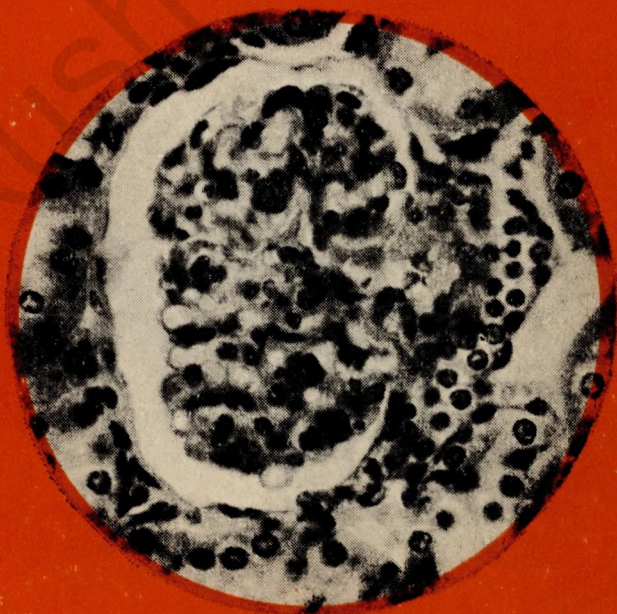


**МОРФО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
СВЯЗИ МЕЖДУ
ПОЧКАМИ
МАТЕРИ И ПЛОДА**

Р.Ф.Аверкина

ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНА·МОСКВА



Р.Ф.Аверкина

**МОРФО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
СВЯЗИ МЕЖДУ
ПОЧКАМИ
МАТЕРИ И ПЛОДА**

**(ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)**



МОСКВА
«МЕДИЦИНА»
1985

ПРЕДИСЛОВИЕ

На XXVI съезде КПСС было указано на необходимость дальнейшего улучшения условий охраны здоровья матери и ребенка, своевременно выявлять и тщательно лечить женщин и детей из групп повышенного риска. В связи с этим большое значение приобретают научные исследования, направленные на изучение системы мать—плацента — плод. Известно, что правильное развитие ребенка и состояние его здоровья не только определяются влиянием наследственных факторов, но и во многом зависят от состояния здоровья матери в период беременности.

Предлагаемая вниманию читателей монография посвящена изучению причин возникновения почечной патологии у потомства от матерей с аутоиммунным заболеванием почек. В книге, помимо сводки большого материала отечественных и зарубежных авторов по изучению системы мать — плод и критического его анализа, представлены обширные данные, полученные автором. Настоящая книга является итогом многолетних оригинальных исследований, публикуется впервые.

В последние годы увеличилось число заболеваний, в частности почек, у взрослых людей, а также у детей, у которых в патогенезе ведущую роль играют аутоиммунные процессы. Приведенные в книге экспериментальные данные дают представление о возможных нарушениях формирования почек у плодов мышей, развивавшихся у самок с почечной патологией, а также о развитии «врожденного» предрасположения к заболеванию этого органа у потомства в постнатальном периоде. Эти данные вносят определенную ясность в вопрос о причинах появления у потомства заболеваний почек с аутоиммунной основой.

Таким образом, своевременность появления в свет данной монографии не вызывает сомнений. Ее достоинство заключается прежде всего в том, что в ней проанализированы возможные механизмы связи одноименных органов матери и ее потомства. При этом преимущественное внимание уделяется иммунологическому меха-

низму — нарушению в системе мать — плод иммунологического равновесия при аутоиммунных заболеваниях почек у беременных. Достоинство книги заключается также в том, что в ней приводятся новые данные, касающиеся антигенной структуры почек; описывается новый почечноспецифический антиген, обнаруженный в эпителии проксимальных извитых канальцев почек человека. Почечноспецифический антиген со сходными свойствами был выявлен также в почках мышей линии СВА. Автор известна своими многолетними исследованиями по антигенному анализу тканей и хорошо знает эту область.

Настоящая работа, посвященная связи между почками в системе мать — плод, с иммунологических позиций содержит много нового и интересного. Приведенный в ней материал позволяет составить более ясное представление о современном состоянии вопроса в этой области. Наряду с этим вырисовываются другие неотложные задачи, которые ждут своего решения, становятся яснее дальнейшие перспективы исследований в этой важной в теоретическом и практическом отношении области науки.

Мы надеемся, что затронутые вопросы заинтересуют читателей и будут способствовать дальнейшим исследованиям. Эти исследования, по-видимому, позволят лучше уяснить вопрос о причинах увеличения у детей числа заболеваний почек с иммунологической основой, разработать и внедрить в практику лечебных учреждений критерии оценки степени риска развития органной патологии у потомства при аутоиммунных заболеваниях почек матерей в период беременности, а также будут способствовать разработке мер профилактики и лечения указанных заболеваний.

Доктор медицинских наук *М. Ш. Вербицкий*

* * *

Автор выражает глубокую благодарность за помощь в работе над книгой: Р. А. Симаковой, В. А. Коньшеву, А. Г. Бабаевой, М. Ш. Вербицкому, а также Н. И. Сучковой и Е. С. Машкиной, принимавшим участие в проведении многих экспериментов.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема охраны здоровья матери и ребенка является одной из ведущих в нашей стране. Актуальность этой проблемы возрастает в связи с тем, что в настоящее время продолжает оставаться сравнительно высоким показателем смертности детей. Так, по данным Всемирной Организации здравоохранения, показатель перинатальной смертности в разных странах колеблется от 2 до 5 % (20—50 случаев смертельных исходов на 1000 рождений). Причины такой смертности остаются полностью не распознанными.

Состояние здоровья детей во многом зависит от того, как протекало их развитие в антенатальном периоде. Установлено, что ненаследственные врожденные заболевания и ранняя постнатальная гибель детей связаны главным образом с влиянием неблагоприятных факторов внешней среды. К настоящему времени накоплены довольно многочисленные данные, свидетельствующие о вредном влиянии через материнский организм на развивающийся плод различных химических и физических факторов (гипоксия, изменения температуры среды, ионизирующая радиация и др.). Другая группа причинных факторов, которые могут обусловить отклонения от нормального развития плода в ходе эмбриогенеза, связана с нарушениями, возникающими непосредственно в материнском организме, который в известном смысле является для зародыша окружающей средой. Так, доказана возможность появления аномалий развития плода и последующих заболеваний детей при расстройствах функций желез внутренней секреции матерей, при возникновении у них инфекционных заболеваний в период беременности [Aase Jon M., 1976].

В последние годы внимание специалистов привлечено к изучению таких форм патологии зародышевого развития, которые обуславливаются иммунологической несовместимостью матери и плода. Еще в 40-е годы текущего столетия было сделано важное для биологии и медицины открытие антигенного Rh-фактора в крови и его роли в развитии гемолитической болезни новорожден-

ных. Позже стало известно, что для нормального хода эмбриогенеза важно определенное иммунобиологическое соотношение организмов матери и плода и состояние зоны околозародышевого антигенного барьера: плаценты, плодных оболочек и околоплодной жидкости [Вязов О. Е., 1962; Волкова Л. С., 1970; Вербицкий М. Ш., 1979]. Иммунологическая несовместимость матери и плода, иногда приводящая к возникновению различных форм патологии внутриутробного развития (невынашивание беременности, поздние токсикозы, гемолитическая болезнь, лейко-нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура новорожденных), изучалась в основном по изоантигенам крови: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. Из всех клеток организма клетки крови раньше всего стали объектом иммунологического исследования, и их антигенная структура изучена наиболее полно.

Антигенная структура эмбриональных тканей, как и тканей взрослого организма, характеризуется значительным качественным разнообразием. В литературе имеются данные [Вязов О. Е., 1962; Цыбульская И. С. и др., 1966], показывающие, что, помимо антигенов изосерологических систем, иммунизирующее влияние на мать могут оказывать также стадиоспецифические антигены, имеющиеся в тканях плода и отсутствующие в материнском организме. Между матерью и плодом в связи с наличием у последнего стадиоспецифических антигенов возникают своеобразные иммунологические реакции, которые не носят «конфликтного» характера и не препятствуют нормальному ходу эмбриогенеза, а являются для него даже необходимыми. Так, О. Е. Вязов (1962) считает, что антитела матери к стадиоспецифическим антигенам плода могут играть роль регуляторов синтеза белка в развивающемся организме зародыша. Нарушение процесса образования таких антител может привести к аномалиям развития плода. Приведенные данные свидетельствуют о том, что важно расширять сферу изучения несовместимости матери и плода по разным антигенам.

Особый интерес представляют исследования, направленные на изучение роли в развитии зародыша сенсibilизации материнского организма к органо- и тканеспецифическим антигенам. Например, показано [Вербицкий М. Ш., 1979; Jones W. R., 1974; Ijort T., 1976], что антитела в крови материнского организма к тканеспецифическим антигенам сперматозоидов, а также аутоанти-

тела к антигенам прозрачной оболочки яйцеклеток (*Zona pellucida*) могут влиять на состояние соответствующих репродуктивных клеток, на процесс оплодотворения и быть причиной некоторых форм бесплодия, нарушения имплантации и раннего эмбрионального развития.

Вопрос о роли аутоиммунных факторов к органо- и тканеспецифическим антигенам в патогенезе нарушений нормального развития зародышей, их органов и тканей, к сожалению, находится еще на начальных этапах разработки. Тем не менее реальность существования такого рода влияния можно ожидать. Так, накоплены довольно многочисленные клинические и экспериментальные данные, показывающие существование определенных связей между одноименными органами матери и ребенка. Согласно этим данным, поражение органа (системы) матери приводит к поражению одноименного органа (системы) плода, что обуславливает в постнатальном онтогенезе функциональную неполноценность и предрасположенность к заболеваниям тех органов (систем), которые были поражены у матери в период беременности. [Громов Л. И., 1964; Бодяжина В. И., 1966; Клосовский Б. Н., Космарская Е. Н., 1968; Антонова С. Н., Кондрор М. И., Цыбулевский А. Ю., 1978; Савченков Ю. И., Лобынцев К. С., 1980]. Среди существующих представлений о механизмах, лежащих в основе связи одноименных органов матери и плода, указывается на роль нейрогормональной и гуморальной регуляций. По нашему мнению, определенное внимание должно быть обращено также на роль иммунных механизмов регуляции, отличающихся высокой степенью специфичности. Кроме того, в последнее время отмечается увеличение числа органных заболеваний (как у взрослых, так и у детей), в патогенезе которых ведущую роль играют иммунные механизмы. Например, показана роль реакций гиперчувствительности замедленного типа в прогрессировании и переходе в хроническую форму нефритов, пневмоний [Траянова Т. Г., Сура В. В., Мажаров М. К., 1974; Михеева Г. А., Середа Е. В., Фокина Т. В., 1979]. Некоторые авторы [Суверник Р. И. и др., 1971; Federlin R., Geinweber W., Pfeiffer E. F., 1966] показали возможность переноса заболеваний (токсического гепатита, гломерулонефрита) с аутоиммунным течением с помощью сенсibilизированных к соответствующим органным антигенам лимфоидных клеток от больных к здоровым. Следовательно, мож-

но предположить, что не исключено также влияние аутоиммунной сенсibilизации к органным антигенам в период беременности и на формирование одноименного органа плода. Согласно данным литературы [Цирельников Н. И., 1980; Bagnes R. D., Tuffrey M., 1971], плацента у здоровых и тем более у больных людей проницаема не только для высокомолекулярных веществ, но и для клеток крови.

Однако вопрос о существовании связи между некоторыми одноименными органами матери и плода, например почками, пока не получил однозначного решения из-за немногочисленности имеющихся данных. Так, некоторые авторы [Steblyay R. W., 1963] такой связи не выявили. Другие исследователи [Михайлов В. М., 1970; Brent R. L., Jensen M., 1978] показали, что иммунная противопочечная сыворотка, введенная в период беременности, вызывает аномалии развития разных органов плода, в частности почек. А. М. Вихерт и К. Н. Быковская (1970) пришли к заключению о том, что наличие повреждений в почках у беременных животных влияет преимущественно на состояние почек их потомства. Возникшие нарушения развития почек в процессе эмбриогенеза способствуют в постнатальном периоде большей их уязвимости к влиянию неблагоприятных факторов среды и возникновению заболеваний.

Учитывая актуальность указанной проблемы, мы провели анализ данных, имеющихся в литературе и полученных в наших опытах, направленных на изучение связи между почками матери и ее потомства и на выявление роли иммунных механизмов в процессах этой связи. Нам представлялось необходимым прежде всего остановиться на анализе антигенной структуры почек и сенсibilизирующих свойствах их разных антигенов. Проведенные нами исследования были посвящены иммунохимическому изучению почки человека и мыши линии СВА, оценке пригодности этих животных (по сходству антигенных свойств их почек с почками человека) для построения экспериментальной модели аутоиммунного нефрозонефрита. Выбор этого заболевания определялся следующим. Известно [Серов В. В., 1968], что в патогенезе нефритов ведущую роль играют аутоиммунные механизмы, и это заболевание надежно удается воспроизвести экспериментальным путем на животных. Впервые идею воспроизведения нефрита в эксперименте с помощью нефротоксической сыворотки выдвинул И. И. Мечни-

ков (1900), который предложил разработать этот вопрос В. К. Линдеману. В. К. Линдеман (1901) с помощью нефротоксической сыворотки морской свинки вызвал у кроликов тяжелое поражение почек. Однако разработка модели экспериментального нефрита связана с именем М. Masugi (1933), который впервые объяснил начальный механизм этого заболевания как реакцию противпочечных антител с соответствующими им антителами, локализованными главным образом в почечных клубочках, в их базальной мембране. Он провел тщательное сопоставление клинической и патоморфологической картины при нефротоксическом нефрите и дал в руки экспериментаторов хотя и сложный, но отработанный и безотказно действующий способ получения у животных поражения почек, во многих отношениях очень сходного с диффузным гломерулонефритом человека.

Экспериментальную модель аутоиммунного нефрита, способствовавшую раскрытию патогенеза этого заболевания у людей, получали и другими способами на разных видах животных [Быковская К. Н., Вихерт А. М., 1965; Rudolsky U. H., 1980]. Для этой цели мы использовали противпочечную сыворотку, преимущественно содержащую антитела к специфическим почечным антигенам, локализованным в эпителии канальцев, и сочли необходимым проанализировать проявления у sensibilizированных животных патологических изменений, сопоставить их с изменениями, наблюдаемыми у человека, определить возможность пассивной передачи болезни другим животным с помощью иммунной сыворотки или sensibilizированных клеток. В качестве экспериментального вида животного мы выбрали мышей линии СВА. Как и у всех грызунов, у этих животных имеется сходный с человеком гемохориальный тип плаценты. Это позволило нам считать мышей линии СВА подходящими для последующего, после повреждения у них почек, изучения существования связи между указанными одноименными органами матери и ее потомства и определения роли sensibilизации к антигенам почки в механизмах такой связи.

Мы провели морфоиммунологическое изучение почек (метанефроса) от момента их закладки и далее последовательно на разных стадиях при развитии плодов в условиях нормально протекающего эмбриогенеза и при наличии патологии почек у их матерей. В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные этому

вопросу [Волощенко А. А., Назаренко Н. К., Талалаев С. В., 1977].

Изучение причин нарушения хода эмбриогенеза (органогенеза), в частности роли иммунных механизмов в этом процессе, важно для предупреждения возникновения врожденных заболеваний, а также для исправления возникших нарушений. Осуществление профилактики врожденной предрасположенности к некоторым заболеваниям будет способствовать, по-видимому, значительному снижению заболеваемости населения. В связи с этим указанная проблема приобретает важное социальное значение.

akusher-lib.ru

АНТИГЕННАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ТКАНЕЙ ПОЧКИ

Согласно современным представлениям о механизмах аутоиммунизации [Лямперт И. М., 1976; Fudenberg Н. Н., 1971], иммунная система организма в определенных случаях реагирует на неизменные собственные антигены выработкой аутоантител и появлением сенсibilизированных лимфоцитов. Для изыскания эффективных путей снижения числа аллергических состояний (аутоиммунных заболеваний) прежде всего должен быть обнаружен и охарактеризован аутоантиген, вызывающий развитие иммунологических реакций. Это свидетельствует о важности изучения антигенной дифференцировки тканей, а также сенсibilизирующих свойств разных органных антигенов. Данные по изучению антигенных свойств тканей почек анализировались нами ранее [Аверкина Р. Ф., 1973]. Однако в связи с появлением дополнительных сведений в этой области как в литературе, так и в результате проведения нами исследований целесообразно проанализировать их повторно.

Результаты первых исследований [Линдеман В. К., 1901; Герцен П. А., 1909; Masugi M., 1933] действия цитотоксических сывороток на почечную ткань свидетельствовали о присутствии в почках специфических антигенных веществ, к которым образуются соответствующие антитела, ответственные за цитотоксический эффект. Затем исследователи [Smadel J. E., 1936; Neuman N., Lung H. Z., 1948] пришли к заключению о разной антигенной дифференцировке коркового и мозгового слоя почки. Было показано, что антисыворотки, полученные к экстракту из корковой части почки, обладают более выраженными нефротоксическими свойствами, чем сыворотки, полученные к экстракту из мозговой части почки. В те годы было уже конкретизировано и показано [Kraikower C. A., Greenspon S. A., 1951; Neumann W., Hunter J. L., Nakcel D. B., 1962], что наибольшей антигенной активностью обладает базальная мембрана клубочков и антитела к ее антигенам ответственны за нефротоксический эффект. Тогда же стало известно [Seegal B. C., Loeb E. N., 1946], что антигены почки, ответ-

ственные за образование нефротоксических антител, сходны с антигенами легкого и плаценты, поскольку противолегочная и противоплацентарная сыворотки также вызывают нефротоксический нефрит.

Итак, первые исследователи в указанной области располагали лишь косвенными доказательствами в пользу присутствия в тканях почки разных антигенов. Позже стали появляться специальные работы, посвященные анализу антигенных свойств почки разных видов животных и человека.

Антигены почки млекопитающих животных

В зависимости от целей и условий опыта, а также выбранного метода исследования разные авторы в почках выявили различное количество антигенов. Большинство антигенов почки, не считая идентичных белкам сыворотки крови, являются межорганными, т. е. сходными с антигенами, присутствующими в тканях многих или лишь некоторых других органов животных данного вида. Некоторые авторы [Кашкин К. П., Бочкова Д. Н., Суринов Б. П., 1970] называют такие антигены видоспецифическими. По нашему мнению, правильнее называть их межорганными (общеорганными), так как видовая специфичность устанавливается не путем сравнения антигенных свойств разных органов данного вида, а при сравнении антигенных свойств (например, одноименного органа) разных видов организмов. С. И. Вовк (1947) с помощью реакции связывания комплемента обнаружил в почке крысы межорганные антигены, идентичные антигенам печени, селезенки, мозга и семенника. Другие авторы [Dinh-Bao-Linh, Hermann G., Grabar P., 1964] с помощью иммуноэлектрофореза выявили в почке мышей 11 антигенов, отличных от сывороточных. Среди них 7 антигенов оказались идентичными антигенам печени, легкого, селезенки и сердца. В экстракте почки хомяка с помощью реакции преципитации в агаре и реакции связывания комплемента установлено [Nairn R. C., Ghose T., Maxwell A., 1962] присутствие двух антигенов, сходных с антигенами печени, легкого, сердца, семенника и яичка. К. П. Кашкин, Д. Н. Бочкова и Б. П. Суринов (1970) с помощью иммуноэлектрофореза обнаружили в почках крыс 13—15 межорганных антигенов. При этом наибольшее антигенное сходство выявлено у протеинов почек и печени крыс. Так, одинаковые резуль-

таты — образование 13—15 дуг преципитации — получены как в реакции противопеченочной сыворотки с экстрактом почки, так и в реакции противопочечной сыворотки с экстрактом печени. В других органах установлено присутствие 4—10 антигенов, иммунологически тождественных почечным протеинам. Различные органы в порядке уменьшения антигенного сходства с почкой расположены этими авторами в следующем порядке: печень > слизистая кишечника = головной мозг = селезенка > семенник > сердечная мышца > скелетная мышца.

В почке имеются наряду с межорганными антигенами широкой специфичности антигены, идентичные антигенам еще лишь немногих других органов особой данного вида. Так, некоторые авторы [Nerenberg S. T. et al., 1980] выявили антигены, идентичные для почки и печени, почки, кишечника и селезенки, а также для почки и семенника. Другие исследователи [Hill A. G. S., Cruickshank B., 1953; Milgrom M. et al., 1979] обнаружили в почках грызунов антиген, сходный с антигеном легкого. В почке обнаружены также антигены, специфичные только для этого органа. Так, в почках крыс выявлен один специфический для этого органа антиген [Cruickshank B., 1959; Ross J., Vorlaender K. O., 1960]. Другие авторы [Dinh-Bao-Linh, Hermann G., Grabar P., 1964] в почках мышей обнаружили 4 таких антигена. К. П. Кашкин, Д. Н. Бочкова и Б. П. Суринов (1970) в почках крыс выявили 3 специфических антигена.

Относительная электрофоретическая подвижность межорганных антигенов почки широкой специфичности соответствует зонам подвижности альбумина, α -, β - и γ -глобулинов. При этом с помощью электрофореза по Тизелиусу и на бумаге показано [Лебедева Н. К., 1958], что основная масса белков почки крысы относится к фракциям α - и β -глобулинов. Так, концентрация фракций с подвижностью сывороточного альбумина составляет 3—8 %, с подвижностью в зонах α_1 - и α_2 -глобулинов — 40 %, β -глобулинов — 20 %, близкой к γ -глобулинам — 10—12 % и малоподвижной фракции — 11—16 %. Сходные данные были получены С. Я. Капланским (1958). Другие авторы [Кашкин К. П., Бочкова Д. Н., Суринов Б. П., 1970] с помощью электрофореза в агаровом геле и иммуноэлектрофореза также показали, что межорганные антигены широкой специфичности почки крысы мигрируют в основном с подвижностью, соответствующей зонам α - и β -глобулинов. Среди выявленных в поч-

ках крыс 13—15 межорганнх антигенов 4 оказались термостабильными спиртонерастворимыми ВЕ-протеинами. Эти антигены определялись также в экстрактах многих органов особей того же вида. Среди других межорганнх антигенов почки обнаружены липопротеиды, ферменты: эстеразы, каталазы, аспаратаминотрансфераза. На иммуноэлектрофореграммах при сравнительном иммунохимическом и электрофоретическом изучении идентифицированы карбоксилэстеразы — изоферменты гранулярного происхождения: это катодные фракции, имеющие относительную электрофоретическую подвижность 0,52 и 0,37. Идентичные антигены выявлены также в экстрактах цитоплазматических гранул клеток печени, селезенки и слизистой оболочки кишечника крыс. Наибольшей активностью обладает фракция карбоксилэстеразы с относительной электрофоретической подвижностью 0,36. Эстеразы почек иммунологически отличаются от эстераз сыворотки крови и эритроцитов крыс.

Установлено [Кашкин К. П., Бочкова Д. Н., Суринов Б. П., 1970], что один из антигенов узкой специфичности, общий для почки и печени, обладает активностью ацетилэстеразы. Антиген, общий для почки и семенника, также обладает эстеразной активностью. Показано, что антиген, идентичный для почки и печени крыс, представляет собой гликопротеин [Nerenberg S. T., Prasad R., Inboriboon P., 1980].

Относительно почечноспецифических антигенов данные разных авторов не совпадают. Так, согласно данным F. Milgrom, Z. M. Tuggac и E. Witebsky (1965), среди ВЕ-протеинов присутствует белок, специфический только для почки. Однако эти авторы, по-видимому, использовали противопочечные сыворотки, недостаточно хорошо истощенные белками других органов, эффективность истощения таких сывороток в реакциях с экстрактами других органов не проверялась. Показано [Dinh-Bao-Linh, Hermann G., Grabar P., 1964], что почечноспецифические антигены, выявленные в почках мышей, имеют относительную электрофоретическую подвижность 0,95; 0,70; 0,48 и 0,43. При этом отмечено, что первый из указанных антигенов обладал активностью лактатдегидрогеназы. По данным К. П. Кашкина, Д. Н. Бочковой и Б. П. Суринова (1970), два из трех выявленных специфических для почки антигена оказались гликопротеинами и имели электрофоретическую подвижность по отношению к сывороточным белкам 0,74 и 0,66. Третий

антиген обладал эстеразной активностью, его относительная электрофоретическая подвижность составляла 0,84.

Из анализа данных литературы видно, что результаты, полученные разными авторами при использовании различных методов исследования и технических приемов, оказались трудно сопоставимыми. В некоторых работах [Milgrom F., Tuggac Z. M., Witebsky E., 1965] применялся «узкий» контроль при оценке антигенов, специфичных только для почки.

Учитывая все изложенное выше, мы провели исследование на мышах линии СВА [Аверкина Р. Ф., 1979]. У этих животных изучали антигенную структуру почек потому, что на них мы планировали получить модель нефрозонофрита с аутоиммунным течением и изучить роль аутоиммунных факторов в процессах связи почек самок и их плодов (потомства). Нам казалось интересным также сопоставить антигенные свойства почек мышей с таковыми у человека, поскольку решить вопрос о выявлении возможных потенциальных аутоантигенов на клиническом материале труднее, чем на экспериментальной модели.

В качестве методов исследования были выбраны реакция преципитации в агаре по Оухтерлони и иммуноэлектрофорез. Опыты проводили как с неабсорбированными, так и с абсорбированными противопочечными сыворотками, полученными от кроликов. Абсорбцию сывороток для удаления из них антител к антигенам, общим для почки и других органов, осуществляли 2 раза высушенным в ацетоне печеночным порошком по 1 ч при 37 °С. В других случаях абсорбцию иммунных сывороток проводили непосредственно на агаровых пластинках. В центральную лунку за 1 ч до внесения в нее иммунной сыворотки закапывали нормальную сыворотку крови мыши, а также разные экстракты из гетерологичных органов (печени, сердца, селезенки и легкого). Затем остатки экстрактов удаляли и проводили реакцию обычным способом. В качестве антигенов использовали экстракты почки, печени, легкого, сердца, селезенки, кожи, желудка, тонкого и толстого кишечника, матки, плаценты, вилочковой железы, брыжеечных лимфатических узлов, семенника, подкожной соединительной ткани, мышцы, мозга, глаза, а также сыворотку крови. Всего было проведено 154 реакции иммуноэлектрофореза и 820 реакций преципитаций, в том числе 496 с неабсорбированными и 324 с абсорбированными сыворотками.

Как видно из рис. 1, в водно-солевом экстракте почки мыши выявлено 9 антигенов, имеющих относительную электрофоретическую подвижность (при сопоставлении с подвижностью сывороточных белков человека) альбумина, α -, β - и γ -глобулинов. Антиген 9 обладает резко выраженной катодной подвижностью. Его относительная электрофоретическая подвижность — 0,35 в зоне γ -глобу-

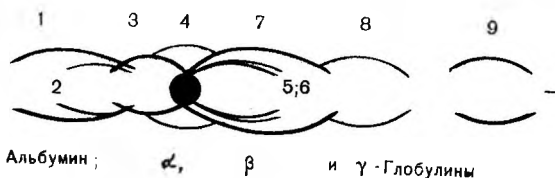


Рис. 1. Суммарный антигенный спектр почки мыши, выявляемый соответствующими антисыворотками при иммуноэлектрофорезе.

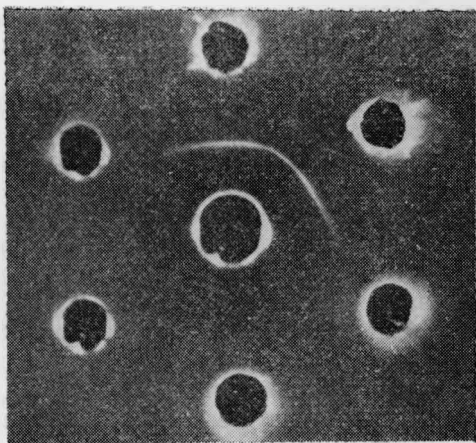
1—9 — объяснения см. в тексте.

линов. Он оказался специфичным для почки мыши и не выявлялся в экстрактах других органов. Антиген 4 с относительной электрофоретической подвижностью 0,62 также является органоспецифическим. Он выявлялся только противопочечной сывороткой, полученной после длительной иммунизации. Антиген 8, имеющий относительную электрофоретическую подвижность 0,05, оказался общим для почки и печени. В экстрактах других гетерологичных органов (сердца, селезенки, легкого) он не обнаруживался. Антигены 1, 2, 3 и 5, 6, 7 являются межорганными с широкой специфичностью и имеют относительную электрофоретическую подвижность, соответствующую зонам альбумина, α , β - и γ -глобулинов. Антиген 3, имеющий относительную электрофоретическую подвижность 0,72, соответствующую зоне подвижности α_2 -глобулинов, неоднороден. Он, помимо сходства с антигенами некоторых органов (печени, сердца, селезенки), обладает особенно выраженным сходством с антигеном легкого. Так, противопочечные сыворотки, абсорбированные дважды печеночным порошком, реагировали с почечным экстрактом с образованием в иммуноэлектрофорезе двух дуг преципитации: в зоне подвижности α_2 -глобулина и в зоне γ -глобулина. Такие абсорбированные сыворотки не реагировали с экстрактами печени, селезенки, сердца и других органов, но образовывали с экстрактом легкого слабо выраженную дугу преципитации в зоне подвижности α_2 -глобулина. Противопочечные сыворотки, абсорбированные экстрактом печени и легкого, реагировали только с экстрактом почки с образованием одной дуги преципитации в зоне подвижности γ -глобулинов.

Таким образом, результаты иммуноэлектрофореза показали, что среди 9 выявленных антигенов почки мыши 2 антигена оказались специфичными для почки. Анти-

Рис. 2. Выявление специфического антигена почки мыши с помощью реакции преципитации в агаре.

В центральной лунке — противопочечная сыворотка, абсорбированная сывороткой крови и экстрактами из печени и легкого; в периферических лунках: 1 и 2 — экстракт почки; 3 и 4 — экстракт печени; 5 и 6 — экстракт легкого мыши (отсчет лунок с верхней и далее по часовой стрелке).



ген 9 ранее никем не описывался. В почке мыши обнаружены также антигены узкой специфичности, общие для почки и печени (8-й) и для почки и легкого (3-й). Остальные антигены были межорганными широкой специфичности.

Для подтверждения данных, полученных методом иммуноэлектрофореза, был использован другой метод — реакция преципитации в агаре. С помощью этого метода в экстракте почки мыши выявлено 6 антигенов. Противопочечные сыворотки, абсорбированные сывороткой крови, продолжали реагировать с экстрактом почки мыши с образованием четырех полос преципитации, из которых одна образовывалась только с экстрактом почки, другие три полосы были общими для почки и многих указанных выше органов. При этом установлено, что наибольшим сходством по антигенным свойствам с почкой обладают ткани легкого, а также печени, желудка, кишечника и плаценты, наименьшим — ткани глаза и мышцы; другие органы и ткани по степени антигенного сходства с почкой занимают промежуточное положение.

Противопочечная сыворотка, абсорбированная дважды порошком печени, реагировала с экстрактом почки с образованием 2—3 полос преципитации, с экстрактом легкого — 1—2 полос, тогда как с другими гетерологичными экстрактами (14 органов и тканей) образовывалась одна полоса преципитации или реакции не было. Абсорбция противопочечной сыворотки экстрактом печени и легкого удаляла антитела к антигенам, общим

Для почки и других органов, и такая сыворотка реагировала только с почечным экстрактом с образованием одной полосы преципитации (рис. 2).

Итак, результаты реакции преципитации в агаре в общем согласуются с результатами иммуноэлектрофореза и свидетельствуют о присутствии в тканях почки мыши, кроме разных межорганных антигенов, специфического антигена.

Мы предполагаем, что специфический антиген наряду с другими антигенами может быть аутоаллергеном. В связи с этим были более подробно изучены физико-химические свойства выявленного нами антигена 9. Установлено, что этот антиген имеет молекулярную массу около 100 000 дальтон, высаливается $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ при 50 % насыщении почечного экстракта, разрушается при прогревании в течение 30 мин при 75°C , сохраняется при длительном (более 2 мес) хранении при 4°C , чувствителен к трипсину и папаину, но устойчив к гиалуронидазе. Его иммунологические свойства изменяются при воздействии ДНКазой и РНКазой. В связи с этим предполагается, что обнаруженный нами почечноспецифический антиген может быть дезоксирибонуклеопроteidом (ДНП) или рибонуклеопроteidом (РНП). Антиген со сходными свойствами обнаружен также в почках человека (см. следующий раздел).

Другие выявленные нами антигены почки мыши линии СВА имеют молекулярную массу более 50 000 дальтон. Молекулярная масса межорганного антигена 7, так же как и специфического антигена 9, больше 70 000, но меньше 125 000 дальтон, а антигенов 2 и 3 — больше 125 000 дальтон. Межорганные антигены 3 и 7 оказались чувствительными к ДНКазе и РНКазе, тогда как антиген 2 не изменялся при инкубации с указанными ферментами.

Антигены почки человека

Изучению тканевых антигенов почки человека посвящено сравнительно немного работ. Как было показано с помощью электрофореза по Тизелиусу и на бумаге [Лебедева Н. К., 1958], основная масса белков почки человека относится к фракциям β - и γ -глобулинов, тогда как у крыс основную массу белков составляют фракции α - и β -глобулинов.

Некоторые авторы [Nairn R. C. et al., 1962] с помощью реакции преципитации в агаре и реакции связыва-

ния комплемента (РСК) обнаружили в тканях почки человека три антигена, из которых один был органоспецифическим, а два — межорганными, идентичными антигенам печени, сердца, легкого, семенника и яичка.

В. И. Сисенко, Б. А. Симонян и Л. А. Аракелян (1971) с помощью преципитации в агаре и РСК показали присутствие в тканях почки человека 4 антигенов. При использовании противоточечной сыворотки, абсорбированной экстрактом печени, установлено, что один из этих антигенов является почечноспецифическим, другой — идентичным для почки и печени, третий — межорганным, присутствующим в почке, печени, сердце и селезенке, но не в сыворотке крови, четвертый — сывороточным. Другие авторы [Nerenberg S. T., Prasad R., Inboriboon P., 1980], используя препаративный электрофорез в полиакриламидном геле, также выявили у человека антиген, идентичный для почки и печени. Они показали, что этот антиген представляет собой гликопротеин, содержащий 19 % углеводов, с молекулярной массой 50 000 — 60 000 дальтон, относительно термостабильный, преципитирующийся при 35—55 % насыщении сульфатом аммония. Его антигенная активность не изменяется после инкубации с ДНКазой, РНКазой или нейраминидазой, но антиген разрушается после инкубации с трипсином или химотрипсином.

В опытах E. Linder (1969) антисыворотка против почки человека, абсорбированная сывороткой крови, реагировала с почечным экстрактом с образованием 20 полос преципитации (продолжительность иммунизации составляла 2—3 года). Эти результаты свидетельствуют о присутствии в почке человека 20 разных антигенов. После абсорбции противопочечной сыворотки тканями легкого в водно-солевом экстракте взрослой почки обнаруживалось уже 6 антигенов. При дополнительной абсорбции антисыворотки тканями печени в экстракте почки выявлялось 4—5 антигенов, после абсорбции тканями тонкой кишки — два антигена. Итак, в тканях почки человека было обнаружено два почечноспецифических антигена, остальные антигены оказались межорганными, причем был выявлен межорганный антиген узкой специфичности, идентичный для почки и тонкого кишечника. По степени уменьшения сходства с почкой по антигенным свойствам использованные органы располагаются в следующем порядке: почка > тонкий кишечник > печень > легкие.

П. Г. Прокопенко (1977) отметил присутствие в поч-

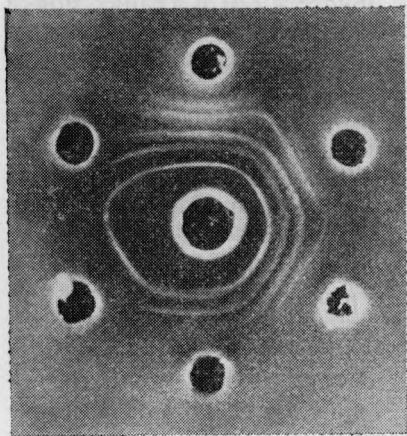


Рис. 3. Растировка в агаре экстракта почки человека.

В центральной лунке — сгущенная противопочечная сыворотка; в периферической верхней лунке — исходный экстракт почки человека (концентрация белка 3 мг/мл), в следующих лунках (по часовой стрелке) — двукратные разведения экстракта.

ке человека межорганного антигена узкой специфичности — почечно-панкреатического α -глобулина, который обнаруживался еще только в поджелудочной железе и желудке. Наряду с этим в почке человека выявлен специфический антиген. Противопочечные сыворотки, истощенные лиофилизированной плазмой, сывороткой крови и многочисленными экстрактами из других органов, продолжали реагировать в реакции преципитации с экстрактом почки с образованием одной линии преципитации. При иммуноэлектрофорезе белок мигрировал в зоне подвижности α_2 -глобулинов, его относительная электрофоретическая подвижность составляла 0,78. Он окрашивался на белок и не окрашивался на глико-, липо- и ферропротеиды, разрушался при прогревании при 80°C в течение 5 мин, осаждался трихлоруксусной и сульфосалициловой кислотами и при 35 % насыщении раствора белка сульфатом аммония. Подобный антиген не удалось идентифицировать в почках мышей, кроликов, крупного рогатого скота и свиньи. Итак, в почке человека был выявлен специфический антиген — α_2 -макроглобулин.

С помощью преципитации в агаре мы выявили в водно-солевом экстракте почки человека 9 разных антигенов (рис. 3) [Аверкина Р. Ф., 1973]. Путем истощения противопочечных сывороток сывороткой крови человека, а также экстрактами из других органов (сердца, легкого, селезенки и печени) установлено, что 2—3 антигена являются почечноспецифическими, один антиген оказался идентичным антигену печени, а другие — межорганными

антигенами широкой специфичности. С помощью метода иммуноэлектрофореза [Аверкина Р. Ф., 1973] в экстракте почки человека выявлено 8 антигенов. Оказалось, что относительная электрофоретическая подвижность межорганных антигенов почки человека соответствует зонам подвижности альбумина, α -, β - и γ -глобулинов, а почечноспецифического антигена равна —0,18. Последний обладает выраженной катодной подвижностью, как и почечноспецифический антиген, обнаруженный нами в почках мыши линии СВА. Однако противопочечные сыворотки человека и мыши перекрестно не реагировали с гетерологичным почечным экстрактом в реакции precipitation в агаре и при иммуноэлектрофорезе.

Результаты иммунохимического изучения почки крысы линии August [Кашкин К. П., Бочкова Д. Н., Суринов Б. П., 1970], мыши линии СВА и человека (наши данные) приведены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что почки грызунов и человека очень сходны по антигенным свойствам: по количеству выявленных антигенов, особенно если были использованы одинаковые методы исследования и соблюдены однотипные условия постановки опытов (как в проведенных нами экспериментах с почками мыши и человека), по их специфическим характеристикам, относительной электрофоретической подвижности.

Локализация антигенов в структурах почки

К настоящему времени стало известно [Stebly R. W., 1979; Senekjian H. O., Knight T. F., Weinman E. J., 1980], что форма нефритов с аутоиммунным течением во многом определяется локализацией иммунных комплексов антиген—антитело—комплемент в структурах нефрона почки. В связи с этим возникает необходимость в более глубоком изучении антигенов, их природы, химического состава, локализации в тканях.

Антигены почечных клубочков. В связи с определением биологической значимости антигенов базальной мембраны клубочков они оказались более изученными по сравнению с антигенами других структур нефрона. Так, еще в первой половине нашего столетия было установлено [Seegal B. C., Loeb E. N., 1946; Pressman D., Sherman B., 1951; Hill R. G. S., Cruickshank B., 1954], что антигены базальной мембраны клубочков являются межорганными, т. е. сходными с антигенами, присутствующими

Таблица 1. Антигены почки крысы, мыши и человека, выявленные методом иммуноэлектрофореза

Зона подвижности	Группа антигенов	Другие органы, в которых выявлены антигены	Относительная электрофоретическая подвижность антигенов почки		
			крысы*	мыши**	человека**
Альбумин	Общеорганный	Печень, селезенка, легкое, сердце	—	$1,02 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,01$
	Общеорганный, узкой специфичности	Селезенка, слизистая оболочка кишечника	$1,12 \pm 0,01$	—	—
α_1 -глобулин	Органоспецифический (эстераза)	—	$0,84 \pm 0,01$	—	—
	Общеорганный (BE-антиген)	Печень, селезенка, легкое, сердце, слизистая оболочка кишечника, головной мозг, семенник, скелетная мышца	Та же	$0,85 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,02$
α_2 -глобулин	Общеорганный (ацетилэстераза)	То же	$0,74 \pm 0,008$	$0,72 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$
	Органоспецифический (гликопротеид) (щелочная фосфатаза)	—	Та же	—	—
α_2 , β_1 -глобулины	Органоспецифический (гликопротеид) (щелочная фосфатаза)	—	$0,66 \pm 0,001$	$0,62 \pm 0,01$	—

β_1 -глобулин	Общеорганный (ВЕ-антиген) (аспартатамиотрансфераза)	Печень, селезенка, сердце, слизистая оболочка кишечника, головной мозг, семенник, скелетная мышца	$0,55 \pm 0,003$	—	$0,52 \pm 0,01$
β_2 -глобулин	Общеорганный (обладает каталазной активностью)	Печень, селезенка, легкое, сердце, головной мозг, семенник	$0,45 \pm 0,007$	$0,43 \pm 0,002$	$0,41 \pm 0,002$
	Общеорганный (карбоксилэстераза)	То же + слизистая оболочка кишечника	$0,31 \pm 0,003$	$0,34 \pm 0,002$	$0,32 \pm 0,002$
γ -глобулин	Общеорганный (гликопротеид)	То же	$0,17 \pm 0,005$	$0,17 \pm 0,002$	$0,17 \pm 0,002$
	Общеорганный узкой специфичности (эстераза)	Печень, семенник Печень	$0,10 \pm 0,005$ —	— $0,05 \pm 0,002$	— —
	Общеорганный узкой специфичности	Печень, слизистая оболочка кишечника, головной мозг	$-0,01 \pm 0,005$	—	—
	Органоспецифический	—	—	$-0,35 \pm 0,005$	$-0,18 \pm 0,05$

* Результаты, полученные К. П. Кашкиным, Д. Н. Бочковой и Б. П. Суриновым (1970).

** Собственные данные [Аверкина Р. Ф., 1972, 1979].

щими в тканях многих других органов: лёгкого, плаценты, печени, а также в базальной мембране сосудов, эндотелии капилляров, ретикулярных волокнах селезенки, лимфатических узлов, вилочковой железы, в саркомере и невролемме. Позже было показано [Upanue E. R., Dixon F. J., 1967], что антигены базальной мембраны клубочков сходны также с антигенами базальной мембраны эпителия. Вывод о том, что антигены базальной мембраны клубочков почек идентичны таковым многих органов (лёгкого, плаценты, желудка, сердца, стромы печени), был сделан в последующем многими авторами [Fisher E. R., Reidbord H., 1971; Shigematsu H., Kobayashi I., 1971; Milgrom M., Albin B., Noble B., 1979]. К такому же выводу позволили прийти полученные нами результаты изучения локализации разных антигенов почки человека [Аверкина Р. Ф., 1973].

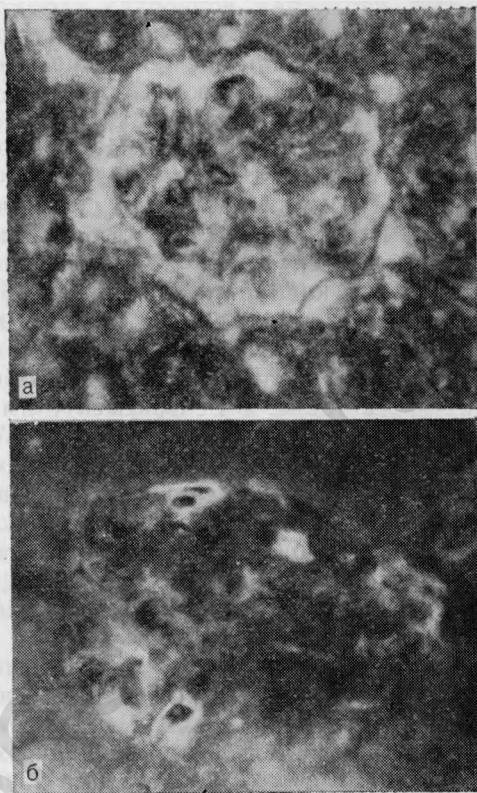
Мы использовали непрямой метод иммунофлюоресценции [Coons A. H., Kaplan M. H., 1950]. Срезы готовили в кристате, толщиной 5 мкм из замороженных в сухом льду с ацетоном кусочков почек человека. Затем одни срезы обрабатывали противопочечной, другие — противопеченочной и третьи — противосердечной сыворотками, полученными от кроликов; контрольные срезы обрабатывали нормальной сывороткой крови кролика и изотоническим раствором NaCl. Препараты выдерживали в течение часа во влажной камере при 37 °С, тщательно отмывали в нескольких порциях фосфатного буфера (рН 7,2) от непрореагировавшей сыворотки. Затем на срезы наносили меченную флюоресцеином сыворотку против кроличьего γ -глобулина. Препараты снова выдерживали во влажной камере при 37 °С в течение 30 мин, тщательно отмывали, заключали в забуференный глицерин и изучали под люминесцентным микроскопом.

Мы наблюдали флюоресценцию базальных мембран и других структур клубочков при нанесении на срезы не только противопочечной, но и противопеченочной и противосердечной сывороток. Наблюдали также флюоресценцию капсулы и междольковых перегородок почки. Сходные данные были получены нами [Машкина Е. С., Аверкина Р. Ф., Яровая И. М., 1980] при иммуноморфологическом изучении почки мыши линии СВА. Противопочечная сыворотка мыши, содержащая антитела к межорганным антигенам, особенно сильно реагировала с базальной мембраной почечных клубочков. В контрольных препаратах, обработанных нормальной сывороткой крови кролика и изотоническим раствором NaCl, а затем антикроличьим γ -глобулином, меченым флюоресцеином, свечения почечных структур не было (рис. 4).

Исследования химического состава базальной мембраны показали, что она содержит гликопротеин, боль-

Рис. 4. Срезы почки мыши СВА, обработанные: А — неабсорбированной противопочечной сывороткой, Б — нормальной сывороткой крови кролика (контроль), а затем меченой флуоресцентной сывороткой против кроличьего γ глобулина.

Ув. 40×3. А — флуоресценция почечного клубочка. Б — почечные структуры не флуоресцируют.



шое количество коллагена, гексозамины, сиаловую кислоту, нейтральный сахар и небольшое количество липидов [Spigo R. G., 1967; Misra R. P., 1973]. Некоторые авторы не обнаружили в ней гликозаминогликаны. Другие исследователи [Серов В. В., 1968] выявили гликозаминогликаны и оксипролин, входящий в состав коллагенового белка, фосфолипиды, сульфгидрильные и дисульфидные группы. В базальной мембране найден также неколлагеновый белок.

Известно [Rothbard S., Watson R. F., 1969; Erard D., Moulonquet-Doleres D., Auffredon M. T., 1979], что в базальной мембране клубочков почек представлены разные по химической природе антигены: коллагеноподобные и другие, которые не имеют иммунологического сходства с коллагеном. Показано, что неколлагеновый антиген базальной мембраны клубочков сходен с таковым базаль-

ной мембраны канальцев и является гликопротеином (ламинин). Данные D. G. Scott (1957) свидетельствуют о том, что базальная мембрана клубочков, помимо указанных, содержит еще два антигена: идентичный антигену ретикулума и отличный от такового [Scheinman J. I. et al., 1980]. Установлено [Nairn R. C., Shose T., Forthergill J. E., McEntegart M. G., 1962], что антиген, идентичный антигену ретикулума, является межорганным и локализуется как в базальной мембране клубочков, так и в эндотелии капилляров почки и других органов: печени, сердца, семенника, яичка. На базальной мембране клубочков выявлены рецепторы к IgG и IgM [Briggs W. A. et al., 1979; Rifai A. et al., 1979]. Обнаружены рецепторы к IgA, а также к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, C3- и C1q-компоненту комплемента [Arroyave C. M., 1979; Michalk D. et al., 1980]. В капсулах клубочков у крыс 9 линий обнаружен почечноспецифический аллоантиген. Только у крыс двух линий из 11 (LEW и AS) не содержался этот антиген. Установлено, что при скрещивании крыс линий LEW и DA почечноспецифический аллоантиген кодируется локусом, не сцепленным с главным комплексом гистосовместимости.

С помощью гель-фильтрации, ионнообменной хроматографии, иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза N. P. Huttunen и соавт. (1979) выявили 4 антигена базальной мембраны в моче здоровых лиц. Молекулярная масса 1-го антигена составляла 25 000—380 000, а 3-го—90 000—180 000 дальтон. Показано [Lubec G., Coradello H., 1979], что один антиген базальной мембраны клубочков, экскретируемый с мочой, отличается качественно у детей разного возраста. У недоношенных детей, родившихся на 28—36-й неделе беременности, и у всех доношенных новорожденных этот антиген при иммуноэлектрофорезе обладал подвижностью α_1 -глобулина, а у детей старшего возраста (5—15 лет) — подвижностью α_2 -глобулина. Количественное содержание этого антигена у детей старшего возраста было выше, чем у новорожденных.

Установлено различие антигенов базальной мембраны и антигенов эпителиальных клеток клубочков, один из которых оказался идентичным антигену эпителиальных клеток проксимальных извитых канальцев, петли Генле. E. Linder (1969), используя меченую противопочечную сыворотку, абсорбированную тканями селезенки, показал, что такая сыворотка уже не вызывает флюорес-

ценции базальных мембран клубочков, канальцев, сосудов и эндотелиальных клеток, но реагирует с эпителиальными клетками клубочков, проксимальных извитых канальцев и петли Генле. Антиген, характерный для эпителиальных клеток почки, оказался идентичным антигену легкого, поскольку абсорбция меченой противопочечной сыворотки антигенами легкого устраняла флюоресценцию эпителиальных клеток клубочков [Аверкина Р. Ф., 1973; Linder E., 1969]. Другие авторы [Couser W. G., Salant D. J., Stilmant M. M., 1979; Nerenberg S. T., Prasad R., Inboriboon P., 1980] выявили в эпителиальных клетках клубочков антиген, сходный с таковым эпителиальных клеток канальцев и печеночных клеток. Установлена его локализация в ядрах клеток. Обнаружен антиген, характерный для мезангиальных областей почечных клубочков [Scheinman Y. J., Foidart Y. M., Gehrom-Robey, 1980].

Итак, в почечных клубочках выявлено несколько антигенов, один из которых идентичен коллагену, другой характерен для ретикулула (эндотелия), третий является гликопротеином; обнаружены также антигены, характерные для эпителиальных клеток и мезангиальных областей. Антигены ретикулула (эндотелия), эпителиальных клеток клубочков и мезангиума изучены еще недостаточно.

Антигены эпителия почечных канальцев. В базальной мембране эпителия почечных канальцев выявлены антигены, идентичные антигенам базальной мембраны клубочков. Одним из таких сходных антигенов оказался коллагеноподобный белок. Хотя в наибольшей концентрации указанный антиген содержится в базальной мембране клубочков, он присутствует и в базальной мембране канальцев. Об этом свидетельствуют, например, результаты, полученные М. Milgrom, В. Albin, В. Noble (1979). При иммунизации морских свинок базальными мембранами клубочков, обработанными коллагеназой, авторы наблюдали выработку антител, наиболее сильно реагирующих с антигенами базальных мембран клубочков и слабее — с антигенами базальных мембран канальцев. Другие исследователи [Egard D., Moulonquet-Doleris D., Auffredon M. T., 1979] также показали, что антитела, образовавшиеся в результате иммунизации мышей линии Balb/c базальными мембранами клубочков собак, реагируют в основном с коллагеноподобным белком, общим для базальной мембраны клубочков и канальцев. Уро-

вень антител в таких сыворотках резко уменьшался при истощении их проколлагеном IV типа, тогда как гликопротеин неколлагеновой природы или гликопептиды, выделенные из базальных мембран канальцев, содержащие гетерополисахариды, не вызывали существенного снижения количества указанных антител.

Другими антигенами, общими для базальной мембраны канальцев и капсулы клубочков, оказались ламинин и почечноспецифический аллоантиген [Scheinman J. I., Foidart J. M., Gehrom-Robey P., 1980; Hart D. N. J., Fabre J. W., 1980].

Однако в базальной мембране почечных канальцев представлены не только антигены, обладающие иммунологическим сходством с антигенами клубочков, но и отличающиеся от таковых. Так, в опытах М. Milgrom и соавт. (1979) при иммунизации морских свинок базальными мембранами канальцев кроликов образовывались антитела, которые наиболее сильно реагировали с соответствующим антигеном. Линейные отложения IgG и С3-компонента комплемента наблюдались вдоль базальной мембраны канальцев в 83 % случаев, тогда как вдоль базальной мембраны клубочков — только в 63 % случаев. Абсорбция указанной антисыворотки и элюатов из почек гомогенатами печени и базальной мембраны клубочков существенно не влияла на титр антител к базальной мембране канальцев. Абсорбция же антисыворотки гомогенатами базальных мембран почечных канальцев и легочных альвеол показала близкое родство их антигенов. В опытах других исследователей [Egard D. et al., 1979] при иммунизации мышей базальными мембранами канальцев образовавшиеся антитела были направлены преимущественно к соответствующим антигенам. Уровень антител падал примерно на 50 % при истощении антисыворотки гликопептидом, выделенным из базальной мембраны канальцев. Однако гликопептид, выделенный из базальной мембраны клубочков, неколлагеновый гликопротеин и проколлаген IV типа не вызывали заметного снижения количества антител в указанных антисыворотках. Приведенные результаты показывают, что базальная мембрана канальцев отличается от таковой клубочков: в ней содержатся коллагеноподобные антигены в меньшей концентрации и имеются специфические антигенные детерминанты, в частности, гликопептидной природы, отличные от таковых базальной мембраны почечных клубочков.

В эпителии почечных канальцев также идентифицированы [Couser W. G., Salant D. J., Stilmant M. M., 1979] антигены, как идентичные, так и отличные от таковых эпителиальных клеток клубочков. Так, при введении крысам антисыворотки к антигенам клеток канальцев с помощью иммунофлюоресценции и электронной микроскопии наблюдалось отложение IgG в эпителии клубочков и проксимальных извитых канальцев. Однако, если перед введением указанной сыворотки животным за 6—7 дней вводили аминонуклеозид пурамицина, то IgG в клубочках уже не обнаруживался, но выявлялся на щеточных каемках большинства эпителиальных клеток проксимальных извитых канальцев. К. П. Кашкин, Д. П. Бочкова и Б. П. Суринов (1970) провели электрофоретическое и иммунохимическое изучение водорастворимых белков и некоторых изоферментов, которые принадлежали клеткам эпителия почечных канальцев. При использовании метода иммунофлюоресценции противопочечные антитела реагировали лишь с антигенами цитоплазмы клеток разных отделов почечных канальцев и не фиксировались на клубочках и клеточных ядрах. При этом было установлено, что разные фракции клеток (гиалоплазма—клеточный сок и цитоплазматические гранулы — митохондрии и микросомы) отличаются по составу антигенных веществ. Анодные компоненты составляют значительную часть (49,7 %) белков гиалоплазмы. Они доминируют во фракциях митохондрий и микросом, составляя соответственно 54,5 и 74,4 % их белков. В гиалоплазме была выявлена основная масса межорганн почечных антигенов; обнаружен, в частности, антиген, идентичный для почки и печени, обладающий активностью ацетилэстеразы. Среди них выявлялись липопротенды, термостабильные спиртонерастворимые ВЕ-антигены, эстеразы, антигены, обладающие активностью каталазы и аспартатаминотрансферазы. В этой же фракции с помощью противопочечной сыворотки, истощенной сывороткой крови, эритроцитами, белками печени и легких, были обнаружены еще 5 антигенов, три из которых оказались органоспецифическими, один был общим для клеточного сока почки, слизистой оболочки кишечника и селезенки крыс, а другой — общим для клеточного сока и семенника. Во фракциях митохондрий и микросом выявлялись межорганн почечные антигены; их находили и в клеточном соке, но они были представлены в меньшем числе и количестве. Наоборот, в этих фракциях

четче выявлялись органоспецифические почечные антигены. Установлено, что два из них являются гликопротеинами и определяются не только среди белков почки, но и в составе уротеинов у интактных крыс. По антигенному составу фракции митохондрий и микросом существенно не отличались между собой, за исключением нескольких специфических компонентов.

В опытах некоторых авторов [Hill A. G. S., Cruickshank B., 1953; Nairn R. C. et al., 1962] меченые антитела к специфическому почечному антигену диффузно вызывали свечение цитоплазмы клеток проксимальных извитых канальцев у человека, крыс и мышей, а у хомяков — апикальной части. E. Weiler (1956) наблюдал, что меченая антипочечная сыворотка к цитоплазматическим почечным антигенам вызывала свечение цитоплазмы проксимальных извитых канальцев на границе с щеточной каемкой. Та же сыворотка вызывала свечение дистальных извитых канальцев более равномерное, но менее интенсивное, петель Генле — также равномерное, но еще менее интенсивное. Данные E. Linder (1969) свидетельствуют о том, что почечноспецифические антигены локализируются в цитоплазме клеток и в щеточной каемке проксимальных извитых канальцев.

Мы [Аверкина Р. Ф., 1973] изучали локализацию специфических почечных антигенов человека и антигенов узкой специфичности, сходных для почки и некоторых органов. Противопочечная и противопеченочная сыворотки, абсорбированные сывороткой крови человека и тканями сердца, селезенки и легкого, реагировали с антигенами клеток извитых канальцев и петли Генле. Свечение препаратов при обработке их противопочечной сывороткой было более ярким, чем при обработке противопеченочной сывороткой. Противосердечная сыворотка, абсорбированная тканями селезенки и легкого, не реагировала с антигенами указанных структур. Противопочечная сыворотка, дополнительно абсорбированная тканями печени, реагировала в геле только с почечным экстрактом. При обработке срезов почки человека такой специфической противопочечной сывороткой было наиболее яркое свечение щеточной каемки проксимальных извитых канальцев, а также их базальной мембраны (рис. 5). Полученные результаты свидетельствуют о том, что выявленные нами в почке человека специфические антигены локализируются главным образом в щеточной каемке и базальной мембране проксимальных извитых

Рис. 5. Срез почки человека, обработанный противопочечной сывороткой, абсорбированной сывороткой крови человека и тканями сердца, селезенки, легкого и печени, а затем меченой флюоресцеином сывороткой против кроличьего γ -глобулина.

Ув. 40 \times 3. Видна флюоресценция щеточной каемки и базальной мембраны извитого канальца, почечный клубочек не флюоресцирует.



канальцев, свечение которых было наиболее ярким. Антиген, общий для почки и печени, локализуется в цитоплазме клеток канальцев.

Срезы почки мыши линии СВА обрабатывались противопочечной сывороткой, 2 раза абсорбированной высушенным в ацетоне порошком печени, а затем антикродичьим γ -глобулином, меченым флюоресцеином [Машкина Е. С., Аверкина Р. Ф., Яровая И. Т., 1980]. В результате было обнаружено диффузное яркое свечение цитоплазмы клеток дистальных извитых канальцев, околоядерных зон клеток, преимущественно проксимальных извитых канальцев, их щеточных каемок и базальных мембран. Почечные клубочки не флюоресцировали (рис. 6).

Таким образом, приведенные данные дают представление об антигенной структуре почки животных и человека. Они свидетельствуют о том, что в почках представлены разные по степени органной специфичности антигены: межорганные широкой и узкой специфичности, а также почечноспецифические. Такие органы, как печень, легкие, желудок, кишечник, плацента, обладают наибольшим антигенным сходством с почкой. У грызунов основная масса почечных антигенов по их относительной электрофоретической подвижности относится к зонам подвижности α - и β -глобулинов, а у человека — β - и γ -глобулинов. Антигенная дифференцировка разных структур нефрона почки, в частности почечных клубочков и клеток канальцев, неодинакова. В клубочках, их базальных мембранах представлены в основном межорганные антигены широкой специфичности, тогда как в клетках

канальцев наряду с межорганными присутствуют почеч-
носпецифические антигены.

Полученные нами результаты дополняют данные, имеющиеся в литературе. Они свидетельствуют о том, что антигенная структура почек человека и мыши линии СВА обладает выраженным сходством: по количеству выявленных антигенов (обнаружено соответственно 8 и 9 антигенов), их специфическим особенностям, относительной электрофоретической подвижности, локализа-

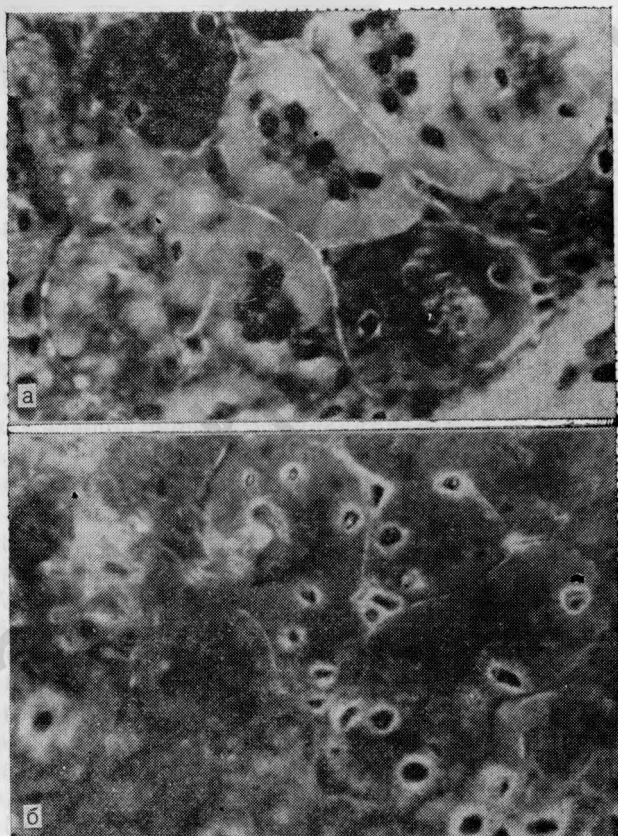


Рис. 6. Срезы почки мыши линии СВА, обработанные специфической противопочечной сывороткой, а затем меченой флуоресцеином сывороткой против кроличьего γ -глобулина.

Ув. 40 \times 3. Видна флуоресценция: а — цитоплазмы клеток дистальных извитых канальцев, б — околоядерных зон проксимальных извитых канальцев.

ции сходных антигенов в структурах нефрона и по некоторым физико-химическим свойствам. Кроме того, мы обнаружили в эпителии проксимальных извитых канальцев почек человека почечноспецифический антиген, который ранее не описывался. Он положительно заряжен, обладает выраженной катодной подвижностью. Несколько позже [Аверкина Р. Ф., 1979; Машкина Е. С., Аверкина Р. Ф., Яровая И. М., 1980] почечноспецифический антиген со сходными свойствами был выявлен в почках мышей линии СВА. Оба антигена локализованы в щеточных каемках, базальных мембранах извитых канальцев, имеют молекулярную массу около 100 000 дальтон. В цитоплазме клеток извитых канальцев почек выявлены антигены узкой специфичности.

Следует отметить, что еще сравнительно немного исследований посвящены изучению определенных антигенов (особенно обладающих нефритогенными свойствами), выделению их из тканей почки с целью более глубокого познания их природы, химического состава, локализации в структурах. Подобные исследования важны, в частности, для доказательства роли именно почечных антигенов в индуцировании синтеза аутоантител. Так, выявленный в наших экспериментах почечноспецифический антиген, по-видимому, может быть аутоаллергеном и может индуцировать образование аутоантител и sensibilizированных лимфоцитов, в частности при нефро-зонефритах (см. главу 2). В связи с этим мы полагаем, что очищенный препарат указанного антигена можно было бы использовать как диагностикум для определения аутосенсибилизации к нему при нефро-зонефритах и токсикозе беременности, а также для определения критериев риска развития врожденной предрасположенности к заболеваниям почек у потомства, разработки мер профилактики и лечения.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРОТИВОПОЧЕЧНЫХ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ

В здоровом организме к антигенам собственных тканей имеется иммунологическая толерантность или же они изолированы от систем, продуцирующих антитела и сенсибилизированные лимфоциты. Однако в определенных случаях иммунная система организма начинает реагировать выработкой аутоантител и сенсибилизированных клеток на собственные антигены. Механизм образования аутоантител к естественным (первичным) аутоантигенам до конца неясен. Для объяснения этого механизма выдвинуто несколько гипотез. Согласно одной из них [Лямперт И. М., 1976; Адо А. Д., 1978; Fudenberg Н. Н., 1971], первичными аутоаллергенами могут быть глубоко расположенные, удаленные от циркуляции тканевые, внутриклеточные антигены, которые в процессе эмбрионального развития не имели контакта с иммунокомпетентными клетками. При деструкции клеток такие антигены попадают в кровотоки и вызывают образование аутоантител и сенсибилизированных лимфоцитов. Существует также другое представление [Вязов О. Е., 1962; Грабар П. Н., 1975], согласно которому против нормальных компонентов различных тканей постоянно образуются аутоантитела, но в этих случаях они имеют низкую avidность. У больных гломерулонефритом находят такие нормальные аутоантитела. Так, К. Н. Краснова и Э. П. Ченчикова (1970) при обследовании 112 детей, больных гломерулонефритом, нашли, что частота выявления у них антител к почкам почти не отличается от таковой у здоровых детей. Эти данные свидетельствуют о том, что нормальные антитела не всегда имеют отношение к патогенезу заболевания, хотя иногда они, вопреки своему физиологическому назначению, могут участвовать в патогенезе, получая доступ к тем или иным тканевым структурам вследствие нарушения проницаемости мембран [Boulton J. I. M., Simpson S., 1980].

Иммунные аутоантитела играют существенную роль в патогенезе заболеваний, в частности нефритов. Антигены, к которым они образуются, среди других тканевых антигенов отличаются наибольшей потенциальной аутоиммуногенностью.

В настоящее время наиболее признанной является теория аутоиммунного генеза гломерулонефрита. Иммунную природу гломерулонефрита подтверждает прежде всего возможность его экспериментального воспроизведения.

Роль гетерологичных противопочечных антител к антигенам почечных клубочков

Еще во времена И. И. Мечникова стало известно, что иммунная сыворотка, содержащая антитела к почечным антигенам, после введения ее другому животному вызывает у него повреждение почек, сходное с нарушением, наблюдаемым при нефритах у людей. Метод воспроизведения нефрита с помощью противопочечной сыворотки, предложенный В. К. Линдеманом (1901), был тщательно разработан М. Masugi (1933). Это способствовало раскрытию патогенеза указанного заболевания у людей. В 30—40-е годы, как уже отмечалось выше, было обращено внимание на базальную мембрану клубочков как на «носителя» наиболее выраженных нефротоксических свойств. Позднее это было подтверждено многочисленными авторами [Туманова Л. А., Зябкина А. Г., 1973; Vogt A., Bockhorn H., Kozima K., Sasaki M., 1968]. Биологические и химические исследования [Naguse T., Shibata S., 1972; Misra R. P., 1973] позволили установить, что нефротоксические свойства базальной мембраны связаны с присутствующим в ней гликопротеином. Коллаген и липиды не обладают подобными свойствами. Антиген базальной мембраны клубочков, стимулирующий образование нефротоксических антител, трудно растворим в воде, солевых растворах, устойчив к нагреванию при 60 °С в течение 30 мин. Антигенность базальной мембраны в 50 раз превышает антигенность клеток клубочков [Krakower C. A., Greenspon S. A., 1951].

Установлена взаимосвязь между васкуляризацией ткани и содержанием в ней нефротоксических антигенов. Большое количество антител к базальной мембране почки содержится в сыворотках, полученных при иммунизации тканями, содержащими ретикулярную строму [Skamene E., Hawkins D., Gold P., 1972]. Наоборот, антисыворотки к роговице, хрусталику и хрящу не могут индуцировать гломерулонефрит [Ченчикова Э. П., 1977]. Нефротоксические антитела не обладают видовой или строгой органной специфичностью. Например, в опытах

P. W. Steblay (1979) такие антитела, элюированные цитратным буфером из почек овец, больных гломерулонефритом, реагировали с базальными мембранами легких, кожи и плаценты не только овец, но и человека, а также с сарколеммой мышц крысы. Нефриты, вызванные введением гетерологичной сыворотки, содержащей антитела к антигенам, которые сходны с почечными антигенами, локализованными в базальной мембране клубочков, клинически и морфологически идентичны нефротоксическому нефриту [Krakower C. A., Greenspon S. A., 1951; Steblay P. W., 1979]. Однако для получения нефротоксической сыворотки наиболее целесообразно использовать корковый слой почек или взвесь базальных мембран клубочков.

Выраженность заболевания зависит от количества антител, содержащихся в нефротоксических сыворотках и фиксированных в почечной ткани реципиента [Unanue E. R., Dixon F. J., 1967; Fleuren G. J., Grond J., Hoedemaeker Ph. J., 1980]. При мечении нефротоксической сыворотки радиоактивным йодом установлено [Pressman D., Sherman B., 1951], что антитела исчезают из кровотока в течение 18 мин. Они фиксируются не только почками, но и другими органами. Однако гетерологичные органы (легкие, печень) аккумулируют нефротоксические антитела в значительно меньшей степени, чем почки. Из тока крови, проходящей через почки, удаляется практически 100 % нефротоксинов, специфическая локализация их наблюдается уже через 2½ мин. При введении животным цельной нефротоксической сыворотки изменения в почках выявляются позже и в значительно меньшей степени, чем при введении сыворотки, очищенной от альбумина. Предполагают [Ченчикова Э. П., Потапова И. Н., 1976], что альбумин, содержащийся в нефротоксической сыворотке, осаждаваясь на фильтрующей поверхности клубочков, блокирует антигенные участки их базальных мембран и тем самым препятствует фиксации на них нефротоксических антител. Сама по себе фиксация чужеродного белка на мембране клубочков не ведет к заметному их повреждению [Серов В. В., 1968]. Показано [Ченчикова Э. П., 1977; Robertson J. L., 1979; Schneider W., Ditscherlein G., 1980], что основным местом фиксации нефротоксических антител, а следовательно, и местом патологических изменений является базальная мембрана капилляров клубочков — наиболее толстая капиллярная базальная

мембрана у человека. К периоду зрелости толщина ее составляет около 30 000—35 000 нм, у новорожденных — в 2 раза меньше [Polaček E. et al., 1980]. Эта мембрана имеет трехслойную структуру: посередине расположена широкая lamina densa, а внутри и снаружи — более узкие laminae rarae. Антитела фиксируются прежде всего в lamina densa, затем в lamina rara interna и цитоплазме мезангиальных клеток. Фиксация нефротоксинов ведет к образованию комплексов антиген — антитело и последующему присоединению комплемента. Образующиеся иммунные комплексы распространяются в lamina rara interna базальной мембраны и в мезангиум.

Большая часть антител кроличьей нефротоксической сыворотки относится к γ_2 -глобулинам, которые являются подклассом IgG с низкой электрофоретической подвижностью [Незлин Р. С., 1972]. Однако некоторые антитела относятся к более подвижным γ_1 -глобулинам. Первые способны связывать комплемент, вторые не обладают этим свойством. Нефротоксические антитела содержатся также во фракции IgM, связывающего комплемент. Такие антитела обладают наиболее высокой цитотоксической активностью [Фомина З. Н. и др., 1973]. У больных различными формами нефрита в материале биопсий были обнаружены депозиты, содержащие не только IgG и IgM, но и IgA. Иммуноглобулины A, D и E не связывают комплемент [Rifai A., et al., 1979; Michalk D. et al., 1980]. По мнению некоторых авторов [Lewis E. J., Cousser W. G., 1971], антитела, не вступающие в реакцию с комплементом, не оказывают повреждающего действия на базальную мембрану. Однако, как было показано другими исследователями [Kobayashi J., Shigematsu H., Tada T., 1973; Passos H. C., Siqueira M., Martinez O. C., 1974], антитела, не присоединяющие комплемент, относящиеся к γ_1 -глобулинам, могут обладать цитотропным действием. Описаны случаи, когда нефрит у животных (крыс, морских свинок) вызывали с помощью утиных или овечьих нефротоксинов без заметного участия комплемента [Ulaniec E. R., Dixon F. J., 1967]. У животных с дефицитом комплемента после введения им нефротоксической сыворотки немедленно развивалась протеинурия. Ее связывают с фиксацией на базальной мембране клубочков F(ab')₂-фрагментов нефротоксических антител.

Известно, что медиаторами острого иммунного воспаления тканей, кроме вазоактивных аминов, освобождающихся в результате токсического действия комплексов

антиген—антитело—комплемент, являются полиморфноядерные лейкоциты [Cochrane C. G., Unanue E. R., Dixon F. Y., 1965]. Они начинают накапливаться при нефротоксическом нефрите в клубочках в местах фиксации иммунных комплексов уже в течение 1-го часа. Аккумуляция клеток достигает максимума через 2½ ч у крыс и через 4—6 ч у кроликов. Через 8 ч число нейтрофилов уменьшается и через 24 ч они часто не обнаруживаются. С5-, С6- и С7-компоненты комплемента способствуют хемотаксису нейтрофилов. Хемотаксическими свойствами обладает также С3-компонент. Определенную роль в аккумуляции клеток в местах расположения иммунных комплексов играет иммунное прилипание, механизм которого также зависит от наличия комплемента. Прилипание клеток является результатом связывания их с С3-, затем с С1-, С4-, С2-компонентами, в дальнейшем результатом фиксации с антителами и клеточной мембраной [Ward P. A., 1972]. Аккумулируясь на эндотелиальных клетках, полиморфноядерные лейкоциты фагоцитируют иммунные комплексы и фибрин. При этом высвобождаются лизосомные ферменты, поражающие эндотелиальные клетки, что способствует проникновению иммунных комплексов на внутренний слой базальной мембраны. Отмечена связь между числом нейтрофилов в клубочках и степенью поражения последних. Некоторые авторы наблюдали аккумуляцию не только нейтрофилов, но и макрофагов. Так, J. Kondo и H. Shigematsu (1972) отметили этот процесс у кроликов с нефротоксическим нефритом, вызванным введением утиного противопочечного γ -глобулина. Причем целлюлярный ответ варьировал в зависимости от степени поражения почек и стадии болезни. Полагают, что роль макрофагов, фагоцитирующих иммунные комплексы, могут выполнять клетки мезангиума [Серов В. В., 1974].

Нефротоксический нефрит воспроизводили с помощью антител к антигенам базальной мембраны почечных клубочков у многих видов животных: кроликов, крыс, овец, обезьян и др. Описанную выше фазу нефротоксического нефрита принято называть гетерологичной, так как патогенез ее обусловлен цитотоксическим эффектом гетерологичных нефротоксических антител. Клинические симптомы этой фазы постепенно переходят в симптомы аутологичной фазы, которая развивается через 5—6 дней после введения нефротоксинов и определяется иммунным ответом реципиента.

Роль противопочечных аутоантител

Установлено, что классические клинико-морфологические признаки заболевания при нефрите Мазуги появляются только тогда, когда возникают в достаточно высоком титре аутоантитела к фиксированным в клубочках иммунным комплексам, в частности к чужеродному белку нефротоксической сыворотки [Серов В. В., 1968]. Циркулирующие аутоантитела локализуются в местах фиксации нефротоксических антител в виде линейных отложений. Первое сообщение о локализации аутологичного γ -глобулина в почках человека при гломерулонефрите принадлежит R. C. Mellors и L. G. Ortega (1956). Отложение γ -глобулина в базальной мембране почечных клубочков и в поврежденном мезангиуме авторы расценили как отложение аутоантител. Позже к аналогичному выводу пришли другие исследователи [Игнатова М. С., Ларский Э. Г., 1971; Туманова Л. А., Зябкина А. Г., 1973]. Некоторые авторы [Lerner R. A., Glasscock R. J., Dixon F. Y., 1967] представили прямые доказательства локализации на базальных мембранах клубочков противопочечных аутоантител. У больных гломерулонефритом при промывании почек из смывов выделили γ -глобулин, концентрация которого была значительно выше, чем других сывороточных белков. При нанесении элюата на срезы почки, печени и сердца содержащийся в нем γ -глобулин связывался со структурами указанных органов. При идентификации фиксированного в почках аутологичного γ -глобулина установили принадлежность его к G-глобулину с константой седиментации 7S [Freedman P., Peters J. H., Kark R. M., 1960]. Отмечено [Koffler D., Ragonetto F., 1965], что в клубочках фиксируются преимущественно аутологичные IgG и IgM. У больных гломерулонефритом отмечена избирательная локализация аутологичного G-глобулина на базальной мембране и в мезангиуме клубочков.

В процессе развития аутологичной фазы наблюдается также фиксация комплемента в почечных клубочках, что сопровождается повторным падением его титра в сыворотке крови во время иммунного ответа хозяина. Не установлено, является ли комплемент столь же важным медиатором поражения почечной ткани в этой фазе, как в гетерологичной фазе. Не имеется также морфологических доказательств того, что полиморфноядерные лейкоциты инфильтрируют гломерулы в этой фазе. Однако на

основании повышения активности кислой фосфатазы нейтрофилов периферической крови у крыс с нефритом Мазуги предполагают, что они участвуют и во второй фазе нефротоксического нефрита [Ченчикова Э. П., 1977].

Вопрос о патогенетической роли противопочечных аутоантител до конца не решен. Так, некоторые авторы [Быковская К. Н., Вихерт А. М., 1965] указывают на их неясную роль на основании отсутствия этих аутоантител в начале заболевания, а также в связи с тем, что нет параллелизма между титром обнаруживаемых аутоантител и выраженностью клиничко-морфологических проявлений. В. В. Серов (1968) полагал, что противопочечные аутоантитела играют определенную роль в прогрессировании гломерулонефрита и переходе его острых форм в хронические. Прогрессирование поражения почечных клубочков указанные авторы объясняют усилением процесса антителообразования. Аутоантитела направлены на почечные антигены хозяина, измененные или освобожденные гетерологичным воздействием. По мере прогрессирования нефрита параллельно с нарастанием титра противопочечных аутоантител наблюдают убывание количества антител к чужеродному белку нефротоксической сыворотки. При отсутствии аутологичной фазы происходит обратное развитие клинических и патологических симптомов, что указывает на важность иммунологической реакции реципиента для последующего развития нефрита. В. В. Серов рассматривает локализацию аутологичного γ -глобулина в почечных клубочках как показатель местной иммунной реакции при гломерулонефрите. В пользу иммунного происхождения фиксации γ -глобулина и комплемента в клубочках свидетельствует отсутствие их у больных пиелонефритом, при котором роль иммунных процессов отрицается.

С помощью РСК мы исследовали сыворотку крови на присутствие в ней противопочечных аутоантител у мышей линии СВА.

Животным подопытной группы вводили противопочечную кроличью сыворотку, особям контрольной группы вводили нормальную сыворотку крови кролика и изотонический раствор NaCl. Кровь для анализа брали из хвостовой вены через 80 и 95 дней после введения сыворотки. Полученную сыворотку прогревали при 56 °С в течение 30 мин для разрушения комплемента. Реакцию ставили классическим микрометодом [Аверкина Р. Ф., 1959].

Оказалось, что у 50 % мышей (22 из 45), у которых был зарегистрирован нефрит, в сыворотке крови присутствовали противопочечные аутоантитела в титре 1 : 40 и

1 : 80. При этом эти антитела в основном обнаруживались в сыворотке, взятой от мышей через 80 дней после повреждения почек, тогда как через 95 дней они были выявлены лишь у 3 животных. У контрольных мышей противопочечные аутоантитела не были найдены ни в одном случае. Мы считаем обнаруженные противопочечные антитела аутоантителами на том основании, что, как известно [Ченчикова Э. П., 1977], введенные гетерологичные (кроличьи) антитела быстро (через 18—25 мин) исчезают из кровеносного русла и фиксируются тканями. Следовательно, через такой срок, как 80 и 95 дней, они не должны обнаруживаться в сыворотке крови.

Аутоиммунный генез нефрита доказан путем перенесения сыворотки крови, содержащей циркулирующие аутоантитела, от больных животных здоровым реципиентам [Серов В. В., 1968]. В. Н. Hahn, М. К. Bagby и С. К. Osterland (1973) удалось перенести нефротоксический нефрит от больных морских свинок интактным особям с помощью γ -глобулина, выделенного из сывороток доноров. Некоторые авторы [Lerner R. A., Classock R. J., Dixon F. J., 1967; Klassen J., Elwood C., Grossberg A. L., 1974] при введении аутоантител, элюированных из почек обезьян, больных гломерулонефритом, здоровым животным получили у последних аналогичный нефрит. Согласно данным Б. А. Пахмурного и Т. В. Стрикаленко (1980), у крыс-реципиентов, получивших сыворотку крови крыс-доноров с острым нефритом, развились признаки нарушения функции почек. Иммунологические изменения были аналогичны нарушениям, наблюдаемым при классическом нефрите Мазуги. При гистологическом исследовании почек крыс-реципиентов выявили пролиферативный нефрит. У крыс, которым вводили сыворотку крови интактных животных или от особей с хроническим нефритом Мазуги, отчетливые признаки заболевания не развились. Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о патогенетической роли аутоантител в развитии нефрита Мазуги. Однако некоторым авторам не удалось вызвать повреждение почек с помощью противопочечных аутоантител [Hess et al., 1962; Federlin R., Geinweber W., Pfeiffer E. F., 1966]. Учитывая тот факт, что данных по переносу нефрита Мазуги с помощью сыворотки крови больных доноров здоровым животным немного и этот вопрос окончательно не решен, провели соответствующее исследование [Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1980].

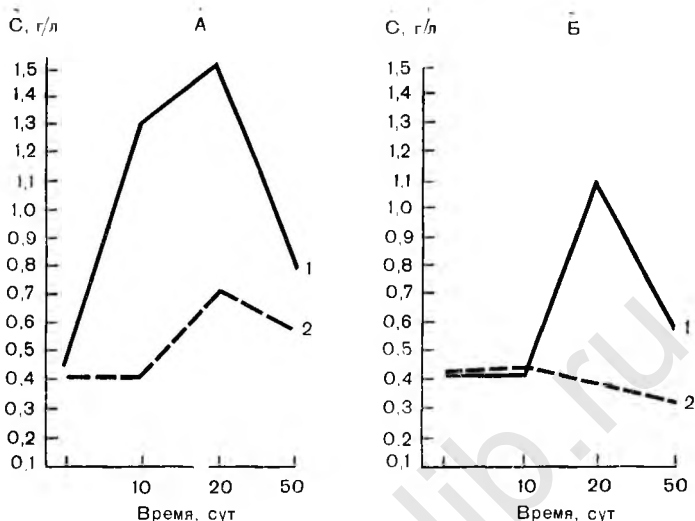


Рис. 7. Концентрация белка (С) в моче мышей линии СВА после введения им от сингенных доноров: А — сыворотки крови; Б — лимфоидных клеток. Сыворотку крови и лимфоидные клетки получали от доноров: 1 — с больными почками, 2 — от здоровых (контроль).

В опыте использовали мышей линии СВА. Реципиентам одной группы вводили внутривенно от доноров, у которых предварительно был вызван нефрит, сыворотку крови, содержащую противпочечные аутоантитела в титре 1:40—1:80, по 0,5 мл (подопытная группа). Другим мышам-реципиентам вводили аналогичным способом в той же дозе сыворотку крови от здоровых мышей-доноров (контроль). У реципиентов определяли содержание белка в моче и проводили гистологическое изучение их почек.

Из рис. 7 видно, что у мышей подопытной группы концентрация белка в моче на 10—20-е сутки повысилась ($P < 0,05$). У контрольных животных белок с мочой выделялся преимущественно в пределах допустимой нормы; лишь на 20-е сутки наблюдалось небольшое увеличение концентрации белка в моче. В последующие сроки белок с мочой у подопытных мышей продолжал выделяться в повышенных количествах, что не отмечалось у контрольных особей.

При гистологическом изучении почек у подопытных мышей был обнаружен мембранозно-пролиферативный нефрит. Базальные мембраны капилляров клубочков были диффузно утолщены. Parietalный листок капсулы оголен, в просветах обнаруживали зернистый или гомо-

генный детрит. В некоторых клубочках наблюдались уменьшение числа капиллярных петель, умеренная пролиферация мезангиальных клеток. В эпителии канальцев отмечались зернистая дистрофия, повреждение щеточных каемок. У контрольных мышей-реципиентов выраженных изменений в почках не было. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными тех авторов, согласно которым противпочечные аутоантитела не только являются «свидетелями» поражения базальной мембраны клубочков, но и играют определенную роль в развитии заболевания. Отрицательные данные, полученные некоторыми указанными выше авторами, можно объяснить тем, что в их опытах у доноров была воспроизведена другая форма нефрита, отличающаяся от нефротоксического (см. ниже).

По иммунологическим аспектам гломерулонефрита, опосредованного антителами к базальной мембране клубочков, имеются специальные обзоры [Серов В. В., 1968; Ченчикова Э. П., 1977; Robertson J. L., 1979; Schneider W., Ditscherlein G., 1980]. В связи с этим мы лишь кратко коснулись этой проблемы. По вопросу о том, играют ли какую-либо патогенетическую роль антитела к почечным антигенам другой локализации (эндотелия, эпителиальных клеток клубочков, почечных канальцев), в литературе имеются немногочисленные сведения [Raunz L., 1965]. Так, использование противпочечных сывороток, содержащих антитела к антигенам разной локализации в структурах нефрона, позволяет воспроизвести в эксперименте разные клинико-морфологические варианты гломерулонефрита. Введение противпочечной сыворотки, содержащей в основном антитела против базальной мембраны капилляров клубочков (мембранотоксические), ведет к развитию экстракапиллярных форм гломерулонефрита, а сыворотки, содержащей преимущественно антитела к антигенам эндотелия (эндотелиотоксические), — к интракапиллярному продуктивному гломерулонефриту [Raunz L., 1965]. Введение противпочечной сыворотки, в которой преобладают антитела к эпителиальным клеткам (нефроэпителиотоксические), сопровождается развитием изменений, идентичных липоидному нефрозу у человека как по клиническим, так и по морфологическим проявлениям. При наличии всех трех видов антител в противпочечной сыворотке возникает наиболее типичная для гломерулонефрита картина гломерулотубулярных изменений.

Ранее также описывались случаи, когда в эксперименте удавалось вызвать разные формы повреждения почек, что связывали с дозой введенных противопочечных сывороток [Саркисов Д. С., Ремезов П. И., 1960; Masugi M., 1963]. Отмечалось, что при введении животным достаточно больших количеств противопочечной сыворотки заболевание протекало по типу липоидного нефроза. Небольшие дозы вызывают картину диффузного нефрита. В возникновении нефроза определенную роль отводят функциональным механизмам [Серов В. В., 1968]. При введении больших доз сыворотки через гломерулярный фильтр проходит намного большее количество белка по сравнению с тем, которое в состоянии реабсорбировать эпителий проксимальных извитых канальцев. Перенапряжение функций реабсорбции приводит к развитию дистрофии этих клеток, т. е. к возникновению патологических состояний. Однако данные литературы о воспроизведении разных форм почечной патологии (в одних случаях гломерулонефрита, в других — нефрозо-нефрита, что ставилось в зависимость от разного количества используемой противопочечной сыворотки) можно объяснить иначе (см. ниже).

Повреждение почек антителами к антигенам базальной мембраны канальцев

В последние годы появляется все больше данных о возможности воспроизведения разных форм нефрита при введении животным противопочечных антител к разным почечным антигенам: в одном случае направленных к антигенам базальной мембраны клубочков, в другом — к антигенам клеток канальцев, в частности их базальной мембраны [Stebly R. W., 1979; Rudolsky U. H., McMaster Ph. R. B., Pollara B., 1979]. Так, при иммунизации морских свинок кроличьей тубулярной базальной мембраной с полным адьювантом Фрейнда появлялись аутоантитела, реагирующие с базальными мембранами проксимальных и дистальных извитых канальцев. При иммуногистологическом исследовании вдоль этих мембран были обнаружены интенсивные линейные отложения IgG и C3-компонента комплемента. Отмечено, что антитела к антигенам базальной мембраны канальцев не являются видоспецифическими, а обладают органной специфичностью. Такие антитела реагируют с антигенами соответствующих структур почек других видов живот-

ных, но они не вступают в реакцию с антигенами базальных мембран иных органов (легких, семенников). Абсорбция иммунных сывороток или почечных элюатов, содержащих указанные антитела, базальной мембраной канальцев гомологичного либо гетерологичного вида животного удаляла все антитела, реагировавшие с гомологичной мембраной. Клинико-морфологическое изучение показало развитие тубулоинтерстициального нефрита. Отмечены деструктивные изменения клеток канальцев и инфильтраты в интерстициальной ткани, содержащие макрофаги, моноциты и лимфоциты. Встречались также плазматические и гигантские клетки. В сыворотке крови находили высокий титр IgG.

Аутоиммунный тубулоинтерстициальный нефрит получен также у крыс [Fielstieker K., Krieger A., Thoenes G. H., 1980]. Животных иммунизировали базальной мембраной канальцев почек овец с полным адъювантом Фрейнда. Изменения клеток канальцев, их мембран наблюдали через 10 дней от начала иммунизации. Иммунологические признаки воспаления были зарегистрированы на несколько дней раньше, чем развивались гистологические изменения. В почках крыс с тубулоинтерстициальным нефритом в отличие от морских свинок выявлены инфильтраты, состоящие из полиморфноядерных клеток, которые быстро заменялись мононуклеарными клетками. На мембранах канальцев находили также отложение IgG и С3-компонента. Приведенные данные показывают, что антитела к антигенам базальной мембраны извитых канальцев обладают нефритогенными свойствами. Однако в отличие от антител к антигенам базальной мембраны клубочков они обуславливают развитие другой формы заболевания, а именно тубулоинтерстициального нефрита. Патогенетическое значение антител к антигенам базальной мембраны канальцев подтверждается, в частности, тем, что вызванный тубулоинтерстициальный нефрит можно перенести интактным животным с помощью аутоантител, полученных от больных доноров. Установлено, что такой перенос не осуществляется у животных с дефицитом С3-компонента или полиморфноядерных лейкоцитов.

Подтверждением патогенетической роли указанных антител служат данные, полученные в опытах на морских свинках линии XII [Brown C. A., Carey K., Colvin R. V., 1979]. Оказалось, что развитие тубулоинтерстициального нефрита можно подавить с помощью кро-

личьей антисыворотки к аутоантителам против базальной мембраны канальцев, элюированным из почек животных, больных нефритом. У морских свинок, которым в момент сенсбилизации базальными мембранами канальцев вводили антисыворотку к этим аутоантителам, нефрит не развивался. Пассивный иммунитет подавлял развитие активного иммунитета. У контрольных животных, которым вводили только кроличьи базальные мембраны канальцев с адьювантом Фрейнда, возникал тубулоинтерстициальный нефрит. В развитии тубулоинтерстициального нефрита, помимо роли аутоантител к антигенам базальной мембраны извитых канальцев, не исключают так же, как и при нефротоксическом нефрите, возможную роль других патогенетических механизмов [Rudolsky U. H., 1980]. Однако роль сенсбилизированных лимфоцитов отрицается, поскольку с их помощью не удалось вызвать нефрит у реципиентов [Stebly R. W., 1979; Rudolsky U. H., McMaster Ph. R. B., Pollara B., 1979].

Повреждение почек антителами к антигенам клеток извитых канальцев

У человека аутоантитела к антигенам клеток канальцев обнаруживают при первичном гломерулонефрите (анти-GBM), иммунокомплексном нефрите, у пациентов с пересаженной почкой. Некоторые авторы [Freedman P., Peters J. H., Kark R. M., 1960] с помощью иммунофлюоресценции при затяжных формах нефрита у людей находили противпочечные аутоантитела не только на базальной мембране и в мезангиуме клубочков, но и в цитоплазме некоторых канальцевых клеток. Другие исследователи [Koffler D., Paronetto F., 1965] обнаружили в канальцевом эпителии и в интерстиции отложение иммуноглобулина, относящегося к классу А. Ряд авторов [Heumann W., Hunter J. L., Hackel D. B., 1962] при воспроизведении аутоиммунного нефрита у животных путем их иммунизации гомогенатом аутологичной или гомологичной почки с дьювантом Фрейнда наблюдали картину мембранозной нефропатии с выраженными дистрофическими изменениями эпителия канальцев. На базальных мембранах клубочков с помощью иммунофлюоресцентного метода в этих случаях обнаруживают гранулярное свечение. Так, у крыс, иммунизированных гомогенатом гомологичной почки с полным адьювантом Фрейнда,

выявлены деструктивные изменения клеток канальцев, разрывы их базальных мембран, а также перитубулярная и периваскулярная инфильтрация мононуклеарными клетками [Sugisaki T. et al., 1980]. Поражения клубочков были менее выражены. Они проявлялись в виде утолщения стенок их сосудов, обнаруживались гранулярные отложения IgG. В почках животных, иммунизированных гомогенатом печени или получивших только изотонический раствор NaCl, никаких отчетливых гистологических изменений не найдено. При исследовании почек павших мышей выявлены интенсивные линейные отложения IgG вдоль всей окружности базальной мембраны проксимальных извитых канальцев [Rudolsky U. H., 1980]. IgG на базальной мембране клубочков был представлен интенсивными гранулярными отложениями. Из почек удалось элюировать противонуклеарные антитела и антитела к базальной мембране канальцев, но не клубочков. Выделенные антитела реагировали с базальными мембранами почек мышей и кроликов, но не реагировали с изолированными мембранами легких и семенников. Установлено, что источником антигена может быть щеточная каемка эпителия канальцев. Некоторые авторы [Salant D. J. et al., 1979; Harmon W. E., Grupe W. E., Parkman R., 1980] в смеси с полным адьювантом Фрейнда вводили крысам антиген щеточной каемки эпителия проксимальных извитых канальцев, выделенный из почек крыс тех же линий, или антитела к указанному антигену. В результате с помощью иммунофлюоресцентного и электронно-микроскопического методов была выявлена их локализация в субэпителиальном слое клеток клубочков, а также вдоль перитубулярных капилляров и на щеточной каемке проксимальных извитых канальцев. При волчаночном нефрите аутоантигеном является ДНК, при синдроме Гудпасчера — антигены рибосом и ядер клеток как почечного, так и непочечного происхождения.

Полученную у животных и наблюдаемую у людей форму указанного выше нефрита относят к аутологичному иммунокомплексному заболеванию [Neumann perhritis]. Как можно видеть, разные антигены (базальной мембраны канальцев, щеточной каемки, ядер) могут индуцировать образование аутоантител, реагирующих с соответствующим антигеном в месте его локализации в ткани, а также в циркулирующей крови, куда попадают антигены при деструкции ткани. В ре-

зультате образуются иммунные комплексы, которые затем откладываются в клубочках. Следовательно, место развития начальных иммунных реакций в почке при нефритах может определяться локализацией почечных антигенов, ставших аутоаллергенами.

Разные антигены почки отличаются по степени иммуногенности, т. е. способности вызывать иммунный ответ. К. П. Кашкин, Д. П. Бочкова и Б. П. Суринов (1970) считают, что антитела против почечных антигенов—ферментов, локализованных в эпителии канальцев, в условиях эксперимента вырабатываются слабее, чем антигены против большинства других белков. D. N. J. Hatr и J. W. Fabre (1980) показали, что почечноспецифический аллоантиген, выявленный в базальных мембранах проксимальных извитых канальцев крыс, индуцирует сильное антителообразование. Мы наблюдали, что антитела против специфического антигена почки мыши, имеющего относительную электрофоретическую подвижность 0,62, получались лишь при условии длительной иммунизации кроликов с адьювантом Фрейнда [Аверкина Р. Ф., 1979]. Для сравнительной оценки степени иммуногенности разных почечных антигенов было проведено специальное исследование [Аверкина Р. Ф., 1979].

Водно-солевым экстрактом почки мыши иммунизировали кроликов. Продолжительность иммунизации была разной: 2 и 6 мес, 1 год. В указанные сроки от кроликов получали сыворотки для оценки содержания в них антител к разным почечным антигенам методом иммуноэлектрофореза.

В результате в сыворотках, полученных через 2 мес от начала иммунизации, содержались антитела только к двум межорганым антигенам почки, имеющим относительную электрофоретическую подвижность, соответствующую зонам α - и γ -глобулинов. В сыворотках, полученных через 6 мес, дополнительно обнаруживались антитела к специфическому почечному антигену с выраженной катодной подвижностью. В сыворотках, полученных через 1 год, выявлялись антитела уже к большему количеству почечных антигенов: дополнительно появлялись антитела к межорганым антигенам, имеющим относительную электрофоретическую подвижность, соответствующую зонам α - и β -глобулинов. Следовательно, антигены, индуцировавшие образование соответствующих антител через 2 мес, являются более сильными, чем антигены, вызвавшие образование антител только через 1 год. Выявленный нами канальцевый почечноспецифи-

ческий антиген с выраженной катодной подвижностью оказался антигеном средней степени иммуногенности.

Как видно из анализа данных литературы, вопрос о том, каким еще антигенам, кроме базальной мембраны, присущи нефротоксические свойства, остается пока мало изученным. Учитывая это, мы провели исследование, где сравнивали эффект воздействия антител к разным почечным антигенам, содержащихся в двух противоположных сыворотках [Аверкина Р. Ф., 1975; Машкина Е. С., Аверкина Р. Ф., Яровая И. М., 1980].

Мышам 1-й подопытной группы (33 животных) вводили внутривенно по 0,5 мл противоположной сыворотки, содержащей антитела только к межорганным почечным антигенам широкой специфичности (титр антител 1:5000 по данным реакции кольцепреципитации). Мышам 2-й подопытной группы (30 животных) вводили таким же способом противоположную сыворотку, содержащую преимущественно антитела к специфическому почечному антигену, антител к межорганным антигенам в этой сыворотке было немного (титр антител 1:4000). Контрольным мышам 1-й группы (40 животных) вводили аналогичным способом нормальную сыворотку крови кролика, а 2-й группы (40 животных) — изотонический раствор NaCl. Часть животных каждой группы забивали через 25 мин, 1 ч, 7 дней и 4 нед. Из почек, замороженных в сухом льду с ацетоном, в криостате готовили срезы толщиной 5 мкм, которые обрабатывали меченой флюоресцеином сывороткой против кроличьего γ -глобулина.

Оказалось, что антитела иммунной сыворотки 1-го типа реагировали с антигенами почечных клубочков. Свечение почечных клубочков сначала (через 25 мин и 1 ч) было таким ярким, что трудно было дифференцировать отдельно его структуры. Через 7 сут. наиболее ярко светилась базальная мембрана клубочков (рис. 8, а). Свечение почечных клубочков наблюдалось и через 4 нед после введения мышам противоположной сыворотки. Нормальная сыворотка крови и изотонический раствор NaCl не реагировали с почечными структурами, флюоресценции почечных структур не было (рис. 8, б). Антитела противоположной сыворотки 2-го типа реагировали с антигенами базальной мембраны и цитоплазмы эпителия проксимальных извитых канальцев. Указанные структуры флюоресцировали. Флюоресценция базальной мембраны клубочков уже не была столь интенсивной, как при введении антисыворотки 1-го типа (рис. 8, в). Как можно видеть, результаты этого опыта, полученные при введении противоположных сывороток *in vivo*, в основном совпадают с приведенными выше (см. главу 1), полученными при изучении локализации разных антигенов почки человека и мыши в опытах

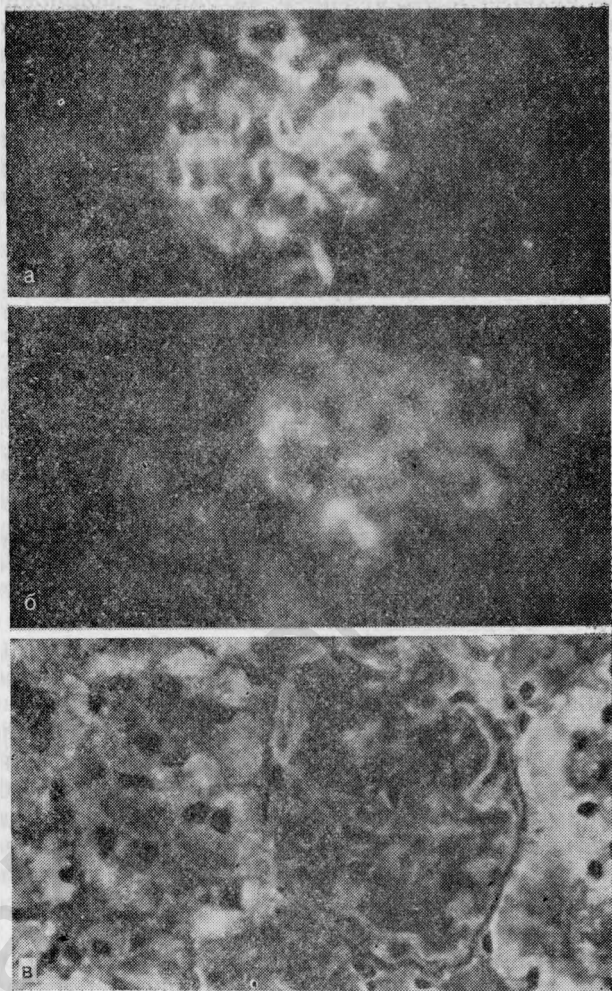


Рис. 8. Срезы почек через 7 сут после внутривенного введения мышам линии СВА противопочечной сыворотки, содержащей антитела к межорганным антигенам почки (А), нормальной сыворотки крови кролика (Б, контроль), а также относительно специфической противопочечной сыворотки (В).

Ув. 40X3. А — флюоресценция базальной мембраны капилляров клубочка; Б — почечные структуры не флюоресцируют; В — флюоресценция базальной мембраны капилляров клубочка, а также базальной мембраны и цитоплазмы клеток извитых канальцев.

in vitro. При гистологическом анализе почек мышей линии СВА 1-й подопытной группы наблюдались резко выраженные изменения почечных клубочков вплоть до их атрофии. В почках мышей 2-й подопытной группы отмечались менее выраженные изменения почечных клубочков. Наряду с этим была выявлена резкая дистрофия клеток почечных канальцев. В почках контрольных мышей 2-й группы не были отмечены патологические изменения. У животных контрольных групп наблюдали изменения почек, но не столь значительные и продолжительные, как у подопытных мышей (подробнее см. следующий раздел).

Итак, с помощью антител противопочечных сывороток разной специфичности, вводимых в равных количествах, у мышей СВА удалось получить разные морфологические формы повреждения почек: гломерулонефрит и тубулонефрит. Сопоставляя полученные нами данные с данными литературы о возможности воспроизведения разных форм почечной патологии (гломерулонефрита и тубулонефрита), очевидно можно связать наблюдаемые изменения с направленным воздействием антител на структуры нефрона.

Повреждение почек иммунными комплексами непочечного происхождения

Иммунные комплексы, в состав которых входит антиген почечного, а может быть и непочечного, происхождения и соответствующее ему антитело, вначале могут образоваться в циркулирующей крови, а затем фиксироваться в почечных клубочках. Иммунные комплексы признаются одним из основных факторов, инициирующих повреждение почки посредством индукции воспалительного процесса в местах их формирования *in situ* или отложения. Наличие иммунных комплексов в крови не всегда является признаком патологического процесса. Так, при беременности они, вероятно, являются защитным для плода фактором. Патологические проявления связаны с нарушением процессов выведения иммунных комплексов из организма и фиксацией их различными тканями. Циркулирующие комплексы обнаружены при таких заболеваниях человека, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, бактериальный эндокардит, сахарный диабет, злокачественная меланома, васкулиты, нефриты. На патогенетическое значение им-

мунных комплексов указывают взаимосвязь между увеличением их содержания и симптоматикой указанных заболеваний, а также тот факт, что удаление их из кровеносного русла может улучшать клинический статус больных [Pribor H. C., Bordens R. W., 1979].

В патологии почек человека свыше 80 % нефропатий обусловлено иммунными комплексами [Schneider W., Ditscherlein G., 1980]. Такие комплексы отличаются большой гетерогенностью. В их состав могут входить разнообразные антигены экзогенного и эндогенного происхождения. При иммунокомплексном гломерулонефрите антигеном могут быть вирусы, например, вирус гепатита [Slusarczuk J. et al., 1980], гетерологичный сывороточный белок (сывороточная болезнь) [Holdsworth S. R., Neale T. J., Wilson C. B., 1980], тубулярные антигены [Salant D. J. et al., 1979], антигены ядер [Oksman F., Ohayon E., 1980] и др. Антитела, входящие в состав иммунных комплексов, также достаточно разнообразны. По методам исследования, классификации и клиническому значению основных аутоантител имеются специальные обзоры [Oksman F., Ohayon E., 1980]. Свойства и структура иммунных комплексов определяются особенностями антигена, классом иммуноглобулина антител, фракциями комплемента, связанными с этими комплексами, и соотношением антиген : антитело [Chatenoud L. M., Di Padova F., Bianchi G., 1979].

Комплексы антиген—антитело—комплемент, образуясь в крови, откладываются в гломерулах не по причине специфического иммунологического сродства к антигенам почки, а в связи с особенностями их фильтрационной функции. Полагают также, что фиксация иммунных комплексов в тканях почки может осуществляться через Fc и C3-рецепторы, обнаруженные в клубочках. Иммунные комплексы, состоящие, например, из бычьего сывороточного альбумина и антител к нему, будучи введенными крысам, мышам и кроликам, локализуются на эндотелии капилляров, базальной мембране клубочков, в мезангиуме [Fleuten G. J., Grond J., Hoedemaeker Ph. J., 1980]. Отложения вызывают вторичное индуцирование антител, активацию системы комплемента, а также увеличение клеточности клубочка как за счет пролиферации клеток эндотелия, мезангия или диффузной пролиферации с образованием полулуний, так и за счет увеличения числа макрофагов и повышения моноцитарной инфильтрации [Hunsicker L. G. et al., 1979; Holds-

worth S. R., Neale T. J., Wilson C. B., 1980]. В результате развивается характерная для всех форм иммунокомплексного гломерулонефрита мембранозная нефропатия с характерными гранулярными депозитами в клубочках. При этом следует отметить, что локализация иммунных комплексов в определенных случаях, например при их образовании *in situ*, может определяться специфичностью антигена, о чем подробнее излагалось в предыдущем разделе.

Роль лимфоидных клеток, сенсibilизированных к почечным антигенам

Если на протяжении последних десятилетий проводилось интенсивное изучение патогенетической роли гуморальных противпочечных антител при нефритах, то исследование роли клеточного иммунитета началось позднее и велось с меньшей интенсивностью. Постепенно интерес к клеточным факторам иммунитета при нефритах возрастал. Этому особенно способствовали открытия в области трансплантационного иммунитета. Так, в экспериментах на собаках при пересадке почки было показано [цит. по Траяновой Т. Г. и др., 1974], что лимфоциты реципиента разрушают клетки второй почки донора в условиях *in vitro*. С этого периода началось изучение цитопатического действия лимфоцитов (ЦДЛ) на клетки-мишени при поражении почек.

В последнее время для выявления клеточной сенсibilизации к антигенам почки дополнительно используют реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) или макрофагов (РТММ) в присутствии почечных антигенов, внутрикожные пробы, реакцию бласттрансформации и др. С 1972 г. появляется цикл сообщений о состоянии клеточного иммунитета при гломерулонефритах [Траянова Т. Г., 1977; Масаповић М., Evans D. J., Peters D. K., 1972; Matsumoto K. et al., 1980]. Полученные разными авторами результаты и выводы близки. Так, у больных гломерулонефритом обнаружены сенсibilизированные к почечным антигенам лимфоциты, снижение числа Т-лимфоцитов периферической крови и другие признаки нарушения клеточного иммунитета. Ф. J. Dixon (1970), отстаивая развиваемую им точку зрения о ведущей роли гуморальных факторов в патогенезе гломерулонефрита, был вынужден согласиться с тем, что антителообразование и клеточная гиперчувствительность яв-

ляются взаимосвязанными процессами. Установление клеточной гиперчувствительности к специфическому антигену, согласно этому автору, особенно к аутоантигену, представляет диагностическую ценность.

Результаты некоторых исследований [Прилипская Н. И., 1976; Пахмурный Б. А., Стрикаленко Т. В., 1980] свидетельствуют о различной выраженности гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типа в динамике нефритов. В начальные периоды заболевания преобладают признаки ГНТ, о реализации которой свидетельствуют освобождение медиаторов патохимической фазы и изменение почечных процессов. ГЗТ наблюдается преимущественно при затянувшемся течении острого нефрита. Она является ведущим звеном формирования хронического нефрита. G. Bendixen, J. Negir и M. Soborg (1972) обследовали больных хроническим гломерулонефритом с помощью РТМЛ. У подавляющего большинства больных было выявлено состояние клеточной гиперчувствительности к почечному антигену. Авторы пришли к выводу о том, что причина прогрессирующего течения заболевания, которое может продолжаться в течение нескольких лет, связана не с гуморальными факторами иммунитета, а с клеточной ГЗТ. К аналогичному выводу пришли и другие исследователи [Rocklin R. E., Lewis E. J., David J. R., 1970], обследовавшие больных гломерулонефритом с помощью РТММ в присутствии очищенного антигена, полученного из базальных мембран клубочков. Выраженность ГЗТ к антигенам почки коррелирует с активностью заболевания. Данные о частоте ГЗТ при минимальных гистологических изменениях в почках противоречивы. В наибольшей степени ГЗТ выражена при тяжелых формах нефрита, протекающих с нефротическим синдромом, гипертонией и почечной недостаточностью. У больных хроническим гломерулонефритом наиболее часто обнаруживают клеточную гиперчувствительность к почечным антигенам в целом, к антигенам базальной мембраны клубочков, реже — к нативной высокополимерной тимусной ДНК [Савицкий С. Н. и др., 1980].

В отношении методов оценки ГЗТ существуют различные мнения. Одни авторы [Карпенко В. С., Шевченко В. С., 1977] считают, что реакция бласттрансформации менее эффективна, чем РТМЛ (РТММ). Так, при использовании в культуре почечного антигена или фитогемагглютина не удалось вызвать стимуляцию лим-

фоцитов от больных нефритами и от крыс с нефротоксическим нефритом. Корреляции между выраженностью нефрита и числом бластных клеток не было. Однако другие авторы [Галенице А. П. и др., 1974] успешно использовали этот метод и выявили у больных гломерулонефритом специфическую сенсibilизацию к почечным аутоантигенам. При внутрикожном введении аутолейкоцитов у больных гломерулонефритом наибольшая частота (64 %) положительных реакций наблюдалась при активной форме заболевания [Аубакирова Т. К. и др., 1974]. При низкой активности процесса число положительных реакций составляло лишь 38 %, в период ремиссии результаты были отрицательными.

Цитопатическое действие сенсibilизированных лейкоцитов на почки показано лишь в единичных работах. Так, Т. Г. Траянова, В. В. Сура и М. К. Мажаров (1974) изучали такое действие лимфоцитов в культуре фибробластов и почечных клеток людей, больных волчаночным нефритом. При этом было установлено, что частота цитопатического действия лимфоцитов в культуре почечных клеток коррелирует со степенью поражения почек. Она была высокой (80,7 % случаев) при активной и низкой (40 % случаев) при неактивной форме процесса в почках. В культуре же фибробластов не выявлено подобное действие лимфоцитов при волчаночном нефрите (соответственно 72 и 70 % случаев). Предполагают, что при тяжелой патологии почек может происходить угасание ГЗТ к соединительнотканным антигенам и ядерным компонентам при сохраняющейся высокой гиперчувствительности к органным (почечным) антигенам. Авторы сделали вывод о необходимости дифференцированного подхода к оценке ГЗТ, поскольку она может развиваться к разным аутоантигенам (соединительнотканным, ядерным, органным). В связи с этим возникает необходимость иметь набор разных тест-антигенов. У больных гломерулонефритом с нефротоксическим синдромом частота цитопатического действия лимфоцитов в культуре почечных клеток, по данным других авторов [Журавлев Н. И., Шишкин В. И., Панышин А. Г., 1973], также высока (62 %), а в культуре фибробластов — низка (23 %).

Представления о роли лимфоцитов, сенсibilизированных к почечным антигенам, при гломерулонефрите противоречивы. Так, одни исследователи отрицают их повреждающую роль [Крикун В. А., Сура В. В., 1971],

а другие признают существование механизма повреждения почек клеточными факторами иммунитета [Траянова Т. Г., Сура В. В., Мажаров М. К., 1974; Шишкин В. И., Афанасьев И. К., Сенчик Р. В., 1977]. Некоторые авторы выявили корреляцию между размерами (количеством) иммунных комплексов, образующихся в клубочках почек больных нефритом, выраженностью клеточной пролиферации, с одной стороны, и степенью повреждения мембран, выраженностью протеинурии, с другой стороны [Pribor H. C., Bordens R. W., 1979; Holdworth S. R., Neale T. J., Wilson C. B., 1980; Schneider W., Ditscherlein G., 1980].

О повреждающей роли иммунокомпетентных клеток свидетельствуют данные, показывающие возможность переноса заболевания (нефрита) путем введения здоровым реципиентам лимфоидных клеток сингенных доноров, больных нефритом. W. Neumann (1959) повреждал почки крыс посредством иммунизации животных экстрактом из аутологичной или гетерологичной почки в смеси с адьювантом Фрейнда. В результате наблюдались выраженные изменения: утолщение базальной мембраны, набухание эпителия клубочков, появление капель протеина в эпителии клубочков и канальцев. При этом болезнь характеризовалась протеинурией, гиперхолестеролемией, гиперлипемией и гипоальбуминемией (нефротоксический синдром). W. Neumann показал возможность переноса вызванного у крыс заболевания здоровым крысам посредством введения им клеток лимфатического узла, полученных от больных доноров. Аналогичные результаты были получены другими авторами [Hess E. V. et al., 1962]. У крыс-доноров повреждали почки путем введения им эмульсии почки от сингенных крыс в смеси с адьювантом Фрейнда. У 80 % животных после иммунизации был зарегистрирован тубулонефрит. Интактным крысам-реципиентам вводили по $30-75 \cdot 10^6$ лимфоидных клеток, полученных из шейных, подмышечных и подкожных лимфатических узлов больных крыс-доноров (опыт) и здоровых животных (контроль). В результате 3 подопытные крысы погибли на 8—12-й день после переноса клеток. У остальных (13 особей) наблюдали стойкую протеинурию, начавшуюся через 2 нед после переноса, которая продолжалась до времени забоя крыс (5—10 нед), а также повышенный уровень холестерина в сыворотке крови. Повреждение почек у подопытных реципиентов было сходно с таковым у соответствующих

доноров. У контрольных реципиентов отмечались незначительные изменения в почках или их вовсе не было.

Позднее уже многим авторам [Серов В. В., 1968; Lewis E. J., Couser W. G., 1971; Sugisaki T. et al., 1980] удалось перенести аутоиммунный нефрит от больных животных интактным реципиентам с помощью клеток лимфатических узлов. При этом было установлено, что наиболее эффективными индукторами почечных поражений являются клетки, взятые на 10-й день после иммунизации доноров гомогенатом почек. Гомогенат почечной ткани вызывал выраженное торможение миграции клеток перитонеального экссудата животных с нефритом. У реципиентов наблюдали развитие такой же, как и у доноров, перитубулярной и периваскулярной инфильтрации. Для выявления сенсibilизированных к почечному антигену лимфоидных клеток у мышей линии СВА с вызванным у них нефритом мы использовали РТММ [Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1980].

У 45 мышей с поврежденными почками (опыт) и 33 здоровых особей (контроль) макрофаги получали следующим образом. За 4 дня животным вводили внутривентрально 2 % раствор пептона. Затем вскрывали брюшную полость и путем смывания средой 199 с гепарином (3 ед/мл) клетки из брюшной полости переносили в пробирку, осаждали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 2 мин. Осадок 2 раза промывали средой 199 и центрифугировали. Микроскопический анализ осадка показал присутствие в основной массе крупных жизнеспособных макрофагов.

РТММ ставили общепринятым способом. Индекс миграции определяли в процентах (опыт : контроль) · 100.

РТММ в присутствии почечного антигена наблюдали только у мышей с поврежденными почками (индекс миграции 8—20 %). Ни у одной контрольной мыши этого явления не наблюдалось (индекс миграции был во всех случаях выше 80 %). Разница была статистически достоверной ($P < 0,001$). Результаты этого опыта свидетельствуют о сенсibilизации лимфоцитов к почечному антигену у мышей, которым за 3 мес до получения у них клеток повреждали почки относительно специфической кроличьей противопочечной сывороткой.

Учитывая тот факт, что данных по переносу заболевания почек с помощью сенсibilизированных лимфоцитов немного, мы провели соответствующее исследование [Аверкина Р. Ф., Машкина Е. С., 1978; Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1980].

Предварительно была приготовлена взвесь лимфоидных клеток, полученных из брыжеечных лимфатических узлов от подопытных

мышей линии СВА, у которых за 3 мес до этого повреждали почки противопочечной сывороткой, и от контрольных здоровых животных. О состоянии почек судили по протеинурии. На основании этого показателя мыши отбирались в качестве доноров. Взвесь лимфоидных клеток в дозе $15 \cdot 10^6$ в 0,5 мл охлажденной смеси питательной среды 199 и раствора Хенкса вводили сингенным мышам-реципиентам: 1-й группе от доноров с больными почками (опыт) и 2-й группе от здоровых доноров (контроль).

У реципиентов, которым вводили сенсibilизированные к почечному антигену лимфоидные клетки, наблюдали статистически достоверное ($P < 0,05$) повышение концентрации белка в моче (см. рис. 7), что свидетельствует о повреждении почек. У контрольных мышей-реципиентов, получивших несенсibilизированные лимфоидные клетки, увеличения количества белка в моче не отмечалось. При гистологическом изучении почек у реципиентов подопытной группы через 2 мес от начала опыта выявлены изменения, аналогичные наблюдаемым у доноров, обработанных кроличьей специфической противопочечной сывороткой (см. следующий раздел). У контрольных мышей выраженных патологических изменений почек не было. Итак, полученные нами результаты больше согласуются с данными, которые свидетельствуют о возможности повреждающей роли сенсibilизированных к почечным антигенам клеточных факторов.

Конкретно представить механизм влияния сенсibilизированных к почечным антигенам лимфоидных клеток на почку, по-видимому, помогут дальнейшие исследования. Однако при решении этого вопроса можно основываться на данных, полученных при изучении роли лимфоидных клеток в генезе других органных заболеваний (печени, сердца), а также в регуляции восстановительных процессов [Бабаева А. Г., 1972; Свет-Молдавский Г. Я. и др., 1974; Колпащикова И. Ф., 1978]. Показана роль лимфоидных клеток в регуляции количества и состояния клеток органов. Так, Р. И. Сукерник и соавт. (1971) метили ^3H -тимидином *in vivo* лимфоидные клетки селезенки мышей-доноров, у которых предварительно вызывали поражение печени гепатотропным ядом (CCl_4), и изучали роль лимфоидных клеток в организме сингенных реципиентов. Установлено, что такие меченые клетки обладают органный специфичностью, поскольку наблюдалось преимущественное накопление метки в печени интактных реципиентов. Авторы предполагают, что такого рода аффинитет обусловлен сенсibilизацией час-

ти селезеночных клеток к печеночным аутоантигенам, появившимся в процессе многократного воздействия CCl_4 на печень. Лимфоидные клетки подопытных доноров, накапливаясь в печени интактных реципиентов, реагировали за счет своих рецепторов с антигенными детерминантами и стимулировали наблюдаемую клеточную пролиферацию.

И. Ф. Колпащикова (1978) переносила лимфоидные клетки селезенки и лимфатических узлов от мышей с токсическим гелиотриновым гепатитом и с резекцией печени интактным реципиентам. В результате у последних наблюдались дистрофические изменения в печени. По мнению автора, это свидетельствует о наличии особого клона клеток, оказывающих гепатотропное действие. При этом было установлено, что смесь лимфоидных клеток от животных с экспериментальным гепатитом оказывает более выраженное повреждающее действие, чем клетки от мышей, которым провели резекцию печени. Другие исследователи [Pliskin M. E., Prehn R. T., 1975] показали, что сенсibilизированные лимфоидные клетки способны стимулировать появление нормальных и патологических митозов и в антигеносодержащих клетках и их полиплоидию *in vivo* и *in vitro*. А. Г. Бабаева, Н. А. Краскина и Н. В. Юдина (1980) выявили, что пролиферативный стимул переносится в основном Т-лимфоцитами животных, в организме которых происходит процесс репаративной регенерации. Активный синтез ДНК в клетках-мишенях и появление патологических митозов обычно предшествуют гибели этих клеток, наступающей в результате взаимодействия с генотипически неродственными или сенсibilизированными лимфоцитами. Этот процесс, по мнению авторов, является отражением универсального механизма узнавания. Вопрос о механизмах специфического узнавания антигена Т- и В-клетками иммунной системы освещен в специальных обзорах [Брондз Б. Д., Рохлин О. В., 1978].

Морфологические изменения почек в условиях сенсibilизации к почечным антигенам

Морфологические изменения почек при нефрите Мазуги хорошо изучены. Отмечены утолщение и разрыхление базальной мембраны капилляров клубочков, отложение под эндотелием и эпителием нежнoзернистого белкового материала, набухание, вакуолизация, некробиоз и де-

сквамация подоцитов и эндотелия, пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также парез капилляров и стаз [Серов В. В., 1968]. Установлено, что белковые отложения представляют собой комплекс антиген — антитело — комплемент. Морфологические изменения разных сегментов канальцевой части нефрона при нефрите Мазуги связаны, в частности, с нарушением их специфических функций. Так, нарушение избирательной реабсорбции белка в проксимальном сегменте при повышенной его фильтрации через клубочковую мембрану обуславливает изменение клеток этого сегмента. Белок, попавший в клетку, вступает во взаимодействие с митохондриями. Подвергаясь катаболическим процессам с участием многих ферментов, белок расщепляется на полипептиды и аминокислоты. Перенапряжение функции реабсорбции может вызвать блокаду ферментных систем проксимальных канальцев и привести к развитию дистрофических изменений тубулярного эпителия. В разрыхленном эпителии проксимальных и дистальных канальцев обнаруживают белковые гранулы, гиалиновые капли, вакуоли. При нефрите Мазуги рано возникает генерализованная вазопатия. Противопочечные антитела нефротоксической сыворотки фиксируются на базальных мембранах всего сосудистого русла, хотя в значительно меньшей степени, чем в клубочках почек. Это происходит потому, что базальные мембраны клубочков и непочечных сосудов имеют общий «нефротоксический» антиген. В результате нарушения почечного кровообращения развивается аноксия, в частности тубулярного аппарата. Клетки дистальных канальцев, крайне чувствительные к кислородному голоданию, подвергаются воздействию кислой мочи, содержащей токсические продукты, что ведет к их поражению вплоть до некроза (тубулорексиса). Богатый белком капиллярный фильтрат попадает в интерстиций почки. При застое этот белок в силу коллоидно-осмотического давления собирает воду, что вызывает картину отека в органе. Отек ведет к еще большему поражению клеток.

Реакция аутоантиген — аутоантитело при нефрите у животных и людей реализуется на различных структурных уровнях: ультраструктурном, клеточном, органном, тканевом и на уровне всего организма. Это определяет местные и общие характерные морфологические проявления аутоиммунизации, частную и общую морфологию заболевания. На основании изучения биопсий почек вы-

делены четыре основных морфологических типа гломерулонефрита: мембранозный, пролиферативный, мембранозно-пролиферативный и пролиферативно-фибропластический [Серов В. В., 1970]. Считают, что морфологические типы нефрита отражают лишь фазы (не всегда последовательные) гломерулотубулярных поражений аутоиммунной природы. Клинически различают три формы нефрита: с умеренно выраженным мочевым синдромом, гематурическую форму и нефротический синдром с гипертензией и без нее [Потапова И. Н. и др., 1970]. У больных с первой формой наблюдают мембранозно-пролиферативный тип гломерулонефрита. Для гематурической формы характерен пролиферативный тип. При нефротоксическом синдроме отмечают пролиферативно-фибропластические, пролиферативно-мембранозные и мембранозные типы гломерулонефрита.

При оценке морфологических изменений почек мышей линии СВА в ответ на введение им кроличьих противопочечных сывороток мы исходили из того, что клубочковые изменения являются ведущими, и пользовались характеристикой изменений при гломерулонефритах, приведенной выше [Аверкина Р. Ф., 1975].

Морфология почек в разные сроки после введения противопочечной сыворотки. Гистологически изучено 70 почек, из них: от мышей после введения им кроличьих противопочечных сывороток — 28, нормальной сыворотки крови кролика — 16, изотонического раствора NaCl — 6, сыворотки крови, содержащей противопочечные аутоантитела и полученной от сингенных доноров с больными почками, — 5, сыворотки крови здоровых сингенных доноров — 5, лимфоидных клеток, сенсibilизированных к почечным антигенам, полученных из лимфатических узлов сингенных доноров с больными почками, — 5 и от мышей-реципиентов после введения им лимфоидных клеток от здоровых сингенных доноров — 5 почек.

Использовали фиксаторы: 10 % раствор формалина, жидкость Карнуа и Буэна. Срезы окрашивали гематоксилином по Караччи с докраской эозином, реактивом Шиффа по методу Хочкинса и пикрофуксином. Анализ гистологических изменений проводили на 10-е и 2-е сутки, через 1; 2; 3 и 6 мес после введения мышам относительно специфической кроличьей противопочечной сыворотки. Титр антител в сыворотке был равен 1:4000 (по результатам реакции кольцепреципитации). Сыворотку вводили внутривенно или внутрибрюшинно в дозе по 0,5 мл.

Оказалось, что на 10-й день после введения мышам сыворотки в почечных клубочках имело место диффуз-

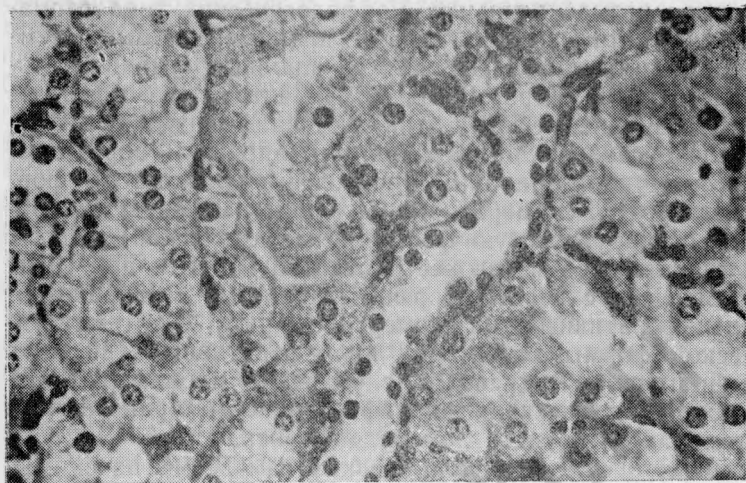


Рис. 9. Срез почки мыши линии СВА через 10 дней после введения противопочечной сыворотки.

Ув. 400. Окраска реактивом Шиффа. Видна зернистая дистрофия клеток канальцев.

ное утолщение базальных мембран. Они были двухконтурными, окрашиваясь ШИК-положительно. Был виден зернистый детрит в просвете капсулы. В некоторых клубочках отмечалась умеренная пролиферация мезангиальных клеток, клубочки стали отечными. В почечных канальцах (особенно проксимальных извитых) границы между клетками эпителия были стерты, имели место повреждения отдельных клеток, кариолизис, плазмолизис вокруг ядра. Щеточные каемки преимущественно оставались сохраненными, но местами оказались повреждены, разрыхлены. В просвете канальцев содержался зернистый детрит. Клетки канальцев, особенно извитых, были увеличены в размере, с зернистой цитоплазмой (рис. 9). Местами в межканальцевой строме имелась клеточная инфильтрация. Через 20 дней в почках мышей подопытной группы имелись примерно такие же изменения. Наблюдалось еще большее огрубение базальных мембран гломерул, чем через 10 дней.

Через 1 мес были отмечены неравномерно выраженные изменения в клубочках. Ядра их клеток были полиморфные: округлые (набухшие) и пикнотичные. В одних клубочках наблюдали пролиферацию клеток, в других — гибель некоторых клеток. Базальные мембраны капил-

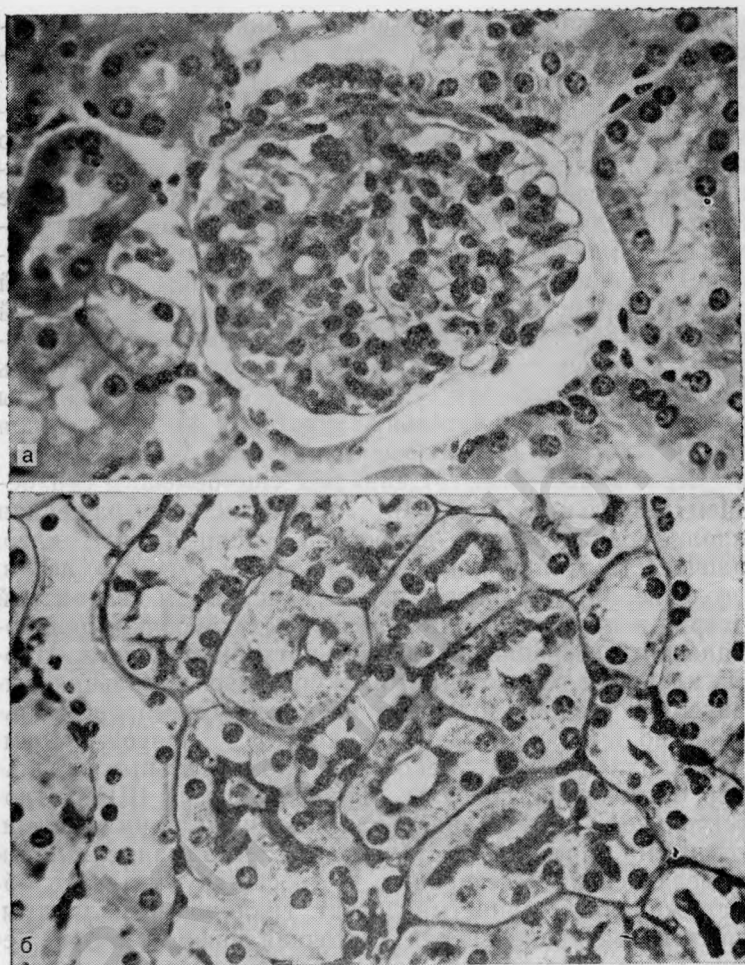


Рис. 10. Срезы почки мыши линии СВА через 2 мес после введения специфической противопочечной сыворотки.

Ув. 500. Окраска: а — гематоксилин-эозином, б — реактивом Шиффа. а — пролиферация клеток клубочка, полиморфизм ядер; б — утолщение базальных мембран канальцев, повреждение щеточных каемок, ядер, зернистые гранулы в цитоплазме, окрашивающиеся ШИК-положительно.

лярлов клубочков стали утолщенными, окрашивались ШИК-положительно, уменьшалось число капиллярных петель. В некоторых клубочках в полости капсулы обнаруживали зернистые массы, оголение париетального листка капсулы. Вокруг других гломерул находили сое-

динительнотканное разрастание — инкапсуляцию. Измененных клубочков и канальцев было больше в субкапсулярном слое. В целом изменения соответствовали картине мембранозного нефрита, осложненного экссудативными явлениями. В клетках канальцев (особенно проксимальных извитых) наблюдалась выраженная зернистая дистрофия. В некоторых канальцах щеточные каемки были сохранены, но с расплывчатыми контурами, местами повреждены, в других — полностью разрушены. В просветах канальцев содержались зернистый детрит, зернистые и гиалиновые цилиндры. Эпителий прямых канальцев, петель Генле и собирательных протоков был менее изменен. Однако в них также имелись перинуклеарные отеки. Строма была отечная, сосуды расширены. В собирательных протоках мозгового слоя обнаруживались гиалиновые цилиндры.

Через 2 мес (рис. 10) наряду с еще большим огрубением базальных мембран отмечались выраженная пролиферация клеток клубочков, полиморфизм ядер, лапчатость капиллярных петель, «проволочные» петли, оголение париетального листка капсулы и зернистый детрит в просвете. Вокруг некоторых клубочков наблюдалось образование соединительнотканых капсул. Многие клубочки были отечными. В почечных канальцах выявлялось резкое утолщение базальных мембран. Большинство щеточных каемок оказалось поврежденным. В цитоплазме клеток некоторых проксимальных канальцев были видны гранулы, окрашивавшиеся ЩИК-положительно. В других канальцах клетки стали набухшими, отечными. Наряду с деструкцией и десквамацией клеток отмечалась их регенерация. В просветах канальцев обнаруживались зернистый детрит, гиалиновые цилиндры, местами межканальцевая клеточная инфильтрация. Через 3 мес наблюдались примерно такие же изменения.

Через 6 мес изменения в почках стали еще более отчетливыми: мембраны капилляров были сильно огрубевшими, наблюдались «проволочные» петли, оголение париетального листка капсулы, десквамация клеток в просвет капсулы, отечность клубочков, во многих — умеренная пролиферация мезангиальных клеток. В канальцах отмечались резко выраженные дегенеративные изменения, отек, распад групп клеток (особенно извитых канальцев). Их мембраны резко утолщались, просветы были расширены, с зернистыми массами и цилиндрами (рис. 11).

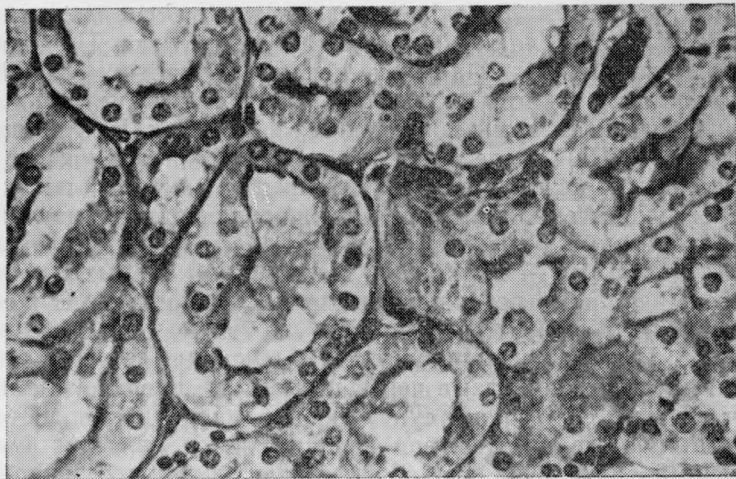


Рис. 11. Срез почки мыши линии СВА через 6 мес после введения противопочечной сыворотки.

Ув. 400. Окраска реактивом Шиффа. Видны отек клеток канальцев, утолщение базальных мембран, расширение просветов канальцев, зернистые массы и цилиндры в просвете.

У мышей, которым вводили нормальную кроличью сыворотку, изменения были выражены слабо: капиллярные петли клубочков расширены, застойные явления. Мы разделяем мнение В. В. Серова (1968) о том, что изменения в этих случаях, возникающие в почках, отражают напряженность физиологической деятельности почек в условиях повышенной фильтрации белка клубочками. При введении мышам изотонического раствора NaCl какие-либо изменения в почках мышей отсутствовали.

Таким образом, у мышей линии СВА после введения им относительно специфической противопочечной сыворотки (в дозе 0,5 мл) возникали изменения, характерные для мембранозного и мембранозно-пролиферативного типа нефрита. При этом наблюдались выраженные дистрофические изменения клеток канальцев, т. е. у этих животных был зарегистрирован нефрозонефрит. Со временем нарушения в почках становились более выраженными. Прогрессирование морфологических изменений характерно для заболеваний с аутоиммунным течением. Полученные нами результаты служат доказательством в пользу именно такого течения процесса в почках.

Морфология почек в зависимости от дозы и специфичности введенных противопочечных антител. При использовании различных количеств нефротоксической сыворотки можно получить разные клинические и морфологические формы повреждения почек. Так, В. К. Линдеман (1901) после введения кроликам нефротоксической сыворотки обнаружил изменения эпителия почек, преимущественно извитых канальцев, выражавшиеся в вакуолизации и паренхиматозной дистрофии цитоплазмы, а местами — в некрозе и десквамации клеток. В просвете канальцев постоянно выявлялись цилиндры. Существенных изменений со стороны клубочков отмечено не было. У кроликов имела место интенсивная альбуминурия, нередко животные через несколько дней погибали от уремии. В то время существовало мнение, что местом приложения действия нефротоксинов является почечный эпителий. Однако еще тогда единичные авторы отмечали, что влияние нефротоксинов на почки не ограничивается поражением только эпителия канальцев. Так, Н. Н. Нефедьев (1901) при использовании слабой нефротоксической сыворотки у морских свинок наблюдал гиперемию клубочков и интерканаликулярных капилляров, в то время как почечный эпителий имел совершенно нормальный вид. При введении активной нефротоксической сыворотки автор отмечал более значительную гиперемию сосудов клубочков, соединительной ткани. Наряду с этим обнаруживались изменения и эпителия извитых канальцев. М. Masugi (1933) также отмечал, что низкие дозы нефротоксической сыворотки вызывают преимущественное поражение клубочков, а высокие — поражение клубочков и канальцев.

При достаточно длительной иммунизации кроликов эмульсией почечной ткани крысы получают сыворотки, содержащие в высоком титре противопочечные антитела. При внутривенном введении крысам такой сыворотки в относительно больших количествах наблюдались тяжелые изменения эпителия канальцев, в то время как в клубочках изменения были весьма умеренные. При использовании небольших количеств сывороток возникали выраженные изменения клубочков с пролиферацией клеток эпителия, стазами, тромбозом и некрозами капиллярных петель. В этих случаях нередко имела место гематурия. N. Neumann и H. Z. Lund (1948) наблюдали, что при внутривенном введении крысам больших доз нефротоксической сыворотки уже через 1—2 сут у живот-

ных развивались массивная альбуминурия, выраженная гиперлипемия, появлялись отеки и асцит. При гистологическом исследовании почек обнаруживали преимущественное поражение эпителия извитых канальцев в виде жировой, зернистой и гиалиново-капельной дистрофии; существенных морфологических изменений со стороны клубочков не наблюдали.

Итак, под влиянием противопочечных сывороток могут возникать заболевания, развертывающиеся преимущественно по типу или гломерулонефрита, или липоидного нефроза. Низкие дозы сыворотки вызывают типичную картину диффузного нефрита; при введении животным достаточно больших количеств высокоактивной нефротоксической сыворотки заболевание почек протекает очень тяжело, клинически и морфологически больше напоминает липоидный нефроз, чем гломерулонефрит.

Для изучения зависимости морфологических изменений почек мышей линии СВА от дозы введенной противопочечной сыворотки мы провели следующий опыт [Аверкина Р. Ф., 1975].

Мышам 1-й группы (29 животных) вводили относительно специфическую противопочечную сыворотку в дозе 1 мл (0,2 мл внутривенно и 0,8 мл подкожно); 3 особям этой группы через 27 дней было повторно введено по 0,6 мл сыворотки внутривенно. Животным 2-й группы (30 особей) внутривенно вводили ту же сыворотку в дозе по 0,5 мл. Контрольным мышам двух групп (соответственно 20 и 40 животных) вводили аналогичным способом нормальную сыворотку крови кролика в дозе, соответственно 1 и 0,5 мл.

Две мыши 1-й подопытной группы после введения им противопочечной сыворотки в дозе 1,6 мл погибли: одна — на 2-й день, вторая — через 6 мес. Только одна мышь забеременела, однако у нее произошла внутриутробная гибель плодов, достигших размера 20 мм. Почки у таких мышей через 2 мес были значительно увеличены в размерах. При гистологическом изучении почек мышей, которым вводили противопочечную сыворотку в дозе 1—1,6 мл, выявлено, что в почечных клубочках имело место расширение полостей капсул, заполненных зернистыми и гомогенными массами, которые давали ШИК-положительную реакцию (рис. 12). Базальные мембраны капилляров клубочков были утолщены, окрашивались ШИК-положительно. В отдельных клубочках наблюдалась умеренная пролиферация мезангиальных клеток, в других — уменьшение количества

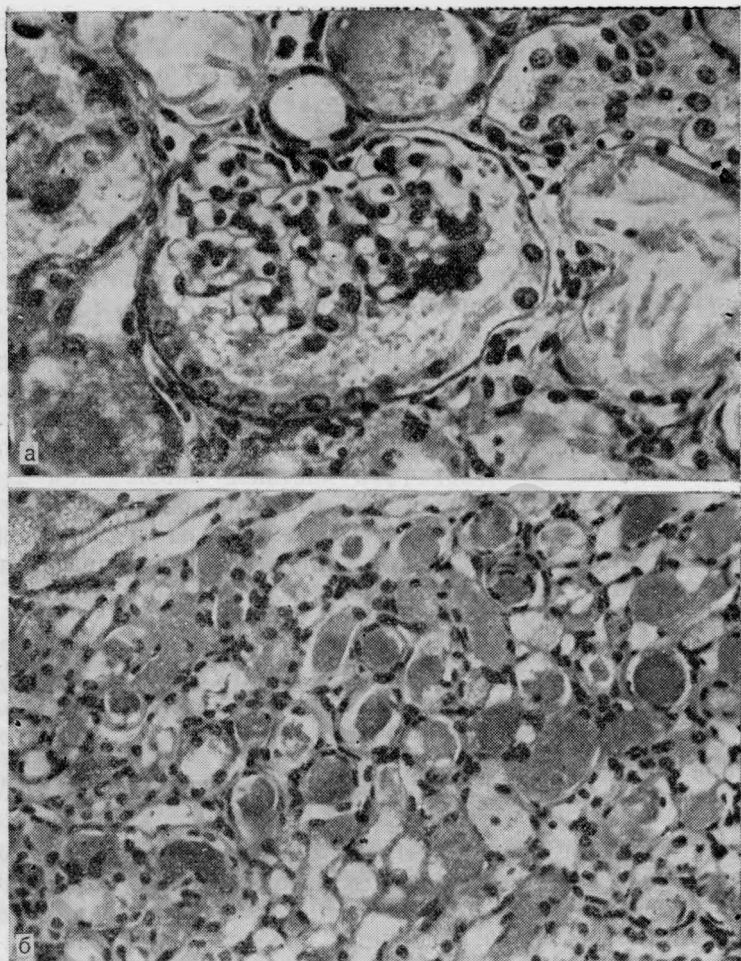


Рис. 12. Срез почки мыши СВА через 6 мес после введения 1,6 мл специфической противопочечной сыворотки.

Ув. а — 500, б — 250. Окраска реактивом Шиффа. а — кубические клетки париетального листка капсулы клубочка, расширение просвета полости капсулы, зернистый детрит в ней, утолщение базальных мембран, некроз проксимальных извитых и прямых канальцев; б — просветы канальцев расширены, содержат большое количество зернистых и гиалиновых цилиндров, умеренно выраженная клеточная инфильтрация стромы, расширение просветов кровеносных сосудов.

клеток, отмечались явления стаза, образование полулуний. Однако почечные клубочки были повреждены меньше, чем канальцы. У мышей этой группы наблюдали

некроз эпителия извитых и прямых канальцев. Клетки других канальцев были уплощены, границы их стерты. Просвет канальцев расширился и содержал большое количество зернистых и гиалиновых цилиндров. Массы детрита давали ШИК-положительную реакцию. При окраске гематоксилин-эозином они были местами базофильные, иногда эозинофильные и смешанные.

Мыши 2-й подопытной группы после введения им аналогичной противопочечной сыворотки в меньшей дозе (по 0,5 мл) были все живы, спаривались с самцами и могли производить потомство. Их почки через 2 мес оказались уменьшенными (относительная масса 0,45 % по сравнению с почками контрольных мышей, относительная масса которых составляла 0,53 %). Гистологические изменения, обнаруженные в почках этих мышей, описаны в предыдущем разделе. У них наблюдали мембранозно-пролиферативный нефрит с выраженными дистрофическими изменениями клеток канальцев, главным образом извитых. У контрольных мышей, которым вводили нормальную кроличью сыворотку в дозе 1 и 0,5 мл, отмечались гистологические изменения почек (расширение капиллярных петель клубочков, явления стаза), но эти изменения не были столь значительными, как у мышей подопытных групп.

Итак, тяжесть повреждения почек у мышей линии СВА находится в прямой зависимости от дозы введенной им противопочечной сыворотки. У животных, которым вводили сыворотку в большой дозе (1—1,6 мл), изменения (особенно канальцев) оказались более выраженными, чем у мышей, которым вводили сыворотку в меньшей дозе (0,5 мл).

Далее была поставлена задача выяснить, будут ли отличаться картины повреждения почек у мышей при введении им в одинаковой дозе разных противопочечных сывороток: в одном случае содержащей антитела к межорганным антигенам почки широкой специфичности, локализующихся преимущественно в базальной мембране клубочков, в другом — относительно специфической противопочечной сыворотки, содержащей антитела к специфическому почечному антигену, локализующемуся в эпителии канальцев, а антител к межорганным антигенам почки немного [Аверкина Р. Ф., Машкина Е. С., 1978].

Мышам двух подопытных групп (по 33 и 30 животных в каждой) вводили внутривенно или внутривентально указанные

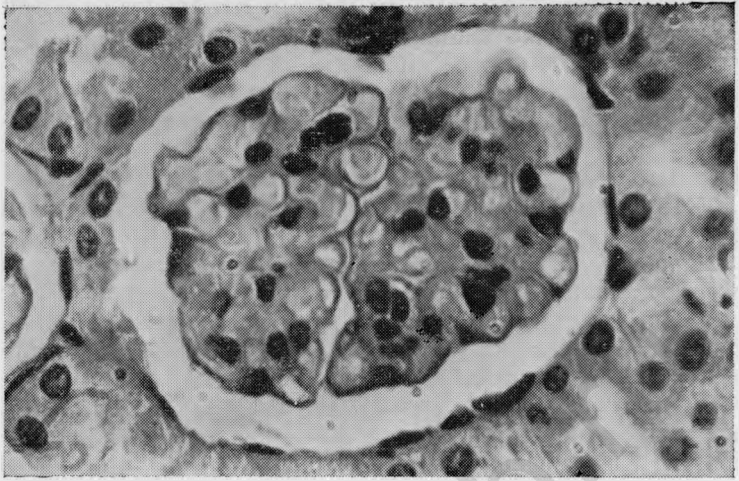


Рис. 13. Срез почки мыши линии СВА через 2 мес после введения противопочечной сыворотки, содержащей антитела к межорганным антигенам почки.

Ув. 500. Окраска гематоксилин-эозином. Видны склероз клубочка, расширение полости капсулы.

сыворотки в дозе по 0,5 мл. Через 2 мес мышей (по 5 штук в каждой группе) забил для сравнительного гистологического анализа их почек.

У мышей, которым вводили противопочечную сыворотку, содержащую антитела к межорганным почечным антигенам, был зарегистрирован гломерулонефрит, при котором наблюдались наиболее выраженные повреждения клубочков (по сравнению с таковыми в канальцах). При этом обнаруживались склеротические изменения отдельных клубочков (рис. 13). В клетках канальцев отмечалась умеренно выраженная зернистая дистрофия. У всех мышей другой подопытной группы после введения им относительно специфической сыворотки через 2 мес наблюдался мембранозный или мембранозно-пролиферативный тип изменения клубочков с выраженными дистрофическими изменениями канальцев (нефрозонефрит). Таким образом, с помощью противопочечных сывороток, отличающихся по содержанию антител к разным почечным антигенам, у мышей линии СВА были получены разные типы повреждения почек. При использовании сывороток, содержащих антитела к межорганным почечным антигенам, преимущественно локализованным

в базальной мембране клубочков, наблюдали более «грубые» изменения почечных клубочков. При введении сыворотки, содержащей, в частности, антитела к специфическому почечному антигену, локализованному в эпителии канальцев, наблюдали уже не столь выраженные изменения почечных клубочков, как в первом случае, но отмечали значительные дистрофические изменения клеток канальцев вплоть до некроза извитых и прямых канальцев.

Согласно данным литературы, преимущественное повреждение канальцев в почках наблюдается у людей, например, при диагностировании у них тубулоинтерстициального нефрита [Шулутко Б. И., Иванова Т. Г., 1978]. Патогенез этого заболевания пока недостаточно ясен. Большинство исследователей полагают, что он имеет иммунное происхождение. Некоторые авторы [Ooi B. S., Pesce A. J., First M. R., 1974] обнаружили значительное повышение уровня IgE у больных тубулоинтерстициальным нефритом. Степень этого повышения коррелировала с развитием заболевания. С помощью иммунофлюоресцентной микроскопии показано, что плазматические клетки в периваскулярных инфильтратах содержат IgE, располагающийся также и внеклеточно, диффузно в интерстиции [Faagup P., Christensen E., 1974]. Вдоль тубулярной базальной мембраны обнаружены линейные электронно-плотные депозиты IgG.

Принимая во внимание данные, полученные нами и имеющиеся в литературе, можно представить механизм преимущественного по сравнению с клубочками повреждения клеток канальцев следующим образом. Почечно-специфические антитела не фиксируются (или по крайней мере не полностью фиксируются) клубочками из-за отсутствия специфического иммунологического средства к их антигенам и попадают в первичную мочу. Затем они реабсорбируются канальцами, реагируют с соответствующими антигенами, блокируют их специфические детерминанты, и как следствие этого возникают выраженные морфофункциональные изменения соответствующих структур нефрона. Влияние специфических противопочечных антител на почку в определенной степени по избирательности воздействия на этот орган можно сравнить с некоторыми неорганическими и органическими веществами. Так, известно, что при использовании урана, ртути, кантаридина и некоторых других препаратов преимущественно поражается дистальный отдел извитых ка-

нальцев 1-го порядка, в то время как соли хрома вызывают в первую очередь дистрофию их проксимальных отрезков [Саркисов Д. С., Ремезов П. И., 1960].

Специфические противпочечные антитела повреждают, очевидно, также базальную мембрану канальцев, соединяясь с ее белками. В результате фиксации иммунных комплексов на мембране возникает тубулоинтерстициальная воспалительная реакция. Сходное мнение о патогенезе тубулоинтерстициального нефрита высказывают и другие авторы [Шулутко Б. И., Иванова Т. Г., 1978]. Антитела к специфическому почечному антигену, локализованному в эпителии канальцев, обычно представлены в сыворотках в меньших титрах и обнаруживаются реже, чем антитела к антигенам клубочков [Аверкина Р. Ф., 1979]. Однако обнаружение таких антител (аутоантител) в сыворотке крови может служить важным диагностическим показателем существенных повреждений эпителиальных клеток, преимущественно клеток извитых канальцев.

Некоторые показатели изменения физиологии почек. К наиболее ранним и постоянным проявлениям поражения почек относится протеинурия. Белок в моче появляется после введения не только нефротоксической сыворотки, но и любой другой гетерологичной сыворотки. Однако в последнем случае он обнаруживается преимущественно в течение короткого срока (2—3 дня) и в меньших количествах. При введении же нефротоксической сыворотки протеинурия весьма значительна и очень продолжительна. При этом количество выделяемого белка всегда превышает количество белка, введенного в организм [цит. по Герцену П. А., 1909].

Причины возникновения протеинурии при введении гетерологичных сывороток могут быть разными. Такие сыворотки могут оказаться гемолитическими по отношению к другому виду животного (например, куриная сыворотка по отношению к кролику, бычья сыворотка по отношению к морской свинке). Токсические свойства этих сывороток могут обуславливаться присутствием в них комплемента, поскольку прогревание их при 56 °С в течение 30 мин способствует утрате токсичности. Токсичность гетерологичных сывороток может быть обусловлена продуктами распада клеток (в частности, лейкоцитов), действием на организм макроцитазы и др. После введения нефротоксической сыворотки протеинурия становится отчетливой, по данным одних авторов [Сарки-

сов Д. С., Ремезов П. И., 1960], в течение первых 20—24 ч; другие исследователи [Gang N. F. et al., 1970] отмечали ее уже через 1 ч после введения противопочечной сыворотки; третьи [Герцен П. А., 1901] — со следующего дня или после скрытого периода в 2—3 и более дней, что связывают с индивидуальными особенностями подопытных животных.

Протеинурия при остром нефрите у людей и при экспериментальных нефритах у животных развивается в две фазы. Сначала выделяется преимущественно альбумин. Разные сроки начала протеинурии связаны, очевидно, с тем обстоятельством, что в одних случаях действительно улавливают ее начало, а в других из-за недостаточной выраженности 1-й фазы за начало принимают ее 2-ю фазу. Позднее в зависимости от степени повреждения мембраны обнаруживают не только альбумин, но и все классы сывороточных глобулинов. Причиной протеинурии в этих случаях является образование иммунных комплексов антиген — антитело — комплемент на базальной мембране клубочков. Повреждающая роль комплемента отмечена многими авторами. Так, В. А. Крикун и В. В. Сура (1971) у крыс линии Август с помощью нефротической сыворотки вызывали стойкую протеинурию, возникавшую на следующий день. Если за 2 ч перед инъекцией нефротоксической сыворотки вводили антилимфоцитарную сыворотку (АЛС), то протеинурия у крыс в период до 5 дней после этого значительно снижалась. Авторы объясняют это явление связыванием сывороточного комплемента комплексом антиген — антитело, образующимся при взаимодействии АЛС с антигенами лимфоцитов. В связи с этим уменьшалось количество комплемента, связанное в почечных клубочках комплексом антиген — антитело. С. G. Cochrane и соавт. (1965) также показали, что искусственное снижение уровня комплемента перед введением нефротоксической сыворотки предотвращает появление у животных протеинурии (или она развивается в слабой степени).

В развитии протеинурии роль полиморфноядерных лейкоцитов, инфильтрирующих клубочки, оценивается разными авторами двояко. Так, В. А. Крикун и В. В. Сура (1971) отрицают их повреждающее влияние на мембрану. N. F. Gang и соавт. (1970) признают повреждение ими базальной мембраны. Согласно этим авторам, морфологические изменения базальной мембраны клубочков в 1-ю фазу протеинурии обусловлены дефицитом в ней

фосфолипидов. В. В. Серов (1968) полагает, что при «повреждении» базальной мембраны речь идет прежде всего о повышении ее проницаемости для плазменных белков; такое «повреждение» отражает лишь уровень деполимеризации полисахаридов, входящих в состав мембраны.

Известны пока лишь единичные работы, в которых описаны изменения базальной мембраны клубочков на ультраструктурном уровне во 2-ю фазу протеинурии — в период лейкоцитарной инфильтрации. N. F. Gang и соавт. (1970) вводили электронно-плотную коллоидную суспензию лантана (*lanthanum hydroxide*) в виде 1% раствора на фосфатном буфере (pH 7,45) в почечную артерию крысам двух групп: предварительно обработанной нефротоксической сывороткой (подопытная группа) и обработанной нормальной кроличьей сывороткой (контрольная группа). Если в период развития альбуминурии в конце 1-го часа отмечалось (по сравнению с контролем) равномерное увеличение количества и размеров агрегатов из коллоидных частиц лантана на фильтрующей мембране клубочков, то во 2-й фазе (между 3 и 4 часом) в местах соприкосновения полиморфноядерных лейкоцитов с базальной мембраной находили локальное повышение концентрации частиц лантана. Повреждение базальной мембраны клубочков во 2-ю фазу протеинурии авторы связывают с полиморфноядерными лейкоцитами. Если в течение первых 3 ч после введения нефротоксической сыворотки в моче обнаруживали только альбумин, то через 4 ч наблюдали экскрецию уже всех классов сывороточных глобулинов. Кроме того, в этот период в моче с помощью метода двойной диффузии в гель выявляли антигены, характерные для базальной мембраны клубочков. Такие антигены находили также в сыворотке крови, но не выявляли в моче на 1-й фазе протеинурии. Предполагают, что появление белков базальной мембраны в моче во 2-ю фазу протеинурии связано с процессом ее гидролиза, вызванным полиморфноядерными лейкоцитами.

Решение вопроса о принадлежности антигенов именно базальной мембране почечных клубочков затруднено в связи с тем, что подобные антигены широко распространены в различных тканях и органах (см. главу I). Так, J. I. McPhaul и F. J. Dixon (1969) обнаружили эти антигены в моче и сыворотке крови не только больных, но и здоровых людей. В. Antoine и T. Neven (1968) выявили

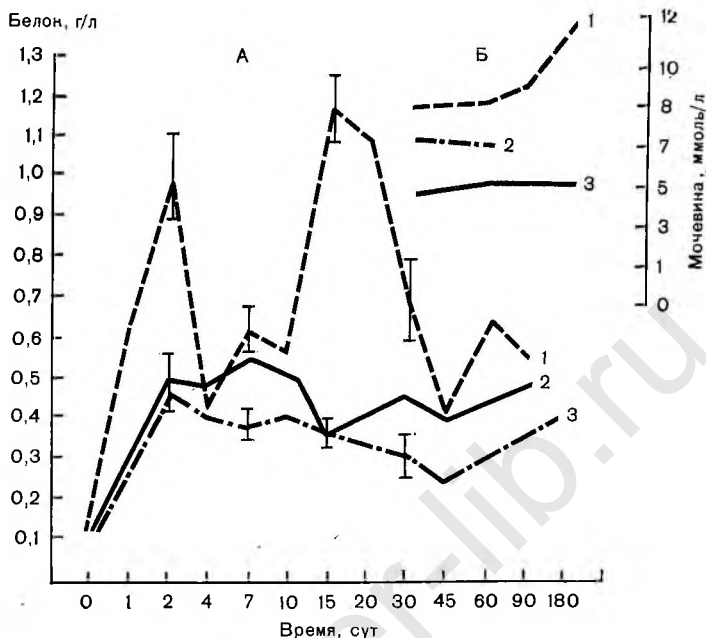


Рис. 14. Оценка функционального состояния почек мышей линии СВА.

А — содержание белка в моче; Б — содержание мочевины в сыворотке крови после введения мышам: 1 — относительно специфической противопочечной сыворотки; 2 — нормальной сыворотки крови кролика; 3 — изотонического раствора NaCl.

их в моче людей с заболеванием не только почек, но и других органов.

Итак, при нефритах в почечных клубочках, на их базальных мембранах происходит сложный процесс взаимодействия гуморальных и клеточных иммунных факторов. В зависимости от их специфичности и активности процесса могут повреждаться разные элементы почечного фильтра: базальная мембрана, эндотелий, эпителий, мезангиум. Согласно В. В. Серову (1968), при всех протеинурических состояниях «полом» базальной мембраны клубочков является первичным. Затем к этим изменениям присоединяется тубулоинтерстициальная недостаточность, которая определяет дальнейшее развитие протеинурии. Мы провели следующий эксперимент [Аверкина Р. Ф., 1975].

Мышам линии СВА (74 животных) вводили внутривенно или внутривентально кроличью противопочечную сыворотку в дозе 0,5 мл

(1-я группа). Мышам 2-й группы (контроль 1) вводили аналогично и в той же дозе нормальную сыворотку крови кролика (33 животных). Особям 3-й группы (45 животных) вводили изотонический раствор NaCl (контроль 2). На протяжении 6 мес определяли содержание белка в моче всех животных (по методу Эрлиха).

Установлено (рис. 14), что в моче мышей 1-й группы через сутки и особенно через 2 сут после введения сыворотки появлялся белок в повышенных количествах ($P=0,01$). К 4-м суткам концентрация белка в моче снижалась, а затем снова повышалась, и к 7-м суткам обозначился второй период нарастания протеинурии. Наибольшее количество белка определялось в моче через 2—3 нед. Через месяц и далее белок с мочой у мышей 1-й группы продолжал выделяться в больших количествах, чем у контрольных животных. У мышей 2-й группы обнаруживалось небольшое увеличение концентрации белка в моче к 7-м суткам. Однако это повышение не было столь значительным и продолжительным, как у особей 1-й группы. При введении мышам изотонического раствора NaCl белок с мочой выделялся в пределах допустимой нормы. Первый пик протеинурии у подопытных мышей, по-видимому, был обусловлен изменениями фильтрующей мембраны почек, возникшими вследствие образования на ней иммунных комплексов, которые состояли из антител кроличьей противопочечной сыворотки, соответствующего антигена и комплемента. В. В. Серов (1968) полагает, что продолжительность 1-й фазы протеинурии составляет 5—6 дней. Примерно в эти же сроки мы наблюдали ее у мышей. Резкое увеличение количества белка в моче животных 1-й группы через 2—3 нед от момента введения противопочечной сыворотки было вызвано, очевидно, фиксацией на базальной мембране противопочечных аутоиммунных комплексов. Начало образования противопочечных аутоантител мы наблюдали именно в этот период, т. е. спустя 10—15 дней от момента заболевания или времени повреждения почек.

Мы отметили, что количество выделяемого с мочой белка зависит от дозы введенной противопочечной сыворотки. Так, если в моче мышей, которым эту сыворотку вводили в дозе 0,5 мл, наибольшее количество белка через 2 нед составляло в среднем 1,2 г/л, то у животных, которым вводили ту же сыворотку в дозе 1,0 мл, концентрация белка в моче в тот же срок повышалась в среднем до 1,9 г/л, а у мышей, которым вводили противопо-

почечную сыворотку в дозе 0,3 мл, — лишь до 0,82 г/л. Способ введения, внутривенный или внутрибрюшинный, существенно не влиял на количество выделяемого с мочой белка в указанный срок. Однако уровень протеинурии зависел от содержания в противопочечных сыворотках антител к разным почечным антигенам [Аверкина Р. Ф., Машкина Е. С., 1978]. Мышам двух подопытных групп вводили по 0,5 мл внутривенно или внутрибрюшинно иммунные кроличьи сыворотки, в одной из которых были четко представлены антитела к специфическому почечному антигену, в другой — антитела к межорганным антигенам широкой специфичности. Титр антител в этих сыворотках был примерно одинаковым (соответственно 1 : 4000 и 1 : 5000 по данным реакции коагпреципитации). На протяжении 2 мес определяли содержание белка в моче мышей указанным выше способом. Оказалось, что у мышей, которым вводили относительно специфическую противопочечную сыворотку, уровень протеинурии был выше (1,0—1,2 г/л белка). У животных 2-й группы белок обнаруживался в среднем количестве до 0,6 г/л.

Фильтрационная функция клубочков подчинена в основном физическим, а не химическим законам. Неизменный клубочковый фильтр пропускает не только сывороточные белки, но и высокомолекулярные частицы: вирусы, полные антигены, антитела с молекулярной массой 160 000 дальтон [Фомина З. Н. и др., 1973; Шехтман М. М., 1980]. Имеются единичные сведения об экскреции здоровыми почками небольших количеств IgG и IgA. Иммуноглобулины с молекулярной массой 900 000 дальтон через клубочки не профильтровываются. Выраженная протеинурия у людей (более 2 г белка в сутки) свидетельствует о заболевании почек. Выделение 4—5 г белка в сутки у беременных представляет опасность для плода. При нефротоксическом нефрите с высокой протеинурией (до 9 г/л сут) выделяется IgG до 108—228 мг/сут (при норме 3—40 мг/сут), IgA — до 120—134 мг/сут (при норме около 2 мг/сут). У больных с тяжелым течением болезни обнаружен IgM (6 мг/сут). IgM является высокомолекулярным белком. Наличие его в моче свидетельствует о сильно выраженной степени повреждения почек. Разнообразие и степень повреждения почек зависят от биологических характеристик иммуноглобулинов, компонентов комплемента, входящих в состав комплексов антиген — антитело — комплемент.

Принимая во внимание приведенные выше данные литературы, а также полученные нами данные о зависимости протеинурии от специфичности иммуноглобулинов, содержащихся в противопочечных сыворотках, можно предположить, что антитела к специфическому антигену относятся к γ_1 -глобулинам, обладающим цитотропным действием. При введении их в организм или при образовании в нем они фиксируются в эпителии канальцев. В связи с этим можно допустить их непосредственное взаимодействие с антигеном в месте его локализации в клетке, что приводит к нарушению функции и структуры клетки в целом. Из-за реакции антиген — антитело еще больше нарушается процесс реабсорбции и возрастает уровень протеинурии.

При определенных формах почечной патологии в моче выявлены почечноспецифические антигены. Такие антигены обнаружены в моче телят и людей, у которых наблюдали острый некроз канальцев [Intorp H. W., Milgrom F., 1968]. Почечноспецифический антиген обнаружен в моче 28 крыс, у которых вызывали острый токсический нефрит с помощью хлорида ртути [Rosenmann E. et al., 1970]. Для выявления антигена были использованы противопочечные сыворотки, абсорбированные лиофилизированной кровью крыс, тканями сердца, легкого, печени и селезенки. Такая абсорбция удаляла из иммунных противопочечных сывороток антитела к белкам крови и широко распространенным тканевым антигенам. С помощью этих сывороток в реакции преципитации в геле в 200 пробах мочи от 16 здоровых крыс почечноспецифический антиген обнаружен не был. При двукратном введении крысам соли другого тяжелого металла — урана в токсической дозе почечноспецифический антиген в моче был выявлен у 28 из 30 животных в первые два дня после второй инъекции. У некоторых крыс указанный антиген находили в моче в течение длительного периода (до 2 нед). У таких животных гистологически наблюдали обширные дегенеративные изменения канальцев вплоть до их некроза. На основании приведенных данных можно заключить, что обнаружение почечноспецифического антигена в моче может служить показателем степени активности процесса при заболеваниях почек, глубины повреждения почек (в частности, эпителиальных клеток извитых канальцев).

Почечноспецифический антиген мы обнаружили в моче мышей линии СВА с помощью иммуноэлектрофореза

за и реакции преципитации в агаре через 5—10 дней после введения противопочечной сыворотки. В опытах использовали противопочечную сыворотку, абсорбированную сывороткой крови мыши и экстрактами печени и легкого. Такая сыворотка не реагировала с экстрактами многих гетерологичных органов, но реагировала с почечным экстрактом и мочой мышей с образованием одной общей полосы преципитации. В моче здоровых животных, в частности тех, которым вводили нормальную сыворотку крови кролика в той же дозе и аналогичным путем, что и противопочечную, белок, иммунологически подобный почечноспецифическому антигену, не выявлялся. Обнаружение указанного антигена в моче только тех мышей, которым вводили противопочечную сыворотку, свидетельствует о выраженности деструктивных процессов эпителиальных клеток канальцев, т. е. тех структур, где локализуется подобный антиген.

Другим показателем повреждения почек является гематурия. Многие авторы [Саркисов Д. С., Ремезов П. Н., 1960; Быковская К. Н., 1969] отмечают, что гематурия у животных при вызванном у них нефротоксическом нефрите встречается редко и не всегда отчетливо выражена. Мы наблюдали гематурию в единичных случаях лишь у мышей линии СВА, у которых повреждали почки противопочечной сывороткой, содержащей антигена к межорганым антигенам широкой специфичности, локализованным, в частности, в базальной мембране клубочков. Количество эритроцитов у таких мышей доходило до $2 \cdot 10^6$, а лейкоцитов до 100 000 в 1 мкл мочи. Ни у одного животного в группе мышей, которым вводили относительно специфическую противопочечную сыворотку, гематурии не было. В осадке мочи находили зернистые и гиалиновые цилиндры, слущенные эпителиальные клетки, иногда в состоянии глыбчатого распада. У контрольных животных в моче встречались лишь единичные лейкоциты и эпителиальные клетки влагиалища.

При заболеваниях почек в зависимости от их тяжести изменяется белковый спектр сыворотки крови. В начальном периоде острого нефрита у людей, а также при нефритах у животных в сыворотке крови наблюдают снижение содержания альбумина за счет альбуминурии при нормальном, повышенном или уменьшенном уровне общего белка [Вербицкий В. И., 1963; Варшавский В. А., 1978]. Альбумин составляет основную массу сывороточных белков (60 %) и как наиболее мелкодисперсный и

гидрофильный протеин играет важную роль в регулировании водного обмена и в поддержании коллоидно-осмотического давления крови. Гипоальбуминемия является одним из многих факторов, участвующих в патогенезе почечного отека.

Глобулины составляют 35—40 % всего белка сыворотки крови человека. Первоначально их разделяли на 3 фракции: α -, β - и γ -глобулины. В последующем были установлены существенные различия белков в каждой из указанных групп. α_1 - и α_2 -глобулины являются сложными протеидами, связанными, как правило, с углеводными компонентами сыворотки крови — гликопротеидами. К ним относятся гаптоглобулин, С-реактивный белок, некоторые гормоны, а также гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты, которые являются составными элементами соединительной ткани. При патологических состояниях, связанных с воспалением, при которых имеют место элементы экссудации и деструкции соединительной ткани, отмечают повышение содержания α -глобулинов. Так, Н. И. Пастернак (1966) вызывал у собак нефрит путем введения им взвеси из гомологичной почечной ткани в гомологичной сыворотке крови в соотношении 1 : 5. Были обнаружены уменьшение содержания общего белка за счет альбуминурии, повышение содержания фракции γ -глобулинов, а также α_1 -, α_2 - и β -глобулинов. Многие авторы при нефрите с нефротоксическим синдромом наблюдали значительное увеличение уровня α_2 -глобулина. Установлен параллелизм между гиперглобулинемией и выраженностью протеинурии и гематурии у людей [Вербицкий В. И., 1964]. Нормализация содержания α_2 -глобулинов сопутствует исчезновению мочевого синдрома: повышение его уровня в определенной степени зависит от распространенности и характера поражения гломерул.

Как и α -глобулины, β -глобулин также относится к сложным белкам. Известно, что нейтральные жиры и липиды типа холестерина и лецитина способны образовывать белковые комплексы преимущественно с β - и α -глобулинами. При патологических состояниях почек не всегда наблюдается изменение содержания β -глобулинов сыворотки крови. В начальном периоде острого нефрита количество β -глобулинов может быть повышено или понижено. При нефрозах отмечают увеличение уровня этих белков, что связывают с нарушением липоидного обмена [Вербицкий В. И., 1964].

Различают специфические (антитела) и неспецифические γ -глобулины. Содержание γ -глобулинов в сыворотке крови при нефритах у людей и животных, как правило, повышается в результате проявления компенсаторной реакции организма на гипоальбуминемию, а также в результате выработки аутоантител [Варшавский В. А., 1978]. При форме нефрита с высокой протеинурией, а также в случаях очень тяжелого течения острого периода наблюдают гипогаммаглобулинемию [Фомина З. Н., и др., 1973], которую расценивают как показатель неблагоприятных сдвигов в иммунологической реактивности.

Мы определяли по методу Лоури общее количество белка в сыворотке крови мышей линии СВА через 1 и 6 мес после внутривенного введения противоположной сыворотки в дозе 0,5 мл (20 животных — подопытная группа) и нормальной сыворотки крови кролика в той же дозе (28 животных — контроль).

У мышей подопытной группы наблюдалось повышение уровня общего белка в крови в среднем до 19,9 г/л через 1 мес после введения им противоположной сыворотки (10,7 г/л в контроле). Через 6 мес этот показатель снизился до 10,9 г/л, содержание белка было незначительно выше, чем у контрольных животных (8,9 г/л). Уровень белка в моче мышей подопытной группы через 1 мес составлял 0,7 г/л, а через 6 мес — 0,9 г/л. У контрольных животных белок с мочой в указанные сроки выделялся в количествах соответственно 0,38 г/л и 0,50 г/л. С помощью РСК у всех мышей подопытной группы через 1 мес после введения им сыворотки были обнаружены противоположные аутоантитела в титре 1 : 40 и 1 : 80. В сыворотке крови здоровых особей такие антитела не выявлялись.

Итак, повышение содержания общего белка в крови мышей через месяц от момента повреждения у них почек при умеренно выраженной протеинурии могло быть связано с увеличением уровня γ -глобулинов, поскольку в этот период обнаруживались противоположные аутоантитела. Н. И. Пастернак (1966) в этот срок (между 20-м и 30-м днями) отмечал наибольший подъем содержания α -глобулинов при нефротоксическом нефрите у собак, к этому же времени был обнаружен и С-реактивный белок.

При повреждениях (заболеваниях) почек нередко наблюдается азотемия. Мы провели следующий эксперимент [Аверкина Р. Ф., 1975].

У мышей линии СВА после повреждения у них почек противоположной сывороткой, а также у контрольных животных после вве-

дения им нормальной сыворотки крови и изотонического раствора NaCl в течение 6 мес в безбелковой части крови определяли концентрацию мочевины (остаточного азота) с помощью уреазы из соевой муки. Образующийся аммиак учитывали колориметрически после диффузии в чашке Конвея.

Оказалось, что в крови мышей подопытной группы через 2 мес от момента введения им противопочечной сыворотки статистически достоверно ($P < 0,01$) повышалась концентрация мочевины по сравнению с таковой у контрольных животных (см. рис. 14,Б). Через 6 мес этот показатель в подопытной группе был в среднем в 2 раза выше, чем у контрольных животных. Повышение концентрации остаточного азота в крови животных при нефротоксическом нефрите наблюдали и другие авторы [Быковская К. Н., 1969]. Мыши подопытной группы со временем становились вялыми, адинамичными, шерсть их тускнела, они худели.

У мышей, которым вводили противопочечную сыворотку в дозе 0,5 мл, через 2—4 мес абсолютная и относительная масса почек была меньше таковой у контрольных мышей: соответственно 139 мг (0,45 %) и 158 мг (0,53 %). Относительная масса легких также была достоверно меньше ($P < 0,01$); соответственно 0,64 и 0,82 %. Абсолютная и относительная масса других органов мышей достоверно не различались ($P > 0,01$). Имеются данные об антигенном сходстве почек и легких и о наличии в этих органах сходных межорганных антигенов [Аверкина Р. Ф., 1973], поэтому можно предполагать, что противопочечные антитела, введенные мышам, частично влияют также на легкие. Более подробная оценка морфофункционального состояния почек при нефритах излагается в специальных руководствах [Шехтман М. М., 1980; Polacek E. et al., 1980].

Итак, разные почечные антигены могут быть аутоаллергенами. Индуцированные ими антитела и сенсibilизированные лимфоциты могут играть патогенетическую роль в возникновении и течении нефритов. Форма нефритов может определяться специфичностью указанных факторов, т. е. зависеть от того, к каким антигенам, локализованным в определенных структурах нефрона, образованы противопочечные факторы. В патогенезе одних форм нефрита (например, тубулоинтерстициального) преобладает роль противопочечных аутоантител, других (Neumann nephritis) — роль сенсibilизированных лимфоцитов, что доказывается возможностью воспроизведения заболеваний путем переноса указанных факторов от

больных животных здоровым. На полученной нами модели нефрозонофрита, клинико-морфологическая картина которого напоминает таковую у людей, установлено, что это заболевание переносится с помощью как гуморальных, так и клеточных факторов. У мышей возникали выраженные изменения эпителиальных клеток извитых канальцев наряду с изменениями почечных клубочков. Большие дозы специфической противопочечной сыворотки вызывали некроз эпителия проксимальных извитых и прямых канальцев, меньшие дозы — дегенеративные изменения разной степени выраженности.

В настоящее время важное значение приобретает решение вопроса о происхождении аутоантител у больных нефритами: индуцированы ли они антигенами почки или имеют непочечное происхождение. Пока об этом судят по характеру отложений иммуноглобулинов на базальной мембране клубочков. Обнаружение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови указывает на иммунную природу почечной патологии, но не является специфическим признаком для заболевания почек. Это значительно снижает диагностическую ценность факта их обнаружения. Можно полагать, что получение очищенных специфических почечных тест-антигенов значительно облегчит решение вопроса о почечном или непочечном происхождении аутоантител. Это важно для целей диагностики, разработки мер профилактики и лечения указанных болезней.

На мышях линии СВА нами получена также другая модель, имитирующая состояние нарушения иммунологического равновесия в системе мать — плод вследствие изменения иммунологического статуса у беременных самок с аутоиммунным нефрозонофритом. У мышей имеется гемохориальный тип плаценты, как и у людей. Согласно данным литературы [Аршавский И. А., 1977; Цирельников Н. И., 1980; Barnes R. D., Tuffrey M., 1971], такая плацента проницаема у здоровых и тем более у больных индивидов не только для высокомолекулярных белков, но и для клеток крови. Это позволило нам считать мышью линии СВА с нефрозонофритом подходящими животными для построения указанной экспериментальной модели (подробнее см. главу 3).

ВЫЯВЛЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОЧКАМИ В СИСТЕМЕ МАТЬ — ПЛОД

Известно, что у млекопитающих животных и человека правильное развитие зародышей во многом зависит от состояния здоровья матери в период беременности. Описаны, например, многочисленные случаи, когда заболевания матери в период беременности приводят к возникновению различных аномалий у развивающегося плода, самопроизвольным абортам, задержке развития, высокой перинатальной смертности [Вязов О. Е., 1962; Бодяжина В. И., 1966; Волкова Л. С., 1970; Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978]. Помимо нарушений общего развития, отмечено, что повреждение структуры и функции какого-либо определенного органа (системы) у беременных приводит у их зародышей к наиболее выраженным отклонениям в развитии одноименного органа (системы) [Громов Л. И., 1935; Бончковская Т. Н., 1941].

В 60-х годах вопрос о существовании связи между одноименными эндокринными и неэндокринными органами (системами) матери и плода был подвергнут более тщательному изучению. Клиницисты описали случаи, когда заболевания щитовидной и поджелудочной желез, надпочечников и других эндокринных органов у беременных приводили к отклонениям в развитии аналогичной железы у плода [Громов Л. И., Плакутина Г. И., 1964; Клосовский Б. Н., Космарская Е. Н., 1968; Goss R. J., 1963]. Отмечено, что поражение сердца у детей иногда было связано с заболеванием сердца у их матерей в период беременности [Лебедев Б. В., Янкова М. Ф., 1963; Цыбульская И. С., Дударева М. В., Волкова Л. С., Исхаков А. И., 1966]. Так, по данным В. В. Бодмаевой (1960), из 6353 обследованных детей, родившихся от матерей с больным сердцем, у 141 ребенка (0,55 %) наблюдались патологические изменения одноименного органа и другие осложнения. Согласно данным Р. И. Грицюк (1970), у детей, родившихся от матерей, страдавших во время беременности гепатохолестиститом, возникали функциональные изменения желчных путей печени в виде различных холестистопатий. Наблюдения клиницистов пробудили интерес к изучению этой проблемы в эксперименте.

По имеющимся данным, удаление в эксперименте части какого-либо органа у беременной самки вызывало увеличение одноименного органа зародыша. Так, А. И. Мурашова (1969) показала, что удаление правой доли щитовидной железы у беременных крыс приводит к ускорению развития соответствующего органа у плодов. При этом не только увеличивались размеры соответствующих желез плодов, но и ускорялась дифференцировка ткани щитовидной железы. Аналогичные данные были получены А. И. Мурашовой при вмешательстве на легких беременных крыс. Удаление левого легкого на 8-й день беременности через 7 дней после операции приводило к возрастанию на 31 % массы легких у плодов пульмонэктомированных крыс. Наряду с увеличением массы была отмечена ускоренная дифференцировка легочного эпителия. Другие авторы [Романова Л. К., Жихарева И. А., 1972] при удалении $\frac{2}{3}$ печени либо одного легкого или почки в период беременности у крыс наблюдали стимуляцию роста (увеличение массы и повышение уровня пролиферации клеток) одноименных органов у плодов. И. И. Орлова (1974) и Т. Е. Павлова, Л. С. Сальникова, Т. А. Шевелева (1977) также выявили связь между патологией легких матери и отклонениями в развитии соответствующего органа у плода и состоянием его у потомства. Удаление у крыс на 10-й день беременности доли печени вызывало у потомства наряду с неспецифическими изменениями нарушение структуры и функции печени, присущее лишь потомству данной экспериментальной группы [Савченков Ю. И., Лобынцев К. С., 1980]. Подобные изменения не наблюдали в печени у потомства, если у самок удаляли один из надпочечников.

Некоторые исследователи [Paschkis К. Е., Santagow А., 1958; Goss R. J., 1963] при проведении экспериментов с резекцией внутренних органов или их части указывали на большой процент резорбции плодов и аборт, что затрудняло изучение вопроса о существовании связи между одноименными органами матери и потомства. В связи с этим была предпринята попытка приблизить условия эксперимента на животных к клинике встречающихся заболеваний женщин в период беременности. Так, Л. С. Галева (1950) удаляла у беременных крольчих определенное количество крови, вызывая тем самым анемическую аноксию. У плодов от таких крольчих автор выявляла усиление кроветворения. Сход-

ными с приведенными выше оказались результаты опытов М. Ш. Вербицкого (1973), который показал, что при дефиците лимфоидной ткани матери повышается количество лейкоцитов в крови новорожденных крысят. Наряду с этим были выявлены лимфопения и умеренно выраженная анемия. Автор отмечает высокую смертность крысят в течение 1-го месяца и особенно в течение 1 нед жизни. Крысята, оставшиеся в живых, отставали от контрольных в своем развитии.

Т. Е. Павлова (1977) в опытах на крысах изучала развитие органов (в основном легких) плодов при ингаляционном воздействии на матерей хлоридом водорода и выявила преимущественное изменение легких и почек у плодов. Это было обусловлено, по мнению автора, нарушениями состояния соответствующих органов матери. При этом степень изменения органов у потомства зависела от степени выраженности повреждения одноименных органов у их матерей. Повреждение печени до беременности у крыс четыреххлористым углеродом приводило к увеличению печени у их потомства [Грицюк Р. И., 1970]. Гистологическое изучение печени подопытного потомства показало жировое перерождение клеток. К. С. Лобынцев, Ю. И. Савченко и В. П. Терещенко (1971) изучали влияние на развитие потомства патологических изменений печени беременных крыс, вызванных α -метилстиролом. У новорожденных крысят авторы обнаружили наиболее значительные изменения печени. Масса печени была ниже, чем в контроле, печеночные клетки и их ядра оказались крупнее, митотическая активность была резко снижена. Наблюдалась вакуолизация цитоплазмы печеночных клеток, ядра многих гепатоцитов были пикнотичные или лизированные. Таким образом, токсический гепатит у беременных крыс вызывал значительные нарушения у их потомства. При этом наиболее сильно страдала печень.

Итак, между одноименными органами матери и плода существует определенная связь. Выявление специфических межорганных связей важно для последующего решения вопроса о своевременной целенаправленной защите потомства в период эмбриогенеза от неблагоприятных влияний, обусловленных теми или иными повреждениями (заболеваниями) органов у матерей.

В литературе имеется сравнительно небольшое число работ, посвященных изучению существования связи между патологией почек матери и изменением формирования

и состояния одноименного органа зародышей (потомства). Мы не будем касаться нарушений органогенеза почек у потомства, которые генетически обусловлены, и приведем только те случаи, когда изменения возникали в результате неблагоприятных влияний со стороны материнского организма при наличии в период беременности органной патологии почек. Однако прежде чем касаться этого вопроса, нам казалось целесообразным иметь представление о морфоиммунологической дифференцировке метанефроса в ходе нормально протекающего эмбриогенеза для того, чтобы затем проанализировать нарушения его формирования у зародышей, развитие которых протекало на фоне изменений почек у матерей.

Морфоиммунологические особенности метанефроса на разных стадиях нормально протекающего эмбриогенеза зародышей

Почки у позвоночных благодаря своей тесной связи с органами кровообращения играют важную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма. Поэтому изучению развития и строения почек у человека и млекопитающих животных уделено немало внимания. Однако в литературе имеется сравнительно немного работ, посвященных ранним стадиям формирования метанефроса у млекопитающих. В связи с этим некоторые представления остаются спорными и нуждаются в уточнении. Недостаточно также изучен вопрос о формировании антигенной структуры почек в эмбриогенезе животных и человека [Исхаков А. И., 1964; Аверкина Р. Ф., 1973; Linder E., 1969].

В настоящее время отмечено [Адо А. Д., 1977] увеличение числа заболеваний как у взрослых, так и у детей, в патогенезе которых ведущую роль играют иммунные механизмы. Аллергические, аутоиммунные реакции имеют место у беременных женщин, страдающих, в частности, заболеваниями почек. Показана, например, роль реакций ГЗТ в прогрессировании и переходе в хроническую форму гломерулонефрита [Наумова В. И., 1977]. В литературе имеются единичные сведения [Федосов Е. А., Забросаева Л. И., 1980; Аверкина Р. Ф., 1980], позволяющие предполагать влияние иммунных факторов к тканевым антигенам (в частности, почки) на развитие соответствующего органа (ткани) у зародышей.

Одним из доказательств возможной роли иммунных факторов, участвующих в процессах связи между почка-

ми матери и плода, является регистрация нарушений антигенной дифференцировки этого органа в эмбриогенезе при развитии зародышей в условиях аутоиммунного заболевания почек у их матерей. Однако для того чтобы судить о нарушениях, необходимо представлять закономерности становления антигенной структуры почек в ходе нормально протекающего эмбриогенеза. Учитывая это, мы провели сравнительное морфоиммунологическое изучение метанефроса на разных стадиях его развития у зародышей человека и мышей линии СВА. Такой анализ требовался для того, чтобы определить, являются ли мыши подходящими животными для построения экспериментальной модели, позволяющей в последующем изучать состояние метанефроса у зародышей, развивающихся у матерей с больными почками.

Морфогенез метанефроса. Почки в эмбриогенезе млекопитающих проходят три четко выраженные морфологические стадии развития: про-, мезо- и метанефрос. У эмбрионов человека пронефрос закладывается в конце 3-й недели на стадии 9—10 сомитов [Patten В. М., 1959]. Наиболее краниально расположенные канальцы, которые образуются первыми, обычно уже обнаруживают регрессивные изменения прежде, чем в конце 4-й недели развития (23—25 сомитов) появляются последние канальцы. Канальцы пронефроса у млекопитающих и птиц, очень слабо развитые, в самом схематическом виде рекапитулируют функционирующие канальцы пронефроса, характерные для более низкоорганизованных видов (например, для некоторых костистых рыб).

Несколько позднее в непосредственной близости к каждому протоку пронефроса возникает вторая группа канальцев, расположенных более каудально, — мезонефрос, или первичная почка. У эмбрионов человека канальцы мезонефроса начинают появляться в середине 4-й недели развития (19—20 сомитов). С дегенерацией канальцев пронефроса и появлением вместо них канальцев мезонефроса проток пронефроса становится протоком мезонефроса [Patten В. М., 1959]. Первые канальцы мезонефроса обычно появляются на уровне 14-го сомита. Процесс образования канальцев быстро распространяется с места их возникновения в каудальном направлении и к 5-й неделе (эмбрионы 7—8 мм длины) они достигают уровня, соответствующего 25—26 сомитов. В результате образования новых канальцев мезонефроса на каудальных уровнях и одновременной дегенерации ка-

нальцев на краниальном полюсе эмбрионы человека 4—9 нед сохраняют постоянное число канальцев (30—34) на каждой стороне. Как и канальцы пронефроса, канальцы мезонефроса образуются из интермедиарной мезодермы, соединяющей сомиты с боковой пластинкой. Мезонефрос у человека и млекопитающих животных является, как и пронефрос, чисто эмбриональным органом (рудиментарным) и представляет собой рекапитулирующую структуру. Согласно существующему представлению, в эмбриогенезе рекапитулируются структуры, которые имеют адаптивное значение, являются индукторами. В частности, пронефрос и мезонефрос индуцируют развитие метанефроса.

Развитие и строение вторичной почки — метанефроса — изучали многие авторы. Однако до сих пор некоторые вопросы нуждаются в уточнении, например, вопрос о времени закладки метанефроса, о сроках появления разных структур нефрона в эмбриогенезе определенных видов организмов. Мы ограничимся в основном анализом имеющихся в литературе сведений о формировании метанефроса в эмбриогенезе человека и грызунов, в частности мышей линии СВА.

Согласно данным литературы [Щербакова С. А., 1969], у человека и мышей морфологическое и функциональное сходство развивающихся выделительных органов настолько велико, что мышь признают удачной моделью для изучения неясных вопросов морфогенеза метанефроса. В литературе не существует единого мнения о сроках закладки метанефроса у человека и мыши. Так, С. А. Щербакова (1969) отметила, что закладка постоянной почки у белой мыши происходит на 7-е сутки развития зародышей. Автор наблюдала в это время зоны скопления соединительнотканых клеток различной величины и формы и зачатки первичного почечного эпителия. Аналогичную картину С. А. Щербакова описала у зародыша человека 10 мм длины (5 нед развития). Согласно А. Н. Милейковскому (1959), метанефрос закладывается у зародыша человека 4,5—5,3 мм длины (начало 4-й недели) на уровне 28-го сомита в виде колбообразного выпячивания (зачаток дефинитивного мочеточника) из дорсальной стенки мезонефрального протока непосредственно над местом впадения его в клоаку. В. М. Patten (1959) наблюдал образование метанефротического дивертикула у зародыша человека также на уровне 28-го сомита, но несколько позже, чем это отме-

тил А. Н. Милейковский: к концу 4-й — началу 5-й недели. Таким образом, данные о сроке закладки метанефроса в эмбриогенезе зародыша человека у разных авторов несколько расходятся. Это можно объяснить разной степенью точности определения срока развития зародышей. Так, одни исследователи [Милейковский А. Н., 1959] считают, что зародыши человека 9,5—13 мм длины соответствуют 29—32-суткам развития. Другие исследователи [Patten D. M., 1959] полагают, что зародыши длиной 9—13,5 мм соответствуют 6 нед развития (42 сут). При этом А. Н. Милейковский (1959) соотносил срок к закладке мочеточника вторичной почки, а С. А. Щербакова (1969) — к закладке почечной паренхимы.

Мы акцентировали внимание на сроках появления и формирования структур нефрона: почечных телец, извитых канальцев, петель Генле. От четкой синхронности дифференцировки этих структур зависит правильная «сборка» нефронов, обеспечивающая последующее нормальное их функционирование.

В результате формативного раздражения, исходящего из эпителия формирующегося мочеточника (почечной лоханки), дифференцируются полимерные, со временем получающие полость, образования в форме буквы Т (табл. 2).

По мнению В. И. Проняева (1980), Т-образное деление не вызывает сомнения лишь в отношении пространственных взаимоотношений между смежными генерациями собирательных трубочек. В количественном же отношении каждая образовавшаяся трубочка дает начало новым трем разнообразным трубочкам. Такое почкование имеет место на ранних стадиях развития почки и характерно для первых 4—5 популяций, которые соответствуют закладкам собирательных трубочек будущих юстамедуллярных нефронов и сосочковым протокам. Дальнейшее почкование, согласно автору, идет уже с нарушением тройственной системы и характеризуется неравномерностью в темпах роста и развития, что связывается с формированием сети внутриорганных сосудов. Поперечные балочки Т-образований, углубляясь, как ложка, и принимая в углубления зачатки клубочков, со временем превращаются в почечные тельца. Из вертикальных участков Т-образований возникают извитые канальцы, петля Генле, связующие отделы. Оставшаяся недифференцированная часть метанефрогенной шапочки впоследствии образует капсулу и интерстициальную ткань почки.

Таблица 2. Морфогенез структур метанефроса на ранних стадиях эмбрионального развития человека и мыши линии СВА

Периоды	Зачатковый период			Период морфологической дифференцировки		
	метанефроген- ной ткани	первичного зачатка	вторичного зачатка	до развития петли нефрона	формирование петли нефрона	обособление всех отделов нефрона
Стадии	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Срок развития зародышей человека, нед	3-4	5	6-7	8-9	10-12	14 и далее
мыши, сут	7	10	11-13	14	15	16 и далее
Вольфов канал Зачатки: пронефроса мезонефроса метанефроса мочевого пузыря						

В процессе развития эмбриона человека почечный клубочек (его закладка) соединяется с канальцем метанефроса лишь через некоторое время после того, как каналец образовался. Так, если у эмбриона человека длиной 10 мм (5 нед развития) в нефрогенной бластеме С. А. Щербакова (1969) наблюдала зоны скопления эпителиальных клеток, образование первых прямых канальцев, то позднее у эмбриона человека длиной 13,5 мм (6 нед развития) она отмечала эпителиальные клетки, принимающие очертание кубических, которые складывались так, что составляли как бы «двухстенную чашу», сходную внешне с гастролой развивающегося ланцетника. Затем в процессе дифференцировки этих эпителиальных клеток развивались висцеральный и париетальный листки капсулы клубочка, между которыми имелось щелевидное пространство. Образованная «двухстенная чаша» ограничивала полость, в которой затем дифференцировался сосудистый клубочек. Автор отмечала, что по времени образования сосудистая часть почечного тельца несколько запаздывает по сравнению со временем развития капсулы клубочка. Б. Д. Кравчинский (1958) рассматривает интервал между развитием канальца и клубочка как рекапитуляцию филогенетического интервала, разделяющего их эволюцию. Согласно С. А. Щербаковой (1969), начало развития сосудов почечного тельца происходит у эмбрионов человека длиной 20 мм (7 нед развития). У плодов длиной 90 мм (3 мес внутриутробного развития) в почечном тельце уже имеется настоящее сосудистое сплетение. У белой мыши автор наблюдала аналогичный процесс образования почечного тельца.

По вопросу о времени появления в эмбриогенезе разных структур нефрона метанефроса единого мнения не существует. Так, С. А. Щербакова (1969) у зародыша человека длиной 10 мм наблюдала закладку первых канальцев и клубочков метанефроса. По М. Б. Новикову (1967), у эмбриона человека длиной 7,5 и 12 мм метанефрогенная ткань представлена еще недифференцированными клетками. А. А. Волощенко (1976) отмечает следующую периодизацию морфогенеза нефрона у человека: 1-й — зачатковый период (до 8 нед развития, эмбрионы длиной менее 28—30 мм), который подразделяется на фазу метанефрогенной ткани и фазу первичного зачатка (образование почечного пузырька, ампулы собирательной трубки); 2-й — период морфологической дифференцировки. Во 2-м периоде выделяют фазу до

Начала развития петли нефрона (9 нед, эмбрионы длиной 39—41 мм), фазу формирования петли нефрона (10 нед развития) и заключительную фазу. В последней фазе (с 14 нед развития) в нефроне обособлены все отделы (см. табл. 2).

Учитывая, что работ по данному морфогенезу метанефроса немного, мы провели изучение формирования метанефроса у эмбрионов и плодов человека 5—14 нед и мыши линии СВА 10—16 сут развития.

Всего было исследовано 148 зародышей человека и 108 зародышей мыши СВА. Эмбрионы человека 5 и 6 суток развития фиксировали *in toto*. Из эмбрионов более поздних сроков развития выделяли метанефросы, которые затем фиксировали и заключали в парафин. Зародыши мышей 10—12 сут развития фиксировали *in toto*; начиная с 13 сут и далее фиксировали: в одних случаях *in toto*, в других — выделяли метанефросы, которые затем фиксировали. Для фиксации использовали жидкость Буэна и Карнуа. Срезы толщиной 3—4 мм окрашивали гематоксилином по Караччи с докраской цитоплазмы эозином, а также реактивом Шиффа по методу Хочкиса с докраской ядер гематоксилином по Караччи. У зародышей мышей, помимо общей гистологической оценки почечки метанефроса, определяли размеры разных структур нефрона (почечных телец, извитых канальцев, их клеток и ядер). Достоверность результатов измерения определяли по методу Фишера — Стьюдента.

Установлено [Аверкина Р. Ф., 1973], что у зародышей 5 нед развития (длиной 8—10 мм) имеется в основном малодифференцированная метанефрогенная ткань. Однако уже на этой стадии обнаруживаются закладки почечных структур (почечные пузырьки и канальцы), но еще не происходит формирование капсулы клубочка (рис. 15). У зародышей 6 нед развития (длиной 13,5 мм) в нефрогенной ткани появляются клубочки, окруженные двумя рядами крупных клеток, которые в дальнейшем преобразуются в париетальный и висцеральный листки капсулы. В метанефросе эмбриона человека 7 нед развития (длиной 20 мм) видны почечные структуры разной степени дифференцированности. Почечные тельца расположены в ряд. Число почечных телец на этой стадии развития еще сравнительно небольшое: во всем препарате их насчитывается до 12, чаще до 8—9. Канальцы становятся более дифференцированными с выраженными просветами (по сравнению с предыдущими сроками развития). В почке еще много рыхлой нефрогенной ткани. Метанефрос эмбриона человека 8 нед развития (длиной 25—28 мм) имеет бобовидную форму и размер 3×2 мм. В ткани почки уже можно различить корковое и мозговое вещество. В периферических слоях почки новообра-

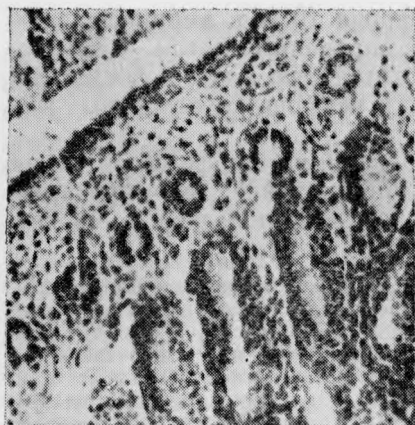


Рис. 15. Срез метанефроса эмбриона человека 5 нед развития.

Ув. 400. Окраска гематоксилин-эозином. Видны почечные пузырьки — закладка гломерул, а также закладки канальцев.

зование почечных структур более выражено, чем на предыдущих сроках развития. В более глубоких слоях почки имеется в основном рыхлая соединительная ткань. У эмбриона человека 9—10 нед развития увеличивается плотность структурных компонентов в периферических слоях почки. В этот срок видны петли Генле, но они еще короткие. Метанефрос 12-недельного плода человека имеет уже четко выраженное дольчатое строение. С периферии почка окружена капсулой, от которой внутрь отходят междольковые соединительнотканые прослойки. Ткань почки четко дифференцирована на корковый и мозговой слой. В корковом слое процесс новообразования почечных структур особенно выражен. Клубочки и канальцы здесь расположены сравнительно плотно. От периферии по направлению к мозговому слою размеры клубочков увеличиваются. В целом клубочки крупнее, чем на предыдущих стадиях развития. Клетки парietального листка капсулы гломерул состоят в основном из уплощенного эпителия, тогда как клетки висцерального листка остаются цилиндрическими, сливаются с сосудистым клубочком. На препаратах четко различаются петли Генле. Однако они еще сравнительно короткие: проникают в мозговой слой на небольшую глубину. В метанефросе 14-недельного плода человека в корковом слое продолжают интенсивные процессы новообразования почечных структур. Петли Генле становятся длиннее. Клетки, выстилающие их, цилиндрические, ядра смещены к базальной мембране.

Таким образом, в отношении начальных сроков развития почечных структур полученные нами данные не

совпадают с результатами М. Б. Новикова (1967), согласно которым у эмбриона человека длиной 7,5 и 12 мм (соответственно 5 и 5,5 нед развития) на месте будущего метанефроса нефрогенная ткань представлена еще недифференцированными клетками. На 5-й неделе развития (эмбрионы человека длиной 8 мм) мы наблюдали дифференцировку метанефрогенной ткани с образованием первичных почечных структур (почечных пузырьков и канальцев). В этом отношении наши данные больше согласуются с результатами, полученными С. А. Щербаковой (1969), которая показала, что у эмбриона человека длиной 10 мм (5 нед развития) определяется небольшое число прямых канальцев, эпителиальный слой которых состоит из нагромождения клеток, складывающихся наподобие многоядерного эпителия. У эмбриона длиной 13,5 мм (6 нед развития) автор различала (как и в наших исследованиях) почечные клубочки, окруженные капсулой.

В отношении формирования петли Генле, как и формирования других структур нефрона, полученные нами данные соответствуют той периодизации морфогенеза нефрона (см. табл. 2), которая приведена в работе А. А. Волощенко (1976). В. И. Проняев (1980) определял срок закладки и особенности формирования петли Генле у собак. Он проследил динамику взаимоотношений петли нефрона и собирательной трубочки с момента их закладки до дефинитивного состояния. На ранних этапах развития были отмечены медленные темпы роста структур нефрона: медленное удлинение петли, еще более медленный рост извитого отдела канальца. С момента формирования внутриорганных сосудов почки (зародыши собаки длиной 24—26 мм) темпы дифференцировки всех отделов нефрона заметно возрастают. С. А. Щербакова (1969) также указывает, что между 1-м и 2-м месяцами развития плода в почке выделяются канальцы различных типов. На стадиях 12—14 нед развития увеличивается число клубочков с канальцами, возрастает плотность расположения почечных структур, тогда как количество интерстициальной ткани уменьшается.

При гистологическом изучении метанефроса мышей линии СВА разных сроков развития (10—16 сут) было отмечено следующее [Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1976]. На 10-е сутки (эмбрионы длиной 5 мм) в каудальных отделах мезонефрального протока недалеко от его впадения в клоаку образовывается зачаток метанефроса.

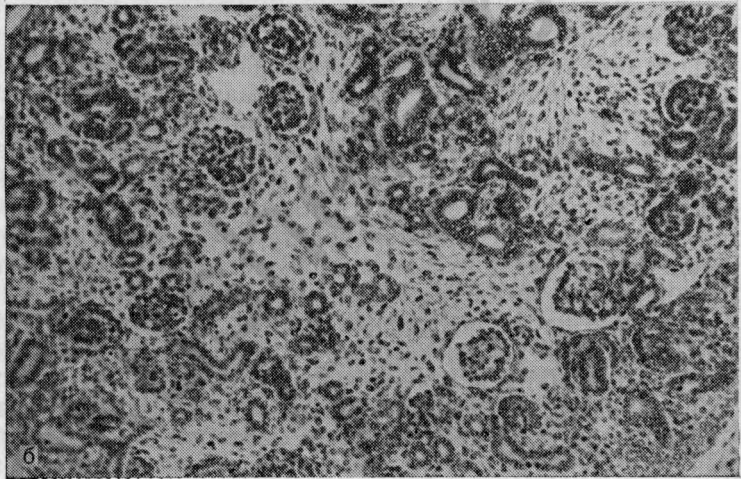
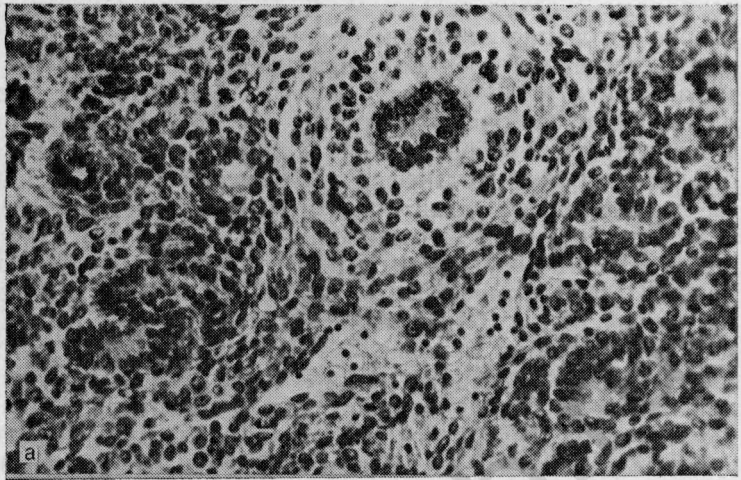


Рис. 16. Срез метанефроса плода мыши линии СВА 11 (А) и 15 (Б) сут развития.

Окраска гематоксилин-эозином. а — ув. 250; зачаток мочеточника, образование почечных телец, канальцев, пока еще не имеющих просвета. б — ув. 120, корковый и мозговой слои метанефроса, в корковом слое — интенсивное новообразование почечных структур, различаются извитые каналы, петли Генле, собирательные протоки.

Наблюдали зоны конденсации клеток метанефрогенной ткани, образование отдельных почечных пузырьков. На 11—13 сутки развития (эмбрионы длиной 8—10 мм) в метанефрогенной ткани имели место уже более выражен-

ные процессы дифференцировки первых почечных структур: почечных телец с париетальным и висцеральным листками капсулы и канальцев (рис. 16, а). На 14-е сутки развития (эмбрионы длиной 12 мм) в почечных тельцах, расположенных ближе к зачатку мочеточника, уже хорошо выражены два ряда крупных эпителиальных клеток, в дальнейшем преобразующихся в париетальный и висцеральный листок капсулы. Однако таких почечных телец насчитывалось немного. В основном имели место зоны скопления клеток. Величина почечных телец достигала 41,6 мкм. Диаметр канальцев на этом сроке развития составлял 14,4 мкм. Клетки эпителия канальцев имели высоту 6,6 мкм, ширину — 6,1 мкм. Просвет канальцев был небольшим — 0,58 мкм. Ядра клеток имели средний диаметр 4,0 мкм. Наблюдалось большое количество митозов. Мета нефрос еще не имел деления на корковую и мозговую зоны.

На 15—16-е сутки развития обозначился корковый и мозговой слой мета нефроса (рис. 16, б). Клубочки, расположенные ближе к мозговому слою, были более дифференцированными, чем клетки периферического коркового слоя. В корковом слое происходило новообразование структур нефрона. На этих сроках развития в мета нефросе отмечали дифференцировку канальцев нефрона: извитых, петли Генле. Ядра эпителиальных клеток канальцев были смещены к базальной мембране. Щеточные каемки слабо окрашивались реактивом Шиффа. Диаметр почечных телец в среднем достигал 43,3 мкм, а диаметр канальцев — 0,15 мкм. Высота эпителия была равна 7,2 мкм, ширина — 6,6 мкм, средний диаметр ядер — 4,4 мкм. Диаметр просвета канальцев составлял 1,28 мкм. Анализируя цифровые данные, можно предполагать, что изменения размеров изучаемых структур определяются морфологическими изменениями, которые претерпевает та или иная структурная единица почки в процессе развития. Так, известно, что наибольшие морфологические изменения в почке в процессе эмбриогенеза претерпевает почечное тельце, что и отражается на величине площади его сечения. Полученным нами данным об изменении размеров структур нефрона соответствуют результаты других авторов [Щербакова С. А., 1969].

Итак, гистологическое изучение формирования мета нефроса на ранних стадиях эмбрионального развития зародышей человека и мыши СВА показало, что закладка первых структур нефрона — почечных пузырьков и

канальцев — происходит в эмбриогенезе человека на 5-й неделе развития (зародыши длиной 8 мм), в эмбриогенезе мыши линии СВА — на 10 сутки (зародыши длиной 5 мм). Почечные тельца с закладками висцерального и париетального листка капсулы обнаруживались у 6-недельных зародышей человека (длиной 13,5 мм) и мыши линии СВА 11—13 сут развития (длиной 8—10 мм). Образование петли Генле у зародыша человека зарегистрировано на 9—10-й неделе развития, у мыши — на 14¹/₂ — 15-е сутки. У зародыша человека к 12—14-й неделе, а у мыши к 15—16-м суткам завершается обособление всех структур нефрона (см. табл. 2). Следует отметить, что в наших опытах начало развития первых структур метанефроса у зародышей мыши зарегистрировано на более поздних сроках развития (10-е сутки), чем, например, в опытах С. А. Щербаковой (7-е сутки). Возможно, это связано в выбором разных линий мышей.

Как можно видеть, в процессе эмбрионального развития человека и млекопитающих животных (мыши) появление и дифференцировка структур нефрона метанефроса происходят в общем в одинаковой последовательности, отражающей ход эволюционного развития. Так, петля Генле появляется спустя некоторый срок после закладки первых структур метанефроса: почечных пузырьков и канальцев. У низших позвоночных (рыб, амфибий, рептилий) почки лишены петли Генле. Тонкий сегмент петли Генле, появившись у птиц, достигает окончательного развития у млекопитающих. Моча у низших позвоночных (рыб, амфибий) гипотонична, тогда как почки млекопитающих обладают способностью выделять мочу, гипертоническую по отношению к плазме крови. У зародышей млекопитающих животных и человека пузырная моча сначала также гипотонична по отношению к крови, как и у низших позвоночных. Клубочковая фильтрация в почке человека наблюдалась относительно рано (на 9-й неделе развития). В этот срок находили до 40—80 мл гипотоничной мочи. Однако в последние 2 нед пренатальной жизни у плодов были получены также и гипертонические пробы мочи [Кравчинский Б. Д., 1958].

У зародышей млекопитающих животных и человека формирование коркового и мозгового вещества происходит спустя некоторое время после закладки метанефроса. У низших позвоночных также не различаются указанные слои и нет определенной закономерности в расположении почечных телец и мочевых канальцев.

Новые структуры нефрона образуются в течение всего периода эмбрионального развития и в течение первых 6—8 дней постнатальной жизни. В почке эмбриона капиллярные петли окружены непрерывным слоем высокоцилиндрического эпителия. Это обуславливает тесное прилегание отдельных капиллярных петель клубочка, тем самым уменьшается их фильтрующая поверхность. С момента рождения ребенка постепенно разрушается цилиндрическое эпителиальное покрытие почечных клубочков, вследствие чего капиллярные петли расширяются. Однако у новорожденных и детей грудного возраста клубочки еще морфологически незрелые. Это выражается в том, что они еще значительно меньше, чем клубочки взрослого человека. Почечные тельца еще не достигают полной дифференцировки: встречаются тельца в виде концентрически наслаивающихся образований и в форме «двухстенной чаши» [Щербакова С. А., 1969].

Почки плода человека и новорожденных детей снаружи еще имеют дольчатое строение. В почках взрослого человека такого деления на дольки нет. Дольчатое строение почки имеет место у низших позвоночных, птиц, некоторых млекопитающих животных. Предполагают, что дольчатое строение почки является признаком незавершенного ее развития [Кравчинский Б. Д., 1958].

Итак, в процессе эмбрионального развития млекопитающих, как и в процессе эволюции позвоночных, метанефрос формируется с постепенным усложнением его строения. Мы привели лишь краткие сведения о формировании метанефроса в эмбриогенезе, подробнее они излагаются в специальных обзорах [Наточин Ю., 1981; Potter E., Osathanondh W., 1972; Poláček E. et al., 1980; Dlouha H., Křeček J., 1981].

Формирование антигенной структуры метанефроса в процессе эмбриогенеза. Сведения об антигенных свойствах тканей почки на разных стадиях эмбриогенеза животных и человека немногочисленные. А. Lahti и L. Sahep (1966) с помощью реакции преципитации в агаре установили, что в метанефросе мышей на 16-е сутки развития имеется один антиген, характерный для дефинитивной почки. В метанефросе 17-суточных они обнаружили 2, а 18-суточных плодов — 3 микросомальных антигена. На 19-е сутки число антигенов увеличивалось до 8. Такое же количество антигенов было выявлено в почке взрослой мыши. Изучая формирование антигенной структуры нефрона, в частности канальцев, при инду-

цировании их спинным мозгом в культуре ткани, авторы обнаружили микросомальные антигены почки на более ранних стадиях развития — на 12—14-е сутки. А. И. Исхаков (1964) с помощью реакций анафилаксии и преципитации в агаре показал, что в тканях почки эмбрионов и плодов человека 6—9, 15—19 и 35—40 нед развития присутствуют 3 группы антигенов: сходные с сывороточными белками, органнне и стадийные. Начало формирования органных антигенов автор относит к 6—9-й неделе внутриутробного развития. В указанный срок был обнаружен один такой антиген. На последующей стадии — на 15—19-й неделе — в тканях почки определялись уже 2 антигена, а на 35—40-й неделе, как и в тканях взрослого человека, было выявлено 3 почечных антигена.

На всех изученных сроках развития эмбрионов и плодов человека были обнаружены стадиоспецифические антигены, причем антигены, имеющиеся в органах плодов, например 15—19 нед развития, качественно отличались от антигенов, выявленных у плодов как более ранних (6—9 нед), так и более поздних сроков (35—40 нед) развития. Е. Linder (1969), используя метод двойной диффузии в агаровом геле, установил, что в метанефросе эмбрионов и плодов человека длиной 2,5—120 мм (8—16 нед развития) и новорожденных присутствуют 2 стадиоспецифических антигена, отсутствующих во взрослой почке: межорганный, сходный с антигенами многих органов, и почечноспецифический. С помощью разных иммунохимических методов (РСК, двойной диффузии в геле, иммуноэлектрофореза, иммунофлюоресценции) было показано, что антигены почки в процессе развития появляются постепенно [Croisille J., Martin C., Gumpel-Pinot M., 1975]. Антигены, специфичные для взрослой почки, обнаруживаются в апикальных частях клеток проксимальных извитых канальцев с момента образования их просвета. Установлено, что некоторые антигены являются стадиоспецифическими, существуют только у зародыша. Предполагают, что между гистогенетической паттернией эпителиальных клеток и апикальной локализацией специфических антигенов существует определенная связь.

Мы изучали процесс становления антигенных свойств тканей почки зародышей человека 6—18 нед развития [Аверкина Р. Ф., Вязов О. Е., 1969; Аверкина Р. Ф., 1973] и мышцы линии СВА 14—19 сут развития [Аверкина Р. Ф., 1980]. Для этого использовали разные иммунологические

Таблица 3. Формирование антигенной структуры тканей почки человека в процессе эмбриогенеза

Экстракт из метанефроса	Антигены (полосы преципитации) ¹							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Взрослого человека	±	+	±	+	+	±	+	+
Плода								
6 нед	0	0	0	+	0	+	+	0
7 нед	0	0	0	+	0	+	+	0
8 нед	0	0	0	+	0	+	+	0
9 нед	0	+	0	+	0	+	+	0
10 нед	0	+	0	+	0	+	+	0
11 нед	0	+	0	+	±	+	+	0
12 нед	0	+	0	+	±	+	+	0
13 нед	0	+	0	+	±	+	+	0
14 нед	0	+	0	+	±	+	+	0
18 нед	0	+	0	+	+	+	+	+

¹ Отсчет полос производился от лунок с экстрактами.

методы исследования (двойная диффузия в гель, иммуноэлектрофорез, РСК, реакция анафилаксии с десенсибилизацией на морских свинках). С помощью реакции преципитации в агаре было установлено (табл. 3), что из 7—9 антигенов, обнаруживаемых в экстрактах почки взрослого человека (см. главу 1), в экстрактах из метанефросов эмбрионов 6—8 нед развития присутствует по 3 антигена, из которых один был сывороточным, а два других — межорганными, обладающими сходством с антигенами других органов (печени, сердца, легкого, селезенки). В экстрактах метанефросов эмбрионов человека 9—10 нед развития был дополнительно обнаружен еще один межорганный антиген (антиген 2). В экстрактах метанефросов эмбрионов начиная с 11-й недели выявлялся антиген, обладающий сходством с антигеном печени (антиген 5). В экстракте метанефроса 18-недельного плода дополнительно был найден один из специфических антигенов, представленных в почке взрослого человека (антиген 8).

Для уточнения этих данных были поставлены аналогичные опыты, в которых использовали абсорбированные противопочечные сыворотки. Как видно из данных табл. 4, в экстрактах метанефросов эмбрионов человека 6—18 нед развития присутствуют межорганные антигены, поскольку реакция была положительной с указанными

ми экстрактами и противопочечными сыворотками, абсорбированными сывороткой крови человека. Почечный антиген, сходный с антигеном печени, выявлялся в метанефросе начиная с 13-й недели развития. Почечноспецифический антиген обнаруживался в метанефросе абсорбированными сыворотками с 18-й недели развития. В почке взрослого человека имеются по крайней мере уже 2—3 почечноспецифических антигена (см. главу 1).

При одних и тех же способах приготовления экстрактов почки суммарная концентрация водорастворимых белков в них оказалась тем выше, чем больше был срок развития эмбрионов человека: у 8- и 9-недельных эмбрионов она составляла 3,5 мг/мл; у 10—12-недельных — 4,9—5,0 мг/мл; у новорожденных — 9,1 мг/мл. Концентрация белка в экстракте почки взрослого человека равнялась 10,7 мг/мл.

Содержание белка в экстрактах определяли микрометодом Кьельдаля. Для того чтобы составить представление об изменении концентрации определенных антигенов почки на разных стадиях эмбриогенеза, в опытах с использованием РСК применяли абсорбированные сыворотки, содержащие итителя к определенным антигенам. В качестве антигенов служили экстракты метанефросов 6; 8; 12 и 18-недельных плодов и взрослого человека с уравненной в них концентрацией белка до 3 мг/мл.

Полученные результаты приведены на рис. 17. Антигены, общие для многих органов, выявляются с помощью противопочечных сывороток, абсорбированных сывороткой крови человека, в экстрактах почки плодов всех сроков развития и взрослого человека. При этом у эмбрионов 6 и 8 нед развития они выявлялись при суммарной концентрации белка в них не менее 1,5 мг/мл, в экстрактах почки плодов 12 и 18 нед — при концентрации белка в них соответственно не менее 0,75 и 0,37 мг/мл. В экстракте почки взрослого человека указанные антигены обнаруживались при концентрации белка до 0,18 мг/мл и выше. Таким образом, в тканях почки концентрация межорганных антигенов, идентичных антигенам многих органов человека, в процессе эмбриогенеза возрастает.

Антиген, общий для почки и печени, выявлялся с помощью противопочечной сыворотки, абсорбированной нормальной сывороткой крови человека и смесью экстрактов сердца, легкого, селезенки, в экстракте метанефроса эмбрионов начиная с 12-й недели развития при минимальной концентрации белка 3 мг/мл и выше. У эмбрионов более поздних сроков развития (18 нед) и у

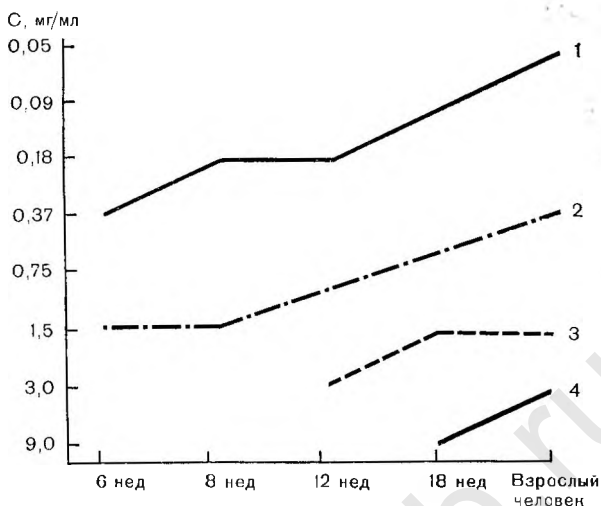


Рис. 17. Изменения относительной концентрации (С) антигенов тканей почки эмбрионов и взрослого человека (результаты РСК).

1 — сыворотка против почки человека; 2 — та же сыворотка, абсорбированная сывороткой крови человека; 3 — та же сыворотка, абсорбированная нормальной сывороткой крови человека и смесью экстрактов из сердца, легкого, селезенки человека; 4 — та же сыворотка, абсорбированная сывороткой и экстрактами из сердца, легкого, селезенки, печени человека.

взрослого человека указанный антиген выявлялся в экстрактах метанефросов, если суммарная концентрация белка в них была не менее 0,75 мг/мл. Эти данные свидетельствуют о том, что концентрация межорганного антигена, идентичного только для почки и печени, в процессе эмбриогенеза также возрастает, как и межорган-ных антигенов широкой специфичности.

Аналогичные данные были получены при изучении количественного содержания специфических почечных антигенов. Если в экстрактах почек взрослого человека они обнаруживались при суммарной концентрации белка до 3 мг/мл и выше, то в экстрактах почек эмбрионов человека 18 нед развития специфический почечный антиген выявлялся лишь при суммарной концентрации белка не менее 9 мг/мл.

Как видно из табл. 5, межорганные антигены, имеющие относительную электрофоретическую подвижность, соответствующую зонам альбумина, α -, β - и γ -глобулинов, обнаруживались в метанефросе на самых ранних стадиях развития эмбрионов человека (6—7 нед). Антиген с относительной электрофоретической подвижно-

Таблица 5. Средние величины относительной электрофоретической подвижности антигенов метанефроса эмбрионов человека и мыши линии СВА

Антиген	Зона подвижности	Эмбрионы человека					Эмбрионы мыши				
		6—7 нед	10 нед	12 нед	14 нед	18 нед	14 сут	15 сут	16 сут	17 сут	18 сут
1	Альбумин	1,04	1,05	1,04	1,09	1,05	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1
2	α_1 -Глобулин	0,87	0,87	0,88	0,86	0,85	0,81	0,81	0,80	0,80	0,80
3	α_2 -Глобулин	0,77	0,74	0,76	0,74	0,72	—	—	—	—	—
4	β -Глобулин	—	—	—	0,47	0,45	0,46	0,46	0,42	0,42	0,40
5	β_2 -Глобулин	0,34	0,31	0,31	0,31	0,30	—	—	0,32	0,36	0,34
6	γ -Глобулин	0,07	0,10	0,12	0,12	0,16	—	—	—	—	0,03
7	То же	-0,22	-0,20	-0,19	-0,19	-0,18	—	—	—	—	0,23

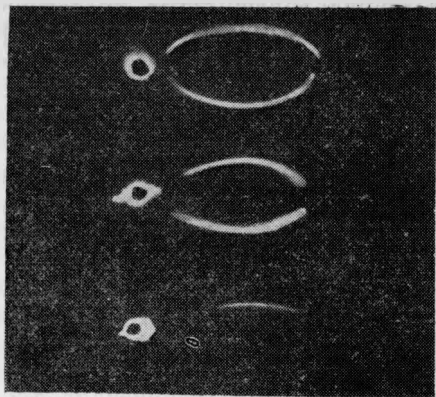
стью β_2 -глобулинов (0,47) был найден в метанефросе эмбрионов начиная с 14-й недели развития. Почечноспецифический антиген (антиген 8) с выраженной катодной подвижностью обнаружили в метанефросе эмбрионов начиная с 6—7-й недели развития. Таким образом, метод иммуноэлектрофореза оказался более чувствительным, чем реакция преципитации в агаре, поскольку он позволил выявить специфический почечный антиген в метанефросе на более ранних сроках эмбриогенеза. Почечноспецифические антигены с указанной подвижностью у эмбрионов ранних сроков и взрослого человека отличаются по своим специфическим свойствам. Об этом свидетельствуют результаты реакции анафилаксии с десенсибилизацией, поставленной в опытах на морских свинках [Аверкина Р. Ф., 1973]. Оказалось, что в метанефросе эмбрионов ранних сроков развития (6—10 нед) присутствуют стадиоспецифические антигены, отсутствующие или представленные в небольших количествах у взрослого человека. В процессе эмбриогенеза у плода человека начиная с 11—12-й недели развития содержание стадиоспецифических антигенов уменьшается и наряду с этим с 12-й недели начинают обнаруживаться антигены, специфичные для дефинитивной почки. Стадиоспецифические антигены выявлены в метанефросе эмбрионов человека также другими исследователями [Исхаков А. И., 1964; Linder E., 1969].

Для определения срока появления антигенов дефинитивной почки в эмбриогенезе мыши мы использовали метод иммуноэлектрофореза и преципитации в агаре. Предварительно в опытах на кроликах были получены сыворотки к антигенам почки взрослой мыши линии СВА. В качестве антигенов использовали экстракты метанефросов плодов мыши 14—19 сут развития.

В результате из 9 антигенов, выявленных в почке взрослой мыши (см. главу 1), в метанефросе плодов 14 сут развития были обнаружены межорганные антигены дефинитивной почки, имеющие относительную электрофоретическую подвижность, соответствующую зонам подвижности альбумина, α - и β -глобулинов. На указанном сроке развития антиген с подвижностью β -глобулинов присутствовал, очевидно, в небольшом количестве, поскольку он не обнаруживался одними противопочечными сыворотками, другие выявляли его, но при этом образовывалась слабовыраженная дуга преципитации. Начиная с 15—16 сут развития указанный антиген выявлялся четко в метанефросе плода мыши (рис. 18). С 16—

Рис. 18. Обнаружение антигенов в метанефросе плодов мыши разных сроков развития методом иммуноэлектрофореза.

В траншеях — противопочечная сыворотка мыши. В лунках (сверху вниз) — экстракты метанефроса плодов мыши соответственно 18, 16 и 14 сут развития. Четкое выявление антигена с относительной электрофоретической подвижностью β_2 -глобулина в метанефросе плодов 18 и 16 сут развития. Слабо выраженная дуга преципитации образовалась в указанной зоне с экстрактом метанефроса плода 14 сут развития.



17 сут развития дополнительно обнаруживался другой межорганный антиген с подвижностью β_2 -глобулинов, а с 18 сут — еще один антиген, идентичный для почки и печени с нулевой подвижностью (0,03), а также антиген, специфический только для почки мыши (см. табл. 5).

Результаты реакции преципитации в агаре с неабсорбированными сыворотками показали, что в экстракте почки взрослой мыши присутствует 4 антигена. Указанные сыворотки не реагировали с экстрактом метанефроса 14-суточных плодов, с экстрактом метанефросов 16—17-суточных плодов они образовывали одну полосу преципитации, а 18—19-суточных плодов — 2—3 полосы преципитации. Противопочечная сыворотка, абсорбированная сывороткой крови мыши и смесью экстрактов из гетерологичных органов (печени, легкого, сердца, селезенки), реагировала с экстрактом почки взрослой мыши и плодов 18—19 сут развития. Слабовыраженная дуга преципитации образовалась также с экстрактом почки 16—17-суточных плодов.

Итак, результаты реакции преципитации в агаре подтверждают данные, полученные методом иммуноэлектрофореза, и показывают, что почечноспецифический антиген выявляется преимущественно у 18—19-суточных плодов мыши. Однако с помощью реакции преципитации в агаре выявлено меньшее количество антигенов, чем методом иммуноэлектрофореза.

При сопоставлении результатов иммунологического изучения развития почек человека и мыши с данными по

изучению морфогенеза метанефроса было отмечено следующее. На ранних стадиях морфологической дифференцировки метанефроса у эмбрионов человека 6—8 нед и мыши 14 сут развития обнаруживаются межорганные антигены, идентичные антигенам многих органов, в частности печени, легкого, селезенки и сердца. Относительная электрофоретическая подвижность этих антигенов соответствует подвижности альбумина, α -, β - и γ -глобулинов. На указанном сроке развития в метанефросе имеется слабодифференцированная нефрогенная ткань с небольшим количеством формирующихся почечных структур: клубочков и канальцев. E. Linder (1969) использовал меченную флюоресцеином противопочечную сыворотку, абсорбированную сывороткой крови. Автор наблюдал флюоресценцию вокруг почечных пузырьков и зачатка метанефроса 5-недельного эмбриона человека. Сходную флюоресценцию отметил T. S. Okada (1965) вокруг скопления клеток в нефрогенной мезенхиме мезонефроса у 3-суточных куриных эмбрионов, а также в примитивном сосудистом клубочке эмбрионов крыс. При этом использовались меченые антисыворотки против изолированных клубочков и селезеночного ретикулума. Некоторые исследователи [Kurtz S. M., 1958; Jokelainen P., 1963] полагают, что вокруг почечного пузырька флюоресцирует базальная мембрана. Абсорбция меченых противопочечных сывороток селезенкой прекращала флюоресценцию базальной мембраны [Linder E., 1969]. К аналогичным результатам приводила абсорбция противопочечной сыворотки плацентой и печенью. Это свидетельствует о том, что флюоресценция в данном случае обусловлена главным образом антигенами мезенхимного происхождения. Срок образования примитивного сосудистого клубочка (6 нед развития) совпадает со временем обнаружения антигенов эндотелия и эпителия клубочков. При этом установлено, что антиген эндотелия сходен с антигеном базальной мембраны.

Согласно полученным данным, по мере развития эмбрионов повышается концентрация межорганных антигенов в метанефросе, что, по-видимому, связано с увеличением количества и размеров почечных телец эмбрионов на протяжении всего их внутриутробного развития.

Почечный антиген узкой специфичности, идентичный антигену печени, обнаружен в метанефросе эмбрионов человека с 11—12-й недели. Более четко он выявлялся с 13-й недели развития, тогда как межорганные антиге-

ны, характерные для большого числа органов, обнаружены на более ранних стадиях эмбриогенеза — в метанефросе 6—7-недельных эмбрионов. Установлено, что антигены узкой специфичности присутствуют преимущественно в микросомальных фракциях почки и локализуются, в частности, в цитоплазме проксимальных извитых канальцев почки и паренхиматозных клеток печени [Okada T. S., Sato A. G., 1963]. Полагают, что в почке, кроме антигенов, идентичных для печени, присутствуют другие антигены узкой специфичности, идентичные для легкого, семенника, яичка и слизистой оболочки тонкого кишечника, которые локализуются также в цитоплазме канальцев (в частности, петли Генле) [Nairn R. C., Ghose T., Maxwell A., 1967; Edgington T. A., et al., 1967]. Об этом же свидетельствуют полученные нами результаты (см. главу 1). Срок обнаружения в метанефросе эмбрионов человека и мыши антигенов узкой специфичности [Аверкина Р. Ф., 1973, 1979; Linder E., 1969] соответствует периоду дальнейшей дифференцировки почечных канальцев и совпадает с началом формирования петли Генле (см. табл. 2).

Помимо указанных, в извитых канальцах имеются антигены, специфичные только для почки (см. главу 1). Такие антигены, характерные для дефинитивной почки, обнаружены у плодов человека с 12—15-й недели развития, у мыши — с 18-х суток. На основании приведенных в настоящем разделе данных можно предполагать, что почечноспецифические антигены в ходе эмбриогенеза претерпевают существенные изменения. Специфические антигены ранних стадий развития являются, по-видимому, стадийными, которые на последующих этапах развития заменяются другими специфическими антигенами, в частности характерными для дефинитивной почки. Так, стадиоспецифические антигены метанефроса эмбрионов человека 6—10 нед развития лучше выражены, чем у плодов человека более поздних сроков развития [Аверкина Р. Ф., 1973]. С 11—12-й недели развития реакция на стадиоспецифические антигены почки снижается и наряду с этим с 12-й недели начинает обнаруживаться антиген, специфичный для взрослой почки. Последний более четко выявляется у эмбрионов с 13—15-й недели развития, т. е. тогда, когда формируются все отделы нефрона (см. табл. 2).

Отмечено, что морфологическая дифференцировка почки и формирование ее антигенных свойств в процессе

эмбриогенеза происходят параллельно. Образованию дефинитивных органоспецифических антигенов предшествует появление сначала межорганых и стадияспецифических антигенов почки. Мы полагаем, что в дальнейших исследованиях с помощью метода блокады разных антигенов почки на определенных стадиях эмбриогенеза соответствующими антителами удастся выяснить их роль для последующих этапов дифференцировки почки.

Морфогенез метанефроса плодов и новорожденных, развивающихся в условиях повреждения почек у матерей

В последние десятилетия участились заболевания почек у женщин, в частности у беременных. Беременность провоцирует обострение некоторых заболеваний почек. Гломерулонефритом болеют 0,1—0,2 % беременных женщин [Слепых А. С., Кофман Б. Л., Баскаков В. П., 1977; Шехтман М. М., 1980]. Болезни почек неблагоприятно влияют на течение беременности и состояние плода. Это выражается в частом присоединении позднего токсикоза, самопроизвольном прерывании беременности, развитии гипотрофии плода и перинатальной смертности. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о влиянии патологии почек матери на формирование одноименного органа у плода. Так, В. Н. Швалев (1965) обнаружил, что при токсикозах II половины беременности, когда у беременных в почках находили изменения, у новорожденных или погибших плодов также имелись изменения в почках (увеличение размеров, неправильное развитие долек). Клинические наблюдения за детьми, родившимися от матерей, страдающих заболеваниями почек с нефротическим синдромом, показали, что признаки нефротического синдрома у потомства обнаруживаются уже при рождении [Konvalainen K. et al., 1962; Norio R., Hjelt L., Hallman N., 1964]. Одним из проявлений, позволяющим заподозрить это заболевание у новорожденных, является большая масса плаценты, иногда превышающая массу плода. В моче больных новорожденных в больших количествах выявляли белок и эритроциты. Морфологические изменения были найдены как в почечных клубочках (утолщение базальных мембран, пролиферация клеток), так и в канальцах. В последних регистрировали жировое перерождение эпителия. Проблема влияния нефрита у беременной женщины на плод полностью не решена.

При изучении органогенеза вторичной почки довольно часто отмечаются различные отклонения от нормального процесса формирования нефронов как у зародышей животных, так и у человека. По данным А. А. Волощенко, Н. К. Назаренко и С. В. Талалаева (1977), отклонения в строении формирующихся нефронов в 99,5 % случаев не являются генетически обусловленными и возникают в результате воздействия на почку плода факторов, проходящих через плацентарный барьер. Авторы выявили связь между частотой и глубиной отклонений нефрогенеза в почках плодов и состоянием материнского организма. В основе отклонений, по мнению авторов, лежит нарушение взаимоотношений между формирующимися кровеносными сосудами и дифференцирующимся эпителием нефрона. Эти нарушения заключаются, с одной стороны, в повреждении эпителиальных клеток, с другой — в повышении проницаемости клубочкового фильтра. Установлено, что к повреждению особенно чувствительны сосудистые клубочки нефронов, находящиеся на стадии, предшествующей образованию петли Генле, когда наблюдается интенсивное формирование (4-я стадия, см. табл. 2).

К сожалению, до сих пор недостаточно ясны причины тех или иных отклонений формирования нефронов. Их раскрытию, по-видимому, может способствовать изучение на биологических моделях вопроса о существовании специфических связей между одноименными органами матери и плода. Так, Н. D. Rollason (1961) при нефрэктомии у инбредных крыс на 18¹/₂-е сутки беременности отметил уменьшение относительной массы почек у плодов на следующие сутки и незначительное повышение массы почек у них на 2-е и 3-и сутки после операции. При гистологическом анализе было выявлено повышение митотической активности клеток почек у потомства уже в 1-е сутки после нефрэктомии у самок, в дальнейшем этот показатель не изменялся. Было отмечено также ускорение процесса дифференцировки клеток в проксимальных извитых канальцах нефрона. В. Н. Швалев (1965) при односторонней нефрэктомии у крольчих на 15-е сутки беременности обнаружил у новорожденных крольчат гипертрофию почек и усиленное развитие нервного аппарата почек. У оперированных самок также были выявлены увеличение оставшейся почки и гипертрофия нервного аппарата. Л. К. Романова и И. А. Жихарева (1972) показали, что удаление у беременных

беспородных крыс одной почки, легкого или $\frac{2}{3}$ печени стимулирует пролиферацию клеток в одноименных органах плодов. После односторонней нефрэктомии матери через 48 ч после операции наблюдали усиление пролиферативных процессов в одноименном органе плодов. Через 7 сут после удаления почки у матери уже не отмечалась активация митотического деления клеток почек плодов. Масса почек таких плодов была даже несколько меньше, чем в контроле. N. Skerb и соавт. (1971) показали, что после односторонней нефрэктомии или частичной гепатэктомии крыс на 11—17-е и 13—21-е сутки беременности у их плодов задерживался рост соответствующих органов. Указанные операции не влияли на рост и массу других органов плодов. Авторы сделали вывод о высокой степени специфичности влияния операции на плод.

Некоторые авторы [Paschkins K. E., Cantarow A., 1958; Rollason H. D., 1961; Goss R. J., 1965] не выявили связи между почками самок крыс и их плодов, подвергая беременных крыс односторонней нефрэктомии или удаляя у них часть почки. Эти исследователи не наблюдали увеличения массы почек у потомства оперированных самок. Согласно их мнению, удаление почек у самки не приводит к повышению функциональной нагрузки на почки зародышей, поскольку у последних основную экскреторную функцию выполняет плацента, и в связи с этим увеличения массы почек у них не происходит. Согласно данным Л. К. Романовой и И. А. Жихаревой (1972), к концу беременности крыс у их плодов митотический коэффициент в эпителии формирующихся канальцев почек очень высок (в среднем он составляет 8—10 %). В связи с этим авторы предполагали, что возможности большинства интенсивно растущих клеток и уже функционирующих почек плодов отвечать на дополнительный стимул к пролиферации ограничены. Этим они объясняют, в частности, отрицательные данные, полученные авторами, цитированными выше.

Как можно видеть из анализа данных литературы, большинство исследователей при удалении почки у самки в период беременности наблюдали ответную реакцию со стороны почек их плодов. Однако разные авторы приводят неодинаковые результаты; одни отмечают повышение митотической активности и увеличение массы почек плодов и новорожденных, другие, наоборот, — задержку роста. Разноречивость полученных данных зависит, оче-

видно, от срока беременности, когда проводилась операция, а также от интервала, прошедшего после оперативного вмешательства до анализа состояния почек у потомства. Следует отметить, что в подобных исследованиях анализировали состояние почек у плодов какого-либо одного срока развития и не касались состояния почек у них в динамике на разных стадиях эмбриогенеза.

Некоторые исследователи приблизили условия экспериментов на животных в клинике встречающихся повреждений (заболеваний) почек у женщин в период беременности. Так, Т. Е. Павлова (1977) на экспериментальной модели изучала состояние некоторых органов (в частности, почек) у плодов при ингаляционном воздействии на крыс до их беременности и на 9-й день беременности хлоридом водорода, широко применяемым в народном хозяйстве. У 21-суточных плодов, полученных от самок, подвергавшихся такому воздействию, были отмечены изменения почек, легких и в меньшей степени печени. В почках изменения проявлялись в виде увеличения их относительной массы, уменьшения ширины нефрогенной зоны, дистрофических нарушений клеток канальцев, снижения числа сформированных клубочков. У некоторых плодов обнаружили гидронефроз. При гистологическом исследовании легких автор отметила отставание в развитии органа. У взрослых крыс наблюдали также преимущественное поражение органов дыхания и почек. Автор предположила, что отклонения в состоянии указанных органов потомства взаимосвязаны с теми нарушениями соответствующих органов матери, которые были вызваны воздействием хлорида водорода. С результатами, полученными Т. Е. Павловой, согласуются данные других авторов [Романова Л. К., Жихарева И. А., 1972] в том плане, что врожденная патология легких нередко сочетается с изменениями почек и наоборот. Очевидно в какой-то мере это обусловлено присутствием в указанных органах сходных антигенов [Аверкина Р. Ф., 1973, 1979; Krakower C. A., Greenspon S. A., 1951].

А. М. Вихерт и К. Н. Быковская (1970) выявили изменения состояния почек у потомства, если у их матерей имел место мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, вызванный до беременности путем введения смеси β -гемолитического стрептококка с эмульсией коркового слоя почки. У крысят, рожденных такими самками, находили увеличение клубочков, утолщение базальных мембран. В цитоплазме клеток проксимальных из-

витых канальцев обнаруживали гиалиновые капли, вакуолизацию, отмечали состояние дистрофии эпителия канальцев. Крысята рождались слабыми, с признаками отеков. Наблюдали большой процент мертворожденных. Однако R. W. Steblay (1963) не выявил влияния острого аутоиммунного гломерулонефрита, вызванного у овец путем введения им взвеси базальных мембран клубочков в комплексе с адьювантом Фрейнда, на обычное течение беременности и формирование почек у их плодов. Отсутствие такого влияния могло быть связано с особенностями строения плаценты у овец (синдесмохориальный тип). В частности, такая плацента непроницаема для иммуноглобулинов. Новорожденные ягнята получают γ -глобулин с молозивом от матери в пределах 36 ч после родов [Hemmings W. A., Brembell F. W., 1961].

Таким образом, вопрос о состоянии метанефроса плодов и новорожденных, развивающихся у матерей с поврежденными почками, не получил в литературе однозначного толкования. Некоторые авторы не выявили связи между почками матери и плодов [Steblay R. W., 1963; Goss R. J., 1963]. Другие исследователи считают, что повреждение почек в период беременности вызывает аномалии развития разных органов (в частности, почек) у плодов [Михайлов В. М., 1967; Brent R. L., Jensen M., 1978]. Третья группа авторов [Вихерт А. М., Быковская К. Н., 1970; Skreb N. et al., 1971] отмечает, что почечная патология у матерей влияет преимущественно на состояние соответствующего органа у их потомства. Противоречивость данных литературы о существовании связи между почками матери и ее плода в период беременности связана, очевидно, с разными подходами к изучению этого вопроса. Одни исследователи повреждали почки самок в период беременности [Михайлов В. М., 1967; Brent R. L., Jensen M., 1978], другие [Вихерт А. М., Быковская К. Н., 1970] — до нее. В первом случае отклонения в развитии плода могли быть обусловлены как изменениями, возникающими в материнском организме, так и непосредственным влиянием на плаценту и плод гетерологичных воздействий (например, вводимых самкам противопочечных сывороток). Повреждение почек у животных до зачатия позволяет исключить влияние на зародыш гетерологичных факторов. В таких случаях состояние потомства может зависеть лишь от состояния материнского организма, возникающих в нем изменений.

В исследованиях, посвященных изучению состояния

метанефроса плодов, развивающихся в условиях повреждения почек у матерей, как правило, анализировали почки какого-либо определенного срока развития. Имеются лишь единичные работы [Волощенко А. А., Назаренко Н. К., Талалаев С. В., 1977], в которых освещаются особенности развития метанефроса с момента его закладки и далее последовательно на разных стадиях эмбриогенеза. Согласно подобным экспериментам, в зависимости от степени выраженности повреждений материнского организма картина аномалий почек у плодов варьирует. Так, у зародышей наблюдались расширение полости почечного пузырька, S-образного канальца и просвета капсулы клубочка, локальные расширения почечного канальца, наличие в просвете нефрона слущенных распадающихся клеток. Гистохимически в составе содержимого идентифицировали белки, гликоген, глико- и липопротеиды. Отмечено, что наибольшая частота отклонений в развитии нефрона приходится на 4-ю стадию, т. е. на период интенсивного формирования сосудистого клубочка, предшествующий образованию петли нефрона. Некоторое увеличение отклонений на 6-й стадии (см. табл. 2), по мнению некоторых авторов, обусловлено интенсивным функционированием части нефронов. Число измененных нефронов у плодов человека, по данным указанных выше работ, достигает максимума на 12—16-й неделе эмбриогенеза, что совпадает с рядом качественных преобразований у зародыша: завершением формирования плаценты [Аршавский И. А., 1977], появлением в метанефросе специфических антигенов [Аверкина Р. Ф., 1973], вращением в почку симпатических нервных волокон [Швалев В. Н., 1965], началом функционирования нефронов первых генераций.

Итак, результаты по изучению существования связи между почками матери и плода немногочисленны и противоречивы. Имеются единичные работы, в которых анализируется состояние метанефроса зародышей последовательно на разных стадиях, при развитии их у матерей с больными почками. Это послужило поводом для проведения исследования на мышах линии СВА [Аверкина Р. Ф., Вязов О. Е., Выставкина Н. И., 1975; Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1976].

У мышей вызвали нефрозонефрит путем введения кроличьей относительно специфической противопочечной сыворотки. Выбор модели нефрозонефрита обусловлен тем, что в настоящее время отмечается как у взрослых,

так и у детей увеличение числа заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играют иммунные механизмы [Траянова Т. Г., 1977; Наумова В. И., 1977; Адо А. Д., 1978]. Нефрозонефрит довольно часто наблюдают у беременных женщин. Кроме этого, это заболевание еще со времен И. И. Мечникова (1901) и М. Masugi (1933) удается надежно воспроизвести в эксперименте на животных.

В отличие от многих авторов, при получении модели указанного заболевания обращавших внимание на сенсибилизирующие свойства антигенов базальной мембраны клубочков, мы акцентировали свое внимание на антигенах эпителиальных клеток. В связи с этим для повреждения почек мышей была использована противопочечная сыворотка, всегда содержащая антитела к специфическому почечному антигену, локализованному в эпителиальных структурах нефрона (см. главу 1).

При внутривенном или внутрибрюшинном введении такой сыворотки (титр антител 1 : 4000) в дозе по 0,5 мл у мышей развивался нефрозонефрит, при котором имели место выраженные повреждения эпителиальных структур нефрона (см. главу 2). Контролем служили животные, не имеющие повреждения почек; им вводили аналогичным путем в той же дозе нормальную сыворотку крови кролика и изотонический раствор NaCl. Через месяц при регистрации у подобных самок повреждения почек их отбирали для спаривания с самцами. В опыт было взято 66 самок. Контрольных самок (55 животных) также спаривали с самцами. Разрыв во времени между обработкой самок и спариванием позволял исключить влияние на плод гетерологичных кроличьих противопочечных антител, возможное при введении указанной сыворотки в период беременности [Михайлов В. М., 1967; Brent R. L., Averich F., Drapiewski V. A., 1961]. В проведенных нами опытах состояние плодов, развивавшихся в условиях наличия у самок нефрозонефрита, могло зависеть только от состояния самок, в частности их почек в период беременности.

Всего было изучено 133 плода разных сроков развития (14—15, 16—17 и 18—19 сут) и новорожденных, полученных от самок с нефрозонефритом (опыт), 108 плодов тех же сроков развития и новорожденных, полученных от здоровых самок (контроль). При оценке общего состояния плодов и новорожденных определяли их массу, абсолютную и относительную массу их органов, а также учитывали смертность плодов и новорожденных.

Была установлена высокая смертность плодов, развивающихся в условиях повреждения почек самок [Аверкина Р. Ф., Вязов О. Е., Выставкина Н. И., 1976]. При этом среди плодов ранних сроков развития (14—15 сут) она составляла 12 %, на последующих сроках показатель возрастал: до 43 % у 16—17- и до 33 % у 18—19-суточных плодов. У новорожденных мышат смертность

была наивысшей и составляла 57 %. На ранних сроках беременности на месте неразвившихся плодов в рогах матки находили слизистые узелки с остатками разрушенного эмбриона. Эти остатки еще имели связь с плацентой. На более поздних сроках беременности рано погибшие зародыши выглядели как плотные узелки, соединенные с плацентой. Плоды, погибшие позднее, были подвержены различной степени мацерации. При рождении многие подопытные мышата оказались нежизнеспособными и погибали в течение первых суток. При внешнем осмотре потомства подобных групп каких-либо особенностей (по сравнению с мышатами контрольных групп) отмечено не было. Средняя масса плодов, развивавшихся у самок с поврежденными почками, не отличалась от таковой плодов соответствующей контрольной группы ($P > 0,05$). Средняя масса ($1189 \pm 0,08$ мг) подопытных новорожденных мышат была достоверно ($P = 0,0001$) ниже массы ($1237 \pm 0,05$ мг) контрольных мышат. При определении массы (абсолютной и относительной) органов плодов поздних сроков развития (18—19 сут) и новорожденных мышат оказалось, что почки новорожденных мышат от самок с нефрозонофритом имеют меньшую ($P < 0,01$) массу (0,51 %), чем почки новорожденных соответствующей контрольной группы (0,64 %). Различие относительной массы почек плодов в опыте (0,54 %) и контроле (0,57 %) не было статистически достоверным ($P = 0,089$). Другие органы подопытного и контрольного потомства по массе не имели достоверных различий, за исключением относительной массы легких 18—19-суточных плодов. Она оказалась достоверно больше ($P = 0,016$) у подопытных плодов, чем у контрольных. Это могло быть связано с тем, что легкие обладают наиболее выраженным по сравнению с другими гетерологичными органами антигенным сходством с почкой [Аверкина Р. Ф., 1973, 1979].

Большинство авторов при повреждении почек у самок в период беременности также наблюдали ответную реакцию в виде изменения массы почек у их потомства. Однако разные авторы приводят неодинаковые результаты: одни [Швалев В. Н., 1965; Павлова Т. Е., 1977] отмечают увеличение массы почек у плодов и новорожденных; другие [Skreb N. et al., 1971], наоборот, — задержку их роста. При повреждении какого-либо другого органа (печени, легкого) самок большинство исследователей наблюдали увеличение массы одноименного орга-

на у потомства таких самок. Однако также регистрировалось и противоположное состояние, когда масса одноименного органа у потомства от подопытных самок была меньше, чем в контроле (особи, рожденные здоровыми самками) [Лобынцев К. С., Савченков Ю. И., Терещенко В. П., 1971]. Увеличение или уменьшение массы почек или какого-либо другого органа у потомства зависит, очевидно, от момента повреждения соответствующего органа у самок в период беременности, от интервала, прошедшего после воздействия до момента анализа состояния почек у потомства. Так, как уже упоминалось выше, некоторые авторы [Rollason H. D., 1961] наблюдали снижение относительной массы почек плодов на следующие сутки после нефрэктомии у самок, произведенной на 18^{1/2}-е сутки беременности. Однако на 2-е и 3-и сутки было отмечено уже незначительное повышение массы почек. Л. К. Романова и И. А. Жихарева (1972) наблюдали у плодов через 2 сут после нефрэктомии самок усиление пролиферативных процессов и увеличение массы почек, а через 7 сут масса почек была уже несколько меньше, чем в контроле. Эффект в виде изменения массы почек может зависеть, по-видимому, от каче-

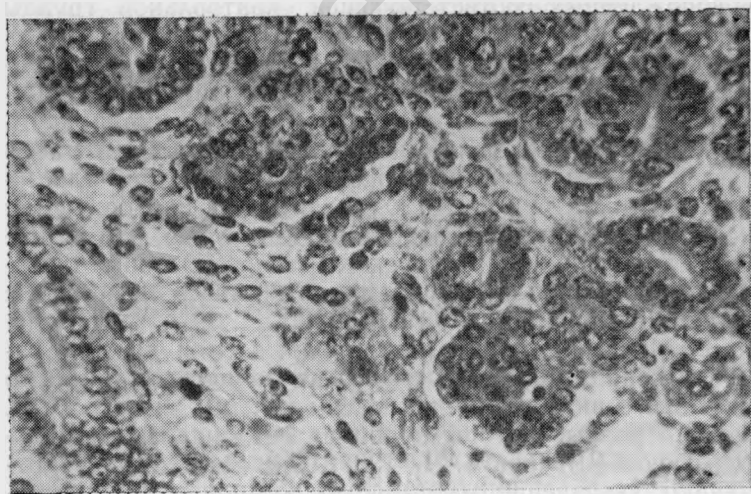


Рис. 19. Срез метанефроса 14-суточного плода мыши, развивавшегося у самки с нефрозонофритом.

Ув. 500. Окраска гематоксилин-эозином. Видны уплощенные клетки париетального листка капсулы в некоторых гломерулах; большое количество митотически делящихся клеток.

ственных особенностей факторов, непосредственно влияющих на состояние почек у потомства, а также от силы (дозы) воздействующих механизмов. Поскольку в проведенных нами опытах у подопытных новорожденных мышат задерживался рост только почек, мы склонны считать, что в данном случае имеет место специфическое, подавляющее рост почек плодов (новорожденных) влияние факторов материнского организма.

Гистологическое изучение почек плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях повреждения одноименного органа самок, показало следующее. Срок закладки метанефроса в эмбриогенезе у подопытных мышат соответствовал таковому в контроле. В метанефросе 14-суточных плодов от подопытных и контрольных самок преобладала нефрогенная строма, в которой имелись скопления клеток — зоны новообразования почечных структур, особенно в периферическом слое. Ближе к зачатку мочеточника располагались почечные тельца с хорошо различимыми париетальным и висцеральным листками и выраженной полостью капсулы. Имелись в большом количестве митотически делящиеся клетки (рис. 19). Ядра клеток канальцев у подопытных плодов указанного срока развития были крупнее (4,5 нм), чем у контрольных (4,0 нм). Изменения почек у подопытных плодов отчетливо проявлялись на 15—16-е сутки развития (рис. 20). У них наблюдали деструктивные изменения клеток извитых канальцев. Цитоплазма была набухшей, зернистой, границы клеток оказались стертыми, наблюдались кариолизис и перинуклеарные отеки. Щеточные каемки извитых канальцев имели нечеткие контуры, во многих канальцах они были повреждены. В расширенных просветах канальцев содержались зернистые массы. В почечных тельцах полость капсулы клубочков была расширена, наблюдали утолщение базальных мембран клубочков, оголение париетального листка капсулы, зернистый детрит в просвете.

На 17-е сутки развития деструктивные изменения были более выраженными. В некоторых клетках канальцев имелись гранулы, окрашивающиеся ШИК-положительно. Кариолизис и перинуклеарные отеки наблюдались уже во многих клетках. В почечных тельцах отмечались изменения, аналогичные таковым на предыдущей стадии развития. На 18—19-е сутки в метанефросе плодов, развивавшихся у самок с поврежденными почками, выявлялись деструктивные изменения структур нефрона, еще более выраженные, чем у 17-суточных плодов (рис. 21).

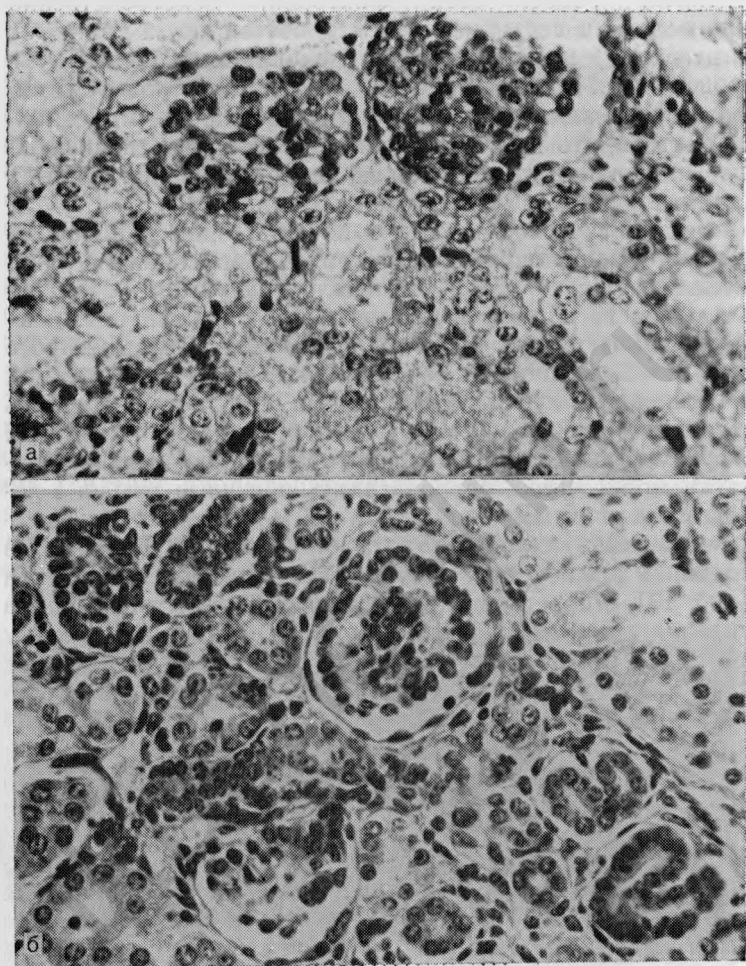


Рис. 20. Срезы метанефроса 16-суточных плодов мыши, развивавшихся у самок.

а — с нефрозонофритом, б — у здоровой самки (контроль).

Ув. 500. Окраска гематоксилин-эозином. а — почечные тельца с расширенной полостью капсулы, зернистая дистрофия клеток канальцев; б — отсутствие изменений.

В извитых канальцах оказались поврежденными почти все клетки. Их размер значительно увеличился, клетки имели набухшую зернистую цитоплазму, апикальные части их были разрушены. Во многих клетках обнару-

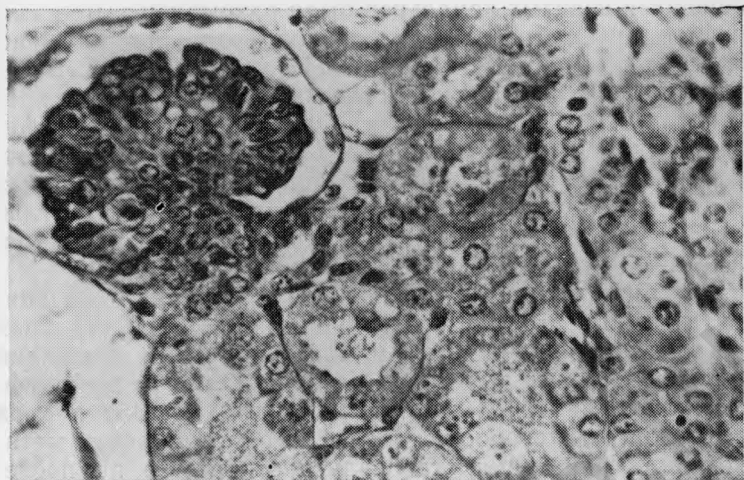


Рис. 21. Срез метанефроса 19-суточного плода мыши, развивавшегося у самки с нефрозонофритом.

Ув. 500. Окраска реактивом Шиффа по Хочкису. Видны оголенные и утолщенные мембраны почечного тельца, расширенная полость капсулы, зернистый детрит в ней; вакуольно-зернистая дистрофия клеток извитых канальцев.

живались гранулы, окрашивающиеся ШИК-положительно; наблюдался лизис ядер, вокруг сохранившихся ядер были выражены перинуклеарные отеки. Щеточные каемки сохранились в отдельных канальцах и имели вид узкого ободка, в других канальцах они полностью разрушались, просветы канальцев были расширены и содержали зернистый детрит. Базальные мембраны структур нефрона утолщались, окрашивались ШИК-положительно, кровеносные сосуды стромы расширились. В почечных тельцах наблюдались те же изменения, что и на предыдущем сроке развития, но более выраженные. У новорожденных мышат от самок с нефрозонофритом изменения в почках были наибольшими по сравнению с таковыми у плодов указанных сроков развития (рис. 22). Многие извитые канальцы полностью разрушились. В сохранившихся канальцах клетки были сильно повреждены, увеличены, а ядра уменьшены в размерах. Они окрашивались интенсивнее, чем ядра контрольных новорожденных мышат. Просветы канальцев как коркового, так и мозгового слоев значительно расширились. В них содержались зернистые массы. Щеточные каемки сохра-

нившихся извитых канальцев были разрыхлены, местами повреждены. Отмечалось утолщение базальных мембран канальцев, окрашивающихся ШИК-положительно. В почечных тельцах в большей степени (по сравнению с предыдущими сроками развития) были выражены пролиферация клеток и утолщение базальных мембран клубочков. Отмечались полиморфизм ядер, оголение некоторых капиллярных петель и париетального листка капсулы. Строма (особенно мозгового слоя) набухала, кровеносные сосуды стромы расширились.

Таким образом, сравнительный гистологический анализ показал, что у плодов, развивавшихся в условиях повреждения почек самок-мышей линии СВА, изменения метанефроса обнаружались с периода его ранней дифференцировки (с 14-х суток развития). В этот период отмечалось некоторое ускорение дифференцировки метанефроса. Изменения становились отчетливее на последующих сроках эмбриогенеза и заключались в деструкции главным образом эпителиальных клеток нефрона.

При морфометрическом изучении почечных структур оказалось, что в процессе эмбриогенеза увеличиваются размеры (диаметр) почечных телец и извитых канальцев метанефроса как в контроле, так и в опыте. Однако размеры указанных структур нефрона у подопытных плодов на всех сроках развития были больше, чем в контроле. Так, средний диаметр почечных телец метанефроса 14—15-суточных плодов, развивавшихся в условиях повреждения почек самки, равнялся 45,7 нм (41,5 нм в контроле). У подопытных новорожденных почечные тельца были крупнее, их диаметр составлял 57,9 нм (47,6 нм в контроле). Средний диаметр извитых канальцев метанефроса 14—15-суточных плодов достигал 17,4 нм (14,4 нм в контроле). На последующих сроках эмбрионального развития диаметр канальцев увеличивался как в подопытной, так и в контрольной группе. При этом диаметр в опыте всегда был больше, чем в контроле. У новорожденных мышат эта разница оказалась особенно велика. У подопытных новорожденных мышат диаметр канальцев достигал в среднем 30,8 нм (23,8 нм в контроле). У плодов подопытной и контрольной группы наряду с увеличением среднего диаметра извитых канальцев отмечали повышение размеров их клеток (высота и ширина) в процессе эмбриогенеза (рис. 23). При этом в подопытной группе на всех сроках развития раз-

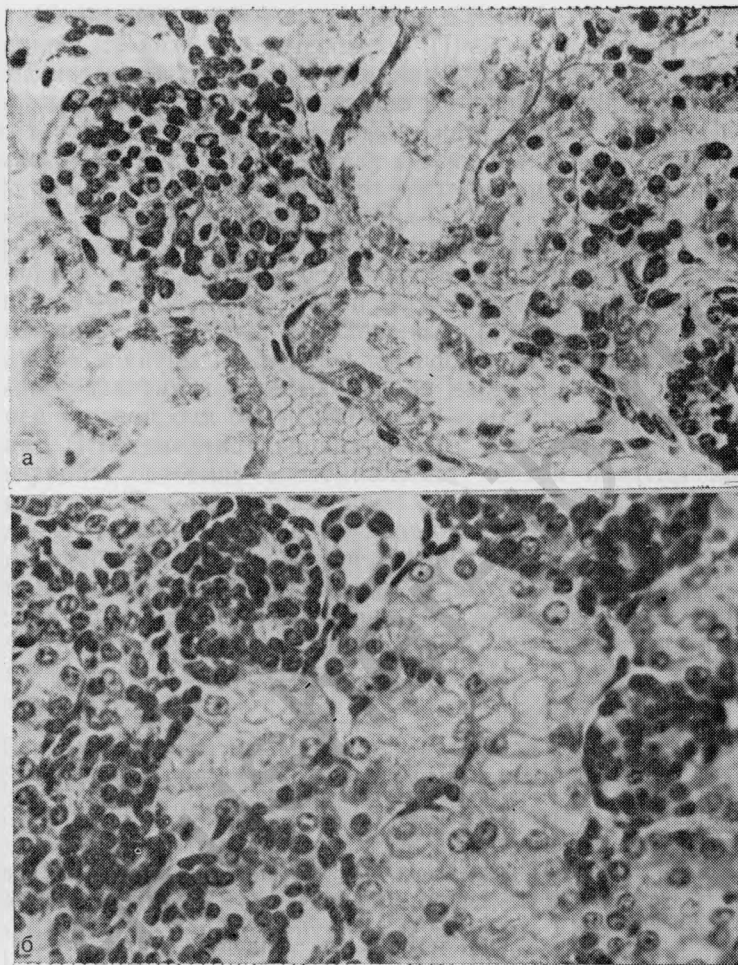


Рис. 22. Срезы метанефроса новорожденных мышат, родившихся от самки с нефроzoneфритом (а) и здоровой (б) самки (контроль).

Ув. 500. Окраска реактивом Шиффа по Хочкису. А — некроз извитых канальцев; Б — отсутствие изменений.

меры клеток были значительно больше, чем в контроле. Так, у 14-суточных подопытных плодов высота клеток канальцев составляла 7,8 нм и ширина 7,1 нм (в контроле соответственно 6,6 и 6,1 нм). Размеры ядер этих клеток тоже изменились. Если средний диаметр ядер в конт-

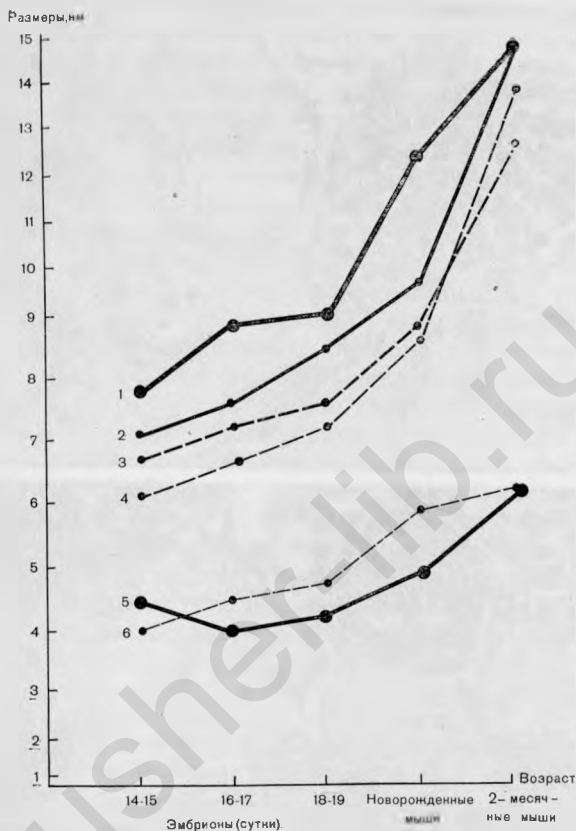


Рис. 23. Изменение размеров клеток извитых канальцев и их ядер в мстанефросе мышей разных сроков развития от самок с нефрозо-нефритом.

1, 2, 5 — опыт; 3, 4, 6 — контроль; 1, 3 — высота; 2, 4 — ширина; 5, 6 — диаметр ядер.

рольной группе в ходе эмбриогенеза постепенно увеличивался, то в подопытной группе наблюдалась иная картина. У 14-суточных плодов диаметр ядер (4,5 нм) был больше, чем в контроле (4,0 нм). У 16—17-суточных плодов было отмечено уменьшение диаметра ядер до 3,9 нм (4,4 нм в контроле). В дальнейшем диаметр ядер клеток канальцев у плодов увеличивался до 4,2 нм и у новорожденных мышат составлял 4,9 нм. Однако начиная с 16-х суток развития у подопытных плодов и новорожденных мышат диаметр ядер всегда оставался меньше, чем в контроле.

Итак, нефрозонефрит у самок в период беременности влияет на развитие зародышей. Прежде всего выявлено токсическое влияние заболевания, поскольку отмечалась повышенная смертность плодов и новорожденных от таких самок. У новорожденных мышат была уменьшена масса *in toto*. Однако наряду с этим имело место специфическое действие нефрозонефрита матери на формирование соответствующего органа плода. Отклонения в формировании метанефроса наблюдались с ранних стадий его закладки. У 14-суточного плода мышцы уже отмечалось увеличение размеров структур нефрона: диаметра почечных клубочков, канальцев, ядер, ширины и высоты клеток извитых канальцев. На последующих стадиях по мере развития плодов изменения нарастали. В наибольшей степени они были выражены у новорожденных мышат. Эти изменения проявлялись в деструкции структур нефрона, особенно эпителиальных клеток извитых канальцев. В почках беременных самок также были преимущественно повреждены указанные клетки. Такой специфический характер повреждения почек самок связан, по-видимому, с введением им относительно специфической противопочечной сыворотки, содержащей антитела главным образом к специфическому антигену, который локализуется в эпителиальных клетках извитых канальцев.

Состояние почек потомства от матерей с больными почками в постнатальном периоде

С 30-х годов в литературе стали появляться сведения о случаях поражения у детей тех органов (систем), заболевания которых отмечали у их матерей в период беременности. Вначале подобного рода наблюдения касались заболеваний органов внутренней секреции [Громов Л. И., 1964; Pedersen J., 1979], а затем органов (систем) неэндокринной природы [Левченко С. Н., 1978].

Некоторые авторы, применив так называемый метод провокации, смогли выявить нарушения в органах у потомства, рожденного матерями с органной патологией. Так, Л. И. Громов и Г. И. Плакутина (1964) установили, что щитовидные железы потомства от самок, перенесших тиреоидэктомию во время беременности, отличались сниженной резистентностью к действию патологических факторов. С. Н. Антонова, М. И. Кондрор и А. Ю. Цибулевский (1978) изучали в эксперименте влияние адреналэктомии у крыс-самок на состояние гипофизарно-

адренкортикальной системы их потомства. Были отмечены преждевременное созревание и активация гипофизарно-адренкортикальной системы в раннем постнатальном периоде у такого потомства. Особенно это было выражено у потомства самок, адреналэктомированных за 7—9 дней до родов, т. е. заведомо до начала функционирования системы гипофиз—кора надпочечников эмбриона. У половозрелых (6—10-месячных) крыс, полученных от адреналэктомированных самок, обнаружили признаки функционального истощения в гипофизарно-адренкортикальной системе, а также в щитовидной железе. Полученные данные позволили предположить, что повреждение органа у самки крыс или у женщин в период беременности может привести к развитию у потомства врожденного предрасположения к заболеваниям данного органа.

Для проверки справедливости такого предположения изучалось влияние односторонней пульмонэктомии у беременных крыс на развитие легких крысят в постнатальном онтогенезе [Вязов О. Е. и др., 1962]. Оказалось, что односторонняя пульмонэктомия у беременных крыс вызывала значительную (до 30 %) стимуляцию роста и развития легких у плодов. Кроме того, в постнатальном онтогенезе беспородные крысы, рожденные пульмонэктомированными самками, отличались пониженной резистентностью к неблагоприятным условиям внешней среды. Так, при содержании животных в условиях повышенной концентрации углекислого газа и аммиака 50 % крысят погибали в возрасте до 3 мес (16 % в контроле). Эксперименты были продолжены на крысах линии Вистар [Вязов О. Е. и др., 1975]. Крыс в возрасте 3, 6 и 12 мес от пульмонэктомированных самок помещали в условия гипоксии. Устойчивость животных к гипоксии оценивали по объему потребляемого ими кислорода и выделяемого углекислого газа. Оказалось, что изменения газообмена у подопытных животных были неодинаковыми. Наиболее резкие отклонения наблюдались у 3-месячных особей. У 6-месячных животных изменения были менее значительными, а у 12-месячных крыс отмечали лишь небольшие отклонения. Так, потребление кислорода в условиях гипоксии у 3-месячных особей снижалось до 54 %, у 6-месячного — до 22 %, а у 12-месячных — только до 11 %. Выделение CO_2 уменьшалось соответственно до 13; 27 и 3 %. Уровень основного обмена в этих же условиях снижался соответственно до 46; 23 и 10 %.

Сходные данные были получены другими исследователями. Т. Е. Павлова (1977) обследовала 2-, 3- и 5-месячных крыс, полученных от самок, которые подвергались воздействию хлорида водорода до наступления беременности и на 9-й день беременности. У такого потомства наряду с неспецифическими изменениями (увеличение смертности в течение месяца после рождения, снижение массы к 4-й неделе постнатального развития) наблюдали нарушение структуры и функции легких и почек. У 3-месячных крыс была выявлена повышенная чувствительность легких к дополнительному воздействию раздражающим ядом (хлоридом водорода). Морфологически в легких были обнаружены явления бронхопневмонии, утолщение межальвеолярных перегородок, ателектазы. Нарушения почек проявлялись в виде увеличения количества белка в моче, изменения содержания хлорида. При гистологическом анализе была выявлена зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев. Нарушения других органов (печени, нервной системы) не наблюдались или они были незначительными. Условия постановки опыта (при воздействии хлоридом водорода до беременности) позволяют исключить непосредственное действие яда на зародыш и связать изменения у потомства легких и почек, особенно обладающих сходными антигенами, с нарушениями аналогичных органов самки.

М. Ш. Вербицкий (1973) с помощью антилимфоцитарной сыворотки повреждал лимфоидную систему у самок в период беременности. Это приводило к неполноценности данной системы у потомства, что проявлялось в подавлении иммунологической реактивности и снижении иммунитета к вирусным и бактериальным инфекциям. Е. А. Федосов и Л. И. Забросаева (1980) оценивали иммунологический статус мышей, родившихся после индукции у самок реакции «трансплантат против хозяина». У месячных мышей отмечались лимфопения, подавление иммунитета (замедление отторжения кожного аллотрансплантата, снижение естественной резистентности к инфекциям). У 2—3-месячных особей регистрировались аналогичные нарушения иммунной системы, а также уменьшение числа Т-лимфоцитов. У мышат обнаруживались признаки болезни Рант. У 2-годовалых животных снижались иммунный ответ и содержание Т-лимфоцитов в селезенке и лимфатических узлах. В крови отмечалось повышение уровня иммуноглобулина. При-

веденные данные свидетельствуют о связи между иммунной системой матери и ее потомства.

Ю. И. Савченков и К. С. Лобынцев (1980) показали, что удаление на 10-й день беременности у крыс доли печени или воспроизведение у них токсического гепатита до наступления беременности путем введения α -метилстирола вызывает у их потомства наряду с неспецифическими изменениями нарушение структуры и функции соответствующего органа. Морфологические и функционально-биохимические характеристики печени потомства 1-го и 2-го поколения от гепатэктомированных самок или от особей, больных токсическим гепатитом во время беременности, указывают на значительные нарушения структуры и функции этого органа. Более раннее формирование печени у плода приводило в постнатальном периоде к большей «уязвимости» органа, развитию гепатита. Эти нарушения, согласно полученным данным, были настолько стойкими, что сохранялись до половой зрелости и отражались на развитии печени потомства 2-го поколения. Полученные результаты свидетельствуют также о более значительном поражении печени у потомства гепатэктомированных во время беременности крыс по сравнению с изменениями этого органа у потомства адреналэктомированных самок, т. е. о специфическом влиянии гепатэктомии.

А. М. Вихерт и К. Н. Быковская (1970) изучали влияние аутоиммунного нефрита у крыс на состояние почек у потомства 1-го и последующих восьми поколений. Получить 9-е поколение им не удалось из-за гибели беременных самок или рождения нежизнеспособного потомства. Аутоиммунный нефрит у крыс вызывали иммунизацией смесью β -гемолитического стрептококка с эмульсией коркового слоя почек. Из полученных восьми поколений крыс пять поколений подвергались иммунизации. Было отмечено, что для индуцирования нефрита у каждого последующего поколения требовались меньшее число инъекций и меньшая доза указанной смеси. Животные 6—8 поколений иммунизации не подвергались и тем не менее вскоре после рождения у них наблюдали мембранозный нефрит с выраженным нефротоксическим компонентом (гипопротеинемия, резко выраженная протеинурия, периодические отеки), что также свидетельствует о повышенной «уязвимости» почек потомства, рожденного самками с почечной патологией. Учитывая, что в литературе имеется еще сравнительно немного подоб-

ных работ, в частности работ, посвященных изучению развития «врожденного» предрасположения к заболеваниям почек, мы провели исследование на мышах линии СВА [Аверкина Р. Ф., Вязов О. Е., Выставкина Н. И., 1975; Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1976].

От самок с вызванным у них нефрозонефритом получили 2-месячных мышат (подопытная группа — 38 животных). Контролем (35 животных) служили 2-месячные особи от здоровых самок. Для оценки общего состояния потомства определяли их массу *in toto* и относительную массу почки, сердца, легкого, печени и селезенки. Для гистологического анализа почки фиксировали жидкостями Буэна и Карнуа и заключали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и по методу Хочкиса. С помощью окуляр-микрометра определяли размеры почечных телец, извитых канальцев, их клеток и ядер. Данные морфометрии были обработаны по методу Фишера — Стьюдента для определения их достоверности. У 2-месячных мышей в крови определяли концентрацию мочевины (остаточного азота) до и после белковой нагрузки с использованием уреазы соевой муки [Тодоров И., 1966]. Белковую нагрузку осуществляли путем вскармливания мышей в течение суток творогом.

В результате установлено, что 2-месячные мыши подопытной группы по массе *in toto* и относительной массе разных органов не имели статистически достоверных отличий от особей контрольной группы. В почках подопытных 2-месячных животных не было обнаружено существенных гистологических отличий по сравнению с контролем. В единичных клетках проксимальных извитых канальцев имелись перинуклеарные отеки, базальные мембраны клубочков были несколько утолщены. Морфометрический анализ почек показал, что в подопытной группе диаметры почечных телец ($58,9 \pm 0,8$ нм) и извитых канальцев ($37,8 \pm 0,6$ нм) были больше, чем в контроле (соответственно $52,4 \pm 0,7$ и $33,0 \pm 0,4$). Размеры клеток извитых канальцев (высота и ширина) также были больше, тогда как различия в размерах ядер у 2-месячных подопытных и контрольных мышей не было (см. рис. 23).

Несмотря на то что гистологические изменения оказались несущественными, почки 2-месячных мышей подопытной группы были менее устойчивыми, чем почки контрольных особей того же возраста, к действию неблагоприятных факторов (белковой нагрузки). Так, концентрация мочевины в крови 2-месячных животных от самок с поврежденными почками при белковой нагрузке была достоверно ($P < 0,01$) выше ($13,65$ ммоль/л), чем у контрольных мышей, полученных от здоровых са-

мок (10,49 ммоль/л). До белковой нагрузки статистически достоверной разницы в концентрации мочевины в крови мышей подопытной и контрольной групп не обнаружили ($P > 0,01$, соответственно 6,83 и 5,99 ммоль/л).

Итак, приведенные данные, с одной стороны, подтверждают существование специфических связей между одноименными органами и системами матери и потомства, с другой, показывают, что нарушение этих связей в период внутриутробного развития плода приводит к «врожденному» предрасположению к заболеваниям этих органов и систем у потомства в постнатальном периоде, снижению их устойчивости к неблагоприятным факторам.

Таким образом, клинические наблюдения и результаты экспериментальных исследований, выполненных на животных, показывают, что многие отклонения в развитии органов, их заболевания у потомства обусловлены не поражением генетического аппарата, а условиями развития зародыша в организме больной матери и носят фенотипический характер. В эмбриональном периоде между организмом матери и развивающимся зародышем у млекопитающих и человека устанавливается тесная связь. Возникшие во время беременности нарушения режима питания, гипоксия, гормональные дискорреляции, заболевания инфекционной и неинфекционной природы — все это может повлиять на течение внутриутробного периода [Новикова Е. И., Полякова Г. П., 1979; Babson S. R., Babson A. L., 1979]. У зародышей, развивающихся от самок с нефрозононефритом, может возникнуть белково-калорийная недостаточность. Она может приводить к тому, что к определенному сроку развития плодов не полностью реализуется заложенная в их геноме информация о количестве клеток и надклеточных структурных элементов. В результате количество нефронов в почках может оказаться пониженным [Allen L. H., Lemay F. I., 1973]. Кроме того, белково-калорийная недостаточность влияет на состояние иммунной системы. Так, у крыс при недостатке в пище белка уменьшаются масса вилочковой железы, содержание малых лимфоцитов, исчезают большие и средние лимфоциты [Aschkenasy A., 1973]. У людей в этих условиях отмечается снижение способности лимфоцитов к трансформации в blasts при воздействии ФГА [Grace H. J., Armstrong D., Smythe P. M., 1972]. Нарушение развития почек и снижение защитных реакций организма могут быть причиной

большой подверженности почек к воздействию неблагоприятных факторов среды в постнатальном онтогенезе.

Полученные данные, во-первых, ставят новые задачи по охране здоровья беременной женщины и, следовательно, здоровья ее ребенка. Во-вторых, они указывают на необходимость разработки целого комплекса мер по охране здоровья нового поколения в условиях действия неблагоприятных факторов внешней среды. Поскольку полностью исключить наличие у беременной женщины органной патологии невозможно, возникает задача разработки метода активной специфической профилактики врожденных предрасположений к заболеваниям. Для решения перечисленных задач первостепенное значение приобретает выяснение механизмов, лежащих в основе связей одноименных органов (систем) матери и плода. Вопрос о возможных причинах повреждения почек у плода при наличии у матери почечной патологии в период беременности еще до конца не изучен (см. главу 4).

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ СВЯЗИ ОДНОИМЕННЫХ ОРГАНОВ (СИСТЕМ) МАТЕРИ И ПОТОМСТВА

В предыдущем разделе приведены данные, показывающие, что повреждения (заболевания) органов матери во время беременности нередко приводят к порокам развития одноименных органов (систем) у зародышей. В постнатальном периоде у потомства это обуславливает увеличение предрасположенности к заболеваниям соответствующих органов (систем). Б. Н. Клосовский и Е. Н. Костарская (1968) такую связь назвали «орган к органу». Обнаружение коррелятивных связей между одноименными органами матери и развивающегося зародыша послужило основанием для выдвижения гипотез о механизмах их реализации. Еще в 30—60-е годы многие авторы отмечали роль функциональной регуляции. Согласно представлению Н. Пенде (1937), между железами матери и плода устанавливается функциональное равновесие: эндокринная гиперфункция у матерей влечет за собой эндокринную гиперфункцию у плода, а эндокринная гипофункция у матери — компенсаторную гиперфункцию у плода. Другие авторы [Knowlton A. J., Mudge G. H., Jailer J. M., 1949] выдвинули предположение о развитии компенсаторной гипертрофии желез зародыша в случае нарушения функции гомологичной железы у матери. Эту гипотезу развили Л. И. Громов (1964), Л. И. Громов и Г. И. Плакитина (1964), С. Н. Антонова, М. И. Кондрор и А. Ю. Цибулевский (1978). Они предложили концепцию о «преждевременной функции плода», вызванной недостаточностью одноименной функции у матери во время беременности. Преждевременное функционирование вызывает гипертрофию органа.

На основе концепции о функциональных системах П. К. Анохина (1975) сформулирована гипотеза о том, что во время беременности мать и плод, объединяющиеся через плаценту, образуют особую функциональную систему, которая обеспечивает нормальное развитие плода [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978; Аршавский И. А., 1977; Савченков Ю. И., Лобынцев К. С., 1980]. Нарушения равновесия в функциональной системе мать—плод может приводить к разным фор-

мам патологии развития. Поведение такой системы в случаях нарушения равновесия определяется многими факторами, среди которых отмечают срок эмбрионального развития, интенсивность, длительность и характер действующего экстремального фактора, особенности метаболических повреждений в организме матери при разных формах возникшей патологии, степень зрелости функциональных систем плода, а также то, в каком из органов матери возникают преимущественные повреждения. Принцип «орган к органу» в настоящее время приобретает новый смысл. По мнению Ю. И. Савченкова и К. С. Лобынцева (1980), он обнаруживает наличие функциональной интеграции гомологичных органов матери и плода при выполнении ими своих гомеостатических функций. Это касается не только эндокринных желез, но и других органов (сердца, легких, печени, системы крови и др.). Показано [Савченков Ю. И., Лобынцев К. С., 1980], что при патологии печени у матери печень плода берет на себя компенсацию нарушенных функций и раньше обычного начинает интенсивно функционировать как орган метаболизма. В результате печень плода и новорожденного по своим морфофункциональным показателям соответствует печени у индивидов более старшего возраста. Одновременно в других органах (почке, кишечнике) выявлены признаки морфофизиологической незрелости, отставания в росте и развитии. Нарушения равновесия в функциональной системе мать—плод небезразличны и для постнатального онтогенеза. Так, при поражении печени самок крыс у значительной части их потомства в постнатальном периоде выявлены признаки дистрофии печени, а в дальнейшем— и гепатита.

Между матерью и плодом изучались прямые и обратные нервные каналы связи, несущие информацию о параметрах развития плода [Усоскин И. И., 1974]. Отмечена роль гормонов в процессах взаимосвязи одноименных эндокринных органов матери и ее плода [Савченков Ю. И., Лобынцев К. С., 1980]. Механизм реализации связи неэндокринных органов матери и плода во время беременности остается сравнительно мало изученным. Существует представление, которое разделяется многими авторами [Вязов О. Е. и др., 1962; Конышев В. А., 1976, 1980], о том, что регулирующие влияние на одноименные органы могут оказывать тканеспецифические гуморальные факторы.

Известно несколько гипотез о гуморальных механизмах регуляции, основоположником которых является Р. Weiss (1955). Согласно Р. Weiss, в живых клетках в результате их функционирования вырабатываются специфические внутриклеточные стимуляторы роста — «шаблоны». В случае гибели клетки эти вещества выделяются в гуморальное русло. Кроме того, в клетках продуцируются вещества, комплементарные «шаблонам», — «антишаблоны», которые могут выходить во внеклеточные пространства и превращать «шаблоны» в неактивные комплексы. Итак, в системе гуморальной регуляции роста предполагается наличие канала обратной связи, который лежит в основе принципа саморегуляции. Автоматическое включение в действие ауторегулирующейся системы наступает в ответ на понижение концентрации ингибитора, что может иметь место, например, при резекции органа. При этом повышается концентрация «шаблонов» в циркулирующей крови, нарушается баланс между «шаблонами» и «антишаблонами». Избыточное количество «шаблонов» фиксируется клетками, что вызывает стимуляцию их роста. Наоборот, накопление в процессе роста «антишаблонов» замедляет рост.

Согласно другому представлению [Bullough W. S., Rytömaa T., 1965], существует динамическое равновесие между делением клеток и их гибелью, что контролируется определенным гомеостатическим механизмом. Полагали, что в клетках вырабатываются особые факторы (кейлоны), действующие как ингибиторы клеточного деления. При повреждении клеток наблюдается снижение темпа продукции кейлонов, их концентрация в клетках при этом уменьшается. Это снимает их ингибирующее действие, в результате возникает митотическое деление клеток. Митотическая активность возрастает до тех пор, пока в ткани не образуется достаточное количество новых клеток, обеспечивающих нормальную концентрацию кейлонов в зоне воздействия.

Основное положение гипотезы о гуморальных механизмах регуляции роста, выдвигаемой Г. Д. Туманишвили (1965), заключается в том, что признается существование в клетках двух противоположно действующих на рост факторов: один из них является производным ядра и тормозит митотическую активность, другой — производным цитоплазмы и стимулирует митоз. Количество ингибиторов митоза, согласно автору, зависит от относительной концентрации ядер в объеме ткани. Снижение

числа ядер влечет за собой увеличение относительного объема цитоплазмы. В ткани начинает преобладать цитоплазматический фактор — стимулятор митоза. В результате повышения митотической активности увеличивается концентрация ядер. Избыток ядер приводит к торможению митоза.

Приведенные выше представления по сути являются последующими звеньями гипотезы Р. Weiss. В их основе лежит мысль о том, что гомеостаз ткани поддерживается механизмами саморегуляции, заложенными в самих клетках. Одни авторы [Weiss P., 1955; Goss R. J., 1963; Bullough W. S., Rylömaa T., 1965] связывают эти вещества с нормальной функцией клеток; другие полагают, что влияние оказывают некробиотические субстанции, освобождающиеся при гибели клеток [Вязов О. Е., 1962; Орлова И. И., 1974].

Гипотезы о гуморальных механизмах связи роста одноименных органов способствовали накоплению большого экспериментального материала. Было подтверждено существование специфических гуморальных регуляторов роста органов. Это было доказано на разных моделях: при удалении части органа или одного из парных органов у взрослых животных [Телепнева С. И., 1968], на модели парабрионтов при культивировании на хориоаллантоисе куриных эмбрионов кусочков разных органов (тканей) взрослой курицы [Вязов О. Е., Титова И. И., 1978], при воздействии на эмбрионы гомогенатами и экстрактами тканей [Туманишвили Г. Д., 1965], в системе мать—плод путем введения беременным интактным животным сыворотки крови от беременных с удаленным органом или его части [Мурашова А. И., 1970], на модели первичной монослойной культуры, в частности, культуры легких интактных плодов животных при введении в нее сыворотки крови от беременных оперированных особей того же вида [Орлова И. И., Лисатова Н. Г., Михальченко С. Д., 1978]. В результате было показано, что факторы, влияющие на рост (стимулирующие или ингибирующие его), обнаруживаются либо внутри ткани, либо в сыворотке крови, куда они попадают в избыточном количестве при повреждении органа.

По-видимому, плацента не препятствует проникновению гуморальных факторов, циркулирующих в крови матери, в кровь плода. При этом отмечено их относительное органоспецифическое действие: преимущественное влияние на рост определенного органа, одноименного

тому, который служил источником получения указанных факторов. Некоторые авторы полагают, что регулирующие рост факторы могут специфически влиять даже на определенный тип клеток. В опытах на первичной монослойной культуре легких интактных плодов крыс показано, что введение в культуру сыворотки крови от беременных пульмонэктомированных крыс вызывает в разной степени повышение темпов роста различных типов клеток (эпителиоподобных и фибробластоподобных). К настоящему времени получены довольно многочисленные доказательства существования гуморальных механизмов регуляции роста, в частности одноименных органов матери и плода.

Возникает вопрос, что же представляют собой «гуморальные факторы». Многие работы, в частности О. Е. Вязова и его сотрудников, были посвящены изучению природы регулирующих рост веществ. Из тканей (органов) выделили некоторые соединения, обладающие таким влиянием на гомологичные ткани и органы: дезоксирибонуклеопротейды, гистоны, рибонуклеопротейды, гликопротейды и др. [Коньшев В. А., 1976]. В. А. Коньшев (1980) проанализировал данные об адаптивном росте в плане общих закономерностей работы систем, реагирующих на воздействие экзогенного стимула. Согласно автору, информация о метаболических изменениях вводится в регуляторные системы организма. Эти системы вырабатывают гуморальные сигналы для поддержания гомеостаза и гомеостатического баланса. Возможными участниками указанного механизма, по его мнению, являются транспортные белки крови и клеток, белки клеточных мембран, ферменты, гормоны, гормоноподобные вещества белковой природы, микроэлементы, а также комплексы белка плазмы с тканеспецифическими веществами. Так, известно, что некоторые белки плазмы крови, например альбумин, в организме выполняют транспортную функцию, перенося на поверхности своих молекул некоторые низкомолекулярные вещества. По мнению В. А. Коньшева, гуморальный компонент регуляции и функциональная активность органа являются звеньями единой регулирующей системы. По предположению автора, например, ростстимулирующие свойства сыворотки крови частично гепатэктомированных животных обусловлены тем, что белки плазмы связывают появляющиеся в результате операции белки органа, нуклеиновые кислоты, полисахариды и другие вещества, которые по-

ступают на переработку в печень. Введение комплекса альбумина с низкомолекулярными веществами (билирубином, жирными кислотами) куриным эмбрионам приводило к стимуляции роста печени у реципиентов.

Представление о регуляторах роста и развития как о факторах иммунологической природы дают А. Tyler (1954) и О. Е. Вязов (1962). Так, согласно О. Е. Вязову, у зародыша существует своеобразная упрощенная система иммунологического реагирования, проявляющаяся в формообразовательных реакциях. Автор допускал, что в клетках находятся взаимокомплементарные вещества, которые в результате физиологической гибели попадают в кровь и проявляют себя как аутоантитела. Между «аутоантителами» и соответствующими им антигенами устанавливается динамическое равновесие, которое сдвигается в естественных условиях в ходе нормально протекающего эмбриогенеза в результате появления в тканях (органах) новых антигенов. О. Е. Вязов полагал, что «аутоантитела» могут вступать в реакцию с соответствующими антигенами органов (тканей) при нарушении равновесия между ними. В результате осуществляется влияние на процессы морфогенеза, рост и развитие органов эмбриона. Однако в те годы ни О. Е. Вязов, ни А. Tyler не связывали появление антител (аутоантител) с деятельностью системы иммуногенеза и полагали, что продуцентами антител являются клетки самого органа. В связи с этим в основе указанных представлений лежит по существу мысль, аналогичная мнению Р. Wiess, о том, что регулирование процессов роста и развития тканей осуществляется при участии взаимокомплементарных веществ. Р. Weiss их называл «шаблонами» и «антишаблонами», А. Tyler — «нормальными антителами», а О. Е. Вязов — «нормальными аутоантителами». Название указанных веществ, продуктов деструкции или жизнедеятельности клеток, антителами (аутоантителами) нам представляется неудачным. Наряду с этим данные о роли материнских антител к стадиоспецифическим антигенам плода в развитии последнего заслуживают внимания [Вязов О. Е., 1962; Исхаков А. И., 1966].

А. Г. Бабаева (1972) развивала представление о роли иммунологических механизмов в регулировании процессов, в частности восстановительного роста у взрослых высокоорганизованных особей. Автор сформулировала гипотезу о возможной роли в процессе восстановления иммунологических факторов, образующихся в системе

иммуногенеза. При этом она обращала внимание и на возможную роль клеток иммунной системы — лимфоцитов — в передаче стимула к пролиферации. Автор сделала вывод о возможном значении системы иммуногенеза, определяющей не только начало репаративных процессов, но и их исход. В литературе имеются работы, в которых также отмечается роль иммунологических факторов в формообразовательных процессах. Так, описываются случаи, когда «воспаление, участвуя в формировании дефинитивной структуры организма, оказывается морфогенетическим фактором», например, при формировании почки в ходе эмбриогенеза [Кричинская Е. Б., 1965]. Цитированные авторы обращали внимание на деструктивную роль лимфоидной ткани в морфогенетических процессах. Е. А. Федосов и В. В. Зарудин (1979, 1980) получили модель иммунологического конфликта между матерью и плодом. Они показали, что нарушения в иммунной системе матери (при индукции у нее реакции «трансплантат против хозяина») влекут за собой патологические изменения в иммунной системе потомков. Авторы предполагают, что в процессах связи одноименной системы матери и плода участвуют гуморальные факторы, проникающие в плод через плаценту. Другие исследователи [Gatti R. A. et al., 1973] допускают, что наблюдаемый феномен может быть связан с проникновением донорских клеток в плод и развитием у него реакции «трансплантат против хозяина».

Многие факты (стимулирующее и тормозящее действие, отсутствие четкой органной специфичности), которые нельзя было объяснить с позиции действия регулирующих рост гуморальных факторов, получают объяснение с точки зрения иммунологических закономерностей. Так, известна взаимосвязь пролиферативных процессов в органе от концентрации воздействующих на него противоорганных антител. Эффект от влияния малых доз иммунных сывороток был отмечен еще И. И. Мечниковым и подтвержден впоследствии А. А. Богомольцем (1942), К. Р. Викторовым (1946), М. М. Капичниковым (1952). Низкие концентрации антител до определенного уровня усиливают пролиферативную активность органа, высокие дозы сначала тормозят рост соответствующей ткани, а затем вызывают цитотоксический эффект. На основании установления факта существования антигенного сходства различных органов [Вязов О. Е., 1962] получает объяснение и другой факт — отсутствие строгой

органный специфичности действия регулирующих рост и развитие факторов.

Итак, мы коснулись некоторых представлений о возможных механизмах регуляции процессов роста и развития тканей (органов), в том числе в системе мать—плод. По-видимому, связь, в частности, между одноименными органами матери и плода может осуществляться с помощью разных механизмов. Однако, несмотря на то что действие разных факторов, очевидно, взаимосвязано и соподчинено, в каждом конкретном случае целесообразно выделять и изучать роль определенного механизма. Поскольку мы изучали вопрос о существовании связи между почками матери и плода при экспериментально полученном у самок мышей линии СВА аутоиммунном нефрозонофрите, остановимся подробнее на представлениях о ведущей роли иммунологических механизмов в процессах связи организмов матери и ее потомства, а также их одноименных органов (систем).

Иммунологические аспекты нормально и патологически протекающей беременности

Многие исследователи рассматривают плод как своеобразный аллотрансплантат в организме матери. Правильность такого представления подтверждают накапливающиеся в последнее время данные, показывающие, что при нормально протекающей беременности не существует иммунной инертности организма матери к генетически чужеродным антигенам развивающегося эмбриона [Вязов О. Е., Вербицкий М. Ш., 1973; McLean J. M., Shaya E. J., Gibbs A. C., 1980]. Одновременно не было отмечено какого-либо дефицита гуморального или клеточного иммунитета. Так, например, установлено киллерное действие лимфоцитов беременных на клетки-мишени собственного плода [Трунова Л. А., 1977]. Лимфоциты крови матери, отмыемые от плазмы, способны *in vitro* не только распознавать, но и вызывать деструкцию клеток трофобласта и плода. Возможность специфического взаимодействия лимфоцитов беременных женщин с эмбриональными клетками демонстрируется в различных тестах: смешанной культуре лимфоцитов, цитотоксическом тесте с мишенями, вариантах метода торможения миграции макрофагов и лейкоцитов.

Однако, несмотря на антигенное различие тканей матери и плода, последний в большинстве случаев беспре-

пятственно развивается и длительное время сосуществует с организмом матери. Такое сосуществование возможно только при временной блокаде механизмов иммунного надзора материнского организма. Возникает вопрос, что же лежит в основе состояния иммунодепрессии, возникающей при беременности. Для объяснения этого феномена предложены гипотезы, одни из которых связывают ареактивность при беременности с высоким уровнем гормонов, которые снижают чувствительность материнского организма к антигенам плода и плодных оболочек, другие — с состоянием толерантности, которая обусловлена циркуляцией в организме беременных некоторых эмбриональных антигенов, играющих определенную роль в ослаблении иммунных реакций.

Участие различных гормонов в поддержании иммунного равновесия в организме вообще и в системе мать—плацента—плод в частности становится все более очевидным. Действие гормонов реализуется посредством многих механизмов. Наиболее значимая роль при этом отводится биологическим комплексам гормонов с сывороточными белками-носителями, например с альбумином. Сывороточный альбумин, связывая и транспортируя гормоны, создает и поддерживает оптимальный их уровень в кровотоке и в области рецепции гормонов [Конышев В. А., 1976]. Полагают, что биологический комплекс альбумина с гормонами является одним из эндогенных регуляторов иммунологического равновесия в системе мать—плод. Среди гормонов способностью ингибировать иммунный ответ матери обладают глюкокортикоиды, прогестерон, хорионический соматотропин человека, α -фетопротеин [Toder V., Blank M., Nobel L., 1979]. Однако блокирующий или тормозящий эффект иммунных реакций материнского организма не определяется целиком гормональным воздействием.

Неспособность организма матери развивать клеточные иммунные реакции на плод может быть обусловлена маскировкой эмбрионального антигена белками материнского происхождения. Дискутируется роль Т-лимфоцитов-супрессоров (или медиаторов), неспецифических иммунорегуляторов: α -макроглобулина, трансферрина, α_2 - и β_1 -гликопротеина и других белков [Грязнова И. М., Златовратская Т. В., 1980; Birkeland S. A., Kristoffersen K., 1980]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что источником высокоактивных иммунодепрессантов является плацента, поскольку ее белки

значительно эффективнее по сравнению с белками плазмы крови беременной женщины ингибируют активность материнских лимфоцитов, особенно Т-клеток [Горлина Н. К., Головистиков И. Н., 1980]. В плаценте обнаруживают как ингибиторы, так и активаторы Т- и В-лимфоцитов, причем в физиологических условиях преобладает влияние ингибиторов. В результате подавляется активность материнских лимфоцитов, снижается их способность проникать в плод и вызывать повреждение и отторжение плодно-плацентарного комплекса. Предполагают, что блокирующее действие белков плаценты обусловлено связыванием поверхностных рецепторов лимфоцитов антигеном или комплексом антиген—антитело. Эта блокада является обратимым процессом [Казначеев С. В., Лозовой В. П., 1977; Lawrence R. et al., 1980].

Итак, при нормальном течении беременности в системе мать—плацента—плод устанавливается иммунное равновесие. В настоящее время накапливается все больше данных, показывающих, что в указанной системе существует физиологическая способность саморегуляции иммунных реакций.

Нарушение иммунного равновесия может приводить к различным формам акушерской патологии, о чем позволяют судить исследования иммунного статуса беременной женщины, плода и новорожденного, а также системы защитных барьеров. Так, при патологии беременности отмечают снижение содержания IgG в крови по сравнению с его уровнем у женщин при нормальном течении беременности [Матвеева Н. К., 1977; Amino N. et al., 1978]. Это единственный класс иммуноглобулинов, проходящих через плацентарный барьер даже при нормально протекающей беременности [Прозоровская К. Н., 1977]. Поскольку концентрация IgG у новорожденных нередко в норме превышает таковую у матери, полагают, что трансплацентарный перенос IgG является активным процессом. Накопление IgG в крови плода происходит преимущественно во II половину беременности. В сыворотке крови новорожденных от женщин с патологией беременности обнаруживают уменьшение концентрации IgG [Антонова Л. В., Прозоровская К. Н., Копп В. Д., 1977]. Эти данные, по мнению многих авторов, свидетельствуют о снижении защитных реакций плода и новорожденных.

У женщин при патологии беременности в одних случаях (например, переносенная беременность) отмечают

повышение концентрации IgM, в других (недоношенная беременность), наоборот, — снижение. Уровень IgM у новорожденных от матерей с осложненной беременностью оказывается соответственно более высоким или более низким по сравнению с таковым у новорожденных от матерей с физиологически нормально протекающей беременностью. Повышение содержания IgM в крови новорожденных связывают с активным синтезом этого белка уже в антенатальном периоде, с более ранним созреванием у плодов лимфоидных клеток. Дети, развившиеся с повышенными уровнями IgG и IgM, оказываются более устойчивыми к различным инфекционным заболеваниям [Прозоровская К. Н., 1977].

При патологии беременности выявлены изменения в содержании IgA [Савельева Г. М., Антонова Л. В., 1977]. В крови новорожденных от матерей с осложненной беременностью обнаруживают повышенный уровень IgA, что свидетельствует о нарушении иммунной функции плаценты, поскольку в норме у новорожденных IgA или не находят, или выявляют его в незначительных количествах (до 42 ± 11 мг/л).

По содержанию IgG в околоплодных водах у женщин с осложненной беременностью можно прогнозировать исход беременности для плода. Резкое возрастание уровня IgG в околоплодных водах (до 3,2 г/л при норме 0,4 г/л) приводит к тяжелому повреждению плода, к его внутриутробной гибели [Матвеева Н. К., 1977; Прозоровская К. Н., 1977].

Приведенные данные показывают, что патология беременности сопровождается изменениями в содержании иммуноглобулинов в системе мать—плацента—плод.

В последние годы изучаются изменения Т- и В-системы иммунитета как у женщин при развитии беременности, так и у новорожденных от матерей с нормально протекавшей и осложненной беременностью [Трунова Л. А., Константинова Н. И., Иванова Л. Л., 1975; Birkeland S. A., Kristoffersen K., 1980]. Так, И. М. Грязнова и Т. В. Златовратская (1980) отметили, что у женщин с токсикозом беременности снижено общее количество лимфоцитов, а также Т-клеток, а при тяжелых формах токсикоза — уменьшено число и В-лимфоцитов. Установлено, что у новорожденных от женщин, перенесших токсикоз, возрастают проявления клеточной аллергии (повреждение нейтрофилов крови, агрегация лейкоцитов, снижение индекса миграции лейкоцитов).

Таким образом, приведенные выше, хотя и далеко не полные сведения свидетельствуют об изменении иммунного статуса матери и плода при патологически протекающей беременности. Каковы причины возникновения такой патологии? Известно, что одной из них является возможность сенсибилизации материнского организма к эмбриональным антигенам (зиготы, тканей плода, плодных оболочек). В настоящее время наиболее изучены формы патологии, обусловленные несовместимостью матери и плода по Rh-фактору и изоантигенам системы АВ0. Из всех клеток организма клетки крови раньше всего стали объектом иммунологического исследования, и их антигенная структура к настоящему времени наиболее изучена.

Интенсивно исследуются трансплантационные антигены. Основные изоантигены лейкоцитов человека, открытые к настоящему времени, относятся к системе HLA. В связи с их ранним формированием у плода и способностью проникать через плаценту возрастает риск возможной сенсибилизации организма матери к лейкоцитарным антигенам плода. Многие исследования посвящены изучению роли сенсибилизации матери к антигенам плаценты и плодных оболочек в развитии таких форм патологии беременности, как недонашивание или перенашивание плода, токсикозы. Выявлена определенная связь между присутствием аутоантител к тканевым антигенам плаценты и осложнениями во время беременности и при родах. Обнаружена корреляция между тяжестью токсикоза у беременных и титром обнаруживаемых у них в крови антиплацентарных антител. В последние годы изучается роль сенсибилизации материнского организма к тканеспецифическим антигенам зародышевых клеток в процессе оплодотворения, в возникновении некоторых форм бесплодия [Вербицкий М. Ш., 1979].

Таким образом, сенсибилизация материнского организма в указанных выше случаях направлена против эмбриональных антигенов, отличающихся от материнских. Однако другая группа причинных факторов иммунопатологии беременности изначально может быть связана не с плодом (плодными оболочками), а с материнским организмом, например, при возникновении у матерей состояния сенсибилизации к собственным органным (тканевым) антигенам или при наличии у них аутоиммунных заболеваний. В этих случаях при изменении иммунологического статуса у женщин, по-видимому, так-

же можно ожидать нарушение иммунного равновесия в системе мать—плацента—плод с той лишь разницей, что сенсibilизация материнского организма будет направлена уже против как собственных органных (тканевых) антигенов, так и дефинитивных антигенов плода, сходных с материнскими. В литературе имеется сравнительно немного работ, посвященных изучению значения сенсibilизации к органным (тканевым) антигенам матери в патологии беременности. Этот вопрос нам кажется особенно актуальным в связи с тем, что в последнее время отмечено увеличение числа аллергических и аутоиммунных заболеваний как у взрослых, так и у детей [Наумова В. И., 1977; Адо А. Д., 1978]. Имеются сведения о том, что умеренная сенсibilизация к тканевым антигенам в период беременности является тем фоном, который обеспечивает благоприятное течение беременности [Вязов О. Е., Вербицкий М. Ш., 1973]. Чрезмерная сенсibilизация к тканевым антигенам, как и ослабление сенсibilизации, нарушает иммунный «гомеостаз», является причиной возникновения иммуноконфликтных ситуаций.

Приведенные в главе 3 сведения о существовании связей между одноименными органами матери и плода позволяют предположить, что в основе этих связей лежит, в частности, механизм иммунного надзора, поддерживающий иммунное равновесие при нормальном течении беременности не только на организменном, но и на органном уровне. В пользу правомочности такого представления могут свидетельствовать имеющиеся в литературе сведения, а также полученные нами данные о роли сенсibilизации к органным антигенам в развитии соответствующего органа плода (см. следующий раздел).

Роль сенсibilизации к антигенам почки в развитии соответствующего органа потомства

В последние годы в связи с довольно широкой распространенностью различных аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваний внимание специалистов обращено, в частности, на изучение изменений в иммунной системе при этих заболеваниях [Ковальчук Л. В., 1979; Suzuki H., 1979]. Так, при указанных заболеваниях обнаружены антитела к белкам сыворотки крови (например, к IgG), эритроцитов, к антигенам щитовидной железы при тиреоидитах, нервной ткани при энцефаломиелитах. У боль-

ных системной красной волчанкой, гломерулонефритом и нефрозонефритом находят аутоантитела против таких клеточных элементов, как ДНК ядер, против антигенов базальной мембраны, цитоплазмы и цитоплазматических органелл паренхиматозных клеток почки. В то же время в организме людей с заболеваниями почек редко формируются аутоантитела против клеток паренхимы эндокринных желез, тогда как у больных с эндокринопатиями, наоборот, такие аутоантитела синтезируются часто [Адо А. Д., 1978].

В настоящее время интенсивно изучается вопрос о наследственной предрасположенности к аутосенсibilизации. Например, в семьях, члены которых больны системной красной волчанкой, процент родственников, страдающих ревматизмом и аллергическими болезнями, очень высок. Люди с гипогаммаглобулинемией очень часто заболевают ревматическим артритом и гемолитическими анемиями. Выведены специальные линии животных, у которых спонтанно возникают аутоаллергические заболевания (мыши линии NZB-N с волчаночным гломерулонефритом). Однако наследственная предрасположенность не является единственным механизмом возникновения аутоаллергических заболеваний. Последние, по-видимому, могут быть следствием фенотипического влияния на плод аутоиммунных факторов материнского организма. Можно предположить, что аутоиммунные факторы к органам (тканевым) антигенам в период беременности нарушают иммунное равновесие между организмом матери и плода и влияют на развитие плода. В литературе имеются подобные данные, полученные в клинике. Так, у женщин, страдающих ревматизмом, находят нарушения иммунного статуса [Трунова Л. А., Петерсон В. Д., Лозовой В. П., 1970], а в период беременности отмечают нарушение иммунного равновесия между организмом матери и плодом. У таких плодов наблюдается активация иммунокомпетентной системы (увеличение числа пиронинофильных клеток в вилочковой железе и селезенке). При этом находят специфические изменения в плаценте, выражающиеся в повышении абсолютной и относительной площади эпителия ворсин хориона и количества общего белка в нем [Дудин В. Г., Субботин М. Я., 1977]. У женщин, больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом, отмечали рождение детей с недоразвитыми щитовидными железами или без них [Blizzard R. M. et al., 1960]. Приведенные

данные позволяют заподозрить непосредственное влияние на плод иммунных факторов материнского организма (при этом специфическое их влияние).

Данные о влиянии на плод материнских противорганых антител противоречивы. R. W. Chandler и соавт. (1962) отмечали, что антитела против тканей щитовидной железы, появляющиеся у кроликов в высоком титре в результате их иммунизации тканью гомологичной железы, проходят через плаценту к плоду в период беременности, но не вызывают аномалий развития плодов и их щитовидных желез. Аналогичные данные были получены R. Levi-Montalcini (1961) при введении беременным самкам сыворотки крови, содержащей антитела к антигенам нервной ткани. Автор не наблюдал влияния аутоантител к антигенам мозга на развитие плода (соответствующего органа у него) при энцефаломиелите, хотя и доказывалось прохождение противомозговых антител через плаценту. Однако S. Glucksohn-Waelsch (1957) сообщил, что иммунизация мышей мозгом сингенных животных в 8—10 % случаев приводила к поражениям центральной нервной системы у плодов (10 сут развития), а иммунизация тканями сердца не вызывала таких нарушений. Полученные результаты автор объяснял возможностью специфического влияния иммунизации мозгом на развитие соответствующего органа плода. При этом было отмечено, что у некоторых плодов возникали аномалии мозга даже тогда, когда у самок не обнаруживали аутоантител к мозговой ткани.

Отсутствие эффекта от воздействия противощитовидных и противомозговых антител можно объяснить следующим образом. Повреждающее действие антител зависит не только от их способности контактировать и реагировать с соответствующим им антигеном, но и от того, к какому классу иммуноглобулинов относятся антитела [Schwartz R. S., 1977]. Установлено, что одни аутоантитела играют агрессивную роль в патогенезе болезней, другие являются как бы «свидетелями» имеющегося в организме иммунопатологического процесса. Полагают [Адо А. Д., 1978], что ко второму типу относятся аутоантитела при аутоиммунном тиреоидите и энцефаломиелите. Кроме того, стало известно, что пассивный перенос указанных заболеваний связан только с клеточными факторами — лимфоцитами, но не с сывороточными аутоантителами. Показана возможность переноса с помощью сенсibilизированных лимфоцитов тканевых по-

вреждений почек при аутоиммунном нефрозе крыс [Federlin R., Geinweber W., Pfeiffer E. F., 1966] и мозга при аллергическом энцефаломиелите [Patterson R. J., 1960]. В отношении возможности влияния антител к антигенам других органов (хрусталика, почки) на развитие соответствующего органа плода были получены также противоречивые результаты. Так, одни авторы, экспериментировавшие с противохрусталиковыми сыворотками, получили отрицательные данные, другие, — наоборот, положительные результаты [Вязов О. Е., Титова И. И., 1978].

Патогенез аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваний весьма сложный. Существуют разные гипотезы о причинах возникновения этих заболеваний [Петров Р. В., 1976; Fundenberg Н. Н., 1971]. Полагают [Адо А. Д., 1978], что аутоиммунных (аутоаллергических) механизмов в природе столько, сколько вообще существует указанных заболеваний. Мы ограничимся более подробным анализом экспериментальных данных о влиянии сенсибилизации к антигенам тканей почки на развитие потомства, а также его почек.

В главе 2 были приведены данные, свидетельствующие о роли иммунологических факторов в патогенезе нефритов. В частности, отмечено, что при указанных заболеваниях изменяется белковый спектр сыворотки крови, появляются противопочечные аутоантитела и лимфоциты, сенсибилизированные к почечным антигенам. Исследователи признают агрессивную роль лимфоцитов у таких больных. Относительно агрессивных свойств противопочечных аутоантител мнения авторов расходятся. Одни исследователи полагают, что эти антитела являются только «свидетелями» иммунопатологического процесса, другие признают за ними патогенетическую роль (см. главу 2).

Вопрос о влиянии на плод антител к антигенам почки материнского организма в период беременности изучался в эксперименте. Сообщений о роли в развитии плода сенсибилизированных к почечным антигенам лимфоидных клеток нам не встретилось.

Данные литературы о влиянии противопочечных антител на плод противоречивы. R. W. Steblay (1963) не наблюдал какого-либо действия экспериментального аутоиммунного нефрита у овец на развитие плодов (новорожденных). Однако имеются сведения [Hemmings W. A., Brambell F. W., 1961], что плацента у овец

в связи с синдесмохориальным типом ее строения непроницаема, в частности, для γ -глобулинов. Ягнята рождаются с агаммаглобулинемией и получают γ -глобулин в большом количестве только после рождения с молозивом матерей (в течение 36 ч после родов). Следовательно, данные об отсутствии повреждения почек у плодов (новорожденных) овец можно объяснить тем, что противопочечные факторы от матери к плоду не переходят R. W. Steblay (1979) давал 2 ягнтятам молозиво от матерей с больными почками в течение 3 дней после родов. В сыворотке одного ягненка обнаружили повышенный уровень азота крови. Однако сделать какие-либо выводы на основании этих данных нельзя из-за малочисленности наблюдений.

Другие авторы получили положительные результаты по влиянию противопочечных антител на плод. В. М. Михайлов (1967), R. L. Brent, F. Averich, V. A. Drapiewski (1961) и R. L. Brent, M. Jensen, (1978) изучали особенности развития потомства крыс, в частности развитие у них метанефроса, при введении самкам в период беременности гетерологичной противопочечной сыворотки, полученной от кроликов. При этом они не зарегистрировали специфического влияния противопочечных сывороток на формирование почек плодов. Хотя у плодов при развитии в указанных условиях отмечались одно- или двустороннее отсутствие почек, их недоразвитие, аномалии строения, но одновременно имели место отклонения в развитии многих других органов (уродства плодов), а также повышенная смертность. Аналогичные результаты были получены в опытах с гетерологичными противопочечными сыворотками другими исследователями [David G., Mercier-Parot L., Tuchmann-Duplessis H., 1963]. Наблюдаемое явление могло быть связано с присутствием в противопочечных сыворотках антител к межорганым почечным антигенам, сходным для почки и других органов и тканей, с введением противопочечных иммунных сывороток в больших дозах, но главным образом с токсическим влиянием на плод чужеродного белка или антител к нему, которые могли образоваться в материнском организме в ответ на введение гетерологичной сыворотки, полученной от другого вида животного. Так, большие дозы (0,7—1,0 мл) противопочечной сыворотки вызывали гибель плодов, их мацерацию, меньшие дозы (0,2—0,4 мл) задерживали рост плода, приводили к аномалиям развития почек и другой патологии [Brent R. L.,

Jensen M., 1978]. Иммунизация самок мышей линии Balb/c γ глобулином самцов линии C57Bl и последующее спаривание приводили к гибели 50 % беременных самок, а у оставшихся в живых мышей отмечали повышенную гибель плодов, вызванную, очевидно, реакцией антител к γ -глобулину с соответствующим антигеном [Heuner S., Brinster R., Palm J., 1969].

Помимо приведенных выше данных, не доказывающих специфичности влияния противопочечных антител, имеются сведения о направленном действии противопочечных сывороток — преимущественно на клетки соответствующего органа. Наряду с этим менее выраженное влияние указанных сывороток наблюдали на клетки других органов, содержащих сходные антигены. Использование гетерологичных противопочечных сывороток в меньших дозах или разведение их, а также использование сывороток сингенных животных, содержащих противопочечные антитела, повышает их специфичность и уменьшает токсичность воздействия. А. А. Волощенко, Н. К. Назаренко и С. В. Талалаев (1977) кроличью противопочечную сыворотку (титр 1 : 2500) вводили внутрибрюшинно однократно белым крысам на 12—18-е сутки беременности в дозе 1 мл на 100 г массы тела животных. Интактные животные служили контролем. В материнском организме регистрировали повреждение прежде всего почек. У плодов таких самок почки реагировали на сдвиги в организме самки увеличением числа нарушений в формировании нефронов. Авторы отметили изменения в плаценте. Тот факт, что именно антитела ответственны за повреждающий эффект, подтверждают опыты, в которых использовали очищенные IgG и IgM, выделенные из противопочечных сывороток [Brent R. L., Jensen M., 1978]. Оказалось, что как IgG, так и IgM обладают выраженным повреждающим действием, но наиболее сильным — IgM. Эти данные, полученные в эксперименте, согласуются с приведенными выше (см. главу 2) результатами, полученными на клиническом материале. Они показывают, что антитела (аутоантитела), обнаруживаемые при нефритах у людей и в результате иммунизации экстрактами почки у животных, относятся к IgG и IgM и, возможно, к IgA. Аллергические реакции немедленного типа, которые могут развиваться при тяжелых формах нефрита, связаны с активностью IgE. Для проявления повреждающего действия противопочечных антител не обязательно участие комплемента, поскольку

удавалось вызывать повреждение почек у животных даже если разрушали глобулиновые фрагменты антител, имеющие отношение к фиксации комплемента.

В опытах А. М. Вихерта и К. Н. Быковской (1970) аутоиммунный нефрит, вызванный у самок крыс, влиял преимущественно на состояние почек у потомства. О возможности существования специфических связей между одноименными органами матери и плода (в частности, между почками), осуществляемых иммунными механизмами, позволяют предполагать другие данные (см. главу 3).

Однако наряду с повреждающим действием в некоторых экспериментах наблюдали стимулирующее влияние противопочечных антител, если использовали их в малых дозах. Уже во времена И. И. Мечникова было известно, что от концентрации противоорганных (противотканевых) антител зависит эффект, который они вызывают. Позже это было подтверждено многими исследователями. Так, Р. Weiss (1947) показал, что введение антител против почки взрослых кур $2\frac{1}{2}$ — 8-суточным эмбрионам в небольшой дозе приводит к значительному увеличению массы почки. Добавление противопочечных антител в небольших дозах к культуре ткани почки стимулирует рост этих тканей [Бабаева А. Г., Краскина Н. А., Лиознер Л. Д., 1973; Lowenstein L. M., Stern A., 1963]. Сыворотка крови и лимфоциты односторонне нефрэктомированных крыс стимулируют рост почки *in vivo* и *in vitro*. Указанная сыворотка вызывала усиленное включение изотопа в клетки канальцевого эпителия почки интактного реципиента. Такая сыворотка обладает выраженной органоспецифичностью: ускоряет рост только почечного эпителия и не влияет на рост, например, печеночных клеток. Однако другие исследователи [Kugnick N. B., Lindsay P. A., 1968] не выявили такой строгой органной специфичности. По полученным ими данным, односторонняя нефрэктомия у крыс усиливала процессы синтеза ДНК не только в эпителии почки, но и в клетках печени. Аналогичную закономерность наблюдали у реципиентов при введении им сыворотки нефрэктомированных животных. Удаление одной почки у парабionта вызывало включение изотопа в канальцевый эпителий почки интактного партнера.

В указанных экспериментах можно предполагать участие иммунных противопочечных факторов в связи с тем, что у нефрэктомированных животных, как и у жи-

вотных с резекцией других органов, наблюдаются количественные изменения разных белковых фракций сыворотки крови. Так, при удалении одной почки или резекции печени наряду с понижением содержания сывороточных протеинов (альбумина, α_1 - и α_2 -глобулина) в крови повышается уровень β - и γ -глобулинов [Virolainen M., 1967]. При этом у частично гепатэктомированных и односторонне нефрэктомированных животных отмечают изменение свойств лимфоцитов [Бабаева А. Г., 1972]. Они приобретают способность стимулировать или тормозить пролиферативную активность в соответствующих органах.

Таким образом, в экспериментах *in vivo* и *in vitro* неоднократно отмечалась относительная специфичность влияния противопочечных факторов на соответствующий орган взрослых организмов. Однако вопрос о специфичности действия на почки плода иммунных противопочечных факторов материнского организма в системе мать—плод окончательно не решен. В связи с этим изучили особенности развития метанефроза у потомства мышей линии СВА при введении самкам в период беременности и в срок, предшествующий ей, сыворотки крови, а также лимфоидных клеток сингенных доноров с вызванным у них нефрозонефритом [Аверкина Р. Ф., Машкина Е. С., 1978; Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1980; Аверкина Р. Ф., 1980]. Сыворотка крови содержала противопочечные аутоантитела в титре 1 : 40—1 : 80, обнаруживаемые с помощью РСК; лимфоидные клетки были сенсibilизированы к почечным антигенам (наблюдали торможение их миграции в РТММ в присутствии почечного антигена). Как можно видеть, условия постановки опыта были нами изменены (по сравнению с таковыми других указанных выше авторов) для наибольшего приближения их к естественным условиям. В экспериментальных моделях других авторов при использовании противопочечных сывороток гетерологичных животных (чаще всего кроличьих) нельзя было исключить токсическое влияние как на самку, так и на плод чужеродного белка (антител к нему) этих сывороток. Благодаря использованию иммунологических факторов сингенных животных токсическое влияние белка исключалось.

Мышей линии СВА разделили на группы доноров и реципиентов (по 100 животных в каждой). У 50 доноров предварительно вызвали аутоиммунный нефрозонефрит [Аверкина Р. Ф., 1975]; другие 50 доноров были здоровыми. Реципиенты были разделены на 4 основ-

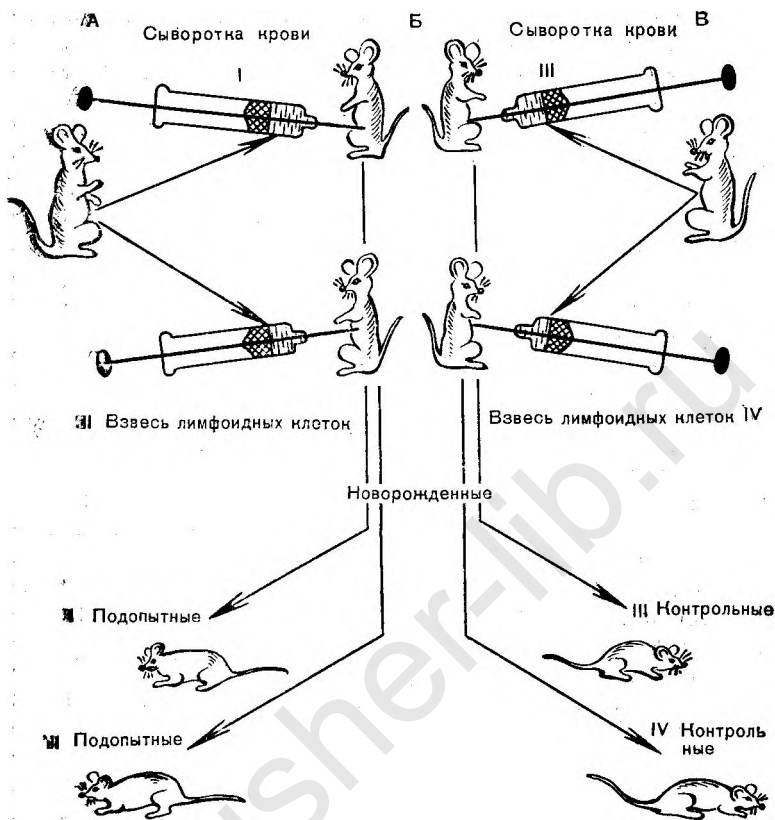


Схема 1. Постановка опыта по изучению роли иммунных механизмов в развитии врожденного предрасположения к заболеваниям почек у мышей линии СВА.

А — мыши-доноры с нефросонефритом; Б — мыши-реципиенты; В — здоровые мыши-доноры.

ные группы: 1-я и 3-я — вводили сыворотку крови, соответственно содержащую противопочечные аутоантитела в титре 1:40—1:80, и сыворотку крови от здоровых доноров; 2-я и 4-я — вводили лимфоидные клетки, полученные из брыжеечных лимфатических узлов соответственно от доноров с нефросонефритом и здоровых особей (схема 1). В каждой группе мыши-реципиенты были разделены еще на серии в зависимости от того, когда им вводили сыворотку крови и лимфоидные клетки сингенных доноров: перед спариванием с самцами и в разные сроки беременности (на 10, 11—12, 13, 15—16 и 17—18-е сутки). По окончании беременности от самок-реципиентов были получены основные группы новорожденных, подразделенные еще на серии, соответствующие группам (сериям) самок, и такие же 4 группы 3-месячного потомства: 322 новорожденных, из них 167 —

в подопытных группах и 155 — в контрольных, и 108 3-месячных мышат по 25—30 в каждой группе. Мышат взвешивали, определяли относительную массу почек и других органов (печени, сердца, легкого, селезенки), проводили гистологическое и морфометрическое изучение почек. Для гистологического анализа почки фиксировали в 10 % растворе формалина, жидкостях Карнуа и Буэна, заключали в парафин. Срезы толщиной 4 мм окрашивали гематоксилином по Караччи с докраской эозином и реактивом Шиффа по методу Хочкиса. Достоверность результатов определяли по методу Фишера — Стьюдента. У 3-месячных мышат для оценки функциональной способности почек определяли концентрацию мочевины (остаточного азота) в безбелковой части крови и до и после белковой нагрузки с помощью уреазы соевой муки по методу, описанному И. Тодоровым (1966). Образующийся аммиак учитывали калориметрически после диффузии в чашке Конвея.

Относительная масса почек (0,50 %) подопытных новорожденных мышат 1-й группы была статистически значимо ($P < 0,01$) меньше относительной массы (0,57 %) почек контрольных новорожденных (3-я группа). У новорожденных особей 2-й группы относительная масса почек достоверно не отличалась от контроля (4-я группа). У мышат 1-й и 2-й групп другие органы (сердце, легкие, селезенка) по относительной массе также статистически значимо не отличались от контроля. У новорожденных мышат 2-й группы наблюдали достоверное увеличение лишь массы печени, что, возможно, было связано с токсическими явлениями. Результаты, свидетельствующие о снижении относительной массы почек новорожденных от самок — реципиентов сыворотки крови (1-я группа), согласуются с полученными ранее (см. главу 3). Поскольку подопытным мышатам вводили сыворотку крови сингенных доноров с нефрозонефритом, это позволяет связать наблюдаемый эффект с теми особенностями сыворотки крови, которые отличают ее от таковой здоровых доноров. У новорожденных 1-й группы задерживался рост только почек и не наблюдалось изменения массы других органов. Это позволяет полагать, что влияние было специфическим. Возможно, что эффект обусловлен воздействием противпочечных аутоантител — одним из факторов, отличавшим сыворотки, вводимые мышам-реципиентам 1-й группы (антитела были) и 3-й (контрольной) группы (антител не было). Воздействие, тормозящее рост почек, предположительно можно связать со специфическим цитотоксическим эффектом, который могут вызвать противпочечные антитела (аутоантитела). Отсутствие подобного эффекта у новорожденных мышат 2-й группы от самок, которым вводили сенсibilизиро-

ванные к почечным антигенам лимфоидные клетки, могло быть обусловлено тем, что механизм влияния последних отличается от такового противпочечных антител.

Введение самкам в разные сроки беременности и перед спариванием лимфоидных клеток, полученных от доноров с нефрозолефритом, в дозе $15 \cdot 10^6$ статистически значимо не влияло на массу тела новорожденных. Введение лимфоидных клеток от больных доноров в дозе $35 \cdot 10^6$ вызывало статистически достоверное уменьшение массы тела новорожденных почти во всех сериях по сравнению с таковой контрольных мышей, которым вводили лимфоидные клетки здоровых доноров (табл. 6). По

Таблица 6. Масса тела новорожденных мышей в зависимости от введения самками лимфоидных клеток, взятых от сингенных доноров с нефрозолефритом (опыт) и здоровых доноров (контроль)

Доза лимфоидных клеток, $\cdot 10^6$	Срок введения	Серия опыта	Масса тела, г		P
			опыт	контроль	
15	Перед спариванием	1-я	$1,424 \pm 0,02$	$1,420 \pm 0,02$	$>0,05$
35	То же	2-я	$1,260 \pm 0,03$	$1,400 \pm 0,02$	$<0,05$
35	Беременность: 10 сут	3-я	$1,135 \pm 0,03$	$1,285 \pm 0,04$	$<0,05$
35	11—13 сут	4—5-я	$1,183 \pm 0,02$	$1,206 \pm 0,03$	$>0,05$
35	15—18 сут	6—7-я	$1,162 \pm 0,02$	$1,262 \pm 0,04$	$<0,05$

массе in toto и относительной массе органов такие контрольные новорожденные не отличались от других контрольных мышей — интактных особей. Полученные данные свидетельствуют о том, что сенсibilизированные к почечному антигену лимфоидные клетки, введенные мышам-реципиентам в дозе $35 \cdot 10^6$, оказывают, в частности, токсическое влияние на плод (уменьшение массы тела новорожденных), тогда как введение реципиентам таких клеток в дозе $15 \cdot 10^6$ не было токсичным для плодов (новорожденных).

При гистологическом анализе почек новорожденных мышат подопытных групп (1-я и 2-я) были отмечены патологические изменения, особенно клеток извитых канальцев (рис. 24). Цитоплазма клеток была набухшей, во многих этих клетках обнаруживались гранулы, окрашивающиеся ШИК-положительно. Клеточные границы в большинстве случаев были стертыми, в просвете ка-

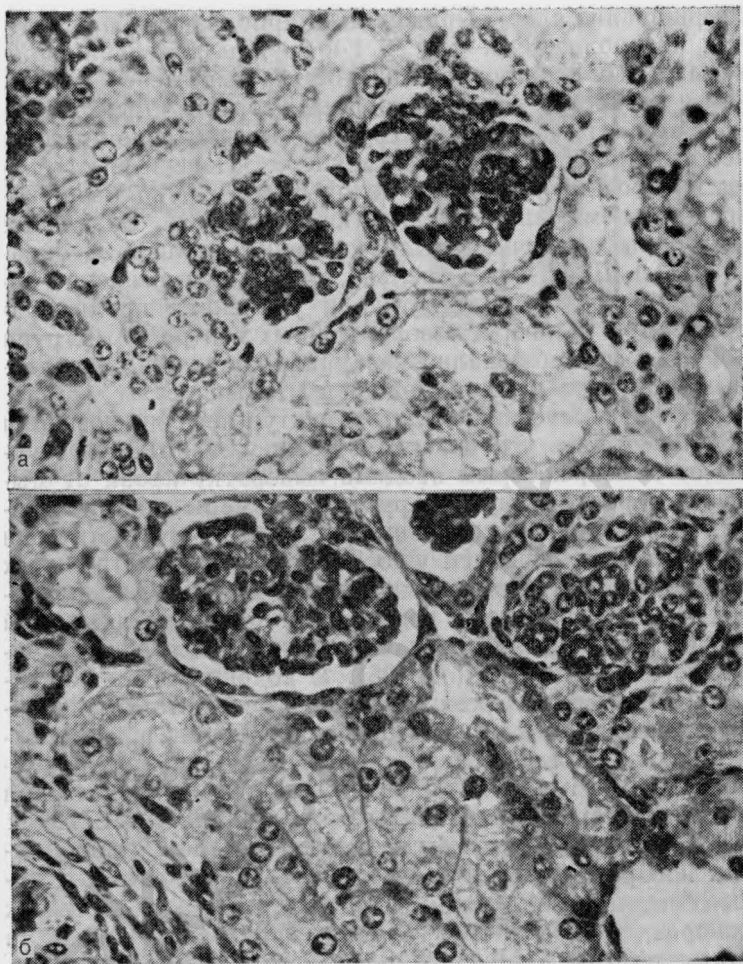


Рис. 24. Метанефрос новорожденных мышей от самок-реципиентов сыворотки крови от доноров с нефрозонофритом (А) и здоровых доноров (Б) контроль.

Ув. 500. Окраска реактивом Шиффа. а — некроз извитых канальцев, в сохранившихся канальцах — перинуклеарные отеки, кариолизис, зернистый детрит в просветах; б — отсутствие изменений.

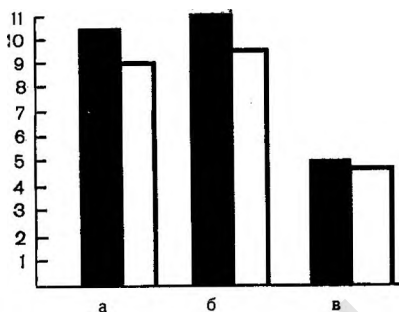
нальцев содержался зернистый детрит, щеточные каемки были разрыхлены с нечеткими контурами, утолщались базальные мембраны, окрашивающиеся ШИК-положительно. В клетках наблюдали перинуклеарные отеки,

Сморщивание ядер, выраженный кариолизис. У подопытных новорожденных мышей 1-й группы изменения проксимальных извитых канальцев были выражены сильнее, чем у новорожденных 2-й группы. Это могло быть связано с тем, что особям 2-й группы вводили сравнительно небольшую дозу лимфоидных клеток. Почечные клубочки новорожденных обеих подопытных групп были повреждены меньше, чем клетки канальцев. Базальные мембраны клубочков были умеренно утолщены, окрашивались ШИК-положительно, отмечались оголение некоторых капиллярных петель и умеренная пролиферация клеток. В почках новорожденных контрольных групп 3-й и 4-й не наблюдали указанных изменений, выявленных у соответствующих подопытных мышат.

Морфометрический анализ структур нефрона позволил установить, что у подопытных новорожденных 1-й группы от самок, которым вводили сыворотку крови от мышей-доноров с нефрозонефритом, размеры клеток извитых канальцев (высота и ширина) были статистически достоверно больше, чем у соответствующих контрольных новорожденных. Размеры (средний диаметр) ядер клеток тех же канальцев у подопытных новорожденных (1-й группы) статистически значимо не отличались по сравнению с контролем (рис. 25). У подопытных новорожденных 2-й группы всех серий от самок, которым вводили лимфоидные клетки мышей с нефрозонефритом, отмечалось статистически достоверное увеличение размеров (высоты и ширины) клеток извитых канальцев. При этом наибольшая высота клеток ($11,7 \pm 0,18$ нм, $11,5 \pm 0,18$, $11,2 \pm 0,19$ нм) была соответственно у подопытных новорожденных 2-й, 3-й и 4-й серий от самок, которым вводили лимфоидные клетки, взятые от больных доноров, в дозе $35 \cdot 10^6$ в сроки: перед спариванием, а также на 10-е и 11—12-е сутки беременности. У контрольных новорожденных 2-й, 3-й и 4-й серий высота клеток была соответственно равна $9,42 \pm 0,17$, $9,8 \pm 0,13$ и $9,0 \pm 0,01$ нм. У подопытных новорожденных указанных серий был статистически значимо ($P < 0,001$) сужен просвет извитых канальцев (соответственно $14,0 \pm 0,7$, $15,1 \pm 0,7$ и $15,0 \pm 0,9$ нм) по сравнению с контролем (соответственно $17,2 \pm 0,4$, $17,9 \pm 0,8$ и $18,4 \pm 0,7$ нм). Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение размеров клеток происходило преимущественно за счет их апикальных частей. Введение $35 \cdot 10^6$ сенсibilизированных к почечному антигену лимфоидных клеток более значи-

Рис. 25. Изменение размеров клеток извитых канальцев новорожденных мышей в зависимости от введения их матерям сыворотки крови на 13-е сутки беременности, взятой от доноров с нефрозонофритом (черные столбики) и от здоровых доноров (белые столбики).

а — высота; б — ширина; в — диаметр ядер.



тельно увеличивало размеры клеток извитых канальцев, чем доза $15 \cdot 10^6$. У подопытных новорожденных 1-й и 2-й серий диаметр ядер клеток был статистически достоверно больше ($5,24 \pm 0,02$ нм), чем в контроле ($5,10 \pm 0,09$). У подопытных новорожденных почти всех серий, за исключением 5-й серии, размеры почечных телец и клубочков не отличались от таковых у соответствующих контрольных новорожденных (деление на серии см. табл. 6).

Количество лизированных ядер у новорожденных мышат 4—5-й серий от самок, которым на 11—13-е сутки беременности вводили сенсibilизированные к почечным антигенам лимфоидные клетки, составляло в среднем 31 % (500 оцененных клеток принималось за 100 %). У новорожденных от самок—реципиентов лимфоидных клеток здоровых доноров указанный показатель был равен лишь 13 % и у интактных новорожденных — 6 %.

Таким образом, сыворотка крови, содержащая противопочечные аутоантитела, а также сенсibilизированные к почечным антигенам лимфоидные клетки мышей с нефрозонофритом, будучи введенными интактным самкам в разные сроки беременности и до зачатия, вызывают у новорожденных мышат увеличение размеров клеток извитых канальцев, выраженный кариолизис, деструктивные изменения клеток. При этом в основном изменялись клетки канальцев (как и у мышей-доноров с нефрозонофритом, вызванным кроличьей противопочечной сывороткой).

Сведения о разной степени поврежденности плодов (новорожденных), а также почек у них в зависимости от срока введения противопочечных антител и лимфоцитов в период беременности служат косвенным доказательст-

вом возможности перехода указанных факторов через плаценту к плоду. Так, по данным J. R. Bragonier, M. M. Frank, R. L. Brent (1970) и R. L. Brent, M. Jensen (1978), наиболее выраженное повреждающее действие противопочечная сыворотка оказывала на 8-суточный плод при введении ее беременным крысам. В опытах В. М. Михайлова (1970) противопочечная сыворотка, полученная от кролика и введенная крысам на 2—4-е сутки беременности, не влияла на развитие зародышей, поскольку, согласно мнению автора, дробящиеся яйцеклетки находятся в этот период в полости маточной трубы. Наиболее чувствительными к введению противопочечной сыворотки оказались зародыши 5—6 и 10 сут развития, т. е. в те сроки беременности, которые соответствуют поступлению бластоцисты в полость матки и началу плацентации. При введении противопочечной сыворотки крысам после 10 сут беременности В. М. Михайлов (1970) уже не обнаружил аномалий развития у их плодов. По данным А. А. Волощенко, Н. К. Назаренко и С. В. Талалаева (1977), плоды крыс особенно реагировали на введение самкам противопочечной сыворотки на 12—14-е сутки, т. е. также в период, соответствующий формированию плаценты. При введении крысам противопочечной сыворотки на 15—18-е сутки беременности частота отклонений в формировании нефронов уже существенно не отличалась ($P > 0,05$) от таковой в контроле (интактные животные).

Результаты проведенных нами [Аверкина Р. Ф., Машкина Е. С., 1978; Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И., 1980; Аверкина Р. Ф., 1980] исследований также согласуются с данными А. А. Волощенко и соавт. (1977) и В. М. Михайлова (1970) в том, что срок (10—14 сут), соответствующий периоду формирования плаценты и закладки метанефроса в эмбриогенезе (в частности, у грызунов — крыс и мышей), является одним из наиболее «уязвимых» к воздействию противопочечных иммунных факторов. Учитывая недостаточную функциональную зрелость плаценты в этот период, можно допустить, что она может обладать повышенной проницаемостью для указанных факторов.

Данные о степени проницаемости плаценты в зависимости от срока беременности, полученные разными авторами, довольно противоречивы. Так, В. М. Михайлов (1970) не наблюдал отклонений в развитии зародышей, в частности их почек, если противопочечная сыво-

ротка вводилась после 10 сут беременности. Однако с этими данными не согласуются результаты, полученные нами, а также А. А. Волощенко и соавт. (1977): изменения в формировании почек плодов регистрировали при введении самкам противопочечных факторов и в более поздние сроки их беременности — на 12—13-е сутки. Это могло быть обусловлено тем, что В. М. Михайлов обращал внимание в основном на значительно выраженные морфологические аномалии (уродства), а мы и А. А. Волощенко и соавт. проводили анализ на гистологическом, цитологическом уровне. В результате этого были обнаружены изменения формирующихся структур нефрона в почках плодов и более поздних сроков развития (после 10 сут), а также у новорожденных животных.

К настоящему времени имеются довольно многочисленные сведения о том, что плацента у людей и животных с гемохориальным типом строения даже при физиологически нормально протекающей беременности не является барьером, совершенно непроницаемым для белков и клеток. Так, имеются сведения [Трунова Л. А., 1977; Goldstone A. H., McVerry V. A., Cooper M., 1979; Branch D. R., 1979], что иммуноглобулины матери, например IgG, к которым относится большинство антител (в частности, противопочечных), способны проникать в плод. Это было установлено также в эксперименте на крысах [Brent R. L., Averich F., Drapiewski V. A., 1961]. Зажатие на 30 мин кровеносных сосудов одного рога матки на 8-е сутки беременности при введении противопочечной сыворотки (глобулина, выделенного из нее) предотвращало повреждение эмбрионов соответствующего рога матки. Таким образом, противопочечные антитела могут проникать в плод и повреждать его. Введенные в кровеносное русло матери противопочечные антитела циркулируют, видимо, в течение сравнительно короткого срока, а затем связываются тканями; 30 мин оказалось достаточно для предотвращения повреждения зародыша противопочечными антителами. Согласно данным К. Rother (1971), противопочечные антитела полностью исчезают из кровеносного русла через 40—80 мин с момента их внутривенного введения.

Между матерью и плодом обычно происходит некоторый обмен клетками. Так, установлен переход материнских эритроцитов к плоду и наоборот, от плода к матери как у человека, так и у животных [Вербицкий М. Ш., 1973; Barnes R. D., Tuffrey M., 1971]. Получе-

ны прямые доказательства перехода при нормально протекающей беременности материнских лейкоцитов, в частности лимфоцитов, к плоду и в обратном направлении [Kirby D. R. S., 1969; Church J. A., Uittenbogaart Ch., 1980]. Эти наблюдения относились к поздним срокам беременности. Имеются сведения, позволяющие предполагать возможность проникновения иммунокомпетентных клеток матери к плоду и в ранние периоды беременности. Так, у некоторых детей существует частичная толерантность к материнскому аллотрансплантату [Peer L. A., Bernhard W. G., Walker G. E., 1958], что можно объяснить попаданием материнских клеток в плод на раннем сроке его развития, в результате возникает состояние толерантности к чужеродным материнским трансплантационным антигенам. R. E. Billingham, J. Palm, W. K. Silvers (1965) показали, что у крысят линии Lewis, которые развивались из бластоцисты, пересаженной самкам-гибридам BN×Lewis, возникло состояние повышенной чувствительности (сенсibilизации) к материнским тканям. Кожа крыс линии BN, пересаженная таким крысятам, отторгалась скорее, чем у контрольных особей, которые были получены от самок линии Lewis. Эти данные свидетельствуют о том, что, по-видимому, клетки самки проникли в плод, в результате чего у потомства иммунитет изменился не в виде развития толерантности, а, наоборот, в направлении развития состояния повышенной чувствительности (сенсibilизации) к трансплантационным антигенам матери. Предполагают, что некоторые заболевания у детей (например, болезнь Ходжкина), напоминающие по клинической картине болезнь рант, связаны с воздействием на плод материнских лимфоцитов [Kirby D. R. S., 1969; Barnes R. D., Tuffrey M., 1971; Church J. A., Uittenbogaart Ch., 1980].

Итак, присутствие материнских клеток у плода пока еще недостаточно документировано. Однако эта область исследований представляет чрезвычайный интерес. Любые сведения по этому вопросу важны. От попадания к плоду разного количества материнских клеток зависит, по-видимому, картина последующих изменений в системе иммунитета потомства. Так, можно полагать, что в одних случаях, если в плод попадает достаточно большое количество материнских клеток, у плода возникает состояние иммунологической толерантности к чужеродным материнским антигенам; в других случаях развивается состояние сенсibilизации; если в плод проникнут имму-

Нóкомпетентные клетки матери, может возникнуть болезнь рант (graft versus host).

При патологии беременности, связанной с нарушением иммунного равновесия между организмом матери и плода, проницаемость плаценты увеличивается из-за происходящих в ней изменений [Цирельников Н. И., 1980]. Так, в экспериментальных условиях повышение проницаемости плаценты беременных крольчих под действием гиалуронидазы или гистамина способствовало переходу в плод большого количества материнских клеток, в результате у плода возникло состояние толерантности [Вязов О. Е., Вербицкий М. Ш., 1973].

Одним из наиболее важных вопросов является изучение локализации у плода иммунных факторов (гуморальных и клеточных), проникающих в него от матери. Показано, что противопочечные антитела, меченные ^{125}I и введенные беременным крысам, локализуются у матери в почечных клубочках, печени, селезенке и плаценте, а у плода — в плаценте и желточном мешке. При этом было установлено, что в плаценте плода находилось большее количество противопочечных антител, чем в материнской плаценте [Bragonier J. R., Frank M. M., Brent R. L., 1970; Brent R. L., Jensen M., 1978]. Обнаружение таких антител в желточном мешке (эмбриональном органе) свидетельствует о прохождении их через плаценту. R. L. Brent и соавт. пришли к заключению о токсическом влиянии противопочечных антител на плод вследствие повреждения плаценты и вмешательства в трофическую функцию желточного мешка у крыс. У эмбрионов человека желточный мешок не получил должного развития и его трофическая роль маловероятна. Полностью не отрицая возможность токсического влияния на плаценту (поскольку известно антигенное сходство тканей почки и плаценты), можно предположить, что степень токсичности зависит от специфичности содержащихся в сыворотках крови антител к разным почечным антигенам. Если в сыворотках содержатся антитела к межорганным почечным антигенам, сходным, в частности, с плацентарными, то они прореагируют с плацентой, антитела же к специфическим почечным антигенам не будут, очевидно, задерживаться плацентой (по крайней мере в такой же степени, как первые) и в большем количестве проникнут в плод. Однако это предположение, основанное только на результатах реагирования разных проти-

вопочечных антител с плацентой в опытах *in vitro*, не доказано в опытах *in vivo*.

Значение локализации противопочечных антител у эмбрионов крыс в желточном мешке можно истолковать и по-другому. В процессе эмбриогенеза происходит последовательная смена участков гемопоэза; вначале они формируются в желточном мешке, а затем уже в эмбриональной печени, селезенке, костном мозге, который впоследствии, у взрослого организма, становится основным органом гемопоэза. Так, у грызунов до появления в эмбриональной печени иммунологически зрелых клеток (15—16-е сутки внутриутробного развития) обнаруживали их предшественников в желточном мешке на 12-е сутки развития [Колесникова С. М., Козлов В. А., 1977; Melchers F. F., 1979]. Следовательно, противопочечные антитела, введенные грызунам на 12-е сутки беременности, и антитела, локализованные в желточном мешке, могли повлиять на формирование иммунной системы плодов и вызвать в постнатальном периоде изменения этой системы. Е. А. Федосов и Л. И. Забросаева (1980) привели данные о наличии связи между нарушениями в иммунной системе матери и возникновением патологических изменений в иммунной системе потомков. Некоторые исследователи [Gatti R. A. et al., 1973] связывают это с проникновением донорских клеток в плод и развитием у него реакции «трансплантат против хозяина». При гемолитической болезни новорожденных иногда обнаруживаются материнские лимфоциты у плода — в его лимфоидной ткани [Billingham R. E., 1964]. Лимфоциты, согласно R. E. Billingham, колонизовавшие лимфоидные органы, атакуют плод как бы «изнутри».

В других случаях при искусственном переносе или естественном попадании несингенных иммунокомпетентных клеток в плод в его лимфоидной ткани отмечали образование бластных форм и клеток-киллеров, оказывающих цитопатогенное действие [Маянский Д. Н., Каулен Д. Р., 1977]. По мнению Д. Р. Каулена и Д. Н. Маянского, в указанных случаях нарушается гармоничное взаимодействие между клетками — носителями разного генофонда, в основном нарушается становление гематологического статуса реципиента. Изменения возникали и в других пролиферирующих клеточных системах эмбриона (новорожденного). Предполагают, что латентные формы болезни рант у детей раннего возраста могут обусловить развитие аутоиммунных заболеваний в более

зрелом возрасте. Приведенные данные свидетельствуют о возможности попадания материнских лимфоцитов в плод.

Можно предположить, что при попадании в организм плода материнских лимфоцитов, сенсibilизированных к почечным антигенам, цитопатогенное действие Т-клеток-киллеров будет направлено уже против других мишеней — почек. Однако к настоящему времени пока не зарегистрировано присутствие противоорганных иммунных факторов материнского организма в соответствующих тканях плода. Результаты, полученные в наших экспериментах, а также в опытах других исследователей, позволяют предположить возможность их непосредственного влияния на развитие структур зародыша, содержащих соответствующие им антигены.

Подтверждением возможности такого рода влияния могут служить данные о способности противоорганных антител, в частности противпочечных, нарушать ход развития соответствующих тканей зародышей низших животных, развивающихся вне материнского организма, когда противоорганные сыворотки вводились непосредственно в зародыш [Вязов О. Е., 1962]. При этом было отмечено, что эффект зависит от срока развития эмбрионов, подвергавшихся воздействию противоорганных антител. Так, О. Е. Вязов и И. И. Титова (1978) показали, что при нанесении противохрусталиковой сыворотки на головную часть куриных эмбрионов ранних сроков развития (18 ч инкубации) изменения были выражены сильнее (у зародышей отмечали отсутствие глазного бочка и хрусталика), чем у эмбрионов более поздних сроков развития (24, 34 и 48 ч инкубации). У последних наблюдалось лишь торможение развития глазной чаши и хрусталика.

Мы воздействовали противпочечными факторами дистанционно, через материнский организм, на эмбрионы мышей, которые были защищены плацентарным барьером, ограничивающим обмен белками (клетками) между самкой и плодом. Тем не менее мы также наблюдали закономерность, сходную с таковой в опытах указанных выше авторов. Повреждающий эффект от воздействия противпочечных факторов также был выражен значительней, если их вводили в ранние сроки беременности: до и в период закладки соответствующего органа, когда не были еще сформированы структуры нефрона плода (см. главу 3.).

Отклонения в формировании почек плода в эмбриогенезе влияют на их состояние в постнатальном периоде. Так, Р. Ф. Аверкина и Н. И. Сучкова (1980) установили, что у 3-месячного потомства, рожденного самками—реципиентами сыворотки крови и лимфоидных клеток мышей-доноров с нефрозонофритом, в почках выявляются изменения, сходные с таковыми у 2-месячных мышат от мышей с нефрозонофритом (см. главу 3). Контролем служили 3-месячные мышата от самок—реципиентов сыворотки крови и лимфоидных клеток здоровых доноров. Для оценки состояния азотвыделительной функции почек у 3-месячного потомства определяли концентрацию мочевины (остаточного азота) в крови до и после белковой нагрузки с использованием уреазы соевой муки. При этом изменения в почках выявлялись лишь при увеличении функциональной нагрузки, что осуществлялось путем вскармливания 3-месячного потомства в течение суток белковой пищей (творогом). Концентрация мочевины у подопытного потомства (1-я группа) от самок-реципиентов сыворотки крови, взятой от доноров с нефрозонофритом, была статистически значимо ($P < 0,001$) выше (13,24 м моль/л), чем у соответствующих контрольных мышат (8,21 ммоль/л). У подопытного 3-месячного потомства (2-я группа) от самок—реципиентов лимфоидных клеток, взятых от доноров с нефрозонофритом, концентрация мочевины в крови после белковой нагрузки составляла 9,14 ммоль/л, а у контрольных мышей — 7,37 ммоль/л. Однако это различие не было статистически достоверным ($P = 0,289$). До белковой нагрузки концентрация мочевины в крови 3-месячных мышей указанных подопытных групп достоверно не отличалась от таковой в контроле. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении устойчивости почек подопытных мышей (по крайней мере 1-й группы) к влиянию неблагоприятных факторов внешней среды (в данном случае к белковой нагрузке).

У подопытных 3-месячных мышей от самок-реципиентов не было выявлено изменений относительной массы почек, а также видимых изменений гистологии почек. Тем не менее результаты, приведенные выше, позволяют предположить, что какие-то скрытые изменения все же имелись. Так, у зародышей, развивающихся у самок с нефрозонофритом, может возникать белково-калорийная недостаточность. Последняя может приводить к тому, что к определенному сроку развития не полностью реализу-

ется заложенная в геноме информация о количестве клеток, а также надклеточных структурных элементов, нефронов в почках. Число их оказывается пониженным [Allen L. H., Zeman F. Y., 1973]. Последующее усиленное питание в постнатальном периоде не всегда восполняет этот дефект: пролиферация клеток в почках усиливается, но число нефронов остается пониженным. Наряду с этим белково-калорийная недостаточность, возникающая у самок с нефрозонефритом, приводит к уменьшению массы вилочковой железы и содержания малых лимфоцитов, а также к исчезновению средних и больших лимфоцитов [Aschkenasy A., 1973]. У людей при белково-калорийной недостаточности снижается способность лимфоцитов к бласттрансформации при воздействии фитогемагглютинином [Grace H. J., Armstrong D., Smyth P. M., 1972], уменьшаются частота митозов в бластах, содержание лейкоцитов в крови и масса селезенки. Указанные отклонения в формировании нефронов и снижение защитных сил могут быть причиной большей подверженности потомства в постнатальном периоде (в частности их почек) к воздействию неблагоприятных факторов среды. Снижение устойчивости к влиянию неблагоприятных факторов внешней среды у потомства, рожденного самками, имевшими в период беременности органныю патологию, отмечали и другие авторы (см. главу 3).

Существует представление, согласно которому под влиянием органических заболеваний могут возникать вторичные иммунодефициты. Так, группа экспертов ВОЗ по проблеме иммунодефицитов привела перечень основных заболеваний, сопровождающихся дефектами иммунитета. К их числу отнесены также заболевания, связанные с повреждением почек [Ковальчук Л. В., 1979].

Гипотетически можно представить и другой иммунный механизм повреждения почек у плодов при наличии у матерей в период беременности состояния сенсibilизации к почечным антигенам. Так, степень повреждения органа у плодов зависит от дозы введенных (проникших) в него иммунных факторов, а также от срока развития плода. Установлено [Вербицкий М. Ш., 1973; Scott J. S., Jones W. R., 1976], что зародыши не являются абсолютно иммунологически инертными даже на ранних стадиях развития. Уже тот факт, что у них развивается состояние толерантности к чужеродным материнским антигенам, служит доказательством проявления определенной реакции иммунитета. На более поздних

стадиях развития при появлении у плодов зрелых лимфоидных клеток [Хлыстова З. С. и др. 1979; Asma G. E. et al., 1977] они приобретают способность разрушать уже иммунологическим способом материнские лимфоциты, прошедшие через плаценту [Simmons R. L., 1971], или блокировать их активность [Olding L., 1974]. L. Olding обратил внимание на то, что лимфоциты плода в смешанной лимфоцитарной культуре могут ингибировать материнские лимфоциты, а также подавлять бласттрансформацию лимфоцитов при воздействии митогенов. На основании приведенных результатов можно предположить, что если в плод проникнут лимфоциты матери, сенсibilизированные к почечным антигенам, в небольшом количестве в период, когда у плода уже имеются собственные иммунокомпетентные клетки (например, Т-лимфоциты-супрессоры), последние будут блокировать активность материнских Т-лимфоцитов-киллеров. Усиление функционирования Т-клеток-супрессоров у плода может привести впоследствии к дефициту этих клеток. Среди существующих гипотез о возможных причинах возникновения аутоиммунных заболеваний Р. В. Петров (1976) допускает, что одной из возможных причин может быть дефицит организма по Т-супрессору. В результате развивается состояние повышенной чувствительности, Т-лимфоциты-киллеры могут начать атаку на собственные ткани, содержащие соответствующий им антиген, возникают аутоиммунные заболевания.

Итак, в основе связей одноименных органов матери и плода, мы полагаем, может быть наряду с другими возможными механизмами иммунологический надзор за их состоянием. При нарушениях иммунного равновесия между организмами матери и плода (их одноименными системами, органами), что может быть, например, при аутоиммунных заболеваниях матери, можно ожидать переход аутоантител и иммунокомпетентных клеток взрослого организма к плоду. Изучение изменений иммунного статуса у потомства при указанных заболеваниях матери, выявление материнских аутоантител и иммунокомпетентных клеток, а также зависимости эффекта от количества проникших через плаценту иммунных факторов позволит, по-видимому, в дальнейшем лучше понять причины возникновения аутоиммунных заболеваний, семейных случаев указанных болезней, не являющихся наследственными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систему мать—плацента—плод можно рассматривать как саморегулирующуюся. Так, несмотря на антигенную разнокачественность тканей матери и плода, в большинстве случаев беременность протекает благополучно и ребенок рождается здоровым. При нормально протекающей беременности устанавливается некое динамическое равновесие между организмом матери и плодом. Существуют разные представления о механизмах регуляции, обеспечивающих нормальное течение беременности, о роли функциональных, гормональных и гуморальных факторов, а также иммунологического надзора за состоянием организма матери и плода (см. главу 4). Мы допускаем, что иммунологический надзор может осуществляться не только на организменном, но и на органном (системном) уровне в условиях целостного организма. По нашему мнению, в пользу такого представления могут свидетельствовать довольно многочисленные данные, полученные на клиническом и экспериментальном материале (см. главу 3) и показывающие существование определенных связей между одноименными органами матери и плода. Если в основе такой связи большинство авторов видели роль функциональной регуляции, нейрогормональных и гуморальных факторов, то мы подошли к объяснению связи между почками матери и ее потомства с иммунологическими позициями.

К настоящему времени известны довольно многочисленные случаи иммуноконфликтных ситуаций, в основе которых лежит нарушение иммунобиологического равновесия между организмами матери и плода. К числу причинных факторов относится сенсibilизация организма матери (самки) антигенами зиготы, плода и плодных оболочек, отсутствующими у матери. Исследования форм патологии развития зародыша, обусловленные влиянием сенсibilизации материнского организма к органо- и тканеспецифическим антигенам плодного происхождения, особенно усиленно развиваются в последние годы. Лучше изучены формы патологии развития зародыша, обусловленные несовместимостью матери и плода

по Rh-фактору, изоантигенам системы АВ0, изоантигенам лейкоцитов и тромбоцитов. Мы обратили внимание на другие, менее изученные, иммуноконфликтные ситуации, причинами которых являются аутоиммунные заболевания матери.

В настоящее время во всем мире ведется огромная работа по выявлению и классификации аутоиммунных заболеваний, изучению причин их возникновения, механизмов развития, изысканию способов лечения. Аутоиммунные расстройства у человека и экспериментально вызванные у лабораторных животных являются сравнительно новыми заболеваниями. Важное значение приобретает создание модельных форм аутоиммунных болезней на животных. К таким формам можно отнести и разработанную нами модель аутоиммунного нефрозонофрита, полученную на мышах линии СВА. Особенность этой модели состоит в том, что у мышей вызывали преимущественное повреждение эпителиальных структур нефрона почки, главным образом клеток извитых канальцев. Это осуществлялось с помощью кроличьей противопочечной сыворотки, содержащей антитела к органоспецифическим антигенам, локализованным в эпителии извитых канальцев. В результате у мышей развивался нефрозонофрит с аутоиммунным течением, клинико-морфологическая картина которого напоминает таковую у людей. Он характеризовался выраженной протеинурией. В литературе имеются единичные сведения (см. главу 2) о том, что с помощью противопочечных антител разной специфичности можно вызвать разные формы нефрита. Результаты проведенных нами опытов подтверждают эти данные.

Еще 20 лет назад возможность сохранения беременности у женщин, больных нефритами, ставилась под сомнение и даже отвергалась. В дальнейшем тщательное клиническое наблюдение выявило неоднородность патологических состояний у беременных с заболеваниями почек, объединенных диагнозом гломерулонефритов. Хотя проблема сочетания нефрита и беременности еще не решена, при определенных формах этого заболевания прогноз считают благоприятным, а при других формах беременность создает опасность для женщины и плода. М. М. Шехтман (1980) выделяет три степени риска, определяющие частоту неблагоприятных исходов беременности и родов для матери и плода: 1 — минимальная (латентная форма гломерулонефрита); 2 — выраженная

(нефротическая форма); 3 — максимальная (гипертоническая и смешанные формы, азотемия). Автор полагает, что при нефротической форме хронического гломеруло-нефрита беременность еще можно допустить. Дефицит белка хотя и способствует гипотрофии плода, не так опасен для жизни ребенка, как гипертония.

Решению вопроса о сохранении у женщин беременности при наличии у них той или иной формы патологии почек могут способствовать экспериментальные модели, например, разработанная нами модель, сочетающая беременность и нефрозонефрит.

В настоящее время сформулировано представление о том, что во время беременности мать и плод, объединяющиеся через плаценту, образуют особую функциональную систему, которая обеспечивает нормальное развитие плода [Аршавский И. А., 1977; Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978; Конышев В. А., 1980; Савченков Ю. И. Лобынцев К. С., 1980]. Между матерью и плодом отмечены нервные, гуморальные, а также иммунные прямые и обратные связи, несущие информацию о параметрах развития плода. Мы изучали иммунные каналы связи. В связи с этим особенность созданной нами модели состоит также в том, что она имитирует состояние нарушения гомеостаза в системе мать—плод вследствие изменения иммунного статуса беременных самок с нефрозонефритом, в патогенезе которого ведущую роль играют аутоиммунные механизмы. На этой модели получены данные, свидетельствующие о роли сенсibilизации к почечным антигенам в нарушении развития плодов, в частности их почек. Так, в сыворотке крови мышей с нефрозонефритом обнаруживались противпочечные аутоантитела, а также лимфоциты, сенсibilизированные к специфическим почечным антигенам. В опытах по их «переносу» от мышей с нефрозонефритом интактным сингенным реципиентам обнаружены изменения почек у новорожденных от таких реципиентов. При этом степень выраженности изменений почек у потомства зависела от дозы и срока введения самкам в период беременности указанных иммунологических факторов.

В литературе имеются сведения о влиянии гетерологичных противпочечных антител на развитие зародышей [Михайлов В. М., 1967, 1970; Brent R. L., Jensen M., 1978]. Нам неизвестны работы, подобные проведенному нами исследованию, в которых бы изучалось влияние клеточных факторов иммунной системы матери, сенсibil-

билизированной к почечным антигенам, на развитие соответствующего органа у плода. Можно полагать, что это влияние осуществляется опосредовано, благодаря возникновению иммунных нарушений у потомства. Изменение состояния иммунитета у потомства при нарушениях в иммунной системе самок в период беременности наблюдали некоторые авторы [Федосов Е. А., Забросаева Л. И., 1980; Gatti R. A. et al., 1973].

Данные, полученные нами, дают представление о возможных нарушениях формирования почек плодов и новорожденных от самок с нефрозонефритом. У 14-суточных плодов и далее, на последующих стадиях всего эмбриогенеза, отмечалось увеличение размеров структур нефрона, что, очевидно, связано с их набуханием и развитием дистрофических процессов. С 15-х суток развития присоединялись выраженные деструктивные изменения, что соответствовало характеру повреждения почек у самок. У новорожденных от таких самок отмечали уменьшение массы тела, большой процент их гибели, что, очевидно, обусловлено снижением их адаптационных возможностей. У выжившего потомства в постнатальном периоде были отмечены функциональная неполноценность почек, снижение их устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов. Группа экспертов ВОЗ (1978) про проблеме иммунодефицитов приводит перечень заболеваний (к их числу отнесены болезни почек), которые могут сопровождаться развитием вторичных иммунодефицитов. С этим, в частности, могут быть связаны снижение адаптационных возможностей потомства и повышение предрасположенности его к заболеваниям.

Ю. И. Савченков и К. С. Лобышев (1980) рекомендуют различать три основных типа реакций систем плода на изменения гомеостаза в функциональной системе мать—плод, не являющихся генетически обусловленными. Для первого типа, возникающего при выраженных изменениях гомеостаза, характерно общее торможение развития, приводящее к гибели плода (новорожденного) или к появлению грубых форм патологии и нежизнеспособности потомства в постнатальной жизни. Второй тип реакции возникает при средней тяжести нарушений гомеостаза, не выходящих за пределы компенсаторных возможностей органов и систем плода. Он характеризуется наличием у плода и новорожденного признаков перезрелости одних и недоразвития других функциональных систем. Внутриутробная гипертрофия вызывает раз-

личные формы патологии. Согласно полученным нами данным, увеличение размеров структур нефрона почек, вероятно, обусловлено не столько их компенсаторным ростом, сколько развитием нефропатии. К третьему типу реакций Ю. И. Савченков и К. С. Лобынцев относят «физиологический стресс» (по И. А. Аршанскому, 1977), который необходим для оптимального развития. Он вызывается небольшими изменениями материнского организма, оказывающими «тренирующее» воздействие, что обеспечивает такому потомству большие адаптационные способности.

Потомство, у которого в постнатальном периоде функции и структуры органов (системы) не нормализуются, должно настораживать клиницистов, особенно если у их матерей была осложненная беременность.

По нашему мнению, степень тяжести нарушений гомеостаза может зависеть, в частности, от свойств антигена, вызывающего сенсибилизацию материнского организма, от авидности антител и агрессивности сенсибилизированных лимфоцитов, срока беременности, количества проникших через плаценту иммунных факторов и других условий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аверкина Р. Ф.* Становление антигенов тканей почек животных и человека в ходе эмбриогенеза.— В кн.: Основы иммуноэмбриологии / Под ред. О. Е. Вязова и В. М. Барабанова. М., 1973, с. 83—130.
- Аверкина Р. Ф.* Повреждение почек мышей противопочечной сывороткой.— Арх. пат., 1975, № 3, с. 56—61.
- Аверкина Р. Ф.* Иммунохимическое изучение почки мыши СВА.— Бюлл. exper. биол., 1979, № 6, с. 566—569.
- Аверкина Р. Ф.* Влияние сенсibilизированных к почечным антигенам лимфоидных клеток, введенных мышам-самкам, на состояние почек у их потомства.— Бюлл. exper. биол., 1980, № 4, с. 494—496.
- Аверкина Р. Ф., Машкина Е. С.* Влияние лимфоидных клеток и сыворотки крови при экспериментальном нефрозо-нефрите у мышей на развитие почек у их потомства.— Арх. анат., 1978, № 2, с. 66—72.
- Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И.* Изучение метанефроса плодов, новорожденных и двухмесячных мышей, развивавшихся в условиях повреждения почек самок нефроцитотоксической сывороткой.— Онтогенез, 1976, № 5, с. 490—494.
- Аверкина Р. Ф., Сучкова Н. И.* Состояние почек самок мышей СВА и их потомства при введении сыворотки крови и лимфоидных клеток сингенных доноров с экспериментальным нефрозо-нефритом.— Онтогенез, 1980, № 4, с. 378—385.
- Аверкина Р. Ф., Вязов О. Е., Выставкина Н. И.* Оценка состояния потомства от мышей с поврежденными почками.— Арх. анат., 1975, № 6, с. 74—77.
- Адо А. Д.* Современные проблемы иммунной травмы.— Пат. физиол., 1977, № 5, с. 27—33.
- Адо А. Д.* Общая аллергология: Руководство для врачей. 2-е изд.— М.: Медицина, 1978.— 464 с.
- Анохин П. К.* Очерки по физиологии функциональных систем.— М.: Медицина, 1975.— 447 с.
- Антонова Л. В., Прозоровская К. Н., Копп В. Д.* Исследование иммуноглобулинов у беременных с резус-сенсibilизацией.— В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 34.
- Антонова С. Н., Кондрор М. И., Цибулевский А. Ю.* Функционально-морфологическая характеристика эндокринной системы потомства адреналэктомированных крыс. — Бюлл. exper. биол., 1978, № 4, с. 400—403.
- Аршавский И. А.* Плацентарный барьер.— В кн.: Физиология гистогематических барьеров / Под ред. Я. А. Росина. М., Наука, 1977, с. 443—456.
- Аубакирова Т. К., Аднорал С. А., Павлюченко А. Л., Траянова Т. Г.* Тест внутрикожного введения аутологичных лейкоцитов при нефропатиях.— В кн.: Материалы 1-го Всесоюзного съезда нефрологов. Минск, 1974, с. 162—163.

- Бабаева А. Г.** Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов.— М.: Медицина, 1972.— 160 с.
- Бабаева А. Г., Краскина Н. А., Лиознер Л. Д.** Влияние лимфоидных клеток односторонне нефрэктомированных мышей на пролиферативную активность почек и печени неоперированных реципиентов.— Бюлл. экспер. биол., 1973, № 2, с. 78—80.
- Бабаева А. Г., Краскина Н. А., Юдина Н. В.** Стимуляция митотической активности гепатоцитов и купферовских клеток печени неоперированных мышей под влиянием Т- и В-лимфоцитов частично гепатэктомированных сингенных доноров.— Бюлл. экспер. биол., 1980, № 1, с. 69—70.
- Бодяжина В. И.** О заболеваниях аналогичных органов (систем) матери и плода.— Педиатрия, 1966, № 9, с. 3—6.
- Брондз Б. Д., Рохлин О. В.** Молекулярные и клеточные основы иммунологического распознавания.— М.: Наука, 1978.— 335 с.
- Булиенко С. Д.** Иммунологические аспекты нормальной и патологической беременности.— В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 108.
- Быковская К. Н.** Клинико-морфологическая характеристика экспериментального аутоиммунного гломерулонефрита при применении преднизолона.— Арх. пат., 1969, № 6, с. 32—37.
- Вербицкий М. Ш.** Особенности иммунологической регуляции эмбриогенеза у млекопитающих и человека.— В кн.: Основы иммуноэмбриологии / Пед ред. О. Е. Вязова и В. М. Барабанова. М., 1973, с. 184—280.
- Вербицкий М. Ш.** Изоантгенная несовместимость организмов матери и плода.— Минск: Беларусь, 1979.— 207 с.
- Вихерт А. М., Быковская К. Н.** К вопросу об экспериментальном врожденном нефротическом синдроме.— В кн.: Достижения нефрологии / Под ред. Е. И. Чазова. М., 1970, с. 57—68.
- Волкова Л. С.** Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода.— М.: Медицина, 1970.— 264 с.
- Волощенко А. А.** К вопросу о номенклатуре структур почки.— В кн.: Регуляция функции почек и водносолевого обмена / Под ред. Е. Б. Берхина. Барнаул, 1976, вып. 4, с. 88—98.
- Волощенко А. А., Назаренко Н. К., Талалаев С. В.** К причинам некоторых отклонений нефрогенеза у плодов человека.— Арх. анат., 1977, № 2, с. 64—70.
- Вязов О. Е.** Иммунология эмбриогенеза.— М.: Медгиз, 1962.— 328 с.
- Вязов О. Е., Вербицкий М. Ш.** Проблемы иммунологии и беременность. — Вопр. охр. мат., 1973, № 7, с. 57—61.
- (Вязов О. Е., Титова И. И.) Wjasow O. Je., Titowa I. I.** Die morphogenetische Polle der Gewebsantigene. — In: Grundlagen der Immunembryologie / Hrsg. von O. Je. Wjasow, W. M. Barabanow. Jena, 1978, p. 96—125.
- Вязов О. Е., Волкова Л. С., Титова И. И., Мурашова А. И.** Гуморальные связи организмов матери и плода в клинике и эксперименте.— Вестн. АМН СССР, 1962, № 11, с. 23—30.
- Вязов О. Е., Курляндский Б. А., Мурашова А. И., Орлова И. И.** Влияние пульмонэктомии у беременных крыс на состояние газообмена у их потомства.— Вестн. АМН СССР, 1975, № 6, с. 82—88.
- Галвнище А. П., Медне И. Ф., Лазовский И. Р., Артеменко Е. М.** Использование реакций бласттрансформации в характеристике аутоагрессивных процессов у почечных больных.— В кн.: Материалы 1-го Всесоюзного съезда нефрологов. Минск, 1974, с. 164.

- Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Введение в перинатальную медицину.— М.: Медицина, 1978.— 294 с.
- Горлина Н. К., Головистиков И. Н. Влияние фактора, выделяемого клетками амниона человека (F1), на пролиферацию лимфоцитов, стимулированных различными митогенами и аллогенными клетками.— Иммунология, 1980, № 2, с. 38—40.
- Грабар П. Н. Аутоантитела и иммунологические теории.— Онтогенез, 1975, № 2, с. 115—126.
- Грицюк Р. И. Особенности развития детей при хронических заболеваниях печени матери.— Педиатрия, 1970, № 6, с. 59—61.
- Громов Л. И. Преждевременная функция плаценты как медико-биологическая проблема.— Вестн. АМН СССР, 1964, № 6, с. 10—13.
- Громов Л. И., Плакутина Г. И. Влияние удаления щитовидных и паращитовидных желез на развитие потомства первого, второго и третьего поколения.— Бюлл. exper. биол., 1964, № 4, с. 101—105.
- Грязнова И. М., Златовратская Т. В. Клеточный иммунитет при позднем токсикозе беременных.— Акуш. и гин., 1980, № 4, с. 26—28.
- Журавлев Г. И., Шишкин В. И., Панышин А. Г. Цитопатическое действие лимфоцитов больных системной красной волчанкой.— Сов. мед., 1973, № 8, с. 69—72.
- Игнатова М. С., Ларский Э. Г. Аутоиммунные механизмы в развитии нефропатий: Обзор литературы.— Вopr. охр. мат., 1971, № 8, с. 49—53.
- Исхаков А. И. Органная антигенная специфичность тканей почки и сердца зародышей человека.— Бюлл. exper. биол., 1964, № 6, с. 84—88.
- Исхаков А. И. Стадиоспецифические антигены тканей почки и сердца зародышей человека.— Бюлл. exper. биол., 1964, № 5, с. 83—86.
- Исхаков А. И. Обнаружение стадиоспецифических антител в крови беременных женщин.— Бюлл. exper. биол., 1966, № 5, с. 107—109.
- Казначеев С. В., Лозовой В. П. Гепариносаждаемая фракция, полученная из плацентарной крови новорожденных, и ее влияние на иммунологические реакции.— В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 114.
- Карпенко В. С., Шевченко В. С. Типы иммунопатогенеза гломеруло-нефрита в связи с пересмотром вопроса о претрансплантационной нефрэктомии.— Урол. и нефрол., 1977, № 2, с. 77—81.
- Кашкин К. П., Бочкова Д. П., Суринов Б. П. Иммунохимическое и электрофоретическое исследование белков и некоторых ферментов цитоплазмы клеток почек крыс.— Биохимия, 1970, № 6, с. 1170—1181.
- Клосовский Б. Н., Космарская Е. Н. Передача заболеваний от матери к ребенку в эмбриогенезе по принципу «орган к органу» и вопросы профилактики.— В кн.: Антенатальная охрана плода / Под ред. М. С. Малиновского. М., 1968, с. 208—219.
- Колпащикова И. Ф. Роль лимфоидных клеток иммунной системы в генезе болезней печени.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1978, № 4, с. 410—412.
- Коньшев В. А. Природа веществ, регулирующих процессы пролиферации клеток животных.— Цитология, 1976, № 9, с. 1047—1058.
- Коньшев В. А. Перенос информации в системах, регулирующих баланс веществ в организме.— Успехи физиол. наук, 1980, т. 11, № 1, с. 100—119.

- Краснова К. Н., Ченчикова Э. П.* Показатели специфического и неспецифического иммунитета у детей, больных гломеруло-нефритом и пиелонефритом.— Педиатрия, 1970, № 2, с. 78—83.
- Крикун В. А., Сура В. В.* Действие гетерогенной антилимфоцитарной сыворотки на развитие нефротоксического нефрита у крыс.— Бюлл. exper. биол., 1971, № 8, с. 34—37.
- Лебедев Б. В., Янкова М. Ф.* Влияние заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных на развитие плода и ребенка.— Вопр. охр. мат., 1963, № 8, с. 61—65.
- Лебедев А. А., Прозоровская К. Н., Антонова Л. В.* К вопросу о плацентарном переходе антител от матери к плоду.— Вопр. охр. мат., 1971, № 1, с. 56—58.
- Левченко С. Н.* Диагностика врожденных пороков развития легких.— Алма-Ата: Наука, 1978.— 125 с.
- Лобынцев К. С., Савченков Ю. И., Терещенко В. П.* Морфофункциональное состояние печени у потомства в связи с нарушением функции этого органа у матери в период беременности.— Акуш. и гин., 1971, № 1, с. 13—18.
- Лямперт И. М.* Аутоиммунитет.— Успехи совр. биол., 1976, т. 81, № 2, с. 274—290.
- Матвеева Н. К.* Уровень иммуноглобулинов в амниотической жидкости при иммуноконфликтной беременности.— В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 40.
- Машкина Е. С., Аверкина Р. Ф., Яровая И. М.* Локализация антигенов в структурах нефрона мышей СВА с помощью меченых противопочечных антител.— Арх. анат., 1980, № 3, с. 85—89.
- Милейковский А. Н.* Возрастные особенности топографии почек. О топографическом отношении почек к элементам почечного ложа.— В кн.: Всесоюзное науч. об-во анатомов, гистологов и эмбриологов. Читинское отд-ние. Бюллетень науч. трудов. Чита, 1959, вып. 1, с. 43—47.
- Михайлов В. М.* Патогенное действие нефроцитотоксической сыворотки на эмбриональное развитие белых крыс.— Бюлл. exper. биол., 1967, № 6, с. 97—100.
- Михеева Г. А., Середа Е. В., Фокина Т. В.* Некоторые иммунологические аспекты при ряде наследственных и врожденных заболеваний бронхолегочной системы.— Вестн. АМН СССР, 1979, № 3, с. 81—85.
- Мурашова А. И.* Экспериментальное изучение гуморальных связей одноименных органов матери и зародыша у крыс. Автореф. дис. канд. М., 1970.— 15 с. (АМН СССР).
- Наумова В. И.* Достижения в изучении детской нефрологии. — Вопр. охр. мат., 1977, № 11, с. 29—32.
- Незлин Р. С.* Строение и биосинтез антител.— М.: Наука, 1972.— 312 с.
- Новиков М. Б.* Развитие капсулы Шумлянского в почке человека во внутриутробном периоде.— В кн.: Материалы 8-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1967, ч. 1, с. 219—221.
- Новикова Е. Ч., Полякова Г. П.* Инфекционная патология плода и новорожденного.— М.: Медицина, 1979.— 223 с.
- Орлова И. И.* О механизме преждевременного развития эмбрионального легкого крысы при односторонней пульмонэктомии у самки во время беременности.— Бюлл. exper. биол., 1974, № 9, с. 93—95.

- Орлова И. И., Лисатова Н. Г., Михальченко С. Д. Действие аллогенной сыворотки крови беременной пульмонэктомированной крысы на ткань эмбрионального легкого.— Бюлл. exper. биол., 1978, № 7, с. 84—87.
- Павлова Т. Е., Сальникова Л. С., Шевелева Т. А. Особенности эмбриогенеза крыс при экспериментальном повреждении легких материнского организма хлористым водородом.— Акуш. и гин., 1977, № 6, с. 69—71.
- Пастернак Н. И. Нефроспецифическая сенсибилизация в эксперименте (к моделированию патологии почек).— Пат. физиол., 1966, № 6, с. 21—26.
- Пахмурный Б. А., Стрикаленко Т. В. К вопросу о патогенетической роли антител и сенсибилизированных лимфоцитов при нефрите Мазуги.— Пат. физиол., 1980, № 2, с. 71—72.
- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976.— 336 с.
- Потапова И. Н., Наумова В. И., Ситникова В. П., Сергеева Т. В. Морфологическая характеристика различных клинических форм хронического гломерулонефрита у детей по данным пункционной биопсии почек.— Педиатрия, 1970, № 12, с. 26—29.
- Прилипская Н. И. Иммунологические реакции при гломерулонефрите.— Тер. арх., 1976, № 7, с. 17—20.
- Прозоровская К. Н. Гуморальные факторы иммунитета в системе мать — плод.— В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 42.
- Прокопенко П. Г. Иммунохимическая идентификация почечноспецифического α_2 -макроглобулина человека.— Бюлл. exper. биол., 1977, № 8, с. 210—213.
- Проняев В. И. Особенности структурной организации канальцевого компонента противоточной системы почки.— Бюл. exper. биол., 1980, № 6, с. 739—741.
- Романова Л. К., Жихарева И. А. К вопросу о гуморальной регуляции восстановительного роста в легких, почках и печени. — Бюлл. exper. биол., 1972, № 1, с. 84—87.
- Савельева Г. М., Антонова Л. В. Значение иммунологических исследований при неосложненной и осложненной беременности.— В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 27.
- Савицкий С. Н., Гордовская Н. Б., Шилов Е. М. и др. Специфическая сенсибилизация лимфоцитов при некоторых нефропатиях.— Урол. и нефрол., 1980, № 3, с. 18—23.
- Савченков Ю. И., Лобынцев К. С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать — плод.— М.: Медицина, 1980.— 256 с.
- Саркисов Д. С., Ремезов П. И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте.— М.: Медицина, 1960.— 780 с.
- Свет-Молдавский Г. Я., Шхвацабая И. З., Зинзар С. Н. и др. Изучение пассивного переноса лимфоидными клетками компенсаторной гипертрофии миокарда.— Докл. Акад. наук СССР (серия биол.), 1974, т. 218, № 1, с. 246—248.
- Серов В. В. Морфологические основы иммунопатологии почек.— М.: Медицина, 1968.— 327 с.
- Серов В. В. Классификация гломерулонефрита по данным пункционной биопсии почек.— Арх. пат., 1970, № 4, с. 35—44.
- Сисенко В. И., Симонян Б. А., Аракелян Л. А. К анализу антигенного состава тканей сердца, почки, печени и селезенки человека

посредством выделения «чистых» антител.— Бюлл. exper. биол., 1971, № 2, с. 73—75.

- Слепых А. С., Кофман Б. Л., Баскаков В. П.* Острая почечная недостаточность в акушерско-гинекологической практике.— Л.: Медицина, 1977.— 174 с.
- Сукерник Р. И., Скворцова Т. А., Леонтьева Л. И., Ладыгин В. И.* Воспроизведение клеточных аутоиммунных реакций к печени мышей путем имплантации селезеночных клеток сингенных доноров с токсическим гепатитом.— Цитология, 1971, № 5, с. 636—643.
- Траянова Т. Г.* Клеточная гиперчувствительность при некоторых терапевтических заболеваниях.— Тер. арх., 1977, № 7, с. 11—20.
- Чен Р. И.* Изучение антилейкоцитарной сенсибилизации у здоровых многорожавших женщин.— В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 60.
- Ченчикова Э. П.* Иммунологические аспекты нефрита Мазуги (обзор).— Пат. физиол., 1977, вып. 2, с. 85—89.
- Ченчикова Э. П., Потапова И. Н.* Сравнительное изучение цитотоксического эффекта нефротоксической сыворотки ее глобулиновой и иммуноглобулиновой фракций в эксперименте на крысах.— Пат. физиол., 1976, вып. 1, с. 40—46.
- Шехтман М. М.* Заболевания почек и беременность.— М.: Медицина, 1980.— 184 с.
- Шишкин В. И., Афанасьева И. К., Сенчик Р. В.* Клеточная и гуморальная сенсибилизация к антигенам базальной мембраны клубочков почки при гломерулонефрите.— Тер. арх., 1977, № 7, с. 50—54.
- Шулутко Б. И., Иванова Т. Г.* Интерстициальный нефрит: Обзор литературы и собственные клинико-морфологические данные.— Тер. арх., 1978, № 5, с. 122—126.
- Aase Jon M.* Environmental causes of birth defects. — Nurs. Dig., 1976, vol. 4, N 5, p. 12—14.
- Allen L. H., Zeman F. J.* Influence of increased postnatal nutrient intake on kidney cellular development in progeny of protein-deficient rats. — J. Nutr., 1973, vol. 103, p. 929—936.
- Amino N., Tanizawa O., Migai K. et al* Changes of serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM and IgE during pregnancy. — Obstet. and Gynec., 1978, vol. 52, N 4, p. 415—420.
- Arroyave C. M.* The complement system in pediatric renal disease. — Paediatric., 1979, vol. 8, N 5—6, p. 349—363.
- Aschkenasy A.* Effects of protein-free diet on the immune response of rats to sheep red blood cells. Role of the thymus. — Life Sci., 1973, vol. 12, p. 536—562.
- Asma G. E., Pichler W., Schuit H. R. et al.* The development of lymphocytes with T- or B-membrane determinants in the human foetus. — Clin. exp. Immunol., 1977, vol. 29, p. 278—285.
- Babson S. R., Babson A. L.* Development and evaluation of a disposable device for performing simultaneous duplicate bleeding time determinations. — Amer. J. clin. Path., 1979, vol. 70, p. 406—408.
- Barnes R. D., Tuffrey M.* Maternal cells in the newborn. — In: Advances in Biosciences. New York, 1971, vol. 6, p. 457—473.
- Bendixen G., Nerup J., Soborg M.* Pavisning af organspecifik, cellulaer hypersensibilitet hos mennesket ved hjalp af leukocytmigration stæsten. — Ugeskr. Laeg., 1972, vol. 134, p. 722—728.

- Billingham R. E., Palm J., Silvers W. K.* Transplantation immunity of gestational origin in infant rats. — *Science*, 1965, vol. 147, N 3657, p. 514—516.
- Birkeland S. A., Kristoffersen K.* The fetus as an allograft: a longitudinal study of normal human pregnancies studied with mixed lymphocyte cultures between mother-father and mother-child. — *Scand. J. Immunol.*, 1980, vol. 11, N 3, p. 311—319.
- Boulton J. I. M., Simpson S.* Immunological studies of minimal change nephropathy. — *Brit. med. J.*, 1980, N 6210, p. 291—292.
- Bragonier J. R., Frank M. M., Brent R. L.* Production of congenital malformations using tissue antisera. 9. Effectiveness of structurally modified antikidney antibodies. — *J. Immunol.*, 1970, vol. 105, p. 1175—1180.
- Branch D. R.* Detection of complement (C3d) coated cells in a newborn due to maternal anti-i. — *Transfusion*, 1979, vol. 19, N 3, p. 348—349.
- Brent R. L., Jensen M.* Immunological aspects of development. — In: *Handbook of teratology* / Ed. J. G. Wilson, F. C. Fraser. — New York, 1978, vol. 4, p. 339—396.
- Brent R. L., Averich F., Drapiewski V. A.* Production of congenital malformations using tissue antibodies. 1. Kidney antisera. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)*, 1961, vol. 106, p. 523—526.
- Brown C. A., Carey K., Colvin R. B.* Inhibition of autoimmune tubulointerstitial nephritis in guinea pigs by heterologous antisera containing anti-idiotypic antibodies. — *J. Immunol.*, 1979, vol. 123, N 5, p. 2102—2107.
- Chatenoud L. M., Di Padova F., Bianchi G.* Critical review on the methods employed for circulating immune complexes detection. — *Haematologica*, 1979, vol. 64, N 4, p. 494—504.
- Church J. A., Uittenbogaart Ch.* Partial immunologic reconstitution and hyperimmunoglobulinemia E in neonatally acquired graft-versus-Host disease. — *Ann. Allergy*, 1980, vol. 44, N 4, p. 212—216.
- Cochrane C. G., Koffler D.* Immune complex disease in experimental animals and man. — *Advanc Immunol.*, 1973, vol. 16, p. 185—264.
- Cochrane C. G., Unanue E. R., Dixon F. Y.* A role of polymorphonuclear leukocytes and complement in nephrotoxic nephritis. — *J. exp. Med.*, 1965, vol. 122, p. 99—116.
- Couser W. G., Salant D. J., Stilmant M. M. et al.* The effects of aminonucleoside of puromycin and nephrotoxic serum on subepithelial immune-deposit formation in passive Heymann nephritis. — *J. Lab. clin. Med.*, 1979, vol. 94, N 6, p. 917—932.
- Dixon F. J.* What are sensitized cells doing in glomerulonephritis? — *New Engl. J. Med.*, 1970, vol. 283, p. 536—537.
- (Длоуа Н., Кřeček J., Наточин Ю.) Длоуга Г., Кршечек И., Наточин Ю.* Онтогенез почки. — Л.: Наука, 1981. — 184 с.
- Edgington T. S., Glasscock R. J., Watson J. I., Dixon F. J.* Characterization and isolation of specific renal tubular epithelial antigens. — *J. Immunol.*, 1967, vol. 99, p. 1199—1210.
- Erard D., Moulonquet-Doleris D., Auffredon M. T. et al.* Specificity of antibodies to heterologous glomerular and tubular basement membranes in Balb/C mice. — *Clin. exp. Immunol.*, 1979, vol. 38, N 2, p. 259—264.
- Faarup P., Christensen E.* IgE — containing plasma cells in acute tubulo-interstitial nephropathy. — *Lancet*, 1974, vol. 2, N 7882, p. 718—718.

- Federlin R., Geinweber W., Pfeiffer E. F.* Transfer of experimental nephritis in rats by means of lymphatic duct lymphocytes. — *Nature* (London), 1966, vol. 211, N 5054, p. 1199—1201.
- Fielstieker K., Krieger A., Thoenes G. H.* Autoimmune interstitielle nephritis: immunhistologisch-histologische Verlaufsuntersuchungen im Tiere experiment. — *Zbl. allg. Path. Path. Anat.*, 1980, Bd 124, N 3, S. 3585—3588.
- Fisher E. R., Reidbord H.* Relationship of antibody localization to lesions in nephrotoxic serum nephritis. — *Nephron*, 1971, vol. 8, N 6, p. 566—574.
- Fleuren G. I., Grond J., Hoedemaeker Ph. J.* In situ formation of subepithelial glomerular immune complexes in passive serum sickness. — *Kidney Int.*, 1980, vol. 17, N 5, p. 631—637.
- Fudenberg H. H.* Are autoimmune diseases immunologic deficiency states. — In: *Ummunobiology*, Stamford, 1971, p. 175—183.
- Gang N. F., Trachtenberg E., Allerhand J. et al.* Nephrotoxic serum nephritis. 3. Correlation of proteinuria, excretion of the glomerular basement membrane in the ultrastructure of the glomerular basement membrane as visualized with lanthanum. — *Lab. Invest.*, 1970, vol. 23, N 4, p. 436—441.
- Gatti R. A., Kersey J. H., Yunis E. J., Good R. A.* Graft—versus—hostdisease. — *Progress. Clin. Path.*, 1973, vol. 5, p. 1—18.
- Goldstone A. H., McVerry B. A., Cooper M.* Transplacental passage of anti-S antibody without haemolysis. — *Postgrad. Med. J.*, 1979, vol. 55, N 648, p. 743—744.
- Goss R. J.* Effects of maternal nephrectomy of foetal kidneys. — *Nature* (London), 1963, vol. 198, p. 1108—1109.
- Grace H. J., Armstrong D., Smythe P. M.* Reduced lymphocyte transformation in protein calorie malnutrition. — *S. Afr. Med. J.*, 1972, vol. 46, p. 402—403.
- Hahn B. H., Bagby M. K., Osterland C. K.* Disparity between humoral and cellular immune responses to desoxyribonucleic acid in systemic lupus erythematosus. — *Amer. J. med. Sci.*, 1973, vol. 266, p. 193—201.
- Harmon W. E., Grupe W. E., Parkman R.* Control of autologous immune complex nephritis. I. Suppression of the disease in the presence of T-cell sensitization. — *J. Immunol.*, 1980, vol. 124, N 3, p. 1034—1038.
- Hart D. N. J., Fabre J. W.* Kidney specific alloantigen system in the rat. Characterization and role in transplantation. — *J. exp. Med.*, 1980, vol. 151, N 3, p. 651—666.
- Hess E. V., Charles M. D., Ashworth C. T., Ziff M. D.* Transfer of an antioimmune nephrosis in the rat by means of lymph node cells. — *J. exp. Med.*, 1962, vol. 115, p. 421—425.
- Hjort T.* Iso- and auto-antibodies to human sperm as reactants for the study immunogenic components of human sperm. — In: *Development of vaccines for fertility regulation*. Copenhagen, 1976, p. 37—62.
- Holdsworth S. R., Neale T. J., Wilson C. B.* The participation of macrophages and monocytes in experimental immune complex glomerulonephritis. — *Clin. Immunol. Immunopath.*, 1980, vol. 15, N 3, p. 510—524.
- Huttunen N. P., Turner M. W., Barratt T. M.* Physicochemical characteristics of glomerular basement membrane antigens in urine. — *Kidney Int.*, 1979, vol. 16, N 3, p. 322—328.

- McIntosh R. M., Koss M. N., Chernach W. B.* et al. Experimental pulmonary disease and autoimmune nephritis in the rabbit produced by homologous and heterologous choroid plexus. (Experimental goodpasture's syndrome). — Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.), 1974, vol. 147, p. 216—226.
- Jones W. R.* The use antibodies developed by infertile women to identify relevant antigens. — In: Immunological approaches to fertility control. Copenhagen, 1975, p. 376—404.
- Kirby D. R. S.* Immunology of implantation. — In: Immunology of reproduction. London, 1969, p. 231—233.
- Klassen J., Etwood C., Grossberg A. L.* Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular-basement-membrane glomerulonephritis. — New Engl. J. Med., 1974, vol. 290, p. 1340—1344.
- Kobayashi J., Shigematsu H., Tada T.* Nephritogenic properties of nephrotoxic guinea pig antibodies. I. Glomerulonephritis induced by guinea pig IgG. Antibody in rats. — Virch. Arch. Abt. B. Zellpath., 1973, Bd 14, S. 259—271.
- Koffler D., Paronetto F.* Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement and fibrinogen in human diseases. 2. Acute, subacute and chronic glomerulonephritis. — J. clin. Invest., 1965, vol. 44, p. 1665—1672.
- Kondo J., Shigematsu H.* Cellular aspects of rabbit Masugi nephritis. I. Cell kinetics in recoverable glomerulonephritis. — Virch. Arch. Abt. B. Zellpath., 1972, Bd 10, S. 40—50.
- Konvalainen K., Vainio T., Hjelt L., Hallman N.* Behaviour of skin grafted from infant to mother in congenital nephrosis families. — Ann. Paediat. Fenn., 1962, vol. 8, p. 173—180.
- McLean J. M., Shaya E. I., Gibbs A. C.* Immune response to first mating in the female rat. — J. Reprod. Immunol., 1980, vol. 1, N 5—6, p. 285—295.
- Lerner R. A., Glassock R. J., Dixon F. L.* The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. — J. exp. Med., 1967, vol. 126, p. 989—1004.
- Lewis E. J., Couser W. G.* The immunologic basis of human renal disease. — Pediat. Clin. N. Amer., 1971, vol. 18, p. 467—507.
- Linder E.* Differentiation of kidney antigens in the human fetus. — J. Embryol. exp. Morph., 1969, vol. 21, p. 517—537.
- Lubec G., Coradello H.* Urinary excretion of glomerular basement membrane antigens in premature infants and the newborn. — Biol. Neonat., 1979, vol. 36, N 5—6, p. 277—281.
- Macanovic M., Evans D. J., Peters D. K.* Allergic response to glomerular basement membrane in patients with glomerulonephritis. — Lancet, 1972, vol. 2, N 7770, p. 207—210.
- Masugi M.* Über das Wesen der Spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Leberkrankung. — Beitr. Path. Anat., 1933, Bd. 91, S. 82—112.
- Matsumoto K., Osakabe K., Ohi H.* et al. Alteration of T-lymphocyte subpopulations in patients with primary renal diseases and systemic lupus erythematosus. — Scand. J. Immunol., 1980, vol. 11, N 2, p. 187—193.
- Melchers F.* Murine embryonic B lymphocyte development in the placenta. — Nature (London), 1979, vol. 277, M 5693, p. 219—221.
- Michalk D., Waldherr R., Seelig H. P.* et al. Iliopathic mesangial

- IgA-glomerulonephritis in childhood. — *Europ. J. Paediat.*, 1980, vol. 134, N 1, p. 13—22.
- Milgrom M., Albini B., Noble B.* et al. Antibodies in guinea pigs immunized with kidney and lung basement membranes. — *Clin. exp. Immunol.*, 1979, vol. 38, N 2, p. 249—258.
- Misra R. P.* Glomerular basement membrane antigens of Masugi nephritis. — *Immunology*, 1973, vol. 25, p. 967—980.
- Nairn R. C., Ghose T., Maxwell A.* Distribution of nephritic antigens in Australian vertebrates. — *Nature (London)*, 1967, vol. 215, p. 867—868.
- Naruse T., Shibata S.* Mechanical extraction of the water-soluble antigen that induces nephrotoxic antiserum from rat glomerular basement membrane. — *Immunology*, 1972, vol. 22, p. 925—932.
- Nerenberg S. T., Prasad R., Inboriboon P.* et al. Isolation and characterization of a human liver and kidney specific protein: The hepato-renal (H-R) antigen. — *Clin. exp. Immunol.*, 1980, vol. 39, N 3, p. 626—634.
- Okada T. S., Sato A. G.* Soluble antigens in microsomes of adult and embryonic kidneys. — *Exp. Cell. Res.*, 1963, vol. 31, p. 251—265.
- Oksman F., Ohayon E.* Intérêt clinique de la recherche des auto-anticorps antinucléaires et anti-organes. — *Rev. Med. Toulouse*, 1980, vol. 16, N 4, p. 218—221.
- Olding L., Oldstone M.* Lymphocytes from human newborn abortage mitosis of their mother's lymphocytes. — *Nature (London)*, 1974, vol. 249, p. 161—163.
- Ooi B. S., Pesce A. J., First M. R.* et al. IgE levels in interstitial nephritis. *Lancet*, 1974, vol. 1, p. 1254—1256.
- Passos H. C., Siqueira M., Martinez O. C.* et al. Studies on the nephrotoxic activity of guinea-pig gamma-1 and gamma-2 antibodies. — *Immunology*, 1974, vol. 26, p. 407—416.
- Pliskin M. E., Prehn R. T.* Stimulation of liver regeneration and compensatory kidney hyperplasia by passive transfer of spleen cells. — *J. Reticul. Soc.*, 1975, vol. 17, N 5, p. 280—299.
- (*Potter E., Osathanondh W.*) *Поттер Э., Осатанонд В.* Нормальное и патологическое развитие почки. — В кн.: *Почки / Под ред. М. Ф. Мостофи и Д. Е. Смит. М., Медицина, 1972, с. 5—19.*
- Pribor H. C., Bordens R. W.* Circulating immune complexes. — *Lab. Manag.*, 1979, vol. 17, N 5, p. 23—25.
- Rifai A., Small P. A., Teogue P. O., Ayoub A. M.* Experimental IgA nephropathy. — *J. exp. Med.*, 1979, vol. 150, N 5, p. 1161—1173.
- Robertson J. L.* Immunopathology of the rat kidney: a review. — *Toxicol. Pathol.* 1979, vol. 7, N 1, p. 7—14.
- Rocklin R. E., Lewis E. J., David J. R.* In vitro evidence for cellular hypersensitivity to glomerular-basement-membrane antigens in human glomerulonephritis. — *New Engl. J. Med.*, 1970, vol. 283, p. 497—501.
- Rosenmann E., Durst A., Dishon T., Boss J. H.* Kidney specific antigens in the urine of rats with experimental acute toxic nephropathy. — *Israel J. Med. Sci.*, 1970, vol. 6, N 2, p. 311—313.
- Rothbard S., Watson R. F.* Comparison of reactions of antibodies to rat collagen and to rat kidney in the basement membranes of rat renal glomeruli. — *J. exp. Med.*, 1969, vol. 129, N 6, p. 1145.
- Rother K.* Immunopathogenese verschiedener Formen der Glomerulonephritis. Mögliche Ansatzpunkte für eine immunsuppressive Therapie. — *Med. Klin.*, 1971, Bd 66, N 13, S. 457—468.
- Rudolsky U. H.* Spontaneous and induced autoantibodies to renal and

- non renal basement membranes in mice. — Clin. Immunol. Immunopath., 1980, vol. 15, N 2, p. 200—212.
- Rudolsky U. H., McMaster Ph. R. B., Pollara B.* Studies on the pathogenesis of experimental autoimmune renal tubulointerstitial disease in guinea pigs. 6. Induction of renal lesions by active or passive immunization of strain 2 guinea pigs. — Int. Arch. Allergy, 1979, vol. 60, N 4, p. 398—406.
- Salant D. J., Bolok S., Stilmant M. M.* et al. Determinants of glomerular localization of subepithelial immune deposits. Effects of altered antigen to antibody ration, steroids, vasoactive amine antagonists and aminonucleoside of puromycin on passive Heymann nephritis in rats. — Lab. Invest., 1979, vol. 41, N 1, p. 89—99.
- Scheinman J. I., Foidart J. M., Gehron-Robey P.* et al. The immunohistology of glomerular antigens. 4. Laminin a defined noncollagen basement membrane glycoprotein. — Clin. Immunol. Immunopath., 1980, vol. 15, N 2, p. 175—189.
- Schwartz R. S.* The immunologic basis of autoimmunization. — J. Allergy and Clin. Immunol., 1977, vol. 60, N 1, p. 69—72.
- Scott J. S.* Autoimmune disease in infants. — Lancet, 1979, vol. 2, N 8141, p. 528.
- Scott J. S., Jones W. B.* Immunology of human reproduction. — London: Acad. press, 1976. — 476 p.
- Senekjian H. O., Knight T. F., Weinman E. J.* The spectrum of renal diseases associated with anti-basement membrane antibodies. — Arch. intern. Med., 1980, vol. 140, N 1, p. 79—81.
- Shigematsu H., Kobayashi J.* Pulmonary involvements in the initial phase of rat Masugi nephritis. — Virch. Arch. Abt. B. Zellpath., 1972, Bd 11, S. 111—123.
- Shulman S.* Thyroid antigens and autoimmunity. — In: Advances in Immunology / Ed. F. J. Dixon a. H. G. Kunkel. New York, 1971, vol. 14, p. 85—185.
- Skamene E., Hawkins D., Gold P.* et al. Studies on nephrotoxic antibody in antilymphocyte globulin. — Transplantation, 1972, vol. 13, p. 9—14.
- Skreb N., Domazet Z., Lukovic G., Hofman Lj.* Growth of fetal organs after maternal partial hepatectomy or unilateral nephrectomy. — Experientia, 1971, vol. 27, N 1, p. 76—77.
- Slusarczyk J., Michalck T., Mezer I. N.* et al. Membranous glomerulopathy associated with hepatitis B core antigen immune complexes in children. — Amer. J. Path., 1980, vol. 98, N 1, p. 29—43.
- Stebly R. W.* Anti-tubular basement—membrane—antibody tubulointerstitial nephritis. — Amer. J. Path., 1979, vol. 3, p. 649—652.
- Stebly R. W.* Experimental autoimmune antiglomerular-basement-membrane glomerulonephritis in the sheep. — Amer. J. Path., 1979, vol. 3, p. 875—878.
- Sogisaki T., Yoshida T., McCluskey R. T.* et al. Autoimmune cell-mediated tubulointerstitial nephritis induced in Lewis rats by renal antigens. — Clin. Immunol. Immunopath., 1980, vol. 15, N 1, p. 33—43.
- Suzuki H.* Immunoglobulins and their clinical aspects. — Asian. med. J., 1979, vol. 22, N 7, p. 467—476.
- Vogt A., Bockhorn H., Kozima K., Sasaki M.* Electron microscopic localization of the nephrotoxic antibody in the glomeruli of the rat after intravenous application of purified nephritogenic antibody ferritin conjugates. — J. exp. Med., 1968, vol. 127, p. 867—869.
- Ward P. A.* Biological activities of the complement system. — Ann. Allergy, 1972, vol. 30, p. 307—314.

AVERKINA R. F. Morphofunctional connections between the kidneys of mother and fetus (Immunomorphological study). M.: Meditsina, 1984, ill.

R. F. AVERKINA, cand. of med. sci., senior research worker, the Institute of Morphology of Man.

The book is devoted to the study of the role of immunological mechanisms in carrying out interorganic connections in the system "mother—fetus". The results of the authors many year studies are presented, dealing with immunomorphological studies of the kidneys at different stages of development of man and also data on the role of antirenal immune factors in pathogenesis of nephrosonephritis. The problems of predisposition to renal diseases have been considered.

The book describes nit known earlier renal—specific antigens of man and mice, localized in the epithelium of the convoluted tubules. The author developed experimental model of autoimmune nephrosonephritis which is characterized by the injury of the convoluted tubules. It was proved, that the injury of the kidneys of the posterity, born from mothers with nephrosonephritis, was caused by immunological factors. Much space is devoted to the analysis of immunological connections.

The book is intended for immunologists.

CONTENTE

Preface	3
Introduction	5
Chapter 1. Antigenic differentiation of the renal tissues . .	11
Chapter 2. Pathogenetic role of antirenal immune factors .	34
Chapter 3. Connection between the kidneys in the system mother—fetus	84
Chapter 4. Mechanisms of connections in the organs of the mother and fetus	132
Conclusion	167
Bibliography	172

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава 1. Антигенная дифференцировка тканей почки	11
Антигены почки млекопитающих животных	12
Антигены почки человека	18
Локализация антигенов в структурах почки	21
Глава 2. Патогенетическая роль противопочечных иммунных факторов	34
Роль гетерологичных противопочечных антител к антигенам почечных клубочков	35
Роль противопочечных аутоантител	39
Повреждение почек антителами к антигенам базальной мембраны канальцев	44
Повреждение почек антителами к антигенам клеток извитых канальцев	46
Повреждение почек иммунными комплексами почечного происхождения	51
Роль лимфоидных клеток, сенсibilизированных к почечным антигенам	53
Морфологические изменения почек в условиях сенсibilизации к почечным антигенам	59
Глава 3. Выявление связи между почками в системе мать—плод	84
Морфоиммунологические особенности метанефроса на разных стадиях нормально протекающего эмбриогенеза зародышей	87
Морфогенез метанефроса плодов и новорожденных, развивающихся в условиях повреждения почек у матерей	110
Состояние почек потомства от матерей с больными почками в постнатальном периоде	125
Глава 4. Представления о механизмах связи одноименных органов (систем) матери и потомства	132
Иммунологические аспекты нормально и патологически протекающей беременности	139
Роль сенсibilизации к антигенам почки в развитии соответствующего органа потомства	144
Заключение	167
Список литературы	172