

ГИПОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВЫСОКОГОРЬЯ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЗАКОН

Галиев Р.С.¹, Дробленков А.В.^{1,2}

¹ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследования проводились на 24 половозрелых морских свинках-самцах. На них моделировалась аллергическая реакция немедленного типа – активная кожная анафилаксия. Животные были разделены на 2 группы: контрольную и опытную. Контрольная группа находилась на протяжении эксперимента в условиях долины, а опытная – в течение 45 суток в условиях высокогорья (пер. Анзоб, 3375 м над ур.м.). Все животные на 30-е сутки эксперимента были сенсибилизированы лошадиной сывороткой. На 12-е сутки сенсибилизации забиралась кровь для анализов, а на 15-е сутки вызывалась аллергическая реакция. Выявлено, что в условиях высокогорья сила реакции была в 1,5 раза ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, в высокогорье у животных содержание в крови Т-, В-лимфоцитов и IgE-антител было ниже, чем в контрольной, а фагоцитарно активных нейтрофилов, а также суммарный эффект фагоцитоза, наоборот, был выше. Видимо, этому способствует гипоксия, так как известно, что в энергетическом обмене лимфоцитов преобладают аэробные процессы, а у нейтрофилов анаэробные. Аллергические заболевания имеют три стадии развития. Иммунологическая стадия является первой и основной. От нее во многом зависит аллергическая перестройка организма. В чем же сущность перестройки в условиях высокогорья? Мы предполагаем, что наряду с биогенетическим законом Геккеля–Мюллера существует и иммуногенетический закон: «Последовательность активации звеньев в системе защиты организма – повторение филогенеза, то есть включение последующего звена в системе защиты происходит по тем же принципам, по которым в процессе эволюции происходило усложнение и совершенствование этой системы. А именно по принципу несостоятельности предыдущего звена в системе защиты полностью элиминировать антиген». Условно можно считать, что первым защитным барьером от антигенов являются наиболее эволюционно древние структуры – наружные покровы и слизистая оболочка, вторым – факторы неспецифической защиты организма (фагоцитоз, лизоцим, интерферон и др.), третьим – клеточный иммунитет (Т-эффекторы и др.), четвертым – гуморальный иммунитет и пятым защитным барьером является эволюционно поздняя защита – аллергическая реакция, пусковым механизмом которой служат IgE-антитела. Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что причиной снижения аллергической реакции (пятого барьера) у животных опытной группы, явились адаптивные изменения в защитных механизмах.

Адрес для переписки:

Галиев Ринат Султанович
ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»
194356, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Заречная, 45, кв. 586.
Тел.: 8 (908) 404-69-40.
E-mail: galiev59@yandex.ru

Address for correspondence:

Rinat S. Galiev
St. Petersburg Medical and Social Institute
45 Zarechnaya St, Apt 586
St. Petersburg
194356 Russian Federation
Phone: +7 (908) 404-69-40.
E-mail: galiev59@yandex.ru

Образец цитирования:

Р.С. Галиев, А.В. Дробленков «Гипосенсибилизирующий эффект высокогорья и иммуногенетический закон» // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 409-414. doi: 10.15789/1563-0625-HEO-2335

© Галиев Р.С., Дробленков А.В., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

R.S. Galiev, A.V. Droblenkov “Hyposensitizing effect of high altitude and immunogenetic law”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 409-414.

doi: 10.15789/1563-0625-HEO-2335

© Galiev R.S., Droblenkov A.V., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-HEO-2335

мах организма, а именно в условиях высокогорья произошло повышение функциональной активности фагоцитов (второго барьера) и снижение активности лимфоцитов – клеток, ответственных за эволюционно более поздние барьеры защиты.

Ключевые слова: аллергическая реакция, высокогорье, адаптивный иммунитет, фагоцитоз нейтрофилов, сенсibilизация, иммуногенетический закон, барьер защиты

HYPOSENSITIZING EFFECT OF HIGH ALTITUDE AND IMMUNOGENETIC LAW

Galiev R.S.^a, Droblenkov A.V.^{a, b}

^a St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The studies were carried out in 24 sexually mature male guinea pigs. They were used as model of immediate-type allergic reaction (active cutaneous anaphylaxis). The animals were divided in 2 groups: control and experimental. The control group was housed in the mountain valley during the study, and the experimental group stayed for 45 days in high mountains (Anzob, 3375 m above sea level). On the day +30, all animals were sensitized with horse serum. On the 12th day of sensitization, blood was taken for analysis, and on the 15th day, an allergic reaction was provoked. We have revealed that, under high-altitude conditions, the severity of reaction was 1.5 times lower than in controls. Moreover, the animals kept in highlands exhibited lower contents of T and B lymphocytes, and IgE antibodies than in the control group. On the contrary, the numbers of phagocytically active neutrophils, as well as total effect of phagocytosis, proved to be higher in this group. This shift may be facilitated by hypoxia, since aerobic processes are known to prevail in the energy metabolism of lymphocytes, and anaerobic processes dominate in neutrophils. The allergic conditions are developed in three stages. Immunological stage is the first and main one, and allergic restructuring of the body immunity largely depends on it. What is the matter of reconstruction under the high-altitude conditions? We suggest, that, along with Haeckel–Müller biogenetic rule, there is also an immunogenetic law: “The activation sequence of events in the body’s defense system is a reproduction of phylogenesis, i.e., switching of subsequent link in defense system follows the evolutionary principles of complication and improvement. Namely, with respect to failing of previous link to completely eliminate the antigen in defense system”. One may conventionally consider that the first protective barrier against antigens is the most evolutionarily ancient structure, i.e., skin and mucous membrane; the second represents factors of nonspecific defense (phagocytosis, lysozyme, interferon, etc.); the third barrier is presented by cellular immunity (T effector cells, etc.), with humoral immunity serving as the fourth barrier. The fifth protective barrier provides evolutionarily late defense, i.e. allergic reaction, which is triggered by Ig E antibodies. On the mentioned basis, one may state that the decreased allergic reaction (the 5th barrier) in the animals from the experimental group was caused by adaptive changes in protective mechanisms of body. One may suggest that, under the high-altitude conditions an increase was observed in functional activity of phagocytes (2nd barrier), along with a decrease in activity of lymphocytes, i.e., cell populations responsible for the evolutionary later protective barriers.

Keywords: allergy, highlands, adaptive immunity, neutrophils, phagocytosis, immunogenetic law, protective barrier

Введение

Мировая информация последних лет свидетельствует не только о широкой распространенности аллергических заболеваний, но и о неуклонной тенденции к росту. Причем в большинстве случаев аллергия протекает по немедленному типу [2, 9, 10, 12].

Одной из основных причин увеличения заболеваемости этой патологией являются условия жизни современного человека, которые изменяют реактивность организма. К этим условиям обычно относят: гиподинамию, загрязнение окружающей среды, широкое применение химических препаратов в быту и другие [4, 6].

ТАБЛИЦА 1. ИНТЕНСИВНОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ, $\chi \pm m$

TABLE 1. INTENSITY OF ALLERGIC REACTION UNDER HIGH ALTITUDE CONDITIONS, $\chi \pm m$

Показатели Indicators	Сенсибилизированные животные Sensitized animals	
	Контроль Control n = 12	Опыт Experience n = 12
Интенсивность активной кожной анафилаксии, усл. ед. Intensity of active skin anaphylaxis, c. u.	22,3±1,7	15,3±2,1*

Примечание. * – различия достоверны.

Note. *, differences are significant.

Целью работы является обоснование гипосенсибилизирующего эффекта горного климата иммуногенетическим законом в эксперименте.

Материалы и методы

Исследования были проведены на 24 половозрелых морских свинках-самцах, массой тела 250–300 г. На них моделировалась аллергическая реакция немедленного типа – активная кожная анафилаксия (АКА) [1]. Животные были разделены на 2 группы: контрольную и опытную. Контрольная группа животных находилась на

протяжении эксперимента в условиях долины, а опытная – в течение 45 суток в условиях высокогорья (пер. Анзоб, 3375 м над ур. м.). Парциальное давление кислорода на такой высоте ниже на 32–48% (в зависимости от температуры воздуха), чем над уровнем моря, что достаточно для проявлений гипоксии организма.

Все животные на 30-е сутки эксперимента были сенсибилизированы. Для этого животным обеих групп подкожно вводили по 0,1 мл раствора лошадиной сыворотки. До начала эксперимента и на 12-е сутки сенсибилизации из ушной

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ, $\chi \pm m$

TABLE 2. DYNAMICS OF ADAPTIVE IMMUNE INDICATORS IN SENSITIZED GUINE PIGS UNDER HIGH ALTITUDE CONDITIONS, $\chi \pm m$

Показатели Indicators	Сенсибилизированные животные Sensitized animals	
	Контроль Control n = 12	Опыт Experience n = 12
Т-лимфоциты, % × 10 ⁶ /л T lymphocytes, % × 10 ⁶ /L	55,5±2,1	51,2±2,8
	2,32±0,10	1,43±0,07*
В-лимфоциты, % × 10 ⁶ /л B lymphocytes, % × 10 ⁶ /L	37,5±1,8	45,4±2,1
	1,55±0,08	1,24±0,07*
IgE-антитела, усл. ед. IgE antibodies, c. u.	25,4±2,1	14,7±1,1*

Примечание. * – различия достоверны.

Note. *, differences are significant.

краевой вены забиралась кровь для анализов, а на 15-е сутки вызывалась АКА.

Изучение состояния иммунитета проводилось определением содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, IgE-антител в сыворотке крови, фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), среднего фагоцитарного индекса (СФИ), суммарного эффекта фагоцитоза (СЭФ), а также оценкой ферментативной активности нейтрофилов по НСТ-тесту [3, 13].

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что в условиях высокогорья развивается аллергическая реакция у всех животных, причем менее выражено, чем в контрольной группе (табл. 1).

Из таблицы видно, что интенсивность АКА в опытной группе была ниже в 1,5 раза ($p \leq 0,05$), чем в контрольной. Причиной, способствующей у опытных животных уменьшению силы аллергической реакции, по-видимому, являются адаптационные изменения в защитных механизмах организма, как в специфических, так и неспецифических факторах защиты.

Состояние некоторых показателей адаптивного иммунитета оценивали по содержанию в периферической крови Т- и В-лимфоцитов, а также IgE-антител в сыворотке крови (табл. 2).

Из таблицы видно, что относительные показатели содержания Т- и В-лимфоцитов достоверно не отличаются в опытной и контрольной группе. А абсолютные показатели имеют выраженную динамику в сторону снижения в опытной группе. Так, у sensibilized животных в условиях высокогорья содержание в периферической крови Т-лимфоцитов в 1,62 ($p \leq 0,05$), а В-лимфоцитов – в 1,25 раза ($p \leq 0,05$) ниже, чем в условиях долины. Содержание IgE-антител у sensibilized животных в условиях высокогорья также было ниже в 1,7 раза ($p \leq 0,05$), чем в условиях равнины. Такая динамика является показателем снижения активности адаптивного иммунитета в условиях высокогорья. Видимо, этому способствует гипоксия. Известно, что в энергетическом обмене лимфоцитов преобладают аэробные процессы [11].

Состояние некоторых показателей врожденного иммунитета оценивали по показателям функциональной активности нейтрофилов (табл. 3).

Из таблицы видно, что относительное содержание фагоцитарно активных нейтрофилов при sensibilization в условиях высокогорья в 1,5 ($p \leq 0,05$) раза выше, чем в контрольной группе. Фагоцитарный индекс практически не изменился. При sensibilization в условиях высокогорья СЭФ был выше в 1,9 раза ($p \leq 0,05$), по сравне-

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ, $X \pm m$

TABLE 3. DYNAMICS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN SENSITIZED GUINEA PIGS UNDER HIGH ALTITUDE CONDITIONS, $X \pm m$

Показатели Indicators	Сенсибилизированные животные Sensitized animals	
	Контроль Control n = 12	Опыт Experience n = 12
ФАН, % PAN, %	47,6±2,1	72,7±2,7*
ФИ PI	6,3±0,3	7,5±0,4
СЭФ, × 10 ⁶ /л TEP, × 10 ⁶ /L	8,9±0,3	16,5±0,7*
НСТ ⁺ клетки, % × 10 ⁶ /л NBT ⁺ cell, % × 10 ⁶ /L	81,0±2,3	73,8±3,1
	2,44±0,06	2,34±0,09

Примечание. * – различия достоверны.

Note. *, differences are significant.

нию с показателем в долине. Видимо, такая динамика связана с тем, что в энергетическом обмене нейтрофилов преобладают анаэробные процессы [11]. Поэтому нейтрофилы в условиях гипоксии не только не теряют активности, а компенсируя снижение количества лимфоцитов, проявляют большую активность.

Из таблицы также видно, что относительные и абсолютные показатели НСТ-теста у сенсибилизированных морских свинок обеих групп не отличаются.

Известно, что аллергические заболевания или реакции, независимо от условий, в которых они протекают, имеют три стадии развития: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую [8]. Нарушения в любой стадии могут привести к изменению силы аллергической реакции.

Иммунологическая стадия является первой и основной. От нее во многом зависит аллергическая перестройка организма. В чем же сущность этой перестройки? Мы предполагаем, что наряду с биоэнергетическим законом Геккеля–Мюллера существует и иммуногенетический закон: «Последовательность активации звеньев в системе защиты организма – повторение филогенеза, т. е. включение последующего звена в систему защиты происходит по тем же принципам, по которым в процессе эволюции происходило усложнение и совершенствование этой системы. А именно, по принципу несостоятельности предыдущего звена в системе защиты полностью элиминировать антиген» [5]. Условно можно считать, что первым защитным барьером от антигенов являются наиболее эволюционно древние структуры – наружные покровы и слизистая оболочка, вторым – факторы неспецифической защиты организма (фагоцитоз, лизоцим, интерферон и др.), третьим – клеточный иммунитет (Т-эффекторы и др.), четвертым – гуморальный иммунитет (антитела, относящиеся к IgM, IgG, IgA) и пятым защитным барьером является эволюционно позд-

няя защита – аллергическая реакция, пусковым механизмом которой служат IgE-антитела. Исходя из вышеизложенного, становится очевидным, что причиной снижения аллергической реакции (пятого барьера) у животных опытной группы, явились адаптивные изменения в защитных механизмах организма. В частности, в условиях высокогорья произошло повышение функциональной активности фагоцитов (второго барьера), что способствовало, наряду с гипоксией, снижению лимфоцитов – клеток, ответственных за эволюционно более поздние барьеры защиты [5, 7].

Исходя из иммуногенетического закона можно предположить, что для снижения проявлений аллергической реакции, в том числе лечения аллергии, достаточно усилить любой барьер защиты, предшествующий аллергическому, пятому барьеру.

Заключение

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что сенсибилизация в условиях высокогорья способствует развитию более слабой аллергической реакции немедленного типа, чем в условиях долины. Такая динамика определяется адаптивными перестройками защитных механизмов организма в условиях гипоксии (высокогорья), которые согласно иммуногенетическому закону, снижают или предотвращают из-за ненужности развитие более поздних механизмов защиты, в том числе и аллергической. В частности, отмечается увеличение активности и содержания клеток неспецифической защиты – нейтрофилов и снижение количества и активности клеток специфической защиты – лимфоцитов.

На основе иммуногенетического закона можно обосновать не только гипосенсибилизирующее действие горного климата, но и аллерген-специфическую иммунотерапию, сенсибилизацию в условиях загрязненной окружающей среды и т.д.

Список литературы / References

1. Адо А.Д. Вопросы общей патологии. М.: Медицина, 1985. 238 с. [Ado A.D. Questions of general pathology]. Moscow: Meditsina, 1985. 238 p.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с. [Allergology and immunology: national guidelines. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 656 p.
3. Бердиев Н.Б., Адамчук Л.В., Галиев Р.С. Точная формула для расчета среднего фагоцитарного индекса при учете стадий фагоцитоза // Здравоохранение Таджикистана, 1990. № 2. С. 82-83. [Berdiev N.B., Adamchuk L.V., Galiev R.S. The exact formula for calculating the average phagocytic index, taking into account the stages of phagocytosis. *Zdravookhranenie Tadjikistana = Health of Tajikistan*, 1990, no. 2, pp. 82-83. (In Russ.)]
4. Галиев Р.С. К механизму профилактического действия физических нагрузок на аллергические заболевания // Иммунология, 2001. № 4. С. 72-74. [Galiev R.S. To the mechanism of the preventive effect of physical activity on allergic diseases. *Immunologiya = Immunologiya*, 2001, no. 4, pp. 72-74. (In Russ.)]

5. Галиев Р.С. Современное представление о механизме развития аллергии немедленного типа // Вестник Волжского университета им. В.Н. Татищева. Серия «Экология», 2002. № 2. С.143-148. [Galiev R.S. Modern idea of the mechanism of development of an allergy of immediate type. *Vestnik Volzhskogo universiteta im. V.N. Tatishcheva. Seriya "Ekologiya" = Bulletin of the V. Tatishchev Volga University. Series "Ecology"*, 2002, no. 2, pp. 143-148. (In Russ.)]
6. Галиев Р.С., Галиева С.А. Особенности развития аллергической реакции в условиях воздействия выхлопных газов автотранспорта различной интенсивности // Экология человека, 2007. № 10. С. 32-37. [Galiev R.S., Galieva S.A. Features of the development of an allergic reaction under conditions of exposure to vehicle exhaust gases of varying intensity. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*, 2007, no. 10, pp. 32-37. (In Russ.)]
7. Гушчин И.С. Аллергия – поздний продукт эволюции иммунной системы // Иммунология, 2019. Т. 40, № 2. С. 43–57. [Gushchin I.S. Allergy is a late product of the evolution of the immune system. *Immunologiya = Immunologiya*, 2019. Vol. 40, no. 2. pp. 43-57. (In Russ.)]
8. Гушчин И.С. Немедленная гиперчувствительность (аллергические реакции 1 типа) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1993. № 2. С. 54-63. [Gushchin I.S. Immediate hypersensitivity (type 1 allergic reactions). *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 1993, no. 2, pp. 54-63. (In Russ.)]
9. Клинические рекомендации. Аллергология. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с. [Clinical recommendations. Allergology. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 240 p.
10. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010. 528 с. [Kolkhir P.V. Evidence-based allergology-immunology]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2010. 528 p.
11. Маршак М.Е. Физиологическое значение углекислоты. М.: Медицина, 1969. 98 с. [Marshak M.E. Physiological significance of carbon dioxide]. Moscow: Meditsina, 1969. 98 p.
12. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. 768 с. [Patterson R., Grammer L.K., Grinberger P.A. Allergic diseases: diagnosis and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media, 2000. 768 p.
13. Фримель Г. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987. С. 354-365. [Frimel G. Immunological methods]. Moscow: Meditsina, 1987, pp. 354-365.

Авторы:

Галиев Р.С. – д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-Петербург, Россия

Дробленков А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Galiev R.S., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Droblenkov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Medical and Biological Disciplines, St. Petersburg Medical and Social Institute; Leading Research Associate, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 07.04.2021
Принята к печати 04.01.2022

Received 07.04.2021
Accepted 04.01.2022