

УДК 575+576.8.093.2+576.8.097.3

ИММУНОЛОГИЯ

И. Н. ГОЛОВИСТИКОВ, М. С. БЛЯХЕР, Ю. В. ЗЫКОВ

ВЛИЯНИЕ АНТИЛИМФОЦИТАРНОЙ СЫВОРОТКИ НА ПЕРЕДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК СИНГЕННЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ

(Представлено академиком В. Д. Тимаковым 27 VII 1971)

Установлено, что процесс развития иммунного ответа является следствием кооперативного взаимодействия различных типов клеток — стволовых кроветворных, лимфоцитов, тимоцитов, макрофагов ⁽¹⁾. Ранее нами было показано, что в условиях иммунного ответа лимфоциты вступают во взаимодействие с сингенными кроветворными стволовыми клетками и отменяют их гемопоэтическую дифференцировку. При введении летально

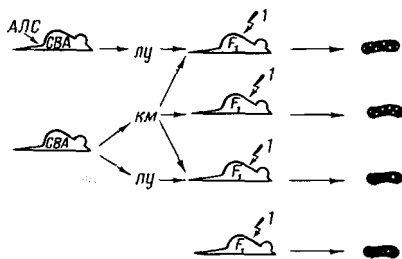


Рис. 1. Схема опытов. 1 — облучение, АЛС — антилимфоцитарная сыворотка, км — костный мозг, лу — клетки лимфатических узлов

облученным мышам (СВА × С57ВL) F₁ смеси клеток лимфатических узлов и костного мозга от мышей СВА количество колоний, образующихся в селезенке облученных реципиентов, было в 3—5 раз меньше, чем при переносе только клеток костного мозга. Отмена колониеобразующей способности не наблюдалась при введении смесей сингенных клеток костного мозга и лимфатических узлов сингенным реципиентам и при введении смесей клеток от гибридов F₁ мышам родительских линий ⁽²⁾.

В настоящей работе изучалось влияние обработки доноров клеток лимфатических узлов антилимфоцитарной сывороткой (АЛС) на эффект взаимодействия лимфоцитов со стволовыми клетками.

Схема опытов представлена на рис. 1. В качестве реципиентов использовали мышей (СВА × С57ВL) F₁ весом 22—24 г, облученных на установке РУМ-3 в дозе 621 р (ЛД_{100/13}) при мощности дозы 27 р/мин. Донорами клеток лимфатических узлов (мезентериальные, подколенные, паховые) и костного мозга служили мыши линии СВА 10—12-недельного возраста. За 24 и 2 часа до извлечения лимфатических узлов донору внутрибрюшинно вводили по 0,2 и 0,15 мл АЛС соответственно. Через 4 и 24 часа после облучения мышам-реципиентам инъецировали внутривенно клетки костного мозга, лимфатических узлов, смесь клеток костного мозга от интактных доноров и лимфатических узлов от интактных доноров или обработанных АЛС. Количество вводимых клеток представлено в табл. 1.

Методы приготовления клеточных суспензий изложены в ⁽³⁾. АЛС получали от кроликов после трехкратной внутрибрюшинной иммунизации мышинными тимоцитами с интервалом 7—14 суток. Титры АЛС в реакции лейкоагглютинации и цитотоксического теста составляли 1:320—1:640. Подробная характеристика использованной АЛС описана ⁽⁴⁾.

Через 9 суток после введения клеточной суспензии у реципиентов извлекали селезенку и помещали ее в фиксатор — ледяную уксусную ки-

слоту и этанол в соотношении 1 : 3. Количество колоний, образующихся в селезенке облученных реципиентов, подсчитывали по Тиллу и Маккулоку⁽⁵⁾. Полученные результаты обрабатывали статистически согласно критерию Стьюдента — Фишера.

Количество колоний в селезенке облученных реципиентов (контроль облучения) или облученных реципиентов, которым вводили клетки лимфатических узлов от интактных или обработанных АЛС доноров (контроль лимфоидных клеток), составляло в среднем 0,2.

Результаты взаимодействия стволовых и лимфоидных клеток представлены в табл. 1, составленной на основании данных трех экспериментов,

Таблица 1

Число колоний в селезенке летально облученных мышей (СВА × С57ВL) F₁ при введении клеток костного мозга, смеси костного мозга и лимфатических узлов от мышей СВА, интактных или обработанных АЛС

Число введенных клеток			Число реципиентов	Число колоний
костный мозг от интактных доноров	лимфоциты от интактных доноров	лимфоциты от доноров, обработанных АЛС		
0,5·10 ⁵	—	—	22	8,33 ± 1,06
0,5·10 ⁵	4·10 ⁶	—	34	1,34 ± 0,61
0,5·10 ⁵	—	4·10 ⁶	22	8,92 ± 1,27

давших однозначные эффекты. Введение смеси лимфоидных и костномозговых клеток от интактных мышей СВА облученным гибридам (СВА × С57ВL) F₁ сопровождалось почти полной утратой способности клеток костного мозга формировать колонии ($P < 0,01$). Эти данные согласуются с результатами ранее выполненного исследования⁽²⁾, где было установлено, что отмена колониеобразования при введении сингенных лимфоидных и стволовых клеток не является препятствием для репопуляции донорских клеток, происходящих из костного мозга, в межколониевых пространствах селезенки, костном мозге и лимфатических узлах облученных гибридов F₁ (установлено с использованием донорских клеток мышей СВАТ6Т6, несущих маркер-хромосому). Таким образом, утрата колониеобразующей способности не обусловлена инактивацией стволовых клеток, а является скорее следствием их дифференцировки в лимфоидные элементы, которые не формируются в виде колоний.

При введении облученным реципиентам смеси клеток костного мозга, от интактных доноров с лимфоцитами от доноров, обработанных АЛС, количество колоний, образующихся в селезенке, не отличается от такового при инъекции изолированной костномозговой суспензии. Этот факт свидетельствует о неспособности лимфоцитов мышей СВА, обработанных АЛС, изменять дифференцировку стволовых кроветворных клеток. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что АЛС воздействует на популяцию лимфоцитов, способных вступать во взаимодействие со стволовыми элементами. Вероятнее всего, популяция клеток лимфатических узлов является гетерогенной по их функции вступать во взаимодействие со стволовыми элементами.

Мартин и Миллер⁽⁶⁾, исследовавшие действие АЛС на модели взаимодействия лимфоцитов с предшественниками антителообразующих клеток костного мозга, пришли к выводу, что АЛС блокирует взаимодействие антигенреактивных лимфоцитов с предшественниками антителообразующих клеток. Возможно, и в наших опытах АЛС действует на лимфоциты, обладающие способностью антигенреактивных клеток, так как изменение

дифференцировки стволовых клеток под влиянием лимфоцитов происходит в условиях антигенного стимула — при введении смеси сингенных стволовых и лимфоидных клеток в чужеродный организм.

Институт медицинской генетики
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
12 VII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Р. В. Петров, Усп. совр. биол., 69, 2, 261 (1970). ² И. Н. Головистиков, Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, ДАН, 194, 1208 (1970). ³ Ю. М. Зарецкая, И. Н. Головистиков, В кн.: Защита и восстановление при лучевых повреждениях, «Наука», 1966, стр. 292. ⁴ Н. А. Краскипа, О. В. Котельникова, Т. К. Лопатина, В кн.: Матер. Всесоюзн. конфер. по общей иммунологии и противовирусному иммунитету, М., 1970, ч. 1, стр. 74. ⁵ J. E. Till, E. A. McCulloch, Radiation Res., 14, 2, 243 (1961). ⁶ W. J. Martin, J. F. A. P. Miller, J. Exp. Med., 128, 821 (1968).