

Статья поступила в редакцию 23.06.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-3-61-66

Информация для цитирования:

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л. РАЗРАБОТКА КЛАССИФИКАЦИИ ВИДОВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ // Медицина в Кузбассе. 2021. №3. С. 61-66.

Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия,

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА КЛАССИФИКАЦИИ ВИДОВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОГЕННЫХ ПРОЦЕССАХ

В существующей литературе нет единого взгляда на виды индивидуальной реактивности и роль индивидуальной реактивности в патогенном процессе.

Целью настоящей работы является разработка классификации видов индивидуальной реактивности и интерпретация роли индивидуальной реактивности в патогенных процессах.

Проведен теоретический анализ материала отечественной и зарубежной литературы.

Разработана классификация видов индивидуальной реактивности организма и представлена интерпретация роли каждого вида индивидуальной реактивности в патогенном процессе.

Признание данной классификации позволит объединить взгляды на виды индивидуальной реактивности и их роль в этиологии, патогенезе патогенной реакции организма, патогенного процесса, патогенного состояния и заболеваний, что чрезвычайно важно для теоретической и практической медицины.

Разработанная авторами классификация видов индивидуальной реактивности включает нормальную и патогенную индивидуальную реактивность. Патогенная реактивность, как и нормальная, включает: генетическую иммуногенную и неиммуногенную и приобретенную иммуногенную и неиммуногенную реактивность.

Ключевые слова: реактивность организма; патогенный процесс; патогенная индивидуальная реактивность; генетическая реактивность; приобретенная реактивность

Ivanov L.N., Kolotilova M.L.

Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia,

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

DEVELOPMENT OF A CLASSIFICATION OF TYPES OF INDIVIDUAL REACTIVITY AND THE ROLE OF INDIVIDUAL REACTIVITY IN PATHOGENIC PROCESSES

Substantiation of the existing literature there is no common view on the types of individual reactivity and the role of individual reactivity in the pathogenic process.

A theoretical analysis of the material of domestic and foreign literature has been carried out.

A classification of the types of individual reactivity of the organism has been developed and an interpretation of the role of each type of individual reactivity in the pathogenic process is presented.

Recognition of this classification will allow unification of views on the types of individual reactivity and their role in the etiology, pathogenesis of the pathogenic reaction of the body, pathogenic process, pathogenic state and diseases, which is extremely important for theoretical and practical medicine.

The classification of the types of individual reactivity developed by the authors includes normal and pathogenic individual reactivity. Pathogenic reactivity, like normal, includes: genetic immunogenic and non-immunogenic and acquired immunogenic and non-immunogenic reactivity.

Key words: body reactivity; pathogenic process; pathogenic individual reactivity; genetic reactivity; acquired reactivity

В доступной отечественной, зарубежной учебной и научной литературе виды реактивности представлены по-разному из-за отсутствия единого подхода. В литературе имеются исследования роли реактивности организма в патогенном процессе ряда ученых: И.И. Мечникова, И.П. Павлова, А.А. Богомольца, А.М. Чернух, А.Д. Адо, Н. Selye и др. Однако из-за того, что эти источники на сегодня имеют лишь историческое значение, авторы статьи предпочли на них не ссылаться.

Цель настоящей работы – разработка классификации видов индивидуальной реактивности и интерпретация роли индивидуальной реактивности в патогенных процессах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обработаны около 20 зарубежных и отечественных литературных источников и проанализирован опыт авторской научной исследовательской деятель-

ности по данной проблематике. В частности, замечен достаточно широкий размах титра антител у подопытных кроликов, сенсibilизированных одинаковыми дозами гомологичным сосудистым антигеном, а также широкий спектр колебаний уровня холестерина у подопытных животных с экзогенной гиперхолестеринемией и т.д. Основой классификации видов патогенной (нарушенной) индивидуальной реактивности являются следующие критерии: роль патогенной индивидуальной реактивности в сохранении или не сохранении гомеостаза организма при взаимодействии с этими патогенными факторами (индивидуальная нормальная и патогенная реактивность). Роль генотипа, обеспечивающего изменения жизнедеятельности организма, приспосабливаться с сохранением гомеостаза при взаимодействии с факторами среды (индивидуальная нормальная генетическая реактивность) и не обеспечивать изменения жизнедеятельности сохранение гомеостаза при взаимодействии с факторами среды (индивидуальная патогенная генетическая реактивность). Роль онтогенетических изменений в организме, не обеспечивающей изменения жизнедеятельности организма приспособления к факторам окружающей среды с сохранением гомеостаза (индивидуальная патогенная приобретенная реактивность). Роль генетически измененной иммунной системы организма (результат мутаций) в формировании реактивности, не обеспечивающей приспособления к факторам среды антигенной природы с сохранением гомеостаза (индивидуальная патогенная генетическая иммуногенная реактивность), а также роль генетически измененной неиммунной системы организма, не обеспечивающей приспособления его к факторам среды с сохранением гомеостаза при взаимодействии (индивидуальная патогенная генетическая неиммуногенная реактивность). Онтогенетические изменения иммунной системы, формирующие реактивность организма, не обеспечивающей приспособления его с сохранением гомеостаза при взаимодействии с факторами среды антигенной природы (индивидуальная патогенная приобретенная иммуногенная реактивность). Онтогенетические изменения неиммунной системы, формирующие реактивность организма, не обеспечивающей приспособления его изменениями жизнедеятельности к факторам среды с сохранением гомеостаза (индивидуальная патогенная приобретенная неиммуногенная реактивность).

Под патогенной генетической реактивностью следует понимать роль генных, хромосомных и геномных мутаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реактивность организма — это его способность отвечать изменениями жизнедеятельности на факторы внешней и внутренней среды с целью адаптации, т.е. приспособления к ним. Резистентность организма — это его устойчивость воздействию патогенных факторов внешней и внутренней среды с сохранением гомеостаза.

С учетом выше изложенного, целью настоящих исследований явилась разработка классификаций видов реактивности организма с учетом роли реактивности в патогенном процессе и нозологических форм болезней. Предлагается следующая авторская классификация видов реактивности организма (рис.).

Видовая реактивность. Наиболее известные и показательные примеры видовой реактивности животного мира — это сезонные перелеты птиц, сезонные миграции морских млекопитающих, рыб, сезонные миграции северных оленей, зимняя спячка, анабиоз и т.д.

Видовая реактивность, точнее ее особенности, четко прослеживается в таких жизненно важных процессах, как антителиогенез, лихорадка, воспаление, восприимчивость или невосприимчивость к инфекциям. К примеру, чума собак совершенно не опасна для человека, крысы и мыши не болеют дифтерией, ящур крупного рогатого скота не опасен для человека и т.д.

Что касается реактивности вида человеческого, то следует отметить, что главное видовое отличие человека — это роль второй сигнальной системы, роль социальной среды. Именно роль социальной среды выдвигает вид человеческий на много порядков выше в своем эволюционном развитии. Устное слово, письменное слово стали факторами, существенно отличающими вид человека от других видов животного мира. Человек научился создавать рукотворное жилище, утеплять свое жилище в зависимости от сезона, тем самым сводя к минимуму фактор простуды как патогенный фактор многих инфекционно-воспалительных заболеваний. Эволюция, к сожалению, дала не только много положительного в плане улучшения реактивности и резистентности ко многим патогенным факторам окружающей среды, но много негативного, например, резко возросла роль чрезмерного стрессового фактора, что привело к резкому повышению заболеваемости сердечно-сосудистыми, обменными, психогенными, эндокринными заболеваниями и т.д.

Популяционная реактивность определяется климато-географическими, социальными, экологическими и биологическими особенностями той или иной популяции населения. Популяционная реактивность лиц, проживающих на севере планеты, существенно отличается от такой популяции людей, проживающих на южных территориях.

Индивидуальная реактивность организма, как известно, бывает нормальная и нарушенная (патогенная) (рис.).

Индивидуальная патогенная реактивность — это количественно и качественно иная реактивность организма, возникающая после воздействия патогенного агента и не обеспечивающая приспособления к патогенным агентам с сохранением гомеостаза организма. К сожалению, несмотря на чрезвычайную важность этого понятия, в литературе и поныне не существует его научного определения, что приводит к весьма разноречивым и условным интерпретаци-

ям в практическом здравоохранении. Впрочем, нет определения и таких важных понятий, как специфическая (иммуногенная) и неспецифическая (неиммуногенная) реактивность организма.

Индивидуальная патогенная реактивность организма складывается из генетической и приобретенной (негенетической) реактивностей. Индивидуальная патогенная генетическая реактивность — это нарушение способности организма, по причине генетических изменений (мутаций), приспосабливаться к факторам окружающей и внутренней среды. Любая генетическая мутация становится причиной формирования нарушенной индивидуальной генетической реактивности. Это фенилкетонурия, гликогенозы и т.д.

В литературе патогенная индивидуальная генетическая реактивность рассматривается как генетическая предрасположенность к ряду патологий. В частности, дефекты генов-супрессоров опухолевого роста при синдроме Ли-Фромени (дефект белка p53), ген TP53, локализованный 17p13.105-p12 [1].

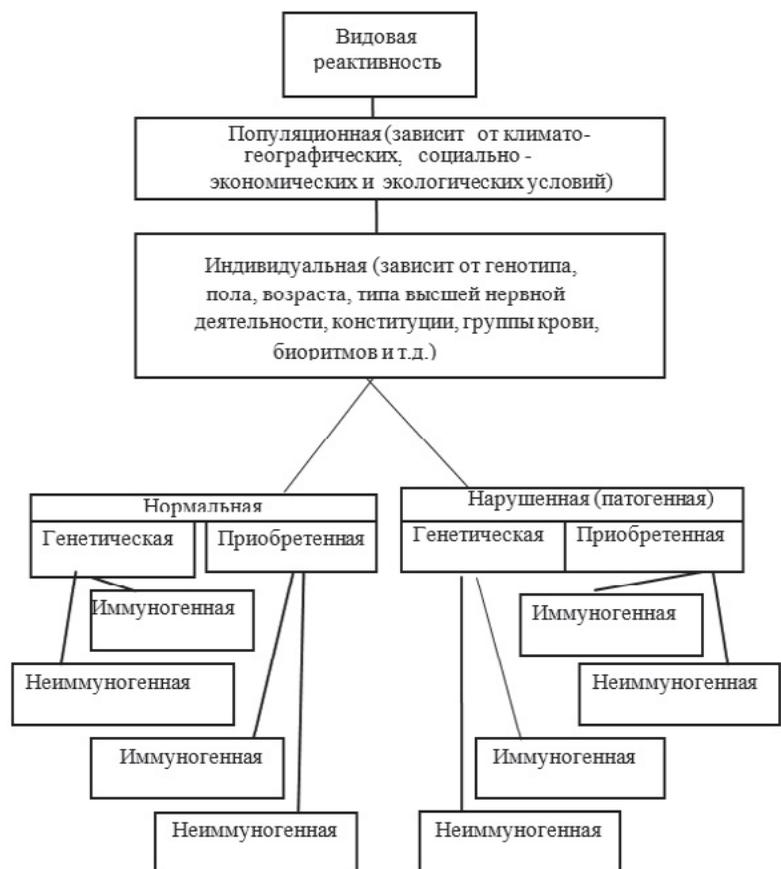
С учетом роли индивидуальной патогенной генетической реактивности в этиологии и патогенезе язвенной болезни авторы (Иванов Л.Н., Колотилова М.Л.) разработали нейрогенно-генетическую теорию язвенной болезни. Патогенная генетическая реактивность у больных язвенной болезнью желудка характеризуется увеличением париетальных клеток, гиперпродукцией гастрина ECL-клеток, гиперпродукцией пепсина, перенасыщенностью ECL-клеток, слизистой оболочки желудка, гипочувствительностью стоматогастроциновых рецепторов париетальных клеток, D-клеточной недостаточностью желудка, перенасыщенностью гастродуоденальной зоны α -адренорецепторами. Лишь сочетание нейрогенного фактора (неврозов) и патогенной генетической реактивности становится причиной хронизации язвенной болезни. Данная теория авторами опубликована в ряде монографий и статей.

Индивидуальная патогенная генетическая реактивность организма бывает неиммуногенной (неспецифической) и иммуногенной (специфической). Индивидуальная патогенная генетическая неиммуногенная реактивность — это различные нарушения способности организма адаптироваться к любым факторам неантигенной природы.

Следовательно, индивидуальная патогенная генетическая неиммуногенная реактивность — это нарушения способности организма приспосабливаться

изменениями жизнедеятельности к любым факторам без антигенного стимула по причине генетических мутаций. Такая генетическая неиммуногенная реактивность организма, как в норме так и в патологии, в значительной мере определяется фагоцитозом. Нарушения неиммуногенной реактивности, прежде всего, связаны с недостаточностью фагоцитоза генетического характера. Причинами подобной недостаточности являются уменьшение количества лейкоцитов генетической формы; неэффективный гранулоцитопоз (качественное изменение нейтрофилов) генетической формы; нарушения распознавания объектов фагоцитоза генетической формы; нарушения нейрогормональной регуляции фагоцитоза.

Рисунок
Виды реактивности (авторская классификация)
Figure
Types of reactivity (author's classification)



Уменьшение количества фагоцитов генетической (наследственной) формы — это снижение гранулоцитопоза, приводящее к нейтропении, а также снижение моноцитопоза, приводящее к моноцитопении. Уменьшение количества фагоцитов приобретенной формы — это нейтропения при заболеваниях со спленомегалией и аутоиммунная нейтропения.

Неэффективный гранулоцитопоз как наследственная форма в виде синдрома «ленивых лейко-

цитов», а приобретенная форма — при повышении сывороточного иммуноглобулина E (IgE), при снижении энергии или при снижении циклического аденозина монофосфата (цАМФ) в клетках. Нарушения образования фаголизосом как генетический дефект образования лизосомальных гранул в виде синдрома «Чедиака-Хигаси».

Нарушения нейро-гормональной регуляции фагоцитоза связаны с влиянием адреналина, что в малых дозах повышает фагоцитоз и ацетилхолина, снижающего фагоцитоз. Роль глюкокортикоидов заключается в снижении фагоцитоза.

В процессе эмиграции лейкоцитов участвуют селектины, интегрины и молекулы, относящиеся, так называемому, семейству иммуноглобулинов. Первоначальная слабая адгезия лейкоцитов к эндотелию опосредуются селектинами, взаимодействующими с углеводными лигандами [1]. Известны три вида селектинов: L-, E-, P-селектины. О важности адгезии в реализации защитной функции лейкоцитов свидетельствуют два синдрома генетического дефицита адгезии лейкоцитов (ДАЛ) у человека: ДАЛ типа I связан с дефектом интегринов, ДАЛ типа II связан с дефектом углеводных лигандов, с которыми взаимодействуют селектины. Во всех этих случаях у таких лиц с измененной неиммуногенной реактивностью нарушены механизмы воспаления, приводящая к инфекционно-воспалительным заболеваниям, даже на фоне нормального содержания лейкоцитов в крови.

Неспецифичность отмеченных адаптационных процессов на различных уровнях анатомо-функциональных систем характеризуется тем, что они могут детерминироваться и другими, неантигенными стимулами, в том числе и стрессовыми. Вообще каждый антигенный стимул носит в себе и стрессовое действие. Следовательно, неиммуногенная реактивность организма — это способ приспособления к факторам среды неантигенной природы: физическим, социально-психогенным, химическим, механическим, биологическим. Причем неиммуногенная реактивность организма как в норме, так и в патологии проявляется на уровне всех анатомо-функциональных систем.

Индивидуальная патогенная генетическая иммуногенная реактивность организма — это нарушение приспособляемости организма изменениями жизнедеятельности к факторам антигенной природы по причине генетического изменения иммунной системы организма. Преимущественно это к микробным, вирусным, грибковым и паразитарным антигенам. Классическим примером такого вида реактивности являются первичные (генетические) иммунодефицитные состояния. Это синдромы, приводящие к резкому снижению иммунитета к вышеперечисленным факторам, зачастую приводящие к преждевременной гибели организма.

Нельзя рассматривать в морфофункциональной изоляции (автономно) иммуногенную реактивность от неиммуногенной как в норме, так и в патологии, так как любой иммуногенный ответ на различные

антигенные агенты происходит с участием не только T- и B-клеточных систем, но и макрофагов. При этом интерлейкин-1, продукт активированных макрофагов, контролирует пролиферацию, дифференцировку и активность лимфоцитов. Велика роль и нейтрофилов. Таким образом, система макрофагов — это один из функционирующих клеточных уровней, на котором происходит взаимодействие двух реактивностей: иммуногенной и неиммуногенной. Такое взаимодействие происходит и на других уровнях анатомо-функциональных систем: центральной и вегетативной нервной, нейроэндокринной, бронхолегочной, выделительной и т.д. Если анализировать с этих позиций ту же гриппозную вирусную инфекцию организма, то адаптация происходит с помощью весьма широкомасштабных механизмов и неиммуногенной реактивности в виде различных лейкоцитозов; фагоцитоза, изменения муромидазной активности сыворотки крови, изменения комплементарной активности крови, пропердина, ферментативной активности, лихорадки, гормональной (глюкокортикоидной, минералкортикоидной) активности, бактерицидной активности сыворотки крови, кожи, фазовых изменений корковых нейродинамических процессов, секреции эндорфинов и энкефалинов и т.д. Неспецифичность отмеченных адаптационных процессов на различных уровнях анатомо-функциональных систем характеризуется тем, что они могут детерминироваться любыми, неантигенными стимулами, в том числе и стрессовыми.

Индивидуальная патогенная приобретенная неиммуногенная реактивность организма — это состояние, характеризующееся нарушением способности его адаптироваться к факторам окружающей среды неантигенной природы по причине приобретенных (онтогенетических) нарушений. Классическим примером раннего постнатального нарушения неиммуногенной и иммуногенной реактивности организма являются таковые при искусственном вскармливании ребенка, вызванные вторично гипогалактиемией матери. При этом выявляется достоверное снижение стимулированной активности нейтрофилов и резерва фагоцитоза по данным НСТ-теста, нарушение балансовых соотношений иммуноглобулинов слюны, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов A и G и увеличение числа детей первого года жизни с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями [2].

Другим примером является табакокурение. Табакокурение способствует развитию заболеваний легких. Особое значение имеет нарушение функций нейтрофилов при заболеваниях, ассоциированных с курением [3]. При исследовании β -HD-2 (HD-дефинины человека) в смывах из ротоглотки и слизистой бронхов у курящих больных внебольничной пневмонией установлено существенные подавления механизмов врожденного иммунитета, которые частично нивелировались увеличением концентрации перекиси водорода и каталазной активности. По мнению специалистов, при курении увеличивается

синтез интерлейкина-8 и снижается продукция β -HD-2 эпителиальными клетками ротовой полости. Табакокурение вызывает дефицит сурфактанта и снижает диффузионную способность легких по кислороду. Таким образом, у курящих значительно возрастает вероятность развития респираторного дистресс-синдрома (РДС). При культивировании эпителиоцитов при их получении из щеточной каймы у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и здоровых добровольцев показано, что при курении снижается продукция β -HD-2 и простагландина E2. Все это, вероятно, способствует развитию инфекционного процесса из-за повышения проникновения бактерий в эпителиальные клетки [4]. Анализ этих литературных данных позволяет считать, что табакокурение существенно снижает реактивность и резистентность организма к инфекционным факторам, в частности, способствует развитию ХОБЛ и других воспалительных заболеваний легких.

Индивидуальная нарушенная приобретенная иммуногенная реактивность - это нарушение приспособляемости организма изменениями жизнедеятельности к факторам антигенной природы по причине приобретенного (онтогенетического) повреждения иммунной системы. К таким факторам, нарушающим функции иммунной системы относятся бактериальные инфекции (туберкулез, сифилис и т.д.), вирусные инфекции, нарушение питания, дефицит микроэлементов, аутоиммунные и аллергические заболевания, экзогенные и эндогенные интоксикации, лучевые воздействия и т.д. Классическим примером такого вида индивидуальной реактивности является состояние организма с синдромом приобретенного иммунодефицита («СПИД») –вторичный иммунодефицитный синдром, развивающийся в результате ВИЧ-инфекции [1; 5]. Первые случаи СПИД официально зарегистрированы в США, Африке. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) поражает преимущественно клетки, имеющие на своей поверхности дифференцированный антигенный маркер – $CD4^+$ (моноциты, макрофаги, а также другие лейкоциты, экспрессирующие $CD4$ -подобные молекулы). Инвазивный вирус реплицируется в клетках-мишенях в течение времени в небольших количествах. Ключевым звеном патогенеза СПИД является им-

муносупрессия, обусловленная уменьшением количества циркулирующих $CD4^+$ -лимфоцитов. Главная причина – уменьшение числа Т-лимфоцитов – это проявление цитопатического эффекта, вызываемого репликацией вируса. Также существенно снижается активность цитотоксических Т-клеток и натуральных киллеров, что связано с дефицитом Т-хелперов. По мере инфицирования организма ответ В-лимфоцитов также существенно снижается.

Стадии прогрессирования заболевания уменьшение числа $CD4^+$ -лимфоцитов до $50/\text{мм}^3$ и ниже приводит к нарушению функций иммунной системы и к развитию оппортунистических инфекций (пневмонии, токсоплазмозу, кандидозу, легочному и вне легочному туберкулезу и многим другим инфекциям).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, разработанная авторская классификация видов индивидуальной реактивности и интерпретация их роли в патогенном процессе организма должна позволить единения существующих взглядов на виды реактивности и ее роли в патологии. Решение этого вопроса чрезвычайно важно в общей и клинической патофизиологии, так как сущность болезни – это нарушения взаимодействия факторов окружающей среды с организмом с определенной индивидуальной реактивностью. Генез патогенной реакции организма, патогенного процесса, патогенного состояния и болезни определяется не только интенсивностью патогенного фактора, но и особенностями индивидуальной реактивности. Учет индивидуальной реактивности организма должен быть основой в организации диспансеризации, профилактики и лечения больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная авторами классификация видов индивидуальной реактивности включает нормальную и патогенную индивидуальную реактивность. Патогенная реактивность как и нормальная – включает: генетическую иммуногенную и неиммуногенную и приобретенную иммуногенную и неиммуногенную реактивность.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE:

1. Litvickii P.F. Patofiziologiya. Uchebnik. M.: «GEOTAR-Media», 2015. Т. 1. 623 p. Russian (Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Учебник. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. Т. 1. 623 с.)
2. Ivanova I.E. Fizicheskoe razvitiye nedonoshennih detei. Zdravoohraneniye Chuvashii. 2014; 1; 53-60. Russian (Иванова И.Е. Физическое развитие недоношенных детей //Здравоохранение Чувашии. 2014. № 1. С. 53-60.)
3. Pace E, Giarratano A, Ferraro M. TLR-4 upregulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. Hum. Immunol. 2011; 72(1); 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.09.009>.

4. Zhang W, Case S, Bowler RP. Cigarette smoke modulates PGE(2) and host defense against Moraxella catarrhalis infection in human airway epithelial cells. *Respirology*. 2011; 16(3): 508-516, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01920.x>.
5. Moskaleichik FF, Laga VYu, Delgado E, Vega I, Fernandes-Garsiya A, Perez-Alvarez L, et al. Rapid spread of the HIV-1 circular recombinant CRF02-AG in Russia and neighboring countries. *Voprosi virusologii*. 2015; 6: 14-18. Russian (Москалейчик Ф.Ф., Лага В. Ю., Дельгадо Е, Вега И., Фернандес-Гарсия А. Перес-Альварес Л. и др. Стремительное распространение циркулирующей рекомбинантной формы CRF02-AG ВИЧ-1 на территории России и сопредельных стран // Вопросы вирусологии. 2015. № 6. С. 14-18.)

Сведения об авторах:

ИВАНОВ Леонид Николаевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия.

E-mail: pathfiz46@mail.ru ORCID 0000-0002-6887-7832

КОЛОТИЛОВА Марина Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия.

Information about authors:

IVANOV Leonid Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, department of normal and pathological physiology, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia.

E-mail: pathfiz46@mail.ru ORCID 0000-0002-6887-7832

KOLOTILOVA Marina Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, department of pathology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Корреспонденцию адресовать: ИВАНОВ Леонид Николаевич, 428015, г. Чебоксары, Московский пр., д. 15, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Тел: 8 (8352) 58-30-36. E-mail: pathfiz46@mail.ru ORCID 0000-0002-6887-7832