

В. Ф. СЕМЕНКОВ, О. В. МОЛОТКОВ

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

(Представлено академиком Е. М. Крепсом 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 инbredных линий мышей кожа самца, как правило, отторгается при пересадке ее самкам той же линии вследствие иммунологической реакции самок на секс-антиген (<sup>1-3</sup>), 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, C57Bl/6 и гибридов F<sub>1</sub>(СВА×C57Bl/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 (<sup>4</sup>). Количество кортикостерона в плазме крови мышей определяли по методу Усватовой и Панкова (<sup>5</sup>). Инbredные 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, C57Bl/6, F<sub>1</sub> (СВА×C57Bl/6) у самок F<sub>1</sub> (СВА×C57Bl/6) (табл. 1, группы 1–3). Среднее время выживания кожи самцов СВА не отличалось от времени выживания кожи самцов C57Bl/6 у самок F<sub>1</sub>. 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 C57Bl/6 отторглась у 3 мышей за 35 дней, у остальных реципиентов время выживания трансплантатов равнялось 27–30 дням. Кожа самцов F<sub>1</sub> отторглась у самок той же линии более быстро, чем кожа самцов СВА и самцов C57Bl/6, однако статистически достоверная разница зарегистрирована лишь между временем выживания кожи самцов C57Bl/6 и F<sub>1</sub> ( $P < 0,01$ , табл. 1, группы 2 и 3). У одного реципиента кожа самцов F<sub>1</sub> 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 C57Bl/6 у гибридов самок F<sub>1</sub> и C57Bl/6 (табл. 1, группы 2 и 4) показало, что трансплантат I самца C57Bl/6 отторгался значительно медленнее у самок F<sub>1</sub>, чем у самок C57Bl/6 ( $P < 0,01$ ). Максимальное время выживания кожных трансплантатов I самцов C57Bl/6 составляло у самок C57Bl/6

25 дней у 3 из 10 реципиентов. У самок F<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>, хотя разница статистически недостоверна.

Таблица 1

Иммунологическая реакция самок линий СВА, C57Bl/6 и F<sub>1</sub> (СВА × C57Bl/6) на секс-антител к кожного трансплантата

| № группы | Число реципиентов | Линия                            |                                  | $M \pm m$      |                 |
|----------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------|
|          |                   | доноров                          | реципиентов                      | I трансплантат | II трансплантат |
| 1        | 16                | CBA♂                             | F <sub>1</sub> (СВА × C57Bl/6) ♀ | 30,1 ± 3,8     | —               |
| 2        | 10                | C57Bl/6♂                         | F <sub>1</sub> (СВА × C57Bl/6) ♀ | 30,7 ± 1,34    | 14,4 ± 1,56     |
| 3        | 9                 | F <sub>1</sub> (СВА × C57Bl/6) ♂ | F <sub>1</sub> (СВА × C57Bl/6) ♀ | 25,0 ± 0,9     | —               |
| 4        | 10                | C57Bl/6♂                         | C57Bl/6♀                         | 21,9 ± 0,9     | 12,5 ± 0,22     |
| 5        | 6                 | CBA♂                             | СВА♀                             | 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<sub>1</sub> трансплантат II кожи самца C57Bl/6 отторгся за 25 дней, у другой самки F<sub>1</sub> — за 15 дней, у остальных гибридов самок F<sub>1</sub> — за 12 или 13 дней. У самок мышей линии СВА I и II трансплантаты кожи самцов СВА не отторгались (группа 5).

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

11 самкам мышей СВА в первые 2 дня после адrenalectомии производили пересадку кожи самцов той же линии. Кожные трансплантаты самцов СВА пересаживались также 5 интактным самкам СВА. У 7 адrenalectомированных самок СВА признаки отторжения кожных трансплантатов самцов СВА 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, истощение, уменьшение размера). У 3 реципиентов признаки отторжения кожных трансплантатов самцов СВА начали исчезать на 20, 23, 40 день после пересадки и в дальнейшем кожные трансплантаты не отторглись. У 4 адrenalectомированных мышей, как и у интактных реципиентов, наблюдали полное приживление кожных трансплантатов без появления признаков отторжения. У 3 адrenalectомированных самок СВА 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 СВА. У одной адrenalectомированной самки СВА к 20 дню наблюдения содержание кортикостерона было таким же, как у некоторых интактных самок СВА (74  $\mu\text{г-}\%$ ); у этой мыши наблюдали начальные признаки отторжения трансплантата самца СВА с последующим приживлением.

Результаты наших опытов свидетельствуют о том, что реакция на секс-антителен 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 C57Bl/6, имеющей более низкое содержание кортикостерона в крови, реакция на секс-антителен резко выражена. Гибриды самок F<sub>1</sub> от скрещивания линий СВА и

Таблица 2  
Уровень кортикостерона в периферической крови  
у самок инбредных мышей

| Линия мышей                    | № животного | Уровень кортикостерона, $\mu\text{г}\cdot\%$ |
|--------------------------------|-------------|--|
| C57Bl/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 <sub>1</sub> (СВА × C57Bl/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   |
|                                | 17          | 48,0   |
|                                | 18          | 66,0   |
| СВА                            | 19          | 104,0  |
|                                | 20          | 76,0   |
|                                | 21          | 74,0   |
|                                | 22          | 98,0   |
|                                | 23          | 72,0   |
|                                | 24          | 70,0   |

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

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

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

C57Bl/6 имеют промежуточный уровень гормонов коры надпочечников в крови по сравнению с родительскими линиями и реагируют на секс-антителен. Кожа самцов C57Bl/6 отторгалась более медленно у гибридов самок F<sub>1</sub>, чем у C57Bl/6, что может быть связано с более высоким уровнем кортикостерона у самок F<sub>1</sub> по сравнению с C57Bl/6. Гибриды самок F<sub>1</sub> отторгали кожу самцов F<sub>1</sub> более быстро, чем кожные трансплантаты самцов C57Bl/6, что можно, видимо, объяснить большей выраженностью этого антигена у самца F<sub>1</sub>, чем у C57Bl/6. Имеются данные (<sup>2</sup>), указывающие, что у мышей линии СВА секс-антителен более выражен, чем у линии C57Bl. В наших опытах мы не отметили разницы в выраженности секс-антителена у мышей линий СВА и C57Bl/6. Как мы отмечали, адреналэктомия 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

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