

Министерство здравоохранения РСФСР
2-й Московский ордена Ленина государственный
медицинский институт имени Н. И. Пирогова

Заслуженный деятель науки РСФСР
профессор
ПЫЦКИЙ
Виктор Иванович

**НОВОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ
О МЕХАНИЗМЕ
РАЗВИТИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ
ЗАВИСИМОСТИ**

Актовая речь

Москва 1990

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
2 МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ имени Н. И. ПИРОГОВА

Заслуженный деятель науки РСФСР
профессор
ПЫЦКИЙ
Виктор Иванович

НОВОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ
О МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ
ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ
ЗАВИСИМОСТИ

Актовая речь

МОСКВА 1990

Предлагаемая в данной лекции концепция патогенеза глюкокортикоидной зависимости является итогом многолетних исследований, проводимых на кафедре общей патологии.

На начальном этапе эти исследования касались изучения роли глюкокортикоидных гормонов в развитии аллергических процессов, а затем сконцентрировались на взаимодействии этих гормонов с иммунной системой в процессе ее антигенной стимуляции.

Изучая механизмы вненадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности, мы столкнулись с тем фактом, что при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) у морских свинок лимфоциты приобретают повышенную устойчивость к глюкокортикоидам и при культивировании их с кортизолом они менее интенсивно разрушаются этим гормоном (Пыцкий В. И., 1971).

Установив факт снижения способности кортизола разрушать лимфоциты лимфоузлов морских свинок с ЭАЭ, мы вначале расценили это явление как выражение глюкокортикоидной недостаточности на клеточном уровне. Однако анализ литературы и наши собственные исследования заставили нас посмотреть на это явление по-другому и расценить его как частное выражение одной важнейшей общебиологической реакции иммунной системы на антигенную стимуляцию.

1. ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ЛИМФОЦИТЫ И ЛИМФОИДНЫЕ ОРГАНЫ

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды оказывают выраженное влияние на лимфоциты и лимфоидную ткань. При введении в организм глюкокортикоидов развивается лимфопения как у людей (Gordon A. S., 1955; Fauci A. S. and Dale D. C., 1974; Yu D. et al., 1974), так и у животных (Quittner H. et al., 1951; Fauci A. S., 1974). Аналогичное действие оказывал АКТГ у собак, кроликов и мышей (Зак. К. П., 1959).

Выраженные изменения отмечались под влиянием глюкокортикоидов и в лимфоидных органах. Среди чувствительных к глюкокортикоидам лимфоцитов наблюдался пикноз, разрушение ядер, угнетение митозов. Разрушались преимущественно малые лимфоциты (Dougherty T. F. et al., 1964). Этот процесс сопровождался атрофией лимфоидных органов. Степень этой атрофии зависела от вида животных, характера лимфоидного органа и дозы гормона. Во всех случаях наиболее выражена атрофия тимуса (Deugherty T. F. et al., 1964; Blau J. N. et al., 1968; Cohen J. et al., 1970). По данным Dougherty T. F. (1952), Cohen J. et al. (1970) в тимусе разрушается до 95% тимоцитов. При этом разрушение тимоцитов идет главным образом за счет клеток кортикальной зоны. В медуллярной части зубной железы находятся в основном устойчивые к глюкокортикоидам тимоциты (Ishidate M. and Metcalf D., 1963; Vliet E. et al., 1986). В других лимфоидных органах—лимфатических железах и селезенке — количество устойчивых к действию глюкокортикоидов клеток больше (Cohen J. et al., 1970; Claman H. N. et al., 1971).

Уменьшение количества лимфоцитов в лимфоидных органах под влиянием глюкокортикоидов рассматривалось как результат их разрушения (Dougherty T. F. et al., 1964). Однако вскоре появились данные о том, что глюкокортикоидные гормоны оказывают влияние на миграцию лимфоидных клеток из одного лимфоидного органа в другой. Известно, что в организме постоянно идет рециркуляция лимфоцитов, причем кровь является той частью транспортной системы, или депо, куда поступают лимфоциты из всех лимфоидных органов, костного мозга, и откуда лимфоциты вновь поступают в лимфоидные органы и костный мозг (Петров Р. В., 1976). Так, например, из общего пула Т-лимфоцитов в крови крыс находится около 5% клеток и время их нахождения в крови составляет менее 1 ч (Ford M. L., 1975). Адреналэктомия мышей усиливает выход стволовых клеток костного мозга в циркуляцию (Хайтов Р. М. и соавт., 1974). И наоборот, введение АКТГ (в дозе 1,5 ед.) или гидрокортизона (10—50 мг/кг) тормозит их выход из костного мозга (Безин Г. И. и соавт., 1975; Петров Р. В. и соавт., 1975; Хайтов Р. М., 1976). Введение гидрокортизона мышам тормозило также выход из костного мозга В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов из тимуса (Хайтов Р. М., 1976), а также стимулировало секвестрацию Т-лимфоцитов из крови в костном мозге (Cohen J., 1972). В свете

данных о влиянии глюкокортикоидов на рециркуляцию лимфоцитов затрудняется заключение о прямом повреждающем действии этих гормонов на лимфоциты, или, может быть точнее, о степени такого повреждения и разрушения клеток. В связи с этим, очевидно, более полную информацию могли дать опыты с прямым действием глюкокортикоидов на лимфоциты *in vitro*. Исследования этого рода показали, что глюкокортикоиды оказывают прямое разрушающее действие на лимфоциты (Thompson E. B. and Lippman M., 1974; Baxter J. D., 1976). Так, например в опытах Schrek R. (1949) кортизол и кортикостерон вызывали лизис тимоцитов кролика, причем имелась зависимость между дозой кортикостерона (от 6 мкг% до 600 мкг%) и степенью разрушения тимоцитов. Найдена пропорциональная зависимость между лимфолитическим действием и логарифмом дозы кортизона в интервале концентраций от 3×10^{-7} М до 3×10^{-5} М при культивировании лимфатических узлов крыс (Trowell O. A., 1953). Аналогичная зависимость выявлена при культивировании клеток лимфомы мышей с дексаметазоном в концентрациях от 10^{-9} до 10^{-8} М (Rosenau W. et al., 1972).

Вместе с тем, как в опытах *in vivo*, так и *in vitro*, глюкокортикоиды никогда не вызывали гибели всех лимфоцитов. Всегда оставалась какая-то часть живых клеток. Даже при культивировании клеток чувствительной к дексаметазону лимфомы мышей при его концентрации 10^{-5} М всегда оставалось 0,2-1% резистентных клеток (Rosenau W. et al., 1972). Это дало основание разделить лимфоциты на две популяции — кортикостероидчувствительную и кортикостероидрезистентную (Cohen J. and Claman H. N., 1971; Thompson E. B. and Lippman M., 1974). Способность глюкокортикоидов разрушать чувствительную фракцию лимфоцитов широко используется в лечении острых лимфобластных лейкозов (Расс И. Т., 1990).

На кафедре общей патологии в период с 1970 по 1976 гг. также было проведено исследование цитолитического действия глюкокортикоидов на лимфоциты различного происхождения. В этих работах использовались эквимольные концентрации глюкокортикоидных гормонов. Были установлены некоторые методические закономерности определения величины глюкокортикоидрезистентной фракции лимфоцитов (ГРФЛ). Отработаны оптимальные концентрации кортизола, кортикостерона, взвеси клеток, продолжительность культивирования (Донадзе Д. С., 1972; Пыцкий В. И. и Арутюнова Е. Э., 1977).

Необходимо отметить, что в литературе опубликованы и результаты таких исследований, в которых не получено разрушения лимфоцитов при их культивировании в присутствии глюкокортикоидов, либо этот эффект был незначительным (Baldrige G. D. et al., 1951; Cowling D. and Quaglino D., 1965; Claman H. N. et al., 1971). На основании своих опытов Claman H. N. (1972) разделил даже исследованные виды животных на стероидчувствительные (хотя бы, мыши, крысы, кролики) и стероидрезистентные (хорьки африканские, обезьяны, морские свинки, человек). Claman H. N. широко цитируется в литературе, и на основе полученных им результатов делаются далеко идущие выводы. Нами было показано, что дело заключается в том, что в своих опытах как Claman H. N. et al. (1971), так и другие указанные авторы применяли не чистые препараты глюкокортикоидов, а их эфиры. Claman H. N. et al. (1971) применяли, например, кортизол-21-натрий сукцинат. Как показали наши исследования (Пыцкий В. И., 1979) при сравнении лимфоцитического действия ряда кортикостероидов на лимфоцитах из лимфатических желез морских свинок, кортизол-21-сукцинат не вызывал разрушения лимфоцитов, как и в опытах Claman H. N. et al. (1971), а кортизол-спирт давал выраженный лимфолитический эффект. Более того, лимфолитический эффект зависел от типа стероидогенеза в надпочечниках животных. У видов животных с кортикостероидным типом стероидогенеза (крысы, кролики) наиболее выраженный лимфолитический эффект давал кортикостерон, а у животных с кортизоловым типом стероидогенеза (морские свинки, собаки) и у человека наибольший лимфолитический эффект вызывал кортизол. Поэтому с нашей точки зрения правильнее делить животных не на стероидчувствительных или стероидрезистентных, а на кортикостерон- и кортизолчувствительных (Пыцкий В. И., 1979; Пыцкий В. И. и соавт., 1986). Соответственно необходимо определять резистентную фракцию лимфоцитов либо с кортикостероном, либо с кортизолом, обозначая их как «кортикостеронрезистентная фракция лимфоцитов (КНРФЛ)» или «кортизолрезистентная фракция лимфоцитов (КРФЛ)». Использование термина «кортизонрезистентные» лимфоциты, как это принято в среде иммунологов, неправомерно, так как кортизон *in vitro* не вызывает лизиса лимфоцитов и, более того, блокирует литический (Пыцкий В. И., 1979) и другие эффекты кортизола и кортикостерона (Makman M. et al., 1967; Samuels H. and Tomkins G., 1970; Baxter J., 1976). В организ-

ме кортизон действует только после превращения в кортизол (Jenkins J. and Sampson P., 1966).

Таким образом, опыты *in vivo* и особенно *in vitro* показали, что в организме существует (по отношению к глюкокортикоидам) две субпопуляции или точнее фракции лимфоцитов, одна из которых разрушается глюкокортикоидными гормонами, а другая остается резистентной к ним. Естественно, возникает ряд вопросов о свойствах этих двух фракций лимфоцитов, их составе, механизмах устойчивости и самый главный — о биологическом смысле этого явления. Поскольку методически проще выделять резистентную часть лимфоцитов, то большинство работ посвящено изучению свойств этой фракции лимфоидных клеток.

2. ГЛЮКОКОРТИКОИДРЕЗИСТЕНТНАЯ ФРАКЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ (ГРФЛ): ЕЕ СВОЙСТВА И КИНЕТИКА

Обычно для получения ГРФЛ в организм вводят фармакологическую дозу глюкокортикоида и через различные интервалы времени извлекают какой-либо лимфоидный орган или кровь. Считается, что на высоте действия гормона в тимусе, лимфоузлах и крови остаются в основном устойчивые к глюкокортикоидам виды лимфоцитов. Свойства таких клеток исследуются различными методами. На высоте лимфопении, вызванной введением глюкокортикоидов, в периферической крови снижается процент Т-клеток у людей (Yu D. T. et al., 1974; Zweiman B. et al., 1984) и морских свинок (Fauci A. S., 1974). При этом пропорция В-лимфоцитов либо возрастает (Yu D. T. et al., 1974), либо не изменяется (Zweiman B. et al., 1984).

Кортизолрезистентная популяция лимфоцитов из разных источников давала различную реакцию на митогены. Чаще выявлялось угнетение РБТЛ, но нередко она была без изменений или даже усиленной (Баширова Д. К. и соавт., 1976; Коненков В. И., 1977; Zeman et al., 1972; Fauci A. S., 1974; Fauci A. S. and Dale D. C., 1974; Wang Ray S., 1981).

ГРФЛ обладает определенной иммунологической активностью. Кортикостероидрезистентные тимоциты цыпят способны давать реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая по своей величине сравнима с клетками нормального тимуса (Wagner N. L., 1964). Активность по этому показателю резистентных тимоцитов мышей оказалась в 10 раз более выраженной, чем тимоцитов интактных доноров

(Blomgren H. and Andersson B., 1969), что связывается с концентрированием в тимусе активной глюкокортикоидрезистентной популяции. Кортикостероидрезистентные клетки костного мозга и селезенки мышей также оказались более активными в РТПХ по сравнению с таким же количеством клеток от интактных доноров (Cohen J. J. et al., 1970; Segal J. et al., 1972). В специальной конструкции опыта В. Ф. Семенов (1977) показал, что глюкокортикоидрезистентные Т-лимфоциты из костного мозга могут вызывать отторжение кожных трансплантатов. Т-киллеры, участвующие в цитотоксических реакциях, очевидно различны по своей чувствительности к глюкокортикоидам. Так, например, эти клетки из тимуса мышей оказались кортизолрезистентными, а киллеры селезенки были чувствительными и резистентными, что связывается либо с их гетерогенностью, или различиями в путях дифференциации (Altman A. and Cohen J., 1975).

Среди кортизолрезистентной фракции тимоцитов выявлены Т-хелперы (Andersson B. and Blomgren H., 1970). Однако Т-хелперы из селезенки, очевидно, гетерогенны и в зависимости от условий могут быть резистентными к кортизолу и чувствительными к нему. (Segal J. et al., 1972). Выявлены различия в чувствительности к глюкокортикоидам и Т-супрессоров, что, вероятно, зависит либо от стадии развития, либо от их гетерогенности. Так, по данным Ha T. et al. (1974), Т-супрессоры обнаруживаются в кортизолрезистентной фракции тимоцитов крыс, так и частично в кортизолчувствительной. Rotter V. and Frainin N. (1974) обнаружили их в кортизолрезистентной фракции тимоцитов мышей. В тимусе кроликов Т-супрессоры оказались в глюкокортикоидчувствительной фракции (Гюллинг Э. В. и Мельников О. Ф., 1977).

Устойчивыми к действию глюкокортикоидов оказались и В-лимфоциты мышей, синтезирующие антитела (Segal J. et al., 1972). Однако клетки предшественники антителообразующих клеток в селезенке являются кортизолчувствительными (Cohen J., 1971).

Интерпретация полученных результатов затруднена тем, что она зависит не только от дозы и вида используемого гормона, но и от того факта, что введение глюкокортикоида вызывает перераспределение лимфоцитов между отдельными лимфоидными органами. Тем не менее, в самых общих чертах можно сделать заключение, что среди глюкокортикоидрезистентной фракции лимфоцитов выявляются лимфоциты, стимулированные антигенами и выполняющие ряд эф-

факторных и регуляторных функций. Они относятся как к В-, так и к Т-системам иммунитета и являются вполне дифференцированными в выполнении клеточных и гуморальных реакций иммунитета. Однако это заключение не позволяло оценить биологическое значение глюкокортикоидной устойчивости.

Мы подошли к решению этого вопроса с других позиций. Известно, что наилучшую информацию дает изучение исследуемого явления в условиях функциональных нагрузок на систему. По отношению к иммунной системе такой нагрузкой является антигенная стимуляция. Поэтому мы стали исследовать величину и кинетику глюкокортикоидрезистентной фракции лимфоцитов (ГРФЛ) в крови и лимфоидных органах животных после введения им различных антигенов и в крови людей при заболеваниях, сопровождающихся активацией иммунной системы.

Для решения этих вопросов на различных стадиях исследуемого процесса брали у животных лимфоидные органы, а у людей — периферическую кровь и выделяли лимфоциты. Лимфоциты из крови выделяли с помощью фиколл-уротрастовой смеси на одноступенчатом градиенте плотности. Методика определения представлена на слайде. Полнота выделения составляла 80—90%, а чистота взвеси мононуклеаров — 96—99%. Из них 2—3% составляли моноциты, а остальные клетки — лимфоциты. Выделенные лимфоциты в концентрации 0,5—2,0 млн./мл культивировали в течение 3 или 18 часов при 37°C с кортизолом в конечной концентрации 20 мкг/мл или 1 мкг/мл и без гормона. Затем подсчитывали количество оставшихся лимфоцитов и с помощью теста с трипановым синим определяли их жизнеспособность. О величине ГРФЛ судили по выживаемости клеток и выражали ее в процентах по отношению к контролю. Одновременно по разнице концентраций кортизола во флаконах без лимфоцитов и с лимфоцитами рассчитывали метаболизм гормона в мкг на 10 млн. клеток. В этих исследованиях кортизол определяли флюорометрической методикой. Для выяснения принадлежности исследуемых популяций лимфоцитов к Т-системе иммунитета ставили тест спонтанного розеткообразования с бараньими эритроцитами до инкубации и после инкубации.

Результаты обследования 70 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 23 до 50 лет представлены в табл. 1. Приведены общие количества лимфоцитов в 1 мм³ крови, величина кортизолрезистентной фракции в процентах и абсолют-

ное содержание в 1 мм³ крови. Величины общих и активных Е-РОК совпадают с данными литературы.

Таблица 1

Содержание некоторых видов лимфоцитов в периферической крови 70 здоровых людей (г. Москва)

ВИДЫ ЛИМФОЦИТОВ	Содержание в 1 мм ³ крови (M±m)
Общее число	1860 ± 466
Кортизолрезистентная фракция	
в процентах	64,7 ± 0,85
количество	1218 ± 40,7
Т-популяция	
все Е-РОК в %	59,4 ± 0,36
количество	1088 ± 38,8
активные в %	27,6 ± 0,30
Е-РОК количество	478 ± 14,9
Кортизолрезистентная часть Т-популяции лимфоцитов	
все Е-РОК в %	40,4 ± 0,39
количество	487 ± 24,1
активные в %	7,7 ± 0,73
Е-РОК количество	87 ± 4,6

Интересными являются результаты по содержанию Т-клеток в кортизолрезистентной фракции лимфоцитов. Обращает внимание значительное снижение общих (40,4%) и особенно активных Е-розеткообразующих клеток (7,7). Это снижение не связано просто с культивированием лимфоцитов, так как в контроле после культивирования содержалось 59% общих и 27% активных Е-РОК, что не отличается от такового до культивирования.

Известно, что в основе развития аллергических форм бронхиальной астмы лежит иммунный механизм. В связи с этим мы обследовали больных бронхиальной астмой (Егорова М. В., 1983). Было выделено две основных формы астмы — атопическая и инфекционно-аллергическая. Все больные были разделены на подгруппы (табл. 2). Первую группу — контрольную составили практически здоровые люди. Вторую и третью группы составили больные атопической бронхиальной астмой. У всех этих больных с помощью кожных проб выявлена выраженная сенсibilизация к домашней пыли, протекающая по реактиновому типу. Тяжесть заболевания оценивалась как легкая и средняя. Во вторую груп-

пу вошли больные в стадии обострения, а в третью группу — в стадии ремиссии. Группы аналогичны по возрасту, полу и продолжительности болезни. В четвертой, пятой и шестой группах представлены больные инфекционно-аллергической астмой. Больные четвертой группы находились в состоянии обострения легкой и средней тяжести течения. Средняя продолжительность заболевания составляла около 7 лет. Приступы астмы, как правило, были связаны с обострением хронических очагов инфекции (синуситы, трахеобронхиты, пневмония). В комплексную терапию этой группы больных входили антибиотики, сульфаниламиды, бронхолитики. Больные не принимали кортикостероидов. В пятую группу вошли больные, не имевшие в течение как минимум двух недель до обследования признаков обострения. Они, как правило, не принимали какого-либо лечения и тем более не принимали кортикостероидов. Шестую группу составили больные средней и тяжелой степени течения заболевания, принимавшие в период заболевания кортикостероидные гормоны.

У всех больных астмой выявляется относительное и абсолютное увеличение кортизолрезистентной фракции лимфоцитов. Оно более выражено при инфекционно-аллергической астме и особенно у больных во время приема кортикостероидных препаратов. Обращает на себя внимание тот факт, что в стадии ремиссии величина ГРФЛ не возвращается к норме. Мы полагаем, что это свидетельствует о продолжающейся антигенной стимуляции иммунной системы. Не исключено, что эта активация иммунной системы в стадии ремиссии создает основу для последующих обострений заболевания.

Наши данные указывают на снижение только относительного содержания общей популяции Т-лимфоцитов при сохранении абсолютной величины и даже ее увеличении в VI группе. Эти результаты не дают основания говорить о каком-либо угнетении в Т-системе иммунитета. Скорее всего снижение относительного содержания Т-клеток отражает стереотипную реакцию иммунной системы на антигенное раздражение. Интересен выявленный нами факт изменения кортизолрезистентной субпопуляции Т-лимфоцитов у этих больных. У всех них выявляется как относительное, так и абсолютное увеличение этой субпопуляции Т-клеток. Исключение составляет только атопическая форма астмы в стадии обострения, где есть абсолютное увеличение, но нет пока относительного. Увеличение наиболее выражено у больных, принимающих гормоны (VI гр.).

Содержание некоторых видов лимфоцитов в периферической крови

ГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ	Г Р Ф Л	
	% %	абс.
I. Контрольная группа — — доноры (n=70)	64,7±0,85	1218±40,7
II. Атопическая форма бронх. астмы в стадии обостре- ния (n=14)	68,7±1,64 p<0,05	1493±67,8 p<0,001
III. Атопическая форма бронх. астмы в стадии ремиссии (n=14)	71,5±0,99 p<0,001	1438±68,8 p<0,01
IV. Инфекционно-аллергическая форма бронхастмы в стадии обострения (n=24)	82,0±0,44 p<0,001	1800±41,1 p<0,001
V. Инфекционно-аллергическая форма бронх. астмы в меж- приступном периоде (n=15)	80,9±1,1 p<0,001	1508±42,5 p<0,001
VI. Инфекционно-аллергическая форма бронх. астмы у боль- ных во время приема кор- тикостероидных препаратов (n=21)	94,5±0,44 p<0,001	2394±75,4 p<0,001

Т а б л и ц а 3

ГРФЛ у здоровых людей и больных некоторыми инфекционными заболеваниями

Группы обследованных	ГРФЛ в % % (M±m)		
	стадия разгара	стадия спада	стадия выздоров- ления
Брюшной тиф (n=15)	92,3±0,81 p<0,001		82,5±5,95 p<0,001
Острая бактериаль- ная дизентерия (n=14)	84,8±2,63 p<0,001	—	—
Вирусный гепатит n=47 исслед.	74,4±3,28 p<0,001	69,8±4,14 p<0,02	60,9±3,75 p>0,1
Здоровые люди n=26	59,3±1,17		

Т а б л и ц а 2

больных бронхиальной астмой и контрольной группы людей ($M \pm m$)

Т-лимфоциты			
Все виды		Кортизолрезистентные	
%	абс.	%	абс.
$59,4 \pm 0,36$	$1088 \pm 38,8$	$40,4 \pm 0,39$	$478 \pm 24,1$
$50,9 \pm 0,97$ $p < 0,001$	$11,04 \pm 44,3$ $p > 0,1$	$40,3 \pm 1,04$ $p > 0,1$	$624 \pm 35,1$ $p < 0,002$
$53,7 \pm 0,63$ $p < 0,001$	$1074 \pm 39,4$ $p > 0,1$	$43,1 \pm 0,41$ $p < 0,001$	$618 \pm 27,3$ $p < 0,001$
$52,9 \pm 0,52$ $p < 0,001$	$1160 \pm 21,2$ $p > 0,1$	$44,5 \pm 0,45$ $p < 0,001$	$802 \pm 22,2$ $p < 0,001$
$54,3 \pm 0,69$ $p < 0,001$	$1008 \pm 29,9$ $p > 0,1$	$44,8 \pm 0,96$ $p < 0,001$	$678 \pm 27,7$ $p < 0,001$
$50,4 \pm 0,62$ $p < 0,001$	$1285 \pm 47,1$ $p < 0,002$	$46,8 \pm 0,40$ $p < 0,001$	$1133 \pm 40,4$ $p < 0,001$

Известно, что инфекционные заболевания сопровождаются активацией иммунных механизмов. Поэтому была обследована группа этих больных (Пыцкий В. И., 1976; 1979; Змызгова А. В. и соавт., 1977; Маликов Н. М., 1978). Результаты представлены в табл. 3.

Видно, что все эти три вида заболевания сопровождаются увеличением кортизолрезистентной фракции лимфоцитов. При вирусном гепатите в стадии выздоровления величина этой фракции нормализуется, а при брюшном тифе еще остается увеличенной.

В эксперименте было исследовано влияние иммунизации мышей бараньими эритроцитами на кинетику ГРФЛ. Эритроциты в дозе 20 млн. вводили однократно или повторно внутрибрюшинно. Через различные сроки после иммунизации мышей забивали, извлекали тимус и шейные лимфоузлы и определяли в них величину кортизолрезистентных лимфоци-

Таблица 4

Кинетика КРФЛ в тимусе и лимфоузлах мышей после первичной и вторичной иммунизации мышей бараньими эритроцитами

Дни после иммунизации		Кол-во опытов	КРФЛ в % (M±m)			
первичн. имм.	вторичн. имм.		тимус		лимфоузлы	
			первичн. иммуниз.	вторичная иммунизация	первичная иммуниз.	вторичная иммуниз.
10	0	6	79,8±1,18	—	85,0±2,23	—
20	0	6	72,7±2,17	—	74,6±2,15	—
30	0	6	67,0±1,71	—	69,4±0,78	—
40	10	6	—	90,0±1,16	—	91,0±0,90
50	20	6	—	81,8±1,05	—	82,3±0,93
60	30	12	59,4±1,28	77,0±1,00	62,7±1,00	78,8±0,53
90	60	12	51,2±1,06	69,2±1,32	53,1±1,14	69,6±0,94
Контроль		12	49,4±1,16		51,3±3,91	

тов (Тулупова А., 1989). Результаты представлены в табл. 4.

Результаты этих исследований показывают, что иммунизация мышей тимусзависимым антигеном — бараньими эритроцитами — приводит к довольно длительному и выраженному увеличению в крови ГРФЛ.

После первичной иммунизации величина ГРФЛ нормализуется только к 90-му дню. Вторичная иммунизация дает достоверно более выраженное увеличение ГРФЛ, чем первичная.

Аналогичная реакция развивается у собак и морских свинок после введения им полного стимулятора, состоящего из вакцины БЦЖ и вазелинового масла (Пыцкий В. И., 1979). Это вытекает из опытов Ходаковой И. А. (1981), которая вводила полный стимулятор собакам в подушечки лап и определяла величину КРФЛ в их крови через различные сроки после его введения. Контролем служили интактные собаки, получавшие одно вазелиновое масло.

Результаты исследований представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, одноразовое введение полного стимулятора сопровождалось достоверным длительным увеличением КРФЛ в периферической крови, которое пришло к нормальному уровню только к 90-му дню. Эта реакция не связана со стрессом, так как у контрольных собак введение одного вазелинового масла вызвало прямо противоположную реакцию — достоверное снижение КРФЛ, которое приблизи-

Т а б л и ц а 5

Кинетика КРФЛ в периферической крови собак, sensibilizированных полным и неполным стимулятором и у интактных животных

Дни после сенсibili- зации	КРФЛ в % (M±m)			
	Кол-во опытов	ОПЫТ (полный стиму- лят.)	Кол-во опытов	КОНТРОЛЬ (вазелиновое масло)
7	7	72,5±1,23 p<0,01	3	52,3±4,00 p>0,1
14	7	72,7±1,58 p<0,01	3	48,4±1,89 p<0,01
21	6	73,2±2,97 p<0,01	3	44,8±1,44 p<0,01
28	6	68,1±4,16 p<0,02	3	49,9±3,77 p>0,1
60	4	68,4±5,81 p<0,02	3	59,0±4,94 p>0,1
90	4	53,6±3,78 p>0,1	3	57,2±2,72 p>0,1
Интактные животные	53		56,4±1,40	

Примечание: достоверность различий (p) высчитана по отношению к интактным животным.

лось к норме на 28-й день и полностью нормализовалось к 60-му дню.

Аналогичным образом отмечалось увеличение КРФЛ в лимфоузлах морских свинок после введения им полного стимулятора, сенсibiliзации лошадиной сывороткой. Разница была в продолжительности и степени увеличения КРФЛ. При сенсibiliзации сывороткой ее увеличение было небольшим и кратковременным (Донадзе Д. С., 1972; Пыцкий В. И. и Арутюнова Е. Э., 1977).

Наши данные подтверждены исследованиями в других лабораториях. Подтверждено увеличение кортизолрезистентной фракции лимфоцитов при бронхиальной астме у взрослых больных (Зонис Я. М. и Соломахина Г. Н., 1980; Чернушенко Е. Ф. и соавт., 1981; Чонка Я. В. и соавт., 1988) и установленная аналогичная реакция у детей (Катричева-Логинова Л. В.

и соавт., 1985). Обнаружено увеличение КРФЛ при саркоидозе (Чернушенко Е. Ф. и соавт., 1977) и у больных рожей (Фролов В. М. и соавт., 1987).

О чем свидетельствуют полученные результаты? Во-первых, о том, что антигенная стимуляция иммунной системы, вызванная или специальным введением антигена или в естественных условиях (инфекционные, аллергические заболевания), сопровождается увеличением в крови и лимфоидных органах (тимус, шейные лимфоузлы) ГРФЛ, т. е. таких клеток, которые выходят из-под влияния глюкокортикоидов и ими не разрушаются.

Естественно возникает вопрос: насколько увеличение ГРФЛ отражает процессы, происходящие в иммунной системе и не связано ли это со стрессом и разрушением чувствительных лимфоцитов в самом организме под влиянием эндогенных кортикостероидов, концентрация которых может увеличиваться при различных стрессовых ситуациях? Анализ имеющегося материала показывает:

а) в табл. 5 представлена кинетика КРФЛ у собак при сенсibilизации полным стимулятором. У собак, получивших полный стимулятор, КРФЛ увеличена, а у собак, получивших неполный стимулятор, КРФЛ даже достоверно ниже, чем у интактных. Стресс, связанный с введением стимулятора, один и тот же, а КРФЛ увеличивается только в случае содержания в стимуляторе антигена и снижается в случае введения стимулятора без антигена;

б) при белковой сенсibilизации и особенно при введении полного стимулятора у морских свинок увеличивается КРФЛ, однако при этом концентрация 11-оксикортикостероидов в плазме крови не увеличивается и не отличается от таковой у контрольных животных. Следовательно, нет оснований предполагать возможность разрушения кортизолчувствительной популяции лимфоцитов кортикостероидами крови, которая могла бы привести к относительному преобладанию кортизолрезистентной популяции лимфоцитов;

в) в большинстве случаев КРФЛ увеличивается не только относительно в процентном отношении, но и абсолютно. Особенно резко увеличивается абсолютное содержание КРФЛ у больных астмой, принимающих кортикостероиды (см. таб. 2, 11);

г) иммобилизационный стресс, вызванный фиксацией крыс вверх брюшком по 3 ч в день 6 раз в неделю на протяжении 30 дней не только не вызвал увеличения КРФЛ, но, наоборот, снизил величину КРФЛ в первую неделю.

Это дает основание сделать вывод, что увеличение кортизолрезистентной популяции является самостоятельным процессом, связанным с активацией иммунных механизмов. Вместе с тем, очевидно, нельзя полностью отрицать влияния эндогенных кортикостероидов. Значительное увеличение их концентрации, возможно, может оказать определенное влияние на относительную величину КРФЛ.

Полученные результаты показывают также, что как у людей, так и у животных в естественных условиях, без специальной антигенной стимуляции, в крови и лимфоидных органах существует ГРФЛ, составляющая в зависимости от источника от 45 до 64% всех лимфоцитов. Если считать, что ее увеличение отражает активацию иммунной системы антигенами, то нормальная величина ГРФЛ должна отражать естественный повседневный уровень антигенной стимуляции организма.

Итак, экзогенные антигены, аллергены, возбудители инфекционных заболеваний вызывают увеличение ГРФЛ. А как обстоит дело при аутоаллергических (аутоиммунных) процессах, где антигенами становятся белки собственных тканей?

Для решения этого вопроса исследовали кинетику ГРФЛ при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у морских свинок и адьювантном артрите у крыс. В основе этих заболеваний лежит активация аллергической реакции замедленного типа с развитием повреждения ЦНС у свинок и системы соединительной ткани у крыс.

ЭАЭ у свинок получали введением в подушечки лап 0,2 мл энцефалитогенной смеси (ЭС), состоящей из гомогената

Таблица 6

Кинетика КРФЛ шейных лимфоузлов контрольных морских свинок и свинок с ЭАЭ

Группа и число животных	КРФЛ в % %' ($M \pm m$)	p
Интактные (n=32)	57,3 ± 1,74	
На 6-й день после введения ЭС (n=6)	54,4 ± 3,71	>0,05
На 15—25 дни после введения ЭС и 2—3 дни развития ЭАЭ (n=11)	86,3 ± 1,56	<0,001
На 17—30 дни после введения только полного стимулятора (n=7)	78,3 ± 1,26	<0,001

спинного мозга кроликов и полного стимулятора. Как видно из табл. 6, в процессе воспроизведения ЭАЭ на 6-й день после введения ЭС величина КРФЛ не отличается от контроля. Она резко увеличивается на 15—25 день, когда появляются признаки ЭАЭ в виде пареза и параличей задних лапок. В этот же период времени оказывается увеличенной КРФЛ и у контрольных свинок, получивших полный стимулятор. Однако при ЭАЭ величина КРФЛ достоверно выше, чем после введения одного полного стимулятора (Донадзе Д. С., 1972; Пыцкий В. И. и Арутюнова Е. Э., 1977).

Адьювантный артрит у крыс вызывали по методу Пирсона введением в подушечки лап полного стимулятора. Лимфоциты выделяли из шейных лимфатических узлов и из тимуса (Балякин Ю. В., 1981). Как видно из табл. 7, развитие адьювантного артрита сопровождается длительным относительным и абсолютным увеличением кортикостеронрезистентной фракции лимфоцитов, которая постепенно приближается к норме только на 150-й день.

Т а б л и ц а 7

Кинетика кортикостеронрезистентной фракции лимфоцитов (КНРФЛ) в шейных лимфоузлах крыс в процессе развития адьювантной болезни

Дни исследования	Всего выделено лимфоцитов в млн.	КНРФЛ в (M±m)	
		в % %	абс. в млн.
14	335,4±56,89 p<0,001	71,9±1,28 p<0,001	241,5±41,94 p<0,001
28	206,6±13,23 p<0,001	70,5±0,99 p<0,001	145,9±10,41 p<0,001
90	197,2±15,01 p<0,001	67,3±2,39 p<0,02	132,1±6,26 p<0,001
120	191,6±16,23 p<0,001	64,1±2,55 p<0,02	123,0±11,89 p<0,01
150	159,5±37,68 p<0,05	57,4±1,78 p>0,1	92,6±14,34 p<0,02
Контроль	80,5±6,99	52,3±1,88	43,0±5,34

Кроме экспериментальных моделей аутоиммунных заболеваний, мы обследовали 12 больных ревматизмом в активной фазе с различной степенью активности, без признаков недостаточности кровообращения, и 10 больных ревматоид-

Таблица 8

Кортизолрезистентная фракция лимфоцитов у больных ревматизмом и ревматоидным артритом (РА)

Группы обследованных	КРФЛ в % (M±m)	
	ревматизм	ревматоидный артрит
Первичный ревмокардит (n=6)	70,6±3,66 p<0,01	—
Возвратный ревмокардит (n=6)	65,3±4,22 p>0,1	—
Ранние стадии РА до 5 месяцев (n=4)	—	86,4±1,78 p<0,001
Поздние стадии РА от 1 до 7 лет (n=6)	—	67,8±2,62 p<0,01
Здоровые люди	59,3±1,17	

ным артритом (преимущественно суставной формой с длительностью заболевания до 7 лет, активностью процесса от I до III степени) (Маликов Н. М., 1978).

Из табл. 8 видно, что кортизолрезистентная фракция лимфоцитов увеличена при первичном ревмокардите и при начальной стадии ревматоидного артрита в первые 2—5 месяцев болезни. При возвратном ревмокардите и поздних стадиях ревматоидного артрита эта фракция лимфоцитов нормализуется или близка к норме. Определение у больных ревматизмом количества Т-клеток показало, что общая фракция Т-лимфоцитов несколько уменьшается при первичном ревмокардите и одновременно отмечается увеличение кортизолрезистентных Т-лимфоцитов. Эти изменения аналогичны таковым у больных бронхиальной астмой.

Анализ интенсивности увеличения ГРФЛ и ее продолжительности показывает, что они зависят от вида антигена, его количества и вида включаемых на антигенную стимуляцию иммунных механизмов. Так, IgE-опосредованный механизм, включаемый у больных атопической формой бронхиальной астмы в стадии обострения, сопровождается лишь слабым увеличением КРФЛ в крови (см. табл. 2 — 68,7±1,64% у больных, при 64,7±0,85% в контроле). Это наблюдение подтверждается в эксперименте. Сенсibilизация морских свинок и собак малыми дозами белка включает IgE-опосредованный механизм. У свинок при этом отмечено лишь не-

большое увеличение КРФЛ в шейных лимфоузлах (табл. 5), а у собак в крови не удалось выявить достоверного увеличения КРФЛ. Напротив, введение антигенов (полный стимулятор), включающих - аллергическую реакцию замедленного типа, сопровождается выраженным (табл. 6) и продолжительным (табл. 4, 7) увеличением ГРФЛ. По данным литературы аналогичный аллергический механизм включается при заболевании брюшным тифом. Очевидно поэтому развитие брюшного тифа сопровождается резким увеличением КРФЛ (табл. 3). Наши результаты показывают, что и IgG-опосредованные иммунные механизмы также сопровождаются значительным увеличением КРФЛ. Это вытекает из результатов обследования больных, подвергающихся специфической гипосенсибилизации. Ее проведение увеличивает содержание КРФЛ в крови больных атопической астмой и инсектной аллергией. Одновременно с увеличением ГРФЛ происходят изменения в системе Т-лимфоцитов, которые выражаются в перераспределении между ее субпопуляциями в сторону накопления кортизолрезистентных форм Т-клеток.

Особенностью реакции иммунной системы на антигенную стимуляцию является так называемый вторичный ответ. Его суть заключается в том, что на повторное введение того же антигена иммунная реакция развивается более быстро и более интенсивно. Наши опыты с иммунизацией мышей бараньими эритроцитами показали, что повторная иммунизация приводит к достоверно более интенсивному увеличению ГРФЛ, чем после первичного введения эритроцитов. Это свидетельствует о том, что кинетика ГРФЛ на повторную антигенную стимуляцию подчиняется правилу вторичного ответа.

Таким образом, как в клинике, так и в эксперименте различные процессы, связанные со стимуляцией иммунных механизмов, сопровождаются увеличением ГРФЛ. Эта реакция оказалась универсальной, так как выявлялась у людей и разных видов животных при исследовании периферической крови, лимфатических узлов и тимуса. Степень и продолжительность увеличения ГРФЛ различна и зависит от ряда факторов, в том числе от характера антигена и вида активированных иммунных механизмов. Все это вместе взятое дает основание сделать заключение, что увеличение содержания ГРФЛ является показателем общебиологической реакции иммунной системы на антигенное раздражение, по крайней мере, у млекопитающих животных.

Естественно возникает вопрос: почему в процессе эволюции выработался именно этот механизм? Для чего он нужен организму? Каково его биологическое значение?

Ответить на этот вопрос нам помог анализ взаимодействия реакций гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при ЭАЭ у морских свинок. Наши исследования показали, что после введения морским свинкам энцефалитогенной смеси (ЭС) наступает кратковременная (1—3 дня) стрессовая реакция, сопровождающаяся небольшим увеличением в крови кортизола (17-ОКС), а затем его концентрация нормализуется и вновь начинает увеличиваться только у тех свинок, у которых появляются признаки ЭАЭ, т. е. повреждение ЦНС. Снова развивается стрессовая реакция и концентрация кортизола увеличивается в крови до 8—10-кратных величин. Одновременно с первыми же признаками ЭАЭ резко увеличивается концентрация кортизола в ЦНС. Однако, несмотря на такое увеличение концентрации глюкокортикоида в крови и ЦНС, это не предупреждает развития повреждения в ЦНС. Развивается энцефаломиелит со смертельным исходом в большинстве случаев.

Почему же фармакологическая концентрация эндогенного кортизола в 200—300 мкг% не подавила процесса периаксональной демиелинизации в белом веществе спинного мозга? Ведь сопровождался же этот рост концентрации кортизола торможением развития банального воспаления и воспаления, сопровождающего развитие кожной туберкулиновой реакции, воспроизводимых у свинок с ЭАЭ. Естественно возникает предположение, что происходит это из-за того, что развитие ЭАЭ сопровождается увеличением КРФЛ, которая вызывает это повреждение и на которую глюкокортикоиды не действуют. Глюкокортикоиды подавляют только последствие повреждения — воспаление. Поэтому подавляется развитие банального воспаления, вызываемого введением скипидара, подавляется воспаление, вызываемое введением туберкулина, но причина, вызывающая развитие туберкулиновой реакции — ее иммунный механизм, не угнетается глюкокортикоидами. Он остается и продолжает действовать.

Что это действительно так, подтверждают описанные в литературе исследования. У зараженных туберкулезом морских свинок или людей, отвечающих положительной кожной реакцией на туберкулин, во время введения им глюкокортикоидов не развивается туберкулиновая реакция на введение в кожу туберкулина. Воспаление подавлено. Но у этих же

животных или людей, через несколько дней после прекращения введения глюкокортикоида, введение туберкулина снова вызывает развитие воспаления. Следовательно, причина повреждения — сенсibilизированные лимфоциты — осталась в организме. На них не действовали глюкокортикоиды.

Вот эти результаты дают возможность ответить на вопрос: для чего нужна организму глюкокортикоидрезистентная фракция лимфоцитов? В естественных условиях она нужна для того, чтобы в условиях стресса развивать иммунный ответ. На протяжении всей истории развития животного мира жизнь животных и человека представляла собой постоянное взаимное приспособление макро- и микроорганизмов друг к другу. В отношении одних микроорганизмов это взаимодействие закончилось симбиозом без видимых признаков повреждения. В отношении другой группы микроорганизмов взаимное приспособление приводило к развитию повреждения тканей микроорганизма и инфекционному процессу, достигающему своего наивысшего развития при эпизоотиях и эпидемиях. Происходило инфицирование организма и в процессе добычи пищи и связанного с этим физического напряжения в виде нападения, борьбы, защиты от нападения и возникающими при этом травмами с попаданием в организм микроорганизмов.

Стрессовая реакция в этих условиях приводила к мобилизации различных систем организма, в том числе и иммунной. Условием выживания организма являлась возможность развивать иммунный ответ при стрессовом увеличении концентрации глюкокортикоидов в биологических жидкостях. Это потребовало соответствующего механизма. Таковым стала глюкокортикоидная резистентность клеток, развивающих иммунный ответ.

Таким образом, увеличение глюкокортикоидрезистентной фракции лимфоцитов является приспособительной, биологически целесообразной реакцией иммунной системы на экзогенную антигенную стимуляцию.

Однако антигены бывают не только экзогенными. При аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваниях иммунная реакция направлена на антигены собственных тканей и при этих процессах также увеличивается ГРФЛ. На нее также не действуют глюкокортикоиды. Уже указывалось, что при ЭАЭ у морских свинок, несмотря на резкое увеличение в крови 17-ОКС до 200—300 мг% (при норме 15—25 мг%), не тормозятся повреждения в спинном мозге и развитие парезов и

параличей. Создается впечатление, что при аутоаллергических процессах теряется биологическая целесообразность увеличения ГРФЛ. Подтверждаются новым примером сложившиеся в общей патологии представления о том, что любой защитный, биологически целесообразный механизм, при его неадекватности данным, конкретным условиям, может потерять свою биологическую целесообразность и из приспособительного перейти в биологически нецелесообразный, приобрести патогенный, повреждающий характер. Однако для убедительности данного заключения необходимо проанализировать эффективность глюкокортикоидной терапии аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваний.

3. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

После некоторой эйфории, возникшей в начале пятидесятых годов у врачей и больных в связи с выраженным лечебным эффектом глюкокортикоидов, уже в шестидесятые годы наступило осознание того, что далеко не все так просто. Далеко не всегда глюкокортикоиды эффективны при аутоиммунных заболеваниях, и довольно часто их применение может приводить к глюкокортикоидной зависимости и другим осложнениям.

Известно, что в развитии аутоаллергических заболеваний ведущую роль играют два основных патогенетических механизма. Первый — это иммунный. Именно через него реализуется повреждение тканей. Причем это происходит либо прямым путем через гуморальные и клеточные цитотоксические механизмы, либо опосредованно, через отложение иммунных комплексов в той или иной сосудистой области. В результате повреждения тканей включается второй механизм. Это воспаление. С одной стороны, воспаление играет защитную роль, так как через него идет локализация и элиминация антигена и иммунных комплексов, репарация поврежденных тканей. С другой стороны, воспаление само является фактором повреждения. Будучи в этой группе заболеваний гиперэргическим, оно вносит значительный вклад в нарушение структуры и функции тех органов, где воспаление развивается.

В принципе глюкокортикоиды могут оказывать влияние на каждую стадию развития воспаления или иммунной реак-

ции. Однако каждая из этих стадий и составляющие ее механизмы обладают различной чувствительностью к глюкокортикоидным гормонам от весьма высокой до практически полной нечувствительности. Наиболее выраженные эффекты глюкокортикоидов опосредуются через лейкоциты, а именно через изменения их распределения, направления движения, подвижности, в то время как действительная функциональная способность этих клеток относительно резистентна (Fauci A., 1981). В связи с этим при используемых в клинике дозах глюкокортикоидов, применяемых для лечения аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний, проявляется главным образом противовоспалительный эффект в связи со снижением проницаемости микроциркуляторного русла, угнетением эмиграции лейкоцитов, стабилизации мембран клеток.

Анализ их иммуносупрессивных свойств показывает, что они весьма слабые. Поэтому едва ли глюкокортикоиды можно относить к иммунодепрессантам. Представление об иммуносупрессивном действии кортикостероидов возникло главным образом на основании опытов на животных. Действительно, если животным вводить антиген, до начала или вместе с введением глюкокортикоидов, да еще часто в значительных дозировках, то обычно выявляется угнетение образования антител к вводимому антигену. Однако по мере увеличения интервала времени между введением антигена и последующим введением глюкокортикоидов, их угнетающее влияние снижается вплоть до отсутствия эффекта. Анализ этого явления показывает, что глюкокортикоиды оказывают влияние на механизмы индуктивной стадии иммунной реакции, угнетая отдельные ее звенья (Петров Р. В. и соавт., 1975; Baxter J. and Harris A., 1975; Mantzouranis E. and Borel Y., 1979; Comsa J. et al., 1982; Plaut M., 1987). Это угнетающее влияние не является необратимым и зависит от соотношения дозы антигена и концентрации стероида. Увеличение дозы антигена может снижать угнетающее действие глюкокортикоида (Comsa J., et al., 1982).

У людей образование антител оказалось устойчивее к действию глюкокортикоидов, чем у животных. У здоровых взрослых людей метилпреднизолон в дозе 96 мг/день в течение 5 дней не оказал влияния на первичный ответ на гемоцианин (Butler W., 1975), а у детей-астматиков преднизолон в дозе 10—20 мг/сут. на протяжении 6 недель даже увеличил интенсивность иммунного ответа (Tuchinda M. et al., 1972). Вторичный ответ на многие антигены также оказался устойчи-

вым. Он либо не угнетался (Butler W., 1975), либо это угнетение было незначительным (Fauci A., 1979) или избирательным (Butler W., 1975).

Слабое влияние оказывают глюкокортикоиды и на клеточные механизмы иммунитета. Так, эти гормоны, вводимые животным в миллиграммовых количествах, несколько замедляют реакцию отторжения аллотрансплантата, но не предупреждают ее развития (Friedman E. and Beyer M., 1975; Kountz S. et al., 1975; Comsa J. et al., 1982). Не тормозят кортикостероиды и развития реакции «трансплантат против хозяина».

Поэтому к настоящему времени уже сложилось представление, что при лечении аутоаллергических и аллергических заболеваний глюкокортикоиды эффективны только в случаях, когда в клинической картине болезни имеются выраженные признаки воспаления. И там, где заболевание протекает вяло, хронически, без выраженного воспалительного компонента, там низка эффективность гормонального лечения, либо она даже отсутствует. Эта общая закономерность проявляется при лечении различных аутоаллергических заболеваний.

Так, при ревматизме эффективность глюкокортикоидов выше при II и III степенях активности, чем при I степени. Наиболее яркий результат выявляется при экссудативных проявлениях заболевания. При затяжном и тем более непрерывно рецидивирующем течении эффект очень скромный или отсутствует (Насонова В. А., Сигидин Я. А., 1985). При ревматоидном артрите глюкокортикоиды назначают только больным с максимальной активностью процесса (Насонова В. А., Сигидин Я. А., 1985), или если заболевание осложняется системным васкулитом, лихорадкой, нейропатией и др. (Gifford R., 1973). Часто развивается синдром отмены, что заставляет продолжать введение гормонов. Такое лечение становится длительным (Gifford R., 1973; Logenzen I., 1983), и тянется месяцы и годы (Насонова В. А. и Сигидин Я. А., 1985).

Широко используются глюкокортикоиды при лечении больных системной красной волчанкой. Без этих гормонов удастся вести только хронических больных с минимальной активностью процесса. Особенно эффективно противовоспалительное действие глюкокортикоидов при острых и подострых формах заболевания. Однако, назначив такое лечение, его уже не удастся отменить, поэтому поддерживающие дозы применяют непрерывно в течение многих лет (Тареев Е. М.

и Насонова В. А., 1960; Гольденцвайг А. Д. и Кукушкина З. И., 1968; Насонова В. А. и Сигидин Я. А., 1985). Аналогичный подход в назначении глюкокортикоидов применяют при лечении ^{ка}стеродермии, узелкового периартериита, дерматомиозита, болезни Шегрена, саркоидозе. При этих заболеваниях глюкокортикоиды эффективны больше в острых и подострых случаях (Насонова В. А. и Сигидин Я. А., 1985), где более ярко выражено воспаление. И здесь применение гормонов длительное, нередко многолетнее с постепенным снижением дозы и ее увеличением при очередном обострении. А вот при болезни Бехтерева, где воспаление протекает больше как продуктивное и лабораторные показатели воспалительного процесса не выражены, глюкокортикоиды оказывают слабое лечебное действие.

Такие же результаты получаются и при лечении других аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний. Широко применяются глюкокортикоиды, например, при рассеянном склерозе. И в данном случае они более эффективны в начальных стадиях. Но наступающее улучшение рано или поздно сменяется обострением (Камзеев В. Д. и Данилова Г. П., 1975). При тиреоидите Хашимото отмечают нестойкий и кратковременный эффект от глюкокортикоидов (Ткач Ф. С., 1972).

При бронхиальной астме глюкокортикоиды рекомендуется назначать в случаях, когда все виды другого лечения не оказывают влияния, при астматическом состоянии и в случаях тяжелого инвалидизирующего течения (Даниляк И. Г., 1975; Чучалин А. Г., 1985; Федосеев Г. Б. и Хлопотсвч Г. П., 1988). При длительном течении тяжелая инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы приобретает характер аутоаллергического заболевания. Ее лечение глюкокортикоидами, как и других аутоаллергических заболеваний, становится малоэффективным, в связи с чем рекомендуется применение цитостатиков (Рейнвальд А. А. и соавт., 1975). Применение глюкокортикоидов часто приводит к глюкокортикоидной зависимости, которая с годами нередко развивается в резистентность, требующей повышения поддерживающих доз этих препаратов (Даниляк И. Г., 1975).

Оценивая результаты глюкокортикоидной терапии аутоиммунных заболеваний, многие видные клиницисты отмечают ее симптоматический характер и ограниченность применения. Так, Тареев Е. М. и Насонова В. А. (1960) приходят к заключению, что при больших коллагенозах глюкокортикоидная терапия не излечивает этих заболеваний, практически оста-

ется симптоматической, а в ряде случаев заместительной, хотя и вмешивается в некоторые патогенетические механизмы. И это несмотря на многомесячный, а в ряде случаев и многолетний прием кортикостероидов. Стероидные гормоны не предотвращают развития почечного процесса и не оказывают существенного влияния на его течение. Применительно к ревматоидному артриту указывается, что его фармакогерация, основанная полностью на противовоспалительной терапии, нерациональна. Она является только симптоматической и может вызвать серьезные побочные эффекты (Lorenzen I., 1983). Отдаленные результаты гормональной терапии показывают, что она не предотвращает прогрессирования ревматоидного артрита (Астапенко М. Г., 1960).

Таким образом, результаты глюкокортикоидной терапии аутоаллергических заболеваний совпадают с нашими экспериментальными исследованиями и являются существенным подтверждением нашего положения о том, что глюкокортикоиды не действуют на иммунный механизм повреждения, а подавляют результат повреждающего действия этого иммунного механизма — воспаление. Поэтому прекращение приема глюкокортикоида снова приводит к развитию воспаления и снова требует введения глюкокортикоидного гормона, создавая глюкокортикоидную зависимость и необходимость длительного приема этих гормонов.

Существенной частью этого положения является представление о том, что именно в ГРФЛ содержатся лимфоциты, реагирующие с антигенами и приводящие в конечном счете к их повреждению, нейтрализации и элиминации из организма. Какие же есть доказательства этому положению?

4. АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЛЮКОКОРТИКОИДРЕЗИСТЕНТНОЙ ФРАКЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

Любая иммунная реакция организма начинается со связывания лимфоцита с соответствующим антигеном. В дальнейшем это приводит к развитию гуморального или клеточного иммунного ответа. Этот иммунный ответ при инфекционных процессах и иммунизациях людей и животных сопровождается увеличением специфических антигенсвязывающих лимфоцитов в крови и ряде лимфоидных органов (Краскина А. А. и соавт., 1980; Вершигора А. Е. и соавт., 1981; Гариб А. Ф., 1981; Касымов Ш. К., 1983; Капкаев А. Р., 1987;

Мирзамухамедов Д. М., 1989; Прасолова Л. А. и соавт., 1989; Kenny J. et al., 1978). К настоящему времени выявлены следующие виды антигенсвязывающих лимфоцитов:

1. Сенсibiliзирoванные лимфоциты (Т-киллеры, Т-эффекторы). Эти клетки, участвующие в развитии аллергической реакции IV типа (аллергической реакции замедленного типа) и в реакциях клеточного иммунитета. Они осуществляют лизис клеток-мишеней только после связывания с антигеном клетки-мишени (Bellanty J., 1970; Kenny J. et al., 1978; Henney Ch. and Gillis S., 1989).

2. В-клетки с мембранными иммуноглобулинами, которые являются рецепторами для соответствующих антигенов (Ashman R., 1980).

3. Определенные классы Т-супрессоров легко связываются со свободными антигенами. В отличие от них, есть Т-клетки, узнающие или (и) отвечающие на Аг в комплексе с собственными МНС-антигенными детерминантами и в отсутствие этих детерминант не связывают исследуемый Аг с высокой эффективностью (Janeway Ch. et al., 1987).

Мы не нашли в литературе данных об отношении антигенсвязывающих лимфоцитов к глюкокортикоидам. Имелись только косвенные данные, дающие основание предположить резистентность таких лимфоцитов к глюкокортикоидам. Напомню, что еще в 1971 г. мы опубликовали результаты наших исследований, показывающих, что при ЭАЭ у морских свинок увеличивается устойчивость лимфоцитов шейных лимфоузлов к лимфолитическому действию глюкокортикоидов. Примерно в это же время стали появляться данные о более выраженной активности тимоцитов мышей, получивших кортизон в развитии реакции «трансплантат против хозяина» (Cohen J. et al., 1970; Wagner H. et al., 1972) и к 1975 г. сформулировалось представление, что антигенстимулированные лимфоциты резистентны к глюкокортикоидным гормонам (Baxter J. and Harris A., 1975). Однако прямых исследований резистентности антигенсвязывающих лимфоцитов не проводилось.

В связи с этим мы провели такие исследования. Вместе с Котелиной С. Я. мы провели определение количества антигенсвязывающих лимфоцитов в шейных лимфоузлах и тимусе интактных крыс и крыс с адьювантным артритом по отношению к трем различным антигенам — бараньим эритроцитам, альбумину крови человека и антигенам, полученным из околосуставных тканей крыс. Столь различные антигены мы

взяли потому, что: 1) согласно клонально-селекционной теории Бернета М. в организме неиммунизированных животных для любого антигена существует небольшая субпопуляция лимфоцитов, имеющая специфические рецепторы для эпитопов данного антигена и 2) необходимо было оценить избирательность кинетики антигенсвязывающих лимфоцитов при стимуляции иммунной системы. Антигенсвязывающие лимфоциты к антигенам бараньих эритроцитов определяли методом прямого розеткообразования, а к двум остальным антигенам — методом лимфо-лимфоцитарного розеткообразования.

Результаты определения АСЛ у интактных крыс представлены в табл. 9.

Т а б л и ц а 9

Содержание Аг-связывающих лимфоцитов (АСЛ) в шейных лимфоузлах и тимусе интактных крыс

Источ- ник лимфо- цитов	КНРФЛ в %/%,	Иссле- дуемый антиген	АСЛ в %/%			Расчеты		
			в общей попу- ляции	в КНРФЛ		факт. расч.	потеря или избыток	
				фактич.	расч.			
Шейные лимфо- узлы	58,6±1,3	ЭБ	0,38±0,02	0,70±0,02	0,65	1,08	+0,08	
		ЧСА	0,78±0,03	1,51±0,02	1,33	1,14	+0,14	
		тканев.	0,72±0,03	1,14±0,06	1,23	0,93	-0,07	
Тимус	54,4±0,97	ЭБ	0,62±0,03	1,24±0,03	1,14	1,09	+0,09	
		ЧСА	1,19±0,06	1,86±0,12	2,19	0,85	-0,15	
		тканев.	0,94±0,04	1,55±0,07	1,73	0,90	-0,10	

Как видно из табл. 9, величина кортикостеронрезистентной фракции лимфоцитов (КНРФЛ) у интактных крыс составляет немногим более их половины. В лимфоузлах их больше, чем в тимусе. Обращает внимание тот факт, что в КНРФЛ Аг-связывающих лимфоцитов во всех случаях больше, чем в общей популяции. Естественно возникает предположение, что это увеличение связано с тем, что Аг-связывающие лимфоциты действительно резистентны и при их культивировании с кортикостероном они не разрушаются и остаются в резистентной фракции. Исходя из этой посылки мы сделали расчет должного содержания этих лимфоцитов в КНРФЛ. Оказалось, что фактическое и расчетное содержание

Аг-связывающих лимфоцитов практически совпадают и их отношение колеблется около единицы. Это свидетельствует о том, что действительно Аг-связывающие лимфоциты являются резистентными к глюкокортикоидам.

Аналогичное исследование было проведено у крыс с адьювантным артритом. Его развитие вызывали по методу Пирсона. Еще ранее (Пыцкий В. И. и соавт., 1980) было показано, что развитие адьювантного артрита у крыс сопровождается значительным и длительным увеличением в лимфоузлах и тимусе КНРФЛ, которая достигает максимального увеличения на 3—4 неделе и затем медленно уменьшается, приближаясь к норме на 5-м месяце наблюдения. В этой части работы мы исследовали кинетику Аг-связывающих лимфоцитов.

Результаты фрагмента этой работы представлены в табл. 10.

Таблица 10

Содержание Аг-связывающих лимфоцитов (АСЛ) в шейных лимфоузлах и тимусе крыс на шестой неделе развития адьювантного артрита

Источник лимфоцитов	КНРФЛ в % %	Исследуемый Аг	АСЛ в % %			Расчеты	
			в общей популяц.	в КНРФЛ		факт. расч.	потеря или избыток
				фактич.	расч.		
Шейные лимфоузлы	78,2±0,88	ЭБ	3,2±0,43	5,6±0,48	4,1	1,36	+0,36
		ЧСА	5,3±0,34	6,6±0,29	6,8	0,97	-0,03
		тканев.	3,8±0,43	5,5±0,49	4,9	1,12	+0,12
Тимус	75,9±1,07	ЭБ	3,9±0,53	7,5±0,39	5,1	1,47	+0,47
		ЧСА	6,2±0,41	7,6±0,31	8,2	0,93	-0,07
		тканев.	5,0±0,61	6,5±0,25	6,6	0,98	-0,02

Аналогичные расчеты сделаны для 3, 7 и 8 недель развития адьювантного артрита. Они оказались полностью идентичными. О чем свидетельствует таблица 10? Во-первых, о том, что заболевание сопровождается выраженным увеличением КНРФЛ. Во-вторых, заболевание сопровождается увеличением Аг-связывающих лимфоцитов. В-третьих, выявляется та же закономерность — во всех случаях в КНРФЛ содержание Аг-связывающих лимфоцитов больше, чем в общей популяции. Расчет показывает, что для ЧСА и тканевого антигенов отношение фактического содержания АСЛ к рас-

четному колеблется около единицы, т. е. оба вида АСЛ резистентны к кортикостерону и все они оказались в КНРФЛ. В отношении эритроцитов барана выявляется иная закономерность — количество связывающих их лимфоцитов увеличивается по сравнению с расчетным на 35—50%, т. е. кортикостерон в процессе инкубации лимфоцитов вызывает экспрессию рецепторов для этого антигена. Обращает внимание и тот факт, что во время адьювантного артрита увеличивается содержание всех исследованных видов АСЛ, т. е. нет избирательности в их увеличении. Скорее всего это связано с тем, что полный стимулятор является поликлональным активатором. Однако анализ этого явления уже выходит за пределы задач работы.

Развитие адьювантного артрита мы сравнивали у двух групп животных. Одна — с естественным развитием заболевания, а вторая — на фоне введения гидрокортизон-ацетата. Оказалось, что гидрокортизон уменьшал выраженность воспалительных изменений в суставах лапок — их объем был достоверно меньше, а подвижность в суставах больше. Однако гидрокортизон не снизил количество Ag-связывающих лимфоцитов. Более того, он замедлил скорость снижения их содержания в исследованных лимфоидных органах после пика их увеличения на 3-й неделе заболевания. Одновременно гидрокортизон увеличил относительное содержание КНРФЛ в этих органах.

Таким образом, эти исследования показали, что антиген-связывающие лимфоциты являются глюкокортикоидрезистентными, а лечение адьювантного артрита гидрокортизоном не только не снижает их содержания, а наоборот, увеличивает глюкокортикоидрезистентную фракцию лимфоцитов и замедляет нормализацию величины антигенсвязывающих лимфоцитов.

Клинические исследования также показали, что глюкокортикоиды увеличивают содержание ГРФЛ в крови больных. Уже указывалось (табл. 2), что у больных бронхиальной астмой, принимающих глюкокортикоиды, абсолютная и относительная величины КРФЛ намного больше, чем у аналогичной группы больных без глюкокортикоидного лечения (Егорова М. В., 1983; Egorova M. V., 1983). Гургенидзе Г. Г. (1988) подтвердил эти результаты и детализировал их. Он проанализировал в своей работе связь разных видов глюкокортикоидной зависимости с величиной КРФЛ у больных ато-

Т а б л и ц а 11

Величины КРФЛ у больных бронхиальной астмой, получавших и не получавших лечения глюкокортикоидами (Гургенидзе Г. Г., 1988)

№№ п.п.	Группы обследованных	К Р Ф Л	
		в %	абс.
1.	Больные БА без применения глюкокортикоидов	69,6±1,3	1273±26,9
2.	Больные БА, принимавшие небольшие дозы глюкокортикоидов эпизодически	71,1±1,4	1121±31,2
3.	Глюкокортикоидзависимые больные БА, реагирующие на преднизолон	82,3±1,2	1368±29,7
4.	Глюкокортикоидзависимые больные БА, резистентные к преднизолону	87,8±1,6	1478±36,9
5.	Здоровые люди (n=24)	61,3±0,9	1145±37,8

пической и инфекционно-аллергической формами бронхиальной астмы (табл. 11).

Важнейшим результатом его исследования является констатация того факта, что с увеличением степени зависимости больных от глюкокортикоидов достоверно больше становятся относительные и абсолютные величины КРФЛ. Так, у глюкокортикоидзависимых больных, вынужденных для достижения лечебного эффекта принимать более 20 мг/сут. преднизолона (4 гр. — так наз. глюкокортикоидрезистентные больные), относительное и абсолютное содержание КРФЛ достоверно больше, чем у больных, имеющих положительный эффект от поддерживающих доз преднизолона до 20 мг/сут. (3 гр. — так наз. глюкокортикоидчувствительные). У последних эти величины выше, чем у принимавших глюкокортикоиды эпизодически (гр. 2).

Особенно наглядно установлено стимулирующее влияние глюкокортикоидных гормонов на величину КРФЛ в работе Абрамовой И. В. (1988). Она определяла величины КРФЛ вначале при поступлении больных, затем определенной группе назначалось лечение преднизолоном и через различные интервалы времени проводились повторные исследования (табл. 12). Как видно из табл. 12, у детей с ЮРА на фоне лечения преднизолоном КРФЛ увеличилась с $81,6 \pm 1,22\%$ до $91,1 \pm 0,20\%$, а у детей на лечении без глюкокортикоидов величина КРФЛ за время пребывания в стационаре не изменилась.

Таким образом, клинические наблюдения подтверждают, что глюкокортикоиды стимулируют увеличение ГРФЛ в крови больных.

Т а б л и ц а 12

Кинетика КРФЛ у детей с ЮРА и инфекционно-аллергическим полиартритом

Группы обследованных	КРФЛ в % и периоды обследования				
	Острый период при поступлении	перед выпиской из стационара	после выписки из стационара		
			через 2 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.
ЮРА без приема глюкокортикоидов	73,2±0,61	72,8±0,61	70,4±0,28	70,2±0,79	67,8±0,90
ЮРА. Лечение глюкокортикоидами	81,6±1,22	91,1±0,20	88,1±2,03	83,1±1,38	82,3±1,95
Инфекционно-аллергический полиартрит	61,1±0,55	60,7±0,44	—	47,6±0,48	51,6±0,84
Здоровые дети (контроль)			49,6±0,46		

5. НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Представленные материалы показывают, что в процессе эволюции у млекопитающих сформировалась общебиологическая приспособительная реакция иммунной системы на антигенное раздражение, выражающаяся в увеличении в крови и ряде лимфоидных органов глюкокортикорезистентной фракции лимфоцитов (ГРФЛ) и ее резистентной субпопуляции Г-клеток, позволяющая развивать иммунный ответ в условиях повышения в биологических жидкостях концентрации глюкокортикоидных гормонов.

Отличительной особенностью ГРФЛ является концентрирование в ней антигенсвязывающих лимфоцитов. Известно, что связывание лимфоцитов через специальные рецепторы с соответствующими эпитопами антигенов является начальным звеном включения различных иммунных реакций. Кроме того, само развитие иммунной реакции сопровождается увеличением антигенсвязывающих клеток. Поскольку антигенсвязывающие лимфоциты иммунных и неиммунных животных являются резистентными к глюкокортикоидам, ГРФЛ становится фракцией иммунокомпетентных клеток, участвующей в запуске иммунной реакции и являющейся показателем активации иммунной системы.

В общей патологии уже сформировалось представление, что любая приспособительная реакция биологически целесообразна только при соответствующих условиях. И если условия становятся иными, то эта приспособительная реакция теряет свою целесообразность и может стать патогенной для организма.

Для данной приспособительной реакции иммунной системы адекватными условиями являются поступление в организм экзогенных антигенов (инфекционные процессы, нарушения целостности кожных покровов в слизистых, аллергические процессы). В этих случаях иммунокомпетентные клетки глюкокортикоидрезистентной фракции лимфоцитов развивают иммунный ответ на эти экзогенные антигены.

Совершенно иная ситуация складывается в случае, когда антигенами становятся белки собственных тканей. И в этих случаях включается стереотипная реакция иммунной системы в виде увеличения ГРФЛ, которая также развивает иммунный ответ, но теперь уже на эндогенные антигены (аутоантигены, аутоаллергены), приводят к развитию аутоаллергических (аутоиммунных) процессов. Поэтому применение глюкокортикоидных гормонов с лечебной целью при аутоиммунных заболеваниях не дает эффекта, так как глюкокортикоиды подавляют только воспаление, но не действуют на ГРФЛ, являющуюся причиной повреждения тканей и развития воспаления. Благоприятный эффект кортикостероидов связан только с подавлением воспаления и тем самым ликвидацией той доли повреждения тканей, которая вызывается самим воспалением и образованием за этот счет аутоантигенов.

Вместе с тем, клинические и экспериментальные исследования показывают, что угнетая воспалительную реакцию и тем самым улучшая клиническое течение заболевания, глюко-

кортикоиды одновременно стимулируют увеличение глюкокортикоидрезистентной фракции лимфоцитов, имеющей в своем составе антигенсвязывающие клетки и усиливающей включение иммунных механизмов, вызывающих повреждение тканей и развитие аутоиммунных (аутоаллергических) процессов. Это и является основой развития глюкокортикоидной зависимости. Создается порочный круг — лечение глюкокортикоидами угнетает воспаление и одновременно увеличивает глюкокортикоидрезистентную фракцию лимфоцитов, которая усиливает повреждение тканей и тем самым развитие воспаления, что требует постоянного введения гормона для его подавления.

Выход из этого порочного круга видится в необходимости сочетания приема глюкокортикоидов с применением иммунодепрессантов. Эмпирически клиницисты приходят к заключению о более благоприятном терапевтическом эффекте совместного применения кортикостероидов и иммунодепрессантов. Наши исследования подводят под эти наблюдения теоретическую базу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астапенко М. Г. // «Прогр. и тез. докл. Всерос. конф. терапевтов». — Л., 1960, С. 11.
2. Абрамова И. В. Клинико-диагностическое значение кортизолрезистентной фракции лимфоцитов и функционального состояния гормональной системы гипофиз-надпочечники у детей с ревматоидным и инфекционно-аллергическим артритами: Автореф. канд. дисс. — М., 1988.
3. Безин Г. И. и соавт. // Радиобиология. — 1975, т. 15. № 2, С. 123.
4. Вершигора А. Е. и соавт. // Тез. докл. Всесоюзн. конф. Алма-Ата, 17—19 ноября, 1981. — М., 1981, С. 97.
5. Гариб А. Ф. Лимфокинсинтезирующие и антигенсвязывающие лимфоциты при некоторых заболеваниях соединительной ткани: Канд. дисс. — Самарканд, 1981.
6. Гольденцевейг Я. Д., Кукушкина З. И. // Вопр. мед. практики. — Чита, 1968, вып. 2, С. 65.
7. Гургенидзе Г. Г. Иммунологическая характеристика кортикостероидзависимой клинической формы бронхиальной астмы: Канд. дисс. — Тбилиси, 1988.
8. Гюллинг Э. В., Мельников О. Ф. // Физиол. иммунного гомеостаза: Тез. II Всесоюзн. симп. — Ростов-на-Дону, 1977, С. 99.
9. Даниляк И. Г. // Аллергол. и иммунол. аспекты при заболеваниях легких: Сб. научн. трудов. — Л., 1975, С. 111.
10. Донадзе Д. С. Активность кортизола при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у морских свинок: Автореф. канд. дисс. — М., 1972.
11. Егорова М. В. // Иммунология. — 1983, № 6, С. 40.
12. Егорова М. В. (Egorova M. V.) Kinetics and some types of lymphocytes in peripheral blood in patients with bronchial asthma. // Allergol. et Immunopathol. — 1983, vol. 11, № 6, p. 445.

13. Зак К. П. // Механизм действия гормонов. — 1959, С. 206.
14. Змызгова А. В. и соавт. // V Всесоюзн. конф. по клин. биохимии, морфологии и иммунологии инф. б-ней. 18—20 октября 1977 г.: Тез. докл. — Рига, 1977, С. 216.
15. Зонис Я. М., Соломахина Г. Н. // Реабилитация б-ых хронич. неспецифич. (аллергич.) заболеваний легких на курортах: Сб. научн. тр. — Пятигорск, 1980, С. 40.
16. Камзеев В. Д., Данилова Г. П. // Тимико-лимфоцитарная система и вопросы нейрогуморальной регуляции при рассеянном склерозе. — Казань, 1975, С. 106.
17. Капкаев А. Р. // Актуальн. вопр. иммунол.: Сб. научн. тр. — Ташкент, 1987, С. 43.
18. Касымов Ш. К. и соавт. // Биол. мембраны. Структура и функции: Тез. докл. III Советско-Швейцарского симп. — Ташкент, 1983, С. 153.
19. Катричева-Логина Л. В. и соавт. // Вопр. охраны матер. и детства. — 1985, № 9, С. 37.
20. Краскина Н. А. и соавт. // Рецепторы лимфоцитов и клиническая иммунология: Тез. докл. объедин. Пленума советов, 9—10 декабря 1980. — М., 1980, С. 38.
21. Маликов Н. М. Кинетика и некоторые свойства кортизолрезистентной популяции лимфоцитов периферической крови больных с острыми воспалительными, инфекционными и инфекционно-аллергическими заболеваниями: Автореф. канд. дисс. — М., 1978.
22. Насонова В. А., Сигидин Я. А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. — М., Медицина, 1985.
23. Петров Р. В. и соавт. // Бюлл. exper. биол. и мед., — 1975, № 11, С. 63.
24. Прасолова Л. А. и соавт. // Аллергол. и клин. иммунол.: Тр. НИИЭМ и ИБ. — Алма-Ата, 1989, т. XXXVIII, С. 110.
25. Пыцкий В. И. // Пробл. иммунол. реактивности и аллергии. — М., Медицина, 1971, С. 252.
26. Пыцкий В. И. Кортикостероиды и аллергические процессы. — М., Медицина, 1976, 175 с.
27. Пыцкий В. И. // Патогенез аллергич. процессов в exper. и клинике. — М., Медицина, 1979, С. 206.
28. Пыцкий В. И. // Актуальн. вопр. клин. и exper. аллергол. и иммунол.: Тез. докл. VI Республ. конф., Каунас, 29—30 мая, — 1986, Каунас, 1986, С. 27.

29. Пыцкий В. И. (Pytsky V. I.) Cortisol—resistant lymphocytes in experimental allergic processes and some diseases in men. // *Allergol. et Immunopathol.* — 1983, vol. 11, № 6, p. 435.
30. Пыцкий В. И. и соавт. Аллергические заболевания. — М., Медицина, 1984, 271 с.
31. Пыцкий В. И. и соавт. // *Иммунология.* — 1980, № 6, С. 54.
32. Пыцкий В. И. и соавт. // *Иммунология.* — 1986, № 6, С. 52.
33. Пыцкий В. И. и соавт. // *Пат. физиол. exper. therap.* — 1986, № 5, С. 82.
34. Расс И. Т. // *Тер. архив.* — 1990, № 7, С. 155.
35. Рейнвальд А. А. и соавт. // *Аллергол. и иммунол. аспекты при заболев. легких.* — Л., 1975, С. 131.
36. Тареев Е. М., Насонова В. А. // *Прогр. и тез. докл. Всер. конф. терапевтов.* — М., 1960, С. 40.
37. Ткач Ф. С. // *Пробл. эндокринолог.* — 1972, т. 18, № 1, С. 7.
38. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. // *Бронхиальная астма.* — М., Медицина, 1988.
39. Фролов В. М. и соавт. // *Лаб. дело.* — 1987, № 4, С. 284.
40. Хаитов Р. М. и соавт. // *Радиобиология.* — 1974, т. 14, № 4, С. 516.
41. Ходакова И. А. Роль сенсибилизации в изменениях биосинтеза кортикостероидов и в реакции лимфоцитов периферической крови собак на кортизол: Автореф. канд. дисс. — М., 1981.
42. Чернушенко Е. Ф. и соавт. // *Физиол. иммунного гомеостаза: Тез. II Всесоюзн. симп.* — Ростов-на-Дону, 1977, С. 139.
43. Чернушенко Е. Ф. и соавт. // *Пробл. этиол., патогенеза, клиники и лечения бронх. астмы: Сб. научн. трудов.* Л., 1981, С. 75.
44. Чонка Я. В. и соавт. // *Лаб. дело.* — 1988, № С. 29.
45. Чучалин А. Г. *Бронхиальная астма.* — М., Медицина, 1985, С. 158.
46. Altman A., Cohen J. R. // *J. Exp. Med.* — 1975, № 142, p. 790.
47. Andersson B., Blomgren H. // *Cell Immunol.* — 1970, vol. 1, p. 362.

48. Ashman R. E. // J. Immunol. — 1980, vol. 124, p. 893.
49. Baldrige J. D. et al. // Arch. Path. — 1951, vol. 51, p. 593.
50. Baxter J. D. // Pharmac. Ther. B. — 1976, vol. 2, p. 605.
51. Baxter J. D. and Harris A. W. // Transplant. Proc. — 1975, vol. 7, p. 55.
52. Blau J. N. et al. // Immunology. — 1968, vol. 15, p. 561.
53. Butler W. T. // Transplant. Proc. — 1975, vol. 7, p. 49.
54. Claman H. N. et al. // J. Lab. Clin. Med. — 1971, vol. 78, p. 499.
55. Cohen J. J. et al. // J. Immunol. — 1970, vol. 105, p. 1146.
56. Comsa J. et al. // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. — 1982, vol. 92, p. 115.
57. Claman H. N. // N. Engl. J. Med. — 1972, vol. 287, p. 388.
58. Cowling D. C., Quaglino D. // J. Path. Bacteriol. — 1965, vol. 89, p. 63.
59. Dougherty T. F. // Physiol. Rev. — 1952, vol. 32, p. 379.
60. Dougherty T. F. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1964, vol. 113, p. 825.
61. Fauci A. S. // Fed. Proc. — 1974, vol. 33, p. 750.
62. Fauci A. S. // Glucocorticoid Hormone Action. — Berlin e. a., 1979, p. 449.
63. Fauci A. S. // Glucocorticoid Hormone Action. — Berlin e. a., 1981, Chapter 24, p. 449.
64. Fauci A. S., Dale D. C. // J. Clin. Invest. — 1974, vol. 53, p. 240.
65. Ford M. L. // Progr. in Allergy. — 1975, vol. 19, p. 1.
66. Friedman E. A., Beuer M. M. // Transplant. Proc. — 1975, vol. 7, № 1, p. 67.
67. Gifford R. H. // Med. Clin. North. Am. — 1973, vol. 57, № 5, p. 1179.
68. Gordon A. S. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1955, vol. 59, p. 907.
69. Ha T. Y. et al. // J. Exp. Med. — 1974, vol. 139, № 1, p. 13.
70. Ishidate M., Metcalf D. // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. — 1963, vol. 41, p. 637.
71. Jenkins J. S., Sampson P. A. // Proc. roy. Soc. med. — 1966, vol. 59, № 7, p. 603.

72. Kenny J. J. et al. // J. Immunol. — 1978, vol. 120, p. 1233.
73. Kountz S. L. et al. // Transplant. Proc. — 1975, vol. 7, № 1, p. 73.
74. Lorenzen I. B. // Ann. Clin. Res. — 1983, vol. 15, № 2, p. 80.
75. Makman M. H. et al. // Recent. Progr. Horm. Res. — 1967, vol. 23, p. 195.
76. Mantzouranis E., Borel Y. // Cell Immunol. — 1979, vol. 43, № 1, p. 202.
77. Plaut M. // Ann. Rev. Immunol. — 1987, vol. 5, p. 621.
78. Quittner H. et al. // Blood. — 1951, vol. 6, p. 513.
79. Rotter V., Trainin N., Cell Immunol. — 1974, vol. 13, № 1, p. 76.
80. Rousseau G. G. et al. // J. Mol. Biol. — 1972, vol. 67, p. 99.
81. Samuels H. H., Tomkins G. M. // J. Mol. Biol. — 1970, vol. 52, p. 57.
82. Schrek K. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1961, vol. 108, p. 328.
83. Segal J. et al. // Science. — 1972, vol. 175, p. 1126.
84. Tompson E. B., Lippman M. E. // Metabolism. — 1974, vol. 23, № 2, p. 159.
85. Trowell O. A. // Quart. J. Exp. Physiol. — 1966, vol. 51, p. 207.
86. Tuchinda M. et al. // Int. Arch. Allergy. — 1972, vol. 42, № 4, p. 533.
87. Vliet E. et al. // Cell Immunol. — 1986, vol. 183, № 2, p. 229.
88. Wagner H. et al. // Cell Immunol. — 1972, vol. 4, p. 39.
89. Wang Ray S. // J. Allergy. & Clin. Immunol. — 1980, vol. 65, № 3, p. 225.
90. Warner N. L. // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. — 1964, vol. 42, p. 401.
91. Yu D. T. Y. et al. // J. Clin. Invest. — 1974, vol. 53, p. 565.
92. Zeman G. O. et al. // J. Allergy. — 1972, vol. 49, № 1, p. 10.
93. Zweiman B. et al. // J. Clin. Immunol. — 1984, vol. 4, № 2, p. 151.