

УДК 612.118.24

ИММУНОЛОГИЯ

Я. И. ПУХОВА, И. И. ГИТЕЛЬЗОН, член-корреспондент АН СССР И. А. ТЕРСКОВ

АУТОИММУННЫЙ ГЕМОЛИЗ ПРИ РЕГЕНЕРАТОРНОМ ЭРИТРОПОЭЗЕ

Гипотеза о повышенном разрушении эритроцитов при регенераторном эритропоэзе (^{1, 2}) в последние годы получает все большее экспериментальное подтверждение (³⁻⁶). Вместе с тем, механизм гемолиза при регенераторном эритропоэзе остается неизученным. Попытки доказать его иммунную природу с помощью реакции Кумбса и Бойдена не дали положительных результатов (⁶⁻⁹). Однако недостаточная доказанность иммунной природы снижения стойкости эритроцитов при изучении гуморальных факторов аутоиммунитета не отрицает роли иммунного механизма гемолиза. Для доказательства аутоиммунной природы явления повышенного разрушения эритроцитов в регенераторный период, мы попытались исследовать клеточные факторы аутоиммунитета. В настоящей работе представлены данные по исследованию кинетики популяции бляшкообразующих клеток (бо.к.) при регенераторном эритропоэзе. Принцип метода, предложенный Йерне, основан на совместной инкубации клеток белого и красного ряда в агаровой среде, позволяющей обнаружить антителопродуцирующую клетку по эффекту локального гемолиза эритроцитов под действием продуктов жизнедеятельности лимфоидных клеток (¹⁰). Исследование природы этих клеток показало, что они представляют собой лимфоциты различных размеров, бластные формы, плазматические клетки, а продукты их жизнедеятельности — иммуноглобулины 19S и, возможно, 7S (^{11, 12}). С помощью радиоактивной метки было обнаружено, что увеличение количества бо.к. в крови идет за счет процессов пролиферации и трансформации лимфоидных клеток самой периферической крови и за счет поступления бо.к. из иммунокомпетентных органов: селезенки, лимфатических узлов, а также почки (^{13, 14}).

В настоящем исследовании был использован модифицированный Клемпарской (¹⁵) метод Йерне, в котором кинетика бо.к. определялась в препарате «раздавленная капля». Исходя из положения Бернета (¹⁶) о гетерогенности популяций клеток лимфоидной ткани, представляющей собой совокупность клонов клеток, которые обладают монопотентностью в отношении синтеза антител одной специфичности, можно с достоверностью судить о строгой специфичности бляшкообразующих клеток к аутологичным эритроцитам. Существенно, что определение бо.к. методом Йерне в модификации Клемпарской позволяет исключить затрудняющие интерпретацию экспериментальных данных эффекты генетической нетождественности компонентов реакции, поскольку в данном случае исследуется реакция взаимодействия аутологичных клеток белого и красного ряда в аутологичной плазме.

На рис. 1 представлена картина эффекта локального гемолиза в период усиленной регенерации, где на густом поле эритроцитов видны бляшки, представляющие собой зоны гемолиза эритроцитов, в середине бляшки имеется клетка — продуцент антител или разрушенная в результате активной продукции иммуноглобулинов клетка с остатками ядерной субстанции. Таким образом, зона гемолиза (бляшка) наполнена продуктами распада эритроцитов и продуктами распада или жизнедеятельности (если клетка еще не разрушилась) клеток лимфоидного ряда.

Эксперимент проведен на 18 кроликах весом от 2,5 до 3,4 кг. Для определения бо.к. у кроликов бралась кровь (с цитратом натрия) и добавлялась среда 199 в отношении 1:2. Все дальнейшие манипуляции по приготовлению препаратов и подсчету бо.к. делались согласно методике (15). Фоновые величины бо.к. у каждого кролика определялись 3 раза с промежутками в несколько дней. Анализ фоновых величин показал, что в

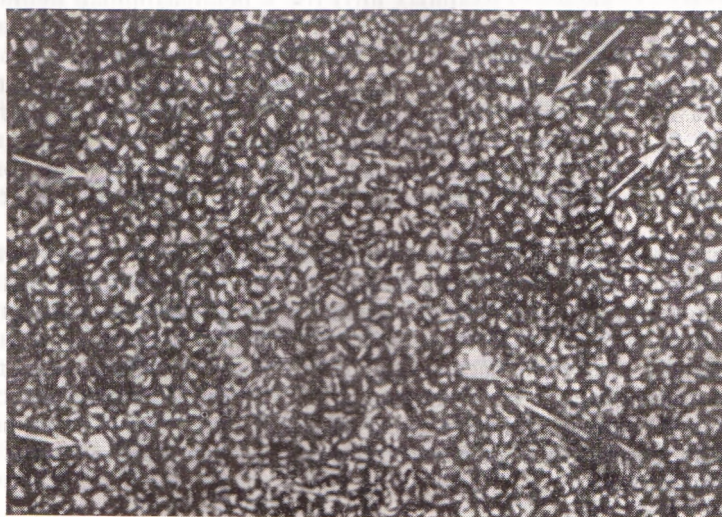


Рис. 1. Эффект локального гемолиза при регенераторном эритропоэзе. 100× (5 сутки после кровопотери)

норме у кроликов количество бо.к. варьирует от 0 до 3% от общего числа лейкоцитов, составляя в среднем 0,8%. Эти данные совпадают с литературными (15). После определения фоновых величин бо.к. кроликам делали кровопускание строго 2% от веса тела с помощью водоструйного насоса. В течение 15—20 мин. кролик терял около 40% общего объема крови. Через 3 часа, и далее через 1, 2, 3, 5, 7 и 14 суток после кровопотери у кроликов производилось взятие крови для подсчета процента бо.к. Уже через 3 часа после острой кровопотери у кроликов отмечалось статистически достоверное увеличение бляшкообразующих клеток ($P < 0,001$). Это увеличение продолжало нарастать к 24, 48 часам, достигая максимума на 3 сутки после кровопотери при статистически достоверных результатах ($P < 0,001$ во все указанные сроки), причем в эти сроки нарастание бо.к. давали все подопытные животные без исключения. Различия были только в интенсивности реакции. На 5, 7 и 14 сутки количество бо.к. уменьшалось, оставаясь выше фоновых величин при достоверных результатах ($P < 0,001, < 0,02, < 0,001$ соответственно).

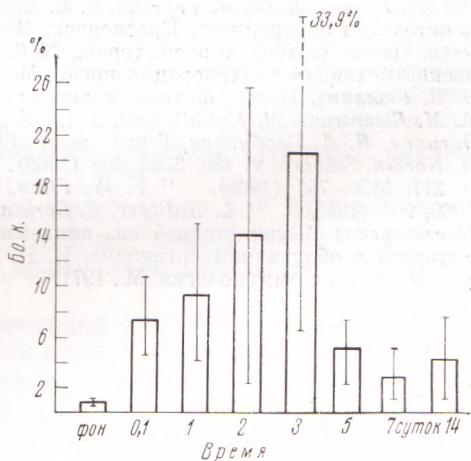


Рис. 2. Динамика популяции бо.к. после острой кровопотери

Таким образом, при регенераторном эритропоэзе наблюдается активная аутоиммунная реакция в отношении эритроцитарных клеток. Тесный контакт и взаимодействие клетки — продуцента иммуноглобулинов с

эритроцитами позволяет предположить, что при регенераторном эритропоэзе продукты распада эритроцитов связываются специфическими антигенами (гемолизинами) и в периферической крови циркулируют в виде комплекса антиген — антитело, возможно, фиксированного на белках-носителях типа гаптоглобина. По-видимому, этим и можно объяснить слабоположительные или отрицательные результаты, полученные при определении свободных антиэритроцитарных антител в репаративный период. Хотя условия *in vitro* и далеки от условий *in vivo*, можно думать, что и *in vivo* процесс усиленной репарации клеток эритроидного ряда сопровождается их усиленным распадом, который очень демонстративно наблюдается под микроскопом и о котором в литературе имеются косвенные свидетельства. Присутствие бо.к. в норме у людей и животных (¹⁵), увеличение их в период активации гемопоэза, по-видимому, имеет определенное биологическое значение, непосредственно связанное с цепью реакций, запускающих эритропоэз.

Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о том, что период усиленного образования клеток эритроидного ряда сопровождается усилением гемолиза, который имеет иммунную природу и осуществляется популяцией антителопродуцирующих клеток. По всей вероятности, активную иммуноагрессивную реакцию со стороны иммунокомпетентной системы следует рассматривать как реакцию, являющуюся одним из физиологических механизмов, запускающих эритропоэз. Этот результат указывает на возможную регуляторную роль аутоиммунитета в репаративных процессах.

Институт физики им. Л. В. Киренского
Сибирского отделения Академии наук СССР
Красноярск

Поступило
1 III 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. А. Богомолец, Мед. журн. АН УССР, № 5, 1 (1935). ² Я. Г. Ужанский, Значение эритродиереза в механизме новообразования эритроцитов, докторская диссертация, 1941. ³ И. А. Терсков, Спектрофотометрическое изучение крупнодисперсных окрашенных частиц биологического происхождения, докторская диссертация, 1957. ⁴ И. И. Гительзон, И. А. Терсков, С. Е. Мочкина, В кн. Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов, Красноярск, 1960, стр. 85. ⁵ Н. А. Федоров, Н. А. Горбунова, Патол. физиол. и эксп. терап., № 6, 65 (1963). ⁶ Я. Г. Ужанский, Физиологические механизмы регенерации крови, М., 1968. ⁷ Г. И. Виноградов, М. И. Гругман, Э. В. Гюллинг, Патол. физиол. и эксп. терап., № 6, 27 (1962). ⁸ D. A. Sutherland, A. M. Eisentrant, M. McCall, Brit. J. Haem., v. 9, 1, 68 (1963). ⁹ Н. А. Федоров, Е. А. Зотиков, Н. А. Горбунова, Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 8, 24 (1966). ¹⁰ N. Jerne, A. Nordin, Science, v. 140, 3565, 405 (1963). ¹¹ A. Szenberg, A. J. Cunningham, Nature, v. 217, 5130, 747 (1968). ¹² F. W. Fitch, D. A. Rowley, S. Coulthard, Nature, v. 207, 5000, 994 (1965). ¹³ L. Hulliger, E. Sorokin, Nature, v. 198, 4877, 299 (1963). ¹⁴ Н. Н. Клемпарская, Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол., т. 8, 35 (1971). ¹⁵ Аутоантитела в облученном организме, Н. Н. Клемпарская (ред.), М., 1972. ¹⁶ Ф. Бернет, Клеточная иммунология, М., 1971.