

В. Ф. СЕМЕНКОВ, О. В. МОЛОТКОВ

УРОВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОНА У ИНБРЕДНЫХ МЫШЕЙ И ПРОЯВЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА СЛАБЫЕ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ АНТИГЕНЫ

(Представлено академиком Е. М. Крепом 11 XI 1973)

Несомненное теоретическое и практическое значение имеет выяснение возможных механизмов регуляции реакции организма на слабые трансплантационные антигены, в частности на секс-антиген. Установлено, что у инбредных линий мышей кожа самца, как правило, отторгается при пересадке ее самкам той же линии вследствие иммунологической реакции самок на секс-антиген (¹⁻³), в то время как у самок некоторых линий, например СВА, кожа самцов приживляется. Принимая во внимание, что гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды) в достаточной степени подавляют реакцию реципиента как на слабые, так и на сильные трансплантационные антигены, мы предположили, что мыши линии СВА имеют более высокий уровень кортикостерона, который угнетает иммунологическую реакцию на секс-антиген в кожном трансплантате. Для проверки этого предположения изучали реакцию самок линий СВА, С57В1/6 и гибридов F_1 (СВА×С57В1/6) на секс-антиген, представленный в коже самцов, и одновременно определяли уровень кортикостерона в плазме крови у мышей этих линий.

В части опытов исследовали вторичный ответ самок на секс-антиген. В одном опыте самок СВА подвергали двусторонней адреналэктомии, причем адреналэктомированные животные находились на солевой диете, и в первые два дня после адреналэктомии им трансплантировали кожу самцов СВА. Трансплантацию кожи и учет приживления кожных трансплантатов производили по описанному ранее методу (⁴). Количество кортикостерона в плазме крови мышей определяли по методу Усватовой и Панкова (⁵). Инбредные мыши были получены из питомника линейных животных АМН СССР (ст. Столбовая), вес мышей 18–20 г, возраст 3–4 мес.

Рассмотрим, как происходило отторжение кожи самцов линий СВА, С57В1/6, F_1 (СВА×С57В1/6) у самок F_1 (СВА×С57В1/6) (табл. 1, группы 1–3). Среднее время выживания кожи самцов СВА не отличалось от времени выживания кожи самцов С57В1/6 у самок F_1 . Максимальное время выживания кожи самцов СВА составило у 2 гибридов 60 дней, у остальных реципиентов время отторжения трансплантатов колебалось от 20 до 30 дней. Кожа С57В1/6 отторглась у 3 мышей за 35 дней, у остальных реципиентов время выживания трансплантатов равнялось 27–30 дням. Кожа самцов F_1 отторглась у самок той же линии более быстро, чем кожа самцов СВА и самцов С57В1/6, однако статистически достоверная разница зарегистрирована лишь между временем выживания кожи самцов С57В1/6 и F_1 ($P < 0,01$, табл. 1, группы 2 и 3). У одного реципиента кожа самцов F_1 отторглась за 31 день, у остальных мышей время выживания трансплантата колебалось от 20 до 26 дней.

Сравнение времени выживания I и II трансплантатов кожи самцов С57В1/6 у гибридов самок F_1 и С57В1/6 (табл. 1, группы 2 и 4) показало, что трансплантат I самца С57В1/6 отторгался значительно медленнее у самок F_1 , чем у самок С57В1/6 ($P < 0,01$). Максимальное время выживания кожных трансплантатов I самцов С57В1/6 составляло у самок С57В1/6

25 дней у 3 из 10 реципиентов. У самок F_1 срок 25 дней являлся минимальным временем выживания кожных трансплантатов самцов C57Bl/6, а максимальное время выживания этих трансплантатов составило 35 дней у 4 из 10 гибридов. Среднее время выживания II трансплантата самцов C57Bl/6 у самок C57Bl/6 также было укорочено по сравнению с отторжением II трансплантата у самок F_1 , хотя разница статистически недостоверна.

Таблица 1

Иммунологическая реакция самок линий CBA, C57Bl/6 и F_1 (CBA \times C57Bl/6) на секс-антиген кожного трансплантата

№ группы	Число реципиентов	Линия		$M \pm m$	
		доноров	реципиентов	I трансплантат	II трансплантат
1	16	CBA♂	F_1 (CBA \times C57Bl/6) ♀	$30,4 \pm 3,8$	—
2	10	C57Bl/6♂	F_1 (CBA \times C57Bl/6) ♀	$30,7 \pm 1,34$	$14,4 \pm 1,56$
3	9	F_1 (CBA \times C57Bl/6) ♂	F_1 (CBA \times C57Bl/6) ♀	$25,0 \pm 0,9$	—
4	10	C57Bl/6♂	C57Bl/6♀	$21,9 \pm 0,9$	$12,5 \pm 0,22$
5	6	CBA♂	CBA♀	Приживление	Приживление

Примечание. M — среднее время выживания трансплантата в днях; II трансплантат пересаживался через 28 дней после I.

У линии самок C57Bl/6 трансплантаты II кожи самцов C57Bl/6 отторглись за 12 или 13 дней. У одной самки F_1 трансплантат II кожи самца C57Bl/6 отторгся за 25 дней, у другой самки F_1 — за 15 дней, у остальных гибридов самок F_1 — за 12 или 13 дней. У самок мышей линии CBA I и II трансплантаты кожи самцов CBA не отторгались (группа 5).

Определение количества кортикостерона в плазме крови инбредных мышей показало, что наибольший уровень гормонов содержался у самок мышей линии CBA, у самок мышей линии C57Bl/6 выявлен самый низкий уровень кортикостерона (табл. 2, $P < 0,01$). У самок линии F_1 (CBA \times C57Bl/6) уровень кортикостерона в крови был выше, чем у самок C57Bl/6, но ниже, чем у самок линии CBA ($P < 0,01$). Двусторонняя адреналэктомия приводила к снижению уровня кортикостерона в крови в 1,5–2 раза по сравнению с ложнооперированными и интактными животными (25 мышей), лишь у единичных адреналэктомизированных мышей уровень кортикостерона существенно не отличался от контроля.

11 самкам мышей CBA в первые 2 дня после адреналэктомии производили пересадку кожи самцов той же линии. Кожные трансплантаты самцов CBA пересаживались также 5 интактным самкам CBA. У 7 адреналэктомизированных самок CBA признаки отторжения кожных трансплантатов самцов CBA появились на 12 или 13 день, причем у 3 реципиентов трансплантаты отторглись на 17, 22, 55 день, один реципиент пал на 15 день после операции с явными признаками отторжения трансплантата (облысение, истончение, уменьшение размера). У 3 реципиентов признаки отторжения кожных трансплантатов самцов CBA начали исчезать на 20, 23, 40 день после пересадки и в дальнейшем кожные трансплантаты не отторглись. У 4 адреналэктомизированных мышей, как и у интактных реципиентов, наблюдали полное приживление кожных трансплантатов без появления признаков отторжения. У 3 адреналэктомизированных самок CBA на 20 день после операции уровень кортикостерона в крови составлял 40 $\mu\text{г-}\%$ (в 2 раза меньше, чем у интактных мышей), у 2 из этих мышей зарегистрировано полное отторжение кожных трансплантатов самцов CBA. У одной адреналэктомизированной самки CBA к 20 дню наблюдения содержание кортикостерона было таким же, как у некоторых интактных самок CBA (74 $\mu\text{г-}\%$); у этой мыши наблюдали начальные признаки отторжения трансплантата самца CBA с последующим приживлением.

Результаты наших опытов свидетельствуют о том, что реакция на секс-антиген зависит от уровня кортикостерона в организме инбредных мышей. Действительно, эта реакция отсутствует у самок СВА с высоким уровнем кортикостерона в организме, в то время как у самок линии С57В1/6, имеющей более низкое содержание кортикостерона в крови, реакция на секс-антиген резко выражена. Гибриды самок F_1 от скрещивания линий СВА и

Т а б л и ц а 2
Уровень кортикостерона в периферической крови
у самок инбредных мышей

Линия мышей	№ животного	Уровень кортикостерона, мг-%
С57В1/6	1	35,5
	2	48,8
	3	40,0
	4	35,5
	5	48,8
	6	28,0
	7	28,0
	8	32,0
F_1 (СВА×С57В1/6)	9	53,3
	10	71,1
	11	71,1
	12	55,0
	13	48,0
	14	58,0
	15	50,0
	16	48,0
СВА	17	48,0
	18	66,0
	19	104,0
	20	76,0
	21	74,0
	22	98,0
	23	72,0
	24	70,0

$$M \pm m = 35,8 \pm 2,8$$

$$M \pm m = 54,8 \pm 3,0$$

$$M \pm m = 80 \pm 2,5$$

С57В1/6 имеют промежуточный уровень гормонов коры надпочечников в крови по сравнению с родительскими линиями и реагируют на секс-антиген. Кожа самцов С57В1/6 отторгалась более медленно у гибридов самок F_1 , чем у С57В1/6, что может быть связано с более высоким уровнем кортикостерона у самок F_1 по сравнению с С57В1/6. Гибриды самок F_1 отторгали кожу самцов F_1 более быстро, чем кожные трансплантаты самцов С57В1/6, что можно, видимо, объяснить большей выраженностью этого антигена у самца F_1 , чем у С57В1/6. Имеются данные ⁽²⁾, указывающие, что у мышей линии СВА секс-антиген более выражен, чем у линии С57В1. В наших опытах мы не отметили разницы в выраженности секс-антигена у мышей линий СВА и С57В1/6. Как мы отмечали, адrenaлэктомия у самок СВА приводила к снижению уровня кортикостерона в крови и появлению признаков отторжения кожи самцов СВА у большей части самок СВА (63%). У 4 из 11 самок СВА наблюдали приживление трансплантатов кожи самцов СВА, что, очевидно, может быть обусловлено как быстрой компенсацией у данных мышей уровня кортикостерона в организме за счет сохранившейся добавочной кортикальной ткани, так и, вероятно, другими факторами, регулирующими иммунологические реакции. Смоленский государственный медицинский институт Поступило 1 X 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ E. G. Eichwald, C. R. Silmsen, Transpl. Bull., 2, 148 (1955). ² D. L. Gasser, W. K. Silvers, Adv. in Immunology, 15, 215 (1972). ³ O. B. Zaalberg, В кн. Биологические проблемы трансплантации, М., 1964, стр. 309. ⁴ В. Ф. Семенов, Эксп. хирург. и анестезиол., № 1, 43 (1969). ⁵ И. М. Усватова, Ю. А. Панков, В кн.: Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях, М., 1962, стр. 38.