

П. Ю. ЧЕРНЯХОВСКАЯ, Г. П. ШАГИЯН, Г. Я. СВЕТ-МОЛДАВСКИЙ
**КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СТЕПЕНЬЮ ИНВАЗИИ МЫШЕЙ
TRICHINELLA SPIRALIS И ПОДАВЛЕНИЕМ
ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА**

(Представлено академиком К. И. Скрыбным 27 V 1970)

Недавно нами было высказано предположение (^{1, 2}), что тканевые формы как Plathelminthes, так и Nemathelminthes продуцируют вещества, которые вызывают подавление трансплантационного иммунитета хозяина и обеспечивают существование этих гельминтов в тканях теплокровных животных. Первые эксперименты с *Trichinella spiralis* подтвердили это предположение.

Ниже приведены данные о зависимости между интенсивностью инвазии *Trichinella spiralis* и величиной подавления аллотрансплантационной реакции.

Использовали мышей BALB/c и C57BL/6j, самок, весом 16—22 г. Мыши C57BL/6j служили донорами кожи, мыши BALB/c — реципиентами кожных лоскутов.

Лабораторный штамм *Trichinella spiralis* служил для инвазии мышей BALB/c. Личинки 4-й стадии получали из мышц зараженных мышей и крыс путем пептического переваривания (³), отмывали многократно физиологическим раствором и вводили мышам BALB/c per os с помощью металлического зонда в количестве 70—90 личинок на одну мышь.

После инвазии мышам BALB/c на 20-й, 21, 24, 27, 40, 42 дни пересаживали кожу здоровых самок C57BL/6j, для контроля такую же кожу пересаживали неинвазированным самкам BALB/c.

Трансплантация кожи проводилась по модифицированному в этой лаборатории (⁴) методу Биллингема и Медавара (⁵). Мышей-реципиентов анестезировали внутрибрюшинным введением гексобарбитала. Доноров кожи забивали и после тщательной депиляции и обработки кожи спиртом и эфиром вырезали полнослойные лоскуты кожи. Эти лоскуты тщательно расправляли и осторожно удаляли подкожную клетчатку и паникулус. Ложки для трансплантатов готовили депиляцией анестезированных мышей и удалением полнослойного лоскута размером 1,5—2 см × 1,5—2 см. Вырезанный по размерам ложка лоскут фиксировали на нем с помощью клея БФ-6 с антибиотиками. Клей обеспечивал хорошую фиксацию. При ежедневном наблюдении оценивали процесс отторжения кожи у контрольных и опытных животных. В каждой группе было от 5 до 14 животных.

Для оценки интенсивности инвазии через 2—3 мес. после пересадки кожи всех экспериментальных животных забивали, освобождали от всех внутренних органов и кожного покрова. Мышцы и диафрагму каждой мыши взвешивали и переваривали отдельно с помощью искусственного желудочного сока (³). Подсчитывали число трихинелл на мышь в диафрагме и пересчитывали величину инвазии на 1 г веса тела.

Оказалось, что у инвазированных животных в пяти экспериментах из шести (табл. 1) аллогенная кожа отторгалась значительно медленнее. В среднем в контроле начало некроза пересаженного лоскута приходилось на 9,5 день, полный некроз на 12,5 день и заживление на 19 день. У инва-

Таблица 1

Влияние инвазии *Trichinella spiralis* на сроки отторжения аллогенной кожи

№№ опы- тов	Средние сроки отторжения кожи (в днях)			Сроки инвазии и момен- ту пере- садки кожи (дни)	P_1, P_2, P_3^{**}	Среднее число личинок		
	начало некроза	полный некроз	закрывае- ние			на мышь	на 1 диа- фрагму	на 1 г веса
1	10,7 24,5	12,3 26,2	23 30	24	$<0,001$ $<0,001$ $<0,001$	—	433	—
12	8,8 12	13 18	18,6 22	21	$<0,01$ $<0,02$ $<0,001$	3733	538	382
13	9 10	12 13	19 22	42	$<0,08$ $<0,4$ $<0,05$	181	58	18
14	9,5 14,3	12,5 17,3	17,5 20,6	20	$<0,001$ $<0,03$ $<0,01$	592	117	57
15	11 17	13,5 20	21 27	27	$<0,001$ $<0,001$ $<0,001$	4072	719	325
16	8 14	12 17	16 22	40	$<0,001$ $<0,001$ $<0,02$	2778	642	222
Среднее	9,5 15,3	12,5 18,2	19 24		$<0,02$ $<0,02$ $<0,03$			

* Числа над чертой — у неинвазированных, под чертой — у зараженных трихинеллами мышей.

** P_1, P_2, P_3 — значение достоверности разницы между сроками начала некроза, наступления полного некроза и заживления, соответственно, у опытных и экспериментальных животных.

Таблица 2

Связь между интенсивностью заражения личинками *Trichinella spiralis* и сроками отторжения аллогенной кожи

Контрольные мыши			Инвазированные мыши					
№№ мы- шей	начало отторже- ния	полное отторже- ние	№№ мы- шей	начало отторже- ния	полное отторже- ние	число личинок		
	дней после пере- садки			дней после пере- садки		на мышь	на 1 диаф- рагму	на 1 г веса
84	10	15	94	20	23	10752	1868	827
85	13	14	95	16	20	5376	448	437
86	9	14	96	24	27	7504	1008	625
88	9	13	97	13	14	2105	201	162
90	13	14	98	20	23	5852	1880	468
91	13	14	110	16	20	2104	760	150
92	13	14	111	13	17	1736	504	134
93	7	10	112	18	20	1400	336	100
—	—	—	113	10	14	1875	840	144
—	—	—	114	14	20	2492	588	191
—	—	—	115	13	17	1556	380	120
—	—	—	116	18	20	2038	224	145
—	—	—	117	13	17	1584	240	128
—	—	—	118	20	28	10840	1008	925
Средн.	11	13,5	Средн.	17	20	4072	719	325

Примечание. Разница в сроках начала отторжения и полного отторжения аллогенной кожи у инвазированных и неинвазированных животных является статистически значимой ($P < 0,001$).

зированных животных начало некроза приходилось в среднем на 15 день, полный некроз — на 18 день и заживление на 24 день.

Обращает на себя внимание неоднородность результатов, полученных в экспериментальных группах как от опыта к опыту (например, эксперимент № 13 в табл. 1), так и внутри одной экспериментальной группы (табл. 2).

В табл. 2 приведены индивидуальные сроки отторжения кожи у каждого экспериментального и контрольного животного. При этом видно, что наряду с резко задержанными сроками отторжения (у животных №№ 94, 95, 96, 98, 118) у некоторых животных кожа жила не дольше, чем в контроле (мыши №№ 97, 113). Оказалось, что чем больше в мышце личинок трихинелл, тем более выражено замедление отторжения.

Как видно из табл. 2, количество личинок > 4000 на мышь всегда соответствовало сильному подавлению трансплантационной реакции. Меньшее количество личинок в одних случаях не влияло на сроки отторжения, в других вызывало подавление реакции на трансплантат (табл. 2). Отсутствие эффекта в опыте № 13 связано с очень низкой интенсивностью заражения животных.

В одном из экспериментов была проведена взаимная пересадка кожи между нормальными мышами C57BL/6j и зараженными трихинеллами BALB/c. Оказалось, что аллогенная кожа, взятая у трихинеллезных мышей BALB/c, отторгается в те же сроки, что и контрольная, т. е. взятая от незараженных мышей. В то же время аллогенная кожа, пересаженная на трихинеллезных мышей, отторгалась замедленно.

Из опытов видно, что инвазия *Trichinella spiralis* подавляет отторжение аллотрансплантата кожи. Интенсивность подавления аллотрансплантационной реакции прямо пропорциональна величине инвазии. Механизм этого подавления еще не выяснен. По-видимому, трихинеллезная инвазия не приводит к общему подавлению иммунореактивности. Известно, что на ряд антигенов эти животные реагируют повышенным антителообразованием⁽⁶⁾. Возможно, что трихинеллы и другие тканевые гельминты избирательно подавляют реакции трансплантационного иммунитета. В экспериментах, проведенных совместно с С. П. Ярмоненко и И. А. Свет-Молдавской⁽⁷⁾, было показано, что костный мозг, взятый от трихинеллезных крыс, более эффективно защищает облученных мышей линии C57BL/6j от острой лучевой гибели. Реакция «трансплантат против хозяина» у животных, защищенных ксеногенным трихинеллезным костным мозгом, выражена слабее.

Наши предварительные данные показали дефектность клеток лимфотических узлов трихинеллезных мышей, иммунизированных аллогенной кожей. Эти лимфоциты не разрушают соответствующих клеток-мишеней в культуре ткани. Это выключение функции лимфоцитов скорее всего связано с действием иммунодепрессивных веществ, которые или продуцируются паразитом, или образуются в организме при взаимодействии с паразитом. Выделение этих веществ должно создать новые возможности в проблеме трансплантации и лечения аутоиммунных заболеваний.

Лаборатория вирусологии
Института экспериментальной и клинической онкологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
4 V 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ G. J. Svet-Moldavsky et al., *Lancet*, 2, 320 (1969). ² G. J. Svet-Moldavsky et al., *Transplantation*, 9, 69 (1970). ³ A. K. Bernzen, *Exp. Parasitology*, 16, 74 (1965). ⁴ G. J. Svet-Moldavsky, D. M. Mkheidze, A. L. Liozner, *J. Nat. Cancer Inst.*, 38, 933 (1967). ⁵ R. E. Billingham, P. B. Medawar, *J. Exp. Biol.*, 28, 385 (1951). ⁶ I. Mota et al., *Immunology*, 16, 27 (1969). ⁷ И. Ю. Черняховская и др., Матер. Всесоюз. конфер. по общей иммунологии и противовирусному иммунитету, М., 1970, стр. 101.