

В. Ф. СЕМЕНКОВ

**РАННЯЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ У АДРЕНАЛЭКТОМИРОВАННЫХ МЫШЕЙ
В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПРОТИВ ХОЗЯИНА**

(Представлено академиком Е. М. Крепсом 18 XII 1971)

Важным вопросом современной биологии и медицины является выяснение механизмов регуляции в организме реакций тканевой несовместимости: трансплантационного иммунитета, аутоиммунных поражений, реакции трансплантата против хозяина и др. В этой связи представляет интерес изучение влияния адреналэктомии на течение реакции трансплантата против хозяина, которая вызывается чужеродными иммунокомпетентными клетками, введенными в организм новорожденных, взрослых облученных животных или в генетическую систему родительского штамма — гибрида первого поколения ⁽¹⁾. Реакция трансплантата против хозяина, выраженная в достаточной степени, приводит к развитию у реципиента аллогенной или гомологичной болезни. Имеются работы, указывающие на более тяжелое течение аллогенной болезни у адреналэктомированных необлученных мышей ^(2, 3). Сообщается также об облегчении течения аллогенной болезни у адреналэктомированных облученных мышей ⁽⁴⁾.

В данной работе предпринята попытка изучить, как протекает реакция трансплантата против хозяина, индуцируемая у адреналэктомированных облученных гибридов инъекцией родительских клеток селезенки.

В опыт взяты гибриды F₁ (СВА × С57Бл(6)) обоего пола, весом 18—21 г, 3—4-месячного возраста. В большинстве опытов в качестве доноров клеток селезенки использовали мышей СВА, вес 17—22 г, возраст 3—5 мес. Методика облучения и приготовления клеток селезенки не отличалась от использованной в предыдущей работе ⁽¹⁾. Адреналэктомированным и ложнооперированным гибридам на протяжении опыта давали пить физиологический раствор. Адреналэктомированных гибридов облучали в дозе 350 р и в пределах 2—3 час. после облучения вводили внутрибрюшинно клетки селезенки СВА в дозах 65 и 100 млн. В одном опыте реакцию трансплантата против хозяина вызывали введением гибридам гетерологичных клеток селезенки крысы. За состоянием животных наблюдали первые 10 час. после инъекции клеток, раннюю летальность регистрировали к концу первых суток. У некоторых подопытных и контрольных животных производили гистологическое исследование тимуса, селезенки, печени, легких с окраской парафиновых срезов гематоксилин-эозином.

В опыте № 1 (табл. 1 группы 1—6) облучение и внутрибрюшинную инъекцию клеток селезенки СВА (65 млн) делали гибридам на 6 день после адреналэктомии. Признаки заболевания отмечались в подопытной группе у 10 из 22 мышей ($p < 0,05$), причем 6 из заболевших мышей погибли к концу первых суток. У некоторых реципиентов в первые 10 час. после инъекции клеток появлялась вялость, одышка, взъерошивание шерсти, понижение температуры тела, атаксия (нарушение координации), судорожные сокращения задних конечностей. При вскрытии погибших животных регистрировали полнокровие селезенки и печени, легкие были бледно-розового цвета, экссудат, тимус и селезенка имели нормальную величину. Если адреналэктомированным и облученным гибридам вводили

внутрибрюшинно изологичные и убитые клетки селезенки СВА, то симптомы болезни и летальности не отмечали (группа 2). Изологичные клетки селезенки вводили 15 мышам-гибридам, убитые вводили 9 мышам. Клетки селезенки СВА убивались нагреванием на водяной бане при 56° в течение 1 часа. У облученных и адреналектомированных мышей (группа 3) симптомы заболевания отсутствовали в первые сутки и в течение всего наблюдения (2 мес.), лишь одна мышь пала на 2 сутки. У ложнооперированных мышей (группа 4) не регистрировали заболевания и летальности в течение 2 мес.

10 адреналектомированных гибридам в течение 5 дней до облучения и инъекции клеток селезенки СВА вводили внутримышечно гидрокортизон

Таблица 1

Влияние адреналектомии у гибридов F_1 ($CBA \times C57Bl(6)$) на течение реакции трансплантата против хозяина, вызываемой гомологичными и гетерологичными клетками селезенки

№ опыта	Группа	Число мышей	Доза облучения, р	Доза клеток селезенки $\times 10^6$				Число мышей			$M \pm m$, %	
				для мышей СВА		для крысы		с аце-наль-кто-мий	с ложной опера-цией	с заболе-ванием в 1 сутки		
				живых	убитых и изологич-ных	живых	убитых					
1	1	22	350	65	—	—	—	22	—	10	45 ± 11	
	2	24	350	—	65	—	—	24	—	0	0 ± 15	
	3	20	350	—	—	—	—	20	—	0	0 ± 17	
	4	20	350	65	—	—	—	—	20	0	0 ± 17	
	5	5	—	100	—	—	—	5	—	5	0 ± 17	
2	6	5	—	50	—	—	—	5	—	1	0 ± 17	
	7	10	350	100	—	—	—	10	—	3	30 ± 15	
	8	9	350	—	100	—	—	9	—	0	0 ± 30	
3	9	10	350	100	—	—	—	—	10	0	0 ± 28	
	10	11	350	—	—	65	—	11	—	2	18 ± 12	
	11	10	350	—	—	—	65	10	—	0	0 ± 28	
	12	10	350	—	—	—	65	—	10	0	0 ± 28	
	13	9	—	—	—	—	65	9	—	0	0 ± 30	

по 2,5 мг; ни у одной мыши этой группы не зарегистрировано заболевания в течение 24 час. после инъекции клеток селезенки СВА (65 млн).

5 необлученным гибридам на 6 день после адреналектомии ввели внутрибрюшинно клетки селезенки СВА в дозе 100 млн, а 5 другим необлученным гибридам в тот же срок после адреналектомии инфицировали внутрибрюшинно клетки селезенки СВА в дозе 50 млн. Через 2 часа у всех 5 мышей, которым вводили 100 млн клеток селезенки, развивались вялость, одышка, взъерошивание шерсти, но через 1,5 часа состояние мышей улучшилось. От введения 50 млн клеток селезенки СВА подобные признаки болезни появились у одного реципиента.

В опыте № 2 на 5 день после адреналектомии реципиентов облучали и вводили им внутрибрюшинно 100 млн клеток селезенки СВА (группа 7). Заболевание развилось у 3 и 10 мышей через 8 час. после инъекции клеток селезенки. К концу суток погиб один гибрид, у другого гибрида симптомы заболевания прогрессировали и он погиб на 9 день с выраженным истощением, причем макроскопически отмечалась небольшая атрофия селезенки и отсутствие атрофии тимуса. Гистологически у этой мыши наблюдали размножение значительного количества ретикулярных клеток в фолликулах селезенки, уменьшение количества лимфоцитов, наличие миэлоидных и плазматических клеток в пульпе селезенки, деструкции в структуре тимуса не отмечено. У мыши, погибшей в первые сутки, атрофии тимуса не было, в печени и легких регистрировались лимфогистиоцитарные инфильтраты. У ложнооперированной мыши, которая была убита для гисто-

логического исследования на следующий день после инъекции 100 млн клеток селезенки СВА, отмечали выраженную атрофию коры тимуса, в селезенке — уменьшение количества лимфоцитов и небольшую атрофию фолликулов, в печени — зернистую дистрофию, в легких анемию.

У 9 мышей (группа 8), которым вводили изологичные (5 мышей) и убитые (4 мыши) клетки селезенки СВА не было заболевания. У ложнооперированных животных отсутствовали признаки болезни, лишь у одной мыши появились симптомы аллогенной болезни на 40 день с гибелью на 53 день.

В опыте № 3 для индукции реакции трансплантата против хозяина использовали гетерологичные клетки селезенки от крысы линии Wistar. На 6 день после адреналэктомии облученным мышам инъецировали внутрибрюшинно клетки селезенки крысы в дозе 65 млн (группа 10). Через 2 часа после инъекции клеток селезенки у 2 подопытных гибридов отмечали кратковременное (в течение часа) ухудшение состояния (вялость, одышка, взъерошивание шерсти), но гибели подопытных мышей в первые сутки не было. 2 мыши подопытной группы пали на 3 день, две другие на 4 и 6 дни. Убитые клетки селезенки крысы не привели к заболеванию и гибели у адреналэктомированных и облученных гибридов (группа 11). У ложнооперированных облученных и необлученных адреналэктомированных животных заболевание отсутствовало при инъекции той же дозы гетерологичных клеток (группы 12, 13).

Таким образом, результаты проведенных опытов свидетельствуют о том, что ранняя летальность у адреналэктомированных и облученных гибридов (СВА \times C57Bl(6)) наблюдалась при внутрибрюшинной инъекции 65 млн, 100 млн клеток селезенки СВА на 6, 5 дни после адреналэктомии соответственно. Симптомы заболевания регистрировались и у необлученных гибридов при инъекции клеток селезенки в дозах 50 и 100 на 6 день после адреналэктомии. Ранняя летальность, видимо, обусловлена присутствием в организме реципиента иммунокомпетентных клеток СВА, способных реагировать против хозяина, поскольку ранней летальности не наблюдалось при введении адреналэктомированным облученным реципиентам живых изологичных и убитых клеток селезенки СВА. Проявление в ранние сроки заболевания можно предположительно объяснить усилением реакции трансплантата против хозяина в результате падения концентрации глюкокортикоидов в организме реципиента в связи с удалением надпочечников. Лечение адреналэктомированных мышей в течение 5 дней гидрокортизоном перед облучением и инъекцией клеток селезенки СВА предотвратило раннее заболевание у реципиентов. Усиление реакции трансплантата против хозяина, возможно, сопровождается более частым взаимодействием иммунокомпетентных клеток с клетками-мишениями в организме реципиента, что, видимо, приводит к выделению большого количества гистамина. Увеличение количества гистамина в организме реципиента, вероятно, и вызывает указанные симптомы раннего заболевания у адреналэктомированных мышей, так как известно, что адреналэктомированные мыши очень чувствительны к гистамину⁽⁵⁾. Адреналэктомия у животных сопровождается пролиферацией лимфоидной ткани^(2, 6) и увеличением иммунологической реактивности. В системе родительский штамм — гибрид первого поколения трансплантационный иммунитет к введенным родительским клеткам не может проявиться по генетическим причинам. В опыте, в котором использовали гетерологичные клетки селезенки, ранняя летальность (первые сутки) отсутствовала, что можно объяснить наличием трансплантационного иммунитета у реципиента к гетерологичным клеткам. Необходимо подчеркнуть, что раннее заболевание у адреналэктомированных мышей, вероятно, нельзя объяснить только лишь реакцией трансплантата против хозяина, поскольку сроки заболевания и гибели животных слишком коротки для иммунологических реакций замедленного типа. Для детального

выяснения механизма ранней летальности адреналэктомированных мышей в условиях реакции трансплантата против хозяина необходима постановка дополнительных экспериментов.

Смоленский государственный
медицинский институт

Поступило
15 XI 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. Ф. Семенков, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 12, 78 (1967). ² L. R. Heim, R. A. Good, C. Martinez, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **122**, 107 (1966). ³ L. R. Heim, C. Martinez, R. Good, Nature, **214**, № 5083, 26 (1967). ⁴ Н. С. Карапан, В. Н. Ростон, Transplant. Bull., 6, 107 (1959). ⁵ Л. П. Копытовская, В кн.: Современные проблемы иммунологии, Л., 1959, стр. 98. ⁶ Г. Селье, Очерки об адаптационном синдроме, М., 1960, стр. 73.