

На правах рукописи

ГОЛОД Ирина Шльомовна

**Иммунологические реакции к антигенам
сердца и сосудов при атеросклерозе
и их изменение под влиянием
йодобромной бальнеотерапии**

14.00.16 — патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Свердловск
1974

На правах рукописи

ГОЛОД Ирина Шльомовна

Иммунологические реакции к антигенам
сердца и сосудов при атеросклерозе
и их изменение под влиянием
йодобромной бальнеотерапии

14.00.16 — патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Свердловск
1974

Работа выполнена в Свердловском научно-исследовательском институте курортологии и физиотерапии Министерства здравоохранения РСФСР.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор С. И. Серов,
доктор медицинских наук Н. И. Кузнецова.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Л. М. Ишимова,
доктор медицинских наук, профессор А. А. Польшнер,
доктор медицинских наук, профессор С. С. Барац.

Ведущее учреждение: институт геронтологии АМН СССР.

Автореферат разослан « » 197 г.

Защита диссертации состоится « » 197 г.
в часов на заседании медико-биологического Ученого Совета Свердловского государственного медицинского института (Свердловск, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Свердловского государственного медицинского института (Свердловск, ул. Ермакова, 17).

Ученый секретарь, доцент В. Г. Константинов.

Изучение этиологии патогенеза и лечения атеросклероза является одной из первоочередных задач современной медицины. Особую актуальность в свете решения этих задач приобретают вопросы, связанные с действием лечебных факторов на организм. Одним из адекватных воздействий, применение которых нормализует деятельность различных систем организма, является бальнеотерапия, которая оказывает выраженное регулирующее влияние на метаболические процессы, протекающие в организме. Результаты клинических и экспериментальных комплексных исследований, проводимых на протяжении ряда лет в Свердловском научно-исследовательском институте курортологии и физиотерапии, свидетельствуют о тормозящем действии йодобромных вод на развитие атеросклеротического процесса и о выраженном благоприятном влиянии этого фактора на деятельность различных систем организма (С. И. Серов, И. Е. Оранский, Р. Г. Мурашев). Благоприятное влияние бальнеотерапии на организм в значительной мере обусловлено нейро-гуморальными механизмами (А. Н. Обросов, П. Г. Царфис, И. Д. Френкель, В. Г. Олефиренко). Однако совершенно неизученными оставались вопросы, связанные с влиянием йодобромных ванн на иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов при атеросклерозе. Исследование этой проблемы позволяло в какой-то мере расшифровать одну из важных малоизученных сторон в механизме действия йодобромных вод и несомненно способствовало выбору тех параметров, которые могут оказаться перспективными при оценке эффективности проводимого лечения.

Решение указанных вопросов было невозможно без предварительного изучения антигенных свойств сосудистой ткани.

Как было показано различными авторами, при атеросклерозе происходит изменение антигенной структуры сосудов, что в итоге приводит к выработке антител к антигенам сосудистой ткани (Н. А. Назаренко и соавт., 1964; Д. Г. Григорьян, и соавт. 1968; М. Г. Кишов, 1970; Д. Ф. Плещитый и З. М. Боброва, 1967; Л. С. Шварц, 1967; Pokorný a. Iezkova, 1962, 1970; Sziget, 1966; Intorp, 1972). Однако недостаточно изученными

оставались иммуногенные, органо- и видоспецифичные свойства белковых компонентов сосудистой ткани. Требовали дальнейшего изучения и такие важные в научно-практическом отношении вопросы, как влияние физико-химической и ферментативной обработки на антигенные свойства водорастворимых белков сосудистой ткани. Решение этих проблем было необходимо для расшифровки природы антигенных компонентов этой ткани и разработки условий их получения. Для того, чтобы судить о роли иммунологических сдвигов в патогенезе атеросклероза, необходимо было выяснить особенности иммунологических реакций к тканевым антигенам и в первую очередь к антигенам сосудов и сердца при различных способах моделирования атеросклеротического процесса. Принимая во внимание функциональную роль щитовидной железы в патогенезе атеросклеротического процесса, а также отсутствие данных относительно иммунологических сдвигов при атеросклерозе в условиях длительного подавления функции щитовидной железы при «бесхолестериновом» способе воспроизведения этого заболевания, мы считали необходимым провести динамическое изучение иммунологических реакций к антигенам сердца и сосудов при различных вариантах экспериментального моделирования атеросклероза. Отсутствие данных о характере иммунологических реакций к антигенам сердца и сосудов при различных формах атеросклеротического процесса и сведений относительно специфичности этих реакций могло в дальнейшем существенно затормозить использование накопленного фактического материала в клинической практике. Кроме того, решение этих вопросов диктовалось настоятельной необходимостью выбора наиболее информативных методов исследования при оценке эффективности проводимого лечения.

В результате проведенных исследований нами были получены данные, которые в той или иной степени соответствуют вышеуказанным задачам.

Антигенные свойства сосудистой ткани при атеросклерозе

Исследования, проведенные в данной работе, базировались в первую очередь на сравнительном изучении антигенных свойств белков атеросклеротической и нормальной ткани сосудов. Однако одним из важных звеньев в патогенезе атеросклероза является инфильтрация липопротеидов в субэндотелий сосудов (А. Л. Мясников, А. Н. Климов, Т. Н. Ловягина, Б. А. Лемперт, С. М. Лейтес, М. А. Синицына, А. П. Голиков,

Gëro). Поэтому мы считали целесообразным исследовать также антигенные свойства сывороточных бета-липопротеидов при атеросклерозе. Изучение антигенных свойств сосудистой ткани осуществляли с помощью иммунных сывороток (38 серий), полученных при иммунизации кроликов водно-солевыми экстрактами атеросклеротической или нормальной грудной аорты человека, а также сывороток, полученных при иммунизации животных бета-липопротеидами, выделенными из экстрактов сосудистой ткани больных атеросклерозом и здоровых людей.

Выделение бета-липопротеидов осуществляли по методу Burstein. Освобождение их от хиломикронов производили по способу, предложенному А. Н. Климовым с соавт.

Изучение антигенных свойств сывороточных бета-липопротеидов при атеросклерозе осуществляли с помощью иммунных сывороток к гомологичным или аутологичным бета-липопротеидам, которые выделяли из сыворотки крови животных с экспериментально воспроизведенным по методу Н. Н. Аничкова атеросклерозом.

Для иммунизации аутологичными сывороточными бета-липопротеидами в смеси со адьювантом Фрейнда использовали тех кроликов, сыворотка крови которых не взаимодействовала с сывороточными бета-липопротеидами и после воспроизведения экспериментального атеросклероза. Иммунные сыворотки изучали с помощью различных методов исследования (реакции пассивной гемагглютинации по Бойдену, реакции торможения, реакции преципитации в агаре, реакции связывания комплемента в модификации В. С. Калинина и С. И. Гинзбург). Данные, полученные с помощью указанных методов, были существенно детализированы при изучении иммунных сывороток, которые были предварительно адсорбированы по способу, разработанному П. Н. Косяковым с сотрудниками.

Проведенные исследования позволили выявить определенные различия в антигенных свойствах водорастворимых белков атеросклеротической и нормальной сосудистой ткани. Эти различия были обусловлены органоспецифическими антигенами, так как иммунные сыворотки обладали выраженной специфичностью к экстракту грудной аорты и не взаимодействовали с антигенами других органов. Различия в антигенных свойствах водорастворимых белков атеросклеротической и нормальной грудной аорты были выявлены в реакции пассивной гемагглютинации и с помощью реакции преципитации в агаре. Полученные данные были существенно дополнены при использовании метода избирательной адсорбции. Как было показано

в этих опытах, после адсорбции гомогенатом атеросклеротических бляшек грудной аорты «атеросклеротические» противосудистые сыворотки теряли способность реагировать с экстрактом атеросклеротических сосудов как в реакции пассивной гемагглютинации, так и в реакции преципитации в агаре. Реакция с контрольными антигенами (экстрактами мышцы, мозга и кишечника) оставалась отрицательной как до адсорбции, так и после нее. После обработки гомогенатом нормальной аорты и миокарда «атеросклеротические» противосудистые сыворотки продолжали взаимодействовать с экстрактом атеросклеротической грудной аорты.

Сведения относительно связи белковых структур с антигенными свойствами ткани грудной аорты были дополнены при изучении белковых компонентов грудной аорты, подвергнутых физико-химической обработке. Нами было исследовано действие на тканевые антигены различных температур, эфира, хлороформа и трипсина.

Как было показано в этих опытах, органоспецифические антигены сосудов представлены в основном термолабильными субстанциями. Органоспецифические антигены сосудов в значительной степени теряли свою активность после обработки органическими растворителями (эфиром и хлороформом). Выраженное тормозящее действие на антигенную активность водорастворимых белков грудной аорты оказывал трипсин, что могло быть связано с воздействием этого фермента на наиболее активные в антигенном отношении белковые молекулы. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что органоспецифичность сосудистой ткани в значительной степени обусловлена водорастворимыми белками, которые после прогревания и обработки органическими растворителями в значительной мере, а при обработке трипсином полностью утрачивают способность взаимодействовать со специфическими иммунными сыворотками.

Проведенные исследования позволяют сделать наиболее важный, по нашему мнению, вывод о существовании определенных различий в антигенных свойствах водорастворимых белков нормальной и атеросклеротической грудной аорты.

Наряду с изучением органоспецифичности белковых компонентов сосудистой ткани было проведено исследование видоспецифических свойств этих субстанций. Проведенные опыты свидетельствуют о том, что антигены атеросклеротической грудной аорты человека не дифференцируются строго в видовом отношении. Так, «атеросклеротические» противосудисти-

стые сыворотки реагировали не только с экстрактом грудной аорты человека, но и с экстрактами грудной аорты кроликов и собак с экспериментально воспроизведенным атеросклерозом. При этом реакция с другими органами этих животных оставалась отрицательной. Результаты этих опытов дают основание предполагать, что при атеросклерозе в сосудистой ткани появляются общевидовые органоспецифические компоненты, которые отсутствуют в сосудах здорового человека. При этом нельзя исключить и того, что эти общевидовые антигены сосудистой ткани в физиологических условиях могут находиться в замаскированном состоянии. Демаскировку антигенных компонентов могут вызывать аллергические и деструктивные процессы в тканях. При этих процессах в организме могут возникать иммунологические реакции по отношению к демаскированным антигенным компонентам тканей (Форлендер, И. М. Лямперт).

При изучении антигенных свойств сосудистой ткани следует учитывать и то обстоятельство, что в состав этой ткани входят и бета-липопротеиды, которым принадлежит важная роль в формировании атеросклеротического процесса.

Исследования различных авторов свидетельствуют об иммуногенности липопротеидов (М. Н. Султанов, Н. Н. Кипшидзе и соавт., Ю. Н. Зубжицкий, Landsteiner, Rapport a. Graf, Tanaka, Witebsky, Gero, Bütler, Allison, Aladjem, Blumberg, Beaumont, Hartmann, Kostner, Dürwald, Geserich).

Результаты наших исследований также свидетельствуют об иммуногенности бета-липопротеидов при атеросклерозе. Как было показано в этих опытах, иммунизация аутологичными или гомологичными бета-липопротеидами, выделенными из сыворотки крови животных с экспериментальным атеросклерозом, приводила к образованию специфических антител. Полученные в этих опытах данные свидетельствуют в пользу видоспецифичности сывороточных бета-липопротеидов при атеросклерозе. Иммунные сыворотки взаимодействовали с гомологичными и не реагировали с бета-липопротеидами, выделенными из сыворотки крови и различных тканей больных атеросклерозом людей и собак с экспериментально воспроизведенным атеросклерозом.

Как показали проведенные нами исследования, бета-липопротеиды, выделенные из сердечной и сосудистой ткани больных атеросклерозом и здоровых людей, неидентичны по своим антигенным свойствам. Активность сывороток, полученных при иммунизации животных бета-липопротеидами атероскле-

ротических сосудов или миокарда, полностью нейтрализовалась лишь «атерогенными» бета-липопротеидами и сохранялась при добавлении к этим сывороткам бета-липопротеидов, выделенных из нормальных тканей.

Изучение антигенных свойств бета-липопротеидов позволило нам получить данные, которые в известной мере свидетельствуют в пользу инфильтративной природы бета-липопротеидов, откладывающихся в ткани печени при атеросклерозе. Нами была выявлена способность бета-липопротеидов печеночной ткани взаимодействовать с сыворотками, полученными при иммунизации животных сывороточными бета-липопротеидами. Эти данные косвенно подтверждают мнение ряда исследователей (С. М. Лейтес, А. Л. Мясников) об инфильтративной природе бета-липопротеидов, откладывающихся в ткани печени при атеросклерозе. Вместе с тем результаты наших исследований указывают на возможность иммунологической дифференцировки отдельных компонентов атеросклеротически измененной печени, что, в свою очередь, является перспективным для изучения тканевых антигенов печени при атеросклерозе.

Предположение об инфильтративной природе тканевых бета-липопротеидов при атеросклерозе получило свое подтверждение и при изучении иммунных сывороток к тканевым бета-липопротеидам. Как было показано в этих исследованиях, сыворотки, полученные при иммунизации бета-липопротеидами атеросклеротической аорты, реагировали не только с бета-липопротеидами сосудистой ткани, но и с бета-липопротеидами, выделенными из сыворотки крови больных атеросклерозом.

Сыворотки, полученные при иммунизации бета-липопротеидами атеросклеротического миокарда, не реагировали с гомологичными сывороточными бета-липопротеидами.

По мнению Виск, возможны различные пути проникновения липопротеидов в сосудистую стенку: 1 — через межклеточные пространства, 2 — через «поры» эндотелиального слоя, 3 — через везикулы эндотелиальных клеток.

Результаты проведенных нами исследований по изучению антигенных свойств сосудистой ткани позволяют считать, что при атеросклерозе в грудной аорте могут выявляться антигены, отсутствующие в сосудистой ткани здоровых людей. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что антигенные свойства сосудистой ткани обусловлены как белками, так и бета-липопротеидами. В условиях развития атеросклеротиче-

ского процесса при деструкции сосудистой ткани, по-видимому, реализуется иммуногенность этих субстанций, что в итоге и приводит к развитию иммунологических реакций к антигенам сосудистой ткани. Несомненно, что особенности тканевых антигенов играют весьма существенную роль и в характере, и в механизме развития иммунологических реакций к тем или иным компонентам, входящим в состав различных органов. При исследовании антигенных свойств сосудистой ткани с помощью различных методов иммунологического анализа неизбежно возникал вопрос о чувствительности используемых методов исследования.

При параллельном испытании иммунных сывороток к белкам и бета-липопротеидам сосудистой ткани с помощью различных методов иммунологического анализа (реакции пассивной гемагглютинации по Бойдену, реакции связывания комплекса в модификации В. С. Калинина и С. И. Гинзбург, реакции преципитации в агаре по Оухтерлони) была выявлена большая чувствительность реакции пассивной гемагглютинации по сравнению с указанными методами.

Результаты наших исследований согласуются с данными других авторов (С. К. Михкла, В. Я. Фель, Г. И. Леви, В. А. Синицын, Т. И. Соколов, Л. Б. Платонова, Г. Г. Матешвили, А. Е. Эссель, Dornbusch, Richter, Boyden, Ovary, Stawitsky), свидетельствующими о высокой чувствительности реакции пассивной гемагглютинации при выявлении специфических антигенов.

Неравнозначность результатов, полученных при параллельном испытании иммунных сывороток с помощью различных серологических реакций, может быть связана и с тем, что различные методы иммунологического анализа выявляют неоднородные субстанции (Н. И. Кузнецова, 1970; М. Г. Кишов, 1972). Это, в свою очередь, выдвигает необходимость подбора в каждом конкретном случае наиболее адекватного метода исследования.

Иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов при экспериментальном атеросклерозе

Исследование иммунологических реакций в условиях экспериментально воспроизведенного атеросклероза позволило проследить особенности иммунологических сдвигов, начиная с наиболее ранних этапов развития атеросклеротического процесса, расшифровать влияние на эти процессы различных пато-

генетических звеньев, исследовать природу и специфичность иммунологических реакций, и, наконец, сопоставить выраженность этих процессов со степенью характерных для атеросклероза морфологических изменений в сосудистой ткани.

Некоторые новые принципы подхода к биологическому моделированию атеросклероза, разработанные в институте (С. И. Серов), предусматривали возможность создания экспериментальной модели, позволяющей изучить начальные функциональные стадии развития атеросклеротического процесса в условиях длительного воздействия на организм пониженных доз атерогенных препаратов.

Изучение иммунологических реакций к водорастворимым белкам сердца и сосудов осуществлялось на двух вариантах экспериментальной модели атеросклероза. Первая серия опытов проводилась на «бесхолестериновой» модели этого заболевания. Животные этой группы (4 собаки) получали ежедневно с пищей пониженные дозы 6МТУ (0,3—0,5 г). Животные второй группы (17 собак) получали ежедневно с пищей 6МТУ (в вышеуказанных дозировках) в сочетании с холестерином (2,0 г). Исследование иммунологических реакций к водорастворимым белкам аорты и миокарда осуществлялось в большинстве случаев, начиная с первых месяцев введения животным атерогенных препаратов, и проводилось в динамике (в основном через две недели) на протяжении не менее 4—6 месяцев до начала бальнеологического воздействия. Для изготовления антигенов использовали ткань грудной аорты и миокарда от животных с экспериментальным атеросклерозом. Получение антигенов осуществляли с помощью экстракции тканевого гомогената при $+4^{\circ}\text{C}$ в течение 18—20 часов. Сыворотку крови подопытных животных исследовали в реакции пассивной гемагглютинации по Бойдену. Специфичность наблюдаемых серопозитивных реакций контролировали с помощью метода избирательной адсорбции и реакции торможения. Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью критерия Пирсона.

Как показали проведенные исследования, сыворотка крови подопытных животных взаимодействовала с экстрактами грудной аорты и миокарда в разведениях 1:2—1:512.

В связи с тем, что числа, характеризующие титры серопозитивных реакций, образуют геометрическую прогрессию, при вычислении среднего титра определяли среднюю геометрическую по формуле, приводимой в руководствах по статистике. Средний геометрический титр серопозитивных реакций для исследуемой группы животных составили $1:16 \pm 2$. Титры

1:2 — 1:8 расценивались как низкие, а титры 1:32 — 1:512 — как повышенные.

Как видно из приводимых в табл. 1 статистически обработанных данных, выявление иммунологических реакций к водорастворимым белкам грудной аорты и миокарда было неравнозначным при различных способах воспроизведения атеросклероза. При «бесхолестеринном» способе воспроизведения атеросклероза с помощью 6МТУ серопозитивные реакции к водорастворимым белкам миокарда выявлялись более часто по сравнению с серопозитивными реакциями к антигенам аорты. При этом иммунологические реакции к белкам миокарда обнаруживались чаще в повышенных титрах ($\chi^2 = 32$, $p < 0,001$).

Таблица 1

Иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов при различных способах воспроизведения атеросклероза у собак

Воспроизведение атеросклероза с помощью	Критерий достоверности	Серопозитивные реакции с водно-солевыми экстрактами	
		атеросклеротического миокарда	атеросклеротической грудной аорты
6МТУ	χ^2 p	41,1 < 0,001	10,82 < 0,01
6МТУ и холестерина	χ^2 p	5,61 < 0,05	9,43 < 0,01

Наряду с серопозитивными реакциями к водорастворимым белкам миокарда, при «бесхолестеринном» способе воспроизведения атеросклероза, хотя и в меньшем числе наблюдений, выявлялись положительные реакции к водорастворимым белкам атеросклеротической грудной аорты. При этом следует отметить, что наибольшие значения критерия достоверности были получены в отношении реакций, выявляемых в низких титрах ($\chi^2 = 10$, $p < 0,01$).

По-видимому, более частое обнаружение серопозитивных реакций, протекающих в низких титрах, связано с особенностями формирующихся в сосудистой ткани морфологических изменений. В совместных исследованиях с Е. В. Понизовской

(1972) нами была выявлена определенная зависимость между интенсивностью реакций к белкам атеросклеротических сосудов и выраженностью характерных для атеросклероза морфологических изменений в сосудистой ткани. При этом было показано, что умеренно выраженная реакция к белкам атеросклеротических сосудов у животных, получавших в течение длительного времени 6МТУ сочеталась с наличием множественных фиброзных бляшек в сосудистой ткани.

Принимая во внимание данные морфологического исследования, нельзя исключить и того, что умеренно выраженная реакция к антигенам атеросклеротической аорты в данном случае была обусловлена возможностью блокирования антигенных компонентов этой ткани новообразованными коллагеновыми волокнами сосудистой стенки.

При воспроизведении атеросклероза с помощью 6МТУ и холестерина наиболее часто выявлялись серопозитивные реакции к водорастворимым белкам сосудистой ткани ($\chi^2 = 9,43$ $p < 0,01$) и значительно реже сыворотка крови этих собак реагировала с водно-солевыми экстрактами атеросклеротического миокарда ($\chi^2 = 5,61$ $p < 0,05$). При данном варианте экспериментальной модели атеросклероза можно было в некоторых случаях наблюдать более интенсивные иммунологические реакции к белкам атеросклеротической аорты при наличии выраженных морфологических изменений в сосудистой ткани (И. С. Голод, Е. В. Понизовская, 1972).

Эти данные еще раз подтверждают уже высказанное предположение о наличии определенной связи между выраженностью иммунологических реакций к антигенам аорты и возникающими при атеросклерозе изменениями в сосудистой ткани. Определенное влияние на формирование иммунологических сдвигов при атеросклерозе может оказывать и холестерин, который, как известно, обладает сенсibiliзирующим действием.

Изучение изменений, возникающих в процессе экспериментального воспроизведения атеросклероза, было бы неполным без исследования вопроса о специфичности серопозитивных реакций к водорастворимым тканевым белкам. Наряду с изучением специфичности иммунологических реакций, выявляемых при экспериментальном атеросклерозе, мы считали необходимым в какой-то мере осветить вопрос относительно природы иммунологических изменений, возникающих при атеросклерозе.

Контрольные опыты показали, что сыворотка крови собак до получения 6МТУ и холестерина реагировала с экстрактами

грудной аорты здоровых собак в разведениях, не превышающих 1:16. При этом реакция с экстрактами атеросклеротических сосудов и миокарда оставалась отрицательной или в некоторых случаях не превышала титра 1:4. Эти реакции расценивались нами как показатели уровня нормальных противотканевых антител, которые характеризуются низкими титрами и отсутствием строгой специфичности (Бойден). С помощью метода избирательной адсорбции и реакции торможения была показана выраженная специфичность реакций, наблюдаемых между сывороткой крови собак с экспериментальным атеросклерозом и экстрактами аорты и миокарда. Эти исследования показали, что иммунологические реакции с экстрактами атеросклеротических тканей неоднозначны реакциям с экстрактами неизмененных тканей аорты и миокарда. Кроме того, результаты этих опытов свидетельствуют в пользу органоспецифичности наблюдаемых серопозитивных реакций. Иммунологические реакции к белкам миокарда были неравнозначны реакциям с антигенами аорты.

Как было показано в наших исследованиях, сыворотка крови собак с экспериментально воспроизведенным атеросклерозом взаимодействовала не только с гомологичными, но и с аутологичными антигенами аорты и миокарда. Специфичность наблюдаемых при этом реакций была показана в опытах с ингибированием.

Таким образом, исследования, произведенные на различных вариантах биологической модели атеросклероза, выявили особенности и специфичность иммунологических реакций к антигенам сердца и сосудов при экспериментально воспроизводимом атеросклерозе.

Как уже указывалось, при различных способах воспроизведения атеросклероза реакции к антигенам сердца и сосудов имели свои особенности. При «бесхолестериновом» моделировании атеросклероза наиболее часто выявлялись серопозитивные реакции к белкам миокарда, при воспроизведении атеросклероза с помощью 6МТУ и холестерина преобладали реакции к белкам сосудистой ткани.

Вышеуказанное различие в характере изменений, обнаруживаемых при различных способах воспроизведения атеросклероза, может быть обусловлено различными причинами, среди которых, конечно, прежде всего, следует учитывать особенности той или иной экспериментальной модели.

Можно предполагать, что выраженное преобладание серопозитивных реакций к антигенам миокарда при «бесхолестери-

повом» способе воспроизведения атеросклероза является одним из проявлений патологических реакций в отношении сердца, возникающих в условиях подавления функции щитовидной железы при введении животным 6 МТУ. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что тенденция к нарастанию интенсивности серопозитивных реакций к белкам миокарда наблюдалась при введении животным уже первых доз 6 МТУ. В ранее проведенных исследованиях С. И. Серова было отмечено проявление патологических реакций со стороны сердца уже через 15 — 25 дней после введения животным 6 МТУ. Одной из существенных черт этих патологических реакций со стороны сердца оказалась отчетливо выраженная периодичность их проявления со сменами нарастания и последующего сглаживания патологических признаков, которые выявлялись на электрокардиограммах при предварительном введении животным подпороговых дозировок адреналина.

Таким образом, полученные нами данные о преобладании при «бесхолестеринном» варианте экспериментальной модели атеросклероза иммунологических реакций к белкам атеросклеротического миокарда косвенно согласуются с вышеприведенными данными физиологических исследований, проведенных на аналогичной биологической модели.

Иммунологические реакции к антигенам аорты, которые наиболее часто выявлялись при воспроизведении атеросклероза с помощью 6 МТУ и холестерина, по-видимому, связаны с возникающими при атеросклерозе изменениями в сосудистой ткани. Определенное влияние на формирование иммунологических сдвигов при атеросклерозе может оказывать и холестерин, который обладает сенсibilизирующим действием (Э. Райка, Л. В. Шварц, Szigeti).

Экспериментальное воспроизведение атеросклероза с помощью атерогенных препаратов приводит к изменению процессов биосинтеза белка уже на самых ранних этапах заболевания (А. Л. Мясников). Исследования М. Г. Крицман и соавт. (1970) выявили характерную для атеросклероза активацию процессов биосинтеза белка на ранних стадиях заболевания и торможение этого процесса на более поздних этапах патологического процесса.

Можно думать, что иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов, которые выявлялись в наших опытах уже с первых месяцев введения подопытным животным атерогенных препаратов, непосредственно связаны с характерной для этого периода активацией процессов биосинтеза белка.

Как показали проведенные нами исследования, при различных способах воспроизведения атеросклероза выявляются определенные различия в характере иммунологических сдвигов в организме. Эти данные позволяют предполагать, что различные звенья в патогенезе атеросклероза оказывают неравнозначное влияние на особенности и выраженность иммунологических процессов при этом заболевании.

Это предположение нашло известное подтверждение и при изучении иммунологических реакций к тканевым антигенам у больных атеросклерозом.

Иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов у больных атеросклерозом

При изучении иммунологических сдвигов у больных атеросклерозом мы считали необходимым охарактеризовать иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов при различных формах атеросклеротического процесса в различные возрастные периоды, сравнить чувствительность некоторых методов исследования, изучить специфику наблюдаемых иммунологических реакций.

Изучение иммунологических реакций к антигенам сердца и сосудов у больных атеросклерозом осуществлялось с помощью реакции пассивной гемагглютинации по Бойдену, антиглобулиновой реакции танизированных эритроцитов, модифицированного нами непрямого антиглобулинового теста. Специфичность серопозитивных реакций контролировали с помощью реакции торможения и метода избирательной адсорбции. Полученные результаты статистически обработаны.

При постановке исследований для получения антигенов использовали миокард и грудную аорту здоровых людей в возрасте 18—20 лет, погибших вследствие травмы, и ткань сердца и сосудов больных атеросклерозом в возрасте 60—80 лет, умерших от коронаротромбоза. В качестве антигенов применяли водно-солевые экстракты этих тканей, полученные путем экстрагирования тканевого гомогената с 0,85% физиологическим раствором при +4°C в течение 18—20 часов. Наряду с водорастворимыми белками в качестве антигенов использовали бета-липопротеиды, выделенные из водно-солевого экстракта с помощью гепарина по методу Burshtein в модификации М. Ледвиной.

Нами было обследовано 400 больных с заболеваниями атеросклеротического генеза и 300 здоровых доноров в возра-

сте 20 — 49 лет. Как показали проведенные исследования, статистически обработанные результаты которых представлены в табл. 2, обнаружение серопозитивных реакций к водорастворимым белкам миокарда и аорты у больных с различной формой атеросклеротического процесса было неравнозначным. При атеросклерозе аорты и коронарных сосудов наиболее часто выявлялись серопозитивные реакции с водорастворимыми белками миокарда, при атеросклерозе сосудов головного мозга — серопозитивные реакции с антигенами сосудов.

Таблица 2

Особенности иммунологических реакций к водорастворимым белкам сердца и сосудов при различной локализации атеросклеротического процесса

Диагноз	Серопозитивные реакции (χ^2) с водно-солевыми экстрактами			
	атеросклеротической грудной аорты	атеросклеротического миокарда	нормальной грудной аорты	нормального миокарда
Атеросклероз аорты и коронарных сосудов				
Критерий χ^2	7,91	21,1	19,5	26,3
P	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Атеросклероз сосудов головного мозга				
Критерий χ^2	17,3	2,74	1,24	2,1
P	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Проведенные исследования выявили определенную возрастную динамику реакций к антигенам миокарда у больных атеросклерозом аорты и коронарных сосудов: в возрасте 40 — 49 лет преобладали реакции к антигенам неизмененного миокарда ($\chi^2 = 29,8$, $p < 0,001$). В возрасте 50 — 59 лет наиболее часто выявлялись серопозитивные реакции к атеросклеротическому миокарду ($\chi^2 = 14,1$, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что частота выявления иммунологических реакций к водорастворимым белкам аорты и миокарда имеет свои особенности в зависимости от локализации патологического процесса и возраста обследуемых больных.

Однако при иммунологическом обследовании больных атеросклерозом нельзя не учитывать и чувствительности исполь-

зуемых методов исследования. Как было показано нами ранее (И. С. Голод, 1969), при кардиальной форме атеросклероза в сыворотке крови выявляются субстанции, активность которых проявляется в присутствии антиглобулиновой сыворотки. При параллельном испытании сыворотки крови этих больных в реакции пассивной гемагглютинации и антиглобулиновой реакции на таннизированных эритроцитах обнаруживалась большая чувствительность последнего метода. Присутствие в сыворотке крови этих субстанций вызывало необходимость исследовать сыворотку крови больных атеросклерозом в антиглобулиновом тесте. Однако нам не удалось, в отличие от других авторов (Л. С. Шварц), получить положительные результаты при выполнении антиглобулиновой реакции по обычной методике непрямого Кумбс-теста. Результаты этих исследований привели нас к предположению, что отрицательные результаты исследования объясняются тем, что химические группировки способные реагировать в антиглобулиновом тесте, могут быть замаскированы антигаммаглобулиновыми факторами, которые, как известно, находятся в сыворотке крови человека и животных. Исходя из этого предположения, перед постановкой непрямой антиглобулиновой пробы исследуемые сыворотки освобождали от антигамма-глобулиновых факторов путем адсорбции их таннизированными эритроцитами, обработанными γ -глобулином. Разработанная нами (И. С. Голод, 1969) модификация антиглобулинового теста позволила добиться положительных результатов при исследовании сывороток, дающих при испытании их по обычной методике непрямого теста Кумбса негативные результаты.

Как показали проведенные опыты, после удаления антигамма-глобулиновых факторов из сыворотки крови больных инфарктом миокарда в 52,7% наблюдалась положительная непрямая антиглобулиновая реакция, которая протекала при повышенных по сравнению со средними титрами разведений испытуемых сывороток (1 : 256 — 1 : 2048). Повышенные титры антиглобулиновой реакции, выявляемой после удаления антигамма-глобулиновых факторов, преобладали при таких заболеваниях, протекающих с аутоиммунным компонентом, как тяжелая миастения и хронический панкреатит. Сыворотка крови здоровых доноров после удаления антигамма-глобулиновых факторов в большинстве случаев или не реагировала в антиглобулиновом тесте или эта реакция протекала при низких разведениях испытуемой сыворотки, в основном не превышающих 1 : 16.

Вышеприведенные данные позволяют предполагать, что в сыворотке крови больных инфарктом миокарда, а также при некоторых заболеваниях с аутоиммунным компонентом, могут находиться замаскированные антигамма-глобулиновыми факторами химические группировки, способные взаимодействовать в антиглобулиновом тесте.

Наряду с изучением иммунологических реакций к водорастворимым тканевым белкам нами были получены данные и об особенностях иммунологических реакций к бета-липопротеидам у больных атеросклерозом. Наши исследования свидетельствуют о наличии в сыворотке крови при атеросклерозе иммунологически активных субстанций, взаимодействующих с бета-липопротеидами, выделенными из сыворотки крови и ткани сосудов. При этом нами были получены данные, свидетельствующие о том, что на первых этапах развития атеросклеротического процесса (при ишемической стадии коронарного атеросклероза) у 69,2% обследованных больных выявлялись серопозитивные реакции к бета-липопротеидам сыворотки крови, в то время как на последующих стадиях заболевания (при некротической стадии коронарного атеросклероза) у 71,5% больных выявлялись серопозитивные реакции к бета-липопротеидам сосудистой ткани (И. С. Голод, 1972). Более частое обнаружение серопозитивных реакций к бета-липопротеидам сосудистой ткани на более поздних стадиях атеросклеротического процесса по сравнению с начальными стадиями заболевания было выявлено и при исследовании больных с атеросклерозом сосудов головного мозга.

Наряду с изучением иммунологических реакций к антигенам сердца и сосудов у больных атеросклерозом нами было проведено исследование этих реакций у доноров. Серопозитивные реакции к антигенам сердечно-сосудистой системы у обследованных нами 300 доноров в возрасте 20 — 49 лет не достигали статистически достоверных пределов и протекали преимущественно при низких разведениях испытуемых сывороток, не превышающих разведения 1:16.

При изучении реакций к антигенам сердца и сосудов необходимо исследовать и вопрос о специфичности наблюдаемых серопозитивных реакций. Как было показано в этих опытах, после обработки испытуемых сывороток гомогенатом атеросклеротической грудной аорты они не взаимодействовали с экстрактом этой ткани, сохраняя при этом активность в отношении белков нормальной грудной аорты и атеросклеротического миокарда. Вместе с тем серопозитивные реакции к анти-

генам нормальной аорты нейтрализовались только экстрактом этой ткани и сохранялись после прибавления к исследуемым сывороткам экстракта печени и мозга. Положительные реакции к антигенам атеросклеротического миокарда становились отрицательными после прибавления к испытуемым сывороткам экстракта этой ткани, но не тормозились при добавлении экстракта печени и мозга. Серопозитивные реакции к антигенам нормального миокарда нейтрализовались экстрактом этой ткани. После соединения с экстрактами печени и мозга испытуемые сыворотки продолжали реагировать с антигенами нормального миокарда. Сыворотки, прогретые при $+65^{\circ}\text{C}$ в течение часа не взаимодействовали с экстрактами аорты и миокарда. После прогревания при $+56^{\circ}\text{C}$ активность сывороток в отношении указанных антигенов сохранялась.

Исследования, проведенные с помощью метода избирательной адсорбции и опытах по торможению серопозитивных реакций, свидетельствуют о специфичности положительных реакций, выявляемых при атеросклерозе по отношению к антигенам сердца и сосудов.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать важный в теоретическом и практическом отношении вывод о том, что особенности иммунологических реакций к антигенам сердца и сосудов зависят от формы и стадии атеросклеротического процесса.

Сейчас еще вряд ли можно с полным основанием говорить о роли обнаруживаемых при атеросклерозе антител. По современным представлениям, характер действия аутоантител во многом зависит от количественного соотношения между ними и специфическим аутоантигеном. По мнению А. Д. Адо, даже при относительно невысоком содержании антител может образовываться комплекс антиген — антитело, который взаимодействует с компонентом, вследствие чего возникает цитотоксический эффект. Данные Л. М. Ишимовой с соавт. (1967) свидетельствуют о том, что реакция аллерген-антитело вызывает дегрануляцию тучных клеток. Л. М. Ишимова считает, что прямое повреждение клеток комплексом антиген-антитело может стать причиной анафилактической реакции, минуя освобождение гистамина из клеток. Образование комплекса антиген-антитело сопровождается фиксацией компонента высвобождением фармакологически активных веществ, влияющих на тонус сосудов, а также резким увеличением проницаемости сосудистой стенки для различных компонентов плазмы (Letterer, 1970; Dixon, 1965). Проникновение атерогенных липопротеи-

дов, плазмы и белков в артериальную стенку на разных этапах развития атеросклеротического процесса было продемонстрировано с помощью различных методов исследования (А. Н. Климов и соавт. 1960; Gêro и соавт., 1961; Walton, 1968, Као, 1965). Гиперхолестеринемия, наблюдаемая при атеросклерозе, видимо, является не только показателем уровня нейрометаболических расстройств, но и может рассматриваться как один из факторов, обуславливающих аутоSENSИБИЛИЗАЦИЮ организма при атеросклерозе (И. Х. Канцеров, М. А. Ерзин, З. М. Боброва, Р. Гражулевиченс, Л. С. Шварц, Szigeti).

Таким образом, при развитии атеросклероза могут возникать определенные иммунологические изменения. Эти изменения касаются антигенных свойств белков и бета-липопротеинов сосудистой ткани, которые при атеросклерозе имеют иную качественную характеристику, чем аналогичные компоненты нормальных тканей. Это, в свою очередь, приводит к развитию иммунологических реакций, которые возникают уже на самых ранних этапах атеросклеротического процесса и частота выявления которых, как показали наши исследования, неодинакова при различных формах атеросклероза. Принимая во внимание эти данные, а также неизученность вопроса относительно действия йодобромных ванн на иммунологические процессы при атеросклерозе, мы считали необходимым изучить влияние этого бальнеофактора на иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов при атеросклерозе.

Влияние хлоридных натриевых йодобромных ванн на иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов при атеросклерозе

При оценке действия йодобромных ванн на иммунологические реакции за основу принимали направленность в динамике титров этих реакций после курсового воздействия на организм искусственных хлоридных натриевых йодобромных ванн, которые по своему составу приближались к водам Тавдинского источника: NaCl — 17 г/л MgCl_2 — 0,44 г/л, CaCl_2 — 1,14 г/л, NaBr — 0,1026 г/л, KJ — 0,016 г/л (рецептура искусственных хлоридных натриевых йодобромных ванн разработана в Свердловском институте курортологии и физиотерапии старшим научным сотрудником Е. К. Абросимовой).

При изучении иммунологических реакций у животных с экспериментальным атеросклерозом 7 собак подвергались курсовому воздействию йодобромными ваннами (10 ванн, продол-

жительностью 20 минут, при температуре воды $+36^{\circ} - 37^{\circ}\text{C}$). В контрольных опытах на животных (3 собаки) действовали пресными ваннами при тех же временных и температурных режимах.

Как показали проведенные на различных вариантах экспериментальной модели атеросклероза исследования, йодобромные ванны при курсовом воздействии оказывают выраженное регулирующее влияние на реакции к антигенам сердца и сосудов. Это воздействие проявлялось уже на самых ранних этапах развития атеросклеротического процесса и по своему характеру и выраженности находилось в прямой зависимости от исходного состояния иммунологической реактивности организма.

При сравнительно повышенных исходных титрах серопозитивных реакций после курса йодобромных ванн интенсивность этих реакций понижалась. В данном случае проявлялся тормозящий эффект бальнеовоздействия на интенсивность серопозитивных реакций. При низком исходном титре этих реакций курсовое воздействие йодобромными ваннами приводило к повышению титра серопозитивных реакций. И наконец, при исходном титре серопозитивных реакций, не превышающих средних значений этих показателей, после курсового воздействия йодобромными ваннами титры серопозитивных реакций к антигенам сердца и сосудов не отличались от исходных. Указанная зависимость не выявлялась при воздействии на животных с экспериментальным атеросклерозом пресными ваннами.

Некоторые особенности в действии йодобромных ванн на иммунологические реакции к антигенам сердца и сосудов были выявлены при исследовании 140 больных атеросклерозом аорты и коронарных сосудов в возрасте 40 — 65 лет, которые подверглись курсовому бальнеовоздействию (10 ванн, продолжительность 10 — 12 минут, температуры $+36,5^{\circ}\text{C}$).

Как было показано в этих исследованиях, йодобромная бальнеотерапия оказывает выраженное, статистически достоверное влияние на интенсивность серопозитивных реакций к антигенам миокарда (критерий Фишера равен 2,4 $p < 0,05$). При кардиальной форме атеросклероза курсовое применение йодобромных ванн тормозило у большинства больных серопозитивные реакции к водорастворимым белкам миокарда, т. е. те реакции, которые с наибольшей частотой выявлялись при этой форме атеросклероза.

Понижение серопозитивных реакций к водорастворимым белкам атеросклеротического миокарда с титров $1:128 \pm 4$ до разведений $1:32 \pm 2$ было выявлено у 56% больных после кур-

са ванн. У 22% обследованных больных серопозитивные реакции к белкам атеросклеротического миокарда возросли с титра $1:8 \pm 2$ до титра $1:128,6 \pm 4$. У такого же количества больных серопозитивные реакции к этому антигену оставались без существенных изменений ($1:64 \pm 2$) до и после курса ванн. Понижение титров серопозитивных реакций к белкам миокарда сочеталось с благоприятными изменениями в функциональной деятельности сердца (И. С. Голод, И. Б. Миронова, 1971). В наших совместных исследованиях с Р. Г. Мурашевым было показано, что тормозящее действие йодобромных ванн на выработку «атеросклеротических» противосердечных антител сочеталось с заметным уменьшением интенсивности и частоты приступов стенокардии. Среди больных, у которых после курса ванн наблюдалось повышение концентрации «атеросклеротических» противосердечных антител, подавляющее большинство составляли пациенты с наличием недостаточности кровообращения. На основании всего вышесказанного тормозящее действие йодобромной бальнеотерапии на иммунологические реакции к белкам миокарда можно расценивать как одно из проявлений благоприятного действия йодобромной бальнеотерапии при атеросклерозе аорты и коронарных сосудов.

При обследовании 75 больных атеросклерозом сосудов головного мозга тормозящее действие йодобромных ванн в отношении реакций к водорастворимым белкам атеросклеротической сосудистой ткани было зафиксировано в 50,8%. Несколько реже (в 45,16%) йодобромные ванны понижали титры реакций к белкам нормальных сосудов. После курса йодобромных ванн интенсивность реакций к бета-липопротеидам атеросклеротических сосудов понизилась у 40,67% обследованных больных, а титры реакций к бета-липопротеидам нормальных сосудов — у 36,36% пациентов.

Понижение интенсивности серопозитивных реакций в основном с титров $1:1024$ — $1:256$ до титров $1:32$ — $1:16$, наблюдаемое у половины больных с начальными явлениями атеросклероза мозговых сосудов, сочеталось с уменьшением головных болей, раздражительности и улучшением сна. Среди 13 из 26 больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения было зафиксировано понижение титров иммунологических реакций к белкам атеросклеротических сосудов с разведений $1:256$ — $1:128$ до титров $1:64$ — $1:32$. В этих же пределах понизился титр реакций к бета-липопротеидам атеросклеротических сосудов и у 8 из 26 пациентов этой группы. У больных с остаточными явлениями тромбоза мозговых со-

судов, титры серопозитивных реакций к антигенам сосудистой ткани понизились с титров 1 : 128 — 1 : 64 до титров 1 : 16 — 1 : 8. При этом сочетание положительных сдвигов в клинической симптоматике с понижением титра серопозитивных реакций к сосудистым антигенам наблюдалось у половины обследованных.

Если принять во внимание данные о том, что гомологичные противосудостные антитела в значительной мере способствуют увеличению сосудистой проницаемости (М. Г. Кишов), то тормозящее действие йодобромной бальнеотерапии на иммунологические реакции к белкам сосудистой ткани следует считать одним из наиболее важных проявлений в механизме патогенетического действия йодобромной бальнеотерапии при атеросклерозе сосудов головного мозга.

Следует отметить также, что у некоторых больных, в основном с пониженными исходными показателями, после курса йодобромных ванн титры серопозитивных реакций возрастали в основном до разведений 1 : 32 — 1 : 64. Каких-либо существенных особенностей в динамике клинической симптоматики среди больных этой группы выявить не удалось. В связи с этим можно предполагать, что повышение титра серопозитивных реакций к тканевым антигенам может быть обусловлено отсутствием благоприятных сдвигов в течении патологического процесса.

Однако, принимая во внимание тот факт, что в этой группе больных исходные титры серопозитивных реакций были пониженными, нельзя исключить и некоторого повышения в данном случае иммунологической реактивности организма. Это повышение может быть в значительной мере обусловлено более активной функциональной деятельностью эндокринной системы, наступающей при поступлении в организм таких биологически активных элементов, как йод и бром.

Третья, выделенная нами группа больных, характеризовалась отсутствием выраженных изменений в титрах серопозитивных реакций, которые до и после бальнеовоздействия находились в основном в средних пределах (1 : 32 — 1 : 64). Можно предполагать, что такая стабильность серопозитивных реакций, по-видимому, обусловлена определенной инертностью регулирующих механизмов к бальнеологическому воздействию.

Выявленные нами особенности в действии йодобромных ванн на иммунологические реакции к тканевым антигенам при атеросклерозе нельзя рассматривать в отрыве от действия бальнеологических факторов на адаптивные реакции организ-

ма и в частности на функцию коры надпочечников. Как было показано в исследованиях И. Д. Френкель и В. Г. Олефиренко, ванны различного химического состава при курсовом воздействии оказывают стимулирующее влияние на функцию коры надпочечников, что вызывает соответствующий эффект последствия. Как известно, усиленная продукция гормонов коры надпочечников тормозит образование аутоантител, снижает проницаемость капилляров и уменьшает эксудацию, что, в свою очередь, способствует ослаблению аутоиммунных и воспалительных процессов. В связи с этим можно предполагать, что нормализация функциональной деятельности коры надпочечников, наступающая вследствие применения йодобромных ванн, оказывает регулирующее влияние и на иммунологические сдвиги при атеросклерозе.

Чрезвычайно важным в практическом отношении является дифференцированный характер лечебного воздействия йодобромной бальнеотерапии на те реакции, которые наиболее часто претерпевают изменение при той или иной форме атеросклероза. Можно предполагать, что изменение иммунологических реакций под влиянием бальнеотерапии непосредственно связано с активизацией в процессе лечения функции щитовидной железы. На роль функциональной активности щитовидной железы в патогенезе атеросклероза указывает ряд авторов (А. Л. Мяников, Н. Н. Кипшидзе, Б. П. Кушелевский с соавт., С. И. Серов). Убедительным доказательством патогенетической роли щитовидной железы при атеросклерозе является разработанная С. И. Серовым бесхолестериновая модель атеросклероза.

Можно предполагать, что активные в биологическом отношении элементы, входящие в состав йодобромных ванн, и в первую очередь йод и бром, значительно активизируют деятельность щитовидной железы, что в свою очередь оказывает регулирующее влияние и на иммунологические процессы, протекающие при атеросклерозе.

Иммунологические реакции, отображающиеся в специфическом антителообразовании несмотря на их своеобразие и автономность, рассматриваются как комплекс биологических реакций гомеостатического порядка, протекающих в целостном организме и неизбежно подчиняющихся основным общепатологическим закономерностям (П. Ф. Здродовский).

Можно надеяться, что дальнейшее изучение иммунологических реакций, которые, как показали проведенные исследова-

ния, могут возникать по отношению к различным антигенным компонентам сосудистой и сердечной ткани, поможет расшифровать многие неясные вопросы в патогенезе атеросклероза и будет способствовать созданию информативных методов диагностики и контроля за эффективностью лечения этого тяжелого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Водорастворимые белки сосудистой ткани обладают выраженными органоспецифическими свойствами.

Белковые компоненты сосудистой ткани частично теряют свою антигенную активность при действии повышенных температур ($+60^{\circ}\text{C}$ и $+100^{\circ}\text{C}$), после обработки органическими растворителями (эфиром и хлороформом). Полная утрата антигенной активности наблюдается при обработке водно-солевых экстрактов сосудистой ткани трипсином.

2. Белковые компоненты атеросклеротических сосудов по своим антигенным свойствам отличаются от белков нормальной сосудистой ткани. В сосудах человека при атеросклерозе выявляется общевидовой органоспецифический антиген, обнаруживаемый также в сосудах кроликов и собак с экспериментально воспроизведенным атеросклерозом.

3. Бета-липопротеиды, выделенные из сыворотки крови животных с экспериментально воспроизведенным атеросклерозом, обладают выраженными антигенными свойствами и способны вызывать при гомо- и аутоиммунизации образование антител.

4. Бета-липопротеиды, выделенные из сердечной или сосудистой ткани больных атеросклерозом и здоровых людей, неидентичны по своим антигенным свойствам.

5. При экспериментально воспроизведенном атеросклерозе у собак в условиях длительного подавления функции щитовидной железы при введении пониженных доз 6 метилтиоурацила (6MTU) или 6MTU в сочетании с холестерином возникают иммунологические реакции к атеросклеротически измененным тканям сердца и сосудов.

Способность сыворотки крови собак с экспериментальным атеросклерозом взаимодействовать с водно-солевыми экстрактами аутологических тканей миокарда и аорты позволяет отнести эти реакции к аутоиммунным. Опыты с применением реакции торможения и метода адсорбции свидетельствуют в поль-

зу специфичности серопозитивных реакций, обнаруживаемых при экспериментальном атеросклерозе по отношению к белкам сердечной и сосудистой ткани.

6. При различных способах воспроизведения атеросклероза выявляются определенные различия в характере иммунологических реакций к белкам сосудистой и сердечной ткани: при воспроизведении атеросклероза с помощью сочетанного применения 6МТУ и холестерина с наибольшей частотой обнаруживаются реакции к белкам сосудистой ткани, при «бесхолестериновом» варианте экспериментального атеросклероза — серопозитивные реакции к белкам миокарда.

7. При экспериментально воспроизводимом атеросклерозе у собак обнаруживается определенная зависимость между интенсивностью аутоиммунных реакций к белкам сосудистой ткани и выраженностью характерных для атеросклероза морфологических изменений в ткани сосудов.

Более интенсивная иммунологическая реакция к белкам атеросклеротических сосудов обнаруживается при наличии выраженных изменений в ткани сосудов.

8. При заболеваниях атеросклеротического генеза обнаруживается определенная локальная направленность иммунологических реакций к тканевым белкам сосудов и сердца. При атеросклерозе аорты и коронарных сосудов наиболее часто обнаруживаются серопозитивные реакции к белкам миокарда. При атеросклерозе сосудов головного мозга и гипертонической болезни с наибольшей частотой выявляются серопозитивные реакции к белкам атеросклеротических сосудов.

Изучение специфичности иммунологических реакций к антигенам сердца и сосудов при атеросклерозе позволяет считать, что серопозитивные реакции к этим антигенам обусловлены органоспецифическими антителами.

9. Особенности иммунологических реакций к белкам сердца и сосудов находятся в определенной зависимости от стадии атеросклеротического процесса и возраста обследованных больных.

При первой (ишемической) стадии атеросклероза аорты и коронарных сосудов преобладают реакции к белкам неизмененного миокарда. При этом у больных в возрасте 40 — 49 лет выявлено преобладание серопозитивных реакций к белкам неизмененного миокарда, в 50 — 59 лет более часто выявляются реакции к белкам атеросклеротического миокарда.

При второй (некротической) стадии атеросклероза аорты и коронарных сосудов наиболее часто выявляются серопози-

тивные реакции к белкам атеросклеротического миокарда. Сыворотка крови этих больных после удаления из нее антигаммаглобулиновых факторов в ряде случаев приобретает способность взаимодействовать в непрямом антиглобулиновом тесте Кумбса.

Антитела к патологически измененным тканям миокарда в более высоких титрах и с большей частотой выявляются с помощью антиглобулиновой реакции на таннизированных эритроцитах, чем с помощью метода пассивной гемагглютинации по Бойдену.

10. Сыворотки крови больных атеросклерозом способна взаимодействовать с бета-липопротеидами, выделенными из сыворотки крови и сосудистой ткани. При этом выявляется определенная зависимость между стадией атеросклеротического процесса и особенностями серопозитивных реакций к бета-липопротеидам: на начальных стадиях атеросклеротического процесса наиболее часто обнаруживаются реакции к бета-липопротеидам сыворотки крови, на последующих стадиях заболевания чаще фиксируются серопозитивные реакции к бета-липопротеидам сосудистой ткани.

11. Йодобромная бальнеотерапия, применяемая при атеросклерозе, оказывает регулирующее статистически достоверное влияние на интенсивность иммунологических реакций к белкам сердца и сосудов. Указанное изменение проявляется при курсовом воздействии йодобромными ваннами как на больных атеросклерозом, так и в случае применения этих ванн у собак с экспериментально воспроизведенным атеросклерозом. Регулирующее действие йодобромной бальнеотерапии по своему характеру и выраженности находится в прямой зависимости от исходного состояния иммунологической реактивности организма. При высоком исходном титре серопозитивных реакций к антигенам сердца и сосудов курсовое воздействие йодобромными ваннами приводит к понижению интенсивности серопозитивных реакций. При низких титрах серопозитивных реакций к антигенам сердца и сосудов после курса йодобромных ванн происходит повышение интенсивности этих реакций.

12. Тормозящее действие йодобромных ванн на интенсивность серопозитивных реакций к белкам сердечно-сосудистой системы находится в определенной зависимости от формы атеросклеротического процесса. При атеросклерозе аорты и коронарных сосудов наиболее часто тормозящее действие йодобромных ванн проявляется в отношении серопозитивных реакций к

белкам атеросклеротического миокарда, при атеросклерозе мозговых сосудов — в отношении серопозитивных реакций к белкам сосудистой ткани.

13. Применение йодобромных ванн на начальных стадиях атеросклеротического процесса оказывает выраженное тормозящее действие на реакции к бета-липопротеидам сосудистой ткани, которые наиболее часто выявляются на более поздних стадиях развития атеросклеротического процесса.

14. Дальнейшее изучение иммунологических процессов при атеросклерозе представляет несомненный теоретический интерес и может способствовать расширению диагностических возможностей при этом заболевании.

СПИСОК

печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Выявление противосердечных антител с помощью антиглобулиновой реакции на танизированных эритроцитах и реакции пассивной гемагглютинации. Лаб. дело, 1969, № 4, с. 244 — 245.

2. К механизму антиглобулинового теста. Бюл. эксп. биол. и медицины, 1969, № 8, с. 83 — 85.

3. Некоторые особенности выявления противосердечных антител. Тез. II научно-практ. конф. лабор. работников. Свердловск, 1969, с. 38 — 40.

4. Патологические, иммунологические и морфологические изменения при экспериментальном атеросклерозе в условиях применения йодо-бромных ванн. Матер. Всесоюз. конф. по эксп. курорт. Москва — Ялта, 1969, с. 189 — 192 (совм. С. И. Серовым, Е. В. Понизовской, В. Е. Цицниной).

5. Влияние электросна на некоторые клинико-иммунологические показатели у больных с преходящими расстройствами мозгового кровообращения. В сб. «Вопр. теорет. и практ. курорт.», 1970, с. 293 — 294 (совм. с П. И. Шеколинным).

6. Влияние бромйодных ванн на концентрацию противососудистых антител при атеросклерозе. В сб.: «Вопр. курорт. и физiot. на Урале», труды Свердловского института курортологии и физиотерапии. Свердловск, 1970, вып. 27, с. 25 — 29.

7. Влияние искусственных бромйодных ванн на некоторые показатели гомеостаза у больных атеросклеротическим кардиосклерозом. В сб. «Вопр. курорт. и физiot. на Урале». Труды Свердловского института курортологии и физиотерапии. Свердловск, 1970, вып. 27, с. 19 — 23 (совм. с И. Б. Мироновой, А. К. Кучевой).

8. Изучение иммунологической активности сыворотки крови по отношению к ядерной фракции мышцы сердца при атеросклерозе. Кардиология, 1971, т. XI, № 3, с. 65 — 69.

9. Влияние искусственных хлоридных натриевых бромйодных ванн на синтез органоспецифических антител при атеросклерозе. Вопр. кур., физiot. и леч. физк. 1971, № 3 с. 201 — 203 (совм. с И. Б. Мироновой).

10. Титр и динамика противокардиальных антител при инфаркте миокарда и стенокардии. В кн.: «Актуальные вопросы кардиологии», Свердловск, 1971, с. 117 — 124 (совм. с Б. М. Тымонюк).

11. Реакция бета-липопротеидов с сывороткой крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Советская медицина, 1972, № 6, с. 22 — 25.

12. Влияние физико-химических факторов на антигенные свойства нормальных и атеросклеротических сосудов. Лабораторное дело, 1972, № 11, с. 682 — 685.

13. Аутоиммунные реакции и морфологические изменения при экспериментальном атеросклерозе. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1972, № 3, с. 27 — 31 (совм. с Е. В. Понизовской).

14. Содержание антител к ткани сосудов и сердца у здоровых доноров и больных атеросклерозом в различные возрастные периоды. IX Международный конгресс по геронтологии, Киев, 1972, т. 111, 41.

15. Стандартные и рекомендуемые лабораторные методы исследования. Иммунологические методы исследования. (методические указания) Свердловск, 1972.

16. Аутоиммунные реакции к антигенам сердечно-сосудистой системы при атеросклерозе. Труды конференции патофизиологов Урала. Свердловск, 1972, с. 127 — 129.

17. Антигенная активность белковых компонентов грудной аорты при атеросклерозе. Кардиология, 1973, № 1, с. 113 — 115.

18. Аутоиммунные реакции на антигены сердечно-сосудистой системы у больных атеросклерозом головного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1973, № 9, с. 1317 — 1320 (совм. с С. С. Маразаник, И. А. Балабановой).

19. Age-related occurrence of antibodies to cardiac tissue and vessels in the sera of healthy persons and patients with atherosclerosis. Mechanism of Ageing and Development Ed B. L. Strehler. Lausanne, 1973, № 2, p. 333 — 343.

20. Антигенные свойства β -липопротеидов грудной аорты при атеросклерозе. Советская медицина, 1974, № 1, с. 10 — 12.