**АЛЛЕРГИЯ, ЕЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Аллергия является проявлением иммунологической реактивности и относится к заболеваниям, обусловленным неконтролируемыми избыточными реакциями, которые получили наименование болезни гиперчувствительности. Говоря об иммунологической реактивности, мы, с одной стороны, имеем в виду такое понятие, как иммунитет, а с другой - аллергию, к изучению которой мы сейчас приступаем.

Как и все иммунные реакции, аллергия обеспечивает защиту организма от факторов, несущих на себе признаки генетически чужеродной инфор­мации. Благодаря аллергии происходит выявление "не своего" (антигенных раздражителей), инактивация и элиминация из организма этого материала. В то же время АЛЛЕРГИЯ, как особая форма иммунного реагирования, обла­дает и рядом отличительных признаков:

1) Во-первых, аллергия может быть вызвана такими ФАКТОРАМИ, которые никогда не приводят к развитию других форм иммунной защиты, а порой даже угнетают их (например, ионизирующее излучение):

2) Во-вторых, в развитии аллергии могут принимать участие и иметь решающее значение такие классы антител, или иммуноглобулинов, которые практически никогда не участвуют в других механизмах формирования иммунитета (например, реагины);

3) Наконец, ОСНОВНОЕ ОТЛИЧИЕ заключается в том, какой ценой для организма достигает конечный результат - освобождение "от чужого". Во всех случаях аллергии имеются повреждения, т.е. защита от антигена достигает ценой его структурно-функциональных нарушений. Таким образом, повреждение организма при аллергии следует рассматривать как своеобразную расплату за быстроту реакции освобождения от "не своего". ЭТО И ЕСТЬ ТО КАЧЕСТВО, КОТОРОЕ ОТЛИЧАЕТ АЛЛЕРГИЮ ОТ ИММУНИТЕТА.

АЛЛЕРГИЯ - это типовой патологический процесс, который характеризуется состоянием повышенной, чаще всего извращенной чувствительностью организма к повторным воздействиям веществ, обладающих антигенными свойствами и без них.

В последние годы наметился заметный рост числа аллергических заболеваний. Их распространенность связывают с влиянием следующих факторов:

1) все более углубляющаяся химизация жизни, появление новых веществ, которые могут стать аллергенами;

2) вакцинацией;

3) миграцией населения, предопределяющей встречу с новыми несвойственными прежней среде обитания антигенами;

4) бесконтрольным применением в лечебных целях многих лекарственных препаратов;

5) созданием и использованием новых синтетических материалов.

**ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ**

Необходимо отметить, что в настоящее время одной из актуальных задач медицины и биологии становится разработка экологических аспектов иммунологии, применение популяционных и биоценотических принципов к иммунологическим исследованиям. На необходимость рассмотрения иммунологии как части экологии указывал У. Бойд (1975). Основные направления популяционной иммунологии определены как изучение состояния иммунной системы больших коллективов, определение потенциальной готовности адекватно отвечать на патогенный агент, выявление реально имеющегося уровня специфического иммунитета, а также факторов, повышающих, понижающих или регулирующих состояние коллективной иммунологической реактивности (Бароян О.В., 1975). В то же время более требуется широкий эволюционный подход к указанной проблеме, что позволит оценить значимость и последствия современных тенденций изменения и развития иммунологической реактивности человека. Соответственно с этим представляется ограниченным подход к оценке выявляемых качественных и количественных изменений структуры инфекционных и иммунопатологических заболеваний и их этиопатогенеза как транзиторных или адаптивных, т.е. как целесообразных (или телеономических), укладывающихся в рамки "нормы реакции" и, следовательно, не имеющих микроэволюционных изменений. Современный экологически грамотный подход к анализу генетических преобразований подразумевает учет тех влияний среды на фенотип, приспособление к которым влечет за собой коренные изменения в характере отбора (Шварц С.С., 1980).

Необходимо признать, что возможности для прямых обоснований наличия дизадаптивных процессов в иммунобиологической реактивности современного человека ограничены. Пока не известны достаточно полно "пределы норм" отдельных иммунных параметров, а также критерии, по которым программы иммунологического ответа или онтогенеза иммунной системы могут характеризоваться как "нормальные". Например, аллергия, реакции гиперчувствительности или толерантность ни по статистическим оценкам, ни на основе экспериментальных данных о выживаемости не могут быть однозначно отнесены к норме или запредельным реакциям. Нужно сказать, что еще в 1936 г. А.А.Богомолец ставил вопрос - не способствует ли аллергия, переходящая в иммунитет, преодолению инфекционного процесса и полному выздоровлению? (Богомолец А.А., 1936).

Вероятно, имеет смысл обратиться к более универсальным закономерностям. В эволюции изменялись не взрослые половозрелые особи, а онтогенезы. Онтогенез иммунной системы - генетически детерминированный процесс системогенеза иммунной реактивности - включает в себя:

1). Развитие в эмбриональном, плодовом и постнатальном периодах отдельных структурных элементов и функций;

2). Интеграция функций в целостную иммунную систему;

3). Поддержание оптимального уровня структурной и функциональной надежности иммунных процессов на всем протяжении индивидуальной жизни (Лозовой В.П., Шергин С.М., 1981).

**О НЕКОТОРЫХ ПРОБЛЕМАХ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА АЛЛЕРГИИ**

Атопия и иммуногенетика.

Авторы самых ранних исследований феномена атопии в начале XX века категорически утверждали, что проявления атопии зависят от наследственных факторов, однако долгое время не удавалось ни одного конкретного гена, ответственного за атопическую патологию. В конце 60-ых годов (Ishizaka & Johansson) и в начале 70-х годов (Benacerraf B. et al.) нашего столетия были сделаны два замечательных открытия, состоящие в том, что атопия это прямой результат гиперпродукции IgE-антител; и ген иммунного ответа (Ir-ген), контролирующий распознавание простых полипептидных антигенов, связан с главным комплексом гистосовместимости (MHC - аналогом этого комплекса у человека, как Вы знаете, является система HLA). Эти достижения привели к заметному стимулированию исследований генетики атопии с начала 70-ых годов. Было показано, что существует, по крайней мере, два типа генетического контроля синтеза IgE: не связанного с МНС и связанного с МНС). Гипотеза, разрабатываемая в последние годы, предполагает, что подавляющее большинство случаев атопии связано с наследованием локуса на хромосоме 11q, который и контролирует избыточный синтез IgE-антител с последующим специфическим ответом на полипептидные антигены.

Недавно была сделана попытка выяснить генетику синтеза IgE при различных клинических проявлениях атопии с использованием данных семей-пробандов. Было показано, что главный рецессивный локус, детерминирующий высокий уровень сывороточного IgE, влияет также на развитие различных симптом атопического заболевания. В случаях, гокда больной страдает астмой или только экземой, эффект влияния главного гена сходен с рецессивным наследованием; если же присоединяется поллиноз (сенная лихорадка) или рецидивирующий обструктивный бронхит, то скорее речь идет о кодоминантном наследовании. Присоединение к клинической картине дополнительных симптомов атопии свидетельствует о наличии доминантного влияния. В пользу полигенного контроля за многими патогенетическими механизмами атопии свидетельствуют последние данные по идентификации генов, регулирующих содержание IL-3,4,5, расположенных на 5-й хромосоме, ответственных за регуляцию синтеза IgE "сверху".

В последних работах по генетике атопии было показано, в частности, что паразитарные или инфекционные заболевания, могут обладать определенным "адьювантным" эффектом, что будет приводить к гиперпродукции IgE. ПОЭТОМУ, для предотвращения этитх негативных процессов санация лимфоэпителиального кольца Вальдейера-Пирогова и дегельминтизация, которая проводится в детстве имеет крайне важное значение. Частично об этом Вы говорили на кафедре медицинской биологии и генетики.

**О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ РАДИОНУКЛИДОВ**

Проблема экологии человека в настоящее время интенсивно изучается многими научными школами. Вывод о воздействии различных факторов окружающей среды, будь то выбросы различных производств, загрязнение продуктов питания различными поллютантами, включая радиоактивные, психо-эмоциональные нагрузки, в большинстве случаев неоднозначен. Это связано с отсутствием единой методологической базы в проведении исследований и трудностью формирования адекватных групп наблюдения и контроля. Таким образом, в настоящее время идет процесс накопления данных по вопросу состояния людей, проживающих в районах экологического бедствия, что с течением времени потребует формирования единого методологического подхода для оценки эффектов.

Аналогичная ситуация складывается и в проблематике, связанной с аварией на Чернобыльской АЭС (апрель, 1986 г.). Обширное количество публикаций позволяет заметить, что указанная катастрофа неоднозначно затронула иммунную систему, как наиболее уязвимую при воздействии радионуклидов, и в то же время наиболее рано отвечающую комплексом защитных реакций как в ранние часы после аварии, так и при адаптации человека к воздействию малых доз. Описанный H. Selye (1936) общий адаптационный синдром, имеющий место и в районах, загрязненных после аварии, можно рассматривать с разных точек зрения и ВОПРОС инициации и развития аллергии не лишен смысла. Речь идет о выявлении и идентификации комплекса аллергических реакций в условиях поступления радионуклидов, преимущественно с продуктами питания. Необходимо сказать, что проблема взаимоотношения аллергии и радиации не нова. Широко известна монография Н.Н. Клемпарской и соавт. "Аллергия и радиация" (1968) и последующие разработки (Мальцев В.Н., 1983), однако корреляционные механизмы, которые были выявлены при влиянии больших доз радиации в настоящее время полностью экстраполировать на современные условия не представляется возможным и, более того, было бы ошибочно (Москалев Ю.И., 1989).

Проблема формирования и становления аллергической настроенности организма, и прежде всего детского и подросткового, представляется чрезвычайно актуальной, так как она является матрицей для течения многих соматических заболеваний, однако имеющиеся сведения об аллергопатологии у лиц - участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (УЛПА) и лиц, постоянно проживающих в загрязненных районах, немногочисленны.

Конечно, экологическая обстановка, а не только учет внешнего и внутреннего облучения, будет играть важнейшую роль.

Экологический статус, помимо радиационных факторов - как естественного фона, так и других техногенных причин, определяется концентрацией промышленных предприятий, что предлагалось использовать в радиологическом картографировании техногенно загрязненных территорий (Набока М.В. и др., 1993).

Бортновским В.Н. и др. (1995,1997) проводилось изучение санитарно-экологического состояния окружающей среды г.Гомеля, Беларусь. При замере вредных химических веществ и уровня шума и расчете интегрального санитарно-экологического показателя (ИСЭП) авторы относят исследуемые районы к нахождению в состоянии санитарно-экологического климакса, что свидетельствует о зоне экологического риска.

Изменения в системе иммунитета - один из важных моментов, определяющих негативные последствия аварии на Чернобыльской АЭС и ей подобных.

Достаточно небольшой накопленный материал все же свидетельствует о наступивших и наступающих изменениях в описываемой системе в нескольких направлениях:

1. Формирование иммунодефицита у практически здоровых людей;

2. Патоморфоз уже имеющихся заболеваний, в первую очередь тех, патогенез которых определяется иммунными механизмами.

Проведенные детальные исследования показали, что течение аллергических заболеваний после аварии изменилось. Касаясь клиники, необходимо отметить появление выраженных изменений со стороны общего статуса больных. Так, Бережной Н.М.. и др. (1995) были выявлены следующие синдромы:

1. Клинический синдром, протекающий с явлениями геморрагического васкулита, лимфаденопатией, выраженным артралгическим и миалгическим синдромом, febris recurrens и астенией;

2. Названный авторами "синдром слизистых оболочек" - жжение и зуд слизистых различных локализаций при наличии условно-патогенной флоры, в частности сапрофитной (Staphylococcus aureus) и грибов (Candida albicans);

3. Синдром поливалентной непереносимости широкого спектра веществ различной химической структуры и происхождения (пищевые продукты, мед.препараты, химические вещества и т.д.).

Как правило, клиника аллергических заболеваний определяется характером уже сформировавшейся сенсибилизации, оценка которой проводилась по результатам кожного тестирования. Необходимо отметить выявленные изменения в частоте и выраженности сенсибилизации на пыльцевые и бактериальные аллергены. В частности, кожные реакции на пыльцевые аллергены постепенно нарастали с поливалентным характером сенсибилизации и одновременно снижалась интенсивность кожных проб и числа гиперэргических реакций до 1990 г. и последующим увеличением последних с 1990 г. Таким образом, послеаварийный период характеризовался увеличением спектра сенсибилизации и с течением времени развитием парадоксального течения аллергического процесса. Действие бактериальных аллергенов определялось биологическими свойствами. Первые годы после аварии характеризовались (1986-1987 гг.) высокой частотой положительных реакций на антигены E.coli и постепенным снижением в последующие годы. Аналогичная ситуация отмечалась и в отношении антигенов Candida albicans.

В противоположность этому, частота сенсибилизации к другим бактериальным антигенам, в частности Streptococcus haemolyticus и Staphylococcus aureus, имела тенденцию к снижению в первые годы после аварии (1986-1988 гг.), а начиная с 1990 г. заметно возросла.

Характер такого парадоксального ответа изучен еще недостаточно, значительно больше данных накоплено при исследовании иммунологического гомеостаза при аллергических заболеваниях, в частности, инфекционно-аллергической бронхиальной астмой и поллинозах. Снижение количества Т-лимфоцитов и их митогениндуцированной трансформации, сопровождалось снижением общей иммунологической реактивности (при бронхиальной астме инфекционно-аллергического генеза) и отсутствием изменения иммунологической реактивности (при поллинозе) (Бережная И.М. и др., 1995).

Необходимо отметить, что техногенное загрязнение окружающей среды, в частности радиоактивными поллютантами, затрагивает иммунную систему, изменяя как количественные параметры, так и качественные показатели иммунокомпетентных клеток. При изучении активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у лиц, контактирующих с радионуклидами, Савченко А.А. и Борисовым А.Г. (1996 г.) было выявлено повышение в крови Т-клеток при интактных параметрах гуморального иммунитета. Специфичность метаболических изменений Т-популяции требует еще детального изучения, но среди обследованных было выявлено снижение активности

Г-6-фосфатдегидрогеназы - ключевого фермента пентозофосфатного шунта, основной продукт которого (рибозо-5-фосфат), используется для синтеза нуклеотидов, ДНК, РНК, нуклеозидов и т.д. (Beulter E., 1989). В данном случае, по-видимому, активация данного фермента является компенсаторной реакцией при активации свободно-радикального перекисного окисления липидов мембрано-содержащих структур (СПОЛ), что проявляется увеличением уровня глютатионредуктазы (фермента, входящего в систему антиоксидантной защиты - глютатионредуктаза-пероксидаза). Вместе с тем, в этой же группе обследованных наблюдалось снижение уровня НАД-ГДГ - митохондриального фермента, выполняющего функцию дезаминирования глутаминовой кислоты.

Метаболизм иммунокомпетентных клеток, несомненно, определяет и характер течения аллергических процессов. Лобковой О.С. и др. (1996) было показано, что при формировании аллергической реактивности у лиц, подвергшихся воздействию комплекса факторов радиационной аварии, происходит активация гуморального и клеточного иммунитета, проявляющаяся снижением хелперного влияния и повышением уровня супрессорной популяции Т-клеток.

Цитируемыми авторами, при исследовании метаболизма иммунокомпетентных клеток, было выявлено снижение активности a-глицерофосфатдегидрогеназы и НАД-оксидазы, что указывает на разобщенность процессов гликолиза и окислительного фосфорилирования и определяет течение гипоксии разобщения в различной степени выраженности, приводящей в итоге к несостоятельности энергетического гомеостаза. Аналогичные данные были получены при изучении метаболических эффектов ионизирующей радиации Степановой Е.И. и др. (1991, 1992).

Адъюванты (Йегер Л.)- вещества, при добавлении которых к антигену усиливается его иммуногенность. К наиболее важным адъювантам относятся соединения алюминия (гидроксид алюминия1, квасцы), макромолекулярные вещества (декстран, метилцеллюлоза, тапиока), поверхностно- активные вещества и адъювант Фрейнда. Неполный адъювант Фрейнда состоит из жидкого минерального масла и эмульгатора, а в полный добавляют маловирулентные микобактерии. Адъюванты различаются по механизму действия. Соединения типа квасцов вызывают прежде всего изменение физических свойств антигена: из состояния мономера в растворе он переходит во взвесь, т.к. некоторые АГ белковой природы в виде мономеров неиммуногенны и проявляют толерогенные свойства. Адъювант повышает их толерогенность.

Многие адъюванты вызывают в тканях воспалительные процессы, что может привести к образованию гранулем и абсцессов. Воспаление повышает активность макрофагов в области введения антигена. Образование гранулемы предотвращает быстрое удаление АГ, поэтому он может долгое время воздействовать на иммунную систему.

Адъювантами В-клеток являются ЛПС и декстраны. Адъювант Фрейнда стимулирует преимущественно Т-клетки. Используя полный адъювант Фрейнда, можно вызвать иммунный ответ клеточного типа (ГЗТ , например при инфекционно-аллергическом артрите им аллергическом энцефаломиелите). Изучение заболеваний человека на экспериментальных моделях немыслемо без адъюванта. Адъювант имеет важное экономическое значение, т.к. при использовании его для инъекций значительно сокращается количество вводимого АГ и усиливается его эффект.

Реакция трансплантант против хозяина (РТПХ).

Это явление было обнаружено, когда в эксперименте состояние толерантности стали создавать по отношению к иммунокомпетентным клеткам, в частности, к клеткам костного мозга. Трансплантация кроветворной ткани была обусловлена чисто практическими требованиями, связанным с лечением лучевой болезни, при которой кроветворная ткань угнетается чрезвычайно глубоко. Попытки трансплантации костномозговой ткани эффекта не дали, причем нередко после этой операции больной быстро погибал при явлениях резчайшего подавления иммунной защиты организма. Создавалось впечатление, что трансплантант становился иммуноагрессивным и "отторгал" организм хозяина, откуда и произошло название РТПХ.

Было установлено, что для возникновения РТПХ необходимо соблюдение ряда условий:

1. Трансплантант должен обладать иммунологической активностью, т.к. РТПХ - это иммунная агрессия. Оказалось невозможным индуцировать состояние толерантности в отношении следующих тканей (а, следовательно, и их трансплантировать): костный мозг, лимфоидная ткань, селезенка, печень, тимус. Столь строгие ограничения в пересадке органов и тканей резко суживают возможности трансплантологии.

2. Реципиент должен быть чужеродным в антигенном отношении для иммунологически активного трансплантанта, поскольку в любом иммунном процессе необходима антигенная несовместимость (лишь в случае пересадки органов и тканей между монозиготными близнецами это условие будет нарушено, а это встречается крайне редко).

3. Реципиент должен обладать определенной иммунологической инертностью, т.е. его иммунная защита в силу тех или иных причин подавлена, он должен быть неспособен отторгать трансплантированные клетки агрессора, иначе эти клетки будут разрушены раньше, чем успеют агрессию осуществить.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Л. Йегера.-М., Медицина, 1990 г.

2. Общая патология человека. Под ред. А.И. Струкова.-М., Медицина, 1990 г.2 т.

3. Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо.- Томск.-1994 г.

4. В.И. Пыцкий. Аллергические заболевания. - М., Медицина.-1984.

1. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Мн., Вышэйшая шк., 1997. - 511 с.