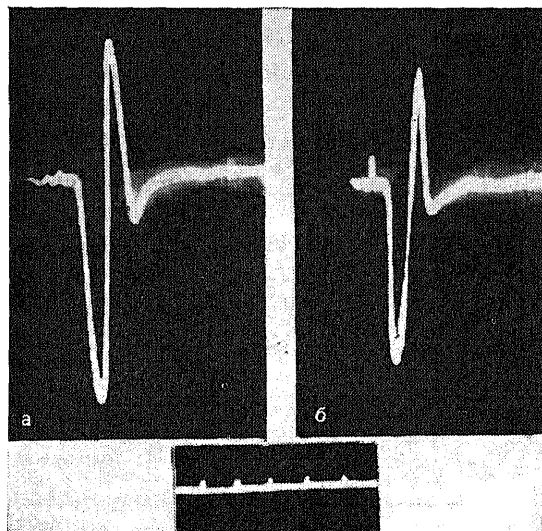


Рис. 68. Максимальный потенциал крошечной мышцы сенсibilизированной морской свинки в ответ на раздражение седалищного нерва до (а) и после (б) аппликации на нерв специфического антигена. Максимальная сила раздражения нерва слева 0,21 В и справа — 0,6 В. Отметка времени 5 с.

Результаты приведенных опытов на сенсibilизированных животных с регистрацией потенциала действия седалищного нерва свидетельствуют о том, что специфическая сыворотка оказывает непосредственное действие на нервные проводники, снижая их возбудимость. В ранее опубликованных работах вывод о падении возбудимости нерва при анафилаксии делался на основании косвенных данных — изменения непрямой возбудимости мышцы.

Еще Lumiere (1924) предположил, что продукты соединения антигена с антителом в крови животного при анафилактическом шоке раздражают нервные окончания эндотелия кровеносных сосудов. В результате наступает расширение капиллярных и прекапиллярных сосудов и изменение кровообращения при анафилактическом шоке.

Мысль об участии в патогенезе анафилактического шока нервных окончаний высказали также Arnoldy и Leschke (1934). Они наблюдали сосудорасширяющее действие антигена на препарате Ловена сенсibilизированной лягушки и высказали предположение, что местом воздействия антигена в тканях лягушки являются нервные окончания парасимпатической природы. Опыт Arnoldy и Leschke не был подтвержден, и их высказыванию не придали значения.

Lissak и Hodes (1938) наблюдали у сенсibilизированных собак при введении раствора гидрохлорида холина (0,2 мл/кг) в концентрации от 1:100 до 1:30 000 большую степень падения артериального давления и сокращения мускулатуры бронхов и селезенки, чем у нормальных собак. Авторы высказали взгляд, что изменение реактивности сенсibilизированных собак по отношению к холину объясняется увеличением чувствитель-

ности к этому яду окончаний автономной нервной системы. Более определенно возможность сенсибилизации чувствительных нервных окончаний к чужеродному белку была показана А. Д. Адо и М. А. Ерзиным (1938) на хеморецепторах каротидного синуса. Опыты производили на собаках на 17—23-й день после сенсибилизации лошадиной сывороткой. Каротидный синус изолировали по способу Моисеева или перфузировали через затылочную артерию, питающую *glomus caroticus*. Введение антигена в изолированный от кровообращения синус вызывало выраженные

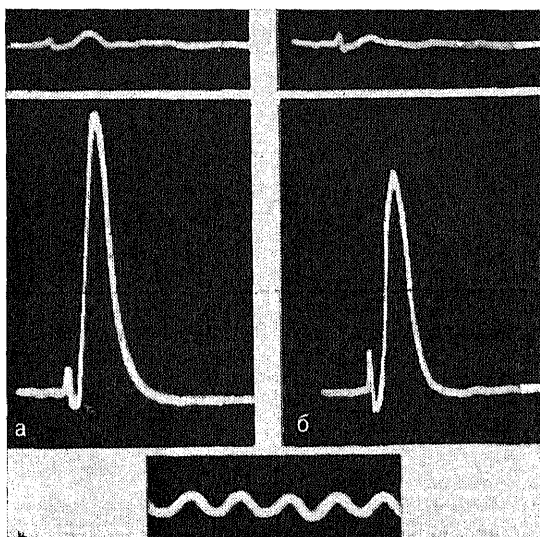


Рис. 69. Влияние специфического антигена (лошадиной сыворотки) на возбудимость седативного нерва сенсибилизированной морской свинки.

Потенциалы седативного нерва до аппликации на нерв сыворотки (а) и после аппликации сыворотки (б). Пороговая сила раздражения нерва слева 0,09 В, справа — 0,16 В; максимальная сила раздражения нерва слева 0,8 В, справа — 2 В. Отметка времени 2 с.

сосудодвигательный и дыхательный рефлекс (учащение и углубление дыхательных движений) (рис. 70). Денервация синуса полностью прекращала появление этих рефлексов на воздействие антигена на его рецепторный аппарат. Чувствительность рецепторов сенсибилизированного каротидного синуса к механическому и к некоторым химическим раздражениям (никотин, пептон и др.) после воздействия антигена резко угнетается. Восстановление чувствительности каротидного синуса наступает через 30—90 мин после анафилактической реакции (Л. М. Ишимова, 1948).

Опыты А. Д. Адо и М. А. Ерзина были подтверждены А. М. Черниковым (1940), А. Н. Гордиенко (1941), Л. М. Ишимовой (1947) и др.

Для выяснения вопроса о сроках и формах участия хеморецепторов в патогенезе анафилактического шока у собак и кроликов мы изучали течение шока на фоне выключения импульсов, возникающих от раздражения хеморецепторов во время их анафилактической реакции. Выключение (частичное) хеморецепторов производили путем перерезки депрессоров и синус-нервов или шейных вагосимпатических стволов. Последние несут афферентные волокна от большого количества рецепторных приборов внутренних органов животного (К. М. Быков, 1947).

Собак сенсибилизировали подкожно (0,2 мл/кг) и испытывали на повторное введение антигена через различные промежутки времени после сенсибилизации. Установлено, что влияние перерезки синус-нервов или вагосимпатиков на развитие анафилактического шока зависит от сроков сенсибилизации животного (табл. 88). При сроках сенсибилизации 7—9 дней перерезка вагосимпатиков до разрешающей инъекции антигена или через минуту после нее значительно ослабляет или совсем снимает

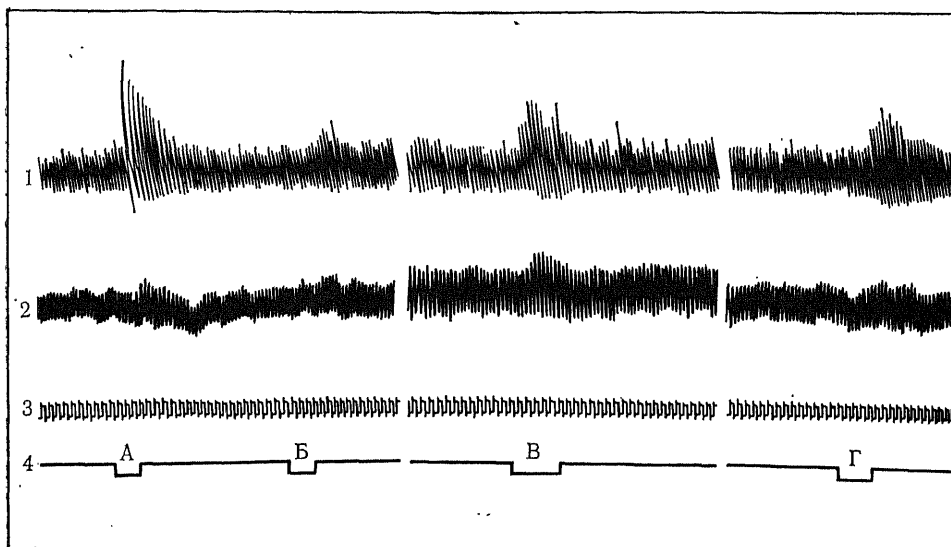


Рис. 70. Воздействие специфического антигена на хеморецепторы изолированного каротидного синуса сенсibilизированной собаки.

1 — дыхательные движения; 2 — артериальное давление в бедренной артерии; 3 — отметка времени — 2 с; 4 — отметка введения в каротидный синус: 100 мг ацетилхолина (А), 10 мг ацетилхолина (Б), 1 мл лошадиной сыворотки (В), 100 мг ацетилхолина (Г).

Таблица 88

Влияние перерезки блуждающих нервов на развитие анафилактического шока у собак

№ опыта	Пол и масса собаки (в кг)	Длительность сенсibilизации (в днях)	Перерезка блуждающих нервов на шее	Реакция на введение разрешающей дозы антигена
1	Самец, 6	8	Через 4 мин 30 с после введения антигена	Артериальное давление упало на 20 мм рт. ст., после перерезки нервов возросло на 8 мм рт. ст. Учащение сердцебиения, замедление дыхательных движений. Шока не было
2	Самка, 12	9	Через 1 мин после введения антигена	После введения антигена падение артериального давления. После перерезки нервов давление продолжает падать, потом поднимается выше нормального уровня
3	Самец, 8	11	За 2 мин до введения разрешающей дозы антигена	Артериальное давление и дыхание остались без изменений
4	Самец, 8	13	Через 1 мин после введения антигена	Резкий шок
5	Самка, 7	18	За 2 мин до введения антигена	То же
6	Самец, 8	18	То же	Резкий шок с падением артериального давления
7	Самец, 11	19	То же	То же
8	Самец, 8	19	» »	Шок с падением артериального давления и учащение дыхания

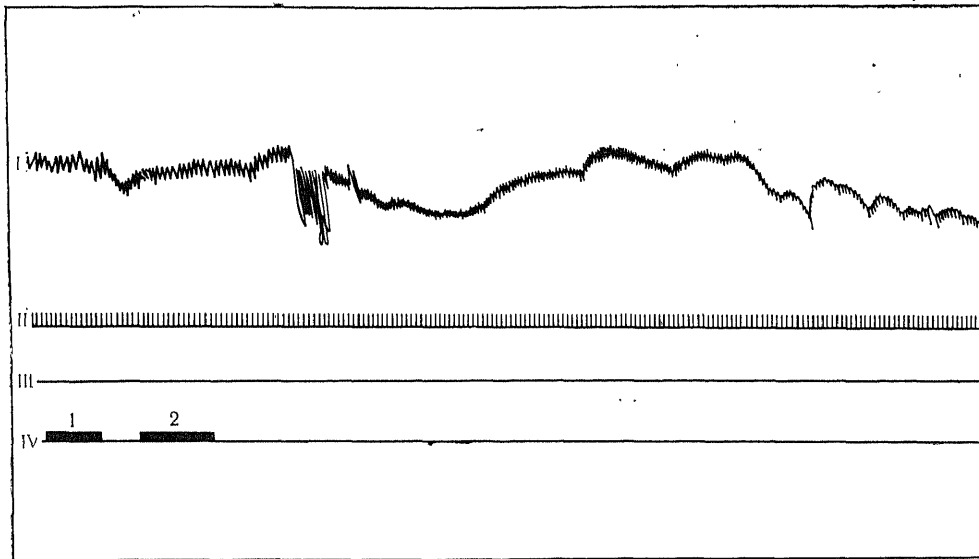


Рис. 71. Изменение кровообращения у кролика, сенсибилизированного лошадиной сывороткой, после разрешающего введения антигена (депрессорные нервы и синус-первы перерезаны за 5 мин до введения антигена). I — артериальное давление в сонной артерии; II — отметка времени 1 с; III — абсцисса; 4 — отметка введения внутривенно. 2 мл лошадиной сыворотки (1) и 3 мл лошадиной сыворотки (2).

анафилактический шок; при этом отсутствуют не только расстройства кровообращения, но и другие проявления шока (общее возбуждение, мочеиспускание). При сроках сенсибилизации 14—19 дней анафилактический шок развивается, несмотря на перерезку вагосимпатиков, произведенную как до, так и после разрешающего введения антигена. Менее резкое влияние оказывает на развитие анафилактического шока собаки перерезка синус-первов.

По данным Г. К. Васильевой (1961), течение анафилактического шока у собак ослабляется в условиях холодной блокады блуждающих первов.

Влияние синус-первов и депрессоров аорты на развитие анафилактического шока в зависимости от числа сенсибилизирующих инъекций по Артюсу (1 мл антигена подкожно с шестидневными промежутками между введениями) мы изучали у кроликов. Было найдено, что перерезка этих нервов на ранних сроках сенсибилизации (1—2 инъекции) как до, так и во время анафилактического шока значительно ослабляет развитие гемодинамических и других его признаков (рис. 71, 72). При многократной сенсибилизации перерезка этих нервов сказывается лишь в некоторой задержке падения артериального давления. Возникает временная уставка артериального давления на постоянном уровне. Перерезка вагуса в условиях примененных нами сроков сенсибилизации ослабляет реактивность животного, а в некоторых случаях вызывает полную его десенсибилизацию.

Из приведенных опытов следует, что на ранних сроках сенсибилизации картина анафилактического шока в значительной степени обязана реакциям с рецепторов рефлексогенных сосудистых зон (и других висцерорецепторов).

Исключение значительного числа этих рецепторов из их связи с центральной нервной системой мешает развитию анафилактического шока. На более поздних сроках сенсибилизации перерезка вагосимпатикуса или синус-нерва не в состоянии оказать этого действия. В эти сроки сенсибилизации в патогенез анафилактического шока вовлекаются другие, более мощные механизмы, обеспечивающие его развитие, несмотря на выключение рефлексов с чувствительных сосудистых зон и других висцерорецепторов. Для собаки и кролика одним из таких механизмов является соб-

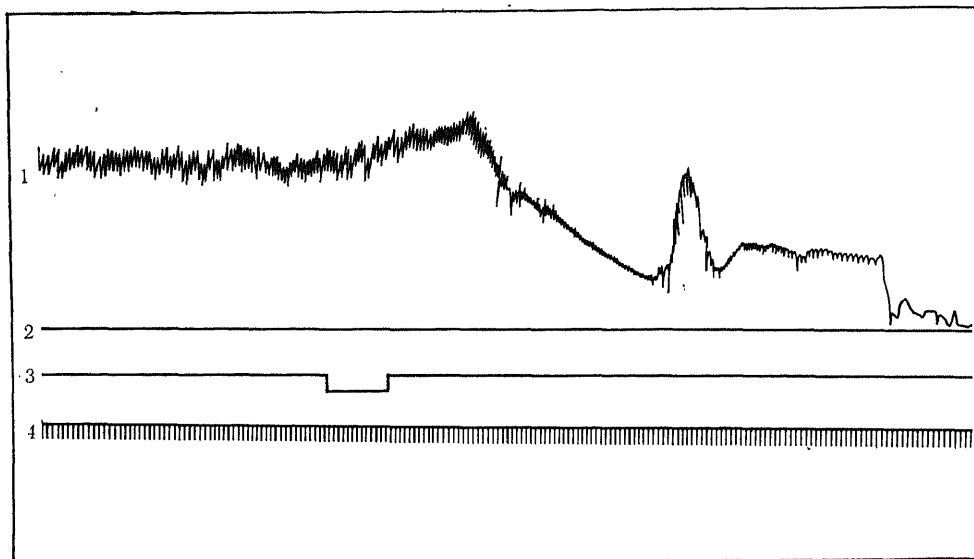


Рис. 72. Изменение кровообращения у кролика, сенсибилизированного лошадиной сывороткой, после разрешающего введения антигена (без перерезки нервов). 1 — артериальное давление в бедренной артерии; 2 — абсцесса; 3 — отметка введения внутривенно 2 мл лошадиной сыворотки; 4 — отметка времени 3 с.

ственная анафилактическая реакция органов с гладкой мускулатурой. В поздние сроки сенсибилизации гладкомышечные структуры печеночных вен собаки или сосудов легких кролика способны развивать самостоятельные анафилактические реакции, и анафилактический шок не снимается при выключении рефлексогенных зон сосудов и внутренних органов.

Электрофизиологических исследований раздражающего действия антигенов на рецепторы немного (Е. А. Громова, 1950; В. И. Киселева, Б. А. Сааков и др., 1957; Т. А. Алексеева, 1961; А. Н. Гордиенко и др.). Они проводились в основном при неизменной иммунологической реактивности животных на крупных нервных стволах без расщепления их на отдельные более мелкие пучки волокон. Получились сложные, весьма запутанной конфигурации электрограммы биотоков исследуемых нервов, не позволяющие улавливать различия в характере импульсации, вызываемой каждым отдельным антигеном. Кроме того, при этом возможно вмешательство биотоков постороннего происхождения, например типа ЭКГ, еще больше запутывающих анализируемый материал.

Л. М. Ишимова (1958) производила запись биотоков не с целого синус-нерва, а с отщепленной от него веточки, содержащей небольшое число волокон исследуемого нерва.

Опыты ставили на кроликах и кошках. Область каротидного синуса изолировали от кровообращения и перфузировали оксигенированным раствором Тироде. В ряде опытов изолированный каротидный синус с синус-нервом полностью удаляли из организма животного и перфузировали *in vitro* (в парафиновой ванночке с применением периферического сопротивления по Старлингу). Перфузию проводили при сопротивлении 30—40 мм рт. ст. для исключения влияния раздражения барорецепторов. Исследуемые волокна синус-нерва отщепляли от веточки, проходящей между внутренней сонной и затылочной артериями. Биотоки отводили униполярно, индифферентный электрод накладывали на стенку общей сонной артерии. Запись биотоков проводили на осциллографе МПО-2 с использованием усиленной установки от энцефалографа. Животных сенсibilизировали лошадиной или бычьей сывороткой по 0,5 мл 3 раза через день подкожно. Опыты ставили через 15—17 дней после последней сенсibilизирующей инъекции. Кроме специфических антигенов испытывали химические раздражители — дифтерийный токсин и полные антигены дизентерии Флекснера (0,5 мл) или брюшнотифозной палочки (0,5 мл). Все исследуемые вещества вводили в ток перфузии каротидного синуса в объеме 0,5 мл в соответствующих разведениях. Перфузия проходила со скоростью 40—50 капель в минуту.

Поставлено 14 опытов на несенсibilизированных животных (6 кошек и 8 кроликов) и 23 опыта на животных с измененной иммунологической реактивностью (5 кошек и 10 кроликов были сенсibilизированы лошадиной сывороткой, 3 кошки и 5 кроликов — бычьей).

У несенсibilизированных животных сывороточные антигены почти не оказывают влияния на хеморецепторы каротидного узла. Они существенно не меняют также возбудимости хеморецепторов узла к ацетилхолину или к никотину или слегка увеличивают возбудимость хеморецепторов к этим раздражителям.

Эти данные полностью подтверждают факты, полученные нами ранее при изучении влияния сывороточных антигенов на рефлексы с каротидного синуса на кровообращение и дыхание.

Полные антигены брюшного тифа, дизентерии Флекснера и дифтерийный токсин являются несколько более сильными раздражителями хеморецепторов. Разрешающее действие последнего, например, завершается токсическим эффектом, хорошо заметным при изучении чувствительности барорецепторов синуса к изменению давления перфузирующей жидкости. Следует подчеркнуть, что все различия в раздражающем эффекте исследованных нами сывороточных и бактериальных антигенов не выходили за рамки различий в частоте возникающих импульсов в исследуемом чувствительном нерве. Введенные в ток перфузии каротидного узла ацетилхолин, никотин, обуславливая более сильное возбуждение хеморецепторов, вызывали одновременно и более частую импульсацию с синус-нерва. Антигены как неизмеримо более слабые макромолекулярные раздражители вызывали более редкую импульсацию, не превышающую 1—2 импульсов в 0,1 с (рис. 73). Никаких качественных различий в характере импульсации, специфических сочетаний или «ансамблей» импульсов для того или иного из исследованных антигенов в условиях применяемой нами методики опытов уловить не удалось. Особенность воздействия того или иного антигена как раздражителя для хеморецепторов каротидного узла заключается, по-видимому, не в каком-то особом специфическом сочетании вызываемых данным антигеном импульсов в синус-нерве, а в появлении или отсутствии возбуждения в рецепторном аппарате каротидного синуса под влиянием того или иного антигена и степени интенсивности его воз-

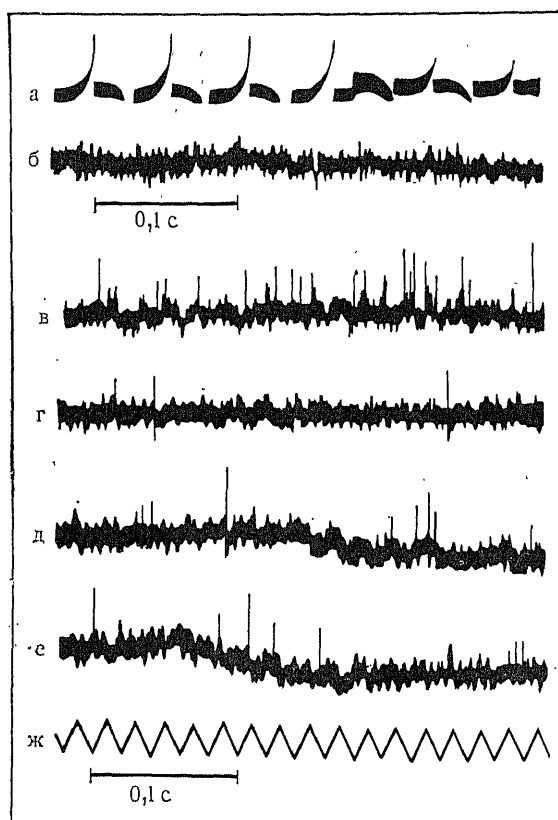


Рис. 73. Электрограмма синус-нерва несенсибилизированной кошки.

а — калибровка 50 и 20 мкВ; б — фон введения в ток перфузии синуса; в — 0,5 мкг никотина; г — 0,5 мл бычьей сыворотки; д — 0,5 мл дифтерийного токсина; е — 0,5 мг брюшнотифозного антигена; ж — отметка времени 0,02 с.

буждающего эффекта. Разные антигены являются раздражителями для рецепторов каротидного узла в различной степени, что может выражаться в различной частоте импульсации в аксонах синус-нерва.

При изучении действия всех указанных выше раздражителей на хеморецепторы каротидного узла у животных, сенсибилизированных лошадиной или бычьей сывороткой, мы наблюдали увеличение возбудимости рецепторов узла как к фармакологическим, так и к макромолекулярным раздражителям. Особенно увеличивается возбудимость к специфическому антигену — лошадиной или бычьей сыворотке, но она усиливается также и к брюшнотифозному, дизентерийному токсинам. Воздействие этих раздражителей в тех же дозах, которые применялись для испытания у несенсибилизированных животных, оказывает значительно более сильный возбуждающий эффект, выражающийся в большей частоте токов действия, снимаемых с волокон синус-нерва (рис. 74). Однако и в этом случае не наблюдалось каких-либо характерных сочетаний биотоков, по которым можно было бы отличить природу раздражающего антигена. Существо отличий между сенсибилизированными и несенсибилизированными животными сводится к тому, что относительно индифферентная доза антигена для рецепторов несенсибилизированного животного становится сильным раздражителем на фоне сенсибилизации.

Следует отметить, что это усиление возбудимости рецепторов не ограничивается только специфическим антигеном, а наблюдается и по отношению к параллергенам — бактериальным токсинам или сывороточным антигенам другого вида. В ряде опытов возбуждающий эффект действия

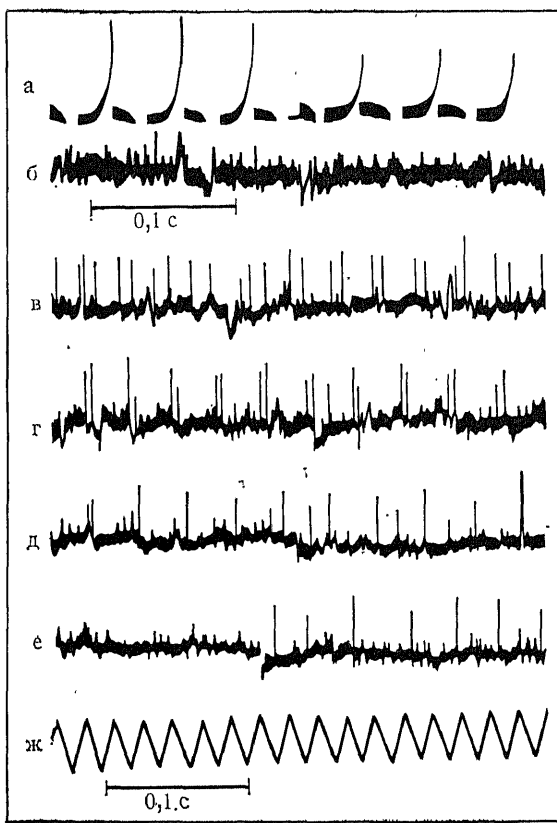


Рис. 74. Электрограмма синус-перва сенсibilизированной кошки.

а — калибровка 50 и 20 мкг/В; б — фоновая импульсация, калибровка времени введения в ток перфузии синуса; в — 0,5 мкг никотина; г — 0,5 мл бычьей сыворотки; д — 0,5 мл дифтерийного токсина в разведении 1 : 10; е — 0,5 мг брюшнотифозного антигена; ж — отметка времени 0,02 с.

антигена на хеморецепторы имел фазовый характер: вслед за возбуждением рецепторов возникало их торможение, выражающееся в снижении возбудимости по отношению к фармакологическим раздражителям — ацетилхолину и никотину и к изменениям давления внутри сосудов каротидного синуса.

Таким образом, электрофизиологические исследования полностью подтвердили описанный нами многократно факт увеличения возбудимости хеморецепторов каротидного узла по отношению к сывороточным и бактериальным антигенам при аллергии. В то же время мы не можем подтвердить данные исследователей (А. Н. Гордиенко, 1949, 1954, и др.), пытавшихся найти качественные различия в характере биотоков чувствительного первого проводника при раздражении рецепторов тем или иным видом антигена. В современной электрофизиологии нет средств, позволяющих определить качество раздражителя (механический, термический, электрический, химический), воздействующего на нерв путем регистрации токов действия возбужденного нерва. Последние могут отразить только интенсивность и длительность действия раздражителя, т. е. характеризовать применяемый раздражитель количественно. Различия в характере импульсации, приводимые в опытах А. Н. Гордиенко, и выражают эти количественные различия интенсивности раздражения нервов в зависимости от числа молекул испытываемого антигена (брюшнотифозного, дизентерийного и пр.), количества примесей от питательных сред, на которых выращивались микробы, количества солей, содержащихся в исследуемом материале, и др. Все эти свойства могут вызвать осмотическое раздра-

жение нервов различной интенсивности и совершенно не зависит от топических различий антигенной структуры исследуемого материала. Никаких убедительных контролей, исключая данное возражение, А. П. Гордиенко не приводит. Совершенно очевидно, что и вид антигена как раздражителя нельзя определить по характеру вызываемого им возбуждения в нерве, так же как нельзя установить по характеру вызываемой импульсации в нерве вид его физического раздражителя (электрического, механического или термического).

Участие вегетативной нервной системы в механизме анафилактического шока и различных аллергических реакций органов предполагали многие исследователи еще в самом начале экспериментального изучения явлений аллергии. Erringer и Nees (1915) рассматривали аллергические состояния (бронхиальная астма и др.) как дистонию симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Biedl и Kraus (1909) предполагали, что при анафилактическом шоке у собак имеет место угнетение периферических окончаний большого чревного нерва. На участие вегетативной нервной системы в механизме аллергических реакций указывали также Г. И. Маркелов (1929), Н. Н. Сиротиниц (1934), А. А. Колтыпин (1935) и другие русские исследователи.

В дальнейшем соображения о роли вегетативной нервной системы в механизме аллергических реакций высказывались также многими клиницистами в связи с изучением патогенеза бронхиальной астмы, аллергических дерматозов и других заболеваний аллергической природы (Urbach, Gottlieb, 1946; Kammerer, 1956; Hansen, 1957; Rajka, 1959, 1974, и др.). Имеется также ряд сообщений, выдвигающих на первый план в патогенезе аллергических реакций нарушение вегетативной нервной системы (Danielopolu, 1944; Kuntz, 1945, и др.). Русские авторы (А. А. Колтыпин, 1935; Е. Н. Короваев, 1949, и др.) показали существенное значение нарушений вегетативной нервной системы в механизме сывороточной болезни.

Е. Н. Короваев (1949) показал существенное значение ваготонии (понижение артериального давления, резко положительный симптом Ашпера, лейкопения, эозинофилия) в патогенезе сывороточной болезни у детей.

Исследования А. Д. Адо и Т. Б. Толпегинной (1952) показали, что при сывороточной, а также при бактериальной аллергии наблюдается повышение возбудимости симпатической нервной системы к специфическому антигену. Воздействие антигена на сердце соответственно сенсибилизированных морских свинок, по данным авторов, вызывает освобождение симпатина. В условиях опытов с изолированным и перфузируемым верхним шейным симпатическим узлом у кошек, сенсибилизированных лошадиной сывороткой, А. Д. Адо (1944) наблюдал, что введение специфического антигена в ток перфузии вызывает возбуждение узла и соответственно сокращение третьего века. Возбудимость узла по отношению к электрическому раздражению и ацетилхолину при белковой сенсибилизации увеличивается, а после воздействия разрешающей дозы антигена падает. Изменение функционального состояния симпатической нервной системы, по данным А. Д. Адо, является одним из наиболее ранних выражений состояния аллергической сенсибилизации животных.

На возможность участия холина и ацетилхолина в патогенезе анафилактического шока указывали А. М. Мелик-Меграбов (1937), Danielopolu (1944). Последний рассматривает анафилактический (парафилактический) шок как состояние повышения тонуса всей вегетативной нервной системы (амфотония Даниелополу) с увеличением выделения адреналина (симпатина) и ацетилхолина в кровь. В состоянии сенсибилизации, по его данным, увеличивается выработка как ацетилхолина, так и симпатина. Автор

предполагал, что анафилактикоген оказывает неспецифическое действие — освобождение в органах ацетилхолина («прехолина») и специфическое действие — продукцию антител. Накопление антител вызывает специфическую «филаксию», а накопление ацетилхолина («прехолина») — неспецифическую анафилаксию, или парафилаксию. Laborit и Morand (1946) рассматривали анафилактический шок как «гипохолинэстеразный диатез». Гипотеза Данпеллопулу в целом сейчас не является принятой. Однако имеются многочисленные факты о тесной связи между развитием состояния аллергической сенсibilизации и изменением функционального состояния вегетативной нервной системы.

М. И. Ундрицов (1939), А. Д. Адо и Д. Б. Пеньковская (1946), А. А. Адо и Л. М. Ишимова (1947), А. Д. Адо, Т. М. Шамарина, А. Г. Гинецинский (1946), А. М. Хомяков (1949), И. В. Данилов (1950) наблюдали резкое увеличение возбудимости холинергических иннервационных аппаратов сердца, кишечника, матки и других органов к холину и ацетилхолину. Параллельно происходило увеличение возбудимости указанных выше аппаратов к ряду других фармакологических агентов: пилокарпину, эзерину, адрепаллину и др.

Влияние эзерина на течение анафилактического шока у кроликов изучал А. М. Мелик-Меграбов (1937). Он наблюдал, что введение эзерина в дозе 36 мкг/кг кролику, сенсibilизированному за 15 дней лошадиной сывороткой, значительно увеличивало тяжесть анафилактического шока по сравнению с таковым у кролика, не получавшего эзерин. А. Б. Вайнштейн (1942) применил эзеринизацию как метод для облегчения провокации анафилактического шока у крыс. Как известно, у этих животных в обычных условиях трудно воспроизвести сенсibilизацию достаточной степени к чужеродному белку и вызвать тяжелый анафилактический шок. Введем сенсibilизированным крысам эзерина в количестве 0,1—1 мкг на крысу массой 130—140 г А. Б. Вайнштейну (1942) удалось повысить чувствительность животных к антигену до такой степени, что у них воспроизводилась картина весьма тяжелого анафилактического шока.

В опытах совместно с Л. М. Ишимовой мы наблюдали, что чувствительность собак к внутривенному введению эзерина при сенсibilизации к чужеродному белку заметно возрастает. Эзерин в количестве 0,1 мг/кг способен вызвать у сенсibilизированных собак резкие явления отравления (судороги, остановку сердца и пр.), в то время как у нормальных собак эта доза яда вызывает лишь легкие и скоропроходящие реакции со стороны кровообращения.

В работе М. И. Ундрицова (1940), выполненной в руководимой автором книги лаборатории, было определено показано, что анафилактическая контрактура изолированной кишки сенсibilизированного кролика или морской свинки протекает гораздо интенсивнее, если в окружающей кишку жидкости Тироде находится эзерин в концентрации 1 : 100 000.

М. М. Смык (1943) показал, что хлорид калия в концентрации 0,08% паряду с эзеринном также заметно усиливает анафилактическую реакцию изолированной кишки кролика. Реактивность кишки к гистамину и ацетилхолину, введенным извне, при этом полностью сохраняется.

А. Д. Адо и А. Г. Гинецинский (1944) наблюдали заметное усиление анафилактической контрактуры скелетной мышцы собаки под влиянием эзеринизации.

Reithler (1939) изучал влияние эзерина на течение феномена Артюса у кроликов. Введение эзерина в дозе 0,1 мг/кг вместе с сенсibilизирующим введением сыворотки-антигена вызывало в его опытах усиление феномена Артюса на коже кролика.

Одним из важных выражений холинергических процессов при сенсibilизации и аллергии является изменение активности холинэстеразы в крови и органах подопытных животных. Мы исследовали активность истинной и ложной холинэстеразы в крови и органах морских свинок, собак и кроликов при сывороточной и бактериальной аллергии (А. Д. Адо, И. А. Массино, 1944, 1946). Было показано, что в период сенсibilизации сывороточными и бактериальными аллергенами активность холинэстеразы в сыворотке крови, эритроцитах и во многих органах и тканях (мозг, печень, сердце, тонкая кишка, портняжная мышца и др.) увеличивается. Мы рассматривали это явление как защитную реакцию против накопления ацетилхолина, освобождаемого из связанного состояния в свободное под влиянием аллергической реакции антиген—антитело.

В. В. Деркач (1964) также подтвердил данные А. Д. Адо (1946) и И. А. Массино (1950) и других авторов о повышении активности сывороточной холинэстеразы в процессе сенсibilизации кроликов нормальной лошадиной сывороткой и при развитии феномена Артюса.

По вопросу о взаимоотношениях ацетилхолина как медиатора холинергических иннервационных аппаратов, в том числе интернейрональных синапсов в симпатической нервной системе, с гистамином в аллергологии давно уже существуют две точки зрения. Согласно первой гипотезе (Feldberg, 1945, и др.), под влиянием аллергической реакции антиген—антитело в эндотелии кровеносных капилляров образуется гистамин, который вторично вызывает образование ацетилхолина в холинергических структурах. Согласно второй точке зрения, реакция антиген—антитело при аллергии вызывает сначала освобождение ацетилхолина, который вторично вызывает освобождение гистамина (Ambache, Barsaun, 1949, и др.). В нашей и других лабораториях получен ряд фактов, противоречащих обоим позициям в понимании этих взаимоотношений. Так, в развитии многих аллергических реакций холинергического типа (брадикардия, гиперемия, контрактура кишечника кролика и др.) не удается обнаружить участия гистамина как промежуточного звена в механизме этой реакции (М. И. Ундрицов, 1939; А. Д. Адо, Д. Б. Пеньковская, 1946, и др.). Вместе с тем, в механизме таких типичных аллергических реакций, как кожная крапивница, не удается обнаружить участие ацетилхолина как предшественника освобождения гистамина. Последний же в этих случаях полностью определяет механизм развития крапивницы (Lewis, 1928). В то же время в некоторых (редких) случаях вагальной холинергической крапивницы расширение капилляров возможно как будто и без участия гистамина.

Таким образом, следует признать, что холинергические процессы имеют несомненное значение в механизме анафилактического шока и в особенности в механизме аллергических реакций тех органов, в деятельности которых эти процессы участвуют в физиологических условиях.

А. Д. Адо и Д. Б. Пеньковская показали, например, что введение специфического антигена (лошадиной сыворотки) в сонную артерию сенсibilизированных к нему собак вызывает активную нейротоническую гиперемии соответствующей половины языка. У несенсibilизированных собак введение лошадиной сыворотки не вызывает данной реакции. Нами было показано, что в механизме гиперергической гиперемии существенное место занимает влияние антигена на парасимпатическую сосудорасширительную иннервацию сосудов языка собаки. Предварительное удаление подчелюстных и подъязычных парасимпатических ганглиев (вместе со слюнными железами) и перерезка барабанной струны, т. е. парасимпатическая денервация сосудов данной половины языка, полностью исключали

возможность получения аллергической гиперемии в этих условиях. В крови, оттекающей из вен языка, во время аллергической гиперемии обнаруживались вещества, обладающие биологическими свойствами ацетилхолина. Эзерин усиливал указанные выше реакции на антиген.

Подобные «холинергические» аллергические реакции наблюдаются также в сердце, матке и других структурах, имеющих холинергическую иннервацию.

Изучение роли вегетативной нервной системы в развитии аллергических реакций привело многих исследователей к холинергической гипотезе механизма аллергии (Dale, 1958; Brocklehurst, 1960).

Нами предложено подразделять аллергические реакции в зависимости от того, какое из биологически активных веществ играет ведущую роль в их механизме на реакции холинергического, гистаминергического, симпатергического и смешанного типов (А. Д. Адо, 1944, 1952, 1957). Не исключена возможность существования и таких аллергических реакций, в механизме которых ведущее место займут иные биологически активные продукты — медленно реагирующая субстанция и др. (см. главу V).

Глава X НАДПОЧЕЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ В АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Исследования по этой проблеме были начаты нами на кафедре патофизиологии Казанского медицинского института еще в 1940 г. с изучения влияния на хеморецепторы надпочечников сывороточных антигенов у интактных и sensibilizированных собак. Первые результаты были получены в работах В. Н. Смирнова (1941). Автор показал, что введение раствора адреналина через надпочечниково-люмбальную вену в надпочечник, изолированный от общего кровообращения, но сохранивший первые связи с организмом через п. splanchnicus, закономерно вызывает повышение артериального давления в большом кругу кровообращения как у интактных, так и у sensibilizированных собак. В основе этой реакции лежит рефлекторный механизм, поскольку перерезка п. splanchnici предупреждает повышение артериального давления. Воздействие тех же количеств адреналина после введения в надпочечник разрешающей дозы лошадиной сыворотки не вело к повышению артериального давления у sensibilizированных этим антигеном собак, в то время как у интактных животных после подобного введения лошадиной сыворотки адреналин повышал артериальное давление. Эта работа показала, что в надпочечниках имеются хеморецепторы, чувствительные к адреналину, и что при анафилактической реакции чувствительность этих рецепторов к адреналину угнетается. Продолжением этих работ явилось выяснение возможности возникновения в надпочечниках адреналино-секреторных рефлексов с хеморецепторов каротидного тельца под влиянием бактериальных антигенов у интактных и sensibilizированных собак (А. Д. Адо, Л. М. Ишимова, Т. Б. Толпегина, 1950). Введение в ток перфузата интактным собакам дизентерийного или брюшнотифозного антигенов лишь несколько усиливало выделение адреналина. Выделение его резко возрастало при введении этих антигенов sensibilizированным ими собакам. Усиление секреции адреналина имело рефлекторный механизм. Перерезка синусного или чревного нервов снимала эту реакцию. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови, оттекающей от надпочечников, увеличивалась после введения разрешающих доз дизентерийного антигена в перфузат каротидного синуса. Эта реакция, без сомнения, связана с рефлекторным усилением секреции адреналина. Перерезка указанных нервов снимала и усиление фагоцитарной активности лейкоцитов (А. Д. Адо, Л. М. Ишимова, Г. Г. Ахмадуллина, 1951). Таким образом, воздействие специфического аллергена на хеморецепторы каротидного синуса sensibilizированных собак вызывало рефлекторный выброс адреналина, что является защитной реакцией.

Влияние гипофиз- или адrenaлэктомии и заместительной терапии.

Роль гипофизарно-надпочечниковой системы в общем плане выяснялась в опытах с удалением этих желез и введением с целью замещения препаратов из гипофиза или надпочечников или очищенных гормонов. В лаборатории А. Д. Адо было установлено, что кортикостероидные гормоны оказывают большое влияние на степень устойчивости животных к воспроизведению у них аллергических реакций. Так, адrenaлэктомия резко снижала устойчивость крыс как к первичному перитеральному введению чужеродной сыворотки, так и к воспроизведению анафилактического шока на введение разрешающих доз сыворотки предварительно сенсибилизированным животным. Заместительная терапия кортизоном повышала устойчивость крыс к анафилаксии, а введение ДОКА или адrenalина не оказывало существенного влияния. Влияние гипофизэктомии оказалось менее выраженным, но и она повышала готовность к сенсибилизации, а введение АКГГ значительно повышало устойчивость крыс к воспроизведению анафилактического шока. Введения адrenalина были неэффективными. Подобные результаты получены при воспроизведении у крыс анафилактического шока внутривенным введением яичного белка. Адrenaлэктомия или гипофизэктомия резко снижали устойчивость животных. Введение гипофизэктомированным крысам кортизола восстанавливало полностью, а введение АКГГ только частично повышало резистентность животных. Интересно, что введение кортизона интактным животным не всегда повышает их резистентность к повреждающим действиям. Количество вводимого гормона должно быть оптимальным для каждого конкретного случая, так как его избыток, как и недостаток, вредны для организма. Поэтому ежедневное в течение 7 дней введение крысам кортизона в дозе 1,0 мг на 100 г массы, которое у адrenaлэктомированных животных повышало резистентность, у интактных снижало LD₅₀ яичного белка и ограничивало тахифилаксию к его введению.

Механизм участия кортикостероидов в повышении устойчивости крыс к анафилактическому и анафилактическому шокам сводится, очевидно, главным образом к стимуляции неспецифических защитно-приспособительных механизмов. В нашей лаборатории в период 1957—1959 гг. было показано, что гипофиз- или адrenaлэктомия снижают артериальное давление у крыс, что является фактором, способствующим падению давления при анафилаксии. Одновременно при этом повышается проницаемость кожных капилляров в ответ на первичное введение яичного белка. В опытах *in vivo* отмечено повышение чувствительности кишки к яичному белку, чужеродной сыворотке и гистамину одинаково как у сенсибилизированных, так и несенсибилизированных адrenaл- и гипофизэктомированных животных, а у сенсибилизированных адrenaлэктомированных крыс не найдено выраженного изменения титра преципитинов по сравнению с просто сенсибилизированными.

Очевидно, именно в связи с угнетением функции гипофизарно-надпочечниковой системы снижается устойчивость крыс к первичному введению яичного белка на 35—40-й день после электролитического разрушения вентромедиальных ядер среднего гипоталамуса (И. С. Гущин, 1962). У животных в эти сроки развивается атрофия надпочечников.

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что гипофизарно-надпочечниковая система является важнейшим аппаратом, через который реализуются многие защитно-приспособительные механизмы в условиях действия на организм бактериальных, сывороточных и других аллергенов. Этими же работами были вскрыты некоторые механизмы влияния гормонов надпочечных желез.

Работы подобного типа, проведенные в других лабораториях, подтверждают сделанный вывод и показывают, что как гипофизэктомия, так и особенно адrenaлэктомия в той или иной степени повышают чувствительность животных к воспроизведению различных аллергических процессов и понижают их резистентность, как и при многих других стрессовых состояниях. Так, предварительная гипофизэктомия снимала способность развития тахифилаксии при воспроизведении гемотрансфузионного шока у крыс (Г. В. Курьин, Р. Л. Барский, 1964), усиливала развитие феномена Артюса (Christensen, 1959) и инфекционно-аллергических процессов у кроликов (В. И. Астраускас, 1968). Адrenaлэктомия усиливала развитие анафилактического шока у мышей (Л. П. Копытовская, 1959, и др.), кроликов (Б. И. Кадыков, 1937), крыс (Dews, Code, 1953) и некоторых других животных, усиливала феномен Артюса у кроликов (Dews, Code, 1953), артриты у крыс (Selye et al., 1944) и экспериментальный аллергический энцефаломиелит у крыс (Levine et al., 1962), но не влияла на проявления пассивной анафилаксии у морских свинок (Meleuso et al., 1959). Заместительная терапия надпочечниковыми экстрактами или кортикостероидами у адrenaлэктомированных и сенсибилизированных мышей, крыс и кроликов в той или иной степени восстанавливала устойчивость животных к воспроизведению аллергических реакций (Dougherty, 1954; Dews, Code, 1953, и др.).

Снижение устойчивости адrenaлэктомированных животных связывается в основном со снижением их способности инактивировать гистамин, образующийся в процессе аллергической реакции, с уменьшением титра некоторых аллергических антител, а также с рядом обменных и функциональных изменений, возникающих после адrenaлэктомии.

ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И АКТГ НА РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Выяснению влияния введений глюкокортикоидных гормонов на развитие аллергических реакций посвящены многочисленные работы, которые продолжают выходить из различных лабораторий и по настоящее время. При оценке этого влияния необходимо учитывать как характер аллергической реакции и вид животных, так и свойства гормона, его дозировку, продолжительность и сроки введения по отношению к воспроизводимому феномену. Все это затрудняет анализ результатов и их сравнение.

Трудны для интерпретации результаты опытов с введением АКТГ животным, имеющим кортикостероидный тип стероидогенеза (крысы, кролики), так как неизвестно, насколько мешается продукция кортикостероидов под влиянием АКТГ. Известно, что длительное введение АКТГ в общем меняет кортикостероидный тип стероидогенеза на кортизоловый (Н. А. Юдаев, С. А. Афиногенова, 1960, и др.).

О необходимости учитывать особенности типа стероидогенеза при оценке результатов аллергических реакций и их изменений под влиянием АКТГ свидетельствуют опыты В. И. Пыцкого (1963), проведенные в нашей лаборатории. Он определял функцию коры надпочечников у кроликов по суточной экскреции с мочой метаболитов кортикостероидов и воспроизводил у этих животных местный феномен Шварцмана. Известно, что кролики — животные с кортикостероидным типом стероидогенеза. Основными секретируемыми гормонами у них являются кортикостерон, 11-дегидрокортикостерон и альдостерон. Все эти гормоны относятся к груп-

пе 17-дезоксикортикостероидов (17-ДОКС). Кортизол образуется в очень незначительных количествах. Эта особенность в количествах секретируемых гормонов была отмечена В. И. Пыцким при определении экскреции с мочой метаболитов кортикостероидных гормонов. По его данным, экскреция 17-гидроксикортикостероидов (17-ОКС) определялась в виде следов от 0 до 30—60 мкг за сутки, а экскреция 17-ДОКС колебалась от 200 до 600 мкг в сутки.

Феномен Шварцмана вызывался внутрикожным введением 0,5—0,7 мг полного антигена Флекснера и внутривенной разрешающей инъекцией 0,7—0,9 мг того же антигена. Во всех случаях отмечено увеличение выделения 17-ДОКС и значительное увеличение выделения 17-ОКС. Последний факт свидетельствовал о том, что стрессовые состояния у кроликов могут резко изменить обычный ход стероидогенеза. Сопоставление количества экскретируемых метаболитов с выраженностью кожных проявлений феномена показало определенную зависимость, которая больше всего проявлялась на величине воспалительного отека и меньше — на интенсивности геморрагий и площади некроза. Наиболее выраженные случаи феномена Шварцмана всегда сопровождалась увеличением выделения 17-ДОКС в 2—3 раза. При менее значительном увеличении экскреции 17-ДОКС и особенно если отмечалась большая экскреция 17-ОКС, воспалительный отек, как правило, был меньше.

Исходя из этих результатов, В. И. Пыцкий пытался изменить тип стероидогенеза введением АКТГ. С этой целью группе кроликов на протяжении 2 нед вводили по 20 ЕД АКТГ пролонгированного действия — эксактгина — ежедневно, после чего у них вызывали феномен Шварцмана. Уже в процессе введения эксактгина была отмечена интересная особенность. Оказалось, что эксактгин не у всех кроликов вызывал изменения типа стероидогенеза. У большинства это произошло, и эти животные выделяли с мочой большие количества 17-ОКС, у других эксактгин стимулировал образование 17-ДОКС, а выделение метаболитов кортизола оставалось слегка увеличенным.

Развитие феномена Шварцмана у этих кроликов зависело в определенной степени от характера экскреции кортикостероидов. У животных, у которых преобладала экскреция 17-ДОКС, развитие феномена Шварцмана шло обычным путем — с интенсивным кровоизлиянием, выраженным отеком и образованием некроза. Кролики нередко быстро погибали. У животных с преобладающей экскрецией 17-ОКС отечный компонент феномена угнетался, увеличивалась площадь распространения геморрагий, интенсивность некроза уменьшалась. Возможно с этим связаны приведенные ниже противоречивые результаты влияния АКТГ и кортизона на развитие феномена Шварцмана, полученные разными исследователями.

Работы по изучению влияния гидрокортизона, кортизона или АКТГ на развитие анафилактического шока у морских свинок оказались довольно противоречивыми. Так, например, ряд авторов при введении этих препаратов в период от нескольких минут до 2—3 суток перед разрешающей инъекцией аллергена не наблюдали какого-либо тормозящего их влияния на развитие анафилактического шока (Б. Г. Трухманов и Е. Родионова, 1961; S. Harris, G. Harris, 1950; Arbesman et al., 1951 и др.). Другие авторы в приблизительно сходных условиях отметили только небольшое предупредительное действие этих препаратов, которое усиливалось при увеличении сроков их введения (В. И. Кечкер, К. П. Чепалов, 1960; Simonsen, 1950, и др.). Критический анализ всех результатов позволяет прийти к заключению, что глюкокортикоиды и АКТГ у морских

свинок все же не предупреждают развития анафилактического шока. Часть положительных результатов получена в опытах с введением таких доз глюкокортикоидов, которых не бывает в естественных условиях. Лучшие результаты получены у мышей и крыс, которые более устойчивы к воспроизведению шока, чем морские свинки. У этих животных кортизон и в меньшей степени АКТГ предупреждают развитие анафилактических и анафилактоидных реакций (Selye et al., 1958, и др.).

Кортизон и АКТГ, как правило, не угнетали развитие местной пассивной анафилаксии у свинок и кроликов (Germuth et al., 1950; Kauff, 1961, и др.) и общей пассивной анафилаксии у морских свинок (Arbesman, 1951).

В отношении влияния кортизона, и АКТГ на феномены Артюса и Шварцмана данные противоречивы. В то время как по данным Е. С. Строгановой (1956), Д. Е. Альперна (1964), Germuth, (1951) и других, эти феномены с различной степенью угнетаются данными гормонами, по данным S. Harris, G. Harris (1950), Thomas, Good (1952), их развитие не меняется, а McКау и Meriam (1960) наблюдали даже усиление развития генерализованного феномена Шварцмана.

Различие в полученных результатах зависит, без сомнения, от различий в способах воспроизведения аллергических реакций и схемах введения гормонов. В общем же влияние глюкокортикоидов на аллергические реакции немедленного типа небольшое. Оно более заметно, как правило, при длительных сроках введения этих гормонов.

Более выраженное влияние глюкокортикоидов отмечено при аллергических реакциях замедленного типа. Dougherty (1954), анализируя ряд работ по этому вопросу, пришел к выводу, что типичная в этом отношении туберкулиновая реакция подавляется полностью или частично как у людей, так и у животных. Подавляется и развитие гранулематозной реакции в легких кроликов при сенсibilизации их БЦЖ (Casey, McCali, 1971).

Однако действие глюкокортикоидов временное, и туберкулиновая реакция может быть получена при повторном введении туберкулина через несколько дней после прекращения введения кортизона (S. Harris, G. Harris, 1950). Эти же авторы отметили у морских свинок отчетливое защитное действие при воспроизведении системных реакций на туберкулин. Очевидно, не во всех случаях кортикостероиды тормозят развитие кожных реакций на бактериальные аллергены. Описаны случаи неполного подавления или даже отсутствия эффекта (Н. Д. Беклемишев, 1963, и др.).

Глюкокортикоиды тормозят развитие кожных аллергических реакций на 2,4-динитрохлорбензол (Б. Г. Стоянов, 1963; В. А. Адо, 1973) и другие химические вещества (Fachet, Porrott, 1972; Sousa, Fachet, 1972).

Эти же гормоны и АКТГ в той или иной степени предупреждают развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита у морских свинок и обезьян (Gammon, Dilworth, 1953; Sousa, Fachet, 1972, и др.), а также оказывают благоприятное терапевтическое действие при демиелинизирующих (Kibler et al., 1972) и многих других аллергических заболеваниях (Д. Х. Глин, 1960; Н. Д. Беклемишев, 1963; Д. Е. Альперн, 1964; И. П. Лернер, 1967).

Усиленное образование глюкокортикоидов надпочечниками является, очевидно, также одним из механизмов, через который тормозится развитие различных аллергических процессов при воздействии на организм «чрезвычайных раздражителей» по терминологии И. П. Павлова или «стрессоров» по Г. Селье (Г. Селье, 1960; Н. А. Озерецковский, 1961; Т. В. Митина, 1963).

Таким образом, результаты обзора показывают, что глюкокортикоидная недостаточность является тем фоном или условием, которые способствуют развитию аллергических реакций. Ликвидация глюкокортикоидной недостаточности стимуляцией гипофизарно-надпочечниковой системы или введением кортикостероидов извне в той или иной степени тормозит развитие аллергических процессов.

В связи с указанным выводом возникает вопрос: существует ли глюкокортикоидная недостаточность при аллергических процессах и если да, то каковы механизмы ее развития?

НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ОБМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Аллергические процессы в клинике и эксперименте сопровождаются разнообразными функциональными и обменными нарушениями, причем целый ряд этих нарушений свидетельствует о наличии различной выраженности кортикостероидной, в первую очередь глюкокортикоидной недостаточности. Эти нарушения похожи на те изменения, которые наблюдаются у больных аддисоновой болезнью или у адреналэктомированных животных. Так, у больных с клиническими проявлениями аллергических заболеваний часто отмечается слабость и утомляемость, что дало основание выделить этот признак под названием «аллергическая токсемия». Обычными являются гипотония, предрасположение к головокружениям, вазомоторная лабильность, истощение. Все эти симптомы связываются в той или иной степени с недостаточностью коры надпочечников (Eriksson-Lihg et al., 1949). Отмечаются гипогликемия, повышение чувствительности к инсулину, повышение толерантности к глюкозе и снижение чувствительности к адреналину (Eriksson-Lihg et al., 1949, и др.). С различной частотой встречаются снижение уровня альбуминов и увеличение содержания глобулинов в плазме крови (П. Н. Юрепев и др., 1967; Т. С. Соколова, 1968; Tuft, 1956), эозинофилия и лимфоцитоз (Н. И. Рошаль, 1964; И. П. Лернер, 1967; Т. С. Соколова, 1968; Voorhorst, 1964), увеличение в плазме ионов калия и снижение ионов натрия (И. И. Балашов и Т. В. Матковская, 1964; Р. И. Титова, 1967; Г. Н. Соломахица, 1975; Vassarezza, 1960). При аллергических процессах снижена толерантность к гистамину, что выражается в снижении гистаминопексических свойств сыворотки крови (Л. М. Ишимова, Ю. П. Бородин, 1962; Т. С. Соколова, 1968), выявляются микроциркуляторные нарушения в виде расширения капилляров, увеличение их проницаемости, повышенная способность тканей отвечать развитием воспалительных процессов.

Наличие глюкокортикоидной недостаточности, конечно, не означает, что именно она является этиологическим фактором аллергических процессов. Причиной является аллерген. Но, как в каждом случае, причинный фактор действует во взаимосвязи с многочисленными условиями, которые могут либо способствовать действию аллергена и развитию аллергического процесса, либо, наоборот, тормозить это действие и ограничивать развитие аллергических реакций вплоть до полного прекращения их. Глюкокортикоидная недостаточность с этой точки зрения является тем условием или фоном, который способствует развитию изменений практически на любой стадии аллергического процесса.

В связи с выявлением при аллергии глюкокортикоидной недостаточности естественно возникает вопрос: почему она возникает и каковы механизмы ее развития?

Первое, что было предпринято для того, чтобы ответить на поставленный вопрос, — это продукция кортикостероидов надпочечными железами при аллергических заболеваниях. Состояние коры надпочечников при аллергии интересовало многих исследователей, и количество работ, выполненных в этом плане, огромно. Результаты этих работ сводятся к тому, что в острой стадии есть и усиление, и угнетение функции коры надпочечников, а в периоде ремиссии их функция либо в пределах нормы, либо слегка снижена. Однако не совсем ясным остается вопрос о значении изменений функции коры надпочечников и причинах различий в их реакции. Исследования, проведенные в нашей лаборатории (В. И. Пыцкий, 1967), подтвердили, что при аллергических процессах могут встречаться случаи и усиления и угнетения функции коры надпочечников. Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы при острых аллергических процессах является по своему значению такой же, как и при других стрессовых состояниях. Она активируется аллергической alterацией тканей, т. е. реакция гипофизарно-надпочечниковой системы неспецифична, вторична и является реакцией на остро развивающееся повреждение. Установлено также, что в некоторых случаях аллергических реакций стимуляция надпочечников отсутствует (В. И. Пыцкий, 1964; В. И. Пыцкий, Н. Н. Кованова, 1968).

Полученные результаты в общем совпадают с известными из литературы данными. Однако если механизм усиления функции надпочечников как стрессовой реакции понятен, то механизм их угнетения оставался неизвестным. Его связывали то с нарушением регуляторных влияний, то с морфологическими изменениями в коре надпочечников (А. И. Струков, Л. И. Аруин, 1967; Е. В. Строганова, 1960), то с неизвестно почему возникшим снижением их чувствительности (Hill, Dempsey, 1961; Kelley, 1961).

Между тем из работ А. Д. Адо (1952), Smith, (1964) и других авторов известно, что попадающий в организм аллерген может оказывать влияние непосредственно на обмен веществ в тканях. В связи с этим возник вопрос о возможности непосредственного действия аллергенов на стероидогенез в коре надпочечников. Для выяснения такой возможности В. И. Пыцкий и В. А. Томилец провели специальное исследование. Конструкция опыта включала длительную перфузию *in situ* надпочечников интактных и сенсибилизированных собак раствором Тироде с декстраном. Оттекающий от надпочечников перфузат собирали порциями каждые 3 мин. В каждой порции определяли содержание кортизола и кортикостерона по разработанной В. И. Пыцким (1963) модификации реакции Портера — Сильбера. По ходу перфузии вводили в ток перфузата в различных дозах аллергены: экстракт пыльцы амброзии, яичный кристаллический альбумин или лошадиную сыворотку. В основной части работы в ток перфузата интактным собакам вводили указанные аллергены. Были оттитрованы такие дозы аллергенов, которые не вызывали изменений стероидогенеза в надпочечниках интактных собак или даже стимулировали образование кортикостероидов. Стимулирующим влиянием обладали большие дозы лошадиной сыворотки и экстракта пыльцы амброзии. Затем те же аллергены в дозах, намного ниже пороговых, вводили в надпочечники сенсибилизированных собак. Оказалось, что в подавляющем числе случаев эти аллергены значительно угнетали образование кортизола и повышали секрецию кортикостерона при неизменном общем их количестве, или только угне-

тали секрецию кортизола. Эта реакция специфична, так как возникала только на введение того аллергена, каким была проведена сенсибилизация. Подобные результаты получили И. А. Ходакова и Ю. Л. Гулый (1975) в такой же конструкции опыта, но в условиях стимуляции надпочечных желез АКТГ.

На основании полученных результатов В. И. Пыцкий (1976) делает заключение, что при острых аллергических процессах на функцию коры надпочечников оказываются одновременно и стимулирующее и угнетаю-

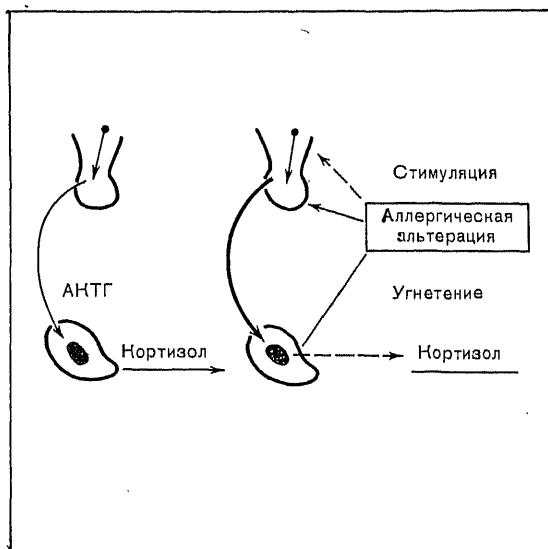


Рис. 75. Влияние аллергической альтерации на функцию системы гипофиз — надпочечники (схема).

щее влияния. Стимуляция возникает в связи со стрессовой ситуацией как таковой, а угнетение — в связи с действием экзо- или эндоаллергенов непосредственно на ткань железы, и конечный результат этих влияний зависит от их соотношения, что, как правило, и наблюдается в клинике в виде усиления и угнетения функции (рис. 75).

Непостоянство изменений и случаи нормальной функции коры надпочечников при наличии клинических признаков глюкокортикоидной недостаточности заставили искать механизмы глюкокортикоидной недостаточности и вне гипофизарно-надпочечниковой системы. В. И. Пыцкий (1968) сформулировал гипотезу «вненадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности» и исследовал некоторые механизмы ее развития при аллергических процессах.

Одним из таких механизмов является увеличение связывания кортизола белками (транскортином) плазмы крови. Известно, что в крови часть гормона связана белками, поэтому она неактивна. Активен только свободный, несвязанный гормон. Поэтому увеличение связывания кортизола белками при неизменной общей его концентрации должно повести к недостаточности данного гормона. В ряде случаев при аллергических заболеваниях было выявлено увеличение связывающей способности транскортина. Так, Н. А. Юдаев с соав. (1965) отметили увеличение способности белков плазмы крови связывать кортизол при ревматоидном артрите, особенно у больных с высокой и средней активностью процесса, при нормальной концентрации в плазме крови 17-ОКС. В нашей лаборатории В. И. Пыцкий и Н. Н. Кованова (1968) при обследовании детей с инфек-

ционно-аллергической формой бронхиальной астмы выявили во время приступа такие случаи, когда связывание кортизола транспортном плазмы значительно увеличилось, а общая концентрация кортизола не выходила за пределы нормальных колебаний. Следовательно, свободная физиологически активная фракция кортизола уменьшалась, что и явилось источником внеадренальной глюкокортикоидной недостаточности.

Эти результаты подтверждены Н. В. Ванюковым с соавт. (1974) при определении концентрации белковсвязанных и свободных 11-ОКС у детей с бронхиальной астмой. Подобный тип глюкокортикоидной недостаточности обнаружен (П. К. Булатов и др., 1973) также у взрослых больных бронхиальной астмой средней тяжести. Во время приступов было выявлено увеличение связанной формы кортизола и снижение свободной его формы при отсутствии изменений в суммарной концентрации. Очевидно, у взрослых больных увеличение связывающей способности транспортинана не всегда выявляется. Так, например, В. В. Меньшиков с соавт. (1975) у больных с легкой и средней тяжестью течения бронхиальной астмы не обнаружили этого увеличения, а группа больных с тяжелым течением оказалась недостаточной (всего 2 человека), чтобы сделать заключение.

Другой источник внеадренальной глюкокортикоидной недостаточности может возникать на клеточном уровне, в связи со сложностью механизма действия глюкокортикоидов на уровне клеток-мишеней.

По современным представлениям, все гормоны по механизму их действия на клетки-мишени можно разделить на две группы. Одна группа гормонов в клетку не проникает, а управляет различными обменными процессами в клетке с ее поверхности, как бы на расстоянии (гормоны «дистантного» действия). Сюда входят белковые и пептидные гормоны, катехоламины, а также ряд биогенных аминов.

Гормоны другой группы проникают в клетку, где оказывают свое действие. Их можно обозначить как гормоны «непосредственного» действия. Сюда входят андрогены, эстрогены, прогестины и кортикостероиды. Главным в действии стероидных гормонов является активация того или иного гена, что сопровождается усилением образования соответствующего фермента. Однако ряд действий осуществляется другими путями, не связанными с влиянием на активность генов (Т. Н. Протасова, 1975; Gelehrter, и др., 1973).

В механизме доставки стероида к генетическому локусу можно выделить три звена (Hechter, 1971). Первое звено — связывание поступающего в клетку гормона с белком, находящимся в цитоплазме и выполняющим роль специфического рецептора для данного гормона, второе — модификация комплекса «стероид + рецепторный белок». Эта модификация дает возможность осуществления третьего звена. Третье звено — проникновение стероида в комплексе в ядро клетки и избирательное соединение со специфическим участком хроматина.

Механизм действия глюкокортикоидов укладывается в эту общую схему (рис. 76). Гормон свободно проникает в клетку и связывается со специфическими рецепторными белками цитоплазмы. Очевидно, связывается неметаболизированный гормон (Munck, Wira, 1971), так как из стероидно-белкового комплекса удается выделить глюкокортикоид как таковой (Beato et al., 1971). Об этом же свидетельствует и тот факт, что метаболиты кортизола не вызывают эффектов кортизола и конкурентно не угнетают его действия.

В зависимости от вида клеток количество рецепторов колеблется от 3000 до 5000 на одну клетку (Munck, Wira, 1971; Rosenau et al., 1972).

Сравнение различных тканей одного вида животных показало, что связывание глюкокортикоида различно в разных тканях.

После связывания гормон быстро передается в ядро. Пока не совсем ясно, проникает ли глюкокортикоид в ядро вместе со своим рецепторным белком или передается специальному ядерному рецептору. Есть данные, что глюкокортикоид может оказывать свое действие в ядре после передачи его туда специфическим рецептором цитоплазмы и без такого рецептора пужно значительно увеличивать концентрацию глюкокортикоида,

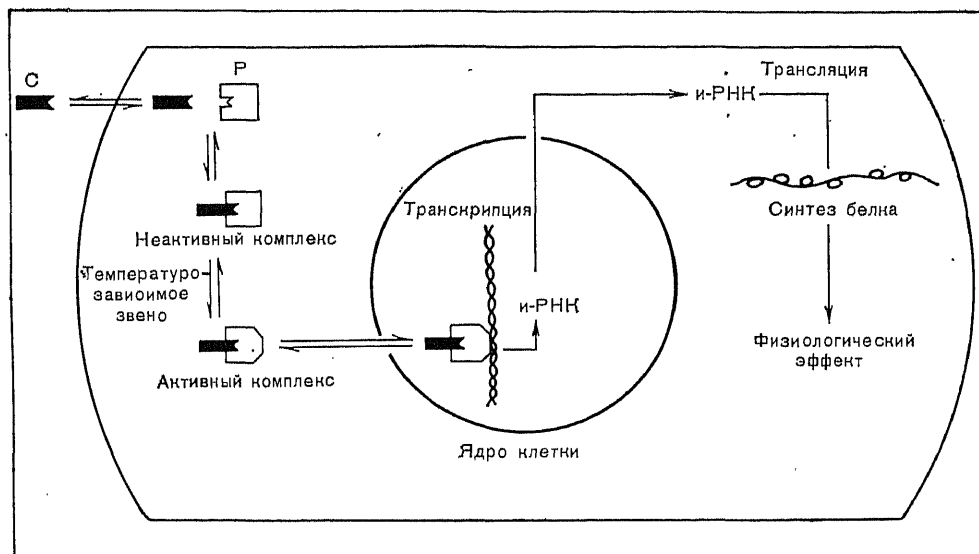


Рис. 76. Механизм действия глюкокортикоида в клетке-мишени (схема).

чтобы получить тот же эффект (Beato et al., 1971). В ядре комплекс глюкокортикоид + белок активирует работу оперона, т. е. группы структурных генов и тесно связанных с ними контролирующих генов. В результате усиливается процесс транскрипции (списывание генетического кода) со структурных генов. Это приводит к усилению образования информационной РНК (и-РНК) и как следствие — к усилению синтеза соответствующего белка. Это один механизм действия глюкокортикоидов. Существуют и другие механизмы действия этих гормонов, которые изучены меньше и объединяются под названием посттранскрипционных. Сюда входят все звенья, начиная со стабилизации и транспорта образовавшихся и-РНК и до окончания синтеза белка. Во многих точках этого многозвеньевого процесса глюкокортикоиды оказывают свое влияние. Кроме влияний, стимулирующих активность ферментов в клетках, глюкокортикоиды оказывают и ряд угнетающих действий. Так, например, тормозится поглощение глюкозы в ряде тканей, угнетается включение предшественников в ДНК и РНК в лимфоцитах и тимоцитах, снижается транспорт аминокислот в мышце.

Одним из важных механизмов в действии глюкокортикоидов является так называемое перmissive действие. Оно означает, что некоторые метаболические эффекты гормонов дистантного действия, о которых указывалось выше, реализуются только в присутствии физиологических концентраций глюкокортикоидов. Понятие о перmissive влиянии нашло

свое развитие в трудах ряда исследователей, в том числе в большой серии работ, вышедших из лаборатории С. М. Лейтеса (1964). В работах С. М. Лейтеса и его соавт. было показано, что глюкокортикоиды осуществляют перmissive действие по отношению к анаболическому и жиромобилизующему действию соматотропного гормона, жиромобилизующему действию адреналина, а также симпатической нервной системы и ее медиатора — норадреналина.

Из свойств глюкокортикоидов и механизма их действия на уровне клеток вытекает возможность развития двух типов глюкокортикоидной недостаточности на клеточном или тканевом уровне.

Первый тип связан со снижением чувствительности клеток и тканей к кортизолу в связи с нарушением функций тех механизмов, которыми глюкокортикоид фиксируется в клетке и доставляется к местам своего действия. Это случай, когда кортизол есть в тканях и его концентрация может быть увеличена, но он не находит своего рецептора в клетке, так как этот рецептор либо отсутствует, либо блокирован или изменен каким-то иным способом, так что молекула кортизола не может с ним соединиться. Не исключено и нарушение транспорта кортизол-белкового комплекса в клетке. Возможность развития такого типа глюкокортикоидной недостаточности подтверждают исследования кортизолрезистентных популяций клеток ряда опухолей, цитоплазма которых связывает намного меньше глюкокортикоида по сравнению с популяциями кортизолчувствительных клеток (Baxter et al., 1971; Kirkpatrick et al., 1972; Rosenau et al., 1972).

Для выяснения возможности такого типа глюкокортикоидной недостаточности при аллергии В. И. Пыцкий и Ю. Л. Гулый в нашей лаборатории исследовали влияние кортизола на синтез мочевины в печени собак. Синтез мочевины, как показатель активности кортизола был выбран потому, что хорошо известно стимулирующее влияние глюкокортикоидов на ее образование. С другой стороны, уже давно было установлено, что во время аллергической реакции в печени собак угнетается образование мочевины (А. М. Сафаров, 1938).

Влияние кортизола на синтез мочевины в печени сенсибилизированных собак было исследовано до введения разрешающих доз аллергена и во время ее аллергической альтерации, когда образование мочевины уменьшалось. Конструкция опыта включила перфузию печени собак *in situ*. По ходу перфузии вводили в печень кортизол в концентрациях 20 и 100 мкг% и антигены. Собирали перфузат порциями каждые 9 мин и в каждой порции определяли количество мочевины. Сначала определяли влияние определенной концентрации кортизола без каких-либо дополнительных воздействий, затем вводили и разрешающую дозу аллергена и снова определяли влияние той же концентрации кортизола. Оказалось, что во время анафилактической альтерации ткани печени способность кортизола активировать синтез мочевины была резко снижена. Для того чтобы получить тот же активирующий эффект на образование мочевины, концентрацию кортизола приходилось значительно увеличивать.

Активность кортизола при аллергических реакциях снижается, очевидно, не вообще, а только в отношении влияния на определенные кортизолзависимые процессы. Поэтому в случаях повышения концентрации кортизола в отношении одних процессов должны выявляться проявления гиперкортизолизма, а в отношении других — гипокортизолизма. Этот вывод вытекает из опытов Д. С. Допадзе, проведенных по нашему заданию. Как было ранее установлено (В. И. Пыцкий, 1967), экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) сопровождается значительным

увеличением в плазме крови 17-ОКС, однако это не тормозит поврежденный в центральной нервной системе. В связи с этим Д. С. Допадзе (1972) проверил активность образовавшегося в организме свинки кортизола в отношении его способности подавлять развитие воспаления, изменять концентрацию сахара в крови и вызывать разрушение лимфоцитов. Оказалось, что у морских свинок в стадии появления парезов и параличей тормозится развитие кожной пробы на туберкулин, полностью угнетается экссудация при воспроизведении карманной гранулемы и несколько увеличивается концентрация сахара в плазме крови. Однако способность кортизола разрушать лимфоциты этих свинок оказалась резко сниженной. Последнее свидетельствует о том, что иммунологическая стимуляция лимфоцитов делает их менее чувствительными к кортизолу. Таким образом, из 4 кортизолзависимых явлений 3 отразили эффект увеличенной концентрации кортизола и 1 — снижение эффекта. Если принять во внимание, что в основе патогенеза ЭАЭ лежат механизмы замедленной гиперчувствительности со скоплением клеточных инфильтратов лимфоидного ряда в веществе мозга и играющих важнейшую роль в демиелинизации, то становится понятным, почему защитная реакция организма в виде увеличения концентрации кортизола оказывается не в состоянии подавить процессы демиелинизации.

Продолжая эту работу, Е. Э. Арутюнова (1975) обнаружила увеличение кортизолрезистентной популяции лимфоцитов в лимфатических узлах морских свинок на 2—4-й неделе после их сенсибилизации лошадиной сывороткой. А. В. Леонтьев (1975) показал увеличение такой же популяции лимфоцитов в периферической крови больных инфекционно-аллергической формой бронхитальной астмы. В специальной конструкции опыта было установлено, что снижение чувствительности лимфоцитов к литическому действию кортизола сопровождается снижением числа рецепторов для кортизола в этих клетках.

Второй тип глюкокортикоидной недостаточности может развиваться в связи с изменениями скорости биологической инактивации кортизола или образованием таких метаболитов, которые обладают иным биологическим действием на клетки ткани. От скорости инактивации зависит как местная эффективная концентрация кортизола в тканях, так и часто его концентрация в плазме крови. Значение метаболитов с иным биологическим действием можно пояснить на примере кортизона. Показано, что свое противовоспалительное, антиаллергическое, лимфоцитолитическое и глюкокортикогенное действие кортизон оказывает только после превращения в кортизол. И там, где такого превращения не происходит, нет и указанных выше эффектов (Dougherty, 1964).

Исследование интенсивности метаболизма кортизола в организме показало, что оно изменяется при аллергии в разных направлениях в зависимости от вида аллергической реакции и других условий. В клинике при ревматизме и ревматоидном артрите было замечено увеличение времени полуудаления экзогенного кортизола, что свидетельствовало о задержке его метаболизма (Done et al., 1955, и др.). В нашей лаборатории в экспериментах на сенсибилизированных собаках было показано, что введение разрешающей дозы специфического аллергена в печень во время перфузии ее *in situ* приводит к значительному угнетению метаболизма кортизола (В. И. Пыцкий, Ю. Л. Гулый, 1968). Таким же образом изменяется метаболизм кортизола в печени морских свинок при аллергических реакциях замедленного типа (В. И. Пыцкий и др., 1969).

В печени собак при аллергической альтерации ее ткани происходило снижение интенсивности метаболизма кортизола и уменьшение его ос-

нового метаболита — тетрагидрокортизола, т. е. нарушалось восстановление двойной связи в кольце А и кетогруппы у С-3. Поскольку из этих двух реакций восстановление у С-3 идет, как правило, за восстановлением Δ^4 -связи, то было естественно предположить, что страдает фермент Δ^4 -кортизолредуктаза. Это предположение подтверждали опыты с введением разрешающих доз аллергенов в почках тех же собак (В. И. Пыцкий, С. М. Орлов, 1971). Оказалось, что те дозы аллергенов, которые в печени у собак вызывали снижение метаболизма кортизола, в почках не оказывали влияния и метаболизм кортизола не нарушался. Вместе с тем известно, что в почках собак отсутствуют Δ^4 -редуктазы, в связи с чем образуются метаболиты кортизола с невосстановленной Δ^4 -3-кетогруппой. Таким образом, обоснованным является вывод о том, что при анафилактической альтерации страдают не все ферменты, участвующие в метаболизме кортизола, а только некоторые, а именно Δ^4 -кортизолредуктаза.

Известно, что секреция кортизола и кортизона надпочечниками и их метаболизм у животных разных видов различны, следовательно, можно предположить, что будут неоднозначны и нарушения метаболизма этих гормонов при аллергических процессах. Так, у собак основным гормоном, секретлируемым надпочечниками и метаболизируемым в печени, является кортизол, а основным метаболитом его — тетрагидрокортизол (В. Н. Гончарова, 1967; В. И. Пыцкий, Ю. Л. Гулый, 1968). В то же время у морских свинок интенсивность его метаболизма сравнительно невысока, а основными метаболитами его являются кортизон и 11-оксандростендион (Н. А. Юдаев, Е. А. Филонова, 1965). В наших опытах при перфузии печени морских свинок *in situ* также отмечалась невысокая интенсивность метаболизма кортизола, причем основным метаболитом его являлся кортизон. Н. А. Юдаев и Е. А. Филонова (1965) показали, что при инкубации кортизона со срезами печени интенсивность метаболизма его в несколько раз выше, чем кортизола. Наши опыты подтвердили этот факт и в условиях перфузии печени *in situ*. Действительно, интенсивность метаболизма кортизона по сравнению с кортизолом была почти в 3—4 раза больше. При этом в наших условиях в отекающем перфузате с помощью хроматографической методики выделялись только два стероида: кортизол и оставшийся неметаболизированным кортизон. Это показало, что основным метаболитом кортизона в печени морских свинок является кортизон.

Таким образом, в печени морских свинок идет с одной стороны, превращение кортизола в кортизон, с другой — превращение кортизона в кортизол. Фермент, катализирующий этот обратимый процесс, один — 11 β -оксикортизолдегидрогеназа. При одинаковых исходных концентрациях субстратов преобладает процесс превращения кортизона в кортизол. Интересно, что белковые антигены стимулируют активность этого фермента у интактных животных. Однако во время анафилактической альтерации в ткани печени его активность обратимо угнетается, что и приводит как к угнетению метаболизма кортизола, так и кортизона.

При анализе наших результатов создается впечатление, что при аллергических реакциях немедленного типа у морских свинок, так же как и у собак, в первую очередь нарушаются процессы восстановления глюкокортикоидных гормонов; более устойчивы в этом отношении процессы окисления глюкокортикоидов. Так, например, установлено угнетение активности Δ^4 -кортизолредуктазы в печени собак и в то же время не выявлено нарушения превращения кортизола в кортизон в почках этих же животных. В опытах на морских свинках прежде всего страдало превращение кортизона в кортизол и в значительно меньшей степени нарушалось превращение кортизола в кортизон.

При изучении интенсивности метаболизма этих гормонов при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) в стадии клинического проявления процесса также было выявлено различие в метаболизме кортизола и кортизона. Если интенсивность метаболизма кортизола в этом случае снижалась, то кортизона, напротив, увеличивалась. Однако в том и другом случае изменения в метаболизме этих гормонов были направлены на увеличение концентрации кортизола.

Сравнение же механизмов, лежащих в основе повышения концентрации кортизола в связи с замедлением его метаболизма или усилением образования из кортизона, показывает, что они различны при этих двух типах аллергических процессов. При анафилактической альтерации ткани печени у морских свинок уменьшается как превращение кортизона в кортизол, так и кортизола в кортизон. Это свидетельствует об угнетении активности стероиддегидрогеназы, катализирующей оба эти процесса — окисление-восстановление у С-11. Учитывая кратковременность и обратимость такого угнетения, а также то, что в опытах на собаках, у которых наблюдается подобное же угнетение метаболизма кортизола, введение кофактора НАДФ-Н₂ не снимает полностью нарушения метаболизма кортизола, можно думать о роли конформационных изменений в апоэнзиме в результате действия комплекса антиген — антитело.

При ЭАЭ патологический процесс локализуется в центральной нервной системе. Метаболизм кортизола угнетается, а кортизона — усиливается. Следовательно, активность стероиддегидрогеназы не угнетена, а как бы сдвинута направленность ее действия в сторону преобладания катализа восстановительного процесса. Характер изменений адаптивный, приспособительный и направлен в обоих случаях на повышение концентрации кортизола в крови. Это реактивное изменение в ответ на повреждение, локализующееся в другом месте, в отличие от аллергических реакций немедленного типа, когда процесс альтерации происходит в самой ткани печени. Очевидно, и механизм изменения активности стероиддегидрогеназы не связан с изменением конформации апоэнзима. Можно предположить, что данные изменения в метаболизме кортизола и кортизона при ЭАЭ связаны с изменением в соотношении окисленной и восстановленной форм НАДФ.

Таким образом, при аллергических реакциях выявляются значительные нарушения в метаболизме кортизола и кортизона, характер которых связан с типом аллергического процесса. Общими для всех нарушений являются процессы, направленные на сохранение и увеличение концентрации активного глюкокортикоида — кортизола.

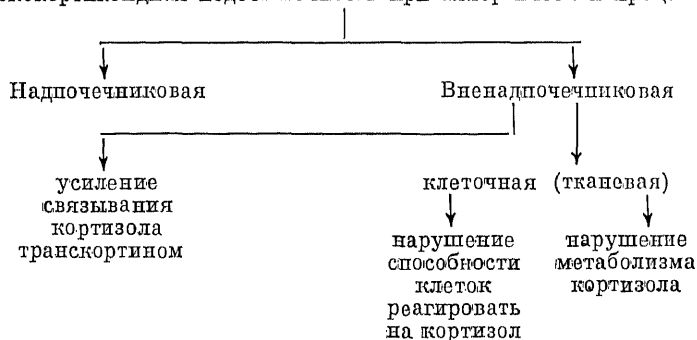
Однако это увеличение имеет отрицательную сторону. При длительном существовании этого увеличения или частых его повторениях, может включиться механизм обратной связи и вызвать торможение функции коры надпочечников, приводя ее к атрофии. Так бывает, например, при циррозах печени, при которых также уменьшена биологическая инактивация кортизола (Brown et al., 1954, и др.).

Таким образом, механизмы глюкокортикоидной недостаточности при аллергических процессах разнообразны и зависят от вида животных, органа, где идет аллергический процесс, характера аллергической реакции и стадии процесса.

Оценивая различные механизмы снабжения тканей кортизолом при аллергических процессах, можно сказать, что угнетение функции надпочечников может быть одним из источников глюкокортикоидной недостаточности (схема 22). Она может возникать как за счет угнетающего влияния аллергенов непосредственно на ткань железы, так и по механиз-

Схема 22

Глюкокортикоидная недостаточность при аллергических процессах



му обратной связи за счет угнетения коры надпочечников увеличенной концентрацией кортизола в плазме крови в связи с уменьшением интенсивности его метаболизма в печени. Повторение аллергических реакций, без сомнения, усиливает изменения в надпочечниках и тогда недостаточность может выявляться уже в стадии ремиссии. Так, В. И. Пыцкий (1964) при функциональной нагрузке дексаметазоном обнаружил у больных с атопической бронхиальной астмой в период ремиссии недостаточность коры надпочечников. Иногда такую же недостаточность при различных аллергических заболеваниях выявляли другие исследователи, используя в качестве функциональной нагрузки введение АКТГ (Rekkariinen, Kalliomäki, 1958; Vaccarezza, 1961).

Другой источник глюкокортикоидной недостаточности — увеличение способности транскортина связывать кортизол при концентрации его в плазме крови, не выходящей за пределы нормальных колебаний. Трудно сказать, насколько часто это встречается. Исследования в этой области только начаты, но и они указывают на существование такого пути вненадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности.

Третий путь глюкокортикоидной недостаточности — клеточный. Он связан как с нарушением способности ряда ферментов вступать во взаимодействие с кортикостероидами и давать адаптивные изменения активности, так и с нарушениями интенсивности и характера метаболизма кортизола.

Известно, что аллергические процессы в организме легче всего развиваются на фоне глюкокортикоидной недостаточности. Исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что сама глюкокортикоидная недостаточность чаще всего и возникает в процессе развития аллергической реакции. Создается своего рода порочный круг: аллергическая реакция создает глюкокортикоидную недостаточность, а она в свою очередь способствует развитию аллергической реакции.

Значение установленных путей глюкокортикоидной недостаточности различно. При надпочечниковом пути глюкокортикоидной недостаточности и увеличении связывания кортизола транскортином страдают, очевидно, все процессы, требующие участия кортизола. При тканевом типе недостаточности нарушения развиваются только в той ткани, где идет аллергическая альтерация; возможно, они не охватывают все кортизолзависимые процессы. В связи со сказанным понятна необходимость различных способов применения глюкокортикоидов с лечебной целью. Например, при тканевом типе глюкокортикоидной недостаточности целесообразно преимущественно местное применение гормона.

Глава XI ФЕНОМЕН АРТЮСА

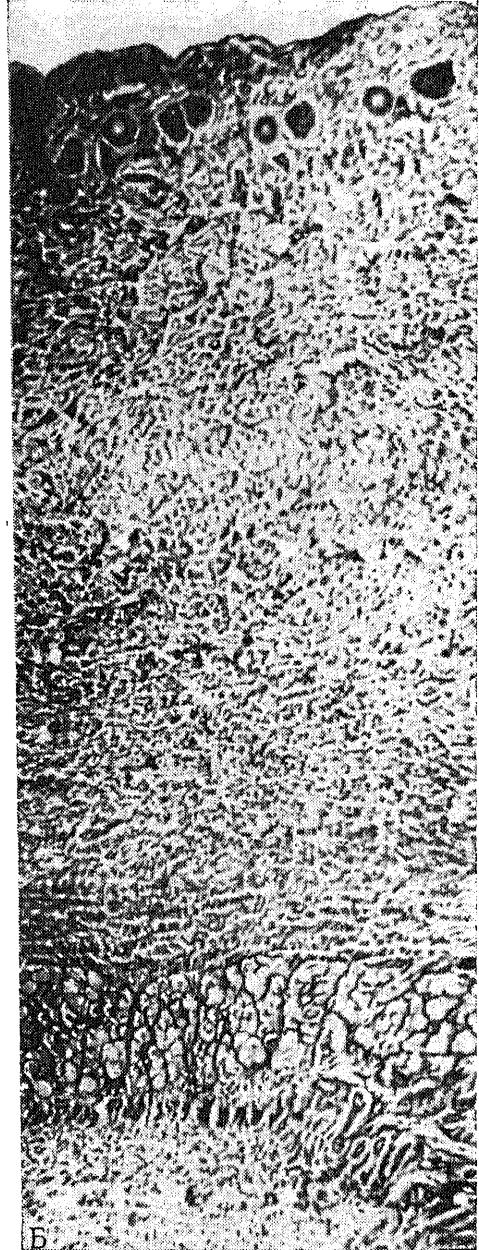
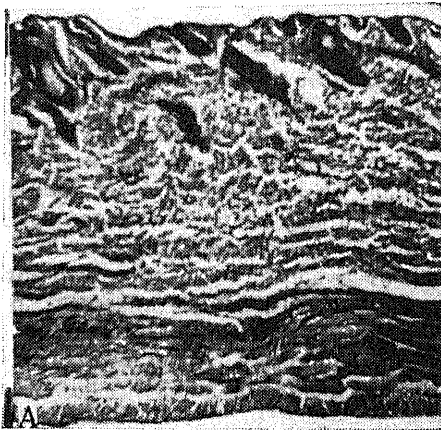
Arthus (1903) следующим образом описывал возникновение воспаления у иммунизируемого чужеродной сывороткой кролика: «Кролик получает под кожу каждые 6 дней по 5 мл сыворотки лошади. После первых 3 инъекций происходит рассасывание введенной сыворотки за несколько часов. После 4-й инъекции образуется мягкий инфильтрат, не исчезающий 2—3 дня; после 5-й инъекции инфильтрат, который получается более твердым и отечным, резорбируется только после 5—6 дней. После 6-й инъекции отечный инфильтрат быстро превращается в глубокое изменение подкожной клетчатки, которое дает твердую компактную массу; масса эта совершенно асептична, без гноя, является устойчивой в продолжение недель; после 7-й инъекции кожа, покрывающая опухоль, от введения сыворотки и развивающегося инфильтрата становится красной, потом беловатой и высыхает; получается гангренозная пластинка, отпадающая очень медленно (через несколько недель) и образующая извилистую рану, глубокую и трудно заживающую...» (рис. 77).

Arthus указывает далее, что местное явление не есть следствие повторения инъекций всегда в одну точку (в одно место кожи), так как оно получается и при инъекции в новое место у кролика, сенсibilизированного внутривенно, внутрибрюшинно или другим способом. Он отмечает также, что иммунизировать можно и меньшими количествами сыворотки с одинаковым эффектом. Свои опыты Arthus проводил с антитоксической сывороткой; результат был одинаковым при применении в некоторых его опытах и свежей лошадиной сыворотки. В этой же работе Arthus сообщил о возможности получения подобного же явления при иммунизации кролика молоком. В 1903 г. Arthus и Breton опубликовали результаты гистологических исследований полученного ими воспаления. Авторы отметили, что первые инъекции под кожу кролика чужеродной сыворотки почти не сопровождаются гистологическими изменениями в месте укола. Наблюдаются лишь легкая отечность и гиперемия, проходящие в течение нескольких часов. Последующие инъекции ведут к набуханию коллагеновых волокон соединительной ткани, сдавливающих капилляры и этим способствующих развитию стаза. Начиная с 4—5-й инъекции развивается резкая гиперемия, сопровождающаяся массовой эмиграцией лейкоцитов и кровоизлияниями. Картина заканчивается развитием некроза, начинающегося со стенок капилляров и венул воспаленного участка. Ко времени развертывания этих специфических признаков пораженный участок ткани резко отграничивается от нормальной ткани зоной пролиферирующих гистиоцитарных элементов кожи и подкожной клетчатки (рис. 78).



Рис. 77. Феномен Артюса у кролика.

Рис. 78. Кожа кролика при феномене Артюса.
А — нормальная, Б — при феномене Артюса.



Следующая работа, посвященная воспалению, описанному Arthus, принадлежит Nicolle (1907), который ввел в науку термин «феномен Артюса», Nicolle полагал, что феномен Артюса вызывается антителами, которые являются лизинами и комплемента связывающими амбоцепторами.

Rössle (1914) сенсibilizировал морских свинок куриной кровью и получал у них феномен Артюса в обычные сроки. Согласно его наблюдениям, из нормальной ткани введенные эритроциты быстро поглощаются в лимфатические и кровеносные пути, тогда как эритроциты, введенные

в сенсibilизированную ткань, подвергаются сначала энергичному фагоцитозу со стороны местных гистиоцитарных элементов и исчезают уже в виде продуктов внутриклеточного переваривания. На основании своих опытов Rössle делает заключение о состоянии повышенной активности элементов ретикулоэндотелиальной системы в очаге развивающегося воспаления у сенсibilизированной свинки.

Rössle (1923) назвал феномен Артюса «гиперергическим воспалением» в отличие от «ломергического воспаления», получаемого от той же силы раздражителя (сыворотки) в несенсibilизированной ткани.

ФЕНОМЕН ОВЕРИ

Ovary (1950) описал феномен, отличающийся, по его мнению, от феномена Артюса и представляющий местное выражение (в капиллярах кожи) состояния общей (системной) анафилаксии у морских свинок. Он назвал этот феномен «немедленной анафилактической реакцией кожи», которую можно получать в двух формах: активной и пассивной кожной анафилаксии. В основе обоих феноменов лежит явление быстрого увеличения проницаемости кожных капилляров под влиянием реакции антиген — антитело в коже. Реакция обнаруживается путем введения морской свинке внутривенно краски трипанового синего, Эванса голубого или какой-либо другой краски в виде 0,5% раствора в количестве 0,5 мл. Реакция появляется через 3—4 мин, ее читают через 10 мин после введения краски. Для учета реакции животное забивают и полученное окрашенное пятно смотрят с внутренней стороны кожи.

Активной кожной анафилаксией Ovary называет реакцию капилляров кожи в виде окрашенного синей краской пятна на месте внутрикожного введения антигена (яичного белка) сенсibilизированной морской свинке. По существу, реакция эта выражает первую фазу развития феномена Артюса, хотя Ovary видит отличие в механизме ее образования.

Пассивной кожной анафилаксией Ovary называет реакцию капилляров кожи на комплекс антиген — антитело, которую можно вызвать у свинки 3 путями: 1) внутривенной сенсibilизацией животного, 2) внутрикожной сенсibilизацией и 3) введением в кожу антигена и антител одновременно. При внутривенной сенсibilизации животному вводят антитела в таком же количестве, что и для сенсibilизации к анафилактическому шоку (0,03 мг антител по азоту на свинку массой 250 г). Антиген вводят внутрикожно через 48 ч.

При внутрикожной сенсibilизации антитела вводят в минимальных количествах (1—10 мкг по азоту) и через 3—6 ч внутривенно антиген в большом избытке (в 100 раз и больше по азоту по отношению к антителам).

При постановке реакции по типу Прауснитца — Кюстнера вводят внутрикожно антитела и через 24 ч — антиген в то же место в таком же избытке, как и в предыдущем варианте постановки реакции. Обнаруженные реакции во всех вариантах производят с помощью трипанового синего или синего Эванса.

Феномен Овери можно воспроизводить у крыс, хомяков, мышей (Ovary, 1958),

Антигистаминные препараты подавляют развитие феномена Овери, и, по мнению этого автора, гистамин является ответственным за увеличение проницаемости капилляров при этом феномене. Денервация участка кожи, в котором протекает реакция, не влияет, по наблюдениям Ovary, на ее развитие и течение.

Овагу видит отличие в механизме описанной им реакции от феномена Артюса в том, что антитела для ее развития должны быть фиксированы в ткани, тогда как при феномене Артюса, по его мнению, соединение антитела с антигеном и образование преципитата происходят в жидких тканевых средах, крови, лимфе, тканевой жидкости.

Соображения Овагу, однако, не являются еще вполне убедительными, и взаимоотношение описанной им реакции с феноменом Артюса требует дальнейшего изучения.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ТИПА ФЕНОМЕНА АРТЮСА

Различают несколько форм местной аллергической реакции типа феномена Артюса. Форма, впервые описанная Arthus, определяется как активный тип реакции Артюса. Различают также пассивный тип реакции Артюса. Сенсибилизацию производят сывороткой активно сенсибилизированного кролика, содержащей в высоком титре преципитины. Сыворотку вводят внутривенно или подкожно в место последующего введения антигена лошадиной сыворотки по типу реакции Прауснитца — Кюстнера.

Ориэ (1924) описал воспроизведение реакции Артюса путем введения под кожу смеси (комплекса) антиген — антитело, например лошадиной сыворотки и сыворотки кролика, содержащей в высоком титре преципитины против белков сыворотки крови лошади. Применяют также «обратную пассивную сенсибилизацию» и реакцию типа Артюса. Она заключается в том, что кролику антитела (кроличью противолошадиную сыворотку) вводят под кожу, а антиген внутривенно. Эта форма опыта отличается от «обратной анафилаксии» Форсмана, при которой антигеном являются ткани животного (например, ткани морской свинки, содержащие форсмановский антиген), а антителом — сыворотка нормального кролика, содержащая, как известно, форсмановские антитела. Эта форма воспроизводится у морских свинок, но выражается в виде реакции, несколько отличной от типического феномена Артюса. Отсутствуют, в частности, в выраженной форме геморрагии, некроз и пролиферативная фаза в развитии феномена Артюса. Овагу подробно изучил у морских свинок и крыс различные методы воспроизведения местной кожной анафилактической реакции, выражающей феномен Артюса в первой (сосудистой) стадии его развития (см. выше). В соответствии с точкой зрения на механизм этой реакции, развиваемой Овагу, в литературе существует мнение об этой реакции как о самостоятельном аллергическом феномене (феномен Овери). Вероятнее всего, однако, что мы имеем дело с тем же феноменом Артюса, но воспроизведенным у морской свинки или крысы и развивающимся только до первой сосудистой стадии повреждения ткани.

По данным Gell, Hinde, (1954), в типичном феномене Артюса различают первую — сосудистую и вторую — клеточную пролиферативную стадию развития. Для первой стадии необходимо только повреждающее действие комплекса антиген — антитело. В ее механизме участвуют процессы освобождения гистамина. В механизме второй стадии необходимо участие лейкоцитов (лимфоцитов) крови, и она развивается по типу аллергических реакций замедленного типа.

На основании изложенного можно предложить следующую классификацию аллергических реакций типа феномена Артюса (табл. 89).

Аллергические реакции типа феномена Артюса

Тип реакции	Вид подопытного животного	Сенсибилизация	Разрешение	Картина реакции
А. Активный а. Оригинальный феномен Артюса	Кролик	Многократные введения антигена (лошадиной сыворотки) по 0,5 мл 5—6 раз с промежутками 5 сут	Введение 0,5 мл подкожно лошадиной сыворотки через 10 сут после последнего введения антигена	Геморрагическо-некротическое воспаление
б. Немедленный вариант активного типа. («Реакция активной кожной анафилаксии» (феномен Овери)	Морская свинка	Одно- или двукратное введение яичного альбумина (кристаллического или аморфного) в дозе 0,05—0,1 мл подкожно	Введение внутрикочно 0,05 мл антигена и внутривенно 0,5 мл 0,5% синего Эванса	Синее пятно через 10 мин после введения краски
Б. Пассивный а. Типа феномена Прауснитца — Кюстнера б. Феномен Опи	Кролик Кролик	Введение преципитирующей сыворотки (кролика) против белков лошадиной сыворотки: а) внутривенно, б) подкожно	Введение через 24 ч 0,05 мл антигена в место введения антигена или рядом с ним Введение подкожно комплекса (преципитата) антиген—анти-тело (преципитин кролика — лошадиный белок)	Воспаление в отечно-конгестивной стадии развития Воспаление в отечно-конгестивной стадии
в. Немедленный вариант пассивного типа «Реакция пассивной кожной анафилаксии» (феномен Овери)	Морская свинка, белая крыса, кролик	Введение преципитирующей сыворотки кролика против яичного альбумина или другого антигена: а) подкожно; б) внутривенно; в) введение внутрикочно комплекса антиген — антитело (преципитин кролика + лошадиный белок)	Введение через 24 ч внутривенно 0,05 мл антигена + 0,5 мл 0,5% синего Эванса: а) в место введения антигена, б) в любое место кожи	Синее пятно в месте введения антигена То же
В. Обратный тип. Феномен Опи	Кролик	Введение под кожу антигена — преципитирующей сыворотки кролика против лошадиной сыворотки (0,5—1 мл)	Введение больших количеств антигена (5—10 мл) внутривенно через 12—24 ч, а через 15—20 мин внутривенно 0,5 мл 0,5% синего Эванса	Отечно-конгестивное воспаление Синее пятно в месте введения антигена
Типа Форсмана (феномен Фрея и Грюнмандела)	Морская свинка	Введение кроличьей сыворотки, содержащей форсмановские антигены против телячьей морской свинки. Кролика иммунизировали эритроцитами барана, содержащими форсмановский антиген	Введение через 15—20 мин внутривенно 0,5 мл 0,5% синего Эванса	Геморрагическое воспаление

Получение феномена Артюса у различных животных и человека

	Область тела или орган	Авторы, год	Примечание	
Человек	Бедро	Hegler, 1923	Получен во всех органах и тканях	
Обезьяна	Рука	Tonietti, 1925		
	Ягодица	Gerlach, 1923		
	Кожа	Seegal, Seegal, 1931		
Кролик	»	Arthus, 1903	Воспаление в стадии инфильтрата	
Морская свинка	»	Г. П. Сахаров, 1905		
Собака	»	Gerlach, 1923		
Коза	»	В. Т. Талалаев, 1934		
		Ориэ, 1924		
		Gerlach, 1923		
		Т. Б. Пашаев, 1936		
Белые крысы и мыши	»	Valcarenghi, 1931		То же
Лошади	»	Н. В. Лауэр, 1936		» »
Голуби	»	»		Феномен не воспроизводится
Щеглы, чижки	»	А. Д. Адо, 1936	Феномен не получается	
Решотки	»	о возможности получения феномена нет	Расстройства кровообращения	
Лягушки	Данных Брыжейка	Frohlich, 1914	То же	
Аксолотль	»	А. Н. Гордиенко, 1933	Феномен не получается	
Золотые рыбки	»	Н. Н. Сиротишин, 1936	»	

Феномен Артюса воспроизводится у человека и у млекопитающих животных. В табл. 90 представлены данные ряда авторов о получении феномена Артюса у различных животных.

Возможность получения феномена Артюса у человека и у млекопитающих не подлежит в настоящее время сомнению. Неизвестны попытки получения гиперергических воспалений типа Артюса у беспозвоночных.

У млекопитающих феномен описан во многих органах и тканях (табл. 91).

Самым ранним патоморфологическим признаком, характеризующим воспаление Артюса, является так называемый фибриноидный некроз основной парапластической субстанции соединительной ткани, ее волокон и сосудистой стенки. Этот фибриноидный некроз, или фибриноидное разбухание, характеризуется, по данным Н. Ф. Мельникова-Разведенкова (1938) «обильным отекаем, набуханием и изменениями гистохимических реакций основной парапластической субстанции соединительной ткани и начальным набуханием, а затем глыбчатым сморщиванием коллагеновых волокон, тоже с изменениями их гистохимических реакций».

Фибриноидные изменения в кровеносных капиллярах начинаются с дегенеративных процессов в эндотелиальных клетках: стираются межклеточные границы, растворяются и разрушаются ядра, происходит «гомогенизация» сосудистой стенки. В дальнейшем вместо сосудистой стенки образуется своеобразная фибринозная сеточка, пропитанная отеочно-фибриноидным веществом и отчасти инфильтрированная полинуклеарами. В более крупных сосудах это фибриноидное пропитывание и дегенеративно-некротический процесс захватывают и среднюю оболочку, и адвентицию. В результате процесса фибриноидной альтерации проницаемость сосуда увеличивается и вокруг него образуются кровоизлияния. В дальней-

Воспроизведение феномена Артюса в органах и тканях животных

Вид животного	Органы или ткань	Морфологические изменения	Автор, год
Кролик	Скелетная мышца	Некроз, инфильтрация	Losowsky, 1934, 1935
»	Суставы коленный и голеностопный	Деформирующий артрит	Schlecht, Schwenker, 1912; Klinge, 1931;
Морская свинка	Легкие	Эмфизематозные изменения Интерстициальное воспаление легких	Д. Е. Альперн, 1933 Friebderger, Mita, 1941; Cannon, Walsh, Marshall, 1941
Кролик	»	Скопление фибринозного экссудата	Ishioka, 1942
Морская свинка	»	Легкая пневмония, эозинофилия	Schlecht, Schwenker, 1912 Strobel, 1912
Кролик	»	Полиморфноядерные лейкоциты, крупозная пневмония	Freid, 1931
Кролик, собака, кошка, морская свинка	Сердце	Токсические и воспалительные изменения в органах	Longcope, 1913
Кролик	Сердце	Некроз мышечных клеток сердца	D. Seegal, B. Seegal, Lost, 1932
»	Сосуды	Гиперергическое воспаление. Фибриноидные некроз средней и внутренней оболочки сосуда	Э. М. Гельштейн Я. Л. Раппопорт, М. Г. Богдатын, 1935
»	»	Крупноклеточная гранулема	Arthus, 1903; Knepper, 1935; Gerlach, 1934
»	Печень	Некроз, инфильтрация лейкоцитами. Цирроз.	Masugi, Sato, 1934;
Кролик	Почка	Некроз, распад стенок воротной вены Подострый шок, инфильтрация полиморфными лейкоцитами и эозинофилами	Б. И. Митун, 1935 Hepler, Simmonds, 1929
»	»	Некроз эпителиальных клеток и отделение от основной мембраны	Longcope, 1913
Лягушка	»	Некроз клубочков, очаги стаза	Kaiserling, 1935
Кролик	Брюшина	Инфильтрация эозинофилами и лейкоцитами	Longcope, 1913
»	Губа	Отек, изъязвления	Provisionato, 1935
»	Желудок	Язвы	Shapiro, Ivy, 1929; Scholler, 1933; Kaiserling, 1937
»	Тощая кишка	Инфильтративное воспаление	
»	Желудок	Геморрагически-некротическое воспаление	Bernardini, 1932
»	Червеобразный отросток	Расширение лимфатических сосудов, тромбоз массами фибрина, гангренозный аппендицит	Fischer, Kaiserling, 1936
Кролик	Мозг	Параличи, гиперемия и стаз сосудов мозга	Davidoff, D. Seegal, B. Seegal, 1932, 1934
»	Глаз	Гнойное воспаление мозговых оболочек Резкое воспаление	Соловьев и Ариоль, 1935 D. Seegal, B. Seegal, 1931

шем, как уже указывалось, кровоизлияния составляют один из основных компонентов в построении картины гиперергического воспаления.

Патогенез гиперергического воспаления с морфологической точки зрения изучался в работах Gell и Hinde (1954), Letterer (1956) и др.

Gell и Hinde выделили в развитии феномена Артюса две фазы. Первая фаза формируется через 8—12 ч после разрешающей инъекции и выражается главным образом сосудистые изменения. Вторая фаза развивается на 5—6-й день и выражает клеточную реакцию замедленного типа. Первая фаза реакции может быть пассивно передана через плазму крови сенсibilизированных животных. Вторая часть реакции передается пассивно только лейкоцитами. Начало реакции Артюса заключается в спазме артериол к периферии от места введения антигена. Спазм артериол Letterer наблюдал на прозрачных тканях и почках лягушки. Nordman (1931) наблюдал спазм артериол на брыжейке кролика. Это явление было также подробно изучено Abell и Schenck (1938) на сосудах уха кролика в специальной камере для наблюдения. По мнению Opie (1924), спазм артериол возникает вследствие воздействия на кровеносные сосуды преципитатов, однако Abell и Schenck не видели преципитатов в условиях их опытов. По мнению Letterer, спазм объясняется сокращением гладкой мускулатуры как прямого ответа на антиген по типу реакций на изолированных гладкомышечных органах. Второй начальной реакцией гиперергического воспаления является набухание эндотелия капилляров, что вызывает приклеивание к ним лейкоцитов и тромбоцитов с последующим образованием тромбов и геморрагией (Thomas, 1952; Humphrey, 1954, и др.).

В участке воспаления в результате отека ткани быстро развивается сдавление вен. Затем появляются характерные изменения в капиллярном кровообращении. Они заключаются в образовании стаза и запустевании отдельных капилляров в форме наполнения их плазмой при отсутствии форменных элементов. Эти наполненные плазмой капилляры представляют часто средний участок очага воспаления.

Снижение содержания лейкоцитов в крови задерживает развитие феномена Артюса при паличии достаточного количества антигенов и антигена в организме (Stetson, 1951). Увеличение содержания кровяных пластинок усиливает развитие феномена Артюса. Гепарин задерживает его развитие (Lecomte, 1956). Это указывает на участие свертывания крови в развитии феномена Артюса. Вопрос о механизме повышения проницаемости сосудов при феномене Артюса не является решенным. Возможно, что здесь играют роль факторы типа гипоксии и лейкемии. Гистамин, по-видимому, не участвует в механизме изменения проницаемости при феномене Артюса. Гистамин не освобождается в ткани при развитии феномена Артюса и не способен имитировать феномен Артюса при введении подкожно морской свинке или кролику (Lecomte, 1956, и др.). Rich, Voising и Bang (1953) изучали феномен Артюса под электронным микроскопом и наблюдали разбухание, гиалинизацию, фрагментацию и потерю поперечной исчерченности гиалиновых волокон в очаге воспаления. Вторая фаза развития феномена Артюса сопровождается пролиферацией местных гистиоцитарных элементов и весьма напоминает реакции замедленного типа.

Электронно-микроскопические исследования Move и Fernando (1963) наиболее ранних изменений в тканях при феномене Артюса (в брыжейке у кролика) показали, что начальными изменениями при этом феномене являются расширение венул и отложение в них преципитантов в виде ацидофильных комплексов антиген — антитело (изоционат γ -глобулина лошади + преципитин). Преципитат обнаруживается как в просвете, так

и в стенке венул уже через 3 мин после разрешающего воздействия антигена. В дальнейшем преципитаты появляются также вне сосудов в соединительной ткани. Они обильно фагоцитируются макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. Попадание преципитатов из сосуда в ткань совершается через щели в эндотелии венозных капилляров, которые видны на электропных микрофотографиях.

Таким образом, в настоящее время получило полное подтверждение представление Орие, который еще в 1924 г. наблюдал возможность воспроизведения феномена Артюса преципитатом, полученным вне организма, из белков лошадиной сыворотки и кроличьего преципитина.

Феномен Артюса получен также с помощью других растворимых иммунных комплексов в избытке антигена. Основой патогенетического механизма феномена Артюса является, таким образом, гуморальный механизм, а воспаление выражает собой реакцию тканей на осаждение в них иммунных преципитатов. Voisin и Touillet (1963) подробно изучили изменения проницаемости в коже у морских свинок по отношению к сывому Эвансу при туберкулиновой реакции. Они наблюдали две стадии изменения проницаемости. Первая стадия длится от 30 мин до 3 ч и представляет собой увеличение прокрашивания всех слоев кожи. Вторая стадия (или волна, по данным авторов) захватывает только субэпидермальный мальпигиев слой кожи и возникает через сутки после введения туберкулина. Она продолжается до 3 сут после введения туберкулина.

В свое время нами (А. Д. Адо, 1938) была сделана попытка оценить гиперергическое воспаление с точки зрения некоторых физико-химических свойств ткани. Для решения этого вопроса были исследованы рН, температура, электропроводность и редокс-потенциал в воспалениях Артюса, Шварцмана и в вульгарных скипидарных воспалениях.

Приступая к этим исследованиям с представлениями о картине воспаления Артюса, созданным Rössle, нам казалось логичным ожидать появления в участке гиперергического воспаления более резких сдвигов их физико-химических показателей по сравнению с ранее изученными гнойными и другими воспалительными формами. Действительно, если представить себе полноценный воспалительный процесс, не редуцированный ни в одном из составляющих его компонентов (альтерации, экссудации, пролиферации), то увеличение этих сдвигов в гиперергическом воспалении являлось бы необходимым следствием всех известных для воспаления форм обмена веществ.

Теоретические представления Gerlach (1923) также говорят о возможности подобных сдвигов физико-химических показателей при воспалении Артюса. Gerlach полагает, что в центральной некротической зоне гиперергического воспаления Артюса лейкоциты усиленно разрушаются и потому не могут быть обнаружены морфологически или обнаруживаются в значительно меньшем количестве, чем в периферических зонах этого воспаления. Усиленный распад лейкоцитов должен был бы сопровождаться увеличением кислотности этого участка ткани и увеличением ее электропроводности за счет разрушения тканевых мембран и скопления электролитов. Наши исследования кислотности (рН) и электропроводности при воспалении Артюса показали, что центральная некротическая зона его обладает менее кислой реакцией и большим сопротивлением переменному электрическому току, чем периферическая зона, где наблюдаются большее количество лейкоцитов и лейкоцитарный распад.

Некроз в случаях воспаления Артюса носит характер сухого коагуляционного, отличающегося по своим физико-химическим показателям от некротически расплавленной ткани гнойного очага. В патогенезе омерт-

вения ткани при воспалении Артюса имеют значение, по-видимому, процессы дигидратации, что не сопровождается ни гипертонией, ни ацидозом в такой степени, как при остром гнойном воспалении. Более резкие сдвиги кислотности и электропроводности в виде ацидоза и уменьшения сопротивляемости наблюдались в периферических частях воспаления Артюса, но и там не достигали величин, известных для острых гнойных воспалений вообще и для скипидарных воспалений в частности.

Исследования температуры воспаления Артюса показали, что наиболее низкие значения ее наблюдаются в центральных некротических зонах. Гипертермия при этом воспалении в целом меньше, чем гипертермия при гнойных скипидарных воспалениях.

Сравнительные исследования редокс-потенциала не выявили заметной разницы в его значениях при гиперергическом воспалении Артюса и воспалении, вызванном скипидаром. Потенциал уменьшался обычно с увеличением тканевой деструкции.

Попытаемся теперь сопоставить эти наши заключения с результатами основных морфологических исследований феномена Артюса, касающихся оценки состояния ткани в целом при гиперергическом воспалении. Gerlach наиболее существенной чертой в картине воспаления Артюса считает набухание соединительной ткани и ее коллагеновых волокон. Патогенез других признаков воспаления Артюса в значительной степени определяется по Gerlach этим первичным разбуханием соединительной ткани. Некроз центральной части воспаления Артюса Gerlach рассматривает как вторичное явление, развившееся вследствие сдавления питающих эту ткань сосудов разбухшей соединительной тканью. Это же разбухание соединительной ткани препятствует, по данным автора, эмиграции лейкоцитов в участок воспаления. Поэтому он при феномене Артюса менее выражен, чем при гнойных воспалениях.

Многочисленные исследования морфологической картины гиперергических воспалений типа феномена Артюса в различных органах и тканях показали, что в мышцах и паренхиматозных органах явления альтерации (цепкеровский некроз мышц, белковые перерождения эпителия канальцев почки, некробиотические изменения в печени, желудке, яичках и др.) выступают еще более ярко, чем при кожной форме этого феномена. Воспаление, сопровождающее феномен Артюса в этих органах, выражается часто в сравнительно вялой гистиоцитарно-моноцитарной реакции.

Laporte (1934) на основании гистологических исследований воспаления Артюса у морской свинки считает процессы альтерации первичным и наиболее существенным выражением изменений ткани при этой реакции.

Согласно данным Gerlach, Klinge, Н. Ф. Мельникова-Разведенкова и др., наиболее ярким выражением деструкции ткани при гиперергическом воспалении является «фибриноидный некроз».

Таким образом, в морфологической картине гиперергического воспаления на первом плане стоят признаки альтерации, на фоне которой в дальнейшем разворачивается вся картина феномена Артюса.

Исследования физико-химической картины воспаления Артюса показали, что законченные геморрагически-некротические формы его не включают всех изменений, описанных Schade при полноценном воспалительном процессе.

Согласно исследованиям Schade, чем интенсивнее воспалительный процесс, тем более выражены при нем гипертермия, гипертония и ацидоз. Воспаления с менее выраженными физико-химическими изменениями Schade находил в хронических случаях или при редуцированных формах.

По физико-химическим показателям воспаление Артюса следует считать прежде всего редуцированным воспалением.

В этом отношении можно вполне согласиться с высказываниями морфологов (Gerlach, Klinge, А. И. Абрикосов, Н. Ф. Мельников-Разведенков и др.), которые указывают на то, что в патогенезе воспаления Артюса существенное место занимают процессы повреждения, что само воспаление типа феномена Артюса можно отнести к редуцированной альтеративной форме.

Возникает только вопрос о природе этой альтерации. Ведь и для гнойного воспаления ткани также характерны альтерация и некроз пагноившегося участка.

Наши исследования физико-химической картины альтерированной ткани в воспалениях Артюса и в скинидарных воспалениях показали, что повреждение ее в этих случаях носит различный характер. Некроз при воспалении Артюса не сопровождается резкой гиперемией и ацидозом потому, что он развивается много быстрее, чем некроз гнойного очага при его расплавлении, и сопровождается резким высыханием ткани, препятствующим, по-видимому, развитию ферментативных процессов ее аутолиза. Сдавление приводящих сосудов и быстрое прекращение кровоснабжения воспаления Артюса вместе с ограниченным ферментативным распадом этой ткани объясняют сравнительно слабую гипертермию при этом воспалении.

Если вспомнить теперь приведенную выше формулировку Rössle, определяющую гиперергическое воспаление как качественно обыкновенную и количественно увеличенную форму воспаления, то становится очевидным, что к воспалению Артюса она не приложима. На основании физико-химических исследований воспаление Артюса можно считать процессом с качественно необычной альтерацией и количественно уменьшенными показателями ацидоза, гипертонии, гипертермии и пр. Указания на пролиферативные процессы (Gerlach, Klinge и др.), якобы характеризующие гиперергию воспаления Артюса, также не отвечают пониманию этой формы воспалительной реакции как реакции, в целом более энергичной. Хорошо известно, что пролиферативные процессы, когда они не сопровождаются энергичными экссудативно-гнойными проявлениями, свидетельствуют скорее о хронических, вялых воспалениях. Они считаются в патологии также редуцированными.

Для второй фазы патогенеза феномена Артюса характерны процессы угнетения жизни ткани. Например, цианистый натрий, угнетающий дыхание клетки, способствует развитию воспаления Артюса. Böstrom (1934), Büngeler (1931), Р. Е. Кавецкий (1938) и другие авторы, прибавляя антиген к сенсibilизированной ткани в аппарате Варбурга, выявили при этом уменьшение количества потребляемого кислорода почкой сенсibilизированного кролика через час после реинъекции антигена.

Нагружение сенсibilизированной ткани коллоидальной краской тормозит развитие феномена Артюса. Это действие краски наиболее резко в ранних стадиях процесса ее накопления элементами активной мезенхимы. Оно является в то же время выражением некоторой активации обмена этих клеток.

Таким образом, феномен Артюса является совершенно особенной местной аллергической реакцией с характерными морфологическими и биохимическими изменениями в воспаленной ткани, отличными от таковых при всех других известных видах аллергических воспалительных реакций.

Глава XII КИТЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Понятие об аллергических реакциях клеточного (замедленного) типа или китергических реакциях возникло в клинике. Pirquet (1905) различал немедленную (ускоренную) и замедленную (растянутую) формы сывороточной болезни, Zinsser (1921) — быстрые (анафилактические) и медленные (туберкулиновые) формы кожных аллергических реакций. В 1930 г. американский аллерголог Cooke сделал попытку систематизировать клинические наблюдения над течением кожных аллергических реакций у больных с разными аллергическими заболеваниями и сопоставил данные этих наблюдений с особенностями клинической картины изучаемых заболеваний.

Cooke предложил разделить аллергические реакции на две группы: реакции немедленного и замедленного типа. К аллергическим реакциям немедленного типа он отнес кожные или системные (дыхательного, пищеварительного и других аппаратов) аллергические реакции (кожный волдырь, бронхоспазм, расстройства желудочно-кишечного тракта и др.), возникающие через несколько минут или часов после воздействия на больного специфического аллергена. В противоположность этому виду аллергическими реакциями замедленного типа Cooke предложил называть реакции, возникающие не ранее чем через сутки (обычно через 24—48 ч) после воздействия аллергена.

В качестве примера аллергических реакций замедленного типа Cooke приводил туберкулиновые реакции, кожные реакции при аллергии к плющу (*Rhus toxicodendron radicans*), некоторые виды экземы и крапивницы, вызываемой отдельными пищевыми (шоколад, молоко, рыба) или лекарственными (йодид калия) веществами. К аллергии замедленного типа была отнесена и бактериальная аллергия. Соотношение основных признаков аллергических реакций немедленного и замедленного типа представлено в табл. 92.

Воспаление при реакциях аллергии замедленного типа существенно отличается от других видов воспаления, которые вообще начинаются с изменений проницаемости капилляров и эмиграции полиморфноядерных лейкоцитов из вен в воспаленные участки. Известно, что обычное чередование поли- и мононуклеаров, наблюдаемое в зонах воспаления, вызванное эмиграцией обоих типов этих клеток из кровяного русла, объясняется последующим быстрым исчезновением полиморфноядерных лейкоцитов. Аллергические реакции замедленного типа отличаются от неспецифического воспаления не только отсутствием ранних ответов полинуклеаров, но и чрезвычайно высокой степенью мононуклеарной инфильтрации.

Характеристика основных типов повышенной чувствительности

Признак повышенной чувствительности	Типы повышенной чувствительности	
	немедленный	замедленный
Срок развития местной аллергической реакции	Через 15—20 мин (до 1—2 ч)	Через 24—48 ч
Гистологическая картина местной реакции	Полиморфноядерная инфильтрация	Мононуклеарная инфильтрация
Антитела в сыворотке крови	Есть	Нет
Апафилаксия гладких мышц	»	»
Десенсибилизация	Эффективна	Менее эффективна
Пассивный перенос гиперчувствительности	Сывороткой крови	Лейкоцитами крови, клетками лимфоидных органов, экссудата
Токсическое влияние антигена на культуру ткани	Отсутствует	Ярко выражено

Waksman (1964) использовал методы метки ^3H -тимидином и радиоавтографии исследуемых повреждений в коже и в нервной системе и показал, что все (или большинство) мононуклеарные клетки, обнаруживаемые в характерных перивенозных инфильтратах, активно внедряются из кровяного русла. Эти клетки по величине больше малых лимфоцитов или их диаметр 7—22 мкм. Они характеризуются различной степенью базофилии протоплазмы, раздельными вдавленными или дольчатыми ядрами с плотной ядерной мембраной и обычно одним или более ядрышком. Waksman определяет эти клетки как «среднебольшие лимфоциты». Они происходят из популяции постоянно делящихся клеток, так как большинство нагружается даже единственной дозой ^3H -тимидина, введенной за 24 ч перед исследованием. Изучение замедленных кожных реакций на туберкулин или на чистый протеин при аутоаллергическом энцефаломиелите, отторжении кожного гомотрансплантата привели к сходным заключениям.

Реагирующие клетки, таким образом, полностью отличаются от «не участвующих» малых лимфоцитов, которые циркулируют из крови в паренхиме лимфатических узлов, селезенки, кишечных лимфатических узлов и обратно снова в кровь. Реагирующие клетки формируются, возможно, в тимусе, костном мозгу или в лимфоидной ткани они имеют чрезвычайно длинный жизненный цикл (Kindred, 1942, и др.). Доказано, что они могут играть роль предшественников конечных клеток, ответственных за одну или более формацию антител и за отторжение гомотрансплантата. Вместе с тем реагирующие лимфоидные клетки похожи на средние лимфоциты, постоянно находящиеся в грудном лимфатическом потоке и в крови, которые поглощают меченый тимидин даже *in vitro* и почти на 100% нагружены вскоре после введения ^3H -тимидина.

Использование ^3H -тимидина показало, что большинство инфильтрирующих клеток, вызывающих повреждение при отторжении трансплантата, в большей степени являются клетками реципиента, чем клетками донора. Воздействие на клетки донора рибонуклеазой лишает их способности вызывать повреждение без нарушения других проявлений их жизнедеятельности. Наконец, клетки нормальных лимфатических узлов, культивируемые с РНК от сенсибилизированных клеток, приобретают способность вызывать специфическую реакцию переноса.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЗАМЕДЛЕННОГО И НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

Взаимоотношения аллергических реакций замедленного и немедленного типа с иммунологической точки зрения сложны и являются предметом специального изучения.

Good, а затем Sterzl (1957) высказали предположение, что китергические реакции представляют собой как бы раннюю стадию иммуноло-

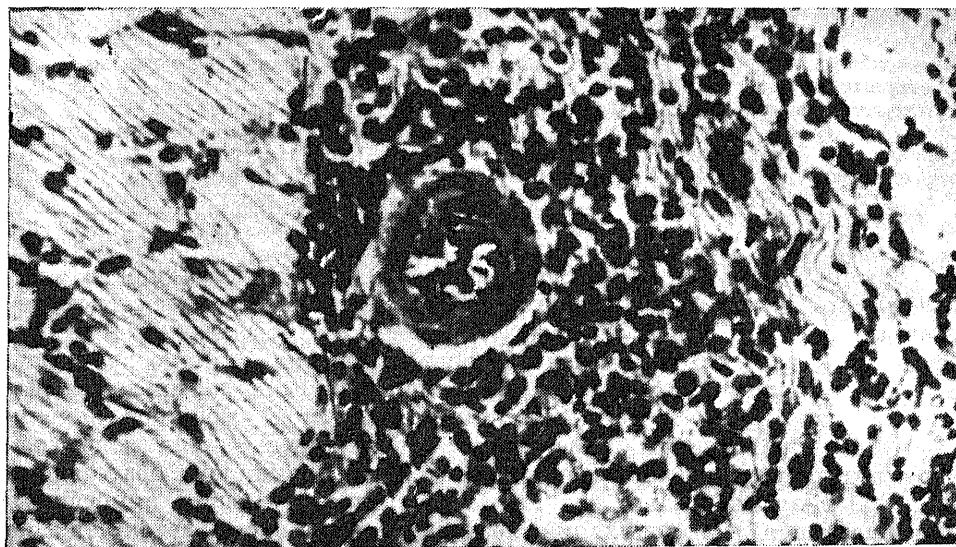


Рис. 79. Кожа морской свинки с замедленной гиперчувствительностью к человеческому γ -глобулину после внутрикожной пробы. $\times 120$.

гического ответа иммунизируемого организма на антиген, вслед за которой наступает вторая стадия выработки антител и соответственно аллергических реакций немедленного типа. Высказывается и другая точка зрения, согласно которой два типа аллергических реакций могут развиваться параллельно и независимо один от другого и определяются различными иммунологически компетентными клетками. В ряде работ показаны условия, при которых эти два типа реакций воспроизводятся раздельно.

В нашей лаборатории Н. В. Медуницын показал, что при иммунизации морских свинок γ -глобулином человека с проводником Фрейнда китергическая реакция предшествует по времени своего развития образованию антител и может рассматриваться как первая стадия иммунологического ответа животного на антиген. Появление клеточной аллергической реакции в опытах Н. В. Медуницына сопровождалось увеличением фиксирующей способности лимфатических узлов для данного агента (γ -глобулина) (рис. 79).

Китергические реакции возникают при туберкулезе, дифтерии, бруцеллезе, вызываются гемолитическим стрептококком и пневмококком, вирусом вакцины и пр. Китергическая реакция в форме повреждения роговицы описана при стрептококковой, пневмококковой, туберкулезной и других инфекциях. При аллергических энцефаломелитах, по данным

Waksman и Morrison (1951), реакция протекает также по типу аллергии замедленного типа. Реакция не передается пассивно.

К этому типу относятся также реакции на растительные (примула, плющ и др.), промышленные (урсолы), лекарственные (пенициллин и др.) аллергены при так называемых контактных дерматитах.

Китергические реакции характерны прежде всего для бактериальных антигенов, но в настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что любой вид антигена при соответствующих условиях опыта может вызвать этот тип аллергии. К растворимому антигену (белку) аллергическую реакцию замедленного типа можно вызвать путем введения белка в ткань, пораженную туберкулезом.

Реакции замедленного типа развиваются и по отношению к относительно простым химическим соединениям с малой молекулярной массой (йод, динитрохлорбензол, пенициллин и др.).

Местная реакция в виде аллергического воспаления замедленного типа появляется не ранее чем через 6 ч после постановки пробы и наиболее выражена через 24—48 ч. Гистологические изменения в ткани развиваются в более ранние сроки — через 3—4 ч. Наиболее специфическим признаком аллергического воспаления замедленного типа является инфильтрация ткани мононуклеарами. Мононуклеары располагаются главным образом в виде островков вокруг малых кровеносных сосудов.

Китергические реакции описаны у человека, обезьян, собак, кошек, кроликов, морских свинок, крыс, мышей, кур, телят, хомяков и других животных.

Реакции замедленного типа у человека и животных имеют некоторые общие черты, характеризующие эти реакции независимо от вида вызывающего их аллергена. Так, все они развиваются только через много часов после разрешающего воздействия аллергена на кожу или на какой-либо внутренний орган. Все они характеризуются возникновением большей или меньшей эритемы и уплотнения (инфильтрации) тканей в месте введения аллергена. В центральной части воспаления, вызываемого аллергеном, часто возникает некроз. Общими для китергических реакций, вызываемых различными аллергенами, с гистологической точки зрения являются два основных процесса: 1) различные виды повреждений клеток, на которые действует аллерген, и 2) стимуляция некоторых видов клеток (лимфоциты, макрофаги, гистиоциты) к усилению размножения и метоплазии.

Повреждение клеток, например туберкулином, возникает после фиксации аллергена в коже или в других повреждаемых аллергеном тканях. Установлено (Favour, 1957, и др.), что количество туберкулина, фиксируемое на единицу массы ткани, у инфицированного туберкулезом животного значительно больше такового у животного несенсибилизированного. Фиксация аллергенов в коже наступает через 5—10 мин после его введения и держится в течение многих недель.

К числу клеток, повреждаемых при китергических реакциях, относятся также лимфоциты и моноциты, эмигрирующие из кровеносных сосудов в воспаленную ткань. Из клеток вторично освобождаются продукты повреждения «некрозины» (Waksman, 1960), которые воздействуют на ловые клетки этого типа и клетки, первично повреждаемые аллергеном, как, например, эпидермис кожи, эпителий роговицы и др.

По периферии от места наибольшего повреждения (некроза) воспаление при китергической реакции характеризуется плотным инфильтратом, образуемым как за счет эмиграции лимфомоноцитарных элементов из крови, так и за счет размножения и метоплазии клеток лимфогистиоци-

тарного ряда. Агентами, стимулирующими эти виды клеток к размножению, являются как сам аллерген, так и продукты разрушения макрофагов в очаге воспаления. Гистологически картина аллергической реакции замедленного типа может быть получена путем введения в кожу продуктов разрушения макрофагов животного, сенсibilизированного, например, к туберкулину. Аналогичную картину можно получить также путем введения в кожу морской свинки цитотоксической антимакрофагальной сыворотки.

Общая схема развития катергических реакций представляется, таким образом, как процесс, протекающий в форме трех основных стадий: 1) адсорбция и фиксация аллергена в ткани (например, коже) и диффузия его из места введения в окружающую соединительную ткань с кровеносными капиллярами; 2) инфильтрация места введения аллергена лимфоцитарными клетками из окружающих кровеносных сосудов; 3) размножение и метapлазия лимфогистиоцитарных элементов в фибробласты, а в некоторых случаях (туберкулин) — в эпителиоидные и гигантские клетки с образованием так называемой туберкулоидной структуры.

Продолжительность переданной чувствительности у морских свинок и кроликов равна 3—5 дням, тогда как у человека она может продолжаться месяцы и удерживаться до 2 лет.

Имеются данные о передаче через посредство лимфоцитов аллергии замедленного типа от человека животным и от животного одного вида животному другого вида.

Вопрос о том, имеют ли значение антитела жидких тканевых сред при различных состояниях повышенной чувствительности замедленного типа, решается в настоящее время большинством исследователей отрицательно. Установлено, что с помощью сыворотки аллергии замедленного типа не удастся передать пассивно от людей животным, как это делается при состояниях аллергии немедленного типа. Не удастся также передать аллергию замедленного типа с помощью антител жидких тканевых сред при использовании реакции типа Прауснитца — Кюстнера или других приемов пассивной передачи.

Вместе с тем у людей с агаммаглобулинемией, у которых антитела не вырабатываются, состояние повышенной чувствительности замедленного типа (например, к туберкулину) развивается таким же образом, как и у обычных людей с нормальным содержанием γ -глобулина.

При некоторых формах повышенной чувствительности удается обнаружить в сыворотке крови антитела с помощью реакций пассивной геммагглютинации, преципитации в агаре или связывания комплемента. Так, в нашей лаборатории Т. А. Алексеева обнаружила антитела в крови больных инфарктом миокарда по отношению к гомологичной ткани сердца (области инфаркта) больного, умершего от этого заболевания. Антитела обнаруживаются в крови людей и при различных формах бактериальной аллергии (туберкулез, бруцеллез, ревматизм и др.). Однако изучение свойств этих антител показало, что они не являются ответственными за сущность сенсibilизации замедленного типа. Эти антитела не несут функции пассивного переноса состояния повышенной чувствительности, они тем более не определяют агрессивных процессов разрушения тканей при аутоаллергических заболеваниях (ревматизм, энцефаломиелит, тиреоидит и др.). Эти антитела, по-видимому, следует рассматривать как побочные агенты, возникающие при некоторых формах аллергии замедленного типа, развивающейся параллельно с аллергией немедленного типа. Мы определили (А. Д. Адо, 1960) их как антитела-«свидете-

ли», лишь сопутствующие, но не определяющие сущности состояния аллергии замедленного типа.

В противоположность этим отрицательным данным о роли антител жидких тканевых сред в механизме повышенной чувствительности замедленного типа большое количество точных фактов и наблюдений указывает на значение клеток лимфоидного ряда в механизме как сенсибилизации, так и самой аллергической реакции замедленного типа во всех указанных выше вариантах ее проявлений у людей.

В пользу решающего участия клеток лимфоидного ряда в механизме аллергии замедленного типа говорят также данные о влиянии воздействий, снижающих содержание лимфоцитов в организме, на развитие этого типа аллергических реакций. Так, облучение животных рентгеновыми лучами (Perus, 1955) вызывало подавление туберкулиновой аллергии, контактной аллергии (Burdick, 1957), экспериментального аллергического энцефаломиелита. Введение кортизона в дозах, снижающих содержание лимфоцитов, также подавляло развитие указанных выше реакций замедленного типа.

Интересны опыты Inderbitzin (1956), который применил для снижения содержания лимфоцитов лимфоцитотоксическую сыворотку. В этих условиях также наблюдалось подавление аллергических реакций к туберкулину и к другим типам клеточных аллергических реакций.

Вопрос о передаче повышенной чувствительности замедленного типа от лимфоцитов донора к лимфоцитам реципиента и вообще от одних клеток к другим в пределах одного и того же организма со времени Lawgense (1955) освещается в плане изучения особого «фактора переноса», реализующего якобы механизм передачи повышенной чувствительности замедленного типа от одной клетки к другой.

По данным Lawgense, при изучении фактора передачи на моделях дифтерии и других инфекций этот фактор не является антителом по следующим соображениям: 1) он не нейтрализуется, его активность не блокируется антигеном, прибавляемым к лейкоцитам (дифтерийный токсин, туберкулин, ППД); 2) антитело (дифтерийный антитоксин) не обнаруживается в лейкоцитах и в их экстрактах, способных переносить аллергию замедленного типа к дифтерийному токсину; 3) антитело (дифтерийный антитоксин) не определяется в сыворотке реципиента в момент развития максимальной реакции замедленного типа после переноса повышенной чувствительности к токсину; 4) механизм клеточной передачи диссоциируется со способностью к образованию антител; 5) плазматические клетки не участвуют в выработке или передаче фактора замедленной чувствительности; 6) лейкоциты периферической крови могут передавать повышенную чувствительность замедленного типа, тогда как клетки лимфатических узлов могут передавать как чувствительность замедленного типа, так и способность к выработке антител.

В настоящее время установлено, что фактор переноса представляет собой термостабильный, низкомолекулярный (2000—6000 мв) диализабельный полипептид или полинуклеотид. Он устойчив по отношению к панкреатической рибонуклеазе.

Он может быть обнаружен в жидкости тканевой культуры лимфоцитов через 15—30 мин после их контакта с антигеном. Фактор переноса не содержит Н-антигена.

Chase (1945) наблюдал на морских свинках и на животных других видов, что замораживание и оттаивание лейкоцитов лишают их возможности передавать аллергию замедленного типа. Согласно прежним наблюдениям над передачей бактериальной аллергии у человека (Lawgense,

1959; Chase, 1948, 1953), можно считать, что фактор передачи аллергии имеется в лейкоцитах. Разрушение лейкоцитов в гипертонической среде не нарушало фактора переноса к стрептококковому протеину (М-вещество). Было замечено, что нуклеопротеин из лейкоцитов, осажденный и вновь растворенный, способен передать аллергию к М-веществу. Лейкоцитарные экстракты, приготовленные с помощью 7—10-кратного замораживания и оттаивания, также оказались способными передавать аллергию к стрептококковому М-веществу. Этот метод был применен и для изучения переноса туберкулиновой аллергии. Лейкоциты, как и экстракты из лейкоцитов здоровых доноров, не обладали способностью перенести аллергию.

Ряд исследований по изучению фактора передачи был произведен с помощью дезоксирибонуклеазы и рибонуклеазы. С целью изучения природы фактора переноса были исследованы дезоксирибонуклеиновая кислота ядра лейкоцитов и рибонуклеиновая кислота их протоплазмы. Оказалось, однако, что ни дезоксирибонуклеаза, ни рибонуклеаза после воздействия на экстракты лейкоцитов не меняли существенно способности передачи чувствительности к туберкулину этих экстрактов (Lawrence, 1953).

П. П. Сахаров и Г. А. Кудрина (1965) изучали роль фактора переноса путем сенсибилизации морских свинок лейкоцитами крови свинок-доноров, сенсибилизированных к стафилококку или к листереллам. Состояние сенсибилизации нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов у свинок-реципиентов авторы оценивали по эффекту повреждающего действия аллергенов указанных выше микробов на эти клетки. Авторы показали, что подобного рода сенсибилизация свинок-реципиентов вызывает резкое возрастание повреждаемости их нейтрофилов и лимфоцитов под влиянием тех самых аллергенов (стафилококк, листерелла), которыми были сенсибилизированы доноры.

Waksman (1960) разделил аллергические реакции замедленного типа в зависимости от вида вызывающих их аллергенов на 5 основных групп: 1) реакции туберкулинового типа; 2) аллергические реакции контактного типа (контактный дерматит); 3) экспериментальные аутоаллергические (энцефаломиелит, тиреоидит, орхит и др.) реакции; 4) аллергические реакции к очищенным белкам; 5) аллергические реакции «отторжения трансплантата».

Waksman (1960) провел подробный сравнительный анализ морфологии различных видов аллергических реакций замедленного типа. Он нашел, что все указанные выше группы аллергических реакций имеют как общие, так и отличные черты.

При сравнительном гистологическом изучении феномена Артюса и туберкулиновых реакций Gell (1954) различает три основных патогенетических компонента: 1) периваскулярную островковую реакцию, которая выражается периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией соединительной ткани; 2) сосудисто-некротическую реакцию, которая, по терминологии Waksman, соответствует неспецифическому некрозу соединительной ткани и отчасти паренхиматозных элементов кожи и во многих случаях сопровождается отеком, кровоизлияниями и фибриновой экссудацией; 3) третий компонент — «трансформацию плазматических клеток». Он заключается в том, что в очаге реакции наблюдается метоплазия плазматических клеток. Гистиоцитарные элементы очага аллергической реакции замедленного типа метоплазируют в незрелые и зрелые пиронинофильные плазматические клетки. Waksman добавляет четвертый компонент в построении морфологических изменений аллерги-

ческих реакций замедленного типа и называет его «инвазивно-деструктивной реакцией». Данный компонент тесно связан с периваскулярной островковой реакцией Гелла.

При реакциях типа контактного дерматита у человека периваскулярная островковая реакция и инвазивно-деструктивные ее компоненты по существу исчерпывают всю гистологическую картину данного вида воспаления. Микроскопически наблюдается вакуолизация и десквамация эпидермиса.

При аутоаллергических реакциях эти два компонента часто также определяют полностью гистологическую картину. Например, инвазивно-деструктивный процесс характеризует картину поражения при демиелинизации нервных проводников, деструкции фолликулов в щитовидной железе и т. д. В некоторых органах, например в глазу, ведущим компонентом может быть «периваскулярно-островковая реакция», сопровождающаяся скоплением мононуклеарных клеток.

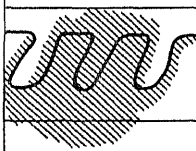
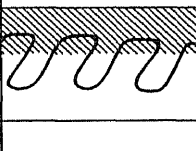
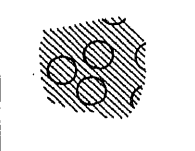

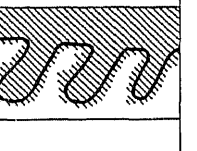
Туберкулиново-го типа (бактериальные аллергические реакции)	Типа контактного дерматита	Типа аутоаллергии	Замедленные реакции на чужеродный белок	Процессы отторжения трансплантата
				

Рис. 80. Замедленные аллергические реакции (по Waksman).

При туберкулиновой реакции, а также при аллергических реакциях замедленного типа, вызванных очищенными белками, гистологические изменения состоят почти исключительно из периваскулярно-островковой реакции мононуклеаров, выражающейся макроскопически в уплотнении и покраснении. Сосудисто-некротическая реакция выступает здесь лишь как осложнение, например, при некрозе каверн в легких у больных туберкулезом. Реакция плазматических клеток в коже при введении небольших доз туберкулина или очищенного белкового антигена у соответственно сенсибилизированного животного также может почти отсутствовать.

Периваскулярно-островковая и инвазивно-деструктивная реакции определяют всю картину реакции отторжения первичного гомотрансплантата. В результате возникает легкий отек и почернение трансплантата. Наиболее типична эта картина у морских свинок (Waksman).

Общая схема локализации поражений (воспаление, некроз) в коже и других тканях при аллергических реакциях замедленного типа может быть представлена, по данным Waksman, в следующем виде (рис. 80). При контактном дерматите инфильтрация локализуется наиболее поверхностно в субэпидермальном слое, как и в эпидермисе. При туберкулиновой реакции инфильтрат захватывает гораздо более глубокие слои кожи, достигая мальпигиева слоя и глубже. При аутоаллергических реакциях островковая инфильтрация имеет характер участков в виде муфт, окружающих кровеносные капилляры и прекапиллярные сосуды.

Различная локализация инфильтрата при воспалениях клеточного, замедленного типа является ценным методом их дифференциальной диагностики и широко используется в практике изучения аллергических воспалений.

ЗОБНАЯ ЖЕЛЕЗА И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Тимус играет существенную роль в формировании аллергии немедленного и замедленного типа (Miller, 1974; Miller et al., 1962, 1969). Эта роль тимуса сказывается прежде всего в начальный период жизни. У крыс, тимэктомированных сразу же после рождения, не развивается феномен Артюса при инъекциях бычьего сывороточного альбумина, хотя неспецифическое местное воспаление, вызванное, например, скипидаром, под влиянием тимэктомии не изменяется (Jamkovic, Waksman, Arnason, 1962). У взрослых крыс происходит торможение немедленных аллергических реакций после одновременного удаления тимуса и селезенки. У таких животных, сенсибилизированных лошадиной сывороткой, наблюдается отчетливое угнетение анафилактического шока в ответ на внутривенное введение разрешающей дозы антигена. Установлено также, что введение мышам экстракта тимуса эмбриона свиньи вызывает гипо- и агаммаглобулинемию. Введение таким животным специфической антигаммаглобулиновой сыворотки не сопровождается анафилактическим шоком. В многочисленных работах установлено, что раннее удаление тимуса тормозит развитие всех видов замедленной аллергии. У мышей и крыс после неонатальной тимэктомии не удается получить местных замедленных реакций на очищенные белковые антигены. Аналогичное действие оказывают многократные инъекции иммуной сыворотки к тимопристам животного. У поворожденных крыс после удаления тимуса и сенсибилизации убитыми туберкулезными микобактериями туберкулиновая реакция на 10—20-й день жизни животного менее выражена, чем у контрольных неоперированных животных.

Ранняя тимэктомия значительно удлиняет у цыплят период отторжения гомотрансплантата. Такое же влияние оказывает тимэктомия у поворожденных кроликов и мышей. Пересадка тимуса или клеток лимфатических узлов восстанавливает иммунологическую компетентность лимфоидных клеток реципиента.

Многие авторы связывают развитие аутоиммунных реакций с нарушением функции тимуса. Действительно, у тимэктомированных мышей, которым пересажены тимусы от доноров со спонтанной гемолитической анемией, наблюдаются аутоиммунные расстройства. При объяснении различных аутоиммунных заболеваний Burnet (1962) предполагает, что в этом случае в тимусе появляются «запрещенные клоны», а гемато-тимический барьер препятствует влиянию организма на эти клоны.

В работах Waksman и его сотрудников установлено, что клетки тимуса *in situ* не являются иммунокомпетентными. При введении бычьего альбумина или нервной ткани с адьювантом Фрейнда непосредственно в тимус в последнем не происходит образования зародышевых центров. Плазматические клетки появляются только после инъекции бычьего альбумина в кровь. Они располагаются в соединительнотканной капсуле тимуса, междольковых перегородках и около кровеносных сосудов, что свидетельствует о гематогенном происхождении этих клеток.

Сенсибилизация крыс и морских свинок непосредственно в тимус оказалась менее эффективной, чем сенсибилизация в лапы, селезенку, лимфатические узлы, мышцу и медиастинальную полость. У животных, сенси-

сенсибилизированных в тимус, реакции замедленного типа, феномен Артюса и образование антител менее выражены, а экспериментальный аллергический энцефаломиелит развивается в меньшем проценте случаев, чем при других способах сенсибилизации.

У крыс, подвергнутых тимэктомии и облучению, после пересадки гомологичного костного мозга происходит восстановление иммунологической реактивности. Кроме того, тимус животных, толерантных к БЦЖ, способен передавать временную толерантность реципиентам.

Проводя исследования в НИИАЛ АМН СССР, Н. В. Медуницын также не наблюдал прямого участия тимуса в процессе выработки антител и аллергической сенсибилизации. Он сенсибилизировал морских свинок человеческим γ -глобулином в полном адьюванте Фрейнда в тимус. Для контроля тот же антиген другой группе морских свинок вводили в лапы или селезенку (табл. 93).

Таблица 93

Интенсивность кожных проб сенсибилизированных морских свинок

№ группы животных	Способ сенсибилизации	Количество животных	Кожные пробы	
			логарифм объема реакции*	
			на γ -глобулин	на туберкулин
1	В тимус	10	0,94 ± 0,31	1,71 ± 0,30
2	В селезенку	7	2,25 ± 0,42	2,65 ± 0,13
3	В лапы	7	3,17 ± 0,07	3,29 ± 0,03

* Объем реакции — произведение основных диаметров кожной реакции на толщину кожи в миллиметрах.

При испытании кожной чувствительности по объему реакции на γ -глобулин на 8-й и 14-й день Н. В. Медуницын наблюдал значительно менее выраженную кожную пробу у морских свинок, сенсибилизированных в тимус, по сравнению с кожными пробами у животных, сенсибилизированных в лапы или селезенку. Значительно меньшей оказалась у сенсибилизированных в тимус морских свинок кожная реакция на туберкулин. При испытании морских свинок на анафилактический шок таковой был получен в одинаково интенсивной степени у подопытных животных всех групп. Таким образом, сенсибилизация в тимус, лапы или селезенку была одинаково эффективной как воздействие, вызывающее сенсибилизацию к анафилаксии. Это вполне понятно, если учесть, что введенный в любое место организма аллерген легко разносится током крови, а для анафилактической сенсибилизации вполне достаточно минимальное количество аллергена.

Для изучения толерантности к человеческому γ -глобулину и к туберкулину у морских свинок Н. В. Медуницын вводил им по 10 мг человеческого γ -глобулина за 10 дней до начала сенсибилизации. В этих условиях он наблюдал развитие полной толерантности на 8-й день после сенсибилизации к γ -глобулину при сохранении повышенной чувствительности к туберкулину на 14-й день после сенсибилизации животных γ -глобулином. Аналогичное соотношение он наблюдал при сенсибилизации морских свинок смесью 5 мг человеческого γ -глобулина и 1,5 мг сухого туберкулина. Как и в предыдущих опытах, животные сохраняли сенсибилизацию к анафилаксии и при испытании на анафилактический шок давали резко выраженную анафилактическую реакцию.

С помощью тимэктомии не всегда удается подавить развитие замедленной аллергии. Тимэктомия у новорожденных морских свинок вызывает падение количества лейкоцитов главным образом за счет средних и малых лимфоцитов, однако не оказывает влияния на развитие контактной аллергии к динитрохлорбензолу и замедленных реакций на туберкулин и бычий сывороточный альбумин.

У птиц основную роль в регуляции развития немедленной аллергии играет фабрициева сумка, а в развитии замедленных реакций — тимус. Бурсэктомия у цыплят не влияет на развитие туберкулиновой чувствительности, экспериментального аллергического энцефаломиелита и трансплантационного иммунитета, однако подавляет признаки апафилактического шока. Высказано предположение (Sherman, Auerbach, 1966), что у птиц существует две системы лимфоцитов: одна, обуславливающая клеточные реакции, находится под влиянием тимуса, другая, обеспечивающая немедленную аллергию, — под влиянием фабрициевой сумки.

Т-ЛИМФОЦИТЫ И КИТЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Сейчас установлено, что лимфоциты, организующие китергические (клеточные) реакции, являются тимусзависимыми (Т-лимфоциты). Этот вид лимфоцитов организует также реакции отторжения трансплантатов. Т-лимфоциты повышают устойчивость макрофагов к инфекциям, увеличивают устойчивость к внутриклеточным (вирусным) инфекциям, и, наконец, они активно участвуют в кооперативной деятельности по выработке антител вместе с В-лимфоцитами и макрофагами.

Т-лимфоциты, как и В-лимфоциты, происходят из стволовой костномозговой клетки через промежуточную стадию ее развития, обозначаемую как РТ-клетка, или предшественник (прекурсор) Т-лимфоцита. В аллергических реакциях участвует Т-лимфоцит, обладающий свойством оказывать вредное, убивающее клетки-мишени, действие. Эти Т-лимфоциты называются поэтому T_e -лимфоцитами, или лимфоцитами-эффикторами, или «киллерами» (англ. killer — убийца).

Существуют и другие разновидности Т-лимфоцитов с другими функциями. Среди них выделены T_s или Т-супрессоры (клетки-супрессоры) и T_h , или Т-хелперы (англ. helper — помощник). Т-супрессоры, по-видимому, тормозят образование антител против собственных антигенов. Дефицит этих клеток, обусловленный наследственными дефектами, может вызвать предрасположение к аутоиммунным, или аутоаллергическим, заболеваниям.

Т-хелперы являются помощниками В-лимфоцитов в процессах выработки антител. Они служат носителями рецепторов для белковой и макромолекулярной частей антигенов и выделяют медиаторы (тимозин и др.), стимулирующие В-клетки к выработке антител.

Т-лимфоциты из костного мозга переносятся с током крови в тимус, в котором созревают в клетки, способные отвечать на антигенное раздражение в форме усиления синтеза ДНК, размножения клетки (так называемая бласттрансформация) и выделения ряда биологически активных веществ — медиаторов клеточных аллергических реакций. Далее из тимуса Т-лимфоциты переносятся током крови в лимфатические узлы и селезенку, где могут задерживаться и встречаться с антигенами. Местом нахождения Т-лимфоцитов в лимфатическом узле являются периферия фолликулов и паракортикальная (межфолликулярная) зона. В селезенке Т-лимфоциты находятся в белой пульпе, окружающей артериолы. Схема миграции Т-лимфоцитов представлена на рис. 84.

У мышей различают 3 основные субпопуляции Т-лимфоцитов. Т₁-лимфоциты (Ly-1) стимулируют выработку антител (33% популяции). Т₁-лимфоциты содержат Thy-1 антиген, радиочувствительны. Живут в организме несколько месяцев. Локализуются в селезенке и лимфоузлах. Т₂-лимфоциты (Ly-2, 3) — супрессоры, составляют 5—10% популяции, подавляют выработку антител, радиорезистентны, содержат мало Thy-1 антигена, находятся в лимфоузлах и селезенке. Живут 2—6 недель. Формируют контактный дерматит. Т₃-лимфоциты (Ly-1, 2, 3) «киллеры» (50% популяции) находятся в периферической крови, живут более 6 месяцев. Обладают агрессивным и цитотоксическим действием на клетки-мишени, организуют замедленные аллергические реакции туберкулезного типа, содержат Thy-1 антиген, радиочувствительны. Генетически все Т-субпопуляции контролируются 1а субрегионом H2-региона 17 хромосомы.

Т-лимфоциты существенно отличаются от В-лимфоцитов не только тем, что они не вырабатывают антитела, но и прежде всего тем, что они организуют аллергические реакции клеточного типа. По сравнению с В-лимфоцитами Т-лимфоциты более долго живут (срок их жизни — месяцы, а у В-лимфоцитов — недели). Они более чем В-лимфоциты устойчивы к кортизолу, легко адсорбируют на поверхности эритроцита барана (реакция розеткообразования). Т-лимфоциты содержат на своей поверхности

Т а б л и ц а 94

Отличительные свойства Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов (из доклада научной группы ВОЗ, Женева, 1974)

Поверхностные маркеры	Т-лимфоциты	В-лимфоциты	Макрофаги
IgG	—	+	—
Рецепторы для С3 (розетки с эритроцитами, нагруженными антителами и комплексом)	—	+	—
Рецепторы для Ig или комплексов АГ—АТ (Fc)	—	+	±
Тимусспецифичные антигены (Θ); лейкоэмический антиген тимоцитов мышей и т. д.	+	—	—
Рецепторы для эритроцитов барана (розетки с эритроцитами)	+	—	—
In vitro стимуляция синтеза ДНК митогенами ^а :			
фитогемагглютинином (РНА)	+	— ^б	—
конканавалином (ConA)	+	—	—
липидополисахаридами (бактериальным эндотоксином) ^в	—	+	—
Анти-Ig	—	+	—
Реактивность в смешанных культурах лимфоцитов	±	—	—
Способность вызывать реакцию «трансплантат против хозяина»	+	—	—
Прикрепление к поверхности (стекла, пластмасс)	+г	+д	+
Фагоцитоз	—	—	+

^аДанные получены в основном в экспериментах на мышах, и их экстраполяция в отношении человека сомнительна.

^бДеление некоторых В-лимфоцитов может носить вторичный характер и может быть вызвано факторами, выделяемыми стимулированными Т-лимфоцитами. В-лимфоциты могут быть стимулированы и в том случае, когда митоген связан с твердым носителем.

^вУ мышей.

^гЗа исключением бластных клеток.

^дЗа исключением зрелых плазматических клеток или тех случаев, когда к В-лимфоцитам прикреплены иммунные комплексы.

сти тимусспецифический антиген Θ^* . Ряд веществ активирует у них митоз (растительные гемагглютинины — РНА), конкававалин (ConA) и др. Сенсибилизированные к тому или иному антигену Т-лимфоциты способны путем размножения образовывать клетки, которые долго сохраняют повышенную чувствительность и несут антидетерминантность к антигену-сенсибилизатору. Эти клетки — производные Т-лимфоцитов называются «клетками памяти». Сравнительные данные о свойствах Т- и В-лимфоцитов и макрофагов представлены в табл. 94.

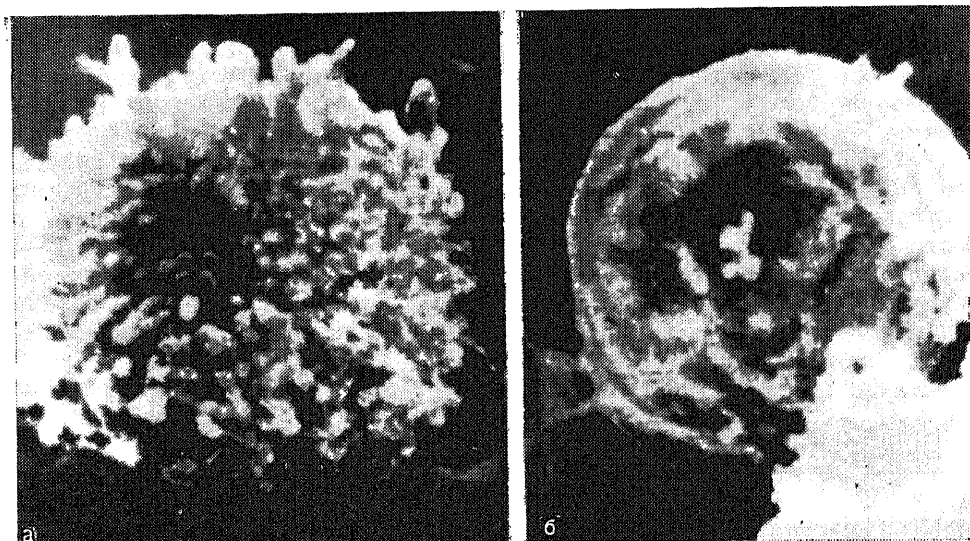


Рис. 82. В-лимфоциты (а) и Т-лимфоциты (б) (по Polliack, 1973).

Электронно-микроскопические (скеннирующие) снимки Т- и В-лимфоцитов показали существенные различия в строении их поверхности. В то время как В-лимфоциты имеют на поверхности очень большое количество маленьких ворсинок, содержащих рецепторы для антигенов, и выглядят «мохнатыми», Т-лимфоциты имеют сравнительно мало таких ворсинок-рецепторов (рис. 82). Лимфоциты способны фиксировать глобулин G и M. Отношение двух указанных классов глобулинов на поверхности В-лимфоцитов у человека составляет 1:4 или 1:1 (Williams, 1974). Т-лимфоциты содержат, кроме того, по-видимому, еще другие рецепторы, пока неизвестной природы.

Установлено, что иммуноглобулины M и G фиксируются на В- и Т-лимфоцитах посредством F_c участков их тяжелых цепей (рис. 83). При этом у Т-лимфоцитов F_c участки тяжелых цепей глубоко входят в протоплазму лимфоцита и на поверхности его остаются лишь F_{ab} участки тяжелых цепей и частично легкие цепи. У В-лимфоцитов F_c участки тяжелых цепей погружаются в протоплазму лимфоцита незначительно и большая часть молекулы глобулина остается на поверхности клетки. Это и создает видимость ворсинки под электронным микроскопом. Плотность распространения рецепторов на поверхности В-лимфоцитов — 10^5 на клетку, а для Т-лимфоцитов — 10^2 — 10^3 на клетку. Существование рецепторов

* Θ -антиген обозначается в настоящее время как Thy-1.

в Т-лимфоцитах, отличных от В-лимфоцитов, но обнаруживаемых иммунологически, показал в нашей лаборатории Н. В. Медуняин (1970).

Характерно, что Т-лимфоциты в большей степени распознают различия белковых носителей антигенов, чем их детерминанты со свойствами гаптена. Например, Т-лимфоциты животного, иммунизированного конъюгатом дипитрофенол-альбумином, не будут реагировать с динитрофенол-глобулином, но легко реагируют с пикрил-альбумином. Известно, что антитела, наоборот, различают прежде всего детерминанты низкомолеку-

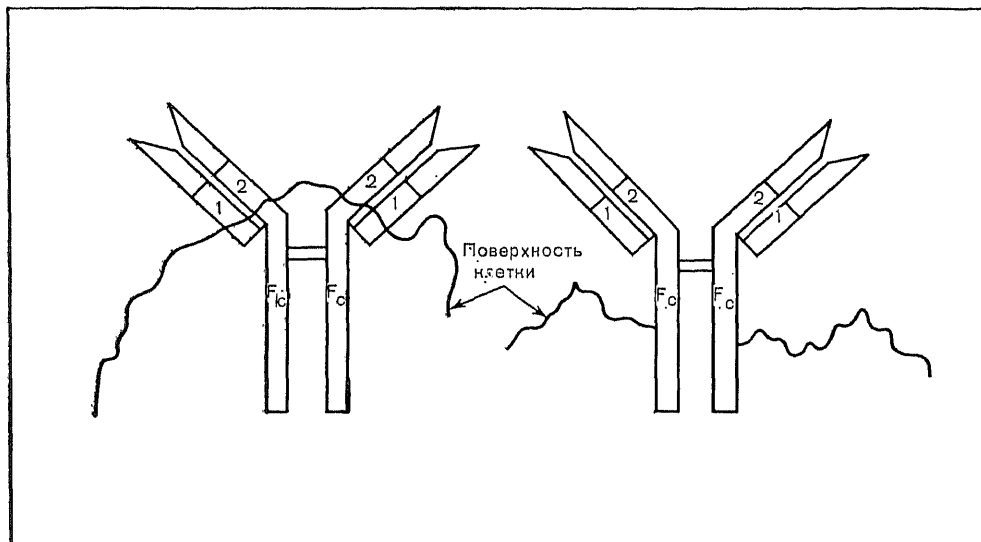


Рис. 83. Т-лимфоцит (слева) и В-лимфоцит с глобулинами на поверхности.
1—легкие цепи иммуноглобулина; 2 —тяжелые цепи иммуноглобулина; F_c — участок тяжелой цепи, погруженный в лимфоцит.

лярной структуры (гаптены) и относительно хуже различают строения белковых носителей в различных антигенах.

Удаление тимуса или введение животному иммунной сыворотки против Θ -антигена Т-лимфоцитов резко снижает количество Т-лимфоцитов в организме и угнетают реактивность по типу замедленных клеточных (китергических) реакций. Весьма важным свойством Т-лимфоцитов является их способность вызывать явление цитотоксичности, передаваемой клетками (Cell-mediated cytotoxicity). Оно заключается в том, что сенсibilизированный тем или иным антигеном лимфоцит способен оказать прямое разрушающее (цитотоксическое действие) на ту или иную клетку-мишень, содержащую (несущую) тот самый антиген, которым был сенсibilизирован лимфоцит. В качестве клеток-мишеней для экспериментальных целей используются Т-лимфоциты в стадии лимфобластов, образование которых стимулировалось фитогемагглютинином. В опытах *in vitro* используются в качестве клеток-мишеней также монослойные культуры макрофагов, фибробластов и других клеток. В качестве показателей повреждения клеток-мишеней сенсibilизированными цитотоксическими лимфоцитами (СЛ) использовались различные методы.

Привлекает внимание использование клеток-мишеней (лимфоцитов), меченных хромом (Cr^{51}). Поврежденные меченые клетки освобождают хром, который регистрируется радиометрически (на счетчике импульсов).

Отношение $\frac{\text{количество сенсибилизированных лимфоцитов}}{\text{количество клеток-мишеней}}$, вызывающее разрушение (лизис) $\frac{1}{3}$ (33%) клеток-мишеней, называют одной литической единицей (опыты на монослойной культуре или другие конструкции *in vitro*) (Cerottini, Brunner, 1974).

Обычно применяют постоянное количество клеток-мишеней, например 25×10^3 . В опытах на мышах для получения сенсибилизированных лимфоцитов клетки селезенки мыши одной линии (C57BL/6) вводят в организм мыши другой линии (DBA/2), предварительно облученной летально и неспособной разрушить введенные чужеродные лимфоциты. В этих условиях введенные лимфоциты сохраняются и сенсибилизируются, т. е. приобретают на своей поверхности антигенные детерминанты против тканей (лимфоцитов и др.) мыши реципиента (в приведенном примере линии DBA/2). Можно получать сенсибилизированные лимфоциты и *in vitro* путем инкубации их с клетками селезенки мыши другой линии, но также предварительно облученной в дозе 800 R, которая полностью препятствует разрушению лимфоцитов в такой смешанной культуре. Указывают, что сенсибилизации Т-лимфоцитов в культуре помогает присутствие макрофагов или продуктов их обмена. Действие макрофагов рассматривается как неспецифическое. Bloom (1974) разработал метод изучения Т-лимфоцитов, основанный на приобретении этими лимфоцитами, стимулированными митогенами, способности репродуцировать вирусы (кори, вирускулярного стоматита, полио, herpes simplex и др.). В бласттрансформированных Т-лимфоцитах вирусы размножаются и по выделению их из лимфоцитов можно судить о принадлежности лимфоцитов к Т-типу подобно тому, как в методе Ierne судят о В-лимфоцитах на основании вызываемого ими на кровяном агаре гемолиза. О выделении вирусов из лимфоцитов узнают по их цитопатогенному эффекту на монослойной культуре фибробластов. По данным Bloom, стимулированные Т-лимфоциты через 24 ч репродуцируют вирусы в количестве 1 : 1000 клеток, а через 4 дня это количество возрастает до 20 : 1000. Реакция эта называется Virus plaque-forming cells (γ -pFC) реакцией, или реакцией бляшкообразования. Бляшкой называют пятно, выражающее поврежденный участок культуры вирусчувствительных фибробластов в монослойной культуре.

А. Х. Канчурин и В. Б. Гервазиева (1972) показали, что лимфоциты крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом способны оказывать цитопатическое действие на олигодендроциты в культуре мозжечка этих животных. Лимфоциты стимулировались антигенами мозга и, по-видимому, выделяли медиаторы, вызывающие реакции замедленной аллергии.

В опытах на мышах изучены свойства Т-лимфоцитов, участвующих в определении 4 основных типов Т-зависимых реакций. Разные типы этих реакций определяются различными комбинациями субпопуляций Т-лимфоцитов. Так, туберкулиновый тип аллергических реакций формируется всеми тремя основными типами Т-лимфоцитов: Т-лимфоцитами-эффекторами или киллерами, обозначаемыми как Т₃ или, по новой номенклатуре, — Ly-1, 2, 3, Т-супрессорами (Т₂ или Ly-2, 3), а также Т-хелперами, обозначаемыми как Т₁ (Ly-1). Аллергические реакции типа контактного дерматита определяются содружественным действием Т₁- и Т₂-лимфоцитов. Аутоаллергические реакции являются выражением дефицита лимфоцитов—супрессоров, а реакция отторжения трансплантата полностью обусловлена лимфоцитами—киллерами или эффекторами (материалы симпозиума по лимфоцитам под ред. Cantor и Voise, 1977)..

Приведенные типы Т-зависимых аллергических реакций представлены ниже:

I. Бактериальный (туберкулиновый)	II. Химический (контактный)	III. Тканевый (аутоаллергический)	IV. Отторжение трансплантата
+T ₃ (Ly-1,2,3)	+T ₁	+T ₁	+T ₃
+T ₂ (Ly-2,3)	+T ₂	-T ₂	
+T ₁ (Ly-1)			

Важнейшим выражением цитотоксического действия сенсibilизированных Т-лимфоцитов является реакция отторжения трансплантата в целом организме. По-видимому, эти процессы участвуют в какой-то мере и в организации аллергических реакций клеточного, замедленного типа. Однако вопрос о формах этого участия еще не является окончательно решенным. Цитотоксический эффект, вызываемый лимфоцитами, специфичен в иммунологическом смысле.

Цитотоксическое действие лимфоцитов представляет собой энергетически зависимый процесс. Показано, что увеличение содержания циклического аденозин-3,5-монофосфата, в лимфоцитах снижает их цитотоксическую активность. Вещества, активирующие аденилциклазу в лимфоцитах (простагландины E₁ и E₂, гистамин, изопроterenол) или тормозящие фосфодиэстеразу (теофиллин), вызывают угнетение токсичности Т-лейкоцитов, сенсibilизированных аллергенами. Холинергический токсин, активирующий аденилциклазу, также тормозит цитотоксическую активность Т-лимфоцитов. Холинергические агенты вызывают противоположный эффект. Возможно, что этот эффект связан с накоплением в Т-лейкоцитах гуанозин-3,5-монофосфата. Вероятно, энергетические процессы в Т-лимфоцитах организуют их секреторную деятельность в смысле выделения большого числа биологически активных веществ, реализующих значительную часть токсического эффекта этих клеток.

Т-лимфоцит атакует клетку-мишень путем соприкосновения с ней через тонкую псевдоподию — уроподию. По-видимому, через этот контакт реализуется передача различных веществ, «факторов», медиаторов, оказывающих токсическое действие на клетку. Сущность токсического действия заключается в том, что клетка-мишень теряет подвижность (если она ее имела), перестает размножаться, в ней развиваются процессы дистрофии (цитопатогенное действие) и клетка разрушается.

Различают пять типов цитотоксического действия лимфоцитов (рис. 84, I—V). Первый тип осуществляется Т-лимфоцитами, несущими рецепторы к клеткам-мишеням. После соединения с антигенами клетки лимфоцит оказывает цитотоксический эффект. Действие лимфоцитов первого типа изучают в культуре клеток-мишеней. Лимфоциты получают при иммунизации клеточными или тканевыми антигенами.

Второй и третий типы представляют собой действие лимфоцита, сенсibilизированного к растворимым макромолекулярным антигенам. Во втором типе лимфоцит при контакте с антигеном активируется, выделяет неспецифические медиаторы, вызывающие гибель клетки-мишени.

При третьем типе цитотоксического действия лимфоцита он встречается в культуре с клеткой-мишенью, несущей на себе специфический антиген, к которому лимфоцит сенсibilизирован. После присоединения к клетке лимфоцит оказывает на нее токсическое воздействие и клетка погибает.

Четвертый тип цитотоксического действия лимфоцита осуществляется следующим образом. Несенсibilизированный лимфоцит активируется митогеном (РНА, ConA), превращается в бласт и путем прямого контакта или через посредство медиаторов воздействует на клетку-мишень и вызывает ее гибель.

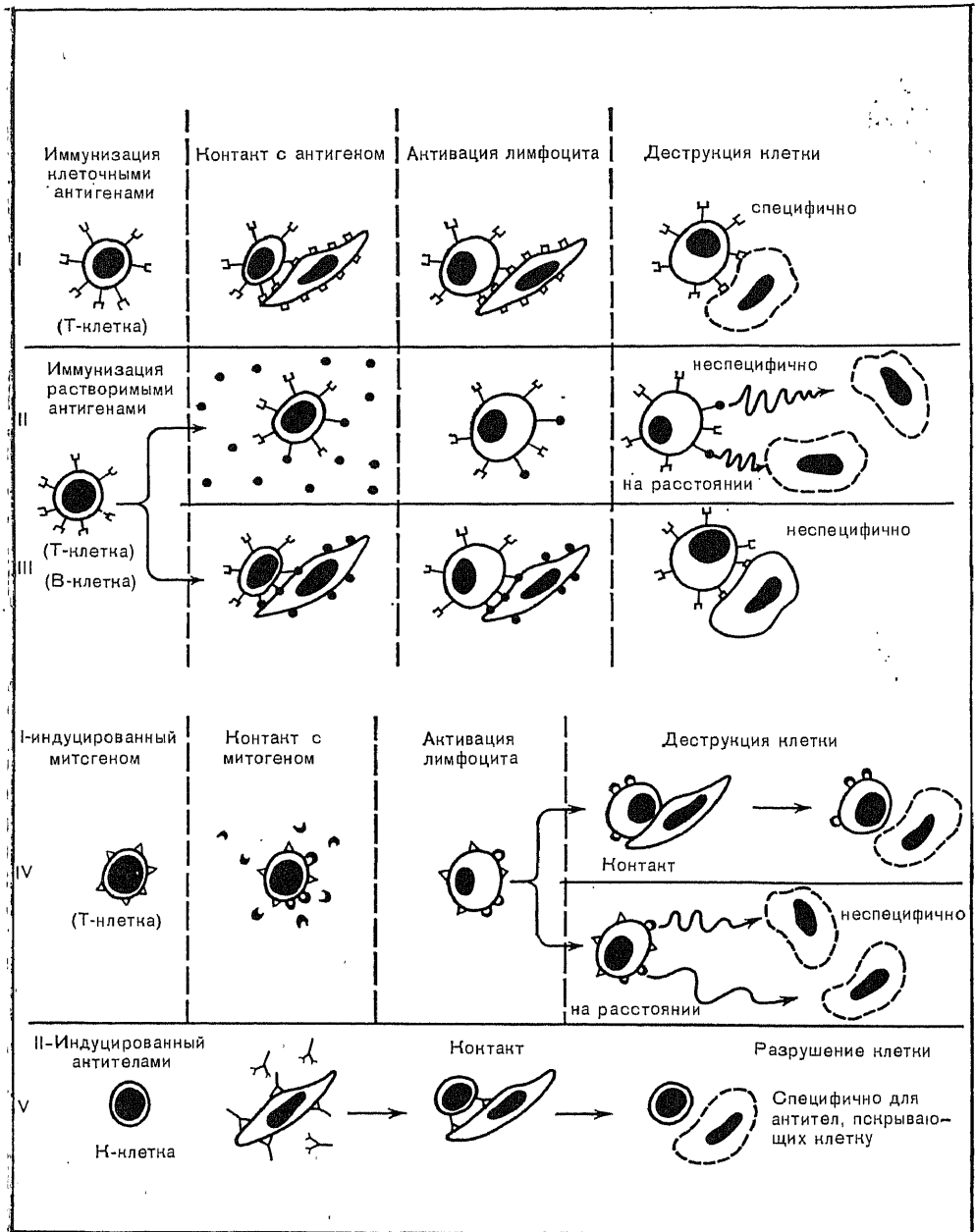


Рис. 84. Типы цитотоксического действия лимфоцитов (схема) (по Granger, 1975).
Объяснение в тексте.

Пятый тип повреждающего действия лимфоцита представляет собой особый случай. Лимфоцит присоединяется к клетке-мишени также через антитела, фиксированные на этой клетке. Такие лимфоциты, которые предварительно не несут на поверхности ни антител, ни рецепторов для митогенов, называются К-лимфоцитами, или нулевыми лимфоцитами. Они присоединяются к клеткам-мишеням, несущим антитела, через F_c

фрагменты молекулы IgG и оказывают неспецифическое цитотоксическое действие. Деструкция клеток при этом специфична для покрывающих их антител. Таким образом, лимфоциты могут воздействовать на клетки, сенсibilизированные любыми антителами. Этот тип действия может иметь место при аутоаллергических процессах.

В настоящее время известно много видов медиаторов, выделяемых Т-лимфоцитами под влиянием воздействия на них специфического антигена (аллергена). Важнейшие виды этих медиаторов представлены в таблице, составленной научной группой ВОЗ в Женеве в 1974 г. (табл. 95).

В механизме клеточных аллергических реакций имеют значение лишь некоторые медиаторы, причем ни один из них, будучи взят в отдельности, не способен вызвать аллергическую реакцию замедленного типа.

Введение смеси многих факторов Т-лимфоцитов в кожу нормальной морской свинки или человека вызывало некоторое подобие аллергической реакции замедленного типа, но не представляло ее во всем ее объеме (Bloom, 1974). Dumonde (1969) предложил для всех медиаторов замедленных реакций собирательное название «лимфокины». Среди многочисленных медиаторов Т-лимфоцитов некоторые привлекают в настоящее время внимание с диагностической точки зрения и в связи с механизмом аллергических реакций замедленного типа.

Кожно-реактивный фактор. Освобождается из лимфоцитов туберкулезной свинки или кролика под влиянием воздействия туберкулина. Фактор неотделим пока от МИФ и других медиаторов и, по мнению некоторых ученых, является их комбинацией. Фактор представляет собой альбумин, возможно в соединении с жирными кислотами. Он остается в супернатанте после центрифугирования отмывших лейкоцитов, обработанных туберкулином. После введения супернатанта внутрикожно здоровым свинке или кролику у животных развивается воспаление замедленного типа. Хорошим источником этого фактора являются лимфатические узлы туберкулезных животных.

Хемотаксический фактор. Супернатант от стимулированных антигеном клеток лимфатических узлов содержит фактор, вызывающий хемотаксис макрофагов. Среду, содержащую хемотаксический фактор, помещали по одну сторону микропористого фильтра, а взвесь макрофагов — по другую сторону этого фильтра. Макрофаги интенсивно мигрировали через микропористый фильтр в среду, содержащую фактор хемотаксиса (Ward, 1967). Фактор представляет собой α -глобулин или альбумин и имеет молекулярную массу около 50 000.

Бластогенный или матогенный фактор. Показано, что лимфоциты периферической крови человека или культура этих лимфоцитов после воздействия на них ППД в дозе 0,6 мг/мл выделяют в окружающую среду вещество, вызывающее бластную трансформацию лимфоцитов. Бластогенный фактор сообщает также нормальным лимфоцитам свойство цитотоксичности (Г. Н. Свет-Молдавский и др., 1970). Бластогенный фактор стимулирует поглощение тимидина в ДНК и уридина в РНК лимфоцитов. Интересно, что бластогенный фактор был найден также в супернатанте лимфоцитов, обработанных иммунным комплексом реагин — пыльцевой аллерген.

Лимфотоксин и фактор, тормозящий пролиферацию клеток-мишеней (ПИФ). Фактор был найден в супернатанте сенсibilизованных клеток лимфатических узлов туберкулезной морской свинки, культивируемых со специфическим антигеном. Полагают, что этот фактор имеет значение в формировании аллергического воспаления замедленного типа (Joshi et al., 1972). Фактор имеет молекулярную массу 80 000 (у человека). Он

Таблица 95

Биологические свойства продуктов активированных лимфоцитов
(из доклада научной группы ВОЗ, Женева, 1974)

А. Влияющие на макрофаги	
Фактор, тормозящий миграцию (МИФ)	Угнетает миграцию нормальных макрофагов
Фактор, вызывающий агрегацию макрофагов (МАФ)	Агглютинирует макрофаги во взвеси
Фактор, хемотаксичный для макрофагов (МХФ)	Вызывает миграцию макрофагов через микропористый фильтр вдоль градиента
Фактор, повышающий устойчивость макрофагов (предполагаемый)	Придает макрофагам неспецифическую устойчивость к заражению определенными бактериями и вирусами
Цитофильные антитела	Придают макрофагам специфическую реактивность по отношению к антигену
Б. Влияющие на лимфоциты	
Бластогенный или митогенный фактор (БФ или МФ)	Вызывает бласттрансформацию клеток и включение в нормальные лимфоциты меченого тимидин-трипта
Усиливающий фактор	Усиливает начавшуюся трансформацию в смешанных культурах лимфоцитов или в антигенстимулированных культурах
Фактор, способствующий клеточному взаимодействию	Вырабатывается Т-клетками, увеличивает число или скорость образования АТ-синтезирующих клеток
Подавляющий фактор (предполагаемый)	Подавляет активацию В-клеток и (или) выработку ими антител
В. Влияющие на гранулоциты	
Угнетающий фактор	Угнетает миграцию лейкоцитов периферической крови человека из капиллярных трубок или лунок, вырезанных в агаровых пластинках
Хемотаксический фактор	Вызывает миграцию гранулоцитов через микропористый фильтр вдоль градиента
Г. Влияющие на культивируемые клетки	
Лимфотоксин (ЛТ)	Цитотоксичен для некоторых культивируемых клеток, например мышечных L-клеток или клеток HeLa
Фактор, подавляющий пролиферацию, и фактор, подавляющий образование клонов (ПИФ)	Подавляет пролиферацию культивируемых клеток, не лизируя их
Интерферон	Защищает клетки от вирусной инфекции
Д. Оказывающие действие	
Кожно-реактивный фактор (возможна комбинация нескольких описанных выше факторов)	У нормальных морских свинок вызывает уплотненные кожные реакции, гистологически сходные с реакциями замедленной гиперчувствительности
Фактор, вызывающий исчезновение макрофагов	При внутрибрюшинном введении вызывает прикрепление макрофагов к брюшине

устойчив к кипячению, мигрирует в электрическом поле к глобулинам, но не является таковым. По-видимому, это полипептид. Описан и другой фактор, тормозящий пролиферацию, который выделен у мышей. Он имеет молекулярную массу 10 000; разрушается при нагревании до 56°C.

Лимфотоксин является ингибитором пролиферации клеток в культуре (например, клеток HeLa). Действие лимфотоксического фактора Namba и Waksman (1975) выражают через «лимфотоксический индекс», который представляет собой отношение:

$$\frac{\% \text{ мертвых лимфоцитов в опыте} - \% \text{ мертвых лимфоцитов в контроле}}{100 - \% \text{ мертвых лимфоцитов в контроле}}$$

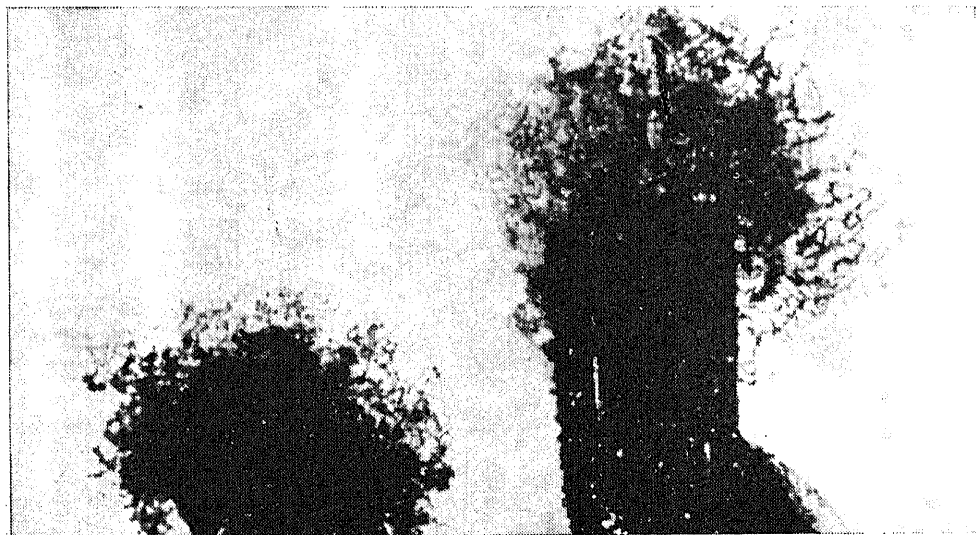


Рис. 85. Реакция торможения миграции макрофагов. Справа — контроль.

Лимфотоксический фактор выделен также из нейтрофилов. В макрофаге, однако, эти вещества, по-видимому, имеют другую природу.

Фактор, тормозящий миграцию макрофагов (МИФ). Это наиболее известный медиатор замедленных клеточных реакций. Его изучают с диагностической и различными исследовательскими целями, хотя прямой роли его в патогенезе клеточных реакций замедленного типа никто пока не показал. Это гликопротеид с молекулярной массой около 60 000 для лимфоцитов человека и с молекулярной массой 25 000 для лимфоцитов морской свинки.

Общезвестна постановка этой реакции в капилляре, содержащем клетки, миграция которых изучается (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы). Размножающиеся клетки «вылезают» из конца капилляра в виде «шапки». В случае торможения миграции количество «вылезших» клеток сильно сокращается или тормозится вовсе (рис. 85). Капилляр погружают в среду, содержащую фактор торможения миграции. Контрольные капилляры помещают в среды, не содержащие этого фактора.

В настоящее время получил распространение микрометод изучения торможения миграции лейкоцитов в периферической крови (Clausen, 1971) (рис. 86). Реакцию ставят в лунках желя агарозы, приготовленной на среде Дюльбеко и Игла с добавлением 10% сыворотки крови здорового

человека. Вещества, тормозящие миграцию (например, антигены, туберкулин), инкубируются предварительно в течение 1 ч со взвесью лейкоцитов ($0,2 \cdot 10^6$ в 1 мкл). Для разливания взвеси лейкоцитов в лунках применяют специальный микрошприц, отмечающий 6 мкл взвеси в каждую лунку. В качестве контроля используют лейкоциты, не подвергавшиеся инкубации с веществами, тормозящими миграцию. Вычисляют индекс миграции, который выражается как отношение:

$$\frac{\text{средняя площадь миграции с антигеном}}{\text{средняя площадь миграции без антигена}} \times 100.$$

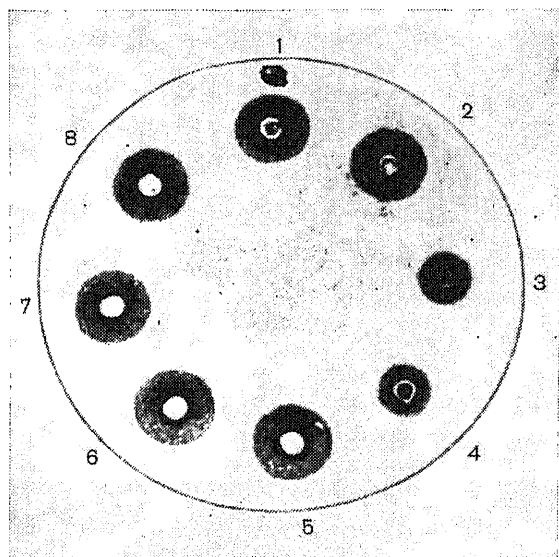


Рис. 86. Микрометод изучения торможения миграции лейкоцитов (Clausen, 1974). Лейкоциты в 3-й и 4-й лунках предварительно инкубировались со специфическим антигеном.

Фактор, тормозящий миграцию макрофагов, выделяется сенсибилизированными лимфоцитами под влиянием многих антигенов. Выделение МИФ вызывают туберкулин, белковые антигены и различные конъюгаты гаптенов с белками, бактериальные вакцины, вирусы, онкохоловые антигены и др.

К медиаторам клеточных аллергических реакций относятся также интерферон, фактор стимуляции макрофагов и др. (см. табл. 95).

Много внимания изучению роли МИФ, а также других факторов аллергических реакций в патогенезе туберкулиновой аллергии уделил в нашей стране М. М. Авербах (1972, 1973).

Схематически Bloom (1974) представляет участие различных факторов в патогенезе аллергических реакций замедленного типа как ряд взаимосвязанных процессов (рис. 87). Как видно из рисунка, Т-лимфоцит, несущий на себе «память» в форме антидетерминанты к тому или иному аллергену, активируется после повторной встречи с ним в месте разрешающего введения аллергена. Активация лимфоцита сопровождается размножением популяции данного вида лимфоцита и выделением многих медиаторов аллергических реакций замедленного типа.

Эти агенты вызывают цитотоксический процесс и воспаление. В воспаленную ткань мигрируют лимфоциты и макрофаги. Возникает мононуклеарный инфильтрат, характерный для клеточных аллергических реакций.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТУБЕРКУЛИНОВОГО ТИПА

В наиболее характерном виде китергические аллерги-ческие реакции участвуют в формировании инфекционного процесса при туберкулезе. Роль аллергии при туберкулезе изучали В. А. Равич-Щербо (1946), Я. Л. Рапопорт (1935, 1936), Б. М. Берман, В. Г. Свищевская, Б. П. Угрюмов (1936) и др. Внутрнкожное введение туберкулина туберкулезному животному вызывает хорошо известную туберкулиновую реакцию (рис. 88).

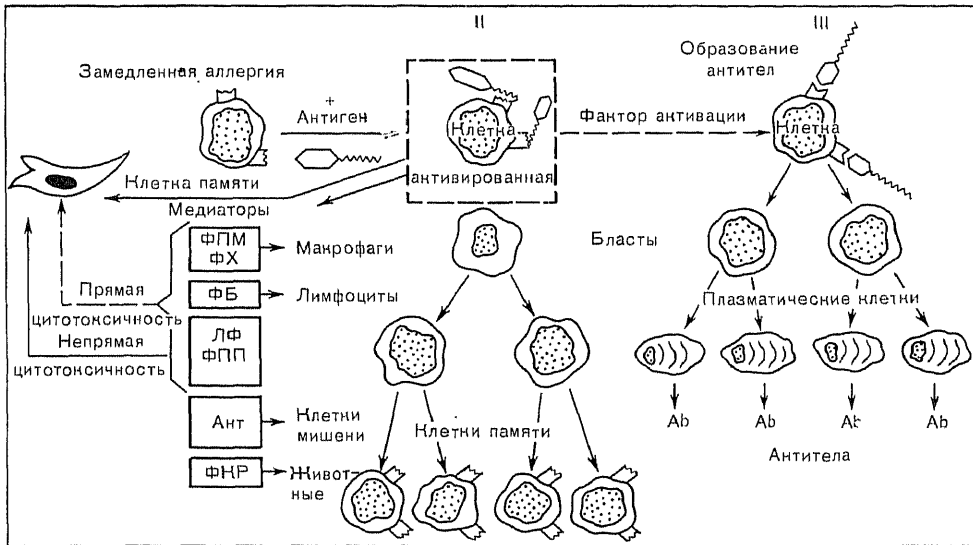


Рис. 87. Формы реакции лимфоцита, активированного антигеном (по Bloom, 1974). I — медиаторы клеточных реакций: ФПМ — фактор подавления миграции макрофагов; ФХ — фактор хемотаксиса; ФБ — фактор бласттрансформации (митогенный фактор); ЛФ — лимфотоксический фактор; ФПП — фактор подавления пролиферации иммунных лимфоцитов; Ант — антитела; ФКР — фактор кожной реактивности; II — образование клеток памяти; III — образование антител.

Впервые повышенную чувствительность к туберкулину описал в 1891 г. Koch. Далее Pirquet (1907) предложил туберкулиновую кожную пробу для оценки состояния аллергии при туберкулезе у детей и этим создал новую главу в учении об аллергии, которая развилась в дальнейшем в учение об аллергических реакциях замедленного типа.

Pirquet (1907) следующим образом описывал технику воспроизведения туберкулиновой реакции у человека: «Кожу предплечья протирают эфиром и на расстоянии 10 см друг от друга наносят 2 капли неразведенного старого туберкулина Коха с помощью стеклянной палочки или стеклянки с капельником. После этого с помощью прививочного бора с платиновым концом, прокаленным на пламени, производят травму (царапину) кожи в середине между двумя каплями нанесенного туберкулина для контроля и далее такую же царапину наносят в местах нанесения капель туберкулина. Положительная реакция наступает через 24 ч. Краснота, наступающая после царапины, является неспецифической (травматической реакцией). Она наблюдается и на месте контроля. Специфическая реакция выражается в виде папулы в диаметре 5—25 мм. Папулу в

диаметре менее 5 мм я не рассматриваю как достоверную положительную. Она может возникнуть и у нетуберкулезных людей».

Mantoux (1910) описал туберкулиновую аллергическую реакцию кожи при введении туберкулина внутрикожно. Русские педиатры быстро оценили клиническое значение туберкулиновой реакции как средства для диагностики состояния реактивности организма ребенка, больного туберкулезом (А. А. Кисель, А. П. Крафт, 1909; Н. И. Ланговой, 1908, 1911; М. П. Киреев, 1909; П. С. Медовиков, 1916, и др.).



Рис. 88. Внутрикожная туберкулиновая проба у морской свинки.

Появились модификации постановки туберкулиновой реакции. Например, Мого и Keller (1926) рекомендовали втирания 10% туберкулиновой мази. Было предложено много вариантов с применением различных концентраций туберкулина (П. С. Медовиков применял 0,4—30% раствор туберкулина). В настоящее время применяют туберкулин в виде старого туберкулина Коха (АТК) или очищенный протеин-дериват туберкулина (ППД) в виде 100, 25, 5 и 1% раствора (Е. И. Кочнова и др., 1963) или 100, 50, 25 и 5% раствора (Н. А. Шмелев, 1953). В свое время М. М. Настюков (1920, 1923) разработал метод иммунизации туберкулином под контролем кожных аллергических реакций и установил некоторые правила индивидуального определения порога чувствительности к туберкулину. В дальнейшем определение внутрикожного туберкулинового титра для оценки индивидуальной чувствительности больных к туберкулину было разработано Л. М. Модель и Е. Ф. Сидельниковой (1928).

Ф. А. Михайлов и И. Г. Лемберский (1939) разработали методику ускоренного внутрикожного титрования чувствительности к туберкулину, сущность которого состоит в постановке проб по Манту с возрастающими дозами туберкулина. Туберкулин-трипановая проба была предложена И. М. Фертик, Л. Ш. Либерталь, М. К. Племянниковой (1952). Прибавление к туберкулину краски способствует четкому выявлению воспалительной реакции, вызываемой туберкулином у больного. Ф. А. Михайлов (1937) разработал туберкулин-эозинофильную пробу; по его данным, подкожное введение туберкулина у чувствительных людей вызывает

уменьшение содержания эозинофилов в крови на 5% и более. Разработаны туберкулиновые тесты и вне организма, например туберкулиновая реакция оседания лейкоцитов по С. Ф. Широкову (1957).

Д. Л. Меерсон (1921) изучал туберкулиновую реакцию в зависимости от воздействия на туберкулин протеолитических ферментов. Реакцию на туберкулин он рассматривал с точки зрения интенсивности разложения туберкулина протеазами реципиента. По его мнению, слишком быстрое или слишком медленное разложение туберкулина создает в организме возможность для проявления туберкулиновой реакции в виде гиперергии или анергии.

Н. Н. Сиротинин (1937) рассматривал аллергию при туберкулезе как проявление инфекционной аллергии и отводил ей место между типичными аллергическими реакциями типа анафилактического шока и реакциями типа идиосинкразии. Р. О. Драбкина (1937) в его лаборатории подробно изучила влияние различных неспецифических факторов на течение экспериментального туберкулеза у морских свинок. Она исследовала парааллергические реакции у туберкулезных животных в плане феномена Борде. Развиваются отек кожи, гиперемия и инфильтрация ее сегментированными лейкоцитами, а также пролиферация гистиоцитов и эндотелия кровеносных капилляров. Через 48—72 ч наблюдается затихание сосудистой реакции и инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами. В то же время резко активизируется пролиферация лимфогистиоцитов и образуется туберкулоидная гранулема, содержащая иногда многоядерные гигантские клетки.

Кожная аллергическая реакция типа туберкулиновой была описана по отношению к антигенам пневмококка (Julianelle, 1930), стрептококка (Zinsser, Grinnell, 1925) и ко многим другим бактериальным антигенам. В 1945 г. Chase перенес туберкулиновую чувствительность человеку пассивно, с помощью лимфоцитов.

Туберкулиновая реакция, кроме кожи, может быть воспроизведена также в других тканях. Весьма характерной является туберкулиновая реакция конъюнктивы. Она развивается через несколько часов и достигает максимума развития через 16—48 ч после закапывания туберкулина в глаз. Известна также туберкулиновая реакция яичка. При введении туберкулина в яичко туберкулезного животного развивается резкое угнетение сперматогенеза.

До настоящего времени нет единых приемов оценки и стандартизации кожных аллергических реакций на туберкулин и другие аллергены, вызывающие аллергические реакции замедленного типа. Трудность стандартизации и оценки кожных аллергических реакций замедленного типа заключается в сложности состава и недостаточной чистоте препаратов-аллергенов, применяемых для постановки этого вида реакций. Относительно более разработан вопрос стандартизации туберкулина, но и там единого международного стандарта пока не существует. Так, в 1928 г. Организацией здравоохранения при Лиге Наций международная единица для старого туберкулина Коха была определена как такое его количество, которое вызывает не слишком сильные положительные реакции у 80—90% инфицированных туберкулезом людей. Препарат, удовлетворяющий этим требованиям, содержит 100 000 ЕД туберкулина (ТЕ) в 1 мл. В настоящее время изучаются и применяются более очищенные белковые препараты туберкулина. К ним относятся: препарат сухого очищенного туберкулина Зейберта (ППД-5), препарат туберкулина РТ-23 (Копенгаген) в фосфатном буфере с 10% глицерином и 0,5% фенолом, ППД-W (Вайбридж) в том же растворителе (Англия), препарат МТ-6 и др. Установлено, что

активность этих препаратов существенно зависит от иммунологического статуса больных или животных и что разные туберкулины дают несравнимые результаты. Так, например, активность препарата ППД-W едва составляет $\frac{1}{5}$ активности препарата РТ-23.

В настоящее время для постановки туберкулиновых проб применяют туберкулин как неразведенный (100%), так и в разведении (50%, 25% и 5%). Клинически различают 6 типов туберкулиновой реакции кожи в зависимости от времени появления и интенсивности ее (Н. А. Шмелев, 1964).

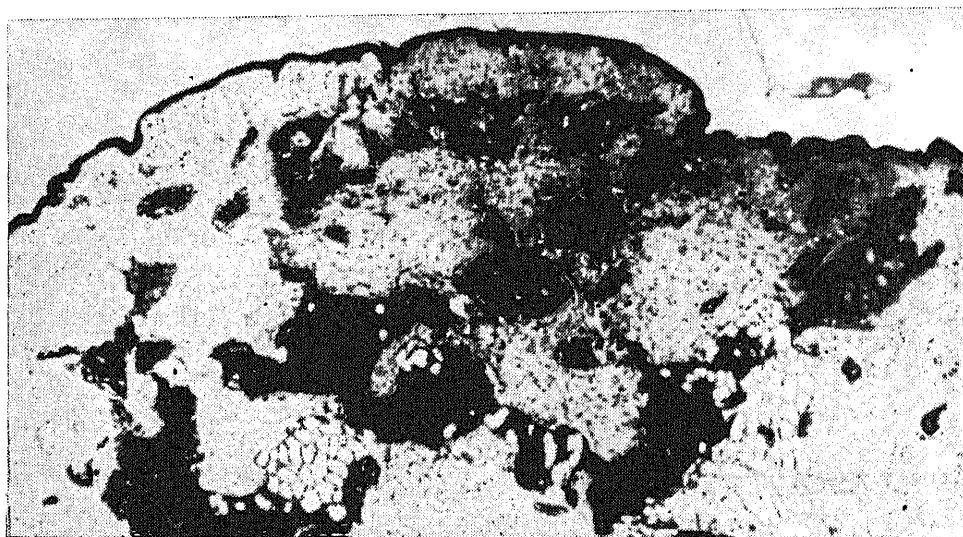


Рис. 89. Туберкулиновая реакция кожи человека 9-дневной давности. Моноцитарная крупноклеточная инфильтрация в виде разбросанных узелков в глубоких слоях кожи и подкожной клетчатки (по Letterer, 1962).

Pirquet считал, что воспалительная реакция кожи на туберкулин у туберкулезного больного зависит от токсического действия на клетки кожи продуктов реакции антиген — антитело, которые вызывают образование папулы и зоны покраснения вокруг нее. Морфологические изменения в коже при туберкулиновой реакции были описаны вскоре после выявления клинической картины этой реакции (Daels, 1908, и др.). Гистологическое исследование папулы показало, что эпидермис кожи местами разрушен, под ним наблюдаются сгустки фибрина и полиморфноядерных лейкоцитов. В более глубоких слоях кожи появляется инфильтрация круглыми лимфоидными клетками вокруг кровеносных сосудов и волосяных фолликулов. В инфильтрате среди мононуклеарных лимфоидных клеток встречаются клетки типа эпителиоидных и гигантских. Последние формируют типичную туберкулоидную структуру, характерную для туберкулезных поражений тканей легких и других органов. Весьма характерным для туберкулинового воспаления является то, что воспалительный процесс и инфильтрация захватывают не только эпидермис и верхние слои кожи, но всю толщу кожи и даже прилежащие слои подкожной клетчатки (рис. 89).

Весьма подробно изучены морфологические изменения кожи кролика при воспроизведении аллергических реакций замедленного типа (Я. Л. Рапопорт, 1935—1937). Морфологические изменения в коже при

туберкулиновой реакции у морской свинки описаны М. М. Николаевым (1926). Наиболее характерным автор считает образование периваскулярных гранулем, состоящих из лимфогистиоцитов и гигантских многоядерных клеток, через 48—72 ч после нанесения туберкулина на кожу туберкулезной морской свинки.

Кожная аллергическая реакция на туберкулин у зараженной туберкулезом морской свинки представлена на рис. 89.

Подробный сравнительный морфологический анализ туберкулиновой реакции и феномена Артюса был в свое время сделан Laporte (1934).

Различия в морфологических картинах феномена Артюса и туберкулиновой реакции автор видит в различных фазах развития этих аллергических воспалений. По его данным, через 5 ч после разрешающей инъекции при феномене Артюса в подкожной клетчатке и частично в коже наблюдается фибриноидный отек, свертывающийся от фиксирующих жидкостей, окрашивающийся в розовый цвет эозином. Эпидерма меньше подвержена изменениям, в ней только хуже красятся ядра. В некоторых местах имеются очаги некроза: гиперацидофилия, пикноз, набухание. В этой стадии развития реакция мало отличается от туберкулиновой.

В последние часы развития феномена Артюса в коже, вокруг сосудов появляются очаги инфильтрации полинуклеарами и эозинофилами. Инфильтрация менее интенсивна, чем при туберкулиновой реакции. Резко выражена альтерация коллагеновых пучков, раздвинутых отеком. В верхних частях кожи эти пучки некротизированы.

Кровеносные сосуды окружены кольцами кровоизлияний. Некоторые сосуды некротизированы и затромбированы. Омертвевшая стенка сосудов представляет собой фибриноидную сеточку, где границы эндотелиальных клеток смазаны, ядер нет, все инфильтровано полинуклеарами. Просветы сосудов часто содержат гиалиновые тромбы. Такие же изменения сосудистой стенки наблюдаются и в более глубоких частях подкожной клетчатки. В редких случаях все сосуды подкожной клетчатки претерпевают эти изменения. Этот некроз глубоких сосудов кожи не характерен для туберкулиновой реакции.

Через 15 дней появляется язва, покрытая фибрином, захватывающая слои дермы и эпидермы. На дне ее, в подкожной клетчатке, развивается молодая соединительная ткань типа грануляционной.

Как и при туберкулиновой реакции, при феномене Артюса наиболее интересные изменения наблюдаются в глубоком слое кожи и в подкожной клетчатке. В коже молодая соединительная ткань представлена в виде фибробластов, расположенных тяжами, спиральями, заворотами. Наблюдается интенсивное новообразование сосудов, инфильтрация лимфоцитами, моноцитами, плазмócитами. В подкожной клетчатке гистиоцитарная реакция сопровождается появлением эпителиоидных и гигантских клеток — формируется «туберкулоидная структура». Стенки больших сосудов растянуты. Характерны застои, тромбоз, пролиферация эндотелия, инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, новообразование капилляров.

Весьма важным выражением клеточного механизма аллергических реакций замедленного типа является так называемый цитотоксический феномен. Сущность его заключается в том, что различные агенты, способные вызывать аллергию замедленного типа, и прежде всего туберкулин, оказывают на лимфоциты сенсibilизированного животного повреждающее действие (Favouг, 1957, и др.). Аналогичные данные получены при других видах бактериальной аллергии, а также при клеточной аллергии к белковым аллeргенам и другим агентам.

Н. Д. Беклемишев и соавт. (1967) исследовали некоторые закономерности туберкулиновых реакций на моделях бруцеллеза, туберкулеза и кокковых инфекций. Авторы изучали в эксперименте интенсивность витальной окраски различных органов и тканей при туберкулезной и бруцеллезной аллергических реакциях. Отложение красителя в тканях одних и тех же органов при этих реакциях было почти одинаковым. Это свидетельствует в пользу единого механизма данных реакций.

Интересны исследования, посвященные выяснению роли гистамина и других биологически активных веществ при бруцеллезной аллергии. С этой целью у больных бруцеллезом ставили реакцию Бюрне, вводя смесь бруцеллина с 1% раствором антигистаминного вещества — димедрола. В качестве контроля на другой руке ставили эту пробу, вводя бруцеллин в смеси с изотоническим раствором поваренной соли. Применение димедрола уменьшало интенсивность реакции Бюрне (статистически достоверно), не подавляя ее полностью. В результате применения атропина несколько уменьшалась интенсивность кожных реакций (разница с контролем статистически недостоверна), прозерин (ингибитор холинэстеразы) не оказывал на них влияния.

Характер температурной реакции, вызванной внутривенным введением бруцеллезной вакцины, не изменялся под влиянием введения димедрола, атропина, прозерина и резерпина (последний вызывает обеднение организма серотонином).

Н. Д. Беклемишев и соавт. приходят к заключению, что гистамин в аллергических реакциях замедленного типа играет второстепенную роль, а серотонин и ацетилхолин не участвуют в них.

Н. Д. Беклемишев и соавт. изучали аллергию замедленного типа к стрептококкам и стафилококкам при хронических заболеваниях глотки. Положительные аллергические реакции с фиброаллергеном имели место почти у половины больных тонзиллитом (48% взрослых и 46% детей). Повышенная чувствительность кожи к стафилококковой вакцине наблюдалась у 21% больных хроническим тонзиллитом, повышенная чувствительность к аллергену гемолитического стрептококка — у 34% больных. Отмечена прямая зависимость между частотой и выраженностью положительных проб и тяжестью заболевания.

Туберкулиновая реакция у больного туберкулезом носит двойственный характер; она неспецифична потому, что ее вызывают и не имеющие к туберкулезу отношения микробы: *E. coli*, *E. proteus*, и специфична потому, что ее вызывает туберкулин, не дающий, как известно, никакой реакции у нетуберкулезного животного. Следовательно, при туберкулезе наряду с общим повышением «воспалительной готовности» наблюдается специфическая реактивность к веществу туберкулина, реагирующему с тканью и вызывающему воспаление.

Вопрос о происхождении крупных гистиоцитарных и гигантских клеток в ткани при аллергической реакции замедленного или туберкулинового типа до настоящего времени не является окончательно решенным. Установлена возможность трансформации моноцитов в макрофаги, гистиоциты и далее в эпителиоидные и гигантские клетки в очаге воспаления, вызванного туберкулином (А. А. Максимов, 1925, 1926; Sabin et al., 1927, 1931, и др.). Патологическая стадия развития туберкулиновой реакции заключается в возникновении местных расстройств кровообращения, отека ткани и некроза в случаях сильных степеней ее аллергической аalterации.

Кровообращение в капиллярах кожи в месте развития туберкулиновой реакции замедляется и делается вялым. Одновременно возрастает

проницаемость капилляров кожи к краскам. Увеличение проницаемости развивается относительно медленно, через 2—4 ч после введения туберкулина и продолжается 18—24 ч после начала развития реакции. Этим оно существенно отличается от реакций типа феномена Артюса, при которых сосудистые расстройства развиваются в течение первого часа и захватывают не только кожу, но и подкожную клетчатку (Voisin, Toulet, 1960).

Механизм расстройств кровообращения в очаге туберкулиновой реакции не вполне ясен. Предполагают (Waksman, 1964), что под влиянием воздействия туберкулина на лимфоциты образуется биологически активное вещество — медиатор, который действует непосредственно на сосудистую стенку.

Отек возникает лишь в самом начале туберкулиновой реакции, часто бывает сильнее выражен при abortивном, неполном течении процесса, когда он не закапчивается некрозом. В патогенезе отека имеет, по-видимому, значение реакция антиген — антитело наподобие таковой при феномене Артюса. Роль антител в этом процессе играют антитела против туберкулопротеина и полисахарида туберкулезной микобактерии, которые обычно появляются у животных, сенсибилизированных к туберкулину (Boydén, 1958).

В возникновении некроза имеют значение доза введенного туберкулина и степень развития состояния повышенной чувствительности у животного. Вероятным фактором, вызывающим некроз при туберкулиновой реакции, является, по-видимому, не столько прямое повреждающее действие туберкулина на эпителий кожи, сколько нарушения кровообращения в очаге воспаления, вызванные закупоркой кровеносных капилляров тромбами, развитием стаза и остановкой кровообращения в очаге воспаления.

По вопросу о механизме возникновения аллергических реакций туберкулинового типа существует три точки зрения.

Согласно первой точке зрения (Lewis, Loomis, 1924), воски и фосфолипиды туберкулезной микобактерии рассматриваются как помощники и проводники антигена в клетку. При этом вызывается более интенсивное антигенное раздражение в каждой клетке, а также вовлечение новых лимфоидных клеток в процесс выработки антител. Подобное явление показано при изучении комбинаций жировосков туберкулезной микобактерии с туберкулопротеином, яичным альбумином или с пикрилхлоридом (Landsteiner, Chase, 1942; Rich, 1951, и др.). Однако против этой точки зрения говорит факт отсутствия усиления выработки антител при аллергии замедленного типа. Кроме того, процесс провокации аллергической реакции замедленного типа, вызванной введением смеси антигена с восковым «проводником», также не сопровождается усилением выработки антител. Наконец, аллергия замедленного типа возникает при многих других инфекциях, возбудители которых вообще не имеют в своем составе жировосковых «проводников» (бруцеллез, стрептопневмококки и др.).

Вторая, наиболее популярная точка зрения выражает мнение о том, что сущность механизма аллергической реакции туберкулинового типа заключается в стимуляции жировосками пролиферации гранулематозной ткани, на фоне которой антигены формируют данную реакцию.

Согласно третьей точке зрения (Raffel, 1959), «проводник» увлекает антиген в такие клетки, в которые он обычно попасть не может, например в эпидермальные клетки. В этом плане воски тоже могут поражать особые ткани для стимуляции развития аллергической реакции замедленного типа.

СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ НА ТУБЕРКУЛИН (ТУБЕРКУЛИНОВЫЙ ШОК)

При парентеральном введении туберкулина (внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно и даже подкожно) морским свинкам, кроликам, крысам, а также домашним животным (лошади, коровы) развиваются общие системные реакции. Системные реакции выражаются в основном в двух формах — в форме туберкулиновой лихорадки и туберкулинового шока, при котором температура тела животного падает.

Как правило, туберкулиновая лихорадка развивается от относительно меньших доз туберкулина; большей дозой того же препарата вызывают туберкулиновый шок. Можно считать, что туберкулиновая лихорадка выражает как бы первую фазу реакции организма на туберкулин, так как при введении туберкулина в дозах, вызывающих шок, вначале часто наблюдается небольшое повышение температуры тела животного, которое в дальнейшем сменяется резкой гипотермией.

Имеются данные, что возникновение туберкулиновой лихорадки и туберкулинового шока определяют разные компоненты туберкулезной микобактерии. Белковые антигены микобактерии вызывают туберкулиновую лихорадку, но не воспроизводят шока. Эти же антигены вызывают положительную кожную туберкулиновую реакцию. Полисахаридные фракции туберкулезной микобактерии, наоборот, не вызывают лихорадки и не дают положительной кожной реакции, но вызывают туберкулиновый шок. Можно полагать, что туберкулиновый шок представляет собой аллергическую реакцию немедленного типа, обусловленную полисахаридными гаптенами туберкулезной микобактерии и соответствующими гуморальными антителами. В то же время белковые компоненты туберкулина ответственны за аллергическую реакцию замедленного типа, в которой, как уже указывалось, принимают участие лимфоциты и моноциты.

Туберкулиновая лихорадка начинается через 2—4 ч после введения туберкулина, достигает полного развития через 6—8 ч и исчезает через 20—24 ч после начала. Повышение температуры достигает 4—5°C выше нормы. Артериальное давление не изменяется. Наблюдается резкое падение числа лимфоцитов и моноцитов в периферической крови. Число тромбоцитов падает или остается неизменным. Иногда наблюдается увеличение числа полиморфноядерных лейкоцитов, что некоторыми авторами рассматривается как компенсаторное явление. Одновременно наблюдается скопление лимфоцитов и моноцитов вокруг сосудов в легких, печени и других органах.

Внутривенное введение туберкулина и развитие системной туберкулиновой реакции сопровождаются угашением чувствительности или десенсибилизацией кожи животного к туберкулину. Десенсибилизация является вначале неспецифической, и чувствительность кожи падает также и по отношению к другим антигенам, например к стрептококковому. Через сутки, однако, неспецифическая десенсибилизация полностью исчезает и сохраняется только специфическая десенсибилизация к туберкулину.

Туберкулиновый шок сопровождается расстройствами координации движений животного, вялостью, потерей аппетита, взъерошиванием шерсти на затылке. Частота дыхания увеличивается, артериальное давление падает, периферические сосуды сокращаются. Картина шока напоминает таковую при бактериальном шоке у кроликов, вызываемом эндотоксинами бактерий кишечной группы. В поздних стадиях шока наблюдается фебримен, напоминающий генерализованный феномен Шварцмана. На вскрытии

обнаруживаются множественные кровоизлияния в брюшной, плевральной и перикардальной полостях, отек лимфатических узлов и тимуса, опеченение в легких, иногда кровоизлияния на коже. Селезенка и печень бывают полнокровны и увеличены в размерах. В целом картина очень напоминает реакцию, возникающую у туберкулезных животных после внутривнутрибрюшинного введения им кишечной палочки или ее эндотоксина.

ТРАНЗИТОРНАЯ ФОРМА АЛЛЕРГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА, ИЛИ ФЕНОМЕН ДЖОНСА — МОТА

Впервые Bessau и Detering (1928), а также Dienes и Schoenheit (1929) обратили внимание на своеобразную реакцию в коже сенсибилизированных морских свинок при введении в нее белковых аллергенов (яичный белок, лошадиная сыворотка) или дифтерийного токсоида, которая несколько отличалась от типичной туберкулиновой реакции, от реакции типа контактного дерматита, а также от аллергических реакций волдырного немедленного типа. Она была названа феноменом Джонса — Мота по имени описавших ее в 1934 г. исследователей.

Реакция возникает через 6—8 ч после внутрикожного введения аллергена, достигает максимума своего развития через сутки и постепенно исчезает. Гистологически реакция представляет собой инфильтрат из мононуклеарных клеток, располагающийся вокруг мелких кровеносных сосудов, капилляров и вен. Воспроизведение этой реакции возможно через 5 дней после сенсибилизации животного, как правило, оно предшествует появлению в жидких тканевых средах и в крови циркулирующих антител. Более того, появление антител в крови сопровождается потерей организмом способности воспроизводить указанный выше феномен транзиторной аллергической реакции замедленного типа.

От типичной туберкулиновой реакции транзиторная аллергическая реакция замедленного типа отличается тем, что при ней не образуется типичной туберкулоидной структуры с эпителиоидными гигантскими клетками, а дело ограничивается только образованием моноцитарного ин-

Т а б л и ц а 96

Различия между туберкулиновой реакцией и реакцией Джонса — Мота (изменено по Crowle, 1962)

Критерий	Туберкулиновая реакция	Реакция Джонса—Мота
Введение аллергена	Туберкулезная инфекция или введение антигена	Парентеральное (внутрикожное) введение антигена или комплекса антиген—антитело в малых количествах
Отношение к циркулирующим антителам	Индиifferentное	Исчезает при появлении циркулирующих антител
Кожная реакция	Некротическая	Не некротическая
Реакция роговицы	Положительная	Отрицательная
Системная реакция	Шок умеренный, тяжелый или смертельный, гипотермия	Умеренная гипертермия
Десенсибилизация	Временная и трудно воспроизводимая	Стойкая и легко воспроизводимая

фильтрата. Сравнительные данные по реакции Джонса — Мота и туберкулиновой реакции представлены в табл. 96. Феномен Джонса — Мота можно получить также от воздействия комплекса антиген — антитело в избытке последнего при его разведении.

У людей реакция, подобная транзиторной реакции замедленного типа у морских свинок, наблюдается нередко при постановке кожных аллергических тестов с пыльцевыми, эпидермальными и пылевыми аллергенами. Она занимает как бы промежуточное положение между аллергическими реакциями немедленного типа и типичными замедленными реакциями на туберкулин. Характерным признаком транзиторной аллергической реакции замедленного типа является также относительно малая доза аллергена, необходимая для воспроизведения этого вида реакции. Так, по данным Stowle (1960), дозы аллергена, которые употребляют для воспроизведения транзиторной аллергической реакции, в 10—100 раз меньше доз, используемых для получения аллергической реакции туберкулинового типа. Феномен Джонса — Мота не вызывает обычно в коже некроза, как при туберкулиновой реакции, и внешнее изменение кожи ограничивается побледнением ее в центре развивающегося воспаления.

Иммунологический механизм возникновения транзиторной аллергической реакции Джонса — Мота не связан с циркулирующими антителами. Сенсibilизация при этом виде реакции не требует участия проводников. Реакция может быть передана пассивно с помощью лимфоцитов, пассивная передача реализуется через 2—3 дня после введения этих клеток реципиенту.

С иммунологической точки зрения важно отметить возможное значение транзиторной реакции замедленного типа как выражение индуктивной фазы в процессе реакции организма на антигенное раздражение (Sterzl, 1957). Угасание реакции в связи с появлением циркулирующих антител в какой-то мере сближает иммунологическую характеристику этого феномена с реакцией Шика, механизмом которой с иммунологической точки зрения обратен обычным аллергическим реакциям немедленного типа. Вопрос об иммунологической сущности феномена Джонса — Мота нельзя считать окончательно выясненным, и он требует дальнейших исследований.

ХИМИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГОЗЫ

Этиология и патогенез. Контактный дерматит представляет собой островоспалительное заболевание кожи, которое вызывается воздействием на организм (кожу) экзогенных раздражителей. Клиническая картина и течение этого заболевания обуславливаются как силой (концентрацией), так и качеством раздражителя (аллергена) и, что особенно важно, состоянием реактивности организма, степенью его ответной реакции на воздействие этиологического фактора.

Контактные дерматиты подразделяют на простой контактный и контактный аллергический.

Расширение спектра промышленных аллергенов, применение новых химических соединений и материалов, в том числе сложных полимерных соединений, солей золота, платины, рутения и других веществ, увеличивают возможность контакта с ними больших контингентов рабочих в различных отраслях производства. Существенную роль в развитии аллергических дерматозов играют нерациональная медикаментозная терапия, широкое применение косметических и моющих средств и ряд других факторов.

В современной промышленности кожа может легко повреждаться и неспецифически от воздействия или от прикосновения к тем или иным растворам, маслам, растворителям, газам, парам, пыли и др. Такие кожные реакции должны быть строго дифференцированы от тех, которые развиваются по иммунологическому механизму.

Нужно помнить, что неспецифический дерматит может быть усилен и пролонгирован суперсенсibilизацией (сверхсенсibilизацией) вследствие контакта с другими веществами, с которыми данный субъект сталкивается ежедневно.

Неспецифический дерматит может развиваться при местном применении тех или иных лекарств с лечебной целью.

Различные группы веществ, которые могут сенсibilизировать кожу и с которыми человек сталкивается повседневно и в быту, и на работе, приведены ниже в классификации.

В настоящее время принята следующая классификация контактных аллергенов (по В. А. Адо, 1973):

1. Группа растительных аллергенов:
 - а) растения;
 - б) деревья;
 - в) фрукты и овощи.
2. Группа косметических аллергенов:
 - а) краситель для волос;
 - б) средства для роста волос;
 - в) кремы;
 - г) румяна и губные помады;
 - д) зубные пасты и туалетная вода;
 - е) духи и лосьоны;
 - ж) пудра;
 - з) дезодоранты.
3. Красители:
 - а) косметические;
 - б) для одежды;
 - в) для мехов;
 - г) для кожи;
 - д) чернила и тушь.
4. Мыла и моющие средства.
5. Материалы для одежды:
 - а) текстиль;
 - б) все материалы, полученные от животных.
6. Металлы.
7. Лекарства:
 - а) анестетики;
 - б) антисептики;
 - в) алкалоиды;
 - г) антибиотики;
 - д) самые различные лекарственные агенты.
8. Инсектициды и антипаразитарные агенты.
9. Масла, смолы и вещества, к ним относящиеся:
 - а) лейкопластырь;
 - б) лаки;
 - в) естественные масла;
 - г) белила и строительные краски;
 - д) синтетические смолы и политуры.
10. Резиновые изделия.
11. Индустриальные химические вещества.
12. Самые различные агенты.

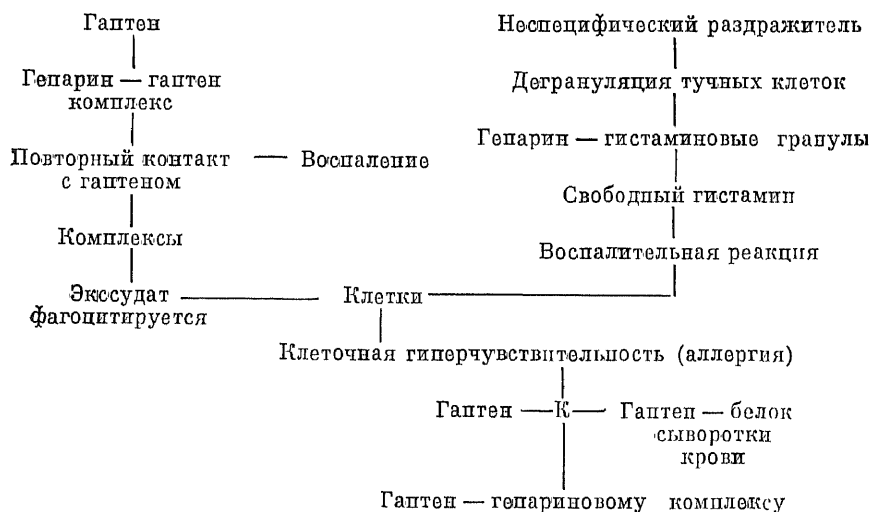
В настоящее время, учитывая широкое распространение антибактериальных препаратов, в частности антибиотиков, нужно помнить о подавляющем проценте случаев контактных профессиональных дерматозов, вызванных применением пенициллина, стрептомицина, группы тетрациклина и др.

Аллергический контактный дерматит может быть воспроизведен экспериментально у человекообразных обезьян, а также у кроликов, морских свинок и хомяков (В. А. Адо, 1973). Наиболее удобным объектом является морская свинка, хотя заболевание у этих животных существенно отличается от такового у людей. Эпидермис у морских свинок слишком тонок для того, чтобы в нем могли быть обнаружены характерные для экземы гистологические изменения. Заключение о наличии кожной реакции делают на основании появления красноты и отека в месте воздействия аллергена. Кроме того, степень сенсибилизации у них по отношению к различным химическим веществам по сравнению с человеком во много раз ниже, например для динитрохлорбензола в 25 раз (Calnan, 1964).

Cohen (1966) представил экспериментальные данные, подтверждающие участие гепарина как белка-носителя при формировании аллергена в патогенезе контактного дерматита у морских свинок, вызванного бихроматом калия. Морским свинкам вводили 2 раза в неделю в течение 2 нед внутрикожно 1 мл раствора гепарина (500 ЕД) и поверхность волдыря от введенного раствора смазывали 0,5% раствором бихромата калия. У всех животных развивался контактный дерматит. У контрольных морских свинок, получавших только гепарин или только бихромат калия, контактный дерматит не развивался. По мнению автора, введение хрома вызывает дерматит лишь в случаях одновременной неспецифической травмы ткани и тучных клеток. Травма тучных клеток вызывает освобождение гепарина, который, соединяясь с гаптеном — бихроматом калия, образует аллерген. Патогенез всего процесса автор представил в виде схемы (схема 23).

Схема 23

ПАТОГЕНЕЗ ПРОЦЕССА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ МОРСКИХ СВИНОК К БИХРОМАТУ КАЛИЯ (ПО СОНЕН, 1966)



В этой же работе автор указывает на большое значение различных неспецифических факторов в процессе сенсибилизации. Хорошо известно, что экспозиция сенсибилизирующего агента — не единственный фактор, с которым связано развитие состояния сенсибилизации. В этом процессе значительную роль играют многие другие неспецифические факторы.

К ним относятся химические, физические и механические воздействия, которые могут играть ведущую роль в процессе естественной сенсibilизации человека. Было доказано экспериментально, что интенсивность сенсibilизации морских свинок к хрому и никелю значительно повышается, если смешать эти сенсibilизаторы с раствором сульфата натрия. Очевидно, раствор сульфата натрия активизирует экземагенные свойства этих веществ или же увеличивает способность аллергена соединяться с белками.

Имеется указание на то, что акантоз, вызываемый раствором сульфата натрия, повышает восприимчивость животных и человека к воздействию аллергенов.

Для объяснения действия неспецифических факторов на процесс сенсibilизации предлагалось много теорий, гипотез. Например, не исключают возможности соединения некоторых количеств тканевых элементов с гаптеном и «притягивания» клеток — мононуклеаров и макрофагов, играющих важную роль в процессе развития сенсibilизации, в зону первичной аллергической альтерации (контакта).

У людей, страдающих контактным дерматитом, вызванным соединениями хрома, первичное экземагенное повреждение возникает в том участке кожи, который подвергается давлению, трению, где наблюдается повышение температуры, усиленное потоотделение. Известны, например, контактные дерматиты от кожи башмаков или кожаного кольца на шляпе (Morris, 1958). У рабочих цементных заводов повреждения кожи чаще возникают на руках, подвергающихся микротравмам и изменениям pH в щелочную сторону (В. А. Адо, Л. А. Горячкина, 1975).

Аллергенами, способными вызвать контактную сенсibilизацию, могут быть как отдельные ионы (хром, никель, ртуть, кобальт, йод), так и более сложные химические соединения (парафенилендиамин, новокаин, сульфаниламидные препараты и др.).

Важным условием, определяющим аллергенные свойства химических соединений и веществ, является их способность легко вступать в соединение с белками и иметь высокую константу реакции. Существенное значение имеют устойчивые ковалентные связи, определяющие соединение аллергена с аминогруппами аминокислот, например лизина в белке. Следует подчеркнуть, что аллергенами являются продукты соединения химического вещества с различными белками организма — альбуминами крови, проколлагеном соединительной ткани и, вероятно, другими видами белков, которые менее изучены.

Соединение химического вещества с белками организма определяется его химической структурой и строением отдельных аминокислот, входящих в состав белков. Так, сравнительное изучение сенсibilизирующих свойств нитробензолов, которые раньше других стали объектом исследования, показывает, что сенсibilизирующим действием обладают те виды нитробензола, которые имеют в своей молекуле галоиды: фтор, хлор, бром, йод. Через галоиды молекулы нитробензола соединяются с лизином белков и образуют комплексный аллерген. Имеет значение также соединение через цистин ($-S-S-$) и цистеин с белками эпидермиса. Следует подчеркнуть, что во многих случаях сенсibilизирующим действием обладают продукты превращения аллергена в организме (А. М. Чернух, 1967, 1977), например, при сенсibilизации пенициллином, новокаином, парафенилендиамином и многими другими веществами.

Эти наблюдения представляют большой интерес для клиницистов и практических врачей при проведении профилактики и терапии аллергических контактных дерматитов.

При сравнительном изучении аллергизирующих свойств различных нитробензолов установлено, что аллергенные свойства этих соединений зависят от числа и положения нитрогрупп в молекуле бензола и от вида радикала, присоединенного к нитробензолу дополнительно. Аллергенная активность производных парафенилендиамина зависит от расположения аминогрупп в молекуле бензола. Сенсибилизирующее действие парафенилендиамина обусловлено окислением его в парабензохинон. Присоединение последнего к проколлагену вызывает образование аллергена с высокими сенсибилизирующими свойствами.

Клинические наблюдения показывают, что химически родственные соединения нередко дают групповые аллергические реакции кожи (М. М. Желтаков, 1967). Так, у лиц, сенсибилизированных к парафенилендиамину, нередко наблюдается положительная реакция к парааминофенолу, паратолуидину, парааминоазобензолу и др.

У лиц, сенсибилизированных к парааминобензойной кислоте, отмечаются положительные реакции к этиловому эфиру и новокаину, а при сенсибилизации к сульфаниламидным препаратам — повышенная чувствительность к паранитрофенолу и пикриновой кислоте. В теоретическом и клиническом отношении важно, что у больных, чувствительных к парафенилендиамину, имеется групповая аллергия к анестезину, прокаину, парааминоазобензолу, сульфаниламидным препаратам.

Вместе с тем нитробензол, паранитробензойная кислота, паранитробензойный альдегид, паранитроанилин и другие родственные соединения дают значительно более слабую реакцию и оказываются неактивными. Слабую реакцию вызывают парааминобензойная кислота, анилин, парааминофенол, ментол, гидрохинон, 1,4-диаминоацетамин и некоторые другие соединения.

Клинические наблюдения показывают, что сенсибилизация простыми химическими соединениями не требует большой площади соприкосновения кожи больного с аллергеном. Одной капли динитрохлорбензола бывает достаточно, чтобы сенсибилизировать весь организм. Как справедливо отмечает Г. Георгиев с соавт. (1966), динитрохлорбензол в настоящее время является одним из самых сильных промышленных аллергенов. М. М. Желтаков (1968) считает, что одним из частых путей развития аллергии к ДНХБ являются аппликации этого вещества на кожу. Вместе с тем необходимо учитывать, что введение сенсибилизатора внутрикочно, подкожно, внутривенно, внутримышечно иногда оказывается неэффективным. Только некоторые вещества, например такие, как динитрохлорбензол, вызывают сенсибилизацию при любых способах введения; сенсибилизация бериллием через легкие также вызывает образование саркоидальных узелков кожи и положительную пластырную кожную реакцию с этим металлом. Особое значение имеет состояние эпидермиса в развитии контактной аллергии к химическим веществам; происходит соединение аллергенов с кератином и коллагеном кожи и образование комплексного аллергена, вызывающего сенсибилизацию.

Различные формы предварительной алтерации эпидермиса (химические раздражители, ожоги, потертости, скарификаты и др.) способствуют процессу сенсибилизации (М. М. Желтаков и др., 1968; Cohen, 1966). Эффективность сенсибилизации зависит также от качества растворителя, например от различных растворителей (фенол и др.), применяемых при введении некоторых аллергенов в инъекциях.

Как уже отмечалось, контактный дерматит представляет собой клиническое выражение аллергической реакции замедленного типа. В некоторых случаях, однако, наблюдаются и реакции немедленного типа на ал-

лергены, вызывающие контактный дерматит. Подобный волдырный тип реакции на слизистых оболочках установлен к хлорамину, сульфадиазину.

Принято считать, что гиперчувствительность замедленного типа развивается у морских свинок в течение 5—6 дней, тогда как период от 10 до 14 дней считают наиболее оптимальным для определения уровня антител в сыворотке. Это положение, вероятно, и распространяется на относительно сильные в иммунологическом отношении экспозиции (сильный сенсибилизатор в адекватной дозе, соответствующий способ введения и правильно подобранное животное).

Сложность вопросов дозировки состоит в том, что простые химические вещества становятся иммуногенными только после соединения с белками *in vivo* (А. М. Чернух, 1967, 1977). Общее количество образовавшегося при этом сенсибилизатора несколько меньше, чем общее количество введенного первоначального сенсибилизатора, а образовавшиеся соединения отличаются одно от другого. Действительно, для сенсибилизации сальварсаном необходима доза 150 мкг (0,31 ммоль), а для сенсибилизации 1,4-ДНХБ или пикрилхлоридом — 10—30 мкг (0,05—0,15 ммоль). При этом десятикратное увеличение дозы сенсибилизатора не дает «приближения» во времени «раннего» иммунологического ответа.

До сих пор остается мало изученной иммуногенная активность неосальварсана и 2,4-динитрохлорбензола.

Следует отметить, что признаки, характеризующие контактный дерматит как клиническое выражение аллергии замедленного типа у человека и у животных, существенно отличают его от других реакций замедленного типа и, в частности, от туберкулиновой реакции.

Таблица 97

Различия между туберкулиновой и контактной аллергией

Показатель	Туберкулиновая аллергия	Контактная аллергия
Введение аллергена	Аппликация через поврежденную кожу или введение с проводником	Аппликация на здоровую кожу
Природа аллергена	Обычно белок или полисахарид	Обычно низкомолекулярные неактивные вещества
Реакция роговицы	Положительная	Отрицательная
Системная реакция	Резкая, быстро возникающая	Неясная
Пассивный перенос	Легко воспроизводится у человека и у животных	У человека воспроизводится значительно труднее, чем у животных
Иммунологическая толерантность	Не воспроизводится у взрослых животных и у человека	Воспроизводится у взрослых животных и у человека

В табл. 97 показаны некоторые основные отличия контактного дерматита от аллергической реакции кожи туберкулинового типа. Как видно из данных табл. 97, контактная аллергия (дерматит) вызывается воздействием химического аллергена на здоровую, неповрежденную кожу. При туберкулиновой аллергии аллерген (туберкулин) вводят через поврежденную кожу (под кожу) или с проводником Фрейнда. Аллерген при туберкулиновой аллергии — более высокомолекулярное вещество, чем при аллергии контактной. При контактном дерматите не удается получить



Рис. 90. Кожа нормальной морской свинки (контроль). Окраска по Уллу — Паппенгейму. $\times 280$.

реакции на роговице, которая характерна для туберкулиновой аллергии и выраженной системной реакции типа туберкулинового шока. Пассивный перенос при контактной аллергии удается значительно труднее. Наконец, при контактной аллергии воспроизводятся явления иммунологической толерантности, тогда как при аллергии туберкулинового типа наличие иммунологической толерантности пока не подтверждено.

Оснóвные патогистологические изменения при контактном дерматите наблюдаются в дерме и эпидермисе. В субэпидермальной зоне и в соединительной ткани отмечаются расширения сосудов и интерстициальный отек. Наблюдается также умеренная мелкоклеточная инфильтрация и некоторое увеличение числа гистиоцитов. В дальнейшем развиваются отек, спонгиоз. Последние изменения наблюдаются также в сосочковом и верхнем слоях кожи (В. А. Адо, 1973—1977).

Электронно-микроскопическое исследование кожи у несенсибилизированных морских свинок уже через 2—4 ч после аппликаций 1,4-ДНХБ выявило внутриклеточный отек. У предварительно сенсибилизированных к ДНХБ животных первичные изменения наступали через 5—6 ч и выражались в появлении мононуклеарных клеток в эпидермисе и верхних слоях дермы. Через 6—10 ч после разрешающей аппликации ДНХБ развивался выраженный эпидермальный внеклеточный отек с разрушением тонофибрилл и нарушением связи между эпидермальными клетками, а спустя 24 ч развивалась цитоплазматическая дегенерация. В. А. Адо (1975), Businco (1951), Businco с соавт. (1963) подтверждают большую роль клеток в патогенезе контактной аллергии (рис. 90, 91).

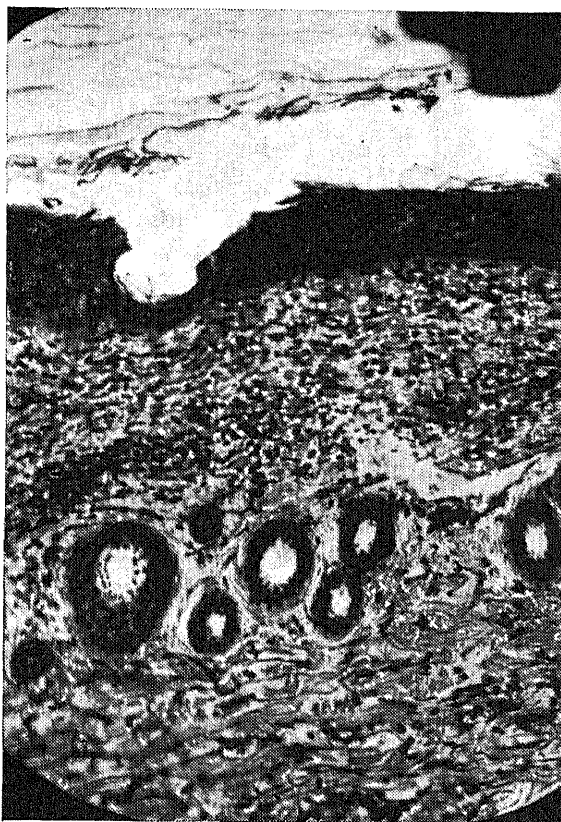


Рис. 91. Кожа морской свинки, sensibilizированной к пикрихлориду. Зона тестирования.

В подэпителиальном слое большое количество мононуклеарных клеток. Отек эпителия. Слева — зона спонгиоза. Отчетливо фиксирована десквамация эпидермиса. Инфильтрация мононуклеарными элементами глубоких слоев дермы. Типичная аллергическая реакция контактного типа. Окраска азур-2-эозином. X400.

Весьма важны для клинициста различия в гистологической картине повреждений кожи при токсических и аллергических реакциях. Длительность же обеих реакций приблизительно одинакова (5—6 дней), и наибольшие поражения наступают через 48 ч.

Поражения кожи при токсическом дерматите 3—12-часовой давности характеризуются деструкцией эпидермальных клеток вплоть до их полного некроза. Этот процесс сопровождается выходом полиморфнонуклеарных и мононуклеарных клеток. Аналогичной продолжительности изменения кожи при аллергическом дерматите характеризуются массивным выходом мононуклеарных клеток, мигрирующих прямо в эпидермис. При токсической реакции концентрированное (например, 5%) химическое вещество вызывало сравнительно редкую и слабую инфильтрацию: при аллергическом дерматите то же вещество в высоких разведениях (0,01—0,1% растворы) вызывало интенсивное скопление мононуклеаров.

Почти все токсические изменения кожи 24—48-часовой давности характеризовались увеличением полиморфнонуклеарной и мононуклеарной клеточной инфильтрации в собственно коже после некроза эпидермальных клеток. Частичный эпидермальный некроз с одновременным увеличением клеточной инфильтрации собственно кожи, по-видимому, является необходимым условием развития токсического дерматита, а медленная токсическая дезинтеграция эпидермиса способствует миграции инфильтрирующих клеток в эпидермисе.

Напротив, аллергические изменения кожи 24—48-часовой давности сопровождаются массивной инфильтрацией эпидермиса мононуклеарами.

Инфильтрация мононуклеарными клетками, вакуолизация, образование везикул и слущивание эпидермиса являются ступенями процесса, характерного для аллергических реакций и не наблюдаемого при токсических дерматитах. Избыток гистамина накапливается в месте развития аллергического контактного дерматита от ДНХБ только в присутствии мононуклеарных клеток. Это накопление происходит в результате активации обмена гистамина, в частности декарбоксилирования гистидина. В моноцитах при аллергическом дерматите от ДНХБ повышается активность щелочной фосфатазы. Эта активность подавляется введением гепарина. В отличие от этого при токсических повреждениях кожи аккумуляция гистамина и увеличение активности щелочной фосфатазы отсутствуют. Таким образом, аллергические реакции характеризуются не только спланированной клеточной реакцией, но и активностью указанных выше ферментов. Имеют значение свойства, концентрация и вид раздражителя (аллергена). Так, экстракты плюща, примулы, формалин сенсibilизируют большинство людей, а ромашка — только некоторых из находящихся с ней в контакте. Разведенный экстракт примулы сенсibilизирует 42% людей, тогда как концентрированный вызывает сенсibilизацию у всех. Чем концентрированнее аллерген, тем быстрее наступает сенсibilизация. Например, 10% мезотан сенсibilизирует людей при ежедневной аппликации через 20—25 дней, а 100% мезотан — при аналогичных условиях в течение 7—10 дней.

Большинство исследователей признают, что первичное раздражение кожи не является обязательным фактором для обеспечения процессов сенсibilизации аллергеном. Так, не наблюдалось первичного раздражения от применения весьма сильного аллергена — парафенилендиамина. Не отмечалось также первичного раздражения от применения пасты с плющом у новорожденных, а также от масляного раствора экстракта плюща у обезьян (макака резус). Отмечалось первичное раздражение кожи только при применении концентрированных растворов ДНХБ.

В генезе аллергических реакций определенную роль играет путь введения аллергена. Frey (1964) сенсibilизировал морских свинок путем внутрикожного введения новарсенола. Сенсibilизация путем внутрисердечного, внутривенного, внутривлагочного, внутривлагочного или внутримышечного введения аллергена в этих опытах не имела успеха. Однако другие исследователи получали положительные результаты при указанных выше путях сенсibilизации. Было установлено развитие повышенной чувствительности морских свинок к пикрилхлориду после внутривлагочной сенсibilизации этим веществом или соединением его со стромой гомологичных эритроцитов на фоне сенсibilизации животного микобактериями туберкулеза.

Период сенсibilизации человека ДНХБ составляет 8—24 дня; для парацитрозодиметиланилина он равен 7—20 дням. По данным разных авторов, восприимчивость человека к экстракту примулы составляет 100%, к ДНХБ — 70%, к экстракту плюща — 73%, к ортоформу — 45%, к крамерия — 87%.

По мнению многих авторов, контактная аллергия не связана с наследственностью. Передачи повышенной чувствительности потомству не наблюдалось.

С целью изучения индивидуальных изменений чувствительности у больных Н. С. Ведров и А. П. Долгов сенсibilизировали 50 из 72 больных экземой к 10% раствору ДНХБ, причем у 20 лиц сенсibilизация развивалась с трудом после повторных аппликаций 30% раствора.

У свиней развивается сенсibilизация к аллилозотиоцианату (горчи-

ному газу — иприту). Сенсibilизация же этим веществом морских свинок, обезьян, кроликов оказалась безуспешной.

Вопрос о механизме распространения сенсibilизации в коже изучался многими исследователями. Распространение сенсibilизации предотвращалось, если вырезали участок кожи в месте сенсibilизации менее чем через 8—18 ч после воздействия аллергена. Полагают, что сенсibilизация у обезьян (макака резус) распространяется посредством диффузии жирополипоидного раздражителя в липоиды кожи. Пытались показать, что повреждение кожи не задерживает распространения сенсibilизации в том случае, если не повреждаются поверхностные лимфатические сосуды, покрывающие кожные мышцы. Если изолированный кожный лоскут морской свинки обработать экстрактом плюща и приготовить без повреждения лимфатических сосудов, то сенсibilизация распространяется. Авторы полагают, что при реакции химического агента с тканью образуется новое вещество, которое переносится по лимфатическим сосудам в кровь.

Большой интерес представляют данные о значении подкожного лимфатического аппарата в механизме контактной сенсibilизации кожи: сенсibilизация кожи распространяется не через эпидермис, а по лимфатическим путям (В. А. Адо, 1975, 1976).

Grey, Wenk (1957) изолировали кожный лоскут у морской свинки таким образом, что он оставался связанным с телом только с помощью перво-сосудистой ножки. Подкожные лимфатические пути, связывающие этот лоскут с кожей, были перерезаны. Контактный дерматит от ДНХБ в самом лоскуте и на других участках кожи не развивался.

В другом опыте авторы вырезали подобный лоскут, сохраняя подкожные лимфатические пути, соединяющие лоскут с кожей животного. В этом случае контактная сенсibilизация ДНХБ как лоскута, так и кожи воспроизводилась совершенно так же, как и в условиях неповрежденной кожи. Интересно, что если образование лоскута с нарушенными лимфатическими связями с кожей животного производилось уже на сенсibilизированной коже, то лоскут, лишенный лимфатических связей с кожей, полностью сохранял сенсibilизацию к ДНХБ. В последнем варианте опытов авторы исследовали сенсibilизацию лоскута и кожи морской свинки к ДНХБ в условиях предварительного удаления регионарного лимфатического узла. Оказалось, что в этих условиях сенсibilизации как лоскута, так и всей кожи животного не возникало.

Приведенные опыты свидетельствуют о том, что в механизме контактной сенсibilизации, кроме белков эпидермиса, с которыми, по-видимому, связано формирование комплексных аллергенов, состоящих из белков кожи и химического вещества, исключительно большое значение имеет кожный и подкожный лимфатический аппарат сенсibilизированного животного. По-видимому, лимфоциты реализуют процессы передачи повышенной чувствительности в тканях кожи. Лимфоидный аппарат подслизистого слоя верхних и нижних дыхательных путей также участвует в механизме сенсibilизации к аллергенам пыльцы растений.

Механизм передачи информации лимфоцитами к клеткам кожи изучен недостаточно. Допускается несколько механизмов этой передачи.

Первым из них является образование антидетерминантных групп на поверхности цитоплазмы лимфоцита, способных фиксировать на себе детерминантные группы химического аллергена. Лимфоцит, содержащий на поверхности аллерген, соприкасаясь с другими лимфоцитами или клетками другого типа, А-клетками — макрофагами, вызывает на поверхности последних образование антидетерминантных групп и делает их, таким образом, чувствительными к аллергену.

Второй механизм: аллерген проникает в глубь лимфоцита (в ядро) и вызывает изменение в ДНК — РНК лимфоцита, через посредство которого сенсibilизация передается клеткам лимфоидного ряда. Процесс сенсibilизации клеток другого вида данная гипотеза не объясняет.

Третий механизм заключается в образовании лимфоцитами и другими сенсibilизированными клетками кожи и эпидермиса так называемых факторов переноса, которые не являются антителами. На них не действует РНК-аза и ДНК-аза, с их помощью состояние сенсibilизации способно передаваться от одной клетки к другой. Наконец, по отношению к химическому аллергену, соединенному с белками сыворотки крови или ткани (проколлагены), возможно допустить вероятность образования антител. Антитела, соединяясь с клетками, передают им состояние аллергии по механизму пассивной сенсibilизации. Однако ни один из указанных возможных механизмов сенсibilизации кожи не является вполне достоверным и общепризнанным. Перечисленные возможности следует рассматривать скорее как пути дальнейших исследований.

Различные воздействия, способные уменьшить содержание Т- и В-лимфоцитов и лейкоцитов крови, оказывают подавляющее действие на развитие контактного дерматита в эксперименте. К таким воздействиям относятся облучение рентгеновскими лучами, отравление нитропруритом, использование 6-меркаптопурина и других иммунодепрессантов. Большое значение имеют новые данные о возможности кратковременной десенсibilизации после внутривенного введения химического аллергена или гаптена, а также получение иммунологической толерантности к контактному дерматиту (В. А. Адо, 1973—1977).

Подавляющее большинство контактных дерматитов (94,36%) являются заболеваниями химической этиологии; на роль физических и инфекционных агентов приходится в общей сложности лишь 5,6% случаев заболеваемости. Однако было бы ошибочным предполагать, что один из перечисленных выше факторов в каждом конкретном случае контактного дерматита является единственной причиной его развития. Сказанное в первую очередь относится к заболеваниям кожи химической этиологии и в особенности к аллергическим контактным дерматитам.

Подавляющее большинство аллергических контактных дерматитов вызывают в настоящее время не облигатные, а факультативные химические сенсibilизаторы, и в их патогенезе значительную роль играют многочисленные дополнительные факторы экзогенной и эндогенной природы.

Экзогенными факторами, способствующими развитию аллергических контактных дерматитов, являются запыленность и загрязненность окружающей среды, недостаточная вентиляция, перегревание и переохлаждение организма, травматизация кожного покрова и многие другие факторы, снижающие сопротивляемость организма и кожи, в частности факторы, способствующие нарушению пото- и салоотделения. Может также иметь место комбинированное воздействие различных раздражителей (например, профессиональных химических и непрофессиональных микробных, химических и вызывающих травмы кожи, в частности микротравмы).

К основным эндогенным факторам относятся такие, как состояние нервной и эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, кожного покрова, «аллергологический фон», наследственность и др.

С. Николау и А. Баданоу в 1965 г. указывали, что предрасполагающими факторами развития сенсibilизации к химическим аллергенам, в частности к медикаментам, солям хрома, синтетическим красителям, могут быть расстройства пищеварения (гипацидный гастрит, колит, поражения печени), тонзиллит, нейровегетативные расстройства.

Глава XIII АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Возможность сенсibilизации организма по отношению к собственным тканям была установлена еще И. И. Мечниковым и его сотрудниками в начале нашего века. В лаборатории И. И. Мечникова были открыты аутоспермотоксины (Е. С. Лондон, 1902; М. П. Тупинов, 1909), аутоинсфротоксины (В. Липсман, 1901), описаны аутоаллергические поражения глаз (С. С. Головин, 1904; В. П. Филатов, 1908) и др. Однако эти интересные работы не привлекли к себе в то время должного внимания. В иммунологии долгое время господствовал постулат Эрлиха о невозможности выработки антител по отношению к собственным тканям. Только последние 25—30 лет явление аутоаллергии вновь вызвало интерес у исследователей. Выявлен целый ряд заболеваний и патологических реакций, в основе которых лежит аутоаллергический механизм. В настоящее время аутоаллергическим реакциям придается ведущее значение в патогенезе ряда заболеваний крови (иммуногематология), внутренних органов, соединительной ткани (коллагенозы), щитовидной железы (зоб Хашимото), глаз (симпатическая офтальмия) и др.

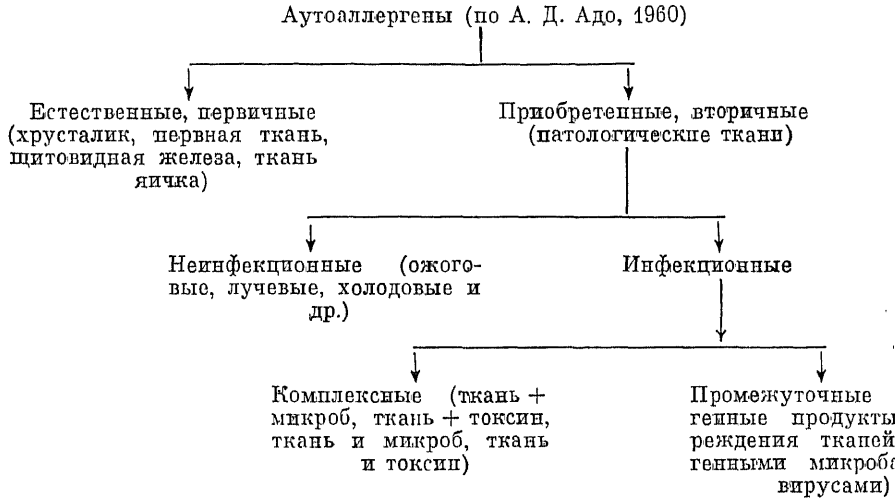
Аутоаллергия — аллергические реакции, вызванные компонентами собственных тканей организма — аутоаллергенами. В основе аутоаллергии лежат реакции аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов с аутоаллергенами.

В качестве синонимов аутоаллергии нередко пользуются терминами «аутоиммунные реакции» (Glynn, Holborow, 1965), «аутоагрессивные процессы» (Vorlaender, 1964) или «иммунопатологические процессы» (Miescher, Vorlaender, 1961). По этому поводу в свое время было немало дискуссий. Термин «аутоиммунные реакции» неудачен, так как в основном развивается не защита (иммунитет), а повреждение. Термин «аутоагрессия» страдает односторонностью. Иммунопатология — более широкое понятие, чем аутоаллергия, так как включает в себя реакции, вызванные не только аутоаллергенами, но также и гетерогенными аллергенами (например, чужеродным белком, пищевыми, лекарственными и другими аллергенами). Наиболее точно и всесторонне определяет данное явление термин «аутоаллергия».

Когда же в организме может развиваться состояние аутоаллергии? Зачастую его развитие начинается с образования в организме аутоаллергенов (эндоаллергенов). Аутоаллергены — компоненты клеток и тканей собственного организма, вызывающие против себя образование антител и сенсibilизированных лимфоцитов.

Как известно, нормальные ткани здорового организма не антигенны для него, так как по отношению к ним имеется иммунологическая толерантность или же они изолированы от систем, продуцирующих антитела и сенсibilизированные лимфоциты. В условиях патологии может происходить образование аутоаллергенов или освобождение их при нарушении физиологической изоляции. Основные причины этих явлений отображены в классификации А. Д. Адо (1960) (схема 24).

Схема 24



Естественные или первичные аутоаллергены — компоненты ряда неизменных тканей (хрусталик, миелин и др.), по отношению к которым в организме отсутствует иммунологическая толерантность. Поэтому при нарушении физиологической изоляции этих тканей иммунокомпетентные клетки продуцируют против них аутоантитела. Естественные аутоаллергены обладают весьма слабыми аллергенными свойствами. Аутоантитела к ним вырабатываются обычно в невысоких титрах, хотя и обладают выраженной специфичностью.

Механизм образования антител к первичным аутоаллергенам не до конца ясен. По этому поводу существует ряд гипотез. Полагают, что иммунологическая толерантность организма к собственным белкам связана с наличием в геноме иммунокомпетентных клеток репрессоров, угнетающих синтез антител против собственных тканей. Исключение составляют ткани, относящиеся к естественным аутоаллергенам, к которым имеет место выпадение функции репрессоров иммунокомпетентных клеток.

По другой гипотезе, продукция антител к собственным тканям может быть обусловлена дефицитом Т-лимфоцитов особого рода — Т-супрессоров, описанных Gershon (1974). В норме эти лимфоциты препятствуют трансформации В-клеток в плазматические клетки — продуценты антител.

Показано, что первичные аутоаллергены, в процессе эмбрионального развития в отличие от других тканей, не имели контакта с иммунокомпетентными клетками и поэтому в дальнейшем воспринимаются последними как чужеродные. По-видимому, нет иммунологической толерантности и к глубоко расположенным, удаленным от циркуляции антигенам тканей, а также к некоторым внутриклеточным антигенам. Эти антигены под влиянием травм или действия ферментов (в частности, ферментов

микробного и вирусного происхождения) могут «обнажаться», попадать в кровотоки и вызывать образование аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов.

Вторая группа аутоаллергенов (приобретенные, вторичные) встречается в патологии чаще. Вторичные аутоаллергены образуются под влиянием факторов как инфекционной, так и неинфекционной природы. Неинфекционные аутоаллергены могут возникнуть в результате повреждения тканей механическими, физическими и химическими факторами, при гипоксии и пр. Например, вторичные аутоаллергены образуются в миокарде при нарушениях его кровоснабжения, после операций на сердце, в тканях при термических ожогах, повреждениях химическими веществами и прочих воздействиях. Образование эндоаллергенов может происходить под влиянием некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, сульфаниламиды, пирамидон и пр.). Эти препараты обычно действуют по гаптеному механизму и приобретают аллергенные свойства после соединения с белками организма.

Поврежденная различными факторами ткань становится как бы чужеродной для организма и приобретает аллергенность. Образующиеся при этом аутоантитела специфичны и нередко органотропны. Они способны реагировать с антигенами неизмененных тканей (Jäger, 1976), так как повреждение, под влиянием которого формируются вторичные аутоантитела, обычно не ведет к полной деструкции ткани.

Инфекционные вторичные аутоаллергены делятся на комплексные и промежуточные. Первые представляют из себя комплекс (ткань — микроб, ткань — токсин) или простое сочетание (ткань и микроб, ткань и токсин) тканевого и инфекционного компонентов. Антитела, вырабатываемые на действие комплексного аутоаллергена, способны вступать в реакцию не только с ним, но и реагировать в отдельности как с тканью, так и с микробом, входящими в его состав. С действием комплексных антител связывают осложнения со стороны сердца и почек при скарлатине и дифтерии. Эти антитела играют, по-видимому, известную роль в патогенезе ревматизма.

Промежуточные аутоаллергены (в настоящее время они называются также вирусиндуцированными антигенами) были открыты А. Д. Адо и А. Х. Канчуриным при изучении иммунологических реакций, вызываемых некоторыми нейровирусами (например, фиксированным вирусом бешенства, вирусом полиомиелита). Они представляют собой как бы сплав вируса и клетки. По своим антигенным свойствам вирусиндуцированные антигены отличаются от свойств клетки и вируса. Антитела против данных антигенов реагируют лишь с ними, но не взаимодействуют ни с клеткой, ни с вирусом, взятыми в отдельности.

А. Х. Канчурин выявил параллелизм между интенсивностью кожных проб с аллергенами из патологической нервной ткани и заболеваемостью животных (морские свинки) экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом (ЭАЭ) (рис. 92).

Некоторые авторы, в частности Р. В. Петров (1976), считают, что приобретенные, вторичные антигены не являются аутоантигенами, а образовавшиеся против них антитела не относятся к аутоантителам.

Аутоаллергические реакции могут возникнуть в организме в результате действия так называемых общих или перекрестно реагирующих антигенов некоторых микробов и тканей организма (бета-гемолитический А-стрептококк, 5-й серотип и некоторые элементы ткани сердца; бета-гемолитический А-стрептококк, 12-й серотип и ткань почек и др.). В НИАЛ АМН СССР эти антигены были выявлены у нейссерии, клебсиеллы и

мацей легких человека (А. Д. Адо и В. Н. Федосеева). По-видимому, перекрестнореагирующие антигены микробов и тканей широко распространены. При попадании в организм микробов, содержащих перекрестнореагирующие антигенные субстанции, против последних образуются антитела, которые взаимодействуют с элементами соответствующих тканей организма и вызывают их повреждение.

Следующим механизмом, могущим привести к развитию в организме аутоаллергических реакций, являются нарушения в системах, продуцирующих антитела и сенсибилизированные лимфоциты, и в контролирующих

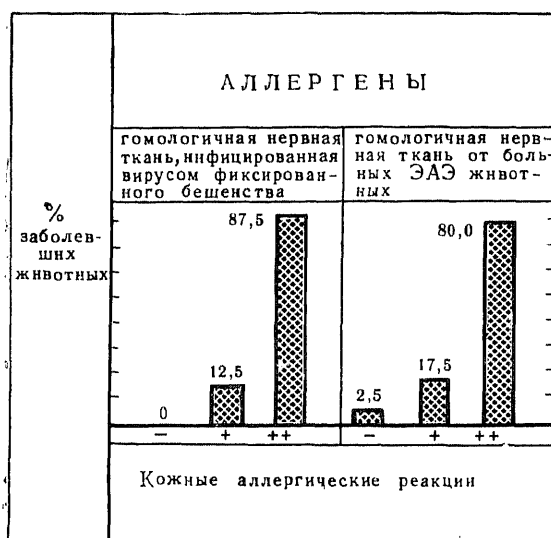


Рис. 92. Экспериментальный аллергический энцефаломиеелит у морской свинки (кожные аллергические реакции).

эти системы механизмах. При этом может возникнуть ненормальная продукция антител и сенсибилизированных лимфоцитов к компонентам собственных тканей, в отношении которых в норме имеется иммунологическая толерантность. Образуются аутоантитела ко многим тканям, не обладающие строгой специфичностью.

В продукции аутоантител немалую роль играет чувствительность иммунологического аппарата. Если она высокая, то образуется много антител (в том числе и не патогенных) против малоизмененных антигенов. При низкой чувствительности иммунологического аппарата антитела не образуются даже при существенных антигенных раздражениях.

Glunn, Holborow (1972) делят проявления аутоаллергии на две группы: 1) центральные, связанные с нарушением распознающего механизма в иммунокомпетентном аппарате, и 2) периферические, возникшие в связи с образованием в организме аутоантигенов.

Аутоантиген соединяется с рецепторами Т-лимфоцитов и снимает их. Далее эти комплексы присоединяются к макрофагу, происходит концентрация антигена. Макрофаг передает массивный антигенный (аутоантигенный) стимул В-лимфоциту, который по сигналу Т-лимфоцита начинает размножаться и дифференцируется в плазматическую клетку, продуцирующую антитела (аутоантитела).

Возможен другой путь воздействия аутоантигена, когда происходит образование сенсибилизированных Т-лимфоцитов, то есть развитие повышенной чувствительности замедленного типа. Последняя играет важную роль в патогенезе аутоаллергии.

При воздействии специфического аллергена сенсibilизированный лимфоцит (Т-лимфоцит) выделяет ряд биологически активных веществ — так называемых лимфокинов (см. выше). Эти вещества оказывают токсическое влияние на клетку-мишень, которая является носителем специфического аутоантигена, вызывают нарушение ее жизнедеятельности вплоть до полного разрушения.

По местонахождению в организме различают фиксированные в тканях (сессильные) и свободно циркулирующие аутоантитела. Аутоантитела относятся к гамма-глобулинам (IgG, IgM). Они термостабильны и не разрушаются при прогревании иммунных сывороток до 56°C.

Для определения аутоантител используют те же методики, с помощью которых выявляются аллергические антитела: реакцию связывания комплемента, прямую и непрямую реакции иммунофлюоресценции, реакцию преципитации в геле по Оухтерлони, реакцию пассивной гемагглютинации по Бойдену и др. При постановке иммунологических реакций иногда используют антигены, приготовленные не из собственных тканей обследуемого человека или животного, а из тканей других людей или других животных того же вида. При этом выявляются не истинные аутоантитела, а гомо- или изоантитела.

Вопрос о патогенетической роли аутоантител является одним из важнейших вопросов проблемы аутоаллергии. В зависимости от патогенетического значения аутоантител А. Д. Адо (1960) подразделил их на три группы:

1) агрессивные или повреждающие антитела. Присоединяясь к ткани, они вызывают ее повреждение (лизис и др.), т. е. оказывают цитотоксическое действие. Эти антитела обладают способностью фиксировать комплемент и выявляются с помощью реакции связывания комплемента;

2) аутоантитела-«свидетели», появление которых свидетельствует о поражении той или иной ткани, тогда как сами они не оказывают патогенного влияния на ткань. Эти антитела не способны связывать комплемент и вызывать реакцию преципитации.

3) аутоантитела, обладающие защитным действием. Их накопление может перевести состояние аутоаллергии в иммунитет.

Наибольшую группу аутоантител составляют повреждающие антитела, которые вызывают функциональные и морфологические нарушения в тканях и органах. О возможности повреждающего действия антител отчасти свидетельствует их способность фиксироваться на тканях, выявляемая с помощью иммунофлюоресцентной методики, и их способность связывать комплемент. Сущность повреждающего действия аутоантител еще не вполне раскрыта. Имеется ряд предположений, допускающих следующие механизмы действия аутоантител:

1) механизм аллергических реакций немедленного типа, т. е. образовании биологически активных веществ и повреждение клеток;

2) прямое цитотоксическое влияние аутоантител на клетки, осуществляемое при посредстве комплемента;

3) действие комплекса аутоантиген — аутоантитело, к которому присоединяется комплемент. Комплемент при этом активируется и его фракции оказывают ряд биологических влияний, например активируют фагоцитоз нейтрофилами. Последние фагоцитируют комплекс аутоаллерген — аутоантитело, выделяя при этом активные гидролазы, которые повреждают тканевые белки;

4) комплекс аутоантиген-аутоантитело вызывает повреждение сосудов (типа феномена Артюса), в результате чего травмируется ткань (мнение Бойда).

Весьма интересен вопрос о так называемых нормальных аутоантителах, которые с помощью различных иммунологических методик многие исследователи находили в крови здоровых людей и здоровых интактных животных. Эти антитела несколько чаще встречаются у женщин; с возрастом их содержание нарастает.

Каково значение в организме нормальных противотканевых антител? Одни исследователи (А. М. Монаенков) считают, что эти антитела лишены патогенных свойств и строгой органной специфичности. Другие (Segarhini и соавт.) расценивают появление нормальных аутоантител как своеобразный иммунологический дефект генетического происхождения. Авторы провели иммунологические исследования и выявили аутоантитела к компонентам ряда нормальных тканей у 347 из 1430 обследованных ими здоровых людей. По мнению авторов, данный контингент в дальнейшем может в известной степени послужить «поставщиком» аутоаллергических реакций.

Н. А. Терехова-Уварова (1969) у 26 больных, подвергнутых операциям на сердце, выяснила влияние исходного содержания антител к нормальному миокарду на течение послеоперационного периода. Для определения в сыворотке крови антител ставили РСЖ и РПГА с антигеном из сердца здорового человека, погибшего от несчастного случая. У 9 больных до операции определялись циркулирующие противосердечные антитела (в титрах 1:25—1:250). У 17 обследованных реакции с антигеном из нормального миокарда, как правило, были отрицательными.

У больных, в крови которых до операции определялись противосердечные антитела, послеоперационный период в основном протекал неблагоприятно. Так, у 4 из 9 человек после операции развился посткомиссуротомный синдром. У 2 обследованных произошла активация ревматизма. Только у 3 больных послеоперационный период протекал без существенных осложнений.

У 10 из 17 больных, в крови которых до операции противосердечные антитела отсутствовали, осложнений в послеоперационном периоде не возникло. У 7 человек данной группы имела место сердечная декомпенсация или активация ревматизма. Посткомиссуротомный синдром не развился ни в одном случае.

Позднее (1974) Н. А. Терехова-Уварова и Р. Я. Школьник провели наблюдения над интактными кроликами, в крови которых в реакциях связывания комплемента и пассивной гемагглютинации были выявлены антитела против нормального гомологичного миокарда. При морфологическом исследовании в сердце значительной части этих животных были обнаружены участки зернистой дистрофии, оживление интерстициальной ткани, небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты.

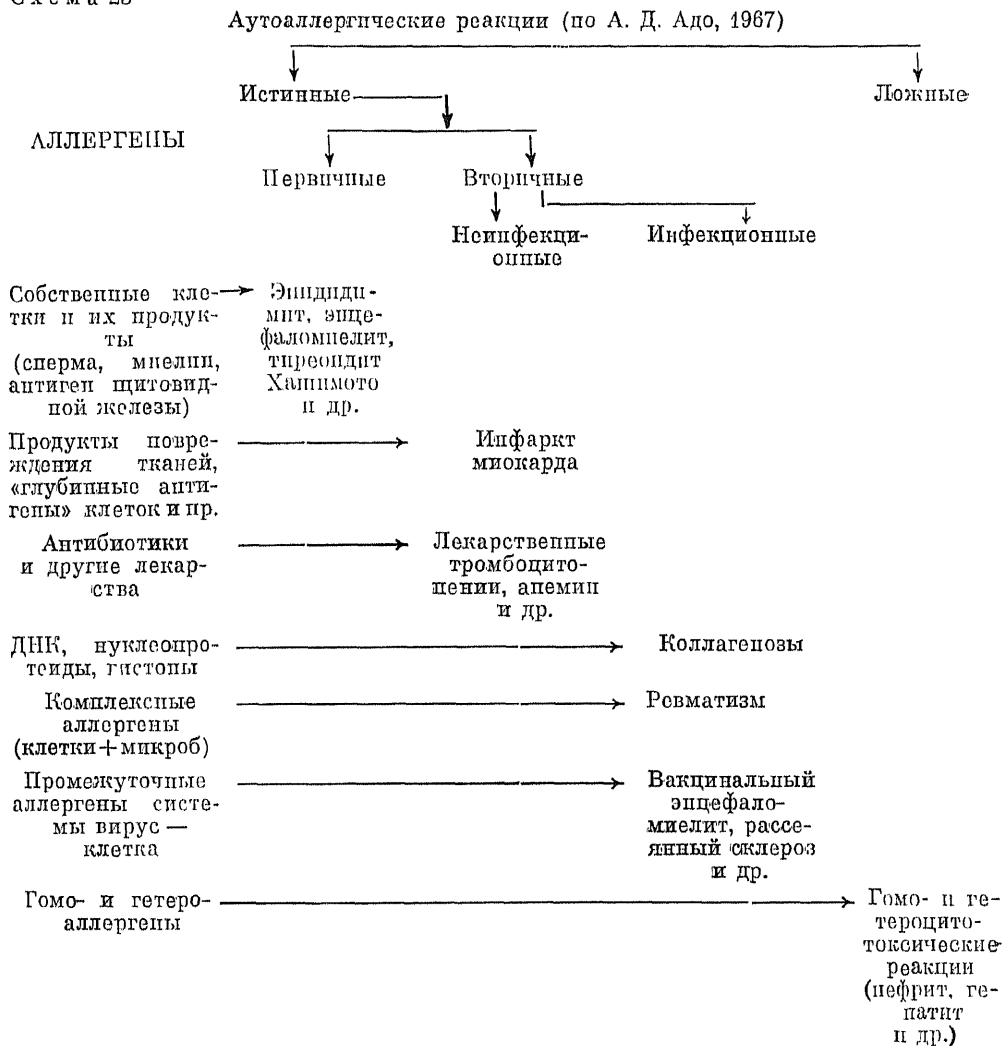
Проведенные в условиях клиники и эксперимента исследования свидетельствуют о том, что при неблагоприятных условиях циркулирующие в крови антитела к нормальным тканям могут, по-видимому, способствовать развитию в них патологического процесса.

Аутоаллергические реакции в клинике можно разделить на три основные группы: 1) собственно аутоаллергические заболевания. В основе этих заболеваний лежит аутоаллергический механизм. К ним относятся: аутоиммунная гемолитическая анемия, симпатическая офтальмия, иммунотромбоцитопения, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка (точнее, волчаночный гломерулонефрит) и др.; 2) аутоаллергия является компонентом, но не ведущим механизмом (например, при некрозе ткани, при инфаркте); 3) аутоаллергическая реакция может быть следствием, осложнением самого заболевания или его лечения (например, постин-

фарктный и посткомиссуротомный синдромы, отчасти лекарственная аллергия).

В 1967 г. А. Д. Адо предложил классификацию аутоаллергических реакций, подразделив их в зависимости от вида аллергенов. Особое внимание автор уделяет разделению этих реакций на истинные и ложные (схема 25).

Схема 25



ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Для моделирования в эксперименте аутоаллергических процессов используют несколько путей. При этом в ряде случаев у животных воспроизводят не ауто-, а гомо- или гетероаллергию, так как им вводят или у них вызывают образование антител не против собственных, а против гомологичных или даже гетерологичных тканей (ложные аутоаллергические реакции по классификации А. Д. Адо).

Иммунизация животных гомологичной или гетерологичной тканью. При этом происходит выработка противотканевых антител и сенсибилизированных лимфоцитов. Образовавшиеся антитела и сенсибилизированные лимфоциты оказывают патогенное воздействие на соответствующие ткани. В результате их повреждения образуются вторичные аутоантигены, которые индуцируют аутоаллергический процесс. Иммунизация гомологичной тканью происходит с трудом, так как эта ткань является очень слабым аллергеном.

Для усиления аллергенных свойств вводимой гомологичной ткани используют стимуляторы. Нужно учитывать однако, что стимулятор (например, полный адьювант Фрейнда) сам по себе может вызвать в организме существенные изменения вплоть до развития так называемой «адьювантной болезни».

Введение цитотоксических сывороток, полученных при иммунизации животных тканевыми антигенами, интактным животным-реципиентам. Вводимые антитела реагируют с соответствующей тканью реципиента и повреждают ее. При этом в поврежденной ткани опять-таки может происходить образование вторичных аутоаллергенов, которые в дальнейшем вызывают истинный аутоаллергический процесс.

Хотя получение гомологичных цитотоксических сывороток представляет значительные трудности, их использование предпочтительнее, так как гетерологичные сыворотки, помимо специфического эффекта, вызываемого противотканевыми антителами, ведут к неспецифической сенсибилизации белками самой чужеродной сыворотки.

В качестве примера повреждающего действия цитотоксических сывороток приводим исследования Н. А. Тереховой-Уваровой и Р. Я. Школьник в НИИЛ АМН СССР (1972, 1975). Авторы вводили в вену интактным кроликам по 3—5 мл гомологичной противосердечной сыворотки. Противосердечные антитела в ней оттитровывали в РСК; использовали сыворотки с титром этих антител в основном 1:80—1:160. Через неделю кроликов забивали кровопусканием для производства морфологических исследований. В сердце животных обнаружены деструктивные изменения в виде вакуольной дистрофии, фуксинофильной дистрофии Селье. Весьма отчетливо были выражены периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, реакция интерстициальной ткани, продуктивные васкулиты (рис. 93).

Для изучения непосредственного влияния противосердечных антител на клетки сердца были поставлены опыты на культуре пульсирующих сердечных клеток утиных и куриных эмбрионов.

При прибавлении к клеточным культурам питательной среды, содержащей плазму крови уток и кур, иммунизированных печеночной тканью или интактных (контрольные опыты), отмечено некоторое недостоверное учащение пульсации миобластов.

Аппликация гомологичной плазмы, содержащей противосердечные комплементсвязывающие антитела в титре 1:80—1:160, приводила к уменьшению числа сокращений культивируемых клеток в среднем на 29,6%. Урежение числа пульсаций было достоверным и существенным. Сокращения становились поверхностными, часто аритмичными. Эти изменения появлялись уже через 20 мин после воздействия противосердечных антител и удерживались на протяжении 6—8 ч последующего наблюдения. В клетках резко возрастало число вакуолей.

Анализ результатов проведенных опытов позволяет прийти к заключению о повреждающем влиянии на сердце гомологичных противосердечных комплементсвязывающих антител.

Введение животным-реципиентам взвеси живых лимфоидных клеток от сенсибилизированных тканевыми антигенами животных. При этом происходит пассивный перенос повышенной чувствительности клеточного типа и развивается аутоаллергический процесс. Данный эксперимент требует использования чистых инбредных линий животных. Например, пассивная передача аллергического энцефаломиелита возможна путем применения сенсибилизированных клеток лимфатических узлов (Waksman, 1959, и др.).

Т. М. Царегородцева (1965) в лаборатории, руководимой А. Д. Адо, осуществила пассивный перенос замедленной аллергии к промежуточ-

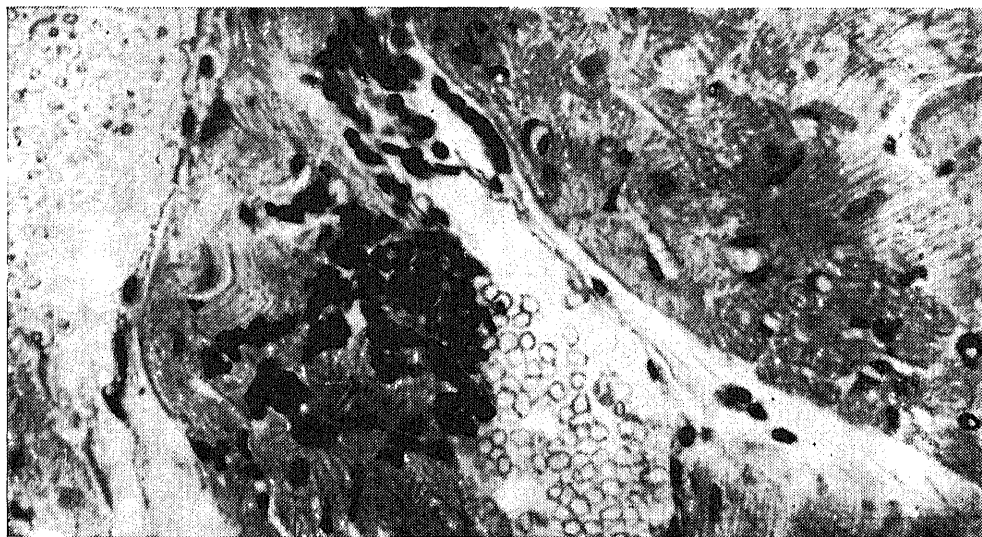


Рис. 93. Лимфогистиоцитарный инфильтрат. Васкулит. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 300$.

ным антигенам нервной ткани морских свинок, зараженных фиксированным вирусом бешенства, с помощью предварительного воздействия сублетальных доз X-лучей на реципиентов.

Результаты, полученные при изучении кожных реакций замедленного типа с антигенами из мозговой ткани у свинок-реципиентов, представлены на рис. 94.

Из рисунка видно, что кожные реакции замедленного типа с антигеном из гомологичного инфицированного мозга, применявшегося для сенсибилизации свинок-доноров, положительны у 9 реципиентов из 20. Применение в этих же условиях антигена из нормального гомологичного мозга морской свинки вызывало более слабые реакции замедленного типа у 11 реципиентов из 20.

А. Х. Канчурин с соавт., изучая патогенез ЭАЭ, показал, что максимальной сенсибилизации подвергаются лимфоциты регионарных к месту введения энцефалитогенной смеси лимфатических узлов. Наибольшее количество клеток в крови и перитонеальном экссудате выявляется непосредственно перед развитием клинических симптомов ЭАЭ (рис. 95), с появлением которых абсолютное и относительное количество циркулирующих сенсибилизированных лимфоцитов резко падает. Введение антилимфоцитарной сыворотки морским свинкам до и после введения им энцефалитогенной смеси приводит к удлинению латентного периода ЭАЭ,

смягчению тяжести клинических симптомов и гистологических изменений в центральной нервной системе.

А. Х. Канчурин и В. Б. Гервазиева (1972) убедительно показали патогенетическую роль лимфоцитов на модели культуры нервных клеток. Лимфоциты, взятые от животных с аллергическим энцефаломиелитом, оказывают выраженное токсическое действие на оболочку волокон нервных клеток.

Воспроизведение в эксперименте патологических изменений, ведущих к деструкции какой-либо ткани и образованию в ней вторичных аутоал-

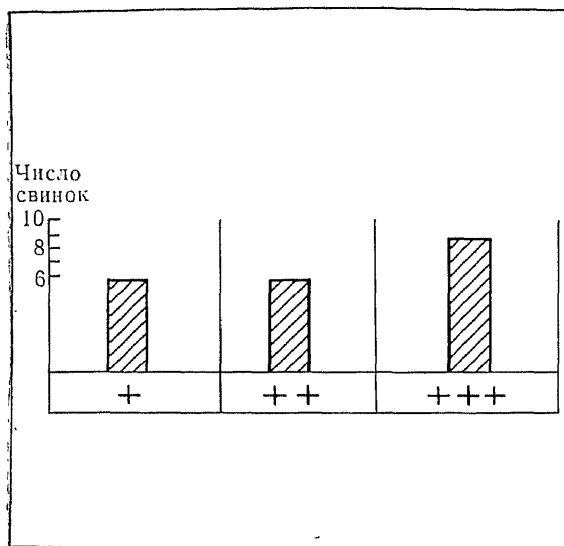


Рис. 94. Кожные аллергические реакции при пассивной передаче экспериментального аллергического энцефаломиелита у морских свинок.

лергенов. Например, при перевязке ветвей коронарных артерий в миокарде развиваются некротические изменения и происходит образование аутоаллергенов. Последние попадают в кровотоки, действуют на иммунокомпетентные клетки и вызывают образование специфических противосердечных аутоантител. Эти аутоантитела могут фиксироваться тканью сердца и вызывать дополнительное ее повреждение.

Н. А. Терехова-Уварова (1963—1967) в НИАЛ АМН СССР провела исследования для выяснения патогенетического значения противосердечных антител, образующихся при некрозе миокарда. Антитела оттитровывали в реакциях связывания комплемента и пассивной геммагглютинации.

Интактным собакам-реципиентам на протяжении 1—4 циклов (по 6—8 инъекций в течение месяца) внутривенно вводили сыворотку крови собак с экспериментальным инфарктом миокарда, содержащую противосердечные антитела.

В крови реципиентов, начиная с середины первого цикла введения сыворотки, появлялись противосердечные антитела. Содержание их нарастало на протяжении циклов и снижалось во время перерывов между ними. У контрольных собак и у животных, получавших малые количества сыворотки, РПГА и РСЖ были отрицательными.

На электрокардиограммах животных-реципиентов по ходу введения им противосердечной сыворотки появлялись изменения, свидетельствующие о развитии дистрофии в миокарде и нарушении в нем коронарного кровообращения: уменьшение вольтажа желудочкового комплекса, появление

или углубление отрицательных зубцов *T*, подъем сегмента *S—T* над изоэлектрической линией, углубление зубцов *Q* и некоторые другие. Электрокардиограммы собак, получивших минимальные количества противосердечных антител, не изменились по ходу опытов. Не претерпевали существенных изменений и электрокардиограммы контрольных собак, которым вводили сыворотку крови интактных животных.

С помощью патоморфологических исследований в сердце подопытных собак, получавших противосердечную сыворотку на протяжении 3—4 циклов, были выявлены: межмышечный и периваскулярный отек, очаговое

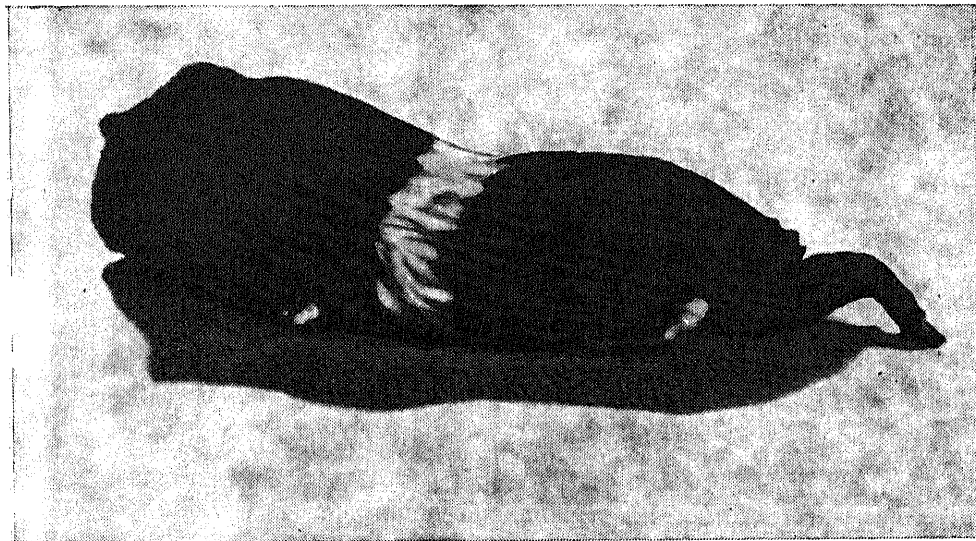


Рис. 95. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит у морской свинки.

плазменное пропитывание коронарных сосудов и эндокарда, реакции дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидного набухания, фибриноидных изменений. Эти изменения свидетельствуют о сенсибилизации подопытных животных. Особый интерес представляли изменения миокарда дистрофического и некробиотического характера, связанные, по-видимому, со специфическим действием вводимых противосердечных антител (рис. 96).

Морфологические изменения в сердце контрольных животных были представлены слабо выраженными дистрофическими явлениями. Эти изменения, вероятно, обусловлены неспецифическим действием вводимого белка. Некробиотических изменений в сердце контрольных животных не было. Таким образом, результаты исследований с введением животным сыворотки, содержащей противосердечные антитела, свидетельствует о возможности повреждающего воздействия этих антител.

Образование вторичных аутоаллергенов происходит также в почке при перевязке почечных артерий, в печени при экспериментальных гепатитах и в других тканях при экспериментальном их повреждении.

Преимущество данного подхода к моделированию аутоаллергического процесса состоит в большей степени приближения к естественным условиям.

Большой интерес также представляют наблюдения над некоторыми линейными животными, у которых происходит спонтанное развитие **от-**

дельных аутоаллергических заболеваний (например, возникновение аутоиммунной гемолитической анемии у мышей линии NZB).

Witebsky (1961) предложил ряд критериев для подтверждения аутоаллергической природы патологического процесса:

1) обнаружение в крови специфических аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов;

2) выделение аутоантител и изучение их патогенности, физико-химических свойств и специфичности;

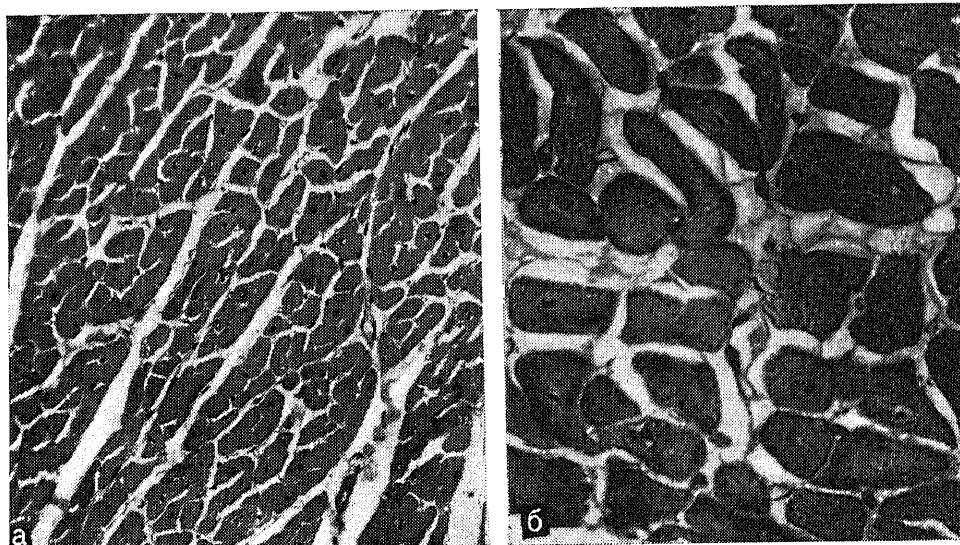


Рис. 96. Миокард собаки-реципиента, получавшей кардиоцитотоксическую сыворотку. Окраска гематоксилин-эозином, а — $\times 120$; б — $\times 400$.

3) выделение аутоантигена против этих антител или лимфоцитов;

4) выработка антител (или лимфоцитов) против данного антигена у экспериментальных животных;

5) появление у активносенсibilизированных животных патологических изменений, сходных с соответствующим заболеванием человека;

6) возможность пассивной передачи болезни другим животным с помощью иммунной сыворотки или сенсibilизированных клеток.

Постулаты Witebsky свидетельствуют о высокой специфичности аутоаллергических процессов.

При аутоаллергических процессах в организме человека и экспериментальных животных, по данным многих исследователей, отмечаются характерные особенности:

1) наличие в крови или тканях специфических аутоаллергенов, аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов;

2) положительные кожные пробы (часто по замедленному типу);

3) повышение содержания в крови β - и γ -глобулинов;

4) сыворотка нередко антикомплементарна, что, по-видимому, обусловлено одновременным присутствием в ней аутоантигена и соответствующих ему аутоантител;

5) хроническое, волнообразное течение процесса;

6) нередкое сочетание у одного индивидуума различных аутоаллергических реакций;

7) наблюдаются морфологические изменения: повышение уровня пролиферативных реакций в лимфатических узлах и селезенке, лимфоцитарная и мононуклеарная инфильтрация пораженного органа или системы тканей, иногда гиперплазия и образование лимфоидных фолликулов с зародышевыми центрами в медуллярной части тимуса.

Гистологическая картина повреждений сходна с таковой при туберкулиновой реакции и других реакциях замедленного типа. Например, гистологические проявления у кроликов и морских свинок при ЭАЭ и туберкулиновой реакции совпадают (рис. 97, 98).

Однако Я. Л. Рапопорт в одной из последних публикаций (1974) предостерегает против переоценки роли этих изменений. Он считает, что морфологической специфики, по которой можно было бы распознать аутоаллергическую природу процессов, нет. В частности, скопление плазматических клеток может быть результатом, а не причиной патологии.

Waksman (1965) различает три морфологические формы поражений аутоаллергической природы:

а) инвазивно-деструктивную, которая проявляется в инвазии области, содержащей антиген, мононуклеарными клетками. Нередко это первое морфологическое проявление развивающейся аутоаллергии. Инфильтрирующие гистциты вызывают деструкцию ткани;

б) сосудисто-некротическая, при которой имеет место некротическое поражение мелких сосудов с появлением в их стенке фибриноида и значительной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Эти процессы наслаиваются на инвазивно-деструктивную реакцию. Общая картина сходна с морфологией феномена Артюса;

в) массивно-некротическую, характеризующуюся развитием участка инфаркта в результате закупорки артерии компонентами инвазивно-деструктивной реакции. Основную роль в механизме этой формы играет закупорка просвета сосуда мононуклеарными клетками и выделение ими веществ с сосудосуживающей активностью;

8) иммунодепрессанты (кортикостероиды, 6-меркаптопурин и др.) при аутоаллергических заболеваниях оказывают благоприятный терапевтический эффект. Антибиотики обычно неэффективны;

9) возможна десенсибилизация. Например, экспериментальный аллергический энцефаломиелит можно предупредить введением нервной ткани, факоанафилактическую реакцию глаза — с помощью длительных введений хрусталика;

10) проявления аутоаллергического состояния со временем уменьшаются и постепенно могут полностью исчезнуть.

Таким образом, аутоаллергические реакции имеют все характерные черты аллергических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А. И.* Морфологические проявления аллергических реакций у человека.— «Сов. клин.», 1933, т. 19, с. 619.
- Авдеева Т. А.* Аллергические реакции изолированной подвздошной кишки обезьяны *Macacus rhesus*. Дис. канд. М., 1973.
- Аверьянов П.* О нейроэндокринном действии адреналина in loco nascendi на сердечно-сосудистый аппарат.— «Мед. биол. журн.», 1926, вып. 3, с. 24.
- Авиосор М. Л.* Случай шока от укуса пчелы (шершня).— «Врач. дело», 1930, № 8, с. 607.
- Адо А. Д.* Материалы к учению о гиперэргическом воспалении Arthusa. Тр. Казанск. мед. ин-та, 1938, в. I, с. 3.
- Адо А. Д.* О формах участия нервной системы в патогенезе анафилактического шока.— Тр. Казанск. мед. ин-та, 1940, вып. 2—3, с. 117.
- Адо А. Д.* Анафилактический шок и аллергическая альтерация тканей.— «Успехи совр. биол.», 1944, т. 17, вып. 2, с. 158.
- Адо А. Д.* Холдинергические процессы в механизме аллергических реакций.— «Успехи совр. биол.», 1946, т. 22, вып. 1, с. 1.
- Материалы к патологической физиологии аллергических реакций.* Под ред. А. Д. Адо. Казань, 1947, 238 с.
- Адо А. Д.* Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. М. Изд-во АМН СССР, 1952, 203 с.
- Адо А. Д.* О механизмах действия микробов и вирусов на нервную систему.— В кн.: О механизмах действия микробов на нервную систему. М., 1957, с. 3.
- Адо А. Д.* О промежуточных антигенах в ткани мозга животных, зараженных нейровирусами.— В кн.: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. М., 1962, с. 184.
- Адо А. Д.* Аллергия или иммунопатология.— «Вестн. АМН СССР», 1967, № 2, с. 11.
- Адо А. Д.* О новых вирусиндуцированных «промежуточных» антигенах в нервной ткани, инфицированной нейровирусами.— В кн.: Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии.
- Адо А. Д., Гольдштейн М. М. (Адо А., Goldstein M. M.)* The primary immune response in rabbits after lesion of the different zones in the medial hypothalamus.— «Ann. Allergy», 1973, v. 31, p. 585.
- Адо А. Д., Гольдштейн М. М.* Являются ли задние отделы гипоталамуса «гипоталамическими центрами регуляции иммуногенеза».— «Физиол. журн. СССР», 1974, № 4, с. 548.
- Адо А. Д., Ерзин М. А.* К вопросу об анафилактической реакции в области каротидного синуса.— «Бюлл. exper. биол.», 1938, № 4, с. 436.
- Адо А. Д., Еркина Г. А.* Изменения электромиограммы скелетных мышц сенсибилизированных животных при воздействии антигена на мышцу и спинной мозг.— «Бюлл. exper. биол.», 1967, № 11, с. 52.
- Адо А. Д., Ишимова Л. М.* К механизму аллергических реакций каротидного синуса собаки.— «Арх. пат.», 1947, № 4, с. 78.
- Адо А. Д., Ишимова Л. М.* О роли медленно реагирующей субстанции в механизме анафилактического бронхоспазма.— «Вестн. АМН СССР», 1964, № 10, с. 16.
- Адо А. Д., Кампурин А. Х.* Проблема аллергии и некоторые вопросы патогенеза вирусных инфекций.— В кн.: Вопросы общей вирусологии. М., 1959, с. 16.
- Адо А. Д., Пеньковская Д. Б.* Об аллергическом расширении сосудов.— «Бюлл. exper. биол.», 1946, № 2, с. 21.
- Адо А. Д., Польнер А. А.* Практические аспекты учения об аллергии.— В кн.: Современная практическая аллергология. М., 1963, с. 5.

- Адо А. Д., Федосеева В. Н.* Об общих антигенах тканей легких человека и некоторых микроорганизмов.— В кн.: Реактивность организма при некоторых аллергических заболеваниях. Л., 1972, с. 12.
- Адо А. Д., Гинецинский А. Г., Шамарила Н. М.* Аллергическая реакция скелетной мышцы.— «Физиол. журн. СССР», 1946, № 1, с. 76.
- Адо В. А.* Химические аллергозы. Дис. докт. М., 1973.
- Айзенберг А. А.* О глутатионе крови при некоторых аллергических заболеваниях.— «Тр. Украинск. ин-та клин. мед.», 1940, т. 1, с. 364.
- Алексеева Т. А.* К механизму токсического действия вируса гриппа на симпатическую нервную систему. Дис. канд. М., 1961.
- Алексеева Т. А.* Иммунологические методы обнаружения «аутоантител» в сыворотке крови.— В кн.: Современная практическая аллергология. М., 1963, с. 80.
- Алексеева Т. А.* Об аутосенсбилизации при инфаркте миокарда.— В кн.: Патологическая физиология сердечно-сосудистой системы. Т. 2. Тбилиси, 1964, с. 121.
- Алиев А.* Морфология крови под влиянием сенсбилизации.— «Азербайджанск. мед. журн.», 1937, № 4, с. 68.
- Алисов П. А.* Материалы по клинике укушения ос в Узбекистане. Патогенные животные.— «Тр. отдела паразитологии Всесоюз. ин-та эксперим. мед.», Т. 2. М., 1936, с. 28.
- Аллергия к дафнии.*— «Сов. мед.», 1966, № 5, с. 138. Авт.: Н. В. Адрианова, Б. В. Акунц, Ю. А. Порошина, С. М. Титова.
- Альперн Д. Е.* Аллергические реакции в свете эксперимента.— «Врач. дело», 1937, № 7, с. 527.
- Альперн Д. Е.* Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая регуляция в патогенезе аллергии.— В кн.: Гипофиза — кора надпочечников. Киев, 1964, с. 72.
- Альперн Д. Е., Лозинская Н. М., Поцелюжная В. П.* Мочекислый обмен при гиперергическом воспалении суставов.— В кн.: Проблемы ревматизма. Харьков, 1934, с. 149.
- Аркин Е. А.* К учению о лекарственных сыпях.— «Врач», 1901, № 28, с. 884.
- Артемов Н. М.* Пчелиный яд, его физиологические свойства и терапевтическое применение. М.—Л., 1941, 188 с.
- Арутюнова К. Э.* Цитологический эффект кортизола на лимфоциты периферических лимфоузлов.— В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких. (Сборник научн. трудов.) Л., 1975, с. 63.
- Астраускас В. И.* Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и реактивность организма. Автореф. дис. докт. Вильнюс, 1968.
- Базарнова М. А., Шугрева В. М.* Выявление аутоиммунных антител на элементах крови и тканях в клинике системных заболеваний крови.— «Пробл. гематол.», 1966, № 8, с. 20.
- Байгерякова И. Р.* Опыт изучения аллергической реактивности организма при тифозно-паратифозной инфекции.— Материалы научн. сессии Ин-та эпидемиологии и микробиологии. Казань, 1953, с. 165.
- Баканская В. В.* Скорость появления в лимфе грудного протока альбумина, меченного ¹³¹I при нарушении проницаемости сосудистой системы (пептонный шок, асептическое воспаление).— «Труд. Сталинобадского мед. ин-та», 1954, т. 13, № 2, с. 65.
- Валашов И. П., Магковская Т. В.* Функциональное состояние коры надпочечников при некоторых аллергических заболеваниях.— В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. М., 1964, с. 11.
- Ванайтис С. П.* Травматический шок в эксперименте, клинике и практике военно-полевой хирургии. Каунас, Гос. изд. энциклопедии, словарей и науч. лит-ры, 1948, 164 с.
- Ваграк Г. Е.* К вопросу о механизме пептонного шока. I. О роли симпатической нервной системы в патогенезе изменения кровяного давления при пептонном шоке.— «Бюлл. Днепропетр. мед. ин-та», 1940, вып. 3, с. 114.
- Батуренко Т. П.* К вопросу о пептоновом шоке. Роль различных сосудистых областей при пептоновом шоке у собак.— «Бюлл. экспер. биол.», 1937, № 6, с. 521.
- Батуренко Т. П.* Пептонный шок у собак с нарушенными функциями вегетативной нервной системы.— «Физиол. журн.», 1938, № 3, с. 586.
- Батуренко Т. П.* Роль печени при пептоновом шоке у собак.— «Журн. экспер. и клин. мед.», 1940, № 4, с. 21.
- Безредка А. М.* Анафилаксия и ангианафилаксия. М., Госмедиздат, 1928, 212 с.
- Беклемишев Н. Д.* Кортизон и его производные в клинике. Алма-Ата, 1963, 282 с.
- Белоновский Г. Д.* Динамика иммунитета. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1944, 56 с.
- Белыев А. П.* Об обработке и хранении эхинококковой жидкости для диагностических целей.— «Сибирск. арх. теор. клин. мед.», 1926, № 1, с. 78.

- Берман В. М., Свищевская В. Г., Угрюмов Б. П.* О соотношении между иммунитетом и аллергией при туберкулезе.—«Пробл. туб.», 1936, № 1, с. 47.
- Бессонов А. С.* Опыт получения гипериммунной трихипселлезной преципитирующей сыворотки.—Материалы науч. конф. Всесоюз. о-ва гелиминтологов. Ч. 1. М., 1963, с. 38.
- Богданов В. А., Микрюков С. М.* Об изменениях свертываемости крови при пептонном шоке у собак.— В кн.: Шок. Киев, 1938, с. 171.
- Богомолец А. А.* Анафилаксия как интрацеллюлярная реакция связывания комплекта.—«Врач. дело», 1922, № 7, с. 125.
- Богомолец А. А.* Сто вопросов по проблеме аллергии в современной патологии и клинике.— В кн.: Аллергия. Киев, 1938, с. 9.
- Бородинок Н. А., Смирнова М. Н., Прищеп М. К.* Изучение антигенных субстанций, входящих в состав стрептококкового аллергена.—«Ж. микробиол.», 1966, № 11, с. 20.
- Борукаев Р. К.* Изменения высшей нервной деятельности животных (белых крыс) в периоде сенсibilизации и при введении разрешающей дозы антигена.— В кн.: Вопросы патофизиол. и эксперим. терапии нарушений высшей нервной деятельности животных при некоторых интоксикациях и инфекциях. М., 1959, с. 93.
- Брин Б. М., Христофоров.* Механизм пептонного шока.—«Тр. Куйбышевск. мед. ин-та». Куйбышев, 1938, сб. 7, с. 184.
- Брусиловская Д. А.* Прессорные сосудистые рефлексы у сенсibilизированных кроликов при введении веществ, изменяющих функциональное состояние центральной нервной системы.—«Пат. физиол.», 1957, № 2, с. 57.
- Булатов П. К.* Бронхиальная астма. Л., «Медицина», 1964, 326 с.
- Булатов П. К., Зубцовская Н. Н., Трофимов В. И.* К вопросу о внеадгипофизарных механизмах глюкокортикоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой.— В кн.: Патология органов дыхания. Л., 1973, с. 6.
- Бурмистрова Т. Д.* Условные слюноотделительные рефлексы при аллергии в обычных условиях и на фоне бромирования.— В кн.: Тезисы докл. 1-й Уральск. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Свердловск, 1956, с. 7.
- Бух Ф. Л.* До питания про гуморальный иммунитет у растений.—«Медицинский журн. АН УРСР», 1940, т. 9, вып. 4, 1141.
- Бух Ф. Л.* Гуморальный иммунитет у розриві порівняльної патології. Повідомлення П.—«Медицинский журн. АН УРСР», 1940, т. 10, вып. 3, с. 813.
- Быковская Г. Х., Эйдинова М. Б.* О морфологических изменениях центральной нервной системы при аллергии.—«Арх. пат.», 1935, № 1, с. 61.
- Бялков А. Е.* Изменение морфологии и свертываемости крови под влиянием условного раздражителя в опытах с анафилактическим шоком.— В кн.: Сборник научных работ, посв. 25-летию деятельности проф. А. Л. Поленова. Л., 1941, с. 23.
- Васильев Д. С.* Амброзия полыннолистная и меры борьбы с ней. Краснодар, 1958, 86 с.
- Васильева Г. К.* К механизму анафилактического шока.— В кн.: Сборник научных работ Куйбышевского общества патологоанатомов с секцией патофизиологов. Куйбышев, 1957, с. 127.
- Васильева Г. К.* К вопросу о клиниках крови при анафилаксии.— В кн.: Аллергия и реактивность организма. Т. I. Львов, 1969, с. 69.
- Васильева М. И.* Гликоген и сахар крови и лимфы при пептоновом шоке.— В кн.: Материалы по патогенезу и лечению шока. Алма-Ата, 1951, с. 71.
- Взаимодействие* глюкокортикоидов с цитоплазматическими белками клеток печени и тимуса крысы.— «Пробл. эндокринолог.», 1974, № 2, с. 65. Авт. А. Г. Волчек, К. Б. Шиттабе, Б. Пустовойт, Г. Д. Матарадзе, В. Б. Розен.
- Владимирова К. Ф.* Кожно-аллергическая проба при болезни Боткина.—«Клинич. мед.», 1951, № 7, с. 50.
- Влияние* аллергических реакций немедленного и замедленного типов на интенсивность энзиматической активации кортизола в некоторых тканях.— В кн.: Вопросы патогенеза и клиники аллергических заболеваний. М., 1969, с. 142. Авт. В. И. Пыцкий, Ю. Л. Гулый, С. М. Орлов, Ю. П. Сюсюкиш, Д. С. Допадзе.
- Воробьев А. И.* Изучение кислотоустойчивости эритроцитов в гематологической клинике.— В кн.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, с. 314.
- Воробьев А. И.* Изменение качественного возрастного состава эритроцитов при болезнях крови.— В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск, 1960.
- Вылегжанин Н. И.* Аллергия и токсины беременности.—«Акуш. и гин.», 1939, № 3, с. 30.
- Вылегжанин Н. И.* Обратная анафилаксия. Сообщение 2. О возможности развития обратной пассивной анафилаксии у морских свинок и кроликов.—«Арх. пат.», 1946, № 5—6, с. 12.

- Выропаев Д. Н., Лазовский Ю. М.* Участие нервной системы в тканевых аллергических реакциях.—«Арх. пат.», 1937, № 1, с. 75.
- Гаврилов Р. И.* Изменение клеточного состава крови при энтеральной сенсибилизации и анафилаксии.—«Журн. exper. биол. и мед.», 1927, № 17, с. 465.
- Гайдамович С. Я., Львова А. И.* Использование тканевых культур для выявления нейтрализующих антител у реконвалесцентов после Венесуэльского энцефаломиелита.— В кн.: Вопросы медицинской вирусологии. Вып. 7. М., 1961, с. 172.
- Галикеев Х. Л.* Изучение аллергических свойств грибов пыли помещений.—«Гиг. и сан.», 1965, № 6, с. 93.
- Гаранина И. И.* Аллергическая реактивность при авитаминозе и гипervитаминозе В₁.—«Пат. физиол.», 1957, № 4, с. 51.
- Гаранина И. И.* Об изменениях функционального состояния дыхательного центра при анафилактическом шоке.— Материалы науч. конф. по патофизиологии сельскохозяйственных животных. М., 1962, с. 72.
- Гаске О. Д.* Электрическая активность коры головного мозга при экспериментальном анафилактическом шоке.—«Журн. высш. перв. деят.», 1961, № 2, с. 322.
- Гельштейн Э. М., Раппопорт Я. Л., Ваздагьян М. Г.* Об аллергической природе ревматизма (морфологические изменения сердца кролика при сенсибилизации сывороткой ревматизма).—«Тер. арх.», 1935, вып. 4, с. 11.
- Генес С. Г., Динерштейн Э. М.* Реакция сосудов изолированных органов у анафилактизированных животных. (К вопросу о механизме анафилактического шока).—«Врач. дело.», 1927, № 19, с. 1936.
- Гервазиева В. В.* Аллергическая альтерация лейкоцитов у больных поллинозами. Дис. канд. М., 1968.
- Гишаури В. С.* Белковая функция печени при анафилаксии. Дис. канд. М., 1962.
- Головин С. С.* О значении клеточных ядов в патологии глаза и в частности в патогенезе сочувственного (симпатического) воспаления (Предварительное сообщение). СПб., 1904, 8 с.
- Гончарова В. И.* Изучение стероидного состава надпочечниковой крови собак.—«Пробл. эндокринолог.», 1967, № 6, с. 77.
- Гордиенко А. И.* О местной анафилаксии у холоднокровных.—«Казанск. мед. журн.», 1933, № 4, с. 338.
- Гордиенко А. И.* Роль каротидного синуса в развитии шоковых состояний. Краснодар, 1948, 59 с.
- Гордисико А. И.* Первая система и иммунитет. Краснодар, 1949, 147 с.
- Гордиенко А. И.* Нервнорефлекторный механизм выработки антител и регуляции фагоцитоза. М., Медгиз, 1954, 124 с.
- Гордиенко А. И.* Механизмы аллергических реакций. Киев, Госмедиздат УССР, 1961, 265 с.
- Горев Н. Н.* К вопросу о кровоснабжении мозга при экспериментальном шоке.—«Арх. пат.», 1947, № 3, с. 65.
- Гореславская А. И.* Изменение возбудимости седалищного нерва сенсибилизированных животных под влиянием антигена. Дис. канд. Ростов-на-Дону, 1941.
- Горчаков И. А.* Случай Lymphogranulomatosis inguinalis Nicolas-Favre (4-я венерическая болезнь).—«Русск. вестн. дерматол.», 1928, № 8, с. 832.
- Гостев В. С.* Тканевое дыхание печени анафилактической морской свинки в связи с нарушением свертывания крови при шоке.—«Арх. биол. наук», 1940, т. 57, вып. 2—3, с. 21.
- Громова Е. А.* К механизму заболеваний кроликов экспериментальной дизентерией.— В кн.: Современные вопросы общей патологии и медицины, 1950, с. 74.
- Губанкова С. Г.* Аэриобиологические исследования в Москве.— В кн.: Палеонология в медицине, М., «Медицина», 1973, с. 23.
- Гудкова Е. И., Сахаров П. П.* О методах устранения аллергических состояний.—«Бюлл. exper. биол.», 1954, № 12, с. 48.
- Гуциш И. С.* К участию центральной нервной системы в развитии анафилактического шока у белых крыс. Дис. канд. М., 1963.
- Гуциш И. С.* Анафилаксия гладкой и сердечной мускулатуры. М., «Медицина», 1973, 176 с.
- Гуциш И. С.* Клеточные механизмы анафилаксии.—«Пат. физиол.», 1973, № 5, с. 3.
- Данилов И. В.* Об аллергической реактивности матки при ее гипертрофии или атрофии. Дис. докт. Казань, 1950.
- Держач В. В.* Ацетилхолин и холинэстераза при аллергии. Дис. канд. Харьков, 1964.
- Добронравов В. П., Архангельский С. П.* К вопросу о связи глистных кожных реакций с глистными инвазиями и кожными заболеваниями.—«Мед. мысль Узбек.», 1930, № 7—8, с. 7.

- Домонтович Е. Н.* Гистамин как десенсибилизатор при гиперергических реакциях.— В кн.: Аллергия и десенсибилизация. Харьков, 1940, с. 170.
- Дорожкин Н. А.* Болезни картофеля. Минск, Госиздат. БССР, 1955, 128 с.
- Драбкина Р. О.* Аллергия при туберкулезе. Киев, 1940, 274 с.
- Дыгин В. П.* Аутоиммунные заболевания системы крови. Л., «Медицина», 1964, 222 с.
- Дымышиц К. Л.* Функциональное состояние свертывающей и антисвертывающей системы крови при анафилактическом шоке.— Тезисы науч. конф., посвященной 10-летию юбилею Андрижанского мед. ин-та. Андрижан, 1965, с. 50.
- Елинов И. П.* Элементы общей микологии (Пособие для студентов). Л., 1961, 31 с.
- Ерзин М. А.* Об аллергической реакции интерорецепторов тонкого кишечника собаки. Сообщ. 1.—«Бюлл. exper. биол.», 1947, № 6, с. 41.
- Ерзина Г. А.* Электрофизиологические исследования действия сывороточных белков и некоторых бактериальных токсинов на рецепторы скелетных мышц.— В кн.: «Вопросы патофизиологии инфекционных процессов». Под ред. А. Д. Адо. М., 1962, с. 36.
- Ерзина Г. А.* Снижение возбудимости седалищного нерва десенсибилизированных животных при действии на него специфического антигена.—«Бюлл. exper. биол.», 1969, № 6, с. 55.
- Ершов В. С.* Механизм иммунитета при гельминтозах сельскохозяйственных животных.— В кн.: «Материалы науч. конф. Всесоюз. о-ва гельминтологов». Вып. 2. М., 1966, с. 76.
- Ершов В. С., Наумичева М. И.* О токсических и аллергических свойствах аскарид свиней.— В кн.: «Тематический сборник работ по гельминтологии». М., 1966, с. 12.
- Желтаков М. М., Сомов Б. А.* Аллергия к лекарственным веществам. М., «Медицина», 1968, 360 с.
- Жуков-Вержников П. Н., Покин Г. А., Акимович В. В.* Феномен Шварцмана и нервная система. 1. Влияние «новокаиновой блокады» на течение феномена Шварцмана.—«Вестн. микробиол.», 1936, вып. 3, с. 340.
- Здродовский П. Ф.* Явление аутоиммунизации и аутодесенсибилизации и их назначение в клинике.—«Тер. арх.», 1960, № 11, с. 3.
- Здродовский П. Ф.* Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М., «Медицина», 1969, 344 с.
- Здродовский П. В.* Матрично-гепетическая теория иммуногенеза и его нейрогуморальная регуляция. М., 1966, 9 с.
- Зибицкер Д. Е.* Антибиотические и десенсибилизирующие свойства цитраля.—«Журн. микробиол.», 1950, № 3, с. 69.
- Зибицкер Д. Е.* Бактериальная и лекарственная аллергия. Минск, «Беларусь», 1966, 223 с.
- Зильбер Л. А.* Основы иммунитета. М., Медгиз, 1948, 495 с.
- Зубаиров Д. М.* Свертываемость крови. Казань, 1966, 317 с.
- Иванов В. М.* К влиянию коры надпочечников на иммуногенез.—«Пат. физиол.», 1964, № 3, с. 16.
- Иммунорфология* повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе.—«Арх. патол.», 1973, № 3, с. 31. Авт.: М. М. Авербах, В. И. Пузык, В. Ф. Салов, В. И. Литвинов.
- Инге Д.-Г. Ф.* К вопросу об изменениях в крови и кроветворных органах кроликов при подкожных впрыскиваниях лошадиной сыворотки (нормальной и антидифтеральной). Дис. канд. СПб., 1908.
- Иоффе В. И.* Иммунопатология — проблема экспериментальной и клинической медицины.—«Вестн. АМН СССР», 1963, № 11, с. 3.
- Иоффе В. И., Струков А. И.* Некоторые вопросы экспериментальной и клинической патологии ревматизма и коллагенозов.—«Вопр. ревмат.», 1964, № 3, с. 5.
- Ишимова Л. М.* Об аллергических реакциях хеморецепторов каротидного синуса собак. Дис. канд. Казань, 1946.
- Ишимова Л. М.* О действии антигенов на интерорецепторы. Дис. докт. Куйбышев, 1954.
- Ишимова Л. М.* Аллергическая реакция хеморецепторов каротидного узла по данным электрофизиологических исследований.—«Пат. физиол.», 1958, № 5, с. 25.
- Ишимова Л. М.* Биологически активные вещества при аллергических реакциях.— В кн.: Успехи экспериментальной аллергологии. Вып. 1. М., 1968, с. 36.
- Ишимова Л. М.* Тучные клетки как аппарат аллергической реактивности.— В кн.: Проблемы реактивности в патологии. Вып. 1. М., 1968, с. 101.
- Ишимова Л. М., Зеличенко Л. И.* О роли тучных клеток в аллергии.— В кн.: Материалы конф. патофизиологов. Львов, 1967.
- Кавецкий Р. Е.* Ревматизм и местная гиперергическая реакция типа феномена Сана-релли — Шварцмана.— В кн.: Сборник работ конф. по аллергии. Киев, 1936, с. 306.

- Кавецкий Р. Е.* Оксиредукционный потенциал при анафилактическом шоке.— В кн.: Аллергия. Киев, 1938, с. 170.
- Кавецкий Р. Е., Ойвин И. А.* Оксиредукционный потенциал крови при анафилактическом шоке.— В кн.: Аллергия. Киев, 1938, с. 146.
- Казанов С. Ю., Мизерницкая О. Н., Иошпе Л. Л.* Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы у детей.— В кн.: Проблемы аллергии в клинике и эксперименте. М., 1974, с. 55.
- Кадьков Б. И.* Анафилактический шок у животных, лишенных надпочечных желез.— «Бюлл. exper. биол.», 1937, № 6, с. 518.
- Казначеев В. П., Лозовой В. П.* К вопросу о влиянии гепарина на некоторые аллергические реакции.— В кн.: Вопросы теоретической и клинической медицины. Вып. 2. Новосибирск, 1959, с. 145.
- Кашнова З. И.* Белок и белковый коэффициент крови и лимфы при пептоновом шоке.— В кн.: К патогенезу экспериментального шока. Алма-Ата, 1941, с. 83—91.
- Калашиников Е. Я., Тройнина Т. И.* Плесневые грибы вида *Aspergillus flavus* как активные образатели протеолитических ферментов.— «Тр. Ин-та микробиол.», 1964, № 10, с. 103.
- Канцеров И. Х.* Об изменениях высшей нервной деятельности животных в процессе иммунобиологической перестройки организма.— Тезисы докл. 2-й Всесоюз. конф. патофизиологов. Киев, 1956, с. 100.
- Качурич А. Х., Капитонова М. Э.* Энцефалитогенная активность коклюшных бактерий.— «Журн. микробиол.», 1967, № 12, с. 97.
- Качурич А. Х., Писрасова Н. Л.* Клинико-рентгенологическая характеристика адьювантной болезни, вызванной коклюшными микробами.— В кн.: Вакцины и сыворотки. Вып. 22. М., 1974, с. 155.
- Качурич А. Х., Умеров Ж. Г.* Влияние антилимфоцитарной сыворотки на коклюшный экспериментальный аллергический энцефаломиелит.— «Пат. физиол.», 1972, № 3, с. 52.
- Карпов С. П.* Аллергия при клещевом энцефалите, пути изготовления и контроля специфичности диагностического препарата.— В кн.: Материалы межвуз. науч. конф. памяти Л. А. Тарасевича. М., 1967, с. 254.
- Кашкин П. Н.* Медицинская микология. Краткое руководство для врачей. Л., Медгиз, 1962, 344 с.
- Кашкин П. Н.* Прибковые аллергены и методы их приготовления.— В кн.: Современная практическая аллергология. М., 1963, с. 238.
- Кечкер В. И., Чепалов К. П.* О влиянии кортизона на анафилактический шок морских свинок разного возраста.— «Пробл. эндокринолог.», 1960, № 2, с. 52.
- Киласония Л. О.* Некоторые иммуноаллергические показатели при инфекционно-аллергической бронхиальной астме. Автореферат дис. канд. Тбилиси, 1972.
- Киреев М. П.* К вопросу о применении глазной и кожной реакции при распознавании туберкулеза.— «Мед. обозр.», 1909, т. 21, № 3, с. 201.
- Киселева В. И.* Электрофизиологические изменения в центральной нервной системе при анафилаксии.— В кн.: Проблемы компенсации, экспериментальной терапии и лучевой болезни. М., 1960, с. 107.
- Киселева В. И.* Функциональные изменения нервной системы при анафилаксии. Автореф. дис. докт. Ростов-на-Дону, 1961.
- Киселева В. И.* Электрофизиологические исследования нервных проводников при анафилактическом шоке.— В кн.: Вопросы иммунологии. М., 1963, с. 170.
- Кисель А. А., Крафт А. П.* Наблюдения над кожной туберкулиновой пробой по Riguet у 216 больных.— «Мед. обозр.», 1909, т. 71, № 9, с. 785.
- Китаев М. И., Засухина И. Б.* Механизм повреждаемости нейтрофилов в аутоаллергических реакциях при туберкулезе.— «Сов. мед.», 1974, № 2, с. 18.
- Ковязин Н. Н.* Общие закономерности анафилактизации гладкой мускулатуры кишечника.— «Арх. пат.», 1948, № 3, с. 46.
- Коларова-Бирюкова З. И.* Динамика калия и кальция в ликворе и состоянии возбудимости головного мозга при экспериментальном (пептоновом) шоке. Дис. канд. Воронеж, 1945.
- Колпаков Е. В.* Феномен Шварцмана и феномен Артюса в условиях денервации.— В кн.: Аллергия. Киев, 1938, с. 231.
- Колпаков М. Г.* Белковый состав крови при анафилаксии у кроликов.— «Докл. АН СССР», 1958, № 4, с. 759.
- Колпаков М. Г., Жданов В. Г., Шушанников Б. В.* К вопросу о влиянии гепарина на анафилаксию.— «Пат. физиол.», 1959, № 2, с. 69.
- Колтыпин А. А.* Учебник острых инфекционных болезней детского возраста. М.—Л., Биомедгиз, 1935, 400 с.

- Конаревская А. А.* Роль первой системы в анафилаксии.—«Арх. биол. наук», 1937, т. 14, вып. 2, с. 83.
- Копытовская Л. П.* О чувствительности белых мышей, лишенных надпочечников, к некоторым бактериальным ядам и продуктам обмена микробов.— В кн.: Современные проблемы иммунологии, 1959, с. 98.
- Корнева Е. А., Хай Л. М.* О влиянии раздражения различных структур промежуточного мозга на протекание иммунологических реакций.—«Физиол. журн. СССР», 1967, № 1, с. 42.
- Короваев Е. Н.* К патогенезу сывороточной болезни. Ч. 1—2. Дис. докт. Казань, 1949.
- Косьяков П. Н., Бердинских М. С.* О новом антигене в инфицированных вирусом клетках.—«Acta virol.», 1967, № 11, р. 385.
- Козакина М. И.* Объем головного мозга при пептоновом шоке.— В кн.: К патогенезу экспериментального шока. Алма-Ата, 1941, с. 47.
- Кочнова И. Е., Фрадкин В. А., Ромашкина Э. Р.* Изучение аллергических реакций при туберкулезе.— В кн.: Современная практическая аллергология. М., 1963, с. 183.
- Кравченко А. Т., Галанова П. Б.* Третий фактор приобретенного иммунитета; иммунитет и аллергия клеток. М., Изд-во АМН СССР, 1948, 199 с.
- Крайнович Н. М.* Діяння чужерідної сироватки на морфологічний склад білої крові.— В кн.: Проблемы анафилаксии. Киев, 1938, с. 150.
- Кричевский П. Л., Галанова А. В.* Новые пути изучения иммунитета и аллергии при инфекционных заболеваниях. Сообщ. 2.—«Журн. микробиол.», 1935, № 5, с. 676.
- Ксенофонтов Ю. П.* Изучение генетических меток при бронхиальной астме и сахарном диабете.—«Генетика», 1972, № 5, с. 119.
- Кудряченко И. М.* Продолжительность состояния сенсибилизации у кроликов и морских свинок.—«Журн. микробиол.», 1939, № 4, с. 76.
- Кудрявцева Н. П.* Об аллергических свойствах дифтерийного апатоксина.— В кн.: Материалы научной сессии Института эпидемиологии и микробиологии. Казань, 1953, с. 73.
- Кудряшов В. А.* Физиологическая антисвертывающая система и ее значение.—«Вопр. мед. хим.», 1960, вып. 1, с. 3.
- Кукуджапов Н. И.* К оценке интрадермальной реакции при эхинококкозе. Л., 1929, с. 75.
- Купчинская Ю. К.* Клиника и иммунология аутоаллергических заболеваний и лекарственной аллергии. М., Медгиз, 1963, 132 с.
- Купчинская Ю. К., Васильюк В. И., Кемпинская В. В.* Побочное действие лекарств. М., «Медицина», 1972, 383 с.
- Куркудин Ф. Е.* Газообмен у морских свинок при анафилаксии.— В кн.: Проблемы анафилаксии. Киев, 1938, с. 77.
- Курьгин Г. В., Барский Р. Л.* Влияние гипофизэктомии и заместительного введения АКТГ на развитие гемотрасфузионного шока с острым отеком легких и тахифилаксии.—«Пробл. эндокринолог.», 1964, № 2, с. 62.
- Кучинский Е. Н.* Активность холинэстеразы крови при пептоновом шоке.—«Бюлл. экспер. биол.», 1941, № 4, с. 315.
- (Лазовский Ю. М., Выропаев Д. Н., Юрман М. Н.)* Der Verlauf der hyperergischen Entzündung in den Geveben bei kurzfristiger Reizung der Nerven.—«Virchows Arch. path. Anat.», 1935, Bd 295, S. 334.
- Ланговой Н. И.* К вопросу о новых способах распознавания бугорчатки у детей.—«Мед. обзор», 1908, т. 70, № 20, с. 831.
- Лашас В. Л.* Роль интерорецепторов в анафилактической реакции.—«Вестн. АМН СССР», 1962, № 7, с. 68.
- Лашас В. Л.* Передача аллергического состояния матерью.—«Вестн. АМН СССР», 1963, № 4, с. 38.
- Левитский П. М.* Изменения крови кроликов после ректального введения гетеросыворотки и роль в них первой системы. Автореф. дис. канд. Мишк, 1956.
- Левкович Е. П.* Современное состояние проблемы эпидемических энцефалитов.—«Вопр. вирусол.», 1957, № 3, с. 131.
- Левтова Ф. А.* Анафилаксия у белых крыс.—«Арх. пат.», 1948, № 1, с. 25.
- Лейтес С. М.* К патохимической характеристике сенсибилизации гиперергических реакций и анафилактического шока.—«Врач. дело», 1938, № 5, с. 336.
- Лейтес С. М.* Перmissiveвая роль глюкокортикоидов в процессах обмена веществ.— В кн.: Гипофиз — кора надпочечников. Киев, 1964, с. 63.
- Леонтьев А. В.* Влияние различных концентраций кортизола на выживаемость культуры лимфоцитов периферической крови доноров и больных бронхиальной астмой.— В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких, 1975, с. 69.

- Лепский Е. М.* О связи эозинофилии с анафилаксией и о роли эозинофилов. Казань, 1915, 156 с.
- Лисовская С. П.* К вопросу о сывороточной антианафилаксии.—«Русск. врач.», 1911, т. 10, № 5, с. 148.
- Лондон Е. С.* К учению о спермолизинах.—«Арх. биол. наук», 1902, т. 9, № 1, с. 82.
- Лукманова Ф. Ф.* Изучение антигенных свойств пыльцы некоторых растений с помощью реакции преципитации в геле.—«Бюлл. exper. биол.», 1964, № 11, с. 80.
- Максимов А. А. (Maximow A. A.)* Role of the nongranular blood leucocytes in the formation of the tubercle.—«J. infect. Dis.», 1925, v. 37, p. 418.
- Максимов А. А. (Maximow A. A.)* Development of non-granular leucocytes, lymphocytes and monocytes into polyblasts (macrophages and fibroblasts) in vitro.—«Proc. Soc. exp. Biol.» (N.J.), 1926—1927, v. 24, p. 570.
- Малинин А. И.* Об аллергической альтерации эритроцитов.—«Гр. Казанск. гос. мед. ин-та, 1947 г.». Вып. 2. Казань, 1947, с. 47.
- Малкова Н. П.* Клинико-генетическое исследование бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.—«Бюлл. exper. биол.», 1936, № 4, с. 7.
- Малова А. В.* Анафилактический шок в условиях медикаментозного возбуждения центральной нервной системы.—«Гр. Астраханск. гос. мед. ин-та», 1956, т. 12, № 2, с. 185.
- Маркелов Г. И.* К вопросу о роли нервной системы в трофике тканей.—«Одесск. мед. журн.», 1929, № 8—10, с. 565.
- Марков Х. М.* Влияние гемотранфузионного шока на высшую нервную деятельность и уровень кровяного давления у собак.—«Журн. высш. нерв. деят.», 1956, № 1, с. 137.
- Марков Х. М.* Влияние сывороточной сенсибилизации на условные секреторно-пищевые рефлексы у собак.—«Журн. высш. нерв. деят.», 1960, № 2, с. 236.
- Марков Х. М.* Аллергическая сенсибилизация и неврогенная гипертония. — «Медицина и физкультура». София, 1967, 304 с.
- Маслов М. С.* Аномалии конституции (диатезы) в детском возрасте.— В кн.: Многолетнее руководство по педиатрии. Т. 1. М., 1960, с. 471.
- Массино И. А.* Об изменениях активности холинэстеразы крови и тканей при аллергии.—«Арх. пат.», 1950, № 1, с. 30.
- Массино И. А.* Об изменениях активности холинэстеразы крови и тканей при аллергии. Дис. канд. Казань, 1950.
- Магушкин Е. А.* Основы современного учения об эпидермофитии. Л., Воен.-мед. акад., 1947, 236 с.
- Мац-Россинская В. С.* Влияние паркоза на развитие сенсибилизации и течение анафилактического шока.—«Гр. Сталинобадского мед. ин-та», 1957, т. 9, с. 76.
- Мачульская К. В.* Разработка производственного метода получения высокоэффективного и стандартного геля гидроксида алюминия, предназначенного для приготовления сорбированных прививочных препаратов. Автореф. дис. канд. Покров, 1970.
- Маянский Д. Н.* Изменение антисвертывающей способности крови при аутосенсibilизации.—«Вопр. мед. химии», 1965, вып. 4, с. 24.
- Мдиванишвили Д. А.* К вопросу о получении аффективного антигена из гельминтов.— В кн.: Сборник трудов НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. С. С. Вирсаладзе. Т. 3. Тбилиси, 1961, с. 291.
- Медельновский А. П.* О некоторых механизмах изменения функций сердца при сенсибилизации и анафилактическом шоке. Дис. канд. Т. 1—2. М., 1959.
- Медвявичюс А. К.* Иммунодиагностика трихоцефалеза свиней. Дис. канд. Вильнюс, 1964.
- Медовиков П. С.* Туберкулез в детском возрасте.—«Практ. медицина», 1916, 255 с.
- Медуницын Н. В.* Замедленный тип повышенной чувствительности.—«Успехи совр. биол.», 1963, т. 56, вып. 4, с. 77.
- Медуницын Н. В.* Фиксация антигена клетками сенсибилизированных животных.—«Вестн. АН СССР», 1963, № 4, с. 31.
- Медуницын Н. В.* Иммунофлюоресцентное исследование антителиобразования при повышенной чувствительности замедленного типа.—«Вестн. АМН СССР», 1965, № 10, с. 39.
- Медуницын Н. В.* Замедленная аллергия к растворимым белкам. Автореф. дис. докт. М., 1970.
- Медуницын Н. В., Гервазиева В. Б.* Аллергическая альтерация лейкоцитов у больных поллинозами.—«Бюлл. exper. биол.», 1967, № 6, с. 77.
- Медуницын Н. В., Лукманова Ф. Ф.* Иммунофлюоресцентный метод обнаружения циркулирующих антител у больных, чувствительных к растительной пыльце.—«Журн. микробиол.», 1967, № 9, с. 108.

- Меерсон Д. Л.* Реакция Pirquet, ее диагностическое, прогностическое и эпидемиологическое значение. Одесса, 1921, 35 с.
- Мелик-Меграбов А. М. К.* Изучению об алафилаксии.—«Тр. 6-го Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов». Тбилиси, 1937, с. 764.
- Мельников-Разведенков Н. Ф., Цейглин З. А.* Патоморфология аллергических процессов.— В кн.: Аллергия, Киев, 1938, с. 49.
- Мерцлинг М. С.* Диагностика и лечение туберкулезных заболеваний органа зрения.— В кн.: Сборник науч. трудов Туркмен. республ. трахоматозного ин-та. Т. 3. Ашхабад, 1944, с. 69.
- Метальников С. И. (Metalnikow S.)*. Contribution a l'etude de l'immunité chez les invertébrés.—“Ann. Inst. Pasteur”, 1926, v. 40, p. 787.
- Мечников И. И.* Клеточные яды (цитотоксины).—«Руск. арх. пат., клин. мед. и бактер.», 1901, т. 11, № 1, с. 101.
- Мигунов Б. И.* О внутрипочечном феномене гиперергической реакции.—«Арх. пат.», 1935, № 4, с. 61.
- Миесерова Е. К.* Колебания титра комплемента при сенсибилизации, анафилактическом шоке и позже его.—«Педиатрия», 1939, № 2—3, с. 13.
- Микробная аллергия.* Под ред. Н. Д. Беклемышева. Алма-Ата, «Казахстан», 1967, 183 с.
- Минебаев М. М.* Влияние кортизона на белковый состав лимфы и крови аутоиммунизированных собак.—«Пробл. эндокринолог.», 1966, № 3, с. 93.
- Милераин С. М., Ярошин Л. И.* Влияние стрептококкового аллергена на течение феномена Шварцмана.—«Журн. микробиол.», 1963, № 10, с. 12.
- Минервин С. М., Протченко П. З.* Влияние стрептококкового аллергена на течение анафилактического шока.—«Пат. физиол.», 1967, № 2, с. 63.
- Мир-Салимов М. М.* О состоянии глутатиона крови и органов при анафилактическом шоке.— В кн.: Аллергия. Киев, 1938, с. 173.
- Мигуна Т. В.* Неспецифические воздействия на анафилактическую реакцию.— В кн.: Вопр. патол. физиологии. Киев, 1963, с. 144.
- Михайлов Ф. А.* Туберкулино-эозинофильная проба. О реакции эозинофильных лейкоцитов крови на парентеральное введение туберкулина и некоторых других раздражителей. Дис. М.—Л., Биомедгиз, 1937.
- Михайлов Ф. А., Лемберский И. Г.* Реакция Манту у гриппозных больных.—«Вопр. туб.», 1939, № 7, с. 7.
- Модель Л. М., Сидельникова Е. Ф.* К вопросу о клиническом значении кожных туберкулиновых реакций.—«Вопр. туб.», 1928, № 7, с. 5.
- (Модраковский Г.) Modrakowsky H.* “Über die Grunderscheinungen der anaphylaktischen Schock.”—“Arch. exp. Path.», 1912, Bd 69, S. 67.
- Моргунов И. Н.* Аллергические свойства анатоксинов. Сообщ. 1, 2 и 3.— В кн.: Сборник науч. трудов Ин-та эпидемиол. и микробиол. Вып. 3. Иркутск, 1943, с. 3.
- Моргунов И. Н.* Бактерийные токсины и анатоксины. Киев, Госмедиздат УССР, 1959, 282 с.
- К вопросу об аутоиммунных процессах при инфекционном гепатите.*— В кн.: Вопросы аллергии в клинике. Киев, 1963, с. 43.—Авт.: И. Н. Моргунов, В. В. Хатушцев, В. Г. Бодюнос, И. К. Митченко.
- Мошковский Ш. Д.* Аллергия и иммунитет. М., Медгиз, 1947, 91 с.
- Мухадзе М. Г., Тордия М. В.* Изменения в свертывающей системе крови при анафилактическом шоке.—«Тр. Ин-та экспер. и клин. хир. АН Груз. ССР», 1963, № 11, с. 163.
- Назарова Т. А.* Значение отдельных зон коры и подкорковых центров в патогенезе анафилактического шока.— В кн.: 5 лет научной работы кафедры патофизиологии Хабаровск. мед. ин-та. Хабаровск, 1945, с. 30.
- Назарова Т. А.* К физиологическому анализу действия пептона на организм (о пептоне как чрезвычайном раздражителе интерорецепторов).—«Тр. Семипалатинск. мед. ин-та», 1963, № 3, с. 117.
- Настюков М. М.* Скарификатор для исследования кожной реакции на туберкулин.— В кн.: Туберкулез. Науч. сб. № 1. М.—Пг., 1923, с. 49.
- Настюков М. М., Модель Л. М.* Инструкция для производства и учета кожных туберкулиновых реакций.—«Вопр. туб.», 1923, № 1, с. 116.
- Наузов Н. А.* Болезни сельскохозяйственных растений. Сельхозгиз, 1952.
- Неуен Ханс Ан.* О механизме извращенной реакции гладкомышечных органов на атропин после их анафилактического сокращения.—«Пат. физиол. и тер.», 1962, № 3, с. 40.
- Неуен Ханс Ан.* Об извращенной реакции гладкомышечных органов морской свинки на атропин после их анафилактического сокращения в условиях пассивной сенсибилизации in vitro.—«Пат. физиол.», 1963, № 5, с. 58.

- Неуен Ханг Ан.* О действии атропина и атропиноподобных веществ до анафилактического сокращения гладкомышечных органов.—«Бюлл. экспер. биол.», 1963, № 11, с. 93.
- Неуен Ханг Ан.* О механизме атропинового теста и о возможности применения его для диагностических целей.—«Вестн. АМН СССР», 1963, № 4, с. 63.
- Нестеров А. И., Сигидин Я. А.* Клиника коллагеновых болезней. М., «Медицина», 1966.
- Никитин А. И.* Анафилактические явления на изолированных сердцах кроляток и морских свинок.—«Физиол. журн. СССР», 1940, т. 28, № 4, с. 394.
- Николаев Н. М.* О морфологии и механизме кожной туберкулиновой реакции.—«Вопр. туб.», 1926, № 2, с. 1.
- О роли клеток рода дерматофагоцитес в этиологии атопической бронхиальной астмы.*— В кн.: Бронхиальная астма (патогенез, клиника, лечение). М., 1974, с. 244. Авт.: С. М. Титова, Ю. А. Самушия, Л. А. Загребельная.
- Одегова В. В.* Влияние однократной сенсибилизации на условнорефлекторную деятельность у собак.— В кн.: Вопросы патофизиологии инфекционного процесса. М., 1962, с. 111.
- Озерецковский Н. А.* Влияние ряда химиотерапевтических и других фармакологических веществ на экспериментальные аллергические реакции. Дис. канд. М., 1959.
- Озерецковский Н. А.* Влияние пирогенала на течение экспериментальных аллергических реакций.— В кн.: Экспериментальное исследование и клиническое применение пирогенала. М., 1961, с. 41.
- Озмидова И. В.* Острое пептонное отравление (сосудистый и нервный компоненты). Дис. канд. Исапово, 1950.
- Органская Э. А.* Морфология крови при анафилаксии и антианафилаксии.— В кн.: Терапия раздражением и процессы возбуждения — торможения соединительной ткани. Воронеж, 1938, с. 163.
- Остроумов А. И.* К фармакологии и аллергическим свойствам амброзии полыннолистной. Дис. канд. Краснодар, 1964.
- Павлов И. П.* Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Полн. собр. соч. Т. 4. М.—Л., изд. АН СССР, 1951.
- Павлов И. П.* Здоровое и больное состояние больших полушарий.— Полн. собр. соч. Т. 3, кн. 2. М., изд. АН СССР, 1951, с. 51.
- Падегимас Б.* Изменение свертывания крови и количества гепарина во время сенсибилизации и анафилактического шока у кроликов.— Материалы 15-й науч. конф. преподавателей Каунасского мед. ин-та. Каунас, 1965, с. 121.
- Пальгова Л. Е.* Динамика возбудимости вегетативной нервной системы при пептоновом шоке.— В кн.: Материалы по патогенезу и лечению шока. Алма-Ата, 1951, с. 41.
- Папов А. Г., Гайдамович С. Я.* Нарастание пептидирующих вирус антител при подкожной и внутрикожной вакцинации при рассеянном склерозе.— «Тр. воен.-морской мед. академии», 1953, т. 41, с. 39.
- Паперный А. А.* Динамика углеводного обмена при аллергических заболеваниях.— «Бюлл. Днепропетровск. мед. ин-та», 1940, т. 4, с. 23.
- Пасхина Т. С.* Роль гуморальных факторов пептидной и белковой природы в регуляции капиллярной проницаемости.— «Вестн. АМН СССР», 1962, № 9, с. 21.
- Пасхина Т. С.* Биохимические основы патологии сердечно-сосудистой системы.— В кн.: Молекулярные основы патологии. Под ред. В. Н. Ореховича. М., 1966, с. 123.
- Пеньковский Б. Р.* Активные вещества лимфы при анафилаксии и антианафилаксии.— В кн.: Терапия раздражением и процессы возбуждения и торможения соединительной ткани. Воронеж, 1938, с. 140.
- Пеньковская Д. Б.* Об аллергическом расширении сосудов языка собаки.— В кн.: Сборник работ кафедры патофизиологии Казанск. гос. мед. ин-та. Казань, 1947, с. 93.
- Перкель И. Д., Боевская Г. И., Ройтман Р. М.* Elephantiasis genito-anorectalis ulcerosa и 4-я венерическая болезнь.— В кн.: Четвертая венерическая болезнь Никола — Фабра. Житомир, 1937, с. 69.
- Петров И. Р.* О патогенезе нарушений кровообращения при различных видах шока.— В кн.: Аллергия. Киев, 1938, с. 225.
- Петров И. Р.* Сравнительная характеристика изменений важнейших функций при экспериментальном травматическом шоке и кровопотере.— «Арх. пат.», 1947, № 3, с. 63.
- Петров И. Р., Богомолова Л. Т.* О патогенезе кровообращения при анафилактическом шоке.— В кн.: Шок. Киев, 1937, с. 151.
- Плетнев Б. Д.* Экспресс-метод обнаружения дерматофагоцитных клеток в жилище больных аллергиями.— В кн.: Юбилейн. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию каф. кож.-вен. болезней и 50-летию кож.-вен. дисп. МЗ ТАССР. Казань, 1972, с. 32.

- Плетнев Б. Д., Дмитриева Н. П.* Аллергия к клещам — новое направление в аллергологии. — Материалы 6-й Поволжск. конф. Т. 1. Чебоксары, 1973, с. 359.
- Плетнев Б. Д., Дмитриева Н. П.* Аллергия к клещам — актуальная проблема аллергологии. — «Сов. мед.», 1975, № 8, с. 74.
- Поверенный А. М.* Метод выделения бактериальных нуклеиновых кислот при помощи прокаллогена. — Укр. биохим. журн., 1959, № 4, с. 596.
- Поверенный А. М., Леви М. И.* Исследование взаимоотношений структуры ДНК и ее антигенных свойств. — «Биофизика», 1964, № 29, с. 80.
- Поддубная-Арнольди В. А.* Общая эмбриология покрытосеменных растений. М., «Наука», 1964, 482 с.
- Подколзин А. А.* Влияние различных белковых антигенов на симпатическую нервную систему при аллергии. Дис. канд. М., 1963.
- Поздеев К. А.* Об антигенных свойствах тканей, зараженных вирусами. — Материалы конф. по проблеме «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, с. 182.
- Полушкин Б. В.* Материалы к так называемому депрессионному иммунитету. — В кн.: Сборник научных работ за 1955 г. Ярославского мед. ин-та. Ярославль, 1956, с. 103.
- Полушкин Б. В.* К патогенезу яичнобелкового шока у крыс. — «Тр. Алтайского мед. гос. ин-та». Вып. 1. Барнаул, 1957, с. 265.
- Полушкин Б. В.* Яичнобелковый шок и некоторые вопросы тахифилаксии. Автореф. дис. канд. Барнаул, 1958.
- Полушкин Б. В.* Тахифилаксия. — «Совр. биол.», 1960, т. 1, с. 349.
- Полушкин Б. В.* Высокая чувствительность крыс к парентеральному введению яичного белка. — «Пат. физиол.», 1962, № 5, с. 86.
- Полушкин Б. В.* «Пассивная» сенсibilизация кроликов к яичному белку с помощью сыворотки белых крыс. — «Арх. пат.», 1963, № 7, с. 68.
- Польнер А. А.* Иммунология аллергических реакций, вызванных растительной пылью. — «Вестн. АМН СССР», 1964, № 10, с. 33.
- Польнер А. А.* Современные методы определения аллергических антител. — «Педиатрия», 1965, № 7, с. 16.
- Польнер А. А.* О возможности образования антител второго порядка к аллергенным субстанциям. — Тезисы докл. 9-го Международного конгресса по микробиологии. М., 1966, с. 670.
- Польнер А. А.* Реакция дегрануляции базофильных лейкоцитов при аллергии к растительной пылице. — «Гер. арх.», 1968, № 2, с. 103.
- Польнер А. А.* О некоторых видах антител к аллергенам растительной пылицы. Автореф. докт. М., 1971.
- Польнер А. А., Серова Т. И.* О возможности применения реакции торможения миграции лейкоцитов в аллергологической клинике. — В кн.: Бронхиальная астма (патогенез, клиника, лечение). М., 1974, с. 196.
- Поляк А. И., Румбешт Л. М.* Антителообразование при различных вариантах иммунизации на фоне выключения ядер гипоталамуса. — В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов. Т. 2. Ростов-на-Дону, 1968, с. 448.
- Поляк А. И., Румбешт Л. М.* К вопросу о роли заднего гипоталамического ядра в формировании анафилаксии. — В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов. Т. 2. Ростов-на-Дону, 1968, с. 457.
- Порошина Ю. А.* Специфическая диагностика, клиника и специфическая десенсибилизация полинозов (сенной лихорадки). Дис. канд. М., 1965.
- Порошина Ю. А., Польнер А. А., Лукманова Ф. Ф.* Специфическая диагностика и клиника полинозов. — «Сов. мед.», 1964, № 3, с. 42.
- Порядин Г. В.* Пассивная сенсibilизация гладкомышечных органов человека. Дис. канд. М., 1969.
- Порядин Г. В., Баранов А. П.* Воспроизведение анафилактической реакции изолированных гладкомышечных органов человека и влияние на нее некоторых адренотропных веществ. — «Бюлл. экпер. биол.», 1975, № 3, с. 76.
- Потапов М. И.* Образование преципитинов у кроликов при внутримозговом введении антигена и неспецифических раздражающих веществ. Дис. канд. М., 1959.
- Прегер О. М.* Изменение крови как показатель иммунологической реактивности организма. — В кн.: Механизмы заболевания и выздоровления, измененная реактивность и термические состояния. Новосибирск, 1960, с. 330.
- Прегер О. М., Голосов О. С.* К вопросу о характере и механизме качественных изменений красной крови при аллергии. — «Пат. физиол.», 1964, № 3, с. 30.
- Протасова Т. Н.* Гормональная регуляция активности ферментов. М., «Медицина», 1975, 239 с.
- Пыцкий В. И.* Аллергия и функции коры надпочечных желез. — «Вестн. АМН СССР», 1963, № 4, с. 20.

- Пыцкий В. И. Исследования функции гипофизарно-надпочечниковой системы при бронхиальной астме.—«Вестн. АМН СССР», 1964, № 10, с. 25.
- Пыцкий В. И. Надпочечниковые и впаднопочечниковые механизмы в стаблении тканей кортизолом при аллергических процессах. Дис. докт. М., 1968.
- Пыцкий В. И. Кортикостероиды и аллергические процессы. М., «Медицина», 1976, 175 с.
- Пыцкий В. И., Гулый Ю. Л. Влияние аллергических реакций немедленного типа на скорость биологической инактивации кортизола в печени собак.—«Пат. физиол.», 1968, № 4, с. 12.
- Пыцкий В. И., Ковалова Н. Н. Концентрация кортизола и связывание его белками плазмы крови при бронхиальной астме в раннем детском возрасте.—«Педиатрия», 1968, № 9, с. 74.
- Пыцкий В. И., Орлов С. М. Влияние аллергической альтерации на интенсивность энзиматической инактивации кортизола в почках собак.—«Бюлл. экпер. биол.», 1971, № 12, с. 25.
- Ривич-Щербо В. А. Аллергия при туберкулезе (мысли клинициста).—«Пробл. туб.», 1946, № 2, с. 15.
- Раппопорт Я. Л. Значение неспецифической аллергии в возникновении туберкулеза органов.—«Бюлл. экпер. биол.», 1936, № 5, с. 389.
- Раппопорт Я. Л. Основные вопросы современной иммуноморфологии.—«Пат. физиол.», 1965, № 4, с. 8.
- Раппопорт Я. Л. Аутоагрессия в клинической патологии человека (состояние проблемы).—«Арх. пат.», 1974, № 6, с. 13.
- Рафалович М. Б. Апаэробный гликолиз в печени при экспериментальной аллергии.— В кн.: Аллергия и десенсибилизация. Харьков, 1940, с. 28.
- Рафики М. И. Кора головного мозга и аллергия.—«Вестн. Ленинградск. ун-та», 1950, № 1, с. 93.
- Рафики М. И. Комплексное электрографическое исследование анафилактического шока.—«Уч. записки Ленинградск. ун-та (Серия биол. наук)», 1954, № 37, с. 203.
- Рафики М. И. Динамика изменений электрокардиограммы при развитии анафилактического шока.— В кн.: Физиология и биохимия. Л., 1954, с. 136.
- Разматуллин И. М. К механизму действия сывороточных агитенов на центральную нервную систему. Дис. канд. Казань, 1953.
- Разматуллин И. М. Рефлекторная деятельность спинного мозга при раздражении агитеном различных отделов центральной нервной системы.—«Арх. пат.», 1957, № 11, с. 62.
- Разматуллин И. М. Некоторые механизмы аллергической реакции скелетной мышцы. Дис. докт. Казань, 1965.
- Разматуллин И. М., Толлегина Т. Б. О механизме аллергических явлений при применении лекарственных веществ.—«Кавказск. мед. журн.», 1959, № 5, с. 89.
- Раушенбах М. О. Сахар, Са и К крови и ликвора при анафилактическом, гетеротрансфузионном и пептошоке.—«Арх. пат.», 1939, № 3, с. 62.
- Реакция торможения миграции сенсибилизированных лейкоцитов и активность туберкулезного процесса.—«Журн. микробиол.», 1972, № 1, с. 112. Авт.: М. М. Авербах, В. Я. Гергерт, Г. А. Коротаев, В. И. Литвинов.
- Рево М. В. Бактериальная анафилаксия в связи с вопросом изучения антигенной структуры бактерий.— В кн.: Сборник трудов, посвящ. 50-летию научн. деят. В. В. Воронина. Тбилиси, 1941, с. 200.
- Редков М. Н. Интрадермальная эхинококковая проба у здоровых.—«Русск. клин.», 1929, № 59, с. 296.
- Римкевичюте В. Б. Изменение реактивности гладкомышечных органов (кишок и матки) в анафилактической реакции. Автореф. дис. канд. Вильнюс, 1954.
- Ромодановская Н. Анафилактическая реакция изолированной кишки и влияние на нее блокады ретикуло-эндотелиальной системы.—«Мед. биол. журн.», 1929, № 3, с. 167.
- Рошаль Н. И. Изменение периферической крови при аллергических заболеваниях у детей.— В кн.: Аллергия и аллергические заболевания у детей. М., 1964, с. 32.
- Рубинштейн Б. Н., Ачархан А. С. К характеристике обмена веществ при экспериментальной аллергии.—«Арх. пат.», 1939, № 1, с. 81.
- Рубинштейн Б. Н., Ачархан А. С. О характеристике обмена веществ при экспериментальной аллергии. Сообщ. 2. Роль салициловой терапии при экспериментальной аллергии.—«Арх. пат.», 1940, № 4, с. 21.
- Рыжкова Н. И. Изучение аллергенов из бытовой пыли, полученных разными методами. Автореф. дис. канд. М., 1975.
- Саакадзе В. П. Профессиональные аллергические заболевания органов дыхания на предприятиях по производству натурального шелка (шелкомотальные фабрики и гребяжные заводы). Клиника, лечение, профилактика. Методическое письмо для практических врачей. Тбилиси, «Сабчота Сакартвело», 1965, с. 25.

- Савченко И. Г.* О роли фиксаторов и алексинов в фагоцитозе.—«Русск. арх. пат.», 1902, № 10, с. 87.
- Савченко И. Г.* К теории фагоцитоза.—«Арх. биол. наук», 1910, т. 16, вып. 2, с. 161.
- Самойлов А. В.* Аллергические реакции сердца при сенсibilизации пылью амброзии в эксперименте. Дис. канд. М., 1974.
- Самузов В. А.* О сравнительной патологии анафилаксии.—«Труды конференции по медицинской биологии. Киев, 1937, с. 112.
- Сафаров А. И.* К механизму аллергических реакций. Сообщ. 3. О синтезе мочевины в сенсibilизированной почке.—«Арх. биол. наук», 1938, т. 49, вып. 3, с. 71.
- Сахаров Г. П.* О влиянии повторных впрыскиваний сывороток и активно иммунизированных веществ на содержание в крови противотел.—«Русск. врач.», 1905, № 52, с. 1613.
- Сахаров П. П., Кудрина Г. А.* Значение «фактора переноса» в клетках белой крови в патогенезе и диагностике бактериальной аллергии.—«Вестн. АМН СССР», 1964, № 10, с. 43.
- Сахаров П. П., Гудкова Е. И., Минчин Р. А.* Аллергия при стрептококковых заболеваниях (тонзиллит, ревматизм, полиартрит), методы ее выявления и десенсибилизации.—«Сов. мед.», 1958, № 1, с. 13.
- Свердлова Ф. А.* Исследование летального азотистого обмена при анафилаксии у собак (Предварит. сообщ.).—«Арх. биол. наук», 1957, т. 47, вып. 1, с. 85.
- Северова Е. Я.* Некоторые вопросы клиники и патогенеза лекарственной болезни. Дис. докт. М., 1965.
- Серебрянников И. С.* Рефлекторный пептонный шок. Дис. канд. Иваново, 1949.
- Серова Т. И.* Реакция базофилов крови при полинозах. Дис. канд. М., 1973.
- Синий Г. Я.* Сахар и гликолиз крови при анафилаксии и анафилактических реакциях.—«Мед. биол. журн.», 1929, № 3, с. 178.
- Сиротинин Н. Н.* К вопросу о механизме анафилактического шока на основании опытов с изолированными органами.—«Мед. биол. журн.», 1926, № 6, с. 79.
- Сиротинин Н. Н.* Аллергия.— В кн.: А. А. Богомолец. Руководство по патофизиологии. Под ред. А. А. Богомольца. Т. 1. М.—Л., 1935, с. 420.
- Сиротинин Н. Н.* Впечатление о конференции по аллергии.—«Казанск. мед. журн.», 1936, № 6, с. 786.
- Сиротинин Н. Н.* Значение реактивности организма в течении инфекции.—«Врач. дело», 1937, № 7, с. 541.
- Сиротинин Н. Н.* Аллергия при туберкулезе.—«Казанск. мед. журн.», 1937, № 10, с. 1237.
- Сиротинин Н. Н.* К вопросу о механизме аллергии.— В кн.: Аллергия. Киев, 1938, с. 80.
- Сиротинин Н. Н.* О значении первичной реактивности в проявлении аллергии.—«Acta Med. URSS», 1938, т. 1, № 2, с. 299.
- Сиротинин Н. Н.* Значение реактивности организма в патогенезе шока.—«Врач. дело», 1938, № 5, с. 331.
- Сиротинин Н. Н.* Об анафилаксии у новорожденных.—«Медичн. журн.», 1944, т. 12, с. 13.
- Сиротинин Н. Н.* Сравнительная патология в СССР за тридцать лет.—«Успехи совр. биол.», 1947, т. 24, № 2, с. 274.
- Сиротинин Н. Н.* Эволюция иммунитета.— В кн.: Многотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 3. М., 1964, с. 274.
- Сиротинин Н. Н., Старостина О. И.* К вопросу о количестве глутатиона в крови при анафилактическом шоке.—«Экспер. мед.», 1935, № 3, с. 71.
- Скарлатинозно-стрептококковый токсин и единицы измерения его.*— В кн.: Проблемы эпидемиологии и иммунологии. Всесоюз. ин-т эксперим. мед. Сектор эпидемиологии. М., 1936, с. 211. Авт.: Н. А. Вержиковский, О. М. Константинова, А. И. Гороховникова, Е. Ф. Соловьев.
- Скорик В. А.* Выявление промежуточных антигенов в первой ткани животных, инфицированных вирусом герпеса.—«Журн. микробиол.», 1961, № 11, с. 126.
- Смордищев А. А.* Современные методы лабораторной диагностики гриппа.—«Тр. 3-й Всесоюз. конф. врачей-лаборантов». М.—Л., 1955, с. 182.
- Смык М. М.* О действии веществ, инактивирующих холинэстеразу, на анафилактическую реакцию кишки.—«Бюлл. exper. биол.», 1943, № 3, с. 31.
- Содержание гидрокортизона и кортикостерона и их фракций в плазме больных бронхиальной астмой.*—«Сов. мед.», 1975, № 1, с. 9. Авт.: В. В. Меньшиков, А. Ф. Буятыя, И. Г. Давиляк, Н. И. Ромашова.
- Соколова Т. С.* Роль аллергии в патогенезе бронхиальной астмы у детей первых лет жизни и вопросы патогенетической терапии. Автореф. дис. докт. М., 1968.

- Соловцова А. С.* К вопросу о влиянии на организм анафилактического шока при белковой анафилаксии. Дис. Пг., 1915.
- Соломахица I. П.* Динамика показателей функционального состояния коры надпочечников у больных с различными формами бронхиальной астмы под влиянием курортного лечения в Кисловодске. Автореф. дис. канд. М., 1975.
- Сомова Е. П.* Изменения кровотока при анафилаксии.—«Пат. физиол.», 1965, № 9, с. 82.
- Стоянов Б. I.* Влияние кортикостероидных гормонов на реактивность кожи.—«Вестн. АМН СССР», 1963, № 4, с. 28.
- Строганова Е. В.* Влияние адренокортикотропного гормона и кортиазона на серозные оболочки суставов и их нервные приборы при экспериментальном аллергическом артрите.—«Пробл. эндокринолог.», 1956, № 5, с. 32.
- Строганова Е. В.* Изменения в гиалине и коре надпочечника при экспериментальных аллергических артритах и применении АКТИ и кортиазона.—«Пробл. эндокринолог.», 1960, № 1, с. 11.
- Струков А. И., Аруин Л. И.* Изменения коры надпочечников при некоторых патологических состояниях.—«Тер. арх.», 1967, вып. № 4, с. 7.
- Струков А. И., Бегларян А. Г.* Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М., Медгиз, 1963, 323 с.
- Суворов В. В.* Ботаника. Л.—М., Сельхозиздат, 1961, 503 с.
- Сухоруков Б. З.* К вопросу об антигенных свойствах аутобелков. Автореф. дис. канд. Казань, 1954.
- Талалаев В. Т.* К проблеме десенсибилизирующей терапии аллергических состояний. 1. Десенсибилизация при гиперергических состояниях.—«Тер. арх.», 1934, вып. 2, с. 67.
- Талалаев В. Т.* Проблема аллергии в патологии.— В кн.: Проблемы теоретической и практической медицины. М., 1936, с. 5.
- Тальзин Ф. Ф.* Действие паразитических червей на функции пищеварительного тракта. М., Изд-во Акад. мед. наук СССР, 1949, 179 с.
- Тареев Е. М.* Лекарственная болезнь — аналог сывороточной болезни.—«Сов. мед.», 1955, № 3, с. 3.
- Тареев Е. М.* Висцеральные поражения при системных васкулитах и ревматоидном артрите.—«Сов. мед.», 1956, № 5, с. 10.
- Тареев Е. М.* Нефриты. М., Медгиз, 1963, 667 с.
- Тареев Е. М.* Коллагенозы (Системная красная волчанка. Системная склеродермия. Дерматомиозит. Узелковый периартериит). М., «Медицина», 1965, 380 с.
- Терехова Л. Г.* Влияние десенсибилизации на функциональное состояние миоэвразного аппарата и нервных центров.—«Бюлл. экпер. биол.», 1947, № 8, с. 92.
- Терехова Л. Г.* Местная анафилаксия дыхательного центра у теплокровных животных и ее устранение агентами-лабилизаторами.—«Арх. пат.», 1955, № 3, с. 15.
- Терехова-Уварова П. А.* О специфических и неспецифических сдвигах реактивности при экспериментальном инфаркте миокарда.— В кн.: Материалы конф. по проблеме «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, с. 230.
- Терехова-Уварова П. А.* Об аутоантигенных свойствах сердечной мышцы при экспериментальном инфаркте миокарда у собак.—«Пат. физиол.», 1964, № 5, с. 20.
- Терехова-Уварова П. А.* О выработке противосердечных антител при коронарной недостаточности.—«Клип. мед.», 1969, № 1, с. 118.
- Терехова-Уварова П. А.* Аутоаллергические процессы при экспериментальном поражении миокарда.— В кн.: Проблемы аллергологии. М., 1974, с. 215.
- Терехова-Уварова П. А., Самойлов А. В.* Влияние противомембранных антител на пульсирующие клетки сердца в культуре.—«Пат. физиол.», 1977, № 2, с. 74.
- Терехова-Уварова П. А., Школьник Р. Я.* Влияние противосердечных антител на культуру пульсирующих клеток сердца утиных эмбрионов.—«Пат. физиол.», 1975, № 5, с. 71.
- Титова Р. И.* Изменения электролитного обмена и активности альдостерона у больных бронхиальной астмой.—Тезисы докладов Всесоюз. конф. по проблеме: «Бронхиальная астма». Л., 1967, с. 127.
- Титова С. М.* Лейкоциты как объект для изучения специфичности пыльцевых аллергенов.— В кн.: Материалы межинститутской науч. конф. памяти Л. А. Тарасевича. М., 1967, с. 277.
- Титова С. М.* Изучение аллергической альтерации лейкоцитов больных поллинозом. Применение метода прижизненной окраски нейтральным красным.— В кн.: Проблемы аллергологии. М., 1974, с. 226.
- Титова С. М., Саакадзе В. П.* Вопросы клиники профессиональных аллергических заболеваний органов дыхания (бронхиальная астма и др.) при производстве натурального шелка.— В кн.: Тезисы докладов Всесоюз. конф. по проблеме: «Бронхиальная астма». Л., 1967, с. 128.

- Толлегина Т. В.* К происхождению брадикардии при брюшном тифе.—«Арх. пат.», 1951, № 1, с. 28.
- Толлегина Т. В.* К патогенезу брадикардии при брюшном тифе. Дис. канд. Казань, 1951.
- Толлегина Т. В.* О действии антигенов на симпатическую нервную систему при аллергии.—«Арх. пат.», 1952, № 1, с. 31.
- Томилец В. А.* Функция коры надпочечных желез при действии белковых аллергенов. Дис. канд. М., 1967.
- Томилец В. А., Лидский П. И.* Острые аллергические заболевания и бронхиальная астма по материалам станции скорой мед. помощи г. Москвы, 1965.— В кн.: Тезисы докладов Всесоюз. конф. по проблеме: «Бронхиальная астма». Л., 1967, с. 131.
- Троицкий В. Л.* Иммунологические основы предохранительной вакцинации против дизентерии. Свердловск, Медгиз, 1946, 99 с.
- Трухманов Б. Г., Родюкова Е.* Влияние кортизона на проявления анафилаксии, вызываемой введением различных антигистаминических сывороток.—«Тр. Томск. науч.-исслед. ин-та вакцин и сывороток», 1961, т. 13, с. 240.
- Тулегенов Г. А.* Кровяное давление, дыхание и лимфоток при пептоновом шоке в онтогенезе.— В кн.: К патогенезу экспериментального шока. Алма-Ата, 1941, с. 67.
- Тушинов М. П.* Проблемы спермотоксипов и лизатов. М., Сельхозгиз, 1938, 414 с.
- Ундрицов М. И.* О выделении холинподобных веществ при анафилактической реакции кишки.—«Бюлл. exper. биол.», 1939, № 7, с. 580.
- Ундрицов М. И.* О некоторых закономерностях анафилактизации гладкой мускулатуры кишечника. Сообщ. 1 и 2.—«Бюлл. exper. биол.», 1940, № 10, с. 6.
- Ундрицов М. И.* К вопросу об анафилактической реакции изолированных отрезков кишечника кролика и морской свинки.— В кн.: Материалы к патофизиологии аллергических реакций. Под ред. А. Д. Адо. Казань, 1947, с. 284.
- Ундрицов М. И.* Активность холинацетилазы при сывороточной и бактериальной аллергии.— В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952, с. 192.
- Успенский В. И.* Гистамин. М., Медгиз, 1963, 215 с.
- Учитель И. Я.* Влияние охранительного торможения (пароклитического сна) на процессы инфекции и иммунитета. Сообщ. 5. Влияние медикаментозного сна на развитие феномена Шварцмана.—«Журн. микробиол.», 1952, с. 2, с. 25.
- Федоренко П. Н.* К вопросу о рефлекторной регуляции морфологического состава крови. Дис. канд. Казань, 1954.
- Федорова А. М.* Резистентность эритроцитов к гипотоническим растворам хлористого натрия и к сапонину и количество гемоглобина при гиперергических состояниях.—«Бюлл. exper. биол.», 1937, № 5, с. 412.
- Федорова А. М.* РОЭ при гиперергических состояниях.—«Бюлл. exper. биол. и мед.», 1937, № 3—4, с. 141.
- Фертик И. М., Либергаль Р. Л., Племянникова М. Е.* Туберкулин-трипановая проба (к повышению чувствительности метода выявления кожной аллергии).—«Пробл. туб.», 1952, № 1, с. 46.
- Филатов В. П.* Учение о клеточных ядах в офтальмологии. Одесса. 1908, 402 с.
- Философов П. И.* О сосудорасширяющих веществах анафилактического приступа и пептонового отравления.—«Русск. врач», т. 13, № 44, с. 1395.
- Фрадкин В. А.* Вопросы «пассивной» сенсibilизации организма к туберкулезному антигену.— В кн.: Вопросы аллергии. М., 1961, с. 40.
- Фрадкин В. А.* Реакция нейтрофилов крови как показатель инфекционной и лекарственной аллергии.—«Сов. мед.», 1962, № 9, с. 41.
- Фрадкин В. А.* Реакция нейтрофилов крови *in vitro* как метод изучения аллергии. Автореф. дис. докт. М., 1967.
- Фрадкин В. А., Соломатина О. Г.* Реакция нейтрофилов крови у больных ревматизмом детей на стрептококковый аллерген.— В кн.: Ревматизм и другие коллагенозы у детей. М., 1963, с. 20.
- Фрадкин В. А., Мигинская Л. А., Ильин Н. И.* Оценка аллергии к туберкулину у инфицированных и ревакцинированных детей реакцией нейтрофилов крови.—«Педиатрия», 1966, № 10, с. 39.
- Фрадкин В. А., Морозов Ю. Е., Фукс Б. Б.* Микроспектрофотометрическое изучение активности кислой фосфатазы в нейтрофилах крови человека в норме и при туберкулезе.—«Арх. пат.», 1970, № 8, с. 73.
- Фрейд Р. Д.* Изменение газов крови при феномене Шварцмана и при общей анафилаксии.—«Бюлл. exper. биол.», 1942, № 13, с. 3.
- Фролов Е. П.* Нейрогуморальные механизмы регуляции иммунологических процессов. М., «Медицина», 1974, 264 с.
- Хмельницкий О. К.* О висцеральных микозах человека.—«Арх. пат.», 1962, № 9, с. 3.
- Ходаков И. А., Гулий Ю. Л.* Влияние белковых аллергенов на функцию коры над-

- почечников при аллергических процессах немедленного типа.— В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких, 1975, с. 45.
- Хозак Л. Е.* Влияние экспериментальной сенсибилизации на работу высших отделов центральной нервной системы, в особенности коры больших полушарий головного мозга животных (морских свинок).— «Журн. высш. перв. деят.», 1953, № 1, с. 144.
- Хрущева Е. А.* О специфичности интрадермальной реакции при эхинококковых заболеваниях.— «Врач. дело», 1934, № 7—8, с. 343.
- Царева В. Я.* Картина крови при шоке и коллапсе различного происхождения. Дис. канд. Казань, 1949.
- Царегородцева Т. М.* Аллергенные свойства мозговой ткани, инфицированной фиксированным вирусом бешенства, при экспериментальном энцефаломиелите. Дис. канд. М., 1965.
- Чайка Н. А.* Сравнительная характеристика антигенных препаратов из плесневых грибов для выявления микотической сенсибилизации. Автореф. дис. канд. Л., 1969.
- Черников А. М.* К механизму аллергических реакций.— «Биол. эксперим. биол.», 1940, № 7, с. 6.
- Черноруцкий М. В.* Кортиковисцеральная патология в клинике внутренних болезней.— В кн.: Совещание по проблемам кортико-висцеральной физиологии и патологии. Л., 1953, с. 193.
- Чернух А. М.* Некоторые вопросы экспериментальной терапии аллергических состояний и проблема лекарственной аллергии.— Материалы конф. по проблеме: «Аллергия и аутоаллергия». Баку, 1963, с. 265.
- Чернух А. М.* К вопросу об изучении механизмов выздоровления и экспериментальной терапии аллергических состояний.— В кн.: Вопросы иммунопатологии. М., 1963, с. 31.
- Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. М., «Медицина», 1975, 456 с.
- Червинский С. О.* Действие пептона на отделение лимфы и связанные с ним процессы в организме. М., 1894, 85 с.
- Чистович Г. Н.* О механизме действия бактериальных токсинов.— «Успехи совр. биол.», 1951, т. 31, вып. 1, с. 101.
- Чуприков А. П.* Изучение реактивности нейтрофилов и сывороток больных пивоваренной на антигены из мозга.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1967, № 6, с. 814.
- Шмелев Н. А.* К методике и трактовке туберкулиновой пробы.— «Сов. мед.», 1953, № 8, с. 27.
- Шмелев Н. А.* К методике и трактовке туберкулиновой пробы.— «Сов. мед.», 1964, № 3, с. 63.
- Шорин В. А.* Осложнения, вызываемые антибиотиками. М., Медгиз, 1958, 35 с.
- Шубладзе А. К., Хуан-Гэи-Шан.* Изучение антигенных свойств вируса герпеса.— «Вопр. вирусол.», 1959, № 1, с. 80.
- Шустова В. И.* Определение общего и аллергенспецифического радиоиммунными методами у больных аллергией.— «Лаб. дело», 1977, № 2, с. 71.
- Шугова А. А.* О ферментных показателях крови при анафилактики у кроликов.— «Биол. журн.», 1938, № 5—6, с. 951.
- Экспериментальные исследования по ожоговому аутоантигену.*— «Пат. физиол.», 1959, № 6, с. 53. Авт.: Н. А. Федоров, С. В. Скуркович, В. Т. Фрейман, А. П. Музыченко.
- Экспериментальные некрозы миокарда.* М., Медгиз, 1963, 204 с. Авт.: А. Л. Мясников, Е. И. Чазов, И. К. Шхвацабая, Н. Н. Капшидзе.
- Эпштейн Ф. П., Горбунова А. С., Каракуломчан П. М.* Кожная проба при припсе.— В кн.: Вопросы медицинской вирусологии. М., 1954, т. 1, с. 298.
- Юдаев Н. А., Афилогелова С. А.* Изменение функции надпочечников кроликов под влиянием введения кортизона, АКТГ и салицилата натрия.— «Пробл. эндокринолог.», 1960, с. 19.
- Юдаев Н. А., Розен В. Б.* Связывание гидрокортизона транскуртином плазмы крови при инфекционном неспецифическом (ревматоидном) полиартрите.— «Пробл. эндокринолог.», 1965, № 3, с. 27.
- Юдаев Н. А., Филонова Е. А.* Влияние андростеропа на превращение гидрокортизона в тканях морских свинок.— «Пробл. эндокринолог.», 1965, № 2, с. 72.
- Юргев П. Н., Фролова М. К., Чучалин А. Г.* Клинико-биохимические параллели у больных с различными формами бронхиальной астмы.— В кн.: Бронхиальная астма. Труды Всесоюз. конф. Л., 27—31 января 1967 г. Под ред. А. Д. Адо и П. К. Булатова. М., 1969, с. 30.
- Янковская М. О.* Изменение компонентов кининовой системы плазмы крови при ин-

- фекционно-аллергическом миокардите.— В кн.: Вопросы иммунологии и аллергии в эксперименте и клинике. М., 1975, с. 40.
- Яценко Т. Ф. Течение активной и пассивной анафилаксии у А-гипервитаминозных и А-авитаминозных животных.— «Журн. микробиол.», 1950, № 5, с. 36.
- Aas K. Studies of hypersensitivity of fish.— "Int. Arch. Allergy", 1966, v. 30, p. 14.
- Aas K., Elsayed S. Allergens in fish.— In: Allergology. Proc. of the 8-e internationale congress of allergology. Amsterdam, 1974, p. 400—402.
- Abell R. Y., Schenck H. P. Microscopic observations on behavior of living blood vessels of rabbit during reaction of anaphylaxis.— "J. Immunol.", 1938, v. 34, p. 195.
- Ackroyd J. A. The cause of thrombocytopenia in sedormid purpura.— "Clin. Sci.", 1949, v. 8, p. 269.
- Ackroyd J. A. Sedormid purpura: an immunological study of drug hypersensitivity.— "Progr. Allergy", 1952, N 3, p. 531.
- Acute allergic reactions induced in subjects with hay fever asthma by the intravenous administration of allergens with observation on blood clot lysis.— "J. Allergy", 1956, v. 27, p. 369. Aut.: F. C. Lowell, W. Franklin, J. W. Schiller, E. M. Follensby.
- Adams S. S. Effect of shock on the coagulability of blood.— "J. Pharm.", 1953, v. 5, p. 580.
- Aladjem F., McLaren W., Campbell D. Skin-sensitizing activity of globulin fractions from rabbit immune serums.— "Science", 1957, v. 125, p. 692.
- Albert M. M., Walzer M. Schultz-Dale studies with intestinal strips of passively and actively sensitized rhesus monkeys.— "J. Immunol.", 1942, v. 44, p. 263.
- Alexander H., Campbell D. Local anaphylactic lesions of the brain in guinea-pigs.— "Am. J. Path.", 1937, v. 13, p. 229.
- Allansmith M., Buell D. The relationship of gamm-IA-globulin and reagin in cord sera.— "J. Allergy", 1964, v. 35, p. 338.
- Ambache N., Barsoum G. S. The release of histamine by isolated smooth muscle.— "J. Physiol.", 1939, v. 96, p. 139.
- Amin A. H. T., Crawford B. B., Gaddum J. H. Distribution of 5-hydroxytryptamine and substance P in central nervous system.— "J. Physiol.", 1954, v. 126, p. 596.
- Anderson P. Release of histamine from rat mast cells. An electron microscopic study. Stockholm, 1975.
- Andersson E. Adrenal cortical function in bronchial asthma and its diagnostic value.— "Acta Allerg.", 1953, v. 6, p. 107.
- A new in vitro test for detection of antibodies in the sera of patients allergic to lollium multiflorum (Italian rye grass).— "Ann. Allergy", 1964, v. 22, p. 136. Aut.: M. Millman, G. Wolter, S. Millman, R. Rosen.
- A new material lygranum for performance of the Frei test for lymphogranuloma venereum.— "Proc. Soc. exp. Biol. Med.", 1940, v. 45, p. 259. Aut.: Beveridge, F. Burnet, A. W. Grace e. a.
- Arbesman C. E., Girard J. P., Rose N. R. Demonstration of human reagin in the monkey. II. In vitro passive sensitization of monkey ileum with sera of untreated atopic patients.— "J. Allergy", 1964, v. 35, p. 535.
- Arbesman C. E., Neter E., Bertram L. F. The effect of ACTH and cortisone on certain immunologic mechanisms including reversed anaphylaxis.— "J. Allergy", 1951, v. 22, p. 340.
- Arbesman C. E., Reisman R. E., Wypych J. I. IgE antibodies and hyposensitization introductory remarks.— In: Allergology. Proc. of the VIII intern. Congr. of Allergology. Amsterdam, 1974, p. 33.
- Arnoldsson H., Helander E. Some aspects on the problem of eosinophilia; errors of method diurnal rhythm and eosinophilia in allergy.— "Acta Allerg.", 1958, v. 12, p. 96—112.
- Arnoldy W., Leschke E. Die sessilen Rezeptoren bei der Anaphylaxie und die Rolle des autonomen Nervensystems beim anaphylaktischen Symptomer-Komplex.— "Dtsch. med. Wschr.", 1934, Bd 48, S. 18.
- Aronson J. D. Tissue culture studies on the relation of the tuberculin reaction to anaphylaxis and the Arthus phenomenon.— "J. Immunol.", 1933, v. 25, p. 1.
- Arthus M. Injections repetees de serum de cheval chez le lapin.— "C. R. Soc. Biol.", 1903, v. 55, p. 817.
- Arthus M. De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris, 1924.
- Arthus M., Breton M. Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactise par et pour ce sérum.— "C. R. Soc. Biol.", 1903, v. 55, p. 1478.
- Arthus desensitization.— "J. Allergy", 1957, v. 28, p. 142.— Aut.: O. Swineford, C. Hoch-Ligeti, J. Karen, E. Fitch, S. Quelch.
- A skin test for mumps using cerebrospinal fluid from cases of mumps meningitis.—

- "Lancet", 1953, v. 2, p. 1126. Aut.: K. A. Choremis, C. Denelatou, G. Dentaki, D. Gouttas.
- A study of the toxic properties of tuberculo-proteins and polysaccharides.—"J. exp. Med.", 1931, v. 53, p. 51. Aut.: F. R. Sabin, F. R. Miller, C. A. Doan, B. K. Wiseman.
- Audia M., Noah J. Supravital staining of leucocytes from ragweed-sensitive individuals.—"J. Allergy", 1964, v. 32, p. 223.
- Augustin R. Chemical, biochemical and immunologic advances in allergy with special reference to pollens and their standartization.—"Quart. Rev. All. Appl. Immunol.", 1955, v. 9, p. 504.
- Augustin R. Grass pollen allergens. Antigen-antibody precipitation patterns in gel; their interpretation as a serological problem and in relation to skin reactivity.—"J. Immunol.", 1959, v. 2, p. 148.
- Augustin R. In vitro tests for reagins involving leucocytes estimation of reagins by double layer leucocyte agglutination.—V Congr., Int. Allergol. Madrid, 1964, p. 159.
- Augustin R., Hayward B. J. Grass pollen allergens. IV. The isolation of some of the principal allergens of *Phleum pratense* and *Dactylis glomerata* and their sensitivity spectra in patients.—"J. Immunol.", 1962, v. 5, p. 424.
- Augustin R., Sullivan S., Connolly R. Reagins as the anaphylactic antibodies of man.—"Acta Allergol.", 1966, v. 21, p. 430.
- Austen K. F. Chemical mediators of immediate hypersensitivity.—In: Allergology. Amsterdam, 1974, p. 306.
- Baage K. H. Allergic vasomotor rhinitis in bacers.—"Ugesk. f. laeger", 1935, v. 97, p. 897.
- Back N. A. On the nature of plasmin-induced hypotension.—"Pharmacologist", 1959, v. 1, p. 56.
- Back N. A., Ambrus I. L., Goldstein S., Harrison S. W. In vivo fibrinolytic activity and pharmacology of various plasmin (fibrinolysin) preparations.—"Circulat. Res.", 1956, v. 4, p. 340.
- Back N. A., Munson A. E., Guth P. Anaphylactic shock in dogs.—"J. Am. Med. Ass.", 1963, v. 183, p. 260.
- Barr S. E., Sherman W. B. Asthma due to parakeet and canary feathers.—"J. Allergy", 1961, v. 32, p. 17.
- Beerman H., Ingraham N. R. Intradermal tests in the diagnosis of certain infectious diseases.—"Am. J. Med. Sci.", 1950, v. 220, p. 435.
- Benacerraff B. The heterogeneity of antibodies in relation to immunological specificity and biological activity. Molecular and cellular basis of antibody formation. Prague, 1965, p. 223.
- Benditt E. P. Morphology, chemistry and function of mast cells.—"Ann. N. Y. Acad. Sci.", 1957, v. 73, p. 204—211.
- Benedict A. A. Antigenic studies on psittacosis-lymphogranuloma venereum group of viruses; characterization of complement-fixing antigens extracted with sodium lauryl sulfate.—"J. Immunol.", 1956, v. 76, p. 293.
- Bennich H., Gunnar S., Johansson S. G. Structure and function of human immunoglobulin E.—"Adv. Immunol.", 1971, v. 13, p. 51.
- Benson R. L. Diagnosis of hypersensitiveness to the bee and to the mosquito with report on successful specific treatment.—"Arch. int. med.", 1939, v. 64, p. 1306.
- Beraldo W. F. Formation of bradikinin in anaphylactic and peptone shock.—"Am. J. Physiol.", 1950, v. 163, p. 283.
- Berdel W., Wiedemann G. Die Tuberkulinresistenz der Granulo-cyten als Aktivitätsindex der Tuberkulose.—"Beitr. Klin. Tuberk.", 1952, Bd 107, S. 529.
- Berge T. O., Hargett M. V. Anaphylaxis in guinea pigs following sensitization with chickenembryo yellow fever vaccina and normal chick embryos.—"Publ. Hlth. rep.", 1942, v. 57, p. 652.
- Berkowitz B., Scherago M., Reitman M. Standartization of dust extracts. II. In vitro leucocytolysis in the assay of the allergenicity of dust extracts.—"Ann. Allergy", 1950, v. 8, p. 453.
- Berliner D. L., Nabors Ch. J. Effects of corticosteroids on fibroblast function.—"J. Reticuloendothelial.", 1967, v. 4, p. 284.
- Bernardini R. Fenomeno d'Arthus nello stomaco ed i rapporti con l'ulcera gastrica.—"Pathologica", 1932, v. 24, p. 680.
- Berrens L. Studies with purified house dust allergen and observation on the nature of its polypeptide constituent.—"Clin. chim. Acta", 1963, v. 8, p. 457.
- Berrens L. The chemistry of atopic allergens. Basel—New York, 1971.
- Berrens L., Young E. Purification and properties of house dust allergen.—"Int. Arch. Allergy", 1964, v. 19, p. 344.
- Beserga R., Bergamini F. Quantitative studies on anaphylaxis, deallergization and desensitization.—"J. Immunol.", 1953, v. 71, p. 397.

- Besredka A.* Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval.—"Ann. Inst. Pasteur", 1908, v. 22, p. 496.
- Besredka A.* Anaphylaxie et antianaphylaxie chez le lapin.—"C. R. Soc. Biol.", 1936, v. 121, p. 512.
- Besredka A., Nectoux R.* Anaphylaxie et antianaphylaxie chez le lapin.—"C. R. Soc. Biol.", 1938, v. 127, p. 953.
- Besredka A., Stein E.* De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval.—"Ann. Inst. Pasteur.", 1907, v. 21, p. 117.
- Besredka A., Steinhardt E.* Du mécanisme de l'anti-anaphylaxie.—"Ann. Inst. Pasteur.", 1907, v. 21, p. 384.
- Bessau G., Detering C.* Über spezifische Zellumstimmung.—"Zbl. Bakt.", 1928, Bd 106, S. 11.
- Best C., McHenry E.* Histamine.—"Physiol. Rev.", 1934, v. 11, p. 371.
- Bhattacharya B. K., Delaunois A. L.* An improved method for the perfusion of isolated lung of guinea-pig.—"Arch. int. Pharmacodyn.", 1955, v. 101, p. 495.
- Bhattacharya B. K., Leivis G. P.* The effect of reserpine and compound 48/80 on the release the amines from the mast cells of rats.—"Brit. J. Pharm.", 1956, v. 11, p. 411.
- Biedl A., Kraus R.* Experimentelle Studien über Anaphylaxie.—"Klin. Wschr.", 1909, v. 22, p. 363.
- Bier O.* Electrophoresis. New York, 1959.
- Bier O., Siqueira M.* Passive reversed cutaneous anaphylaxis to protein antigens.—"Int. Arch. Allergy", 1955, v. 6, p. 391.
- Binding of ³H-cortisol to macromolecular components of rat liver cells and its relation to the mechanism of action corticosteroids.*—In: Advances in the Biosciences 7, Schering Workshop on steroid hormone-receptors. Viewag, Pergamon, 1971, p. 349. Aut.: M. Beato, W. Schmid, W. Braendle, D. Biesewig, C. E. Sekeris.
- Black A. P.* A new diagnostic method in allergic disease.—"Pediatrics", 1956, v. 17, p. 716.
- Blackley C. H.* Experimental researches of the causes and nature of catarrhus aestivus. London, 1873.
- Bloom B. R.* In vitro approaches to the mechanism of cell-mediated immune reactions.—"Adv. Immunol.", 1971, v. 13, p. 102.
- Bloom B. R.* Current methodological problems in "T-ology".—In: Allergology. Proc. of VIII intern. Congr. of Allergology. Amsterdam, 1974, p. 204.
- Boissonas R. A.* On the chemical characterization of substance P.—"Ann. N. Y. Acad. Sci.", 1963, v. 104 (1), p. 376.
- Boquet A., Negre L.* Sur la sensibilité à la tuberculine des lapins soumis à l'injection de bacilles tuberculeux.—"C. R. Soc. Biol.", 1923, v. 83, p. 1083.
- Bordet J.* Le mécanisme de l'anaphylaxie.—"C. R. Soc. Biol.", 1913, v. 74, p. 225.
- Boreus L. O., Chakravarty N.* Tissue mast cells, histamine and SPR in anaphylactic reaction of guinea pig.—"Acta Physiol. Scand.", 1960, v. 48, p. 315.
- Bostrom G.* Die anaphylaktische Stoffwechselreaktion des isolierten Gewebes.—"Klin. Wschr.", 1934, Bd 13, S. 399.
- Boutin C.* L'allergie respiratoire fongique. Marseille, 1966.
- Boyden S. V.* The adsorption of proteins in erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera.—"J. Exp. Med.", 1951, v. 93, p. 107.
- Boyden S. V.* The immunological response to antigens of the tubercle bacillus. Some experimental aspects.—"Progr. Allergy", 1958, v. 149, p. 12.
- Boyden S. V.* Natural antibodies and the immune response.—"Adv. Immunol.", 1966, v. 5, p. 1.
- Brady A. J., Tan S. T.* The ionic dependence of cardiac excitability and contractility.—"J. Gen. Physiol.", 1966, v. 49, p. 781.
- Bray G.* Recent advances in allergy. London, 1937.
- Brocklehurst R. J.* Studies on the physiology of plain muscle. The effect of alternation of initial length on the tension produced on contraction.—"J. Physiol.", 1926, v. 61, p. 275—281.
- Brocklehurst W. E.* Pharmacologically active substances found in lung of man and guinea pig following anaphylactic shock.—"Int. Arch. Allergy", 1955, v. 7, p. 60.
- Brocklehurst W. E.* A slow reacting substance in anaphylaxis "SRS-A".—In: Ciba foundation. Symposium on histamine, 1956, p. 175.
- Brocklehurst W. E.* The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock.—"J. Physiol.", 1960, v. 151, p. 416.
- Brocklehurst W. E.* Slow reacting substance and related compounds.—"J. Allergy", 1962, v. 6, p. 539.

- Brocklehurst W. E., Lahiri S. C.* The production of bradikinin in anaphylaxis.—“J. Physiol.”, 1962, v. 160, p. 15.
- Brocklehurst W. E., Humphrey J. H., Perry W. R.* The role of histamine in cutaneous antigen-antibody reactions in the rat.—“J. Physiol.”, 1955, v. 129, p. 205.
- Bronfenbrenner J.* The mechanism of Abderhalden reaction. I. Studies on immunity.—“J. exp. Med.”, 1915, v. 24, p. 221.
- Bron-Kahn R. N., Mirsky J. A.* Liver and acute anaphylactic shock.—“J. Immunol.”, 1937, v. 32, p. 409.
- Brown E. A.* Problems of drug allergy.—“J. Amer. Med.”, 1955, v. 10, p. 844.
- Brown E. A.* The treatment of allergy to ragweed pollen by means of a single annual injection of emulsified pollen extract.—“Ann. Allergy”, 1959, v. 17, p. 158.
- Bukantz S. C., Berns A. W.* Studies with sputum. II. Antigenicity of asthmatic sputum: gemagglutinating and precipitating activity of rabbit anti-sputum serums. Докл. от S. C. Bukantz. Allergology (Proc. of the IV int. congr. of allergology). Oxford, London, New York, Paris, 1962, p. 402.
- Bukantz S. C., Berns A. W.* Studies with sputum I. Initial observations on the chemical nature and blood group substance content of asthmatic sputum.—“J. Allergy”, 1958, v. 29, p. 29.
- Bungeler W.* Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtkörpers bei der Anaphylaxie.—“Z. Ges. exp. Med.”, 1931, Bd 75, S. 223, 287.
- Burdick R. H.* The influence of whole body X-irradiation of epidermal hypersensitivity correlation with lymphocyte response.—“Acta Derm. Venerol.”, 1957, v. 37, p. 110.
- Burdon K. L.* Enzyme activation in allergic reaction.—“Ann. Allergy”, 1958, v. 16, p. 168.
- Burdon K. L., Mac Dovert I. P.* Fibrinolysis and anaphylaxis. I. Activation of blood fibrinolysin during acute anaphylactic shock in guinea pig.—“J. Allergy”, 1961, v. 32, p. 55.
- Burnet F. M.* Unsuspected relationship between viruses of vaccinia and infections ectromelia of mice.—“Nature”, 1945, v. 155, p. 543.
- Burnet F. M.* Zur Verständnis der Viruskrankheiten.—“Münch. med. Wschr.”, 1955, Bd 97, S. 995.
- Burnet F. M.* The pathogenesis of virus disease in principles of animal virology. New York, 1955, p. 203.
- Burnet F. M.* Auto-immune disease. II. Pathology of the immune response.—“Brit. med. J.”, 1959, N 5154, p. 720.
- Burnet F. M.* Auto-immune disease-experimental and clinical.—“Proceedings of the royal society of medicine”, 1962, v. 55, p. 619—626.
- Burnet F. M., Fenner F.* The production of antibodies. London, 1949.
- Burnslock G., Holman M. E., Prosser C. L.* Electrophysiology of smooth muscle.—“Physiol. Rev.”, 1963, v. 43, p. 482—527.
- Cabasso V. J., Hoagland R. J.* Mumps skin test mumps epidemic.—“J. Am. Med. Ass.”, 1953, v. 152, p. 1527.
- Calvery H. O.* Some chemical investigation of embryonic metabolism; studies in some amino acids of yolk. white embryo and shell membranes during development of hen's egg.—“J. Biol. Chem.”, 1932, v. 95, p. 297.
- Campbell D.* Active immunization of albino rats with protein fractions from *Taenia taeniaeformis* and its larval form *Cysticercus fasciolaris*.—“Am. J. Hyg.”, 1936, v. 23, p. 104.
- Cannon P. R., Walsh T. E., Marshall C. E.* Acute local anaphylactic inflammation of lungs.—“Am. J. Path.”, 1941, v. 17, p. 777.
- Capocaccia M.* Contributo allo studio dell'azione biologica dei raggi X reperti sperimentali di leucocitosi basifila.—“Pathologica”, 1929, v. 21, p. 385—388.
- Cappelato M.* Sur modo di reagire della cavia alla anafilassi in seguito alla applicazione dell'antigene direttamente sulla corteccia cerebrale.—“Pathologica”, 1938, v. 30, p. 15.
- Casey W. J., McCali C. E.* Suppression of the cellular interaction of delayed hypersensitivity by corticosteroid.—“Immunology”, 1971, v. 24, p. 225.
- Caulfield A., Brown M. E., Walters E. T.* Experiments to determine whether the allergically active substance in ragweed pollen extract is a single entity or multiple.—“J. Allergy”, 1935—1936, v. 7, p. 1.
- Cerottini J. C., Brunner K. T.* Cell-mediated cytotoxicity allograft rejection and tumor immunity.—“Adv. in Immunol.”, 1974, v. 18, p. 67.
- Chakravarty N.* Observation on histamine release and formation of a lipid-soluble smooth muscle stimulating principle (SRS) by antigen-antibody reactions and compound 48/80. Thesis Karolinska Inst. Stockholm, 1959.
- Chakravarty N.* The mechanism of histamine release in anaphylactic reaction in guinea pig and rat.—“Acta physiol. scand.”, 1960, v. 48, p. 146.

- Chang H. T., Ch'iu F. H., Liu C. C.* Diagnostic skin test for epidemic encephalitis due to Japanese B virus.—“Chinese med. J.”, 1954, v. 72, p. 25.
- Chase M. W.* Cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin.—“Proc. Soc. exp. Biol. Med.”, 1945, v. 59, p. 134.
- Chase M. W.* Bacterial and mycotic infections of man. Philadelphia, 1948.
- Chase M. W.* Immunological reactions mediated through cells.—In: Nature and significance of the antibody response. New York, 1953, p. 156.
- Chigira S.* Experimentelle Untersuchung über die Anaphylaxie. Acethyl-cholinschock und dessen Beziehung zu dem anaphylaktischen Schock.—“Jap. exp. Med.”, 1941, v. 19, p. 23.
- Christensen J.* The Arthus phenomenon in thyroidectomized rabbits.—“Acta endocrinol.”, 1959, v. 31, p. 299.
- Coca A. F., Cooke R. A.* Classification of phenomena of hypersensitiveness.—“J. Immunol.”, 1923, v. 8, p. 163.
- Coca A. F., Grove E.* Studies in hypersensitiveness. XII. A study of atopic reagins.—“J. Immunol.”, 1925, v. 10, p. 445.
- Cochrane C. G., Keffler D.* Immune complex disease in experimental animals and man.—“Adv. Immunol.”, 1973, v. 16, p. 185.
- Code C.* Histamine in blood.—“Phys. rev.”, 1952, v. 32, p. 47.
- Cohen S., Milstein C.* Structure and biological properties of immunoglobulins.—“Adv. Immunol.”, 1967, v. 7, p. 15.
- Cohen S., Porter R. B.* Structure and biological activity of immunoglobulins.—“Adv. Immunol.”, 1964, v. 4, p. 287.
- Cohen S. G., Sapp T. M.* Serotonin and histamine-affecting agents and experimental vascular sensitization.—“J. Allergy”, 1960, v. 31, p. 248.
- Cohn Z. A.* The structure and function of monocytes and macrophages.—“Adv. Immunol.”, 1968, v. 9, p. 164.
- Collier L. H.* Experiments with trachoma vaccines. Experimental system using inclusion blennorrhoea virus.—“Lancet”, 1961, v. 1, p. 795.
- Collins-Williams C.* Cow's milk allergy in infants and children.—“Int. Arch. Allergy”, 1962, v. 20, p. 1.
- Connell J. T.* Morphologic changes in eosinophils in allergic disease.—“J. Allergy”, 1966, v. 37, p. 100.
- Cooke R. A.* Delayed type of allergic reaction.—“Ann. intern. Med.”, 1930, v. 3, p. 658.
- Cooke R. A.* Allergy in theory and practice. Philadelphia—London, 1947.
- Cooke R. A., Sherman W.* Serologic changes in hay fever cases treated over a period of years.—“J. Allergy”, 1940, v. 11, p. 225.
- Corper H. J., Cohn M. L., Damerow A. P.* Relations between specific immunity, allergy and anaphylaxis in tuberculosis.—“Am. J. Clin. Path.”, 1940, v. 10, p. 361.
- Crowle A. J.* Tuberculin skin reactions in mice hypersensitized with living avirulent tubercle bacilli.—“Am. Rev. Resp. Dis.”, 1960, v. 81, p. 893.
- Crowle A. J.* Factors which affect induction of delayed hypersensitivity to protein antigens in mice.—“J. Allergy”, 1962, v. 33, p. 458.
- Cruchaud S., Frei P.* Demonstration of specific antibodies on circulating lymphocytes by a new technique.—“Int. Arch. Allergy”, 1967, v. 31, p. 455.
- Culbertson J. T.* Immunity against animal parasites. Columbia University Press, New York, 1941.
- Culbertson J. T.* Treatment of filariasis with neostibosan and some other compounds.—“Ann. N. Y. Acad. Sci.”, 1948, v. 50, p. 73.
- Culson E., Stevens H.* Quantitative studies in anaphylaxis; influence of age and body weight of guinea pigs on sensitizing and shocking dose.—“J. Immunol.”, 1949, v. 61, p. 1.
- Dale H. H.* The effect of varying tonicity on the anaphylactic and other reactions of plain muscle.—“J. Pharm. exp. Ther.”, 1913, v. 4, p. 517.
- Dale H. H.* Some chemical factors in the control of the circulation.—“Lancet”, 1929, v. 1, p. 1285.
- Dale H. H.* Histamine and its antagonists.—“J. Lar. a. Otol.”, 1954, v. 68, p. 28.
- Dale H. H.* Biochemical aspects of hypersensitivity.—“Proc. III. Int. Congr. Allergol.”, Paris, 1958, p. 337.
- Dale H. H., Laidlaw P. P.* The physiological action of iminazolylethylamine.—“J. Physiol.”, 1910—1911, v. 41, p. 318.
- Danielopolu D.* Recherches sur le mecanisme de l'anaphylaxie et des maladies specifiques (maladie du serum, maladies infectieuses).—“Acta med. scand.”, 1944, v. 118, p. 1.
- Dausset J.* Immuno-hematologie biologique et clinique. Paris, 1956.
- (*Dausset J.*) Доссе Ж. Иммуногематология. Пер. с франц. М., Медгиз, 1959.

- Davidoff L. M., Seegal B., Seegal D. Local anaphylactic inflammation in the rabbit brain.—"J. exp. Med.", 1932, v. 55, p. 163.
- Davies G. E. Allergic reactions as hazards in the use of new drugs.—In: The evaluation of drug toxicity. London, 1958.
- Debelic M. Die Bedeutung der Hausstauballergie. Symp. Allergol. Int. Zagrabie. Spalati—Phari, 1964, p. 240.
- Des Prez R., Bryant R. Effects of bacterial endotoxin in rabbit platelets. IV. The divalent ion requirement of endotoxin-induced platelet injury.—"J. exp. Med.", 1966, v. 124, p. 971.
- Detection of human reagins by Schultz-Dale technique using human appendix.—"Int. Arch. Allergy", 1966, v. 29, p. 393. Aut.: E. Chopra, B. Kovacs, B. Rose, L. Goodfriend.
- De Weck A. L. Was ist ein Antigen.—"Dtsch. med. Wschr.", 1967, Bd 92, S. 122.
- De Weck A. L. Hypersensitivity to drugs: basic problems.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 417—425.
- Dews P. B., Code C. F. Anaphylactic reactions and concentrations of antibody in rats and rabbits: effect of adrenalectomy and of administration of cortisone.—"J. Immunol.", 1953, v. 70, p. 199.
- Dienes L., Schoenheit E. W. The reproduction of tuberculin hypersensitiveness in guinea pigs with various protein substances.—"Am. Rev. Tuberc.", 1929, v. 20, p. 92.
- Dixon F. The metabolism of antigen and antibody.—"J. Allergy", 1954, v. 25, p. 487.
- Dixon F. Pathogenesis of immune complex diseases.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 240.
- Dixon F., Maurer P. H. Immunologic unresponsiveness induced by protein antigens.—"J. exp. Med.", 1955, v. 101, p. 245.
- Doerr R. Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Anaphylaxie. Zeitschr. für Immunitätsforschung. Referate, 1910, S. 49.
- Doerr R. Die Anaphylaxieforschung. Ergebnisse der Hygiene, 1922, S. 5.
- Doerr R. Allergische Phänomene.—In: Handbuch. norm. path. Physiol., 1929, Bd 19, S. 650.
- Doerr R. Allergie und Anaphylaxie, 1929.
- Doerr R. Anaphylaxie. I, II. Wien, 1950—1951.
- Dorrington R. J., Tanford Ch. Molecular size and conformation of immunoglobulins.—"Adv. Immunol.", 1970, v. 12, p. 333.
- Dougherty T. E. Role of steroids in regulation of inflammation.—In: Inflammation and diseases of connective tissue. Philadelphia—London, W. B. Saunders Company, 1961, p. 449.
- Downey H. Handbook of Haematology. New York, 1938.
- Dragstedt C. A. Anaphylaxis.—"Physiol. Rev.", 1944, v. 21, p. 563.
- Dragstedt C. A., Gebauer-Fuelnegg E. Studies in anaphylaxis. I. The appearance of a physiologically active substance during anaphylactic shock.—"Am. J. Physiol.", 1932, v. 102, p. 512.
- D'Souza M. F., Pepys J. et al. Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus in house allergy. A controlled study of clinical and immunological effects.—"Clin. Allergy", 1973, v. 3, p. 177.
- Dumonde D. C., Wolstencroft B. A. Lymphokines, nonantibody generated by lymphocyte activation.—"Nature", 1969, v. 224, p. 38.
- Dvoretzky M. Role of histamine or other released substances in anaphylaxis in isolated guinea pig ileum.—"Am. J. Physiol.", 1959, v. 197, p. 31—33.
- Edwards H. E. Oral desensitization in food allergy.—"J. Canad. Med. Ass.", 1940, v. 43, p. 234.
- Effect of large doses of adrenocorticosteroids on the course of EAE and multiple sclerosis.—In: Multiple sclerosis. Ed. F. Wolfgram, G. W. Elison et al. Academic Press, N. Y.—London, 1972, p. 511. Aut.: R. E. Kibler, D. W. Paty, R. K. Re, A. M. McPhedran, H. R. Karp.
- The effect of thyroid hormone and temperature on the kinetics of contractions and relaxation of ventricular heart muscle.—"Johns Hopk. Hosp. Bull.", 1958, v. 103, p. 157. Aut.: W. R. Brewster, J. P. Isaacs, P. R. Osgood, A. M. Hylander, R. Y. Chock.
- Eisen H. N., Belman S., Garsten M. E. The reaction of 2-4-dinitrobenzenesulfonic acid with free amino groups of proteins.—"J. Am. Chem. Soc.", 1953, v. 75, p. 4583.
- Enhancement of experimental allergic encephalomyelitis by adrenalectomy.—"Proc. Soc. exp. Biol.", 1962, v. 3, p. 383. Aut.: S. Levine, E. Wenk, R. Strebel, B. J. Harman.
- Enders J. F., Cohen S., Kane L. W. Immunity in mumps; development of complementfixing antibody and dermal hypersensitivity on human beings following and dermal hypersensitivity on human beings following mumps.—"J. exp. Med.", 1945, v. 81, p. 119.

- Eppinger H., Hees V.* Vagotonia, a clinical study in vegetative neurology.—In: The nervus and mental disease. New York, 1915, p. 93.
- Erdtmann G.* Current trends in palynological research work.—"Grana Palynologica (N. S.)", 1956, v. 1, p. 127.
- Erdtmann G.* Pollenallergie. Allergie-Problemen in Kindersalter. Leipzig, 1961, p. 92.
- Erspamer V.* Biological activity of some enteraminrelated substances.—"Nature", 1952, v. 170, p. 281.
- Euler U. S.* Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer geschlechtsdrüsen.—"Arch. exp. Path. Pharm.", 1934, Bd 175, S. 78—84.
- Euler H., Heller L.* Katalaseaktivität in Leberfraktionen normaler und sarkomtragender Ratten.—"Krebsforsch.", 1949, v. 56, p. 393.
- Fache J., Parrot D. M.* Effect of corticosteroids and adult thymectomy on induction and recall of contact sensitivity in mice.—"Clin. exp. Immunol.", 1972, v. 10, p. 661—672.
- Fagerberg E.* Studies on bronchial asthma. IV. A comparative examination between patients with endogenous and exogenous bronchial asthma respectively with regard to the part played by infection for the first onset of the complaint.—"Acta Allergol.", 1958, v. 12, p. 17.
- Fagraeus A.* Antibody production in relation to the development of plasma cells. Stockholm, 1948.
- Favour C. B.* Cell injury in allergic inflammation.—"Int. Arch. Allergy", 1957, v. 10, p. 193.
- Feinberg S. M.* Hay fever treatment.—In: Allergy in practice. Chicago, 1946, p. 597.
- Feinberg S. M., Sternberg L.* Action of histamine liberator compound 48/80 in the guinea pig.—"J. Allergy", 1955, v. 26, p. 170.
- Feldberg W.* Present view in the mode of action of acetylcholine in the central nervous system.—"Physiol. Rev.", 1945, v. 25, p. 596.
- Feldberg W.* Allergische Reaktionsmechanismen.—"Arch. klin. exp. Derm.", 1961, Bd 243, S. 243.
- Feldberg W., Kellaway C. H.* Liberation of histamine and formation of lysolecithin—like substances by cobra venom.—"J. Physiol.", 1938, v. 94, p. 187—226.
- Feldberg W., Talesnik J.* Reduction of tissues histamine by compound 48/80.—"J. Physiol.", 1953, v. 120, p. 550.
- Felton L. D., Ottinger B.* Pneumococcus polysaccharide as a paralyzing agent on the mechanism of immunity in white mice.—"J. Bacteriol.", 1942, v. 43, p. 94.
- Feyrter F.* Über das Wesen des Zoster.—"Virch. Arch. Path. Anat.", 1954, v. 325, p. 70.
- Filipp G.* Experimentelle Untersuchungen zur Rolle des vegetoendocriniums im allergischen Geschehen.—"Ann. Univers. Saraviensis, Medicine—Medic", 1958, v. 6, p. 260.
- Filipp G., Mess B.* Die Rolle des Nervensystems in allergischen anaphylaktischen Vergängungen.—"Acta allergol.", 1966, v. 24, p. 224.
- Fink M. A.* Anaphylaxis in the mouse: possible relation of the Schultz-Dale reaction to serotonin release.—"Proc. Soc. exp. Biol.", 1959, v. 92, p. 673.
- Fischer E., Kaiserling H.* Die experimentelle lymphogene allergischhyperergische Appendicitis.—"Virch. Arch.", 1936, v. 297, p. 146.
- Forssman J.* The production of high titer specific sheep hemolysin without the use of sheep's blood.—"Biochem. Z.", 1911, v. 37, p. 78.
- Fowler L. W., Francks C. L.* The accumulation of eosinophils as an allergic response to allergen applied to the denuded skin surface.—"J. Allergy", 1966, v. 37, p. 19.
- Frei W.* Eine neue Hautreaktion bei "Lymphogranuloma inguinale".—"Klin. Wschr.", 1925, v. 45, p. 2148.
- Freund J., Stone S.* Arthus reaction in the mouse and the rat after intralabial injection of antigens.—"J. Immunol.", 1956, v. 76, p. 138.
- Friedberger E.* Kritik der Theorien der Anaphylaxia. Z. Immun. Forsch., 1909, v. 2, p. 208.
- Friedberger E.* Weitere Untersuchungen über Eiweissanaphylaxie. Das Anaphylaxiegift, Anaphylaxietoxin.—"Z. Immun.-Forsch.", 1910, Bd 4, S. 636.
- Friedberger E., Mita S.* Die Anaphylaxie des Frosches und die Einwirkung des Anaphylaxietoxin auf das isolierte Froschherz.—"Z. Immun.-Forsch.", 1914, v. 10(3), p. 362, 453.
- Friedberger E., Seideberg S.* Das Latenzstadium bei der passiven Anaphylaxie durch artgleiches Immuneserum.—"J. Immun.-Forsch.", 1927, v. 53, p. 29.
- Further studies on the role of proteases in the allergic reaction.*—"J. exp. Med.", 1961, v. 113, p. 359. Aut.: G. Ungar, J. B. Jamura, J. Isola, S. Kobrin.
- Gaddum I. H.* Polypeptides which stimulate plain muscle. Edinburgh—London, 1955.
- Gammon G. A., Dilworth M. J.* Effect of corticotrophin on paralysis of experimental allergic encephalomyelitis.—"Arch. Neurol. a. Psychiat.", 1953, v. 69, p. 649.

- Ganter, Schretzenmayer A.* Über die Vorgänge in Kreislauf beim Schock.—“Klin. Wschr.”, 1931, Bd 10, S. 484.
- Gay F.* Agents of disease and host resistance. London, 1935.
- Geiger W. B., Alpers H. S.* Mechanism of the Schults—Dale reaction.—“J. Allergy”, 1959, v. 30, p. 316.
- Gelechler T.* Mechanisms of hormone induction of enzymes.—“Metabolism”, 1973, v. 22, p. 85.
- Gell P. G., Benacerraf B.* Delayed hypersensitivity to simple protein antigens.—“Adv. Immunol.”, 1961, v. 1, p. 319.
- Gell P. G., Coombs R. R.* Clinical aspects of immunology. Oxford, Edinburgh, 1962, 1963, 1968.
- Gell P. G., Hinde I. T.* Observations on the histology of the Arthus reactions and its relation to other known types of skin hypersensitivity.—“Int. Arch. Allergy”, 1954, v. 5, p. 23.
- Gell P. G., Kelus A.* Anti-antibodies.—In: Advances in immunology. New York, 1966, p. 461.
- Gerlach W.* Über allergische Phänomene; allergische Krankheiten und ihre Einordnung in den Begriff der Pathergie (Rössle).—“Ther. d. Gegenw.”, 1934, v. 75, p. 385.
- Germuth F. G., Oyama J., Ottinger B.* The mechanism of action of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) and of the ACTH in experimental hypersensitivity in rabbits.—“J. exp. Med.”, 1951, v. 94, p. 139.
- Gesaris-Demel.* Ricerche sull'anafilassi sul comportamento del cuore isolatodi animali sensibilizzati.—“Riv. acad. med. Torino”, 1910, v. 73, p. 69.
- Gestal J., Oehling A.* El sistema nervioso en la regulation de la respuesta immune.—“Allergol. et. Immunopath.”, 1975, v. 7, pp. 169—188; 224—240; 307—320.
- Girard J. P.* Allergic reactions to antibiotics.—“Helv. med. Acta”, 1972, v. 36, p. 3.
- Glucocorticoid binding macromolecules in normal tissue and tumors.*—“J. Biol. Chem.”, 1972, v. 247, p. 70. Aut.: A. F. Kirkpatrick, N. Kaiser, R. J. Milholland, E. Rosen.
- Glucocorticoid receptor in lymphoma cells in culture: Relationship to glucocorticoid killing activity.*—“Science”, 1971, v. 171, p. 189. Aut.: J. D. Baxter, A. W. Harris, G. M. Tomkins, M. Cohn.
- Glynn L. T., Holborow E. J.* Autoimmunity and disease. Oxford, 1965.
- Glynn L. E., Holborow E. J.* Mechanisms of autoaggression in: Inflammation, immunity and hypersensitivity. Ed. Movat, 1972.
- Godlowski Z.* Enzymatic concept of anaphylaxis and allergy. Edinburgh, 1953.
- Gordon J., Rose B., Schon A. H.* Detection of “non-precipitating” antibodies in sera of individuals to ragweed pollen by an in vitro method.—“J. exp. Med.”, 1953, v. 108, p. 37.
- Gorer P. A., Boyse E. A.* Pathological changes in F₁ hybrid mice following transplantation of spleen cells from donors of the parented strains.—“Immunology” (London), 1959, v. 2, p. 182.
- Goswami P. K.* Eosinophils and immune reactions.—“Indian J. Med. Sci.”, 1965, v. 19, p. 909.
- (Grabar P.) Грабар П.* Основы иммунологии.—В кн.: Иммунопатология в клинике и эксперименте и проблема аутоаггител. Под ред. П. Мишера, К. Форлендера. Пер. с нем. М., 1963, с. 40.
- (Grabar P., Burtin P.) Грабар П., Буртин П.* Иммуноэлектрофоретический анализ. Пер. с франц. М., Изд-во иностран. лит., 1963.
- Graham H. T., Lowry O. H.* Distribution of histamine among leucocytes and platelets.—“Blood”, 1955, v. 40, p. 467.
- Gratia A., Linz R.* L'allergie hémorragique; relations entre le phénomène de Schwartzman et le phénomène d'Arthus.—“Ann. Ints. Pasteur”, 1933, v. 50, p. 89.
- Gross R.* Fractionation and chemical investigation of house dust allergens.—“Int. Arch. Allergy”, 1963, v. 23, p. 321.
- Guibert L.* Structures antigéniques et allergènes en pratique allergologique.—“Maroc. méd.”, 1969, v. 49, p. 176—180.
- Habel K.* Evaluation of mouse test for standartization of immunizing power of anti-rabies vaccines.—“Publ. Health. Rep.”, 1940, v. 55, p. 1473; 1619; 1945, v. 60, p. 8.
- Hahn F.* Lue Anaphyloxinfrage.—“Naturwiss”, 1954, Bd 41, S. 445.
- Hahn F., Schmiltzer W., Giert H.* Studies on anaphylactic and anaphylactoid histamine liberation in the guinea-pig lung.—“Int. Arch. Allergy”, 1961, v. 18, p. 62.
- Halpern B. N.* Histamine and process of histamine liberation.—“N. Y. State J. Med.”, 1958, v. 1, p. 2554.
- Halpern B. N.* The immunological character of humoral antibodies in drug allergy in sensitivity reactions to drugs. Symposium Blackwell Scientific Publ. Oxford, 1958.
- Halpern B.* Aspects biologiques de la Tolerance immunitaire. V. Congresso internacional de Alergologia. S. 44. Madrid, 1964.

- Halpern B. (Альперн Б.)* Аллергия. Пер. с франц. М., «Медицина», 1973.
- Halpern B., Goldstein J., Robert L.* Nouvelles données sur la pathogenie immunologique du rhumatisme articulaire aigu.—“Pr. med.”, 1967, v. 75, p. 209—214.
- Hanan R., Oyama J.* Inhibition of antibody formation in nature rabbits by contact with antigen at early age.—“J. Immunol.”, 1954, v. 73, p. 49.
- Hansen K.* Allergie. Stuttgart, 1957.
- Harris S., Harris J. N.* Effect of cortisone on some reactions of hypersensitivity in laboratory animals.—“Proc. Soc. Exp. Biol.”, 1950, v. 74, p. 186.
- Heidelberger M., Kendall F.* Quantitative studies on antibody purification formed by pneumococcus specific polysaccharides and homologous antibodies.—“J. exp. Med.”, 1936, v. 64, p. 161.
- Heidenhain R.* Versuche und Fragen zur Lehre von Lymphbildung.—“Pflüger's Arch.”, 1891, Bd 49, S. 209.
- Heilman D. H., Bast R. C.* In vitro assay of endotoxin by the inhibition of macrophage migration.—“J. Bact.”, 1967, v. 93, p. 15.
- Henderson L. L., Gleich G. J.* Reaginic antibodies and “hyposensitization” in atopic disease.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 54—60.
- Herberts G. A.* A study of the mechanism of allergy.—“Upsala Zäkarefören Föhr.”, 1949, v. 54, p. 387.
- Heyl F. W.* Analysis of ragweed pollen.—“J. am. Chem. Soc.”, 1917, v. 39, p. 1470.
- Heymans C., Dalsace G.* Les reactions anaphylactiques de la tête “isolée” du chien.—“C. R. Soc. Biol.”, 1917, v. 97, p. 741.
- Hill C., Dempsey H.* Steroid excretion parretins in rheumatoid arthritis.—In: Inflammation and diseases of connective tissue, 1964, p. 529.
- Hoegberg B., Uvnas B.* The mechanism of the disruption of mast cells produced by compound 48/80.—“Acta physiol. scand.”, 1957, v. 41, p. 345; 1960, v. 48, p. 133.
- Hoigne R., Grossman W., Stroch H.* Neue serologische Methode zum Nachweis von Sensibilisierungen auf Allergen Methodik und erste klinische Erfahrung.—“Schweiz. med. Wschr.”, 1955, Bd 85, S. 578.
- Hopper J. E., Nisonoff A.* Individual antigenic specificity of immunoglobulins.—“Adv. Immunol.”, 1971, v. 13, p. 58.
- Hubscher T.* A possible immunopharmacological role of human eosinophiles.—In: Mechanisms in Allergy. Marcel Dekker. New York, 1973.
- Humphrey J. H., Dourmashkin R. R.* The lesions in cell membranes caused by complement.—“Adv. Immunol.”, 1969, v. 11, p. 75.
- Humphrey J. H., Jaques R.* The release of histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) from platelets by antigen-antibody reactions (in vitro).—“J. Physiol.”, 1954, v. 124, p. 305; 1955, v. 128, p. 9.
- Immunologically stimulated human peripheral blood lymphocytes in vitro.*—“Int. Arch. Allergy”, 1966, v. 30, p. 177. Aut.: D. Chalmers, A. Coulson, C. Evans, C. Yeland.
- Inderbitzin T.* The effect of acute and delayed cutaneous allergic reactions on the amount of histamine in the skin.—“Int. Arch. Allergy”, 1955, v. 7, p. 40; 1956, v. 9, p. 146; 1961, v. 18, p. 65.
- Inderbitzin T., Craps L.* Anaphylaxie cutané et protéolyse.—“Dermatologica”, 1957, v. 114, p. 218.
- Inhibition of anaphylaxis in the guinea pig by local Streptococcal infection. The influence of adrenalectomy.*—“J. Allergy”, 1959, v. 30, p. 257. Aut.: L. N. Meleyco, J. I. Pruzansky, S. M. Feinberg, S. Z. Rautor.
- Investigations of the function of the suprarenal cortex in allergic diseases.*—“Acta allergol.”, 1949, № 2, p. 299. Aut.: L. Eriksson-Lihr, P. Forssell, O. Pettay, J. Rusk.
- The in vivo half-life of exogenous hydrocortisone in patients with rheumatic fever.*—“Metabolism”, 1955, v. 4, p. 416.—Aut.: A. K. Done, R. S. Ely, L. J. Olsen, V. C. Kelley.
- In vitro studies of human reaginic allergy.*—“Adv. Immunol.”, 1968, v. 8, p. 12.—Aut.: A. G. Osler, H. S. Lawrence, M. Lichtenstein, D. A. Levy.
- Ischioka S.* Zur Histologie der anaphylaktischen Pneumonie.—“Dtsch. Arch. klin. Med.”, 1912, Bd 107, S. 500.
- Ishizaka K., Ishizaka T.* Physicochemical properties of reaginic antibody. III. Further studies on the reaginic antibody in gamma-A-globulin preparation.—“J. Allergy”, 1966, v. 38, p. 108.
- Ishizaka K., Ishizaka T.* Mechanisms of reaginic hypersensitivity: IgE molecules on target cells.—In: Allergology Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 12.
- Ishizaka K., Ishizaka T., Campbell D.* Biological activity of soluble antigen-antibody

- complex. II. Physical properties of soluble complex having skinirritating activity.—“J. exp. Med.”, 1959, v. 109, p. 127.
- Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M.* Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity.—“J. Immunol.”, 1966, v. 37, p. 75.
- Ishizaka K., Ishizaka T., Lee E.* Physicochemical properties of reaginic antibody. II. Characteristics properties of reaginic antibody different from human gamma-A-iso-hemagglutinin and gamma-D-globulin.—“J. Allergy”, 1966, v. 37, p. 336.
- Ishizaka K., Ishizaka T., Sugahara T.* Quantitative studies on anaphylaxis in vitro. I. Proportion of antigen concentration in toxin-anaphylaxis of diphtheria.—“Jap. J. Med. Sci. Biol.”, 1956, v. 9, p. 191—204.
- Jankovic B. D., Waksman B. H., Arnason B. G.* Role of the thymus in rats. I. The immunologic response to bovine serum albumin (antibody formation, Arthus reactivity and delayed hypersensitivity) in rats thymectomized or splenectomized at various times after birth.—“J. exp. Med.”, 1962, v. 116, p. 159.
- Jaques L. B., Waters E. T.* The identity and origin of the anticoagulant of anaphylactic shock in the dog.—“J. Physiol.”, 1941, v. 99, p. 454.
- Jawetz E., Coleman V. R., Allende M. F.* Studies on herpes simplex. II. A soluble antigen of herpes virus possessing skin reactive properties.—“J. Immunol.”, 1951, v. 67, p. 197.
- Jemsky I. V., Flick Y. A.* Steinbring Studies on activation of serum protease by antigen-antibody system.—“J. exp. Med.”, 1953, v. 97, p. 439.
- Jobling J., Eggstein A., Petersen W.* Serum proteases and the mechanism of the Abderhalden reaction. Studies on ferment actions.—“J. exp. Med.”, 1915, v. 21, p. 239.
- Johansson S.* Inhibition of thrombocytopenia and 5-HT release in anaphylactic shock by heparin.—“Acta physiol. scand.”, 1960, v. 50, p. 195.
- Johansson S., Bennich H., Berg T.* In vitro diagnoses of atopic allergy. III Quantitative estimation of circulation IgE antibodies by radioallergosorbent test.—“Int. Arch. Allergy”, 1971, v. 41, p. 443—451.
- Johuson A., Moran N. C.* The selective release of histamine from rat mast cells.—In: Cellular and humoral mechanisms in anaphylaxis and allergy. Basel, 1969, p. 122.
- Johuson A., Watson D., Cromartie W.* Effect of massive antigen dosage on antigen retention and antibody response in rabbits.—“Proc. Soc. exp. Biol.”, 1955, v. 88, p. 421.
- Jones T. D., Mote I. R.* Phases of foreign protein sensitization in human beings.—“New england. J. of Medicine”, 1934, v. 210, p. 120.
- Julianelle L. A.* Reaction of rabbits to intracutaneous injections of pneumococci and their products.—“J. exp. Med.”, 1930, v. 51, pp. 441; 449; 463; 625; 633; 643.
- Kabat E., Boldt M.* Quantitative study of passive anaphylaxis in guinea pig.—“J. Immunol.”, 1944, v. 48, p. 181.
- Kabat E., Landow H.* A quantitative study of passive anaphylaxis in the guinea pig.—“J. Immunol.”, 1942, v. 44, p. 69.
- Kaiser N., Milholl R. I., Rosen F.* Glucocorticoid-binding macromolecules in rat and mouse thymocytes.—“J. Biol. Chem.”, 1973, v. 248, p. 478.
- Kaiserling H.* Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus; Veränderungen der feineren Muskelnerven beim Rheumatismus.—“Virch. Arch. path. Anat.”, 1935, Bd 294, S. 414.
- Kaiserling H.* Untersuchungen zur Frage der Beziehungen des Nervensystems zur allergisch-hyperergischen Entzündung.—“Virch. Arch. path. Anat.”, 1937, v. 299, p. 253.
- Kaliner M., Austen K. F.* Cyclic AMP. ATP and reverse anaphylactic histamine release from rat mast cells.—“J. Immunol.”, 1974, v. 112, p. 664.
- Kämmerer H.* Allergische Erkrankungen und Diathese. München, 1956.
- Katsh S., Marshall J. M.* Electrical and mechanical responses of uterine smooth muscle during anaphylaxis in vitro.—“Am. J. Physiol.”, 1959, v. 196, p. 39—43.
- Katz D. H., Benacerraf B.* The regulatory influence of activated T cells on B cell responses to antigen.—“Adv. Immunol.”, 1972, v. 15, p. 2.
- Katz G., Cohen S.* Experimental evidence for histamine release in allergy.—“J. Am. Med. Ass.”, 1941, v. 117, p. 1782.
- Kauff R. E.* Effects of water-soluble adrenocortical steroids on passive cutaneous anaphylaxis of the guinea pig.—“J. Allergy”, 1961, v. 32, p. 190.
- Kellaway C. H.* The anaphylactic reaction of the isolated uterus of the rat.—“Brit. J. exp. Path.”, 1930, v. 11, p. 72.
- Kellaway C. H., Trethewie E. R.* The liberation of a slow-reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis.—“Quart. J. exp. Physiol.”, 1940, v. 30, p. 121.
- Kelley V. C.* Production and metabolism of steroids in rheumatic fever.—In: Inflammation and diseases of connective tissue, 1961, p. 575.
- Kellner A., Robertson T.* Selective necrosis of cardiac and skeletal muscle induced ex-

- perimentally by means of proteolytic enzyme solution given intravenously.—“*J. exp. Med.*”, 1954, v. 98, p. 387.
- Kindred J. E.* Quantitative study of hemopoetic organs of young adult albino rats.—“*Am. J. Anat.*”, 1942, v. 71, p. 207.
- Kilham L.* A skin test antigen common to five viruses of the psittacosis-lymphogranuloma group.—“*J. Immunol.*”, 1948, v. 60, p. 157.
- King T. P.* Ragweed pollen allergens.—In: *Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974*, p. 394—399.
- Kirperkar S. M., Misu V.* Release of noradrenaline by splenic nerve stimulation and its dependence on calcium.—“*J. Physiol.*”, 1967, v. 188, p. 219—234.
- Kling C.* Über die direktische Erregbarkeit der motorischen Nerven während des anaphylaktischen Zustandes.—“*Z. Immun.-Forsch.*”, 1912, Bd 13, S. 43.
- Klinge F., Fricke G.* Experimentelle Untersuchungen über anaphylaktische Entzündung der Gelenke.—“*Krankheitsforschung*”, 1931, Bd 9, S. 81.
- Knepper R.* Über die Lokalisierung der experimentellen allergischen Hyperergie.—“*Virch. Arch.*”, 1935, Bd 295, S. 296.
- Knox R. B., Heslop-Harrison L.* Localization of antigens associated with the pollen grain wall by immunofluorescence.—“*Nature*”, 1970, v. 225, march. 14.
- Kokas T., Sarkadi L., Went S.* Über die Rolle von Cholin und Histamine im Entstehung Mechanismus anaphylaktische Schockerscheinungen. *Naunyn-Schmiedeberg's*.—“*Arch. exp. Path.*”, 1937, Bd 187, S. 477.
- Konzett H.* The effect of 5-hydroxytryptamine.—“*J. Brit. Pharm.*”, 1956, v. 11, p. 289.
- Krause R. M.* Antigenic components of hemolytic streptococcus.—In: *Immunopathology, 3-rd Int. Symposium. Basel—Stuttgart, 1963*, p. 282.
- Kuntz A.* Automic nervous system in relation to allergy.—“*Ann. Allergy*”, 1945, v. 3, p. 91.
- Labort H., Morand P.* L'anaphylaxie vue sous le jour de l'activite cholinestersigue.—“*Presse med.*”, 1946, v. 54, p. 533.
- Lancefield R. C., Perlman G.* Preparation and properties of typespecific M-antigen, isolated from group A hemolytic streptococcus.—“*J. exp. Med.*”, 1952, v. 96, p. 71.
- Landsteiner K., Chase M.* Experiments of transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds.—“*Proc. Soc. exp. Biol.*”, 1942, v. 49, p. 688.
- Landsteiner K., Jacobs J.* Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds.—“*J. exp. Med.*”, 1936, v. 64, p. 717.
- Landsteiner K., van der Scheer J.* The serological specificity of peptides.—“*J. exp. Med.*”, 1939, v. 69, p. 705; 1940, v. 71, p. 445.
- Laporte R.* Caracteres histologiques des lésions tuberculeuses sur infection cutané chez le cobaye.—“*C. R. Soc. Biol.*”, 1934, v. 115, p. 1206.
- Lawrence H. S.* The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes.—“*J. clin. Invest.*”, 1955, v. 34, p. 219.
- Lawrence H. S.* The transfer of hypersensitivity of the delayed type in man. Cellular and humoral aspects of hypersensitivity states. *Symposium. London, 1959*, p. 279.
- Lawrence H. S.* Transfer factor.—“*Adv. Immunol.*”, 1969, v. 11, p. 196.
- Layton L.* Human allergic serum transfer test in marmosets. Diminutive monkeys as substitutes for human allergic research and testing.—“*Int. Arch. Allergy*”, 1966, v. 30, p. 360.
- Lecomte J.* Libération de J histamine endogène chez l'homme.—“*Arch. int. Pharmacodyn.*”, 1955, v. 101, p. 375.
- Lecomte J.* La 5-hydroxytryptamine.—“*Rev. Med. Liege*”, 1958a, v. 13, p. 33.
- Lecomte J.* Active preventives des sol de calcium sur le choc anaphylactique du lapin.—“*C. R. Soc. Biol.*”, 1958 b, v. 152, p. 1836.
- Lecomte J., Borensztajn C.* Endogenous liberation of histamine in man. *Ciba Foundation Symposium on histamine. London, 1956*.
- Lehner E., Rajka E.* Übertragung der Überempfindlichkeit der menschlichen Haut auf das Kaninchemohr.—“*Z. ges. exp. Med.*”, 1927, Bd 53, S. 855.
- Lehotan O., Hasik A.* Anafylaktica kontrakcia aktomyozinoveho vlákná.—“*Bratisl. Lek. Listy*”, 1959, v. 39, part 1, S. 600—610.
- Letterer E.* Die allergisch-hyperergische Entzündung.—“*Zbl. allg. path. anat.*”, 1956, Bd 795, S. 497.
- Leuchtenberger R.* Schock (kollaps) und natürliche Immunität.—“*Z. Klin. Med.*”, 1933, Bd 124, S. 181.
- Levine B. B.* Immunochemical mechanisms involved in penicillin hypersensitivity in experimental animals and in human beings.—“*Fed. Proc.*”, 1965, v. 24, p. 45.
- Levine B. B.* Benzylpenicilloyl specific serum antibodies to penicillin in man.—“*J. Immunol.*”, 1966, v. 96, pp. 707, 719.

- Levine B. B.* Genetic controls of IgE antibody production.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology Amsterdam, 1974, p. 1.
- Levine L.* Determinants of specificity of proteins nucleic acids and polypeptides.—“Fed. Proc.”, 1962, v. 21, p. 711.
- Lewis G. P.* Plasma kinin forming enzymes in body fluids and tissues.—“J. Physiol.”, 1959, v. 147, p. 458.
- Lewis G. P.* Active polypeptides derived from plasma proteins.—“Physiol. Rev.”, 1960, v. 40, p. 647.
- Liacopoulos P.* L'anaphylaxie passive in vitro.—“J. Physiol.” (Paris), 1961, v. 53, p. 837—845.
- Lichtenstein L. M.* Mechanism and control of atopic reactions. In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 294.
- Lichtenstein L. M., Osler A. G.* Studies on the mechanism of hypersensitivity phenomena. IX. Histamine release from human leukocytes by ragweed pollen antigen.—“J. exp. Med.”, 1964, v. 120, p. 507—530.
- Lichtenstein L. M., Norman Ph., Ishizaka K.* Studies on the immunologic basis for clinical effects of immunotherapy.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of Allergology. Amsterdam, 1974, p. 61.
- Lidd L., Farr R.* Primary interaction between I¹²⁵ labelled ragweed pollen and antibodies in the sera of humans and rabbits.—“J. Allergy”, 1962, v. 33, p. 45.
- Liska J.* Wohnungsstauballergen. Symp. Allerg. Int. Zagrabia. Spalati. Phari, MCMLXIV, 1964, p. 198.
- Lissak R., Hodcs B. R.* The sympathetic nervous system and anaphylactic shock.—“Am. J. Physiol.”, 1938, v. 124, p. 3.
- Litt M.* Eosinophils and antigen-antibody reactions.—“Ann. N. Y. Acad. Sci.”, 1964, v. 116, p. 964.
- Longcope W. T.* The production of experimental nephritis by repeated protein intoxication.—“J. exp. Med.”, 1913, v. 18, p. 678.
- Loveless M. H.* Immunological studies of pollinosis. I. The presence of two antibodies related to the same pollenantigen in the serum of treated to the hay-fever patients.—“J. Immunol.”, 1940, v. 38, p. 25; 1941, v. 41, p. 15.
- Loveless M. H., Cann J.* Distribution of allergic and “blocking”, activity in human serum proteins fractionated by electrophoresis convections.—“Science”, 1953, v. 117, p. 105.
- Lumière A.* Le probleme de l'anaphylaxie. Paris, 1924.
- Lumiere A.* Colloides et Miccolloides. Paris, 1933.
- Luparello T., Stein M., Park C.* Effect of hypothalamic lesions on rat anaphylaxis.—“Am. J. Physiol.”, 1969, v. 207, p. 911.
- Lymphocyte effector molecules and cell-mediated immune reactions.*—In: Contemporary Topics in Molecular Immunology, 1975, vol. 4, New York, London, p. 205. Aut.: P. A. Granger, R. A. Daynes, P. E. Rynge, A. M. Prieur, E. N. Jeffes.
- Malley A., Reed Ch. E., Lietze A.* Isolation of allergens from timothy pollen.—“J. Allergy”, 1962, v. 33, p. 84.
- Mantoux Ch.* Intradermo Tuberkulinreaktion.—“Münch. med. Wschr.”, 1908, Bd 55, S. 2117.
- Manwaring W. H.* Intestinal and hepatic reactions in anaphylaxis.—“J. A. M. A.”, 1921, v. 77, p. 11.
- Manwaring W. H.* The technique of experimentation in anaphylaxis. The newer knowledge of bacteriology and immunology. Chicago, 1929.
- Marsh D. G., Miller F. H., Johnson P.* The allergic activity and stability of purified allergens from the pollen of common ray grass.—“Int. Arch. Allergy”, 1966, v. 29, p. 521.
- Mast cells as sources of tissue histamine.*—“J. Exp. Med.”, 1955, v. 102, p. 307. Aut.: H. T. Graham, O. H. Lowry, N. Wahl, M. R. Prieblat.
- Masugi M.* Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis.—“Beitr. path. Anat.”, 1933/34, Bd 92, S. 427.
- Masugi M., Sato J.* Über die allergische Gewersreaktionen der Niere zugleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Pararterites nodosa.—“Virch. Arch. Path. Anat.”, 1934, Bd 293, S. 645.
- Maturi L.* Sulla possibilita di una disen sibilizzazione anafilattica del coniglio.—“Pathologic”, 1939, v. 31, p. 466.
- Maurbais S.* Théorie cérébrale de l'immunité de l'anaphylaxie. Paris, 1934.
- Maubner H., Pick E. P.* Über die durch Schickgifte erzeugten Zirkulationveränderungen.—“Arch. exp. Path.”, 1929, Bd 142, S. 271.
- Mayer R. L.* Future research in allergy.—“Ann. Allergy”, 1954, v. 12, p. 375.
- Mechanism of mast cell disruption induced by a principle extracts from Ascaris Suis.*—

- "Am. J. Physiol.", 1960, v. 199, p. 575.—Aut.: B. Uvnäs, B. Diamant, B. Höegber, L. Thon.
- Mechanism of resistance to steroid: glucocorticoids receptor defect in lymphoma cells.*—"Nature New Biol.", 1972, v. 237, p. 20. Aut.: W. Rosenau, J. D. Baxter, G. G. Rousseau, G. M. Tomkins.
- Melliger E.* Versuch zum Nachweis von Pollen Reaginen in vitro.—"Int. Arch. Allergy", 1964, v. 25, p. 21.
- McGovern, Kenneth M.* Fibrinolysis and Anaphylaxie. I. Activation of blood fibrinolytin during acute anaphylactic shock in guinea pigs.—"J. Allergy", 1961, v. 32, p. 55.
- McIntire F. C.* The mode of histamine binding in animal tissue. Ciba Found. Symposium on histamine. London, 1956, p. 170.
- McMeriam D. J.* Vascular changes induced by bacterial endotoxin during generalized Schwartzman reaction. Effect of cortisone.—"Arch. Path.", 1960, v. 69, p. 524.
- Medawar P. B.* Immunologic tolerance.—"Nature", 1961, v. 189, p. 28.
- Metzger H.* Structure and function of γ -M-macroglobulins.—"Adv. Immunol.", 1970, v. 12, p. 57.
- Michles N. A.* The mast cells.—"Ann. N. Y. Acad. Sci.", 1963, v. 103, p. 231.
- Miescher P., Vorlaender K. O.* Immunopathologie in Klinik und Forschung und das Problem der Autoantikörper. Stuttgart, 1961.
- Mikulichich G.* Electrocardiographic changes in experimental anaphylactic reactions.—"J. Allergy", 1951, v. 22, p. 249.
- Miller J.* A serotonin antagonist in the treatment of allergic and allied disorders.—"Ann. Allergy", 1961, v. 19, p. 164.
- Miller J.* Cellular cooperation in the immune response.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of Allergology. Amsterdam, 1974, p. 155.
- Miller J., Marshall A., White R. G.* The immunological significance of the thymus.—"Adv. Immunol.", 1962, v. 2, p. 111.
- Miller J., Mitchell G. T.* Thymus and antigen reactive cells "Transpl. rev.", 1969, № 1, p. 3.
- Mise en évidence et dosage des anticorps allergiques par l'hémagglutination in vitro dans les syndromes allergiques humains et expérimentaux.*—"Rev. Franc. d'Allerg.", 1961, N 1, p. 201. Aut.: B. N. Halpern, M. Jacob, R. Binaghi, J. Parlebas.
- Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP.*—"Science", 1974, v. 184, p. 19.—Aut.: H. R. Bourne, Z. M. Lichtenstein, K. L. Melmon et al.
- Mohler S. R., Celander D. R., Guest M. M.* Distribution of urokinase the commo-mammals.—"Am. J. Physiol.", 1958, v. 192, p. 186.
- Mojovic M.* Variations of Na ion and K ion plus in the whole blood, blood plasma and erythrocytes in sensitized guinea pigs and in anaphylactic shock.—"Acta allergol.", 1962, v. 17, p. 430.
- Mongar J. L., Schild H. O.* The effect of calcium and pH on the anaphylactic reaction.—"J. Physiol.", 1958, v. 140, p. 272.
- Mongar J. L., Schild H. O.* A comparison of the effects of anaphylactic shock and of chemical histamine releasers.—"J. Physiol.", 1960, v. 150, p. 546.
- Mongar J. L., Schild H. O.* Cellular mechanisms in anaphylaxis.—"Physiol. Rev.", 1962, v. 42, p. 226.
- Moro E.* Ekzema infantum. Berlin, 1932.
- Moro F., Keller W.* Analysis of skin allergy after combined inoculation of tuberculin and cowpox lymph.—"Dtsch. med. Wschr.", 1926, Bd 52, S. 433.
- Moro F., Keller W.* Über die Parallerergie.—"Klin. Wschr.", 1935, Bd 14, S. 1.
- Mota J.* The mechanism of anaphylaxis production and biological properties of mast cell sensitizing antibody.—"Immunology", 1964, v. 7, p. 681.
- Mota J., Ferry A. G., Yoneda S.* The distribution of mast cells in the digestive tract of laboratory animals: its bearings on the problem of the location of histamine in tissues.—"Quart. J. Microscop. Sci.", 1956, v. 97, part 2, p. 251.
- Mota J., Vugman J.* Effect of anaphylactic shock and compound 49/80 on the mast cells of the guinea pig lung.—"Nature", 1956, p. 147, v. 429.
- Movat H. Z.* S-5 immune complex disease. Release of a kininforming enzyme from human polymorphonuclear leucocytes following interaction with immune complexes.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 270.
- Movat H. Z.* (ed. by) Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность. Пер. с англ. М., «Медицина», 1975.
- Müller-Eberhard H. J.* Chemistry and reaction mechanisms of complement.—"Adv. Immunol.", 1968, v. 8, p. 2.
- Munck A., Wira Ch.* Glucocorticoid receptors in rat thymus cells.—In: Advances in the biosciences. Ed. G. Raspe, Pergamon Press, 1971, p. 301.

- Nagler F. A.* Specific cutaneous reaction in persons infected with the virus of Herpes simplex.—“*J. Immunol.*”, 1944, v. 48, p. 213.
- Najjar V.* Some aspects of antibody-antigen reactions theoretical considerations of the immunological response.—“*Physiol. Rev.*”, 1963, v. 43, p. 243.
- Namba V., Waksman B. H.* Regulatory substances produced by lymphocytes. II. Lymphotoxin in the rat.—“*J. Immunol.*”, 1975, v. 115, p. 1018.
- Narebski I.* Etude EEG au cours des états anaphylactiques tardifs chez le lapin.—“*J. Physiol.*”, 1958, v. 50, p. 431.
- Narebski I.* Czynkose EG krolikow u poronnych pewtarzanych wstrzasach anafilatis wtoky prozewleklych stanow uczulen. Torun, 1961.
- Naivig J. B., Kunkel H. G.* Human immunoglobulins: classes, subclasses, genetic variants and idiotypes.—“*Adv. Immunol.*”, 1973, v. 16, p. 1.
- Neu H. C., Randall H. G., Osler A. G.* Studies of the mechanism of hypersensitivity phenomena. V. Antigen-antibody interaction in the guinea pig small intestine.—“*Immunology*”, 1961, v. 4, p. 401-412.
- Nicolle.* Contribution à l'étude du phénomène d'Arthus.—“*Ann. Inst. Pasteur*”, 1907, v. 21, p. 128.
- Nielsen C. B., Terres G., Feigen G. A.* Adsorption of antibody in vitro and magnitude of the Schultz-Dale reaction of guinea-pig ileum.—“*Science*”, 1959, v. 130, p. 41.
- Noble R. L., Collip J. B.* The response of normal, hypophysectomized rat to histamine administration.—“*Am. J. Physiol.*”, 1941, v. 133, p. 623.
- Nordman M.* Local reactions in sensitized animals. Arthus phenomenon; “hyperergic inflammation”.—“*Physiol. Rev.*”, 1931, v. 11, p. 41.
- Northover B. J., Subramanian C.* Analgesic antipyretic-drugs as inhibitors of kallikrein.—“*Brit. J. Pharm.*”, 1961, v. 17, p. 107.
- Old L., Boyse E.* Antigens of tumours and leukaemias induced by viruses.—“*Fed. Proc.*”, 1965, v. 24, p. 1009.
- Opie E. L.* Acute inflammation caused by antibody in an animal previously treated with antigen; relation of antigen to antibody in Arthus phenomenon.—“*J. Immunol.*”, 1924, v. 9, pp. 255, 259.
- Opie E. L.* Desensitization to local action of antigen (Arthus phenomenon).—“*J. Immunol.*”, 1924, v. 9, p. 247.
- Opie E. L.* Fate of antigen (protein) in animal immunized against it.—“*J. exp. Med.*”, 1924, v. 39, p. 659.
- Opie E. L., Furth J.* Anaphylactic shock caused by antibody in animals sensitized by antigen. Reversed passive anaphylaxis.—“*J. exp. Med.*”, 1926, v. 43, p. 469.
- Osgood H.* Allergy to caddis fly.—“*J. Allergy*”, 1957, v. 28, p. 113.
- Osler A., Lichtenstein M., Levy D.* Immunologic aspects of human reaginic allergy; in vitro method and some applications.—“*Naunyn Schmiedeb. Arch.*”, 1965, v. 250, p. 111.
- Otto R.* On the question of hypersensitiveness.—“*Münch. med. Wschr.*”, 1907, Bd 54, S. 1665.
- Ouchterlony O.* In vitro test of the toxin producing capacity of corynebacterium diphtheriae.—“*Lancet*”, 1949, v. 65, p. 346.
- Oudin J.* Methode d'analyse immunochemique on milieu delifie.—“*C. R. Acad. Sci.*”, 1946, v. 222 p. 115.
- Ovary Z.* Anafilassi cutanea locale attiva nella cavia.—“*Boll. Soc. ital. sper.*”, 1951, v. 27, p. 100.
- Ovary Z.* Cutaneous anaphylaxis in the albino rat.—“*Int. Arch. Allergy*”, 1952, v. 3, p. 293.
- Ovary Z.* Immediate reaction in the skin of experimental animals provoked by antibody antigen interactions.—“*Progr. Allergy*”, 1958, v. 5, p. 459.
- Papp K.* Explication de pathomécanisme de la rougeole.—“*Rev. d'Immunol. Thérap. Antimicrobienne*”, 1959, v. 23, p. 97.
- Parlato S.* Hypersensitivity to moth and butterflies.—“*J. Allergy*”, 1931, v. 32, p. 125.
- Parker J. F.* Zone phenomena in complement fixation with “residue” antigens.—“*J. Immunol.*”, 1923, v. 3, p. 123.
- Parrot J. L., Flavian N., Thouvenot J.* Pouvoir histaminopexique.—“*C. R. Acad. Sci.*”, Paris, 1957, v. 49, p. 329-332.
- Parrot J. L., Laborde C.* Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Recherches sur regulation.—“*J. Physiol.*”, 1953, v. 45, p. 211.
- Parrot J. L., Laborde C.* Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Son absence chez les sujets allergiques.—“*Brit. med. J.*”, 1953, v. 61, p. 1267.
- Paterson P., Harwin S.* Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by means of anti-brain serum.—“*J. exp. Med.*”, 1963, v. 117, p. 755.
- Paton W. D.* Compound 48/80: a potent histamine liberation.—“*Brit. J. Pharm.*”, 1951, v. 6, p. 494.

- Paton W. D.* The mechanism of histamine release. Ciba Found. Symp. on histamine. London, 1956.
- Paton W. D.* The relation of histamine liberation and anaphylaxis. Proc. 3-rd Int. Congr. allergology. Paris, 1958, p. 33.
- Pearce E., Eisenbray P.* The physiology of anaphylactic shock in the dog.—“J. Inf. Dis.”, 1940, v. 7, p. 565.
- Pearson E. M., Waksman B. H., Sharp J. T.* Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. V. Changes affecting the skin and mucous membranes. Comparison of the experimental process with human disease.—“J. exp. Med.”, 1961, v. 113, p. 485.
- Pekkarinen A., Kalliomaki L.* On the adrenocortical reserves and on the sex difference of adrenocortical excretion in patients with rheumatoid arthritis.—“Acta endocrinol.”, 1958, v. 28, p. 417.
- Pelz M. D.* An investigation of certain phenomena of allergy, with special reference to the respiratory and circulatory systems in relation to the cause of death.—“J. Lab. clin. Med.”, 1918, v. 3, p. 387.
- Pepys J.* The relationship of nonspecific and specific factors in the tuberculin reaction.—“Am. Rev. Tuberc.”, 1955, v. 71, p. 49.
- Perlman F.* Insect allergens: their interrelationship and differences. A comparison of skin reactivity and a proposal for routine skin testing with insect allergens.—“J. Allergy”, 1961, v. 32, p. 93.
- Perlmann P., Holm G.* Cytotoxic effects of lymphoid cells in vitro.—“Adv. Immunol.”, 1969, v. 11, p. 117.
- Petersen W., Levinson S.* Endothelial permeability. Role of endothelium in canine anaphylactic shock.—“J. Immunol.”, 1923, v. 8, p. 349.
- Peterson R. D. A., Wicklund P. E., Good R. A.* Endotoxin activity of house dust extract.—“J. Allergy”, 1964, v. 35, p. 134.
- Pettit H., Sullivan H., Hart E.* In vitro leucocytolysis in presence of pollen and house dust antigens.—“J. Allergy”, 1961, v. 32, p. 30.
- Peut on diagnostique un état d'anaphylaxie chez l'homme par la transmission des anticorps anaphylactiques de l'homme à l'animal (anaphylaxie passive).*—“Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp.”, 1932, v. 48, p. 409.—Aut.: P. Vallery-Radot, G. Mauric, A. Hugo, P. Giroud.
- Pirquet C. C.* Allergie.—“Münch. med. Wschr.”, 1906, Bd 53, S. 1457.
- Pirquet C.* Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Leipzig, 1907, S. 194.
- Pirquet C., Shick B.* Die Serumkrankheit. Leipzig—Wien, 1905.
- Plimpton N. C.* Basophil leucocytes and mucocytes after local injection of ventriculin.—“Anat. Rec.”, 1940, v. 76, p. 475.
- Pransnitz C., Küstner H.* Studien über die Überempfindlichkeit.—“Zbl. Bakt.”, 1921, v. 86, p. 160.
- Quick A. J.* Is heparin antiprothrombin?—“Proc. Soc. exp. Biol.”, 1936, v. 35, p. 391.
- Radioimmuno-electrophoretic studies on antigen-binding capacity of atopic sera.*—“Ann. Allergy”, 1967, v. 25, p. 88. Aut.: R. Hale, L. P. Cawley, J. O. Holman, B. Miner.
- Raffel S.* Immunity; Hypersensitivity; Serology, 73 (Appleton—Century-Crofts, Inc. New York 1953).
- Rajka E.* Studies in hypersensitivity to molds and staphylococci in prurigo Besnier (atopic dermatitis).—“Acta Derm. Venerol.”, 1963, v. 43, suppl. 54.
- Rajka E., Korossy S.* Immunological aspects of allergy and allergic diseases. V. 1, II. Budapest, 1974.
- Rajka E., Lehoczky T.* Allergie und allergische Erkrankungen. Budapest, 1959.
- Ramsdell S. G.* The smooth muscle reaction in the serum treated earthworm.—“J. Immunol.”, 1927, v. 13, p. 385.
- Randolph H.* Allergic response to dust of insect origin.—“J. A. M. A.”, 1934, v. 103, p. 562.
- Ratner B., Untrachts S.* Allergy to viral and rickettsial vaccines. II. Allergic reactions encountered and further studies with refined influenza and mumps vaccines in allergic children.—“Am. J. Dis. Child”, 1952, v. 83, p. 608.
- Reaginic antibody levels in serum and secretions from patients with atopic diseases.*—In: Allergology. Proc. VIII intern. congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 25. Aut.: S. G. Johansson, T. Berg, H. Deuschl, T. Foucard.
- Recensement pollinique dans l'atmosphère de Paris in 1961.*—“Int. Arch. Allergy”, 1962, v. 24, p. 59. Aut.: L. Charpin, R. Wolf fromm, I. Anbert, H. Charpin.
- Reid G.* Pharmacological interrelations of muscle stimulating substances in serum.—“Aust. J. exp. Biol. med. Sci.”, 1946, v. 24, p. 327.
- Reitler R.* Etudes sur l'allergic.—“Rev. d'immunol.”, 1939, v. 5, p. 34.

- Remlinger.* Contribution a l'atude des phenomines d'anaphylaxie.—"C. R. Soc. Biol.", 1907, v. 62, p. 23.
- Reyman F., Schwartz M.* House dust and fundus allergy.—"Acta Path. Microbiol. Scand.", 1947, v. 24, p. 76.
- Reynolds S. R. M.* Studies on uterus; the influence of ovary on mobility of the non gravid uterus of the unanesthetized rabbit.—"Am. J. Physiol.", 1934, v. 97, p. 706.
- Ricci M., Romagnasi S., Biliotte G.* Mite and house dust allergy.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of allergology. Amsterdam, 1974, p. 411.
- Rich A. R.* The Pathogenesis of tuberculosis. 2-nd rev., ed. Ch. C. Thomas. Springfield, Illinois, 1951.
- Rich A. R., Voising G. A., Bang F.* Electron microscoping studies of alteration of collagen fibrils in Arthos phenomenon.—"Bull. J. Hopkins. Hosp.", 1953, v. 92, p. 222.
- Richet Ch.* De l'anaphylaxie en général et de l'anaphylaxie par la mytilocongestive en particulier.—"Ann. de l'Inst. Pasteur", 1907, v. 21, p. 497.
- Richet Ch.* L'anaphylaxie. Paris, 1923.
- Ridges A., Augustin R.* An in vitro test for atopic reagins by double layer leucocyte agglutination.—"Nature", 1964, v. 202, p. 667.
- Riley J. F.* The mechanism of histamine release from mast cells.—"J. Pharm. Pharmacol.", 1953, v. 40, p. 271.
- Riley J. F.* The mast cells. London, 1959.
- Riley J. F., West G. B.* Tissue mast cells.—"J. Path. Bact.", 1955, v. 69, p. 269.
- Rimington C., Maunsell R.* A new approach to the problem of dust allergy.—"Int. Arch. Allergy", 1950, v. 1, p. 115.
- Rimington C., Sillwell D. E., Maunsell R.* Allergen (s) of house dust; purification and chemical nature of active constituents.—"Brit. J. exp. Path.", 1947, v. 28, p. 309.
- Ritz H., Sachs H.* On anaphylatoxin.—"Berl. klin. Wschr.", 1911, Bd 48, S. 987.
- Robbins Y., Stetson Ch.* An effect of antigen antibody interaction on blood coagulation.—"J. exp. Med.", 1959, v. 109, p. 1.
- Rocha E., Silva M. J.* Pharmacological properties of simple compounds of "histamine with aminoacids".—"J. Pharmacol. exp. Ther.", 1943, v. 77, p. 198.
- Rocha e Silva M.* Antihistamine agents in allergy; role played by leucocytes and platelets in anaphylactic and peptone shock.—"Ann. N. Y. Acad. Sci.", 1950, v. 50, p. 1045.
- Rocha e Silva M.* Histamine. Its role in anaphylaxis and allergy. Springfield, Illinois, 1955.
- Rocha e Silva M.* Histamine release by naturally occurring substances.—In: Ciba found. symph. on histamine. London, 1956, p. 124.
- Rocha e Silva M.* Chemical mediators of the acute inflammatory reactions.—"Ann. N. Y. Acad. Sci.", 1964, v. 116, p. 899.
- Rocha e Silva M., Andrade S. O., Teixeira R. M.* Fibrinolysis in peptone and anaphylactic shock in the dog.—"Nature", 1946, v. 157, p. 801.
- Rocha e Silva M., Dragstedt C. A.* Liberation of heparin by trypsin.—"Proc. Soc. exp. Biol.", (N. Y.), 1941, v. 48, p. 152.
- Rorsman H.* Basophils and other leucocytes in allergic reaction in rabbit.—"Acta Allergol.", 1964, v. 16, p. 302.
- Rorsman H.* Basophils and other leucocytes in allergic reactions in guinea pig.—"Acta Allergol.", 1962, v. 17, p. 36.
- Rorsman H.* Studies on basophil leucocytes with special reference to urticaria and anaphylaxis. London, 1962.
- Röse H., Molloy E.* Cutaneous reactions with the virus of Herpes simplex.—"J. Immunol.", 1947, v. 56, p. 287.
- Rössle R.* Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus.—"Verhandl. Dtsch. Path. Ges.", 1914, Bd 17, S. 281.
- Rössle R.* Die geweblichen Auberungen der Allergie.—"Wien. klin. Wschr.", 1932, Bd 45, S. 608; 648.
- Rössle R.* Allergie und Pathergie.—"Klin. Wschr.", 1933, Bd 12, S. 574.
- Rowe A. H.* Food allergy. New York, 1931.
- Rowe A. H.* Clinical allergy. Philadelphia, 1936.
- Rowe A. H.* Elimination diets. 6-th ed. California, 1962.
- Rowe A. H.* The manifestation and control of food allergy. Read by unvitation at the I-st Congr. of food allergy, 1963.
- Rowe A. H., Rowe A. Jr.* Seasonal and geographic influences of food allergy.—"Int. Arch. Allergy", 1953, v. 13, p. 233.
- Rowley D. A., Benditt E. P.* 5-hydroxytryptamine and histamine as mediators of the muscular inquiry produced by agents which damage mast cells in rats.—"J. exp. Med.", 1956, v. 103, p. 399.

- Sabin F. R., Doan C. A.* The relation of monocytes and plasmacytes to early infection in rabbits with bovine tubercle bacilli.—*J. exp. Med.*, 1927, v. 46, p. 627.
- Sabin A. B., Tigertt W. D.* Evaluation of Japanese B encephalitis vaccine. I. General background and methods.—*Am. J. Hyg.*, 1956, v. 63, p. 247.
- Sanyal R. K., West G. B.* The relationship of histamine and 5-hydroxytryptamine to anaphylactic shock in different species.—*J. Physiol.*, 1958, v. 144, p. 525.
- Schachter M.* Anaphylaxis and histamine release in the rabbit.—*Brit. J. Pharm.*, 1953, v. 8, p. 412.
- Schayer R. W.* The metabolism of rinslabelled histamine.—*J. Biol. Chem.*, 1952, v. 196, p. 469.
- Schayer R. W.* Histindecaboxylase of rat stomach and other mammalian tissues.—*Am. J. Physiol.*, 1957, v. 189, p. 533.
- Schayer R. W.* Induced synthesis of histamine microcirculatory regulation and the mechanism of action of the adrenal glucocorticoid hormones.—*Progr. Allergy*, 1963, v. 7, p. 187.
- Schayer R. W., Smiley R. L., Kennedy I.* Effect of adrenalectomy on rate of metabolism of histamine in mouse.—*Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), 1952, v. 81, p. 446.
- Schiemann O., Meyer H.* Passive anaphylaxis in white mice.—*Z. Hyg. Infektionskrankh.*, 1926, Bd 106, S. 607.
- Schild H. O.* The reaction of guinea pig uterus immersed in a histamine solution to histamine and anaphylaxis.—*J. Physiol.*, 1936, v. 86, p. 51; 1939, v. 95, p. 393.
- Schild H. O.* The mechanism of contact sensitization.—*J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, v. 14, p. 1.
- Schittenhelm A., Erhardt W., Warnot K.* Über den Kalium und Calciumgehalt von Blut und Organen des Kaninchens und des Hundes und seine Veränderungen beim sensibilisierten und anaphylaktischen Tier.—*Z. für Gesam. exp. Med.*, 1928, Bd 58.
- Schlecht H., Schwenker G.* Über die Besichtigungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie.—*Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1912, S. 405.
- Schmidt H.* Die Antikörper bei Allergie. Aktuelle Allergiefragen. Leipzig, 1961, S. 214.
- Schulz K. H.* Allergische Hautreaktionen und Arzneimittelgruppen.—*Arch. klin. exp. Dermat.*, 1964, Bd 249, S. 277.
- Schultz W. H.* Physiological studies in anaphylaxis. I. The reaction of smooth muscle of the guinea-pig sensitized with horse serum.—*J. Pharmac. exp. Ther.*, 1910, v. 1, p. 549—567.
- Schulz K. H.* Probleme der Arznenmittelallergie. Kongr. der Gesellschaft für Allergie und Asthmaforschung. Dresden, 1965.
- Schürer H., Straussman.* Zur Physiologie des anaphylaktischen Schock.—*Z. Immun.-Forsch.*, 1912, Bd 12, S. 143.
- Schwartz J., Vardimon N.* In vitro prevention of direct mast cell disruption by specific antigen.—*Int. Arch. Allergy*, 1966, v. 30, p. 67.
- Schwarzmann.* Die Auslösung des anaphylaktischen Schock durch intracerebrale Antigeninjektion.—*Z. Immun.-Forsch.*, 1930, Bd 69, S. 379.
- Scroggie E., Jaques L. B.* The release of histamine and heparin by antigen form the isolated perfused liver of the sensitized dog.—*J. Immunol.*, 1949, v. 62, p. 103.
- Seegal D., Seegal B.* Local organ hypersensitiveness; further observations on its experimental production in rabbit eye.—*J. exp. Med.*, 1934, v. 54, p. 249.
- Seegal D., Seegal B., Jost E. L.* The Arthus Phenomenon-local anaphylactic inflammation in the rabbit pericardium, heart and aorta.—*J. exp. Med.*, 1932, v. 55, p. 155.
- Sehon A.* The detection and nature of nonprecipitating antibodies in allergic sera.—In: Mechanisms of hypersensitivity, London, 1959, p. 61.
- Sehon A.* Heterogeneity of antibodies in allergic sera.—In: Molecular and cellular basis of antibody formation. Prague, 1965, p. 227.
- Sehon A., Gyenes L., Kisil F.* Antibodies in sera of allergic individuals.—In: Modern trends in immunology. V. 2, London, 1967, p. 188.
- (Selye H.) Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М., Медгиз, 1960.
- Selye H.* The mast cells. Washington, 1965.
- Sensibilization* passive des tissue par des anticorps anaphylactiques "in vitro".—*Allergie und Asthma*, 1960, v. 6, p. 304. Aut.: B. N. Halpern, P. Liacopoulos, M. Liacopoulos-Briot, R. A. Binaghi, F. van Neer.
- Serological* evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy. Hay fever.—*J. exp. Med.*, 1935, v. 62, p. 733. Aut.: R. A. Cooke, S. A. Hebbald, J. H. Bernard, A. Stull.
- Shelley W.* New serological test for allergy in man.—*Nature*, 1962, v. 195, p. 1181.
- Shelley W.* The basophil leucocytes as an index of immediate hypersensitivity.—*Trans. physic. Philadelphia*, 1962, v. 32, p. 15.
- Scherman W.* Reaginic and blocking antibodies.—*J. Allergy*, 1957, v. 28, p. 62.

- Sherman W., Coulson E.* Passive sensitization of human skin by sera of guinea pigs anaphylactically sensitized to ovalbumin.—“Proc. Soc. exp. Biol.” (N. Y.), 1951, v. 77, p. 245.
- Sherman W., Hampton S., Cooke R.* The placental transmission of antibodies in the skin-sensitive types of human allergy.—“J. exp. Med.”, 1940, v. 72, p. 611.
- Sherman W., Stull A., Hampton S.* Passive sensitization of human skin by serum of experimentally sensitized animals.—“J. Immunol.”, 1939, v. 36, p. 447.
- Short communications.*—“Acta chem. scand”, 1962, v. 16, p. 501. Aut.: S. Bergström, Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall.
- Silver D. Z., Bookman R.* Studies on the nature of allergenic material in animal danders and pollens.—“J. Allergy”, 1956, v. 27, p. 127.
- Simonds J. P.* The fundamental physiological reaction in anaphylactic and peptone shock.—“J. A. M. A.”, 1919, v. 73, p. 1437.
- Simonds J. P., Brandes W. W.* Anaphylactic shock and mechanical obstruction of hepatic veins in dog.—“J. Immunol.”, 1927, v. 13, p. 1.
- Simonsen M.* On the effect of cortisone on allergy and complement titer.—“Scand. J. Clin. Lab. Invest.”, 1950, v. 2, p. 287.
- Singer S.* Physico-chemical studies on the nature of antigen-antibody reactions.—“J. Cell. Comp. Physiol.”, 1957, v. 59, Suppl. 1.
- Singer S., Campbell D.* Physico-chemical studies of soluble antigen-antibody complexes. V. Thermodynamics of the reactions between ovalbumin and its rabbit antibodies.—“J. Am. Chem. Soc.”, 1955, v. 77, p. 4851.
- Smith W. G.* Allergy and tissue metabolism. Springfield, Illinois, 1964.
- Sousa M., Fachel J.* The cellular basis of the mechanism of action of cortisone acetate on contact sensitivity to oxazolone in the mouse.—“Clin. exp. Immunol.”, 1972, v. 10, p. 673.
- Spiegelberg H. R.* Biological activities of immunoglobulins.—“Ann. rev. in Immunol.”, 1974, v. 19, p. 259.
- Squire J. R.* Relationship between horse dandruff and horse serum antigens in asthma.—“Clin. Sci.”, 1950, v. 9, p. 127.
- Stanworth D.* Isolation and identification of horse dandruff allergen.—“Biochem. J.”, 1959, v. 65, p. 582.
- Stanworth D.* Reaginic antibodies.—“Adv. Immunol.”, 1963, v. 3, p. 181.
- Stanworth D.* The structure of reagins.—“Int. Arch. Allergy”, 1965, v. 28, p. 71.
- Stanworth D.* Immunoglobulin E (Reagin) and allergy.—“Nature” (London), 1971, v. 233, p. 310.
- Stein M., Schiewi R., Suparello T.* The hypothalamus and immune process.—“Ann. N. Y. Acad. Sci.”, 1969, v. 164, p. 464.
- Sterzl J.* The production of antibodies by isolated spleen cells following contact with antigen in vitro.—“Folia Biol.”, 1957, v. 3, p. 1.
- Stetson C. A.* Similarities in the mechanisms determining the Arthus and Schwartzman phenomena.—“J. exp. Med.”, 1951, v. 94, p. 347.
- Strom van Leeuwen W.* Allergische Krankheiten. Asthma bronchiale, Heufieber. Urticaria und andere. II. rung. Auflage. Berlin, Springer, 1928.
- Studies on the allergenicity of cow's milk. I.* The allergenic properties of alphacasein, beta-lactoglobulin and alpha-lactalbumin.—“Pediatrics”, 1958, v. 22, p. 499. Aut.: B. Ratner, M. Dworetzky, S. Oguri, L. Aschleim.
- Studies on the mechanism of hypersensitivity phenomena. IV.* An isometric smooth muscle assay system.—“Immunology”, 1964, v. 4, p. 388. Aut.: H. G. Randell, S. L. Talbot, H. C. Neu, A. G. Osler.
- Studies on the mechanism of the immunological paralysis induced in mice by pneumococcal polysaccharides.*—“J. Immunol.”, 1955, v. 74, p. 17. Aut.: L. D. Felton, G. Rauffmann, B. Prescott, B. Ottinger.
- Study of platelet adhesiveness and aggregation with latex particles.*—“J. Lab. Clin. Med.”, 1965, v. 65, p. 179. Aut.: M. Clynn; H. Z. Movat, J. E. Mustard, E. A. Murphy.
- Sugg J., Richardson L., Neill J.* Transmission to third generation of antitoxin derived by active immunization of first generation.—“J. Immunol.”, 1931, v. 20, p. 255.
- Sultz B. M., Nilsson B. S.* PPD tuberculin—A B cell mitogen.—“Nature New Biol.”, 1972, v. 240, p. 198.
- Swineford O., Samsell D.* Purification of antibodies. II. Precipitation, passive sensitization and passive desensitization with antibodies eluted from specific precipitates.—“J. Allergy”, 1962, v. 33, p. 423.
- Swineford O., Fitch E., Quelch S.* Repeated Arthus desensitization.—“J. Allergy”, 1957, v. 28, p. 449.
- The thermolability of artificially stimulated human antibodies.*—“J. Allergy”, 1948, v. 19, p. 160. Aut.: W. Sherman, R. Cooke, S. Crepea, B. Downing.

- Theurer K.* Spezifische Desensibilisierung mit modifizierten Eigenblutbehandlung.—“Medizin heute”, 1964, v. 13, p. 247.
- Thomas L., Good R. A.* Studies on generalized Shwartzman reaction; general observations concerning phenomenon.—“J. exp. Med.”, 1952, v. 96, p. 605.
- Thresher S., Bernardis L., Cohen S.* The immune response in hypothalamiclesioned and hypophysectomized rats.—“Intern. Arch. Allergy”, 1974, v. 41, p. 813.
- Tonietti Tr.* Anaphylaxie bei Mensch und Tier. I. Serumkrankheit und Serumanaphylaxie in ihren Beziehungen zum vegetativen Nervensystem.—“Z. exp. Med.”, 1925, Bd 45, S. 1.
- Tomasi T. B., Bienenstock J.* Secretory immunoglobulins.—“Adv. Immunol.”, 1968, v. 9, p. 1.
- Trautwein W.* Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs.—“Pharmacol. Rev.”, 1963, v. 15, p. 277.
- Tsuge S.* Über die Veränderungen des Intermediären Kohlehydratund Wasserstoffwechsels in der Leber in Schockzuständen anaphylaktischer Shock. Tohoky.—“J. exp. Med.”, 1938, v. 32, pp. 531, 558.
- Tuft H. S.* Blood protein adnormalities in asthmatic children.—“J. Allergy”, 1956, v. 27, p. 487.
- Tuft L.* Clinical allergy. Philadelphia, 1949.
- Unanue E. R.* The regulatory role of macrophages in antigenic stimulation.—“Adv. Immunol.”, 1972, v. 15, p. 95.
- Unanue E. R., Dixon F. J.* Experimental glomerulonephritis: immunological Events and pathogenetic mechanisms.—“Adv. Immunol.”, 1967, v. 6, p. 121.
- Ungar G.* Release of proteolytic enzyme in anaphylactic and peptone shock in vitro.—“Lancet”, 1947, v. 1, p. 708.
- Ungar G.* Mechanism of histamine release.—“Ciba found. symp. on histamine”. London, 1956, p. 431.
- Ungar G. E., Damgaard E.* Tissues reaction to anaphylactic and anaphylactoid stimuli: proteolysis and release of histamine and heparin.—“J. exp. Med.”, 1955, v. 101, p. 1.
- Ungar G., Damgaard E., Hunnel F. P.* Activation of fibrinolysin by antigenantibody reaction and by anaphylactic agents; its relation to complement.—“J. exp. Med.”, 1953, v. 98, p. 291.
- Ungar G., Hayaschi H.* Enzymatic mechanisms in allergy.—“Ann. Allergy”, 1958, v. 16, p. 542.
- Ungar G., Mist S. H.* Observation on the release of serum fibrinolysin by specific antigen, peptone and certain polysaccharides.—“J. exp. Med.”, 1949, v. 90, p. 39.
- Urbach E.* Allergischen, parallergische und nichtallergische Pathergie.—“Med. Klin.”, 1934, Bd 30, S. 80.
- Urbach E.* Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien, 1935.
- Urbach E., Gottlieb P. M.* Allergy. New York, 1946.
- Uvnäs B.* Quantitative correlation between degranulation and histamine release in mast cells.—In: Biochem. of the acute allergic reactions. Oxford, 1971, p. 175.
- Uvnäs B.* Degranulation of mast cells.—In: Allergology. Proc. VIII intern. Congr. of Allergology. Amsterdam, 1974, p. 286—293.
- Uvnäs B., Thon J. L.* Isolation of biological intact mast cells.—“Exp. Cell. Res.”, 1959, v. 18, p. 512.
- Vaccarezza J. R.* Blood proteins and electrolytes in allergic patients.—“Ann. of Allergy”, 1960, v. 18, p. 961.
- Valcarenghi E.* Fenomeno di Arthus e diagnosis delle gravidanza. Annali d'Igiene Anno XLI, 1931, N. 3.
- Vallery-Radot P.* Anaphylaxie experimentale et humaine. Paris, 1937, p. 98.
- Vannier W. E., Campell D. H.* A starch block electrophoresis study of aqueous house dust extracts.—“J. Allergy”, 1961, v. 32, p. 36.
- Vardimon N., Levanon M., Schwartz J.* The immunological value of the mast cell disruption test.—“Acta Allergol.”, 1967, v. 22, p. 28.
- Vaughan W. T.* Practice of allergy. Saint Lois, 1948.
- Vaughan J., Kabat E.* Studies on the antibodies in rabbit antisera responsible for sensitization of human skin. I. The role of impurities in crystalline egg albumin in stimulating the production of skin-sensitizing antibody.—“J. exp. Med.”, 1953, v. 97, p. 821.
- Voisin G. A., Touillet F.* Modification of capillary permeability in immunological reaction mediated through cells.—Ciba Sympos. on cellular aspects of immunity, 1960.
- Voisin G. A., Touillet F.* Etudes sur l'hypersensibilite. II. Signification de la coloration des lieux de reaction tuberculinique apres injection intraveineuse de substance colorante.—“Ann. Inst. Pasteur”, 1963, v. 105, p. 1017.

- Voorhorst R.* Allergie gegen Hausstaub und Schimmelpilze. Aktuelle Allergiefragen. Leipzig, 1961, S. 237.
- Voorhorst R.* The house-dust mite and how we came to find it. Interasthma V Congr. proceedings. Utrecht, 1966, p. 230.
- Vorlaender R. O.* Die Bedeutung der Auto-Antikörperbildung für die klinische Medizin.—“Allergie. Asthma”, 1956, Bd 2, S. 1.
- Vorlaender K. O.* Was versteht man unter Auto-Aggressions Krankheiten?—“Fortschr. der Medizin”, 1964, Bd 82, S. 637.
- Waalkes T., Coburn H.* The role of platelets and the release of serotonin and histamine during anaphylaxis in the rabbit.—“J. Allergy”, 1959, v. 30, p. 394.
- Waksman B. H.* Cell lysis and related phenomena in hypersensitive reactions, including immunological diseases.—“Progr. Allergy”, 1958, v. 5, p. 389.
- Waksman B. H.* Experimental allergic encephalomyelitis and “autoallergic” disease.—“Intern. Arch. Allergy and appl. Immunol.”, 1959, v. 14, Suppl. 1.
- Waksman B. H.* A comparative histopathological study of delayed hypersensitive reactions. Cellular aspects of immunity. London, 1960, p. 280.
- Waksman B. H.* The local reaction of cellular hypersensitivity.—“Ann. N. Y. Acad. Sci.”, 1964, v. 116, p. 1045.
- Waksman B. H., Morrison L. R.* Tuberculin type sensitivity to spinal Cord antigen in rabbits with isoallergic encephalomyelitis.—“J. Immunol.”, 1951, v. 66, p. 421.
- Weil R.* Anaphylatoxin and the mechanism of anaphylaxis.—“Proc. Pan-Amer. Sci. Congr.”, Washington, 1917, p. 308.
- Weiser R. S.* Mechanism of immunological injury.—“J. Allergy”, 1957, v. 26, p. 475.
- Wells H. G.* Studies on the chemistry of anaphylaxis.—“J. infect. Dis.”, 1908, v. 5, p. 449.
- Went S., Lissak K.* Histamine- and Proteinwirkung am normalen und sensibilisierten Meerschweinchenherz.—“Arch. exp. Path. Pharm.”, 1935, Bd 179, S. 609.
- Widal F.* Anaphylaxis in human pathology.—“Progr. Med.”, 1921, v. 36, p. 69.
- Williams D. A.* Allergic management and problems in different parts of the world. Great Britain. Proc. presented at the 3-rd Int. Congr. of allergology. Paris, 1958, p. 923.
- Williams J. R.* Fibrinolytic activity of urine.—“Brit. J. exp. Path.”, 1951, v. 32, p. 530.
- Winqvist C.* Experimental production of basophil granulocytes in the guinea pig.—“Exp. Cell. Res.”, 1960, v. 19, p. 7.
- Winter L. B.* Sensitization of the guinea pig by horse serum.—“J. Physiol.”, 1945, v. 104, p. 71; 1955, v. 129, p. 564.
- Witebsky E.* The question of self-recognition by the host and problems of autoantibodies and their specificity.—“Cancer Res.”, 1961, v. 21, p. 1216.
- Witebsky E., Neter E.* Pathogenesis of hemorrhagic necrotic skin lesions in intradermal infection of rabbits with pneumococci.—“Proc. Soc. exp. Biol.” (N. Y.), 1938, v. 38, p. 187.
- Witte S.* Morphologische und serologische Studien über Tuberkulinwirkungen an Leukocyten in vitro.—“Beitr. Klin. Tuberk.”, 1950, Bd 104, S. 252.
- Wittich F. W.* Physiologic and immunologic aspects of allergy Report presented at the regional course of the American College of allergists. New York, 1944.
- Wittkower E.* Changes of blood in anaphylaxie.—“Klin. Wschr.”, 1923, Bd 2, S. 450.
- Yamate M., Eveland W.* Demonstration of specific binding capacity of leucocytes of atopic individuals.—“J. Allergy”, 1967, v. 39, p. 112.
- Yoshinaga M., Waksman B. H., Malawista S. E.* Cytochalasin B inhibits lymphotoxin production by antigen-stimulated lymphocytes.—“Science”, 1972, v. 176, p. 1174.
- Zinsser H.* Studies on the tuberculin reaction and on specific hypersensitiveness in bacterial infection.—“J. exp. Med.”, 1921, v. 34, p. 495.
- Zinsser H.* Resistance to infectious diseases. New York, 1931.
- Zinsser H., Grinnell F. B.* Further studies on bacterial allergy. Allergic reactions to the hemolytic streptococcus.—“J. Immunol.”, 1925, v. 10, p. 725.
- Zironi A.* Fissazione specifica di antigeni e di anticorpi sulle cellule e patogenesi delle malattie.—“Boll. Inst. sier. Milanese”, 1953, v. 32, p. 425.
- Zunz E.* Action of ergotamin on the pupil of dogs.—“C. R. Soc. Biol.”, 1925, v. 93, p. 863.
- Zunz E., La Barre J.* Modifications de la coagulabilité et de la tension superficielle du plasma lors de l’anaphylaxie serique chez des cobayes decerebrés.—“C. R. Soc. Biol.”, 1926, v. 95, p. 856.
- Zvajler N. J., Becker E. L.* Rabbit anaphylactic antibody.—“J. exp. Med.”, 1966, v. 123, p. 935.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Основные положения учения об аллергии	8
Определение понятий, терминология и классификация	8
Реактивность и аллергия	18
Аллергия в сравнительном и эволюционном аспектах	22
Аллергия и иммунитет	24
Аллергия и иммунологическая толерантность	26
Аллергия, наследственность и конституция	28
Глава II. Аллергены	37
Вирусы как аллергены	44
Бактериальные аллергены	51
Микоаллергены	59
Аллергены растительного происхождения	66
Аллергены животного происхождения	91
Пылевые аллергены	101
Лекарства как аллергены	105
Пищевые аллергены	114
Вопросы стандартизации и контроля активности аллергенов	126
Глава III. Аллергические антитела	133
Виды аллергических антител	135
Преципитины	135
Комплементсвязывающие антитела	135
Реагины	136
Реагины и иммуноглобулины E	138
Секреторные иммуноглобулины	145
Макроглобулины	151
Блокирующие аллергические антитела	152
Гемагглютинирующие антитела	154
Методы определения реагинов	154
Антитела к иммунным комплексам с аллергеном из пыльцы растений	165
Глава IV. Химергические реакции	167
Имунологическая стадия развития химергических реакций	168
Значение дозы аллергена	173
Длительность сенсибилизации	174
Способы сенсибилизации	175
Пассивная сенсибилизация	176
Десенсибилизация и гипосенсибилизация	178
Глава V. Патохимическая стадия развития химергических реакций	188
Роль веществ типа пептонов. Нарушения белкового обмена при анафилаксии	189
Анафилатоксин	192
Протеолитические процессы в патогенезе анафилаксии	194
Липолитические процессы в механизме анафилаксии	197
Участие комплемента в механизме аллергических реакций	197
Роль гистамина в механизме аллергических реакций	199
Источник гистамина в организме человека и животных	200
Основные пути образования гистамина в организме	202
Основные пути инактивирования гистамина	205
Окислительное дезаминирование	205
Метилирование имидазольного кольца	205
Связывание гистамина (гистаминопексия)	206
Либераторы гистамина	206
Механизм освобождения гистамина	209
Критика гистаминной теории анафилаксии	212
Плазмноген — плазмин	215

Роль кининов плазмы в механизме аллергии	218
Брадикинин	221
Простагландины	227
Серотонин (5-окситриптамин)	232
Роль медленно реагирующей субстанции (MPC-A или SRS-A) в патогенезе анафилаксии	239
О влиянии ионов калия и кальция на выход MPC-A из легких сенсибилизированных морских свинок	242
Участие ацетилхолина в механизме анафилаксии и аллергии	245
Глава VI. Патфизиологическая стадия развития химергических реакций	245
Расстройства кровообращения и дыхания при анафилактическом шоке	247
Нарушение деятельности сердца при анафилактическом шоке	249
Патогенез расстройств кровообращения при анафилактическом шоке	253
Нарушение дыхания при анафилактическом шоке	255
Изменения морфологического и белкового состава крови при анафилаксии	260
Изменения физико-химических свойств крови и некоторых показателей обмена веществ при анафилаксии	262
Изменения свертываемости крови при анафилаксии	270
Анафилаксия у крыс и мышей	274
Глава VII. Аллергические реакции клеток	274
Аллергическая альтерация лейкоцитов	277
Аллергическая альтерация нейтрофилов	279
Тканевые тучные клетки и базофилы крови при аллергии	284
Эозинофилы и аллергия	285
Тромбоциты в аллергических реакциях	286
Патохимические выражения аллергической альтерации клеток	288
Глава VIII. Аллергические реакции гладкомышечных органов	292
Анафилактическая реакция гладкомышечных органов различных животных	294
Общие закономерности аллергических реакций гладкомышечных органов	300
Влияние изменения чувствительности α - и β -адренергических рецепторов на величину анафилактической реакции гладкомышечных органов морской свинки	303
Десенсибилизация изолированных гладкомышечных органов	304
Механизмы анафилактической контрактуры гладкомышечных органов	304
Роль гистамина	306
Роль ацетилхолина	307
Непосредственное действие антигена на гладкие мышцы	310
Глава IX. Аллергия и нервная система	346
Глава X. Надпочечные железы и аллергические процессы. — А. Д. Адо и В. И. Пыцкий	346
Результаты экспериментальных исследований роли надпочечников в аллергических процессах	348
Влияние кортикостероидов и АКГГ на развитие аллергических процессов	351
Некоторые функциональные и обменные изменения как показатели глюкокортикоидной недостаточности при аллергических процессах	361
Глава XI. Феномен Артюса	363
Феномен Овери	364
Классификация местной аллергической реакции типа феномена Артюса	372
Глава XII. Китегические реакции	374
Взаимоотношения аллергических реакций замедленного и немедленного типа	380
Зобная железа и аллергические реакции	382
Т-лимфоциты и китегические реакции	393
Аллергические реакции туберкулинового типа	400
Системные реакции на туберкулин (туберкулиновый шок)	401
Транзиторная форма аллергии замедленного типа, или феномен Джоунса-Мота	402
Химические аллергозы. — В. А. Адо	413
Глава XIII. Аутоаллергические реакции. — Н. А. Терехова-Уварова	419
Воспроизведение аутоаллергических процессов в эксперименте	426
Литература	

CONTENTS

Chapter I. Fundamentals of the Study on Allergy	8
Chapter II. Allergens	37
Chapter III. Allergic Antibodies	133
Chapter IV. Allergic Reactions of Immediate Type	167
Chapter V. Pathochemical Study of the Development of Immediate Type Reactions	188
Chapter VI. Pathophysiological Study of the Development of Immediate Type Reactions	245
Chapter VII. Allergic Reactions of the Cells	274
Chapter VIII. Allergic Reactions of Smooth-Muscular Organs	288
Chapter IX. Allergy and Nervous System	310
Chapter X. Adrenal Glands and Allergic Processes	346
Chapter XI. Arthus Phenomenon	361
Chapter XII. Allergic Reactions of Delayed Type	372
Chapter XIII. Autoallergic Reactions	413

АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ АДО

Общая аллергология

Редактор *Н. А. Терехова-Уварова*
Художественный редактор *Л. М. Воронцова* Корректор *Т. Ф. Паикова*
Техн. редактор *В. И. Табенская* Оформление художника *С. Н. Томиллина*

Сдано в набор 26.01.78. Подписано к печати 12.06.78. Т-08663. Формат бумаги 70×100¹/₁₆.
Бум. тип. № 1. Обычн. гарн. Печать высокая. Усл. печ. л. 38,03. Уч.-изд. л. 40,10. Тираж 22000 экз.
МН-71. Заказ № 111. Цена 3 р. 50 к.

Издательство «Медицина», Москва, 101838, Петроверигский пер., 6/8.
Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
Москва, 119105, Нагатинская ул., д. 1.



Рис. 1. Аллергический отек Квинке.

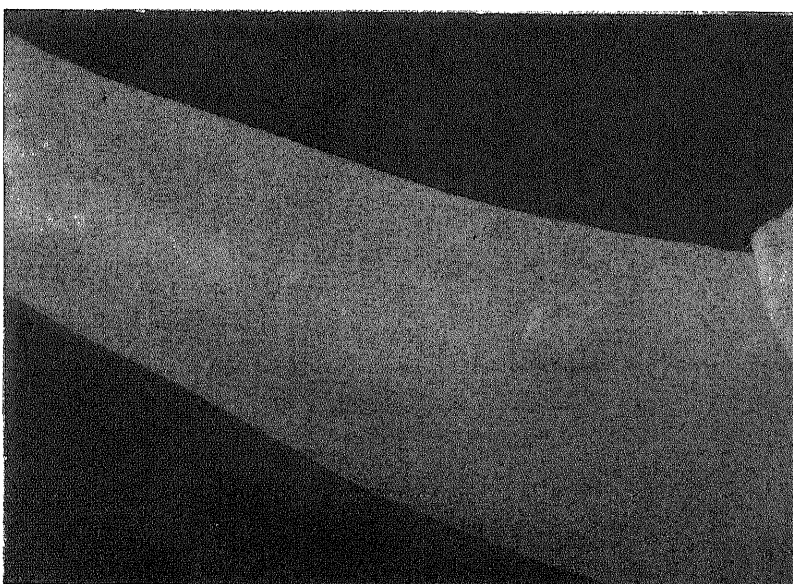


Рис. 2. Кожная волдырная реакция.



Рис. 3. Аллергическая реакция конъюнктивы.

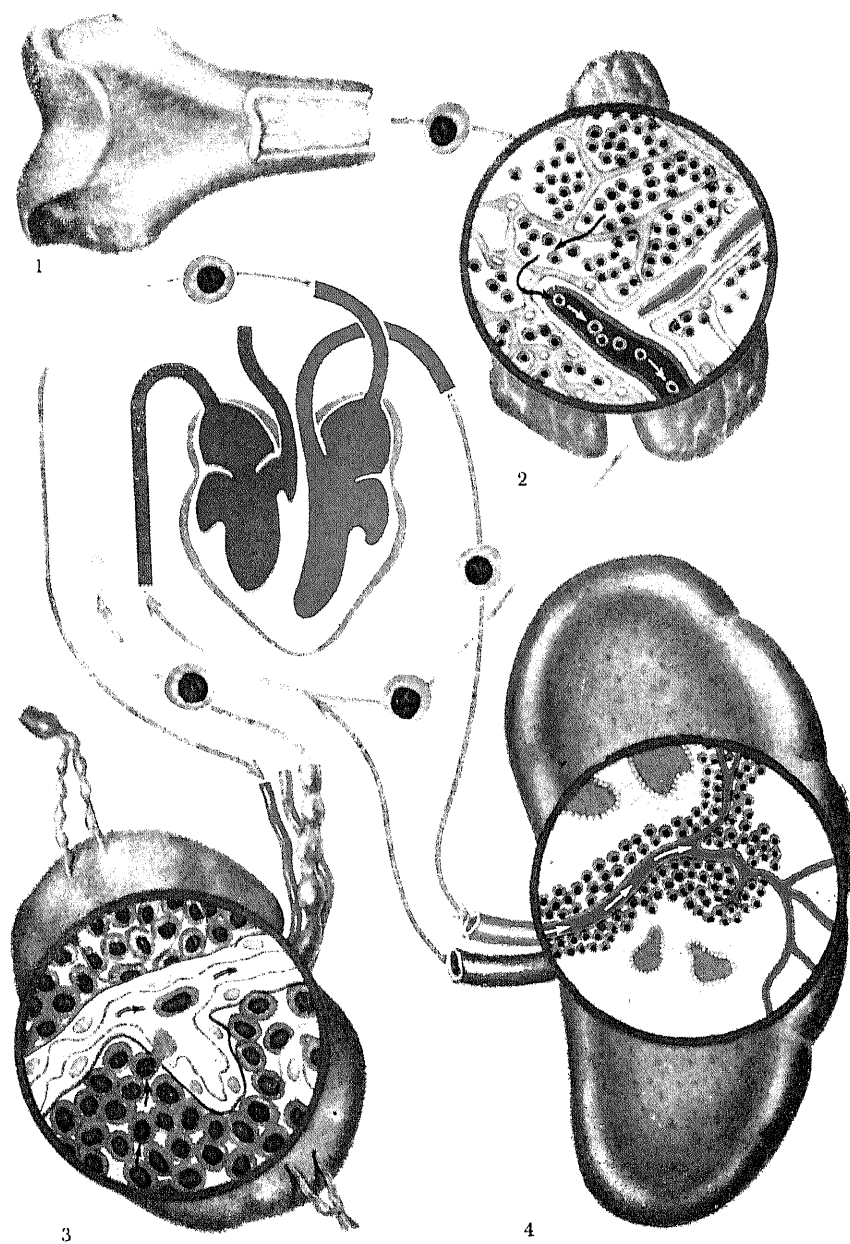


Рис. 84. Миграция Т-лимфоцитов (схема).
1 — костный мозг; 2 — тимус; 3 — лимфатический узел; 4 — селезенка.

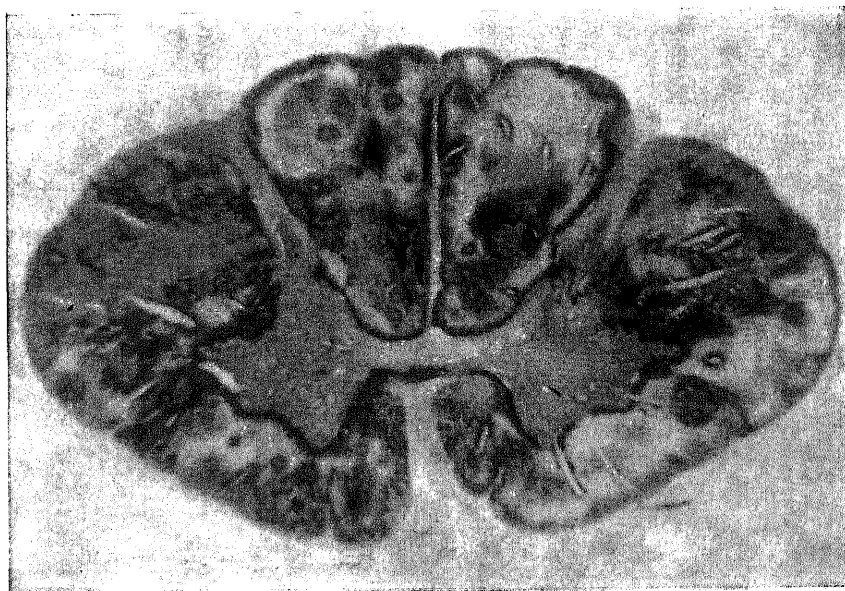


Рис. 97. Спинной мозг при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у морской свинки.

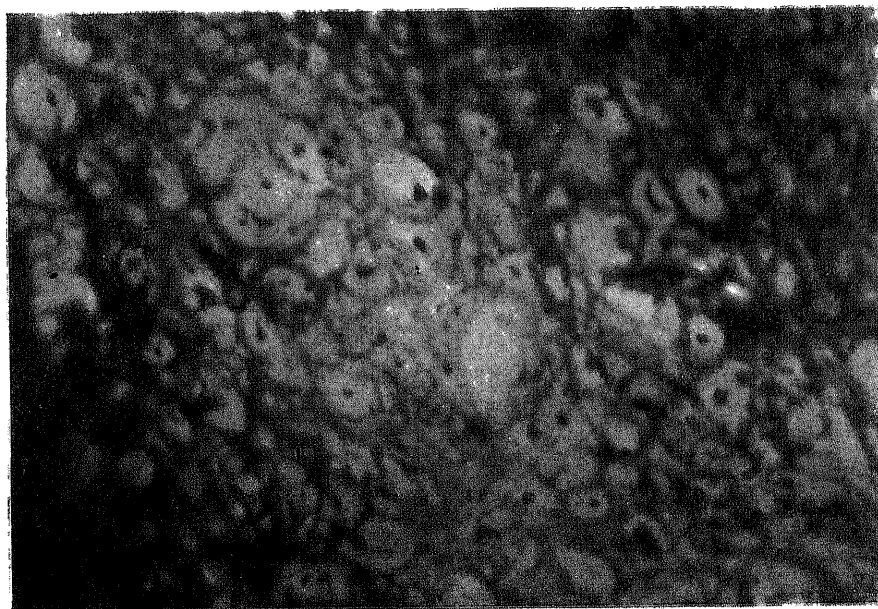


Рис. 98. Демиелинизация нервных волокон при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у морской свинки.