

Я. И. ПУХОВА, И. И. ГИТЕЛЬЗОН,
член-корреспондент АН СССР И. А. ТЕРСКОВ,
А. Я. АНИКИНА, Л. Д. ПОНОМАРЕНКО

ТОРМОЖЕНИЕ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ УГНЕТЕНИИ ФЕНОМЕНА АУТОИММУННОГО БЛЯШКООБРАЗОВАНИЯ

Описанный ранее феномен усиления аутоиммунного бляшкообразования при стимуляции эритропоэза (¹⁻³), не зависящий от природы факторов, вызвавших эритропоэз, позволил авторам сделать заключение об аутоиммунном гемолизе как стереотипной физиологической реакции, инициирующей эритропоэз. В таком случае угнетение аутоиммунного бляшкообразования должно сопровождаться торможением эритропоэза. Экспериментальное подтверждение этого предположения имеет важное значение в расшифровке механизмов регуляции эритропоэза. Для ингибирования клеточного аутоиммунного ответа использована модель воспроизведения иммунологической толерантности путем введения массивных доз специфического антигена — сингенных эритроцитов. Этот прием используется часто для получения полицитемичных животных с угнетенным эритропоэзом. Изучение временных характеристик кинетики аутоиммунных бляшкообразующих клеток и интенсивности эритропоэза при инъекциях массивных доз сингенных эритроцитов послужило целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на мышах линии (СВАХ × С57В1/6j)F₁, из питомника АМН СССР «Столбовая», весом 16–22 г, в количестве 80 реципиентов (70 самок и 10 самцов). В качестве доноров использованы 220 самок этой же линии. Инъекции сингенных эритроцитов, полученных при декапитации животных и отмытых 3 раза средой 199, проводили двукратно путем внутривенного введения с интервалом в 24 часа между первой и второй инъекциями. С каждой инъекцией реципиентам вводили по 0,9 мл 90% сингенной эритроцитарной взвеси. Исследования проводили через 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15 суток после последней инъекции. Для изучения зависимости количества аутоиммунных б.о.к. от дозы вводимого антигена делалась однократная инъекция в количестве 0,9 мл и наблюдения велись в течение 1, 2 и 3 суток после инъекции на фоне максимального развития полициемии, о которой судили по гематокриту. В каждой группе в исследуемые сроки было по 5–10 животных (в последние 2 группы реципиентов после двукратной трансфузии было включено по 5 самок и 5 самцов). Аутоиммунные б.о.к. в крови, селезенке и костном мозге определяли по методу Cunningham, Szenberg в модификации Клемпарской (⁴). Ретикулоциты счи-

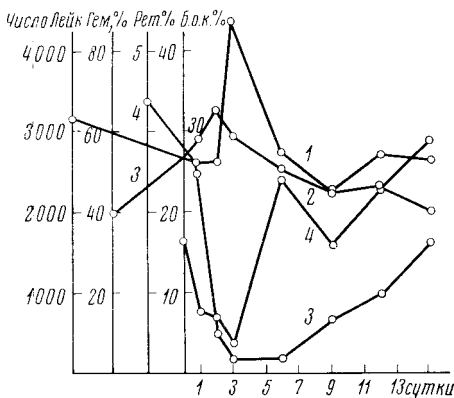


Рис. 1. Динамика ретикулоцитов (3), лейкоцитов (1), гематокрита (2) и б.о.к. (4) в крови при двукратной трансфузии сингенных эритроцитов

гали на 2000 клеток в мазке, окрашенном бриллиант крезил блау. Гематокрит определяли в капиллярах после вращения центрифуги при 3000 оборотах в течение 30 мин. Лейкоциты считали в камере Горяева. Экспериментальные данные обработаны статистически с использованием критерия достоверности Стьюдента.

Результаты. После двукратной трансфузии у животных возникает достоверное увеличение гематокрита на 1, 2, 3 и 6 сутки ($P < 0,01$, $< 0,01$, $< 0,01$, $< 0,02$). На 9 и 12 сутки наблюдалось снижение гематокрита и к 15 суткам он достиг исходной величины. Максимум гематокрита имел ме-

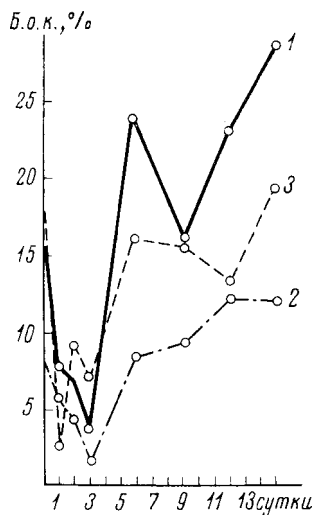


Рис. 2

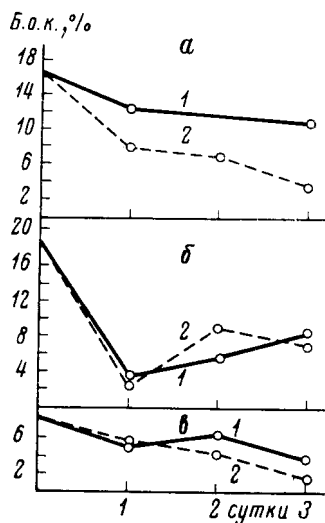


Рис. 3

Рис. 2. Динамика б.о.к. в крови (1), селезенке (2) и костном мозге (3) при двукратной трансфузии сингенных эритроцитов

Рис. 3. Эффект дозы сингенных эритроцитов на динамику б.о.к. в крови (а), селезенке (б) и костном мозге (в). 1 — однократная трансфузия, 2 — двукратная трансфузия

сто на 2 сутки. Уровень ретикулоцитов, по которому судили об интенсивности эритропоэза, снижался на первые сутки, но достоверное уменьшение количества ретикулоцитов отмечалось на 2, 3, 6, 9, 12 и 15 сутки ($P < 0,001$, $< 0,001$, $< 0,01$, $< 0,001$, $< 0,01$ соответственно). В уровне лейкоцитов достоверных изменений не обнаружено (рис. 1). Снижение аутоиммунных б.о.к. в крови после двукратной трансфузии наблюдалось на 1, 2 и 3 сутки ($P < 0,02$, $< 0,01$, $< 0,001$ соответственно). В последующие сроки наблюдений количество б.о.к. приближалось к исходным величинам (рис. 2).

В селезенке уровень аутоиммунных б.о.к. достоверно понижался на 2 и 3 сутки ($P < 0,01$, $< 0,001$, соответственно), в остальное время наблюдений количество б.о.к. достигало фоновых величин (рис. 2).

В костном мозге также отмечалось в первые трое суток уменьшение аутоиммунных б.о.к. ($P < 0,001$, $< 0,01$, $< 0,02$, соответственно) с последующей нормализацией их уровня на 6, 9, 12 и 15 сутки (рис. 2).

При изучении влияния дозы антигена на уровень аутоиммунных б.о.к. обнаружено, что однократная трансфузия приводит к менее выраженному снижению количества б.о.к. в крови и органах. Эффект дозы был выражен в крови и селезенке (рис. 3). Причем, при однократной трансфузии на фоне снижения количества аутоиммунных б.о.к. также наблюдалось и достоверное уменьшение в крови количества ретикулоцитов, но этот эффект

отмечался только на первые и вторые сутки ($P < 0,01$, $< 0,001$ соответственно). На третьи сутки уровень ретикулоцитов достиг исходных величин, в то время как при двукратных инъекциях торможение эритропоэза наблюдалось на протяжении более длительного времени (рис. 1). В костном мозге однократная трансфузия, как и двукратная, вызывала глубокое угнетение эритропоэза, в сравнении с фоновыми величинами ($P < 0,01$, $< 0,05$, $< 0,05$ соответственно).

Обсуждение. Результаты эксперимента показали, что введение массивных доз специфического антигена — сингенных эритроцитов — может ингибировать фоновый уровень аутоиммунных б.о.к., поддерживаемый в норме «стареющей» группой клеток эритроцитарной популяции ⁽²⁾. Степень индуцируемой толерантности зависит от дозы антигена, а время ее проявления совпадает с торможением эритропоэза, степень которого также коррелирует с дозой введенного специфического антигена, а стало быть с уровнем б.о.к. Обнаружение положительной корреляции между провоцированием аутоиммунного клеточного ответа ⁽¹⁾ и стимуляцией эритропоэза, а также ингибированием аутоиммунной клеточной реакции и торможением эритропоэза может свидетельствовать о наличии причинной связи между двумя специфическими процессами: гемолизом и эритропоэзом. В таком случае роль гуморального специфического индуктора эритропоэза, замыкающего связь между этими процессами, могут выполнять продукты аутоиммунной гемолитической реакции — комплексы антиген — антитело, уровень которых в условиях иммунологической толерантности, вызванной введением массивных доз специфического антигена, снижен. Это представление согласуется с литературными данными, где показано, что торможение эритропоэза у полицитемичных животных обусловлено не избытком кислорода, или рядом других факторов, а именно отсутствием эритропоэтина ⁽⁵⁻⁷⁾. Специфичность эритропоэтического эффекта комплекса антиген — антитело может быть связана с наличием тканеспецифических детерминант на эритроцитарных антигенах, транспортируемых аутоантителами в костный мозг. Механизм действия эритропоэтина такого происхождения, по всей вероятности, обусловлен взаимодействием тканеспецифических детерминант эритроцитарных антигенов с соответствующими рецепторами клеток-мишеней, что является пусковым сигналом, обеспечивающим их пролиферацию и дифференцировку в направлении эритроидного ряда.

Институт физики им. Л. В. Киренского
Сибирского отделения Академии наук СССР
Красноярск

Поступило
14 VII 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Я. П. Пухова, И. И. Гительзон, И. А. Терсков, ДАН, т. 217, № 4, 946 (1974).
² И. А. Терсков, И. И. Гительзон и др., ДАН, т. 220, № 6, 1435 (1975). ³ А. Я. Пухова, И. И. Гительзон, И. А. Терсков, Изв. СО АН СССР, в. 1, № 5, 114 (1975). ⁴ Н. Н. Клемпарская, ЖМЭИ, № 8, 48 (1969). ⁵ T. M. Kilbridge, W. Fried, P. Heller, Blood, v. 33, № 1, 104 (1969). ⁶ R. L. DeGowin, D. Hofstra, C. W. Gurney, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., v. 110, 48 (1962). ⁷ С. Ю. Шефтер, М. М. Щерба, Физиол. журн. СССР, № 9, 1428 (1974).