

И.Х. Шерматов

Кафедра патологической физиологии.

Андижанский государственный Медицинский институт

ОСНОВНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ АУТОИММУННОГО МЕХАНИЗМА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

Резюме: Успехи клинической медицины связаны с признанием многофакторного происхождения атеросклероза, фактически объединившего в себе ромотическую теорию Рокитанского, роль эндотелия моноклональную теорию американского ученого E. Benditt, мембранную гипотезу R. Sakson и A. Gotto, аутоиммунную теорию А.Н. Климова. Все большее место занимает взгляд на атеросклероз как на следствие воспаления (роли вирусов, хламидийной инфекции).

Ключевые слова: атеросклероз, поражения, аутоиммунный механизм, проблема.

I.Kh. Shermatov

Department of Pathological Physiology.

Andijan State Medical Institute

BASIC VIEWS ON THE PROBLEM OF THE AUTOIMMUNE MECHANISM OF ATHEROSCLEROTIC DAMAGE

Resume: The successes of clinical medicine are associated with the recognition of the multifactorial origin of atherosclerosis, which actually combined Rokitansky's romotic theory, the role of endothelium, the monoclonal theory of the American scientist E. Benditt, the membrane hypothesis of R. Sakson and A. Gotto, the autoimmune theory of A.N. Klimov. An increasing place is taken by the view of atherosclerosis as a consequence of inflammation (the role of viruses, chlamydial infection).

Key words: atherosclerosis, lesions, autoimmune mechanism, problem.

Актуальность. Не смотря на то, что по ряду вопросов достигнут определенный процесс, патогенез аутоиммунных заболеваний остается малоизученным.

Согласно докладу научной группы ВОЗ можно выделить три патогенетических механизма развития аутоиммунных поражения:

- цитотоксическое действие гуморальных антител;
- образование комплексов антиген-антитело;
- цитотоксическое действие сенсibilизированных лимфоцитов;

Каждый из этих механизмов иммунологически специфичен, но может приводить к вторичному, неспецифическому аффекту. Эти вторичные изменения могут значительно усугубить исходную реакцию. При каждом конкретном заболевании возможно действие не одного, а нескольких патогенетических механизмов (206).

Следовательно, можно предположить, что развитие атеросклероза может быть обусловлено не только метаболическими нарушениями (32), но и в какой-то мере аутоиммунным повреждением (28, 34).

Для подтверждения аутоиммунной природы патологического процесса Э. Витебский (72) предлагает ряд критериев:

Прямое обнаружение свободных циркулирующих или клеточных антител;

Выявление (или вернее выделение) специфического антигена, против которого направлены эти антитела;

Выработка антител подобного антигена у экспериментальных животных;

Появление морфологических изменений, в основном сходных с таковыми при формировании патологии человека, и в соответствующих тканях у активно сенсibilизированных животных;

Воспроизведение патологического процесса у животных путем пассивного переноса сыворотки, содержащей противотканевые антитела

или иммунологически компетентные клетки, иммунизированных тканевыми антигенами животных.

Следует иметь в виду, что не описано не одно заболевание, соответствующее сразу всем этим критериям (44).

В связи с этим особое значение приобретает изучение роли аутоаллергического (иммунопатологического) фактора в механизме развития атеросклеротического процесса (13, 20).

В эксперименте и в клинике в настоящее время твердо установлено, что в результате действия повреждающих факторов неизменные ткани организма становятся как бы чужеродными и приобретают антигенность. Согласно существующей ныне концепции, многие исследователи пытаются связать развитие атеросклероза с первичными изменениями в сосудистой стенке (84), нарушениями функции и структуры эндотелия (48), значительной перестройкой экстрацеллюлярного матрикса интимы артерии (43), повреждением сосудистой стенки, появлением аутоантигенных комплексов, создающих предпосылки для образования аутоантител (27), нередко обладающих органотропностью и реагирующих с антигенами неизменных тканей (39).

Известно, что с момента образования аутоантигена и поступление его в кровоток должно пройти несколько дней, в течении которых осуществляется воздействие на иммунокомпетентную систему и на образование антител (17), причем при первичном введении антигена антитела образуются в не большем количестве в сравнительно большой период времени. Повторное воздействие на систему иммунокомпетентных клеток значительно быстрее приводит к ускоренной продукции антител (13).

Так, М. Apostolakis и соавт. (45), выделившие пять антигенных субстанций из стенки аорты и получившие против них иммунные

сыворотки показали, что в стенке артерии содержится большое количество антигенов. Антигены сосудистой стенки, высвобождающиеся в ходе разрушения тканей, вызывают местную иммунную реакцию β

- типа (206). Соединения антител с тканевыми антигенами в организме осуществляется не столь легко, благодаря чему в результате этого аутоиммунный процесс, в частности при атеросклерозе, протекает обычно хронически (154), со сменой активных и неактивных фаз (20). Хронический, циклический тип течения заболевания наиболее присущ аутоиммунным состояниям (528). Выявлено, что в основе его повреждающего действия на органы (ткани) лежит цитотоксический эффект, поскольку в эксперименте многократное введение гомологического тканевого антигена сопровождается выработкой соответствующих противоорганных антител (33).

Значение последнего как патогенетического звена органоспецифической сенсibilизации было установлено в многочисленных экспериментах путем воздействия на организм цитотоксических сывороток против различных органов (тканей) и избирательно сосудов (14). В результате повреждения формировались вторичные аутоантигены, вторые инициировали аутосенсibilизацию или аутоаллергический процесс, способствующий отложению липидов и последующему формированию атеросклеротической бляшки (8, 48).

Вышесказанное не исключает того, что в развитии экспериментального атеросклероза существует по крайней мере, два периода, в течении которых происходит включение иммунологических механизмов, влияющих на развитие заболевания. Первый период связан с появлением в возрастающих количествах первичных аутоантигенов. Второй период связан с образованием аутоантител против структурных антигенов сосудистой стенки, образующихся в местах формирования атеросклеротических повреждений (203). Все это показывает, что если в

начальных стадиях экспериментального атеросклероза особая роль принадлежит иммунному комплексу, то на выраженных стадиях на первое место выходит иммунологическая реакция (196), связанная с образованием аутоантител против структурных (тканевых) антигенов сосудистой стенки, фиксация которых на поврежденных эластических и коллагеновых волокнах особенно заметна (147).

Согласно исследованиям Р.Ненсон, С.Сокран (547), фиксация любого иммунного комплекса в субэндотелиальном слое артериальной стенки ведет к деструкции и отеку основного вещества базальной мембраны и сходных по химическому составу компонентов сосудистой стенки. Весьма вероятно, что аутоиммунные процессы при атеросклерозе могут играть ведущую роль в его развитии и способствовать волнообразному течению заболевания, так как периодическая выработка антител в течении многих лет против любых циркулирующих антигенов на фоне повышенного уровня липидов в крови приводит при участии комплемента к непрерывному повреждению стенок артерии.

Дезорганизацию основного вещества сосудистой стенки при развитии атеросклероза можно рассматривать как неспецифическую реакцию мезенхимы (23) в возникновении которой принимают участие различные факторы: липопротеиды, антитела, иммунные комплексы (45). В этих условиях происходит нарастающее увеличение проницаемости (19) эндотелиального барьера для различных компонентов плазмы, в том числе и для фибриногена (24).

Считается, что в месте воздействия иммунного комплекса возникает поверхностно-мембранная реакция, характерная для сенсibilизированных клеток (333), способствующая повышению проницаемости эндотелия (31). В тех случаях, когда преципитирующие антитела образуют комплекс антиген-антитело, последний проникает между разрыхленным эндотелием, и его можно обнаружить с помощью

электронного микроскопа между основанием эндотелиальной клетки и базальной мембраной.

Явления аутоаллергии специфичны, и это специфичность доказывается тем, что повреждение преимущественно возникает в том органе, ткань которого использовалась для сенсибилизации (30). Подобное явление происходит при иммунизации животных (собак) гомологичной тканью сосудов (ангиоспецифическая сенсибилизация). Антитела, возникающие при иммунизации гомологичными антигенами сосудистой стенки (43), могут действовать как цитотоксины в отношении сосудов и способствовать развитию атеросклероза (28). Образующиеся при этом гуморальные аутоантитела вступают во взаимодействие с соответствующими аутоантигенами и при участии комплемента оказывают повреждающее действие на определенные структуры тканей (эндотелий), способствуя тем самым поддержанию и распространению местных повреждений, локализованных в легко доступных участках (25) сосудов. С другой стороны, аутоантитела, циркулирующие против структурных антигенов сосудистой стенки, которые до этого являлись лишь свидетелями деструктивных изменений, происходящих в артериальной стенке, приобретают возможность фиксироваться на поверхности поврежденных волокнистых структур с обнаженными антигенными детерминантами, т.е. к этому сроку (3 месяцам) эксперимента антисосудистые антитела приобретают антитоксические свойства. На основании сформулированного О.Е. Вязовым (18) положения о том, что фиксированные, нормальные аутоантитела, специфичные для данного органа, находятся в каждой клетке, можно допустить, что при деструкции ткани создаются условия для поступления этих антител в кровяное русло. Появление антител свидетельствует не только об аутоенсибилизации, но и о тканевом распаде, так как продукты распада клеток, белковых структур в свою очередь становятся аутоантигенами, вызывающими выработку

антител. Аутосенсibilизация к продуктам распада сосудистой стенки играет важную роль в патогенезе атеросклероза (28), делая его необратимым процессом (19).

В этих условиях происходит диффузное пропитывание (отложение) циркулирующих иммунных комплексов во всех оболочках аорты с максимальной фиксацией их (28) в субэндотелиальном слое артериальной стенки о дальнейшем разрушении сосудистых (артериальных) структур, с высвобождением тканевых антигенов, обладающих аутоантигенностью (вторичные аутоантигены). Постоянное присутствие антигенов в артериальной стенке и иммунное повреждение сосудов (48) способствуют пролиферации соединительной ткани и прогрессированию атеросклеротического процесса в зоне фиксированных антител и комплемента (30). Кроме того, можно предположить, что прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов сопряжено с увеличением количества фиксированных в интиме сосудов иммунных комплексов и соответствующего снижения их уровня в кровотоке (29). Процесс, таким образом, приобретает циклический характер. На месте фиксации иммунных комплексов развиваются изменения метаболизма сосудистой стенки, приводящие к формированию в таких участках липидных пятен, с последующим превращением последних в атеросклеротические бляшки (8, 598).

Наряду с этим развиваются иммунологические процессы, связанные с реакцией сосудистой стенки на антигены. При этом образование иммунных комплексов непосредственно в тканях происходит за счет специфической реакции между гетерологическими антигенами, прочно сорбированными на клеточной поверхности и соответствующими антителами. Большинство исследований в этом направлении показывает, что главную роль в отмеченных закономерностях играют не циркулирующие в крови, а фиксированные на клетках и тканях

аутоантитела. Связывание антител антигенами сосудистой стенки и образование комплекса антиген-антитело по мере развития атеросклероза может способствовать поддержанию и распространению местных повреждений, путем связывания комплемента активацией литических ферментов.

Решение этих вопросов является одной из основных задач современной экспериментальной медицины и диктует необходимость разработки в условиях эксперимента модели аутоиммунного поражения сосудов максимально сходную с таковыми у человека (в информативном и репрезентативном плане, что требует ответственности в выборе путей получения моделей, их тестирование и анализе воспроизводимых явлений).

Все это представляет большой теоретический и особенно практический интерес и может быть достигнуто путем использования широкого круга иммунологических, биохимических, функциональных и патоморфологических методов исследования.

НАУЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Клиническая иммунология. Доклад научной группы. ВОЗ – Женева, 1973. 42-43

2. Roheim P.S. Atherosclerosis and lipoprotein metabolism / Amer. J. cardiol. -1986-vol. 57 n 3.-p. 3с-10с.

3. Насонов Е.Л., Суре В.В. Взаимосвязь аутоиммунной и иммунокомплексной патологии: современное состояние проблемы / Тер. арх. – 1984. - № 10. – С. 4-9.

4. Антоненко В.Т. Антиферментные антитела и новое в механизме аутоагрессии в иммунопатологии. / Нарушение механизмов регуляции и их

коррекции: (Тезисы докл. IX Всесоюзного съезда патофизиологов). – М., 1989. – Т. I. – С. 234.

5. Витебский Э. Аутоенсибилизация и болезнь. Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии. – Л. : Медицина, 1970 – С. 129-137.

6. Л. Йегер. Клиническая иммунология и аллергология. М. : Медицина. – 1986. – Т. I. – 476 с. ; Т. 2 – 512 с. ; Т. 3. – 448 с.

7. Зубицкий Ю.Н., Нагорнев В.А. Иммунологические аспекты атеросклероза (обзор литературы). / Вестн. АМН СССР. – 1972 - №6 – С. 88-94

8. Климов А.Н. , Зубицкий Ю.Н., Нагорнев В.А. Immunohemical Aspects of Atherosclerosis. II Atheroscler Rev.-1979, V 4, №2, P. 119-156

9. Ганджа И.М., Фуркало Н.К. Атеросклероз. – Киев: Здоров. 1973. – 207 с.

10. Charles G., Cochrane. Механизмы иммунопатологии / под ред. С. Коена, П.А. Уорда, Р.Т. Мак-Кпсаки/ - М. : медицина, 1983. – С. 40-61.

11. Шехонин Б.В., Котелянский В.Э., Идельсон Г.Л., Рукосуев В.С. Содержание фибропектина в интима артерий в норме и при атеросклерозе // Кардиология. – 1985. - № 8. – С. 9-12.

12. Мягкая. И.П., Пинчук М.П., Козловская П.Н. Роль иммунных комплексов при заболеваниях: Докл. научн. группы ВОЗ, - М., - №606.

13. Пастернак Н.И. О влиянии гомоантигенов некоторых органов на реактивность организма: Дис. доктор. мед. наук.- Андижан 1969.-515 с.

14. Карпов Р.С. Циркулирующие кардиальные антитела у больных ревматическими пороками сердца и их значение в диагностике активности ревматического процесса // Кардиология. – 1974. - №9. – С. 50-57.

15. Здоровский П.Ф., Гурвич Г.А. Физиологические основы иммуногенеза и его регуляция. – М. : Медицина, 1972.-88с.

16. Apostolakis M, Weber U, Yoigt K.D. The immunological pattern of the media layer of normal and atherosclerotic human aortas // J. Atheroscler. Res.-1968. –V.8,n. 847-854.

17. Клиническая иммунология. Доклад научной группы. ВОЗ – Женева, 1973. 42-43.

18. Иоффе В.И. Клиническая и эпидемиологическая иммунология. – Л.: Медицина, 1968. – 373 с.

19. Климов А. Н., Нагорнев В.А. Современные представления о патогенезе атеросклероза в свете развития идей Н.Н. Аничкава // Арх. Пат. – 1985. -№ 6. – С. 12-23.

20. Coro S., Szekely I., Ssondy E., Seregelyi E. Immunological studies with aortic and venous tissue antigens. Antibodies to vascular antigens // Arterial wall. – 1975. – vol. 3, n 1. – p. 89-92.

21. Пастернак Н.И. О влиянии гомоантигенов некоторых органов на реактивность организма: дис. д.м.н. – Андижан 1969. – 515 с.

22. Ивановский Ю.В. , Зоте Е.Г. Циркуляционные антитела к эластину аорты и их значение при атеросклерозе у человека. // патофизиология – 1983. - № 4. – с. 61-64.

23. Автандилов Г.Г., Кулигин А.Г., Рейтблат М.А., Телянер И.Л. Комплексная гистохимическая и гистостереометрическая оценка атеросклеротических бляшек аорты человека. // арх. Пат. – 1983. - № 7.- с. 64-66.

24. Mowri H. Peroxidized lipide isolated by HPZC from atherosclerotic aorta // Biochem int. – 1986. – vol. 12m, N 2. – P. 347-352.

25. Климов А.Н. , Нагорнев В.А., Зубжицкий Ю.Н. Роль иммунологических факторов в патогенезе атеросклероза // Кардиология, - 1982. - № 12. - с. 22-26.

26. Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1986.-192 с.

27.Ивановский Ю.В., Зоте Е.Г. Циркуляционные антитела к эластину аорты и их значение при атеросклерозе у человека. // патофизиология – 1983. № 4. – с. 61-64.

28. Henson P.M., Cochrane C.C. Acute immune complex disease in rabbits. The role of complement and of a leucocytedependent release of vasoactive amines from platelets // J. exp. Med. – 1971. - vol. 133, N 3.-P. 554-571.

29.Нагорнев В.А. Атеросклероз и система защитно-приспособительных реакций сосудистой стенки. // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: (тезисы докл. I Всесоюзный съезд патофизиологов). – М., 1989. – Т. 3. – с.923.

30.Вихерт А.М., Розина В.Н. Морфогенез ранних долипидных стадий атеросклероза. // арх. Пат. – 1983. - № 6. – с. 3-13.

31.Гущин И.С., Зебрев А.И., Алешкин В.А., Порошина Ю.А. Опосредованное освобождение гистамина из базофилов человека. // патофизиология, - 1983. - № 4 с. 18-22.

32.Леопан Н.А. Фибринолитические свойства стенки кровеносных сосудов человека без атеросклеротических изменений и при наличии атеросклероза: автореф. Дис. к.м.н. – Новосибирск, 1983. С. 19.

33.Пшенина С.С. Состояние мембран иммунокомпетентных клеток при сенсibilизации организма. // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: (тезисы докл. IX Всесоюзный съезд патофизиологов). – М., 1989. – Т. I. – с. 354.

34.Пастернак Н.И. О влиянии гомоантигенов некоторых органов на реактивность организма: дис. д.м.н. – Андижан 1969. С. 515.

35.Шерматов Х.Х., Пастернак Н.И. Использование нормальной гомологической сыворотки при моделировании атеросклероза // мед журнал Узбекистан, - 1985. № 6. – с. 52-54.

36.Нагорнев В.А. Участие иммунологических факторов морфопатогенезе экспериментального атеросклероза у кроликов: автореф. дис. д.м.н. – Л. , 1973. – с. 38.

37.Насонов Е.Л., Суре В.В. Взаимосвязь аутоиммунной и иммунокомплексной патологии: современное состояние проблемы // тер. Арх . – 1984. - № 10. С. – 4-9.

38.Лямперт И.М. Аутоиммунный процесс при ревматизме // вопр. Ревмат. – 1977. - № 4. С. – 68-75.

39.Ивановский Ю.В., Зоте Е.Г. Циркуляционные антитела к эластину аорты и их значение при атеросклерозе у человека. // патфиз. – 1983. - № 4. – с. 61=64.

40.Вязов О.Е. Иммунология эмбриогенеза. – М. : Медгиз, 1962. – 328 с.

41.Николаев А.И., Платонова Л.Е. Методы определения аутоантител и их сравнительная оценка. – Ташкент: Медицина, 1971. С. – 110.

42.Ивановский Ю.В. Адаптация и иммунное воспаление сосудистой стенки при атеросклерозе. // Нарушение механизмов регуляции их коррекция: (тезисы докл. IX Всесоюзного съезда патофизиологов). - М., 1989. – Т. 3. – с. 900.

43.Анестиади В.Х., Пагорнев В.А. Иммуноморфология атеросклероза. // тезисы докл. 7-го Всесоюзного съезда патологоанатомов.- Ташкент, 1983. –с. 14-15.

44.Осипов С.Г., Титов В.Н. Иммунные комплексы и атеросклероз // Кардиология, - 1982. - № 7. – с. 119-125.

45.Автандилов Г.Г., Кулигин А.Г., Рейтблат М.А., Телянер И.Л. Комплексная гистохимическая и гистостереометрическая оценка атеросклеротических бляшек аорты человека. // арх. Пат. – 1985. - № 7. С. 64-66.

46.Mowri H. peroxidized lipido isolated by HPZC from atherosclerotic aorta // Biochem int. – 1986/-vol. 12m, N 2. –P.347-352/

47.Климов А.Н., Нагорнев В.А. Методологические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза // Кардиология. -1983.- Т.23.-№ 3. –с. 5-10.

48.Kravis L.P., Lecks H.J., Whithney T. Basophil degranulation tests in atopic state: a pilot study of rag weed pollen sensitive patients // J. Allergy. - 1965/ - vol. 36, N 1.P/ 23-31.

49.Тенюков В.В., Гордон Д.С. Локализация катехоламинов, серотанина, гистамина и ацетилхолинэстеразы в структурах периферической крови человека // арх. Анат. – 1984. - № 11. – с. 78-81.

50.Труфакин В.А., Костерина Л.П., Робинсон М.В., Топоркова Л.Б. Применение ферментного спектра лимфоцитов для оценки и прогнозирования аутоиммунного процесса // современные методы иммунотерапии (тезисы доклада научной конференции. Ташкент, 24-26 октября). М. – Ташкент, 1984. – с. 282.