

В. Г. ГАЛАКТИСНОВ, Т. В. АНФАЛОВА

**СПОСОБНОСТЬ ПЕРЕРАБОТАВШИХ АНТИГЕН МАКРОФАГОВ  
ИНДУЦИРОВАТЬ ИММУННЫЙ 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 <sup>(1)</sup>. Угнетающее влияние  $F_1$ -реципиентов на иммунокомпетентные клетки родительских линий мышей показано также при изучении роли клеток костного мозга и тимуса в иммунном процессе <sup>(2)</sup>. Эффект подавления антителогенеза в гибридах первого поколения, получавших иммунокомпетентные клетки от родителей, является частным случаем более общего явления, названного «аллогенной ингибцией» <sup>(3)</sup> или «гибридной резистентностью» <sup>(4)</sup>. 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 гибриде первого поколения (CBA×DBA/2)  $F_1$ . В качестве антигена были использованы эритроциты барана. Источником макрофагов служили клетки перитонеального эксудата. «Имунные» макрофаги получали общепринятым методом <sup>(5)</sup>. Мышам внутрибрюшинно вводили 2,5 мл смеси, содержащей 4% пептона и 0,2% гликогена. Через 50–56 час. таким мышам также внутрибрюшинно инъецировали эритроциты барана в количестве  $2 \cdot 10^8$  клеток и через 1,5–2 часа полость брюшины промывали 3 мл среды 199. Смыв клеток перитонеального эксудата содержал 78–85% моноцитов. Отмытые и освобожденные осмотическим шоком от незахваченных эритроцитов клетки перитонеального эксудата 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 Эрне <sup>(6)</sup> 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 Н-2<sup>h</sup>-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 обуславливает 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 низкореагирующего СЗН реципиента дает низкий иммунный ответ. Число а.о.к. в данной схеме переноса равняется  $55 \pm 7,6$ . Можно думать, что совместимость по Н-2-системе между донором макрофагов и реципиентом обуславливает развитие иммунного ответа по типу реципиента.

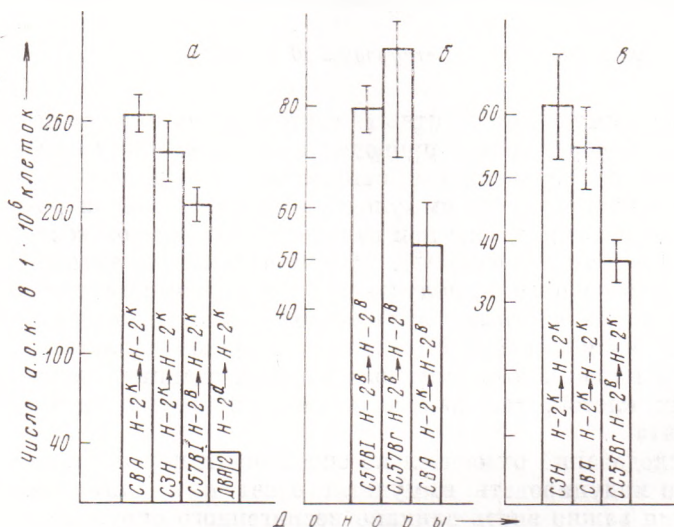


Рис. 1

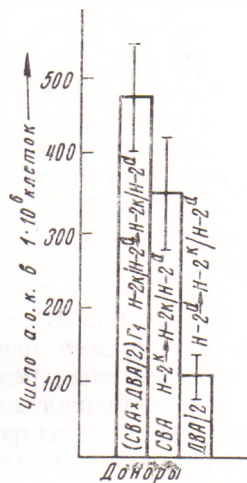


Рис. 2

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 С57ВL, в — реципиент СЗН.

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

Рис. 2. Число антителообразующих клеток у F<sub>1</sub> (СВА × 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 Н-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 Н-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 (<sup>9</sup>), 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

- <sup>1</sup> F. Celada, W. I. Welshous, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 48, 326 (1962).  
<sup>2</sup> 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. <sup>3</sup> K. E. Hellstrom, I. Hellstrom, G. Haughton, Nature, 204, 661 (1964). <sup>4</sup> G. Cudkowicz, I. H. Stimpfling, Science, 144, 1339 (1964).  
<sup>5</sup> B. Argiris, J. Immunol., 99, 744 (1967). <sup>6</sup> N. Jerne, A. Nordin, Science, 140, 405 (1963). <sup>7</sup> W. I. De Angelis, G. Haughton, Transpl. Proc., 3, 202 (1971).  
<sup>8</sup> H. Cosenza, L. D. Lesermann, J. Immunol., 108, 418 (1972). <sup>9</sup> M. Hoffmann, R. W. Dutton, Science, 172, № 987, 1047 (1971).