

Проф. Н. В. Колпиков и д-р П. Д. Горизонтов

К вопросу о сущности агрессивного иммунитета

В предыдущей работе об иммунизации агрессивинами при сибирской язве нами было подтверждено на опытах с кроликами, что сибиреязвенные отеки и экссудаты обладают реальной иммунизирующей силой. В наших опытах однократная подкожная инъекция 3 куб. см формалинового экссудата сообщала активный иммунитет в 79%, причем полутно получили освещение вопросы практического характера, касающиеся техники приготовления и консервирования сибиреязвенных экссудатов, устойчивости приготовляемых препаратов и т. п. Все приведенные исследования давали право утверждать, что воспалительные отеки и экссудаты могут быть применимы на практике. Но кроме вопросов практического характера мы интересовались теоретической сущностью иммунитета.

Метод иммунизации воспалительными отеками основан, как известно, на учении Байля (Bail) о бактериальных агрессивинах. Байль считал, что в борьбе с макроорганизмом возбудитель инфекции, активно защищаясь, выделяет особые вещества—агрессины. Эти агрессивины, выделяемые микробами, содержатся в наибольшей концентрации в воспалительных отеках, экссудатах или, точнее, в соках тех органов и тканей, которые являются местом наибольшей борьбы при данном инфекционном процессе. Введение агрессивинов вызывает иммунитет. Получающийся иммунитет Байль не считает антитоксическим, или антибактерицидным. На основании своих работ совместно с Вейлем (Weil) Байль приходит к выводу, что агрессивины действуют главным образом на лейкоциты, вызывая задержку фагоцитоза и своего рода „оглушение“ клеток.

Свои исследования по агрессивному иммунитету мы начали с реакции Борде-Женгу. В первую очередь мы считали необходимым выяснить, не ведет ли повторная иммунизация агрессивинами к выработке антител-антиагрессинон, как это, например, имеет место с токсинами, вызывающими образование антитоксинов в организме животного. Такая аналогия с токсинами позволяет проще всего объяснить механизм агрессивного иммунитета нейтрализацией антиагрессинами агрессивинов (подобно рецепторам первого порядка в духе Эрлиховского учения). Данное положение вполне увязывается, во-первых, с теорети-

ческим толкованием школы Цитрона и Вассермана, которые, возражая Байлю, относят агрессины к веществам, освобождающимся при расщеплении бактериальных тел. Эти вещества связывают бактерицидные антитела при введении в организм животного и ведут к выработке антител. Во-вторых, многие исследователи пытаются отождествлять агрессины с токсинами. Исходя из этих соображений, мы ставили реакцию связывания комплемента с агрессивном и антиагрессинового сывороткой. Несмотря на все наши попытки, нам не удалось получить положительной реакции. Этот факт может служить известным доказательством справедливости теории Байля, что агрессины не представляют собой каких-то веществ, направленных против защитных тел сыворотки, но их действие более сложно и зависит от того влияния, которое оказывают агрессины на защитные клеточные элементы организма. Действие антиагрессинового сыворотки, очевидно, не является результатом взаимной нейтрализации антиагрессинами—агрессинами. Нужно думать, что антиагрессинового сыворотка повышает устойчивость защитных клеток, делая их менее чувствительными по отношению к агрессивинам. Об этом же свидетельствуют опыты Байля и Вейля (Bail, Weil), которые показали, что при одновременном введении сыворотки и бактерий сыворотка не проявляет своего предохраняющего действия, как то имеет место при антибактериальных сыворотках. Для выявления свойств антиагрессинового сыворотки требуется известный промежуток времени после введения в организм животного, очевидно, необходимый для того, чтобы введенная сыворотка могла быть воспринята соответствующими клеточными элементами.

Отсюда становится ясным, что в агрессивном иммунитете главная роль принадлежит клеточным реакциям, протекающим в активной мезенхиме. Это послужило нам основанием заняться изучением морфологии периферической крови, которая, как известно, является зеркалом процессов, протекающих в кроветворных органах. Под нашим наблюдением находилось 12 кроликов, у которых мы ежедневно брали мазки крови и производили подсчет форменных элементов по Шиллингу. Из 12 кроликов 3 кролика были контрольные.

После подкожной инъекции формалинового кроличьего отека (агрессина) в дозе 3 куб. см мы не могли констатировать в периферической крови каких-либо изменений. Быть может, протекающие клеточные реакции в ответ на введение агрессина были кратковременны и оставались невыявленными при исследовании крови раз в сутки. Исследуя кровь у этих кроликов после введения вируса, мы наблюдали различные реакции. Часть кроликов (четыре), кроме незначительного сдвига влево, никаких изменений не дала. Нужно было считать, что иммунитет, полученный кроликами, оказался настолько прочным, что введенный вирус не вызвал сколько-нибудь стойких изменений морфологического состава крови. Вторая группа кроликов (четыре) реагировала иначе. Более усиленный сдвиг влево сопровождается резко выраженным изменением процентного содержания лейкоцитов и лимфоцитов. Процентное количество лейкоцитов с первого дня после за-

ражения резко увеличилось, тогда как количество лимфоцитов уменьшилось. Наблюдаемые изменения были резко выражены и безусловно превышали пределы индивидуальных ошибок. Для примера приводим цифры кролика № 6, которые являются типичными для остальных.

	Лейкоциты в ‰	Лимфоциты в ‰	Моноциты в ‰
До заражения	46	52,5	1,5
	37	60,5	2,5
После заражения через сутки . .	83,5	15,5	1
„ 2 сут. . .	62	28	10
„ 3 „ . .	55	33	12
„ 4 „ . .	45,5	47,5	7
„ 6 „ . .	51	46	3

В этих цифрах, по нашему мнению, заслуживает быть отмеченной тоже реакция со стороны моноцитов. Количество моноцитов на 3-й день после введения вируса возросло по сравнению с нормой для данного кролика больше чем в 4 раза. Метальников, изучивший морфологию у морских свинок, в ответ на введение различных вакцин нашел три фазы клеточных реакций организма:

1. Реакция полинуклеаров, или микрофагов, которая наблюдается сейчас же вслед за введением микробов.

2. Реакция моноцитов или макрофагов, достигающая максимума ко 2—3 дню.

3. Реакция лимфоцитов, наступающая к 8-му дню. Реакцию лимфоцитов мы не отмечали, вероятно, потому, что прекращали свои исследования на 6-е сутки, т. е., по видимому, до наступления 3-й фазы.

Интересно сравнить реакцию морфологического состава крови иммунизированных кроликов с неиммунизированными—контрольными. У всех контрольных кроликов наблюдалось точно так же резкое перераспределение в процентном составе лейкоцитов и лимфоцитов. После заражения отмечался резкий лейкоцитоз и лимфопения. Причем кролики погибали через 48—72 часа. По некоторым данным при сибирской язве при заражении большими дозами вируса нейтрофилез у зараженных животных может достигать 94‰ и лимфопения до 5‰. Но у контрольных кроликов мы ни разу не наблюдали моноцитоза. Наоборот, процентное содержание моноцитов падало, и перед смертью животного моноциты исчезали совершенно из периферической крови. Особенно убеждает нас в значении моноцитоза тот факт, что один из девяти кроликов, иммунизированных однократной инъекцией отека (агрессина), пал. У этого кролика наблюдалась точно такая же картина, как и у контрольных.

Значение лейкоцитоза со времен работ Высоковича и Мечникова не нуждается в особых толкованиях. На моноцитоз же мы можем смотреть как на реакцию со стороны ретикуло-эндотелиальной системы. Известно на основании работ Кийоно и Ашофа (Kigono и Aschof), что, если не все, то по крайней мере часть моноцитов периферической крови гистиоцитарного происхождения, т. е. произошли от клеток

соединительной ткани известных в гистологии под различными названиями: клазматоциты Ранвье (Ranvier), полибласты или блуждающие клетки, адвентициальные клетки Маршанда (Marschand'a) и др.

У контрольных кроликов клеточная реакция ограничивается первой фазой — лейкоцитозом, т. е. реакцией миелоидной системы, и вслед за этим наступает гибель животного. У иммунизированных кроликов вслед за лейкоцитозом наступает моноцитоз, и животные выживают. Отсюда не должны ли мы считать, что иммунизация агрессивинами ведет к некоторой подготовке ретикуло-эндотелиальной системы, которая после заражения становится способной реагировать и в этой реакции ретикуло-эндотелия лежит причина устойчивости агрессивинизированных животных по отношению к сибиреязвенной инфекции. Отсутствие реакции со стороны моноцитов у первой группы кроликов не стоит в противоречии с данным положением. У этой группы кроликов, как мы уже упоминали, иммунитет был настолько прочен, что введение вируса не вызывало реакции со стороны крови.

Морфологические исследования крови, приведшие нас к заключению об участии ретикуло-эндотелиальной системы (Р.Э.С.) в состоянии агрессивинового иммунитета, побудили нас продолжать свои исследования в направлении изучения функционального состояния Р.Э.С., чтобы получить более убедительные данные, которые при удачном разрешении могли бы иметь кардинальное значение не только в понимании иммунитета, но патогенеза сибиреязвенной инфекции вообще. Несмотря на то, что по вопросу о функциональном изучении ретикуло-эндотелиальной системы уделяется в современной физиологии и патологии значительное место, вполне надежных и точных методов исследования функционального состояния Р.Э.С. до настоящего времени не существует (Аничков). Но тем не менее мы стремились увеличить свой фактический материал, пользуясь теми возможностями, которые позволяли экспериментировать и в этом направлении. В своих работах по изучению Р.Э.С. мы остановились на функциональной пробе, основанной на способности клеток поглощать краски. По скорости исчезновения краски из периферической крови можно судить об активности Р.Э.С. Пользуясь методикой Адлера (Adler) и Реймона (Reimon) в модификации Николаева и Тихомирова, мы изучали поглощение коллоидной краски конгорот. Степень поглощения краски определяется так называемым „конгоротовым индексом“.

Исследуя влияние введения препарата агрессивина (кроличий отек) на конгоротовый индекс у 5 кроликов, мы нашли, что почти во всех случаях индекс понижался, тогда как в опытах Николаева и Тихомирова подкожное введение протеинов (сыворотки молока) вызывало повышение адсорбционной способности Р.Э.С. Приводим цифры.

		Конгоротовый индекс	Под кожу 3 куб. см агрессивина; через 3 часа индекс:
Кролик	№ 1	0,5	0,8
"	№ 2	0,5	0,4
"	№ 3	0,75	0,3
"	№ 4	0,8	то же через сутки инд. 0,1 0,46
"	№ 5	0,66	

Таким образом почти во всех случаях мы видим замедление в выделении краски. Зингер, изучавший быстроту выделения краски конгорот у кроликов, зараженных сибирской язвой, точно так же наблюдал замедление в выделении краски. Бертольд (Berthold) для доказательства угнетающего действия аггрессина на деятельность Р.Э.С. вводил раствор литионкармина и тотчас же аггрессин. Через 3 часа он находил 18⁰/₀ моноцитов, тогда как у контрольного животного, которому был введен только литионкармин, он получил 38⁰/₀ моноцитов.

После заражения вирусом иммунизированные и контрольные кролики дали следующие цифры.

Конгоротовый индекс¹:

До заражения		Через сутки после заражения	
Кролик № 1	0,55	0,2	
„ № 2	0,5	0,2	
„ № 3	0,7	0,4	
„ № 4	0,7	0,3 (пал)	
„ № 5	0,63	0,46	
Контрольные кролики	6	0	Контрольные пали все
	7	0,33	
	8	0	
	9	0,5	

Из иммунизированных кроликов пал № 4, давший после введения аггрессина наиболее резкое понижение индекса. У контрольных кроликов не получилось однообразных данных. В то время как № 6 и № 8 показали через сутки полное отсутствие способности поглощать краску, что, казалось бы, вполне гармонирует с современным взглядом на патогенез смерти при сибирской язве, рассматривающим причину гибели животных в постепенном выключении функции ретикуло-эндотелиальной системы,—кролики № 7 и № 9 не дали никаких отклонений в конгоротовом индексе.

В ы в о д ы

1. Реакция связывания комплемента с аггрессином и антиагг्रेसиновой сывороткой отрицательна. Это позволяет думать, что аггрессиновый иммунитет не связан с антителами крови.

2. Изучая реакцию крови, можно полагать, что отличительной особенностью реакции иммунизированных аггрессинами кроликов является моноцитоз, который наблюдался у всех иммунизированных, реагировавших по крови кроликов, и ни разу не был отмечен у контрольных.

3. Реакция моноцитоза свидетельствует об участии в состоянии иммунитета ретикуло-эндотелиальной системы, что подтверждается изучением адсорбционной способности ретикуло-эндотелиальной системы.

¹ Во всех опытах кролики иммунизировались однократной инъекцией аггрессина, поэтому в незначительном проценте падали иммунизированные кролики.

On the nature of the aggressive immunity

By Prof. N. Kolpikov and Dr P. Gorisontov

SUMMARY

The immunity, obtained from the introduction of aggressives in a form of sterile anthracic exudations, can be explained by an irritation of the reticular-endotelious system.

This fact is confirmed by the monocytose, observed only on immunized rabbits, but not on check animals.