

УДК 612.017.11+615.32:582.734

ИММУНОЛОГИЯ

Академик АН УзССР У. А. АРИПОВ, Р. М. ХАЙТОВ, Д. Е. ГОРЕЛОВ

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА «БАТРИДЕН» В ОПЫТАХ НА ПАРАБИОНТАХ

В последнее время в лаборатории академика А. С. Садыкова синтезирован ряд дериватов госсипола, в том числе препарат «батриден», обладающий выраженными иммунодепрессивными свойствами (¹⁻⁴). Однако механизм иммунодепрессивного действия батридена во многом еще не ясен.

В настоящей работе приведены данные по изучению этого препарата в опытах на модели парабиоза с использованием гомозиготных мышей, различающихся по локусу гистосовместимости H-2 и по кариотипу. Как известно (^{6, 8}), парабиотическая болезнь, развивающаяся в результате миграции клеток между партнерами у генетически несовместимых парабионтов, представляет своеобразную форму реакции «трансплантат против хозяина» (р.т.п.х.).

В экспериментах использовали мышей инбредных линий СВАТ6Т6 и С57ВL, 4-5-месячного возраста, весом 24-26 г. Мышей соединяли в парабиоз посредством образования у пары животных целиарного анастомоза (⁶). Циркуляцию клеток между парабионтами тестировали методом хромосомных маркеров Т6Т6 (⁷). Препарат вводили мышам внутрижелудочно, либо до (в течение двух недель), либо после соединения в парабиоз в разовой дозе 500 мг/кг каждому партнеру через день. Полученные результаты обрабатывались статистически по общепринятым методикам (⁵).

При соединении в парабиоз интактных (группа 1) мышей линии СВАТ6Т6 и С57ВL, парабиотическая болезнь с летальным исходом развивается только у мышей С57ВL-генотипа (табл. 1).

Цитогенетический анализ клеток селезенки парабионтов этой группы показал, что уже через 5 суток после соединения имеет место заметный обмен клетками между партнерами, причем в селезенке обоих партнеров преимущественно пролиферируют аутологичные клетки. Вместе с тем, процент клеток партнера значительно выше в селезенке парабионтов С57ВL во все сроки наблюдения (табл. 2).

В последующих опытах после соединения в парабиоз мышам СВАТ6Т6 и С57ВL вводили батриден (группа 2). Это приводит к значительному снижению тяжести парабиотической болезни у партнеров С57ВL (табл. 1). При хромосомном анализе клеточного химеризма (табл. 2) обращает на себя внимание снижение содержания клеток партнера в селезенке обоих обработанных препаратов парабионтов по сравнению с группой 1.

В группе 3 мышам СВАТ6Т6 предварительно вводили батриден, что привело к прямо противоположным результатам по выживаемости парабионтов, по сравнению с группой 1 (табл. 1). Как правило, первым погибает партнер генотипа СВАТ6Т6. Лишь в одном случае первым погиб партнер С57ВL-генотипа. Хромосомным анализом (табл. 2) выявлено, что у парабионтов генотипа СВАТ6Т6 40-69% пролиферирующих клеток селезенки составляют клетки С57ВL. Если батриден предварительно вводили мышам С57ВL, то их гибель существенно ускоряется (табл. 1). При этом содержание клеток партнера СВАТ6Т6 в селезенке парабионта С57ВL

Таблица 1

Смертность интактных и обработанных батриденом мышей СВАТ6Т6 и С57ВL, соединенных в парабиоз (в группе по 20 пар)

| | Группа 1 интактные партнеры | | Группа 2 батриден вводил парабионтам после соеди- нения | | Группа 3 батриден вводил СВАТ6Т6 до соединения | | Группа 4 батриден вводил С57ВL до соединения | |
|---|-----------------------------------|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | СВАТ6Т6 | С57ВL | СВАТ6Т6 | С57ВL | СВАТ6Т6 | С57ВL | СВАТ6Т6 | С57ВL |
| Парабионты, погибшие первыми | 0 | 20 | 0 | 16 | 13 | 1 | 0 | 20 |
| Средняя продолжительность жизни, сутки | 10,5±0,7 | | 30,6±3,3 | | 15,0±1,0 | | 7,0±0,2 | |
| 95% доверительный интервал ($P < 0,05$) | 9,0÷12,0 | | 23,7÷37,5 | | 12,8÷17,4 | | 6,6÷7,4 | |

Примечание. Сингенные (контрольные) парабионты за время (2 мес.), в течение которого проводились эксперименты, не погибли.

Таблица 2

Цитогенетическая идентификация клеток партнера в селезенке интактных и обработанных батриденом мышей СВАТ6Т6 и С57ВL, соединенных в парабиоз (на каждый срок исследованы по две пары, представлены средние данные)

| Сутки после наложения анастомоза | Группа 1 интактные партнеры | | Группа 2 партнеры, обработанные батриденом после соединения | | Группа 3 партнер СВАТ6Т6 обработан батриденом до соединения | | Группа 4 партнер С57ВL обработан батриденом до соединения | |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------|--|------------|--|-----------|--|-----------|
| | СВАТ6Т6 | С57ВL | СВАТ6Т6 | С57ВL | СВАТ6Т6 | С57ВL | СВАТ6Т6 | С57ВL |
| 5 | 44/2(4,5) | 56/4 (7,1) | 26/0(0) | 38/2(5,2) | 20/8 (40) | 56/1(1,7) | 63/0(0) | 42/18(43) |
| 7 | 60/3(5) | 59/6 (10,1) | 58/2(4,3) | 40/2(5,0) | 72/50(69) | 70/1(1,4) | 82/1(1,2) | 27/1 (63) |
| 9 | 92/4(4,3) | 53/7 (12,2) | 33/0(0) | 28/1(3,9) | 52/35(66,4) | 25/0(0) | 22/0(0) | 50/38(76) |
| 12 | 50/1(2) | 70/8 (11,4) | 70/2(2,8) | 50/2(4,0) | 40/27(67,5) | 88/2(2,2) | — | — |
| 16 | 78/1(1,2) | 56/11(19,6) | 25/0(0) | 41/2(4,9) | 36/20(55,5) | 62/1(1,6) | — | — |
| 30 | — | — | 56/1(1,7) | 63/6(9,6) | — | — | — | — |
| 50 | — | — | 23/0(0) | 71/8(11,2) | — | — | — | — |

Примечание. В числителе — абсолютное число анализированных метафазных пластинок, в знаменателе — число метафаз генотипа партнера. В скобках — процентное содержание числа метафаз генотипа партнера к числу анализированных метафазных пластинок.

значительно повышается, а процент генотипа С57ВL в селезенке партнера СВАТ6Т6 понижается по сравнению с группой 1 (табл. 2).

Следовательно, введение батридена подавляет или отменяет (в зависимости от способа введения) парабиотическую болезнь. В соответствии с предыдущими данными (¹⁻³), пролонгацию жизни парабионтов С57ВL в группе 2 можно объяснить действием препарата непосредственно на иммунологическую систему партнеров СВАТ6Т6. В селезенке парабионтов этой группы снижено содержание клеток генотипа партнера. Не исключено, что уменьшение обмена клетками между парабионтами происходит в результате ингибирующего действия батридена не только на размножение, но и на миграцию стволовых клеток — предшественников иммуноцитов.

Поступило
10 I 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ У. А. Арипов, Д. Л. Арустамов и др., В кн.: Иммунодепрессия при аллотрансплантации. Матер. докл. I Республиканск. симпозиума, Ташкент, «Фан», 1971, стр. 82.
- ² У. А. Арипов, Р. М. Хаитов и др., В кн.: Иммунодепрессия при аллотрансплантации. Матер. докл. II Республиканск. симпозиума, Ташкент, «Фан», 1972, стр. 79.
- ³ У. А. Арипов, Р. М. Хаитов и др., Сб. н.-я. работ ЦНИЛ медицинских вузов Узбекистана, т. 1, Ташкент — Самарканд, 1973, стр. 219. ⁴ Д. Е. Горелов, Р. М. Хаитов, Р. М. Рузьякиев, В кн.: Иммунодепрессия при аллотрансплантации, Матер. докл. II Республиканск. симпозиума, Ташкент, «Фан», 1972, стр. 78. ⁵ И. И. Ашмарин, А. А. Воробьев, Статистические методы в микробиологических исследованиях, Л., «Медгиз», 1962. ⁶ E. J. Eichwald, E. C. Lustgraaf, M. Strainer, J. Nat. Cancer Inst., v. 23, 1193 (1959). ⁷ C. E. Ford, In: Tissue Grafting and Radiation, N. Y., 1966, p. 197. ⁸ B. Nakic, V. Silobreic, Nature, v. 182, 264 (1958).