

УДК 616.8+612.017.1.001.8Ж616.8—089(091)

## История отдела нейроиммунологии и использования иммунологических исследований в нейрохирургии

Лисяный Н.И.

Институт нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины, г.Киев, Украина

*Ключевые слова:* нейрохирургия, иммунология, нейроиммунология.

Бурное развитие иммунологии во второй половине XX в. обусловило необходимость открытия лабораторий иммунологического профиля во многих научно-исследовательских институтах и учреждениях практического профиля Украины и других стран, входивших в Советский Союз. Изучение фундаментальных проблем иммунологии привело к возникновению таких отдельных самостоятельных направлений в иммунологии, как иммуноонкология, инфекционная иммунология, нейроиммунология, иммунология репродукции, клиническая иммунология, иммуногенетика и т.д. Раскрытие основных механизмов развития иммунного ответа, роли иммунных процессов в поддержании гомеостаза и патогенезе многих заболеваний и особенно ЦНС вызвало потребность в клинике изучать иммунный статус больных с различной патологией нервной системы и в первую очередь больных с опухолями головного мозга, черепно-мозговой травмой, эпилепсией и ДЦП.

Важную роль в организации в 1971 г. лаборатории иммунологии в Киевском НИИ нейрохирургии сыграли творческие контакты двух талантливых ученых — А.П.Ромоданова — директора Института и И.В.Ганнушкиной — профессора, в настоящее время член-кор. РАМН, заведующей лабораторией экспериментальной патологии нервной системы НИИ неврологии (г.Москва). В начале 80-х годов XX в. профессор И.П.Ганнушкина работала над проблемой роли аутоиммунных реакций, развивающихся в условиях повреждения гематоэнцефалического барьера и, в частности, при черепно-мозговой травме. Киевский НИИ нейрохирургии в эти же годы был одним из головных в Советском Союзе, разрабатывавший проблему черепно-мозговой травмы. Уже первый год работы созданной группы иммунологии (под руководством ст.н.с., канд. мед. наук И.А.Приходченко) показал правильность принятого решения. Основные научные и клинические исследования в этот

период были направлены на изучение изменений клеточного и гуморального иммунитета при опухолях головного мозга и после черепно-мозговой травмы.

Первые результаты этих исследований были опубликованы в 1975 г. “Некоторые показатели иммунологической реактивности при химиотерапии нейроонкологических больных” и доложены на конференции нейрохирургов СССР, что вызвало у нейрохирургической общественности страны большой научный и теоретический интерес к проблеме иммунологии. После этих работ начались исследования по изучению иммунного статуса у нейрохирургических больных в Ленинградском и Московском институтах нейрохирургии.

Первыми сотрудниками лаборатории были ст.н.с., канд. мед. наук И.А.Приходченко, врач Е.М.Усанова и лаборант Е.В.Лисиченок. Затем ряды их пополнили врач Л.И.Примушко, биолог В.А.Руденко, врач Д.А. Джужей, лаборанты Г.Н. Герасименко, Н.И.Андреева.

Уровень исследований иммунного статуса человека в те годы касался в большей степени



И.А.Приходченко



*Коллектив лаборатории нейроиммунологии в 1973 г.*

изучения гуморального звена иммунитета и неспецифических реакций иммунитета. В иммунологии начало утверждаться представление о первичных и вторичных иммунодефицитах, представление о регуляторном влиянии нервной системы на развитие иммунных реакций находилось в стадии зарождения.

В дальнейшем круг научных исследований значительно расширился и группа иммунологии в 1976 г. была реорганизована в лабораторию клинической иммунологии, где уже работали 2 научных сотрудника, 2 врача и 4 лаборанта. За период с 1973 по 1980 г. в лаборатории было внедрено 12 методов исследований, а сотрудники принимали участие в выполнении научных исследований по вопросам нейроонкологии, острой легкой и тяжелой черепно-мозговой травмы, хирургическому лечению паркинсонизма. В это время врачу Л.И.Примушко и младшему научному сотруднику В.А.Руденко было поручено выполнение углубленных исследований по иммунологии глиом мозга и черепно-мозговой травмы соответственно, что послужило основанием для утверждения впоследствии Ученым советом Института этим сотрудникам тем кандидатских диссертаций.

В конце 1982 г. лаборатория клинической иммунологии была реорганизована в отдел нейроиммунологии, который возглавил доктор медицинских наук Н.И.Лисяный. В отделе нейроиммунологии увеличилось число научных сотрудников до 8 человек. Начали работать молодые научные сотрудники А.А.Радзиевский, О.В.Маркова, И.А.Гнедкова, Т.М.Черенко, Л.В.Курганова, О.Б.Горобец. В течение 5 лет (

1982—1986) была выполнена большая комплексная работа по иммунологии черепно-мозговой травмы. Были описаны особенности вторичного посттравматического иммунодефицита и рекомендованы методы его коррекции. В клиническую практику впервые в нейрохирургии для коррекции вторичного иммунодефицита были внедрены иммуномодулирующие препараты: тимоген и тактивин, а также левамизол, что позволило значительно уменьшить число воспалительных осложнений и

сократить сроки пребывания больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в клинике. Основные положения этой работы отражены во многих публикациях и в диссертационных работах В.А. Руденко “Изменение клеточных и гуморальных реакций иммунитета при черепно-мозговой травме и возможность их коррекции” (1986) и А.А.Радзиевского “Нарушения в системе иммунитета после экспериментальной закрытой черепно-мозговой травмы и их коррекция препаратами лимфоидного происхождения” (1987).

Вторым важным направлением, разработанным отделом нейроиммунологии, было изучение иммунных нарушений при злокачественных опухолях головного мозга и поиски методов иммунотерапии. Впервые в нейроонкологии установлены изменения киллерной активности, клеточного и гуморального иммунитета у больных с глиомами III—IV степени анаплазии. Показано, что характер иммунных нарушений зависит от величины опухоли, степени ее злокачественности. Длительность послеоперационной ремиссии и выживаемость больных также зависели от особенностей иммунных нарушений. Полученные данные послужили основанием для внедрения в клиническую практику методов иммунотерапии. За период с 1984 по 1990 г. отделом нейроиммунологии совместно с клиникой внутримозговых опухолей были разработаны методы активной специфической иммунотерапии антигенами собственной опухоли и методы неспецифической иммунотерапии на этапах комбинированного лечения. Проведенными исследованиями установ-



Н.И.Лисяный

лено, что активная иммунотерапия в 2—3 раза удлиняет сроки жизни больных с глиомами III степени анаплазии, а неспецифическая иммунотерапия в сочетании с химиотерапией позволяет добиться значительного продления послеоперационной ремиссии у 80—90% больных с глиомами III—IV степени злокачественности.

Результаты проведенных исследований по комплексному изучению иммунологии злокачественных новообразований и разработка методов иммунотерапии легли в основу четырех кандидатских диссертаций, выполненных сотрудниками отдела и Института: Л.И.Примушко “Состояние иммунной системы больных со злокачественными глиомами головного мозга на этапах комбинированного лечения” (1988), А.Я.Главацкого “Активная иммунотерапия в комбинированном лечении злокачественных глиом головного мозга”, (1983), О.В.Марковой “Состояние естественной киллерной активности лимфоцитов периферической крови больных с опухолями головного мозга” (1990), И.А.Гнедковой “Изменения в иммунорегуляторном звене иммуногенеза у нейроонкологических больных и их клиническое значение” (1992). Большое участие в научных и клинических исследованиях принимали врачи-лаборанты О.Б.Горобец, Л.В.Курганова, инженер-исследователь А.И.Потапова. На разработанные методы лечения были получены 2 авторских свидетельства, ряд рацпредложений.

Наряду с нейротравматическим и нейроонкологическим направлением в работе отдела нейроиммунологии важное место занимают исследования нейродегенеративных и функцио-

нальных расстройств нервной системы, где значительную роль в патогенезе играют аутоиммунные реакции. Приход в 1984 г. в отдел младшего научного сотрудника Т.М.Черенько позволил внедрить в научную и клиническую работу иммуноферментные методы исследования нейроспецифических аутоантител и антигенов. Быстро внедрению методов иммуноферментного анализа в работу лаборатории способствовало научно-творческое сотрудничество отдела нейроиммунологии с отделом молекулярной иммунологии Института биохимии АН Украины, руководимым акад. С.В.Комисса-

ренко. Применение методов иммуноферментного анализа, позволило определять содержание аутоантител и аутоантигенов к белкам нервной ткани при изучении патогенеза и клинических особенностей течения легкой черепно-мозговой травмы. По результатам изучения иммунологии черепно-мозговой травмы и данных экспериментальных и клинических исследований других отделов Института была сформулирована концепция о прогрессивном течении последствий легкой черепно-мозговой травмы, приводящих к развитию травматической болезни головного мозга и нейрогенного иммунодефицита. Учитывая распространенность ЧМТ и важность полученных результатов для клиники в 1990 г. на соискание Государственной премии СССР был выдвинут комплекс работ. В результате исследований в области иммунологии черепно-мозговой травмы была опубликована монография А.П. Ромоданова и Н.И.Лисяного “Черепно-мозговая травма и иммунная реактивность организма” (1979), а также защищены кандидатские диссертации: Т.М.Черенько “Сенсибилизация к нейроспецифическим белкам у больных с закрытой черепно-мозговой травмой” (1989), Н.В.Квасницкого “Последствия легкой черепно-мозговой травмы, перенесенной в подростковом и юношеском возрасте” (1988), Н.Х.Тухтаева “Клинико-иммунологические сопоставления в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы” (1991).

После аварии на ЧАЭС коллектив отдела нейроиммунологии помимо основной научной тематики Института изучал влияние малых доз облучения на организм человека, а именно, на

иммунную и нервную системы. В клинических и экспериментальных исследованиях впервые было установлено, что малые дозы облучения оказывают влияние не только на иммунную систему, но и способствуют прогрессирующему развитию нейроаутоиммунных реакций клеточного и гуморального типа, которые являются одним из ведущих механизмов развития пострадиационных изменений в ЦНС.

При проведении комплексных клиничко-экспериментальных исследований с помощью биохимических, физиологических, морфологических, электронномикроскопических, иммунологических методов исследования под руководством академика А.П.Ромоданова, академика Ю.А.Зозули была впервые доказана высокая чувствительность клеток нервной системы к действию малых доз радиации, а также впервые установлен и описан в литературе специфический симптомокомплекс, наблюдаемый у ликвидаторов аварии и лиц, проживающих на загрязненной территории, получивший название "пострадиационная энцефалопатия", в развитии которого ведущую роль, помимо радиационного фактора, играют нейроиммунологические процессы. Было доказано значение нейроиммунных процессов в хронизации и прогрессировании радиационного, а затем иммунного повреждения клеток нервной системы. Результаты нейроиммунных исследований этого направления обобщены в коллективных монографиях "Пострадиационная энцефалопатия" (1992) и "Влияние малых доз облучения на нервную систему" (1998). Результаты изучения влияния малых доз облучения на нейроиммунные процессы человека и животных обобщены также в диссертации Л.Д.Любич "Нейроаутоимунні реакції при дії малих доз опромінення на організм" (2000).

Начиная с 1990 г. наряду с клиническими исследованиями в отделе проводятся большие фундаментальные экспериментальные исследования местных иммунных процессов, протекающих в мозге за пределами гематоэнцефалического барьера в норме и при патологии ЦНС, результаты которых позволили доказать наличие иммунных функций у клеток нервной системы и, в частности, у клеток микроглии, астроцитов и



*Коллектив лаборатории нейроиммунологии в 2000 г.*

на основании этих новых, приоритетных исследований было сформулировано положение о местной иммунной системе головного мозга (Ю.А.Зозуля, Н.И.Лисяный и др., 1997; 1999). Результаты этих исследований и основные положения о местной иммунной системе изложены в коллективной монографии под редакцией профессора Н.И.Лисяного "Иммунная система головного мозга", изданной в 1999 г.

Значение исследований, посвященных местной иммунной системе, невозможно переоценить, так как их результаты и выводы необходимы для понимания патогенеза, особенностей клиники и разработки методов лечения таких разных по генезу заболеваний, как рассеянный склероз, миастения, нейроинфекционные заболевания, опухоли мозга, травматические и сосудистые заболевания ЦНС.

О важности внедрения результатов этих научных исследований в клиническую практику свидетельствуют материалы проведенной отделом нейроиммунологии научно-практической республиканской конференции "Нейроиммунология 2000", где были детально обсуждены вопросы патогенеза и лечения иммунозависимых заболеваний ЦНС.

В настоящее время отдел нейроиммунологии наряду с выполнением научной тематики по таким актуальным проблемам нейрохирургии, как нейротрансплантация, нейроонкология, функциональная и сосудистая нейрохирургия внедряет методы иммунотерапии в клиническую практику при нейрохирургических и неврологических заболеваниях.

## Історія відділу нейроімунології та використання імунологічних досліджень у нейрохірургії

*Лісяний М.І.*

У статті значиться, що в Інституті нейрохірургії перші дослідження з імунології при нейрохірургічних захворюваннях нервової системи було зроблено в 1971—1972 рр., коли було створено групу з клінічної імунології під керівництвом старшого наукового співробітника, кандидата медичних наук І.О.Приходченко .

У 1976 р. в Інституті нейрохірургії створено лабораторію клінічної імунології. До її складу ввійшли три лікаря, два наукових співробітника і п'ять лаборантів. Співробітники лабораторії брали участь у виконанні комплексної наукової тематики з різних проблем нейрохірургії.

У 1982 р. лабораторію клінічної імунології було реорганізовано у відділ нейроімунології. Співробітники відділу беруть участь у виконанні наукової тематики з проблем черепно-мозкової травми, нейроонкології, функціональної нейрохірургії і нейротрансплантації. З 1985 по 2000 р. співробітниками виконано 16 кандидатських і 1 докторська дисертація, отримано 9 авторських свідоцтв про винаходи СРСР, опубліковано 7 монографій та більше ніж 200 наукових статей. Результати наукових досліджень дозволили сформулювати та описати клініко-імунологічний симптомокомплекс під назвою “нейрогенний імунодефіцит”; встановити імунні функції клітин мікроглії, що дозволило співробітникам лабораторії запропонувати теорію “місцевої імунної системи головного мозку”; дослідити та описати нейроіммунну ланку патогенезу пострадіаційної енцефалопатії.

У клінічну практику при нейрохірургічних захворюваннях впроваджені методи специфічної та ад'ювантної імунотерапії, такі препарати, як левамизол, тактивін, мієлопід, лаферон, гропринозин, аміксин та інші імунотропні засоби.

## The History of Neuroimmunology Repartment and the Using of Immunology Methods in Neurosurgery

*Lisyaniy M.I.*

The first immunology discoveries of neurosurgery diseases were made in 1971—1972, when the group of clinical immunology under the direction of senior research worker, candidate of medical science Prihodchenko I.O. was organized.

The laboratory of clinical immunology was organized in 1976. It was consisted of three doctors, two reseach workers and five laborants. This laboratory took part in the fulfilment of many scientific themes of neurosurgery.

In 1982 the laboratory of immunology was reorganized to the department of neuroimmunology. Research workers take part in the fulfilment of such scientific problems as neurooncology, functional neurosurgery and neurotransplantation, cranio-cerebral trauma. From 1985 till 2000 research workers carried out 16 candidate's dissertations, I doctor's dissertation, received 9 author's certificates USSR, published 7 monographes and more than 200 scientific works. This results allowed to describe clinical-immunological symptomocomplex, which was called “neurogenic immunode-ficites”, determined the immune function of microglia. This findings allowed to suggest the theory of “local immune system” of brain an described the neuroimmune part of patogenesis of postradiation encephalopathy.

The new methods of spesific and adjuvant immunotherapy in neurosurgery diseases were introduced and such medical drugs as levamizol, tactivin, myelopid, laferon, groprinosine, amixin were inculcated to the wide medical network.