

ИММУНОЛОГИЯ

В. Г. ГАЛАКТИОНОВ, Т. В. АНФАЛОВА

**СПОСОБНОСТЬ ПЕРЕРАБОТАВШИХ АНТИГЕН МАКРОФАГОВ
ИНДУЦИРОВАТЬ ИММУНИНЫЙ ОТВЕТ В СИНГЕННОМ
И НЕСИНГЕННОМ ОРГАНИЗМЕ**

(Представлено академиком Б. Л. Астауровым 26 IV 1973)

Известно, что перенос иммунокомпетентных клеток селезенки родительских линий мышей в F_1 -реципиентов приводит к значительному снижению продукции антител по сравнению с сингенным сочетанием⁽¹⁾. Угнетающее влияние F_1 -реципиентов на иммунокомпетентные клетки родительских линий мышей показано также при изучении роли клеток костного мозга и тимуса в иммунном процессе⁽²⁾. Эффект подавления антителогенеза в гибридах первого поколения, получавших иммунокомпетентные клетки от родителей, является частным случаем более общего явления, названного «аллогенной ингибицией»⁽³⁾ или «гибридной резистентностью»⁽⁴⁾. Это явление не связано с иммунологической реакцией реципиента против донорских клеток, так как антигены донора полностью представлены у реципиента.

Нет специальных исследований относительно способности переработавших антиген макрофагов индуцировать иммунный ответ в несингенном организме. В то же время важно знать влияние несингенного окружения на каждый конкретный тип иммунокомпетентных клеток, принимающих участие в антителогенезе. В связи с этим было решено проверить характер иммунного ответа, вызываемого переработавшими антиген («иммунными») макрофагами мышей определенного генотипа в сингенном и несингенном организме.

Анализ способности макрофагов вызывать иммунный ответ проводился на инбредных линиях мышей, отличающихся по H-2-системе, и на гибиде первого поколения (CBA×DBA/2) F_1 . В качестве антигена были использованы эритроциты барана. Источником макрофагов служили клетки перitoneального экссудата. «Иммунные» макрофаги получали общепринятым методом⁽⁵⁾. Мышам внутрибрюшинно вводили 2,5 мл смеси, содержащей 4% пептона и 0,2% гликогена. Через 50–56 час. таким мышам также внутрибрюшинно инъектировали эритроциты барана в количестве $2 \cdot 10^8$ клеток и через 1,5–2 часа полость брюшины промывали 3 мл среды 199. Смытые клетки перitoneального экссудата содержали 78–85% моноцитов. Отмытые и освобожденные осмотическим шоком от незахваченных эритроцитов клетки перitoneального экссудата вводили внутривенно сингенным, аллогенным и гибридным реципиентам в оптимальной индуцирующей дозе $5 \cdot 10^6$ клеток. На 5 день после инъекции животных забивали, выделяли селезенку и методом Ерне⁽⁶⁾ определяли число антителообразующих клеток (а.о.к.) в общем количестве клеток селезенки.

На рис. 1 графически представлены результаты макрофагальной индукции иммунного ответа при различном сочетании по H-2-системе между донорами макрофагов и реципиентами, развивающими иммунный ответ. Видно, что при совместимости по H-2-системе между донором макрофагом и реципиентом нет какого-либо значимого нарушения образования а.о.к. в селезенке по сравнению с сингенной комбинацией. Особенно интересно

проследить эти отношения на примере противоположно отвечающих линий СВА и СЗН, имеющих общий H-2^k-локус. При сингенном сочетании между донором макрофагов и реципиентом число а.о.к. для мышей линии СВА будет равняться $264 \pm 17,6$, а для мышей линии СЗН $64 \pm 10,2$. Введение макрофагов от низкореагирующей СЗН-линии в СВА обусловливает ответ по типу реципиента. Число а.о.к. в данной схеме переноса равняется $238 \pm 29,1$. В то же время введение макрофагов от высокореагирующей линии СВА в низкореагирующую СЗН реципиента дает низкий иммунный ответ. Число а.о.к. в данной схеме переноса равняется $55 \pm 7,6$. Можно думать, что совместимость по H-2-системе между донором макрофагов и реципиентом обусловливает развитие иммунного ответа по типу реципиента.

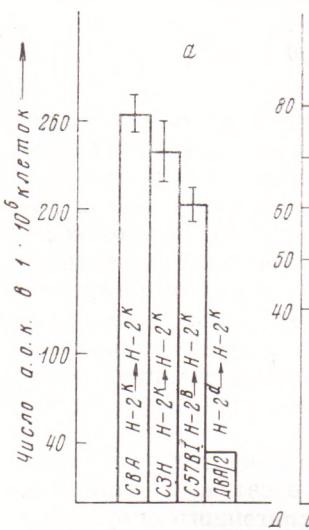


Рис. 1

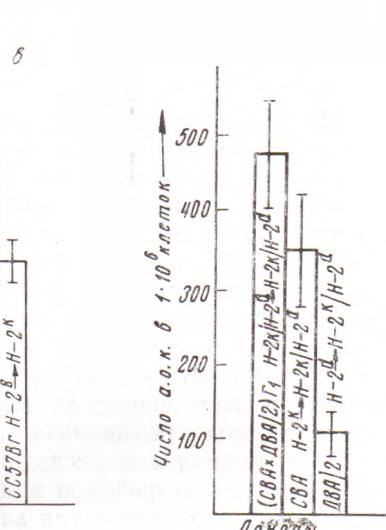
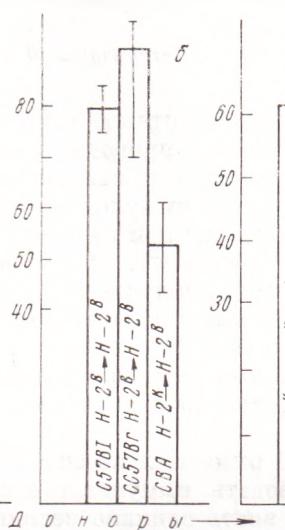


Рис. 2

Рис. 1. Число антителообразующих клеток в $1 \cdot 10^6$ клеток селезенки у мышей разных линий при индукции иммунного ответа с помощью макрофагов от сингенных и аллогенных доноров. *а* — реципиент СВА, *б* — реципиент C57BL, *в* — реципиент СЗН.

Отмечена ситуация переноса, совместимая или несовместимая по H-2-системе

Рис. 2. Число антителообразующих клеток у $F_1(CBA \times DBA/2)$ гибридов при индукции иммунного ответа с помощью макрофагов от родительских линий. Обозначения те же, что и на рис. 1

В ситуации, когда донор макрофагов и реципиент отличаются между собой по H-2-системе можно констатировать подавление иммунного ответа. Наиболее ярко это подавление проявляется на модели переноса: DBA/2 (донор макрофагов) — СВА (реципиент). В объяснении наблюдаемого явления первое предположение связано с наличием иммунных механизмов отторжения макрофагов со стороны генетически отличающегося реципиента. Действительно, в условиях несовместимости по H-2 антигенному комплексу иммунная реакция хозяина достаточно эффективна. Однако в специальном исследовании (⁷) было показано, что донорские макрофаги, введенные в организм, отличающийся по антигенам гистосовместимости, разрушаются не ранее, чем на 7 день после инъекции. В то же время период, необходимый для индукции иммунного ответа с помощью макрофага, равен максимум 2–2,5 суткам (⁸). Из сопоставления этих двух работ следует, что в наших опытах разрушение макрофагов в период индукции не имеет места, так как организм реципиента не успевает развить антимакрофагальной реакции и тем самым препятствовать индукции иммунного ответа.

Доказательством отсутствия реакции отторжения при макрофагальной индукции иммунного ответа в несингенном организме являются опыты с F_1 -реципиентами. В опытах, данные по которым представлены на рис. 2, показано, что способность к накоплению а.о.к. при переносе макрофагов родительских линий в F_1 -гибрида значительно снижена по сравнению с сингенным переносом макрофагов от гибрида F_1 в соответствующего F_1 -реципиента.

Одно из возможных объяснений наблюдаемых отношений базируется на том представлении, что индуцирующая способность «иммунных» макрофагов проявляется при непосредственном контакте с лимфоцитами — участниками иммунного процесса. Если представленные данные рассматривать в этом плане, то следует допустить, что эффективность индукции будет зависеть не только от связи иммуноген макрофага — иммуноглобулиновый рецептор лимфоцита, но и от генетически определяемой структурной идентичности мембран взаимодействующих клеток. В ситуации, когда между взаимодействующими элементами отсутствует полная идентичность клеточных поверхностей, эффект индукции, а следовательно, и накопление антителопродуцентов будут снижены. Однако возможно и другое объяснение. Снижение иммунного ответа при несингенности между макрофагами и другими иммунокомпетентными типами клеток будет связано с отсутствием адекватных генотипу реципиента неспецифических стимуляторов иммуногенеза, выделяемых макрофагом после взаимодействия с антигеном или клеткой-предшественницей. Подобная возможность следует из работы (9), где было показано, что при культивировании макрофагов *in vitro* выделяется неспецифический фактор — стимулятор иммуногенеза. Пока неизвестно, какой из механизмов подавления иммуногенеза имеет место в процессе макрофагальной индукции антителообразования при несингенности взаимодействующих клеток.

Институт медицинской генетики
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
17 IV 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ F. Celada, W. I. Welshous, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., **48**, 326 (1962).
² С. С. Гамбаров, И. Н. Головистиков, В сборн. Вопросы радиационной иммунологии и микробиологии. Тез. VIII конфер. Инст. эпидемиол. и микробиол. им. Н. Ф. Гамалея, 1972.
³ K. E. Hellstrom, I. Hellstrom, G. Haughton, Nature, **204**, 661 (1964).
⁴ G. Cudcowicz, I. H. Stimpfling, Science, **144**, 1339 (1964).
⁵ B. Argiris, J. Immunol., **99**, 744 (1967).
⁶ N. Jerne, A. Nordin, Science, **140**, 405 (1963).
⁷ W. I. De Angelis, G. Haughton, Transpl. Proc., **3**, 202 (1971).
⁸ H. Cosenza, L. D. Lesermann, J. Immunol., **108**, 418 (1972).
⁹ M. Hoffmann, R. W. Dutton, Science, **172**, № 987, 1047 (1971).