

П. М. ЧЕПОВ

## ПЛАЗМОФОРЕЗ И ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

Среди вопросов, особенно интересующих ученых как экспериментаторов, так и клиницистов, является проблема гомотрансплантации органов и тканей.

Было бы величайшим счастьем для человечества и больных, если бы наука могла возвращать утраченные части тела. Особое значение в этой проблеме имеет пересадка кожи. Известно, например, что жизнь больного с большой поверхностью обожженной или травмированной кожи может быть спасена при условии пересадки ему чужой кожи, которая способна прекратить поток болевых импульсов в центральную нервную систему и, кроме того, она может оказывать благотворное действие на более быстрое восстановление собственной кожи больного.

За последние годы в нашей стране значительно возрос интерес к этой области исследований и достигнуты определенные успехи в решении ряда вопросов трансплантации органов и тканей. Окончательно доказана возможность реплантации конечностей у высших животных. Усовершенствование техники сосудистого шва и создание сосудосшивающего аппарата позволяют в настоящее время осуществлять пересадку таких сложных органов, как конечности, сердце, легкие, почки и др. Выдающихся успехов советские ученые достигли в области пересадки роговицы глаза. Большой вклад наши исследователи внесли в изучение антигенной структуры клеток органов и тканей, что имеет важное значение для выяснения природы и механизма тканевой несовместимости при гомопластических пересадках. В последнее время значительно расширились исследования по выяснению механизма трансплантационного иммунитета. Наряду с отмеченными выше достижениями в разработке проблемы тканевой несовместимости и трансплантации органов и тканей, имеется еще много нерешенных вопросов. Многочисленные попытки хирургов получить стойкое приживление гомотрансплантата не привели к положительным результатам. Исследования последних лет показали, что безуспешность таких попыток связана с тканевой несовместимостью, основанной на различиях антигенного состава тканей донора и реципиента. В пользу иммунологической природы тканевой несовместимости при гомотрансплантации говорят следующие факты: 1) повторные гомотрансплантаты от одного и того же донора быстрее отторгаются, чем первично пересаженные трансплантаты. Ускорение гибели гомотрансплантатов в этих условиях связывается с возникновением иммунологической реакции у реципиента по отношению к гомотрансплантату в результате иммунизации после первичной трансплантации; 2) возникновение в организме реципиента кле-

точной реакции и образование во многих случаях антител после гомотрансплантации тканей; 3) при гомопластической пересадке у однояйцевых близнецов наблюдается стойкое приживание трансплантата вследствие идентичности антигенных факторов донора и реципиента, что не ведет к возникновению иммунологической реакции у реципиента. Вместе с тем, следует отметить, что пока еще окончательно не выяснены причины и сущность механизма процессов, обуславливающих неприживание и отторжение гомотрансплантатов.

Ученые, разрабатывающие эту область биологии, ставят перед собой более широкие задачи, решение которых могло бы обеспечить пересадку и приживание не только конечностей, но и других органов и тканей, которые поражаются различными болезненными процессами или травмами. Для сохранения жизни таких больных требуется замена органа другим, здоровым и способным выполнять свои функции после его трансплантации. Этими исследованиями, преследующими высокочеловеческие цели оказания эффективной лечебной помощи больным, занимаются в течение последних 50 лет многочисленные ученые всех стран мира. Однако проблема пересадки органов и тканей от одного животного другому того же вида оказалась несравненно сложнее, чем аутоотрансплантация, когда пересаживается обратно свой собственный орган или часть тела.

Исследованиями Ю. Ю. Вороного, Г. М. Шпуга и др. доказана полная возможность аутоотрансплантации собственных почек у животных с восстановлением и продолжением их выделительных функций. Хенкиным, Мазаевым и Чеповым, Петровой и Гуровой, Лапчинским и др. установлено, что ампутированные и вновь пришитые конечности у собак через различные сроки после их отделения снова приживляются, а двигательные функции их восстанавливаются, т. е. собаки успешно пользуются ими при передвижении.

Наблюдения, проведенные Мазаевым и Чеповым в течение свыше 7 лет над такими оперированными собаками, показали, что у некоторых из них происходит почти полное восстановление двигательных функций, причем восстанавливаются нервные связи с центральной нервной системой и возникают ощущения болевой чувствительности в пересаженной конечности. И если проблему аутоотрансплантации даже таких сложных органов, как конечность у высших животных можно считать экспериментально решенной, при гомотрансплантации к настоящему времени получены лишь первые успехи в экспериментах на животных. Однако они дают уже большие надежды и стимулируют к дальнейшим исследованиям для изучения основных условий, необходимых для полного приживания пересаженных тканей и органов.

В этой связи мы хотим здесь отметить исследования ряда отечественных авторов, которые получили положительные результаты при гомотрансплантации органов и тканей. М. И. Ефимов и Ш. В. Мусина показали, что при действии на реципиента медикаментозным сном им удалось получить приживание кожных гомотрансплантатов у крыс с наблюде-

нием в течение нескольких месяцев. М. М. Капичников и П. М. Чепов в результате проведенной работы с применением гомологичных кожных экстрактов получили значительное продление жизни кожных гомотрансплантатов у нечистопородных белых крыс. Н. М. Шапиро показал длительную сохранность, а вместе с тем и функцию гомотрансплантированных надпочечных желез с врастанием в них нервных волокон из окружающей ткани и образованием нового нервного аппарата. Интересные работы проведены некоторыми исследователями с гомотрансплантацией кровеносных сосудов, включая пересадку аорты.

Здесь следует отметить исследования, проведенные А. В. Авакяном по пересадке аорты, консервированной в спирту. В большинстве своих опытов автор получил сохранение проходимости сосудов в течение длительного периода после их трансплантации.

Хорошие результаты получены некоторыми авторами при гомотрансплантации лиофилизированных кровеносных сосудов (Н. И. Краковский и др.). Очень важными, с точки зрения практической медицины, являются данные, полученные в последнее время в исследованиях А. В. Пузы и А. Гомбоша (Кошице). Исходя из работ М. Р. Гашека по иммунологическому сближению у животных в эмбриональном и постэмбриональном периодах развития, авторы применили метод обменного переливания крови, которым мы пользуемся в наших исследованиях. Обменное переливание крови у взрослых животных производится таким образом, что, например, кровь одной собаки обменивается с кровью другой путем одновременного общего кровопускания из бедренной или сонной артерии у обеих собак. Кровопускание заканчивается после того, как у животных останавливается их естественное дыхание, но сердце продолжает еще работать. После этого кровь одной собаки взаимно переливается в вену или артерию другой собаки. А. В. Пуза и А. Гомбош производили полную замену крови новорожденного щенка кровью взрослой собаки-донора, производя, по существу, интенсивное промывание кровеносной системы, органов и тканей щенка кровью собаки-донора, т. к. эта кровь через кровеносные сосуды новорожденного пропускается в больших количествах. В результате такой операции у новорожденного щенка возникает состояние иммунологического сближения и когда, спустя 2—3 месяца, этому щенку производится пересадка кожи от той же собаки-донора, то пересаженная кожа прочно приживляется.

Таким образом, нужно еще раз подчеркнуть, что решение проблемы гомотрансплантации органов и тканей зависит не столько от совершенства хирургической техники, сколько от других причин, одной из которых является тканевая несовместимость донора и реципиента. Несомненно, что совершенная хирургическая техника необходима при тех и других операциях, т. к. хорошо известно, что если хирургическая техника была плохой, то не происходит приживления даже и ауто- и гомотрансплантатов и они также отторгаются. Но когда производится ауто- и гомотрансплантация кожи на одном и том же животном, в условиях равноценной хирургической техники, мы наблюдаем совершенно

определенные результаты этих операций: аутотрансплантат приживляется, а гомотрансплантат не приживляется и отторгается.

Изучение рядом исследователей процесса питания кровью ауто- и гомотрансплантатов показало, что в течение первых 3—7 дней после операции снабжение кровью налаживается как в том, так и другом трансплантате. Однако спустя 9—11 дней появляется разница в состоянии трансплантатов в том отношении, что в то время как аутотрансплантат прочно приживляется, гомотрансплантат начинает подсыхать, сморщиваться и затем отторгается. Нам кажется совершенно очевидным, что в решении проблемы гомотрансплантации необходимы совместные усилия хирургов с другими специалистами — иммунологами, биологами, морфологами, физиологами, биохимиками и др.

Исходя из иммунологических представлений причины неприживания гомотрансплантатов, в наших исследованиях, осуществляемых в Институте экспериментальной биологии АМН СССР, мы проводим эксперименты по пересадкам тканей с применением хирургических методов, связанных с иммунологией. Вследствие того, что при пересадках чужих тканей у реципиента происходит образование антител и возникает клеточная реакция, мы воздействуем в первую очередь на организм реципиента.

Известно, что гаммаглобулины являются носителями антител, поэтому мы применяем метод, при помощи которого эти белки быстро и наиболее полно удаляются из крови. В клинике встречаются такие больные, которые от рождения не имеют гаммаглобулинов и, следовательно, антител. Известно, что если пересадить такому больному чужую ткань, то она прочно приживляется.

Подобное состояние мы вызываем у взрослых животных искусственно. Мы делаем это путем операции острого, тотального плазмофореза, т. е. удаляем плазму крови у животного. У собаки производится острое кровопускание через артерию, из которой кровь вытекает быстрой струей под влиянием сокращений собственного сердца животного. Если производить только одно кровопускание из артерии, то такое животное скоро погибнет. Для того, чтобы оно осталось живым, вместо выпускаемой крови необходимо вводить в вену или в артерию физиологический раствор. В этих условиях кровеносная система все время остается заполненной и сердце продолжает работать после того как останавливается естественное дыхание животного. Выпускаемая кровь поступает в сепаратор специальной конструкции, где она разделяется на свои составные части (на клеточные элементы и жидкую часть — плазму). Клеточные элементы крови, взвешенные в физиологическом растворе, возвращаются обратно в кровеносную систему, а плазма удаляется, вместе с которой удаляются и гаммаглобулины. Если вскоре после пересадки чужой ткани произвести операцию удаления плазмы крови у животного, то оказывается, что эта пересаженная ткань прочно приживляется. Мы имеем пока одну такую собаку, у которой сначала была произведена гомотрансплантация кожи, а затем удаление плазмы крови. Оказалось, что у этой собаки мы получили прочное приживание гомотрансплантиро-

ванной кожи, взятой от другой взрослой собаки. Состояние гипогаммаглобулинемии мы вызывали острым, тотальным плазмофорезом, разработанным и опубликованным нами (Чепов, 1939).

В октябре 1956 г. у одной из собак была произведена гомотрансплантация полнослойного лоскута кожи и спустя 6 дней после операции животное было подвергнуто острому плазмофорезу.

Операция плазмофореза производилась одновременно путем кровопускания из общей сонной артерии с направлением потока крови в сепаратор и одновременным замещением вытекающей крови под влиянием сердечных сокращений модифицированным рингер-локковским раствором, вводимым в наружную яремную вену животного. Таким образом, операция плазмофореза сочеталась нами с прижизненным промыванием кровеносной системы, органов и тканей рингер-локковским раствором, взятым в двойном количестве по отношению к общей массе крови у животного.

В этих условиях проведения операции естественное дыхание у животного остановилось в момент падения кровяного давления до 0. Остановка естественного дыхания продолжалась в течение 2 мин. 33 сек. В этот период искусственного дыхания животному не производилось. Деятельность сердца продолжалась в виде редких, отдельных сокращений. Начатая реинфузия в наружную яремную вену форменных элементов, взвешенных в модифицированном рингер-локковском растворе после прекращения дальнейшего кровопускания, вызвала постепенное повышение артериального кровяного давления и через 2 мин. 33 сек. появился первый вдох животного, а через следующие 5 сек. был восстановлен естественный ритм дыхательных движений животного с полным восстановлением первоначальной высоты артериального кровяного давления. Поступавшая кровь в сепараторе подвергалась разделению на форменные элементы и плазму, из которых плазма аннулировалась, а собственные форменные элементы крови взвешивались в модифицированном рингер-локковском растворе и реинфузировались обратно в яремную вену животного.

Пересаженный гомотрансплантат кожи к данному времени нами наблюдается в течение 18 мес. Он находится в хорошем состоянии приживления, мягкий, эластичный, хорошо берется в складку и также хорошо расправляется. Вследствие того, что кожный лоскут при трансплантации был повернут на  $180^\circ$ , рост шерсти отмечается в противоположном направлении. Правда, этот рост шерсти отличается более медленным развитием, чем рост нормальной шерсти (рис. 1, 2). Спустя 4 мес. после операции болевая чувствительность оказалась восстановленной на протяжении 2 см от периферии к центру гомотрансплантата. Тактильная чувствительность кожного лоскута появилась несколько позднее. Через 6 мес. после операции болевая и тактильная чувствительность восстановлены на всей поверхности гомотрансплантата. Дальнейшие наблюдения продолжаются.

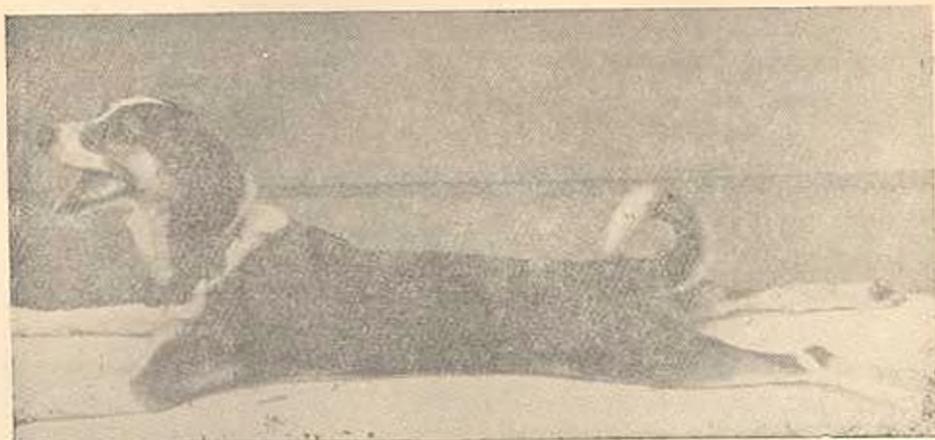


Рис. 1. Кожный гомотрансплантат.

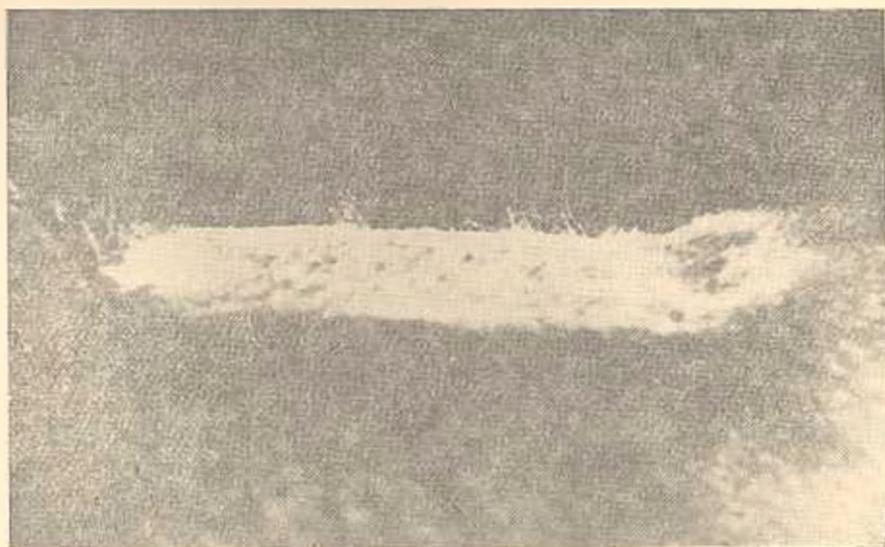


Рис. 2. Кожный гомотрансплантат.

Вопрос о механизме приживления гомотрансплантированного кожного лоскута после применения плазмофореза требует специального изучения.

Мы исходили из того положения, что вследствие удаления из крови реципиента глобулинов, в том числе и гаммаглобулинов, организм как бы обезоруживается в его борьбе с пересаженным трансплантатом, в результате чего он может оказаться не в состоянии выработать иммунологическую реакцию, которая могла бы привести гомотрансплантат к деструкции и гибели. Удаляя антитела из крови, которые по Н. И. Жукову-Версжинокону начинают процесс деструкции гомотрансплантата, а клеточные элементы — его завершают, мы создаем, очевидно, наиболее благо-

приятные условия для прочного приживания трансплантата. Конечно, примененный нами метод воздействия на иммунологическую систему организма-реципиента не может быть еще использован в клинике у постели больного. Задача заключается в том, чтобы эти методы сделать более простыми и возможными для применения в клинике, над чем мы в настоящее время и работаем.

Лаборатория биологии антигенов Отдела иммунологии  
Института экспериментальной биологии АМН СССР  
г. Москва

Поступило 16. II 1959 г.

Պ. Մ. ՎԵՊՈՎ

### ՊԼԱՅՄՈՅՈՐԵՑԸ ԵՎ ՏՐԱՆՍՊԼԱՆՏԱՑԻՈՆ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԸ

#### Ա մ փ ո փ ու մ

Վերջին տարիներս զգալիորեն աճել է հետաքրքրությունը օրգանների ու հյուսվածքների հոմոտրանսպլանտացիայի պրոպիեմի նկատմամբ և սրտչակի հաշտություններ են ձևար բերվել մի շարք հարցերի լուծման դործում: Վերջնականապես ապացուցված է վերջույթների սեպտանտացիայի հնարավորությունը բարձրակարգ կենդանիների մաս: Անոթային կարի տեխնիկայի կատարելագործումը և անոթակտր սուպրատի ստեղծումը հնարավորություն են ընձեռում այնպիսի բարդ օրգանների տեղափոխումը, ինչպես են վերջույթները, սիրտը, թոքերը, երիկամները և այլն:

Ելնելով հոմոտրանսպլանտների շկաչելու պատճառների իմունոլոգիական պատկերացումներից, ՍՍՌՄ Գիտությունների ակադեմիայի Լքսպերիմենտալ բիոլոգիայի ինստիտուտում իրագործվող մեր հետազոտություններում մենք հյուսվածքների տեղափոխման փորձեր կատարեցինք իմունոլոգիայի հետ կապված մեխոզների կիրառումով: Այն բանի հետևանքով, որ օտար հյուսվածքները տեղափոխելիս ընդունողի (ոեցիպիենտի) մոտ գոյանում են հակամարմիններ և առաջ է գալիս բջջային ռեակցիա, մենք առաջին հերթին ներգործում ենք ընդունողի օրգանիզմի վրա:

1956 թ. հոկտեմբերին շներից մեկի մոտ կատարվեց մաշկի լիաշերտ լաթի հոմոտրանսպլանտացիա և վիրահատումից վեց օր հետո կենդանին ենթարկվեց սուր պլազմոֆորեզի:

Մաշկի տեղափոխված հոմոտրանսպլանտաթը լավ կաչում է, բրդի աճը զարգանում է ալելի դանդաղ, քան նորմալ բրդինը: Վիրահատումից վեց ամիս անց ցավային և շոշափակիտն գզայունությունը վերականգնվում է տրանսպլանտատի ամրոցը մակերեսի վրա:

Պլազմոֆորեզի կիրառումից հետո մաշկի հոմոտրանսպլանտացված լաթի սերտաճման մեխանիզմին վերաբերող հարցը պահանջում է հատուկ ուսումնասիրություն: