

С. С. ГАМБАРОВ, Р. В. ПЕТРОВ, Р. М. ХАНТОВ, А. Ш. НОРИМОВ

ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЕЛЕЗЕНОЧНЫХ КЛЕТОК-СУПРЕССОРОВ У МЫШЕЙ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

(Представлено академиком Д. К. Беляевым 4 VI 1975)

Дифференцировка стимулированных антигеном лимфоцитов костномозгового происхождения (В-клеток) в зрелые антителопродуценты зависит от одновременной активности тимусзависимых лимфоцитов (Т-клеток), выполняющих вспомогательную функцию (¹, ²). Вместе с тем, недавно в ряде работ было доказано, что активированные Т-клетки (Т-супрессоры) могут подавлять образование антител потомством антигенстимулированных В-клеток (³⁻⁵). Таким образом, популяция тимусзависимых лимфоцитов выполняет роль регуляторов иммуногенеза.

Задачей настоящего исследования явилось изучение активности селезеночных клеток-супрессоров мышей-опухоленосителей при развитии иммунного ответа к гетерологичным эритроцитам, а также эффектов взаимодействия клеток лимфатических узлов и селезенки от интактных мышей и опухоленосителей в процессе развития супрессивного эффекта.

Материал и методы. Эксперименты проведены на мышах линий СВА, С57В1/6j и гибридах (СВА×С57В1/6j)F₁. В качестве опухоленосителей использовали мышей линии С57В1/6j, которым инокулировали от сингенных доноров клетки карциномы Са-755, а также мышей СВА с переносимой опухолью РШМ-2. Супрессивную активность клеток селезенки на продукцию антител исследовали на модели, предложенной Меллером (⁶). Клетки селезенки от интактных животных или мышей-опухоленосителей в дозе 50·10⁶ вводили интактным мышам (СВА×С57В1/6j)F₁. Через 7 дней после трансплантации клеток селезенки реципиентов иммунизировали отмытыми эритроцитами барана в дозе 5·10⁸. На пятый день после иммунизации в селезенке реципиентов определяли число антителообразующих клеток (АТОК) методом Эрне (⁷). В отдельных экспериментах мышам (СВА×С57В1/6j)F₁ вместе с селезеночными клетками (50·10⁶) переносили клетки лимфатических узлов в дозе 2,5·10⁶.

Результаты и обсуждение. Перенос клеток селезенки интактных мышей С57В1/6j реципиентам (СВА×С57В1/6j)F₁ значительно подавляет выработку АТОК к эритроцитам барана. Перенос клеток селезенки, полученных через 14 суток после инокуляции мышам С57В1/6j клеток карциномы Са-755, также угнетает продукцию АТОК, однако в этом случае имеет место значительно более выраженная супрессия иммунного ответа. Число АТОК, формирующихся в селезенке гибридов F₁ при введении клеток селезенки (за 7 дней до иммунизации) от доноров-опухоленосителей С57В1/6j, было в 6—7 раз меньше, чем при введении селезеночных клеток интактных мышей. (Количество АТОК ($M \pm I_p$, $p \leq 0,05$) без введения клеток селезенки у 16 животных было равно 320 000±42 900; введение 50 млн клеток селезенки от интактных доноров 15 животным давало 18120±3377 АТОК; при введении 50 млн клеток от опухоленосителей 12 животным получалось 2776±1139 АТОК).

Следует отметить, что супрессия иммунного ответа, полученная на данной модели, не связана с токсическим эффектом реакции «трансплантат против хозяина» (р.т.п.х.). Так, введение гибридам F₁, страдающим

р.т.п.х., сингенных или родительских клеток селезенки (вместе с эритроцитами барана) также сопровождалось значительной супрессией иммунного ответа ⁽⁶⁾. Прямые доказательства того, что угнетение иммунного ответа в процессе развития р.т.п.х. связано с присутствием клеток, активно подавляющих выработку антител, были получены О. Sjöberg ^(8, 9). Селезеночные клетки от мышей, подвергнутых р.т.п.х., подавляют в культуре *in vitro* иммунный ответ клеток селезенки интактных мышей родительского или гибридного генотипа. Удаление из суспензии селезенки мышей, подвергнутых р.т.п.х., прилипающих клеток полностью отменяет супрессивный эффект на иммунный ответ нормальных клеток ⁽⁹⁾.

Т а б л и ц а 1

Влияние клеток лимфатических узлов на супрессивный эффект клеток селезенки интактных мышей и опухоленосителей линии СВА. Клетки лимфатических узлов и селезенки доноров трансплантировали гибридам (СВА×С57В1/6j)F₁

	Число введенных клеток, млн	Число животных	Число АТОК $M \pm Ir$ ($p \leq 0,05$)
Без введения клеток	—	10	360 000±32 900
Введение клеток			
лимфатических узлов интактных мышей	2,5	7	301 500±22 000
селезенки интактных мышей	50	11	20 600±2704
селезенки интактных мышей + лимфатических узлов интактных мышей	50+2,5	16	142 620±13 618
селезенки опухоленосителей	50	7	4684±484
селезенки опухоленосителей + лимфатических узлов интактных мышей	50+2,5	8	3340±1585
селезенки интактных мышей + лимфатических узлов опухоленосителей	50+2,5	10	138 824±8001

Известно, что реакцию «трансплантат против хозяина» индуцируют Т-клетки ⁽¹⁰⁾. Следовательно, можно допустить, что Т-клетки, стимулированные антигенами гистосовместимости, активируют макрофаги (прилипающие клетки), которые и ответственны за подавляющее влияние р.т.п.х. на иммунный ответ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе опухолевого роста резко усиливается активность клеток-супрессоров. Показано, что пониженная реактивность к ФГА селезеночных клеток мышей с первично индуцированной саркомой Молони отменяется после удаления из клеток селезенки (обработка карбонильным железом плюс магнит) прилипающих клеток ⁽¹¹⁾.

На основании рассмотренных данных можно сделать предположение, что в процессе опухолевого роста резко усиливается активность Т-клеток-супрессоров, действие которых, вероятно, опосредовано через прилипающие клетки (макрофаги).

В следующих экспериментах исследовали влияние дополнительно введенных клеток лимфатических узлов на супрессию иммунного ответа, индуцированную клетками селезенки.

Как видно из табл. 1, при введении клеток лимфатических узлов интактных мышей СВА в дозе $2,5 \cdot 10^6$ гибридам (СВА×С57В1/6j)F₁ не наблюдается супрессивного эффекта. Перенос $50 \cdot 10^6$ клеток селезенки интактных мышей СВА или опухоленосителей (46 дней после инокуляции опухоли) приводил к такому же супрессивному эффекту, который вызывали клетки селезенки мышей С57В1. Клетки селезенки опухоленосителей вызывали значительно более выраженную супрессию, чем интактные клетки. Однако дополнительное введение клеток лимфатических узлов интактных мышей СВА существенно снижает супрессивный эффект, индуцируемый клетками селезенки. Способность клеток лимфатических узлов от интактных мышей

и мышей-опухоленосителей снижать супрессивную активность клеток селезенки нормальных мышей выражена в одинаковой степени. В то же время супрессивная активность клеток селезенки мышей-опухоленосителей практически не снижается сингенными клетками лимфатических узлов. Ослабление супрессивного эффекта интактных селезеночных клеток при введении их с сингенными клетками лимфатических узлов является, по всей видимости, следствием взаимодействия между субпопуляциями Т-клеток, играющего, вероятно, важную роль в иммунологическом гомеостазе.

Очевидно, в процессе опухолевого роста не только повышается активность клеток-супрессоров, но и нарушается их способность взаимодействовать с другими клетками или получать от них соответствующие сигналы.

Институт биофизики
Министерства здравоохранения СССР
Москва

Получено
4 VI 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ J. F. A. P. Miller, A. Basten et al., Cell. Immunol., v. 2, 469 (1971). ² J. J. L. Playfair, Clin. Exp. Immunol., v. 8, 839 (1971). ³ R. K. Gershon, K. Kondo, J. Immunol., v. 106, 1531 (1971). ⁴ R. K. Gershon, K. Kondo, Immunol., v. 21, 903 (1971).
- ⁵ M. J. Taussig, Nature, v. 248, 236 (1974). ⁶ G. Moller, Immunol., v. 20, 597 (1971).
- ⁷ N. K. Jerne, A. A. Nordin, Science, v. 140, 405 (1963). ⁸ O. Sjöberg, Immunol., v. 21, 35 (1971). ⁹ O. Sjöberg, Clin. Exp. Immunol., v. 12, 365 (1972). ¹⁰ J. F. A. P. Miller, D. Osoba, Physiol. Rev., v. 47, 37 (1967). ¹¹ H. Kirchner, T. M. Chused et al., J. Exp. Med., v. 139, 1473 (1974).