

Р. В. ПЕТРОВ, Р. М. ХАИТОВ, А. А. БАТЫРБЕКОВ

**СУПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СИНГЕННЫХ В-КЛЕТОК
НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ У МЫШЕЙ, ОТНОСЯЩИХСЯ
К ВЫСОКО- ИЛИ НИЗКОРЕАГИРУЮЩИМ ГЕНОТИПАМ**

(Представлено академиком Б. В. Петровским 16 X 1975)

Ранее нами было установлено, что перенос лимфоидных клеток сингенным реципиентам разных генотипов неоднозначно влияет на их способность к выработке антителообразующих клеток (АТОК) при иммунизации эритроцитами барана (¹). Трансплантация сингенных клеток лимфатических узлов, тимуса и костного мозга мышам линии С57ВL, генетически низкореагирующим на эритроциты барана, значительно повышает их иммунный ответ на этот антиген. Наоборот, перенос указанных типов клеток мышам линии СВА, генетически высокореагирующим на эритроциты барана, приводит к супрессии иммунного ответа. Максимальное повышение иммунного ответа у мышей С57ВL индуцируется переносом клеток костного мозга или лимфатических узлов, минимальное — клетками тимуса. У мышей линии СВА максимальную супрессию иммунного ответа вызывают клетки лимфатических узлов, затем по степени супрессивной активности следуют клетки костного мозга. Клетки тимуса вызывают слабую супрессию выработки АТОК.

В настоящей работе нами исследованы некоторые механизмы супрессивного и стимулирующего действия лимфоидных клеток мышей линии СВА и С57ВL на иммунный ответ при их переносе сингенным реципиентам.

Мышам линий СВА и С57ВL внутривенно вводили 1×10^7 сингенных клеток лимфатических узлов и 2×10^8 эритроцитов барана и через 4 суток определяли накопление АТОК в селезенке методом (²). В качестве доноров лимфоидных клеток использовали интактных мышей, мышей, обработанных циклофосфамидом или иммунизированных эритроцитами барана. Циклофосфамид вводили однократно внутривенно в количестве 300 мг/кг. При иммунизации внутривенно инъецировали 2×10^8 эритроцитов барана. На 4 сутки у доноров всех групп извлекали лимфатические узлы (паховые, брыжеечные, подмышечные), готовили взвесь клеток и вводили в смеси с эритроцитами барана сингенным реципиентам. В качестве источника В- или Т-клеток использовали селезенки, соответственно, В- или Т-мышей, которых готовили по методу (³). В качестве источника активированных («обученных») Т-клеток, использовали селезенку Т-мышей, инъецированных клетками тимуса и эритроцитами барана. В- и Т-клетки вводили в дозе 10^7 .

Цифровой материал статистически обработан с вычислением стандартной ошибки (m) средней арифметической (M) и 95% ($P \leq 0,05$) доверительного интервала (I_p).

Как видно из рис. 1, перенос сингенных клеток лимфатических узлов вместе с эритроцитами барана линии СВА приводит к супрессии выработки АТОК. Иммунный ответ этих реципиентов угнетается на 54%. Введение мышам СВА клеток лимфатических узлов, полученных через 4 дня после иммунизации доноров (на пике накопления АТОК) вместе с эритроцитами барана, сопровождается еще большей супрессией иммунного ответа. Продукция АТОК подавлена на 62%. Предварительная обработка доноров циклофосфамидом полностью снимает супрессивное действие клеток лимфатических узлов.

Перенос сингенных клеток лимфатических узлов мышам линии C57BL, низкоотвечающей на эритроциты барана, приводит к значительному повышению иммунного ответа (рис. 1). Клетки лимфатических узлов доноров, предварительно иммунизированных эритроцитами барана, еще в большей степени усиливают выработку АТОК при переносе сингенным реципиентам C57BL. При переносе клеток доноров, обработанных циклофосфамидом, наблюдается лишь незначительное повышение накопления АТОК.

Таким образом, предварительная иммунизация доноров, от которых переносятся клетки лимфатических узлов генотипа СВА, усиливает супрессивное действие их лимфоидных клеток на выработку АТОК у сингенных реципиентов, а обработка циклофосфамидом полностью отменяет

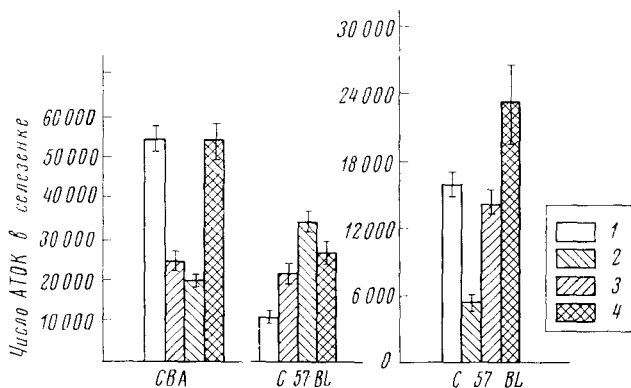


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 1. Выработка АТОК в селезенке мышей СВА и С57BL, иммунизированных эритроцитами барана (1) и получивших трансплантацию сингенных клеток лимфатических узлов (к.л.у.) от интактных (2), иммунизированных (3) или обработанных циклофосфамидом доноров (4)

Рис. 2. Влияние сингенных В- и Т-клеток на накопление АТОК в селезенке мышей С57BL. 1 — э.б., 2 — э.б.+В-клетки (10^7), 3 — э.б.+Т-клетки (10^7), 4 — э.б.+Т-клетки, активированные э.б. (10^7)

супрессию. Наоборот, у мышей генотипа С57BL иммунный ответ усиливается в значительной степени под влиянием предиммунизированных клеток, циклофосфамид в меньшей степени повышает стимулирующий эффект лимфоидных клеток.

Как уже говорилось, при переносе мышам СВА клеток различного происхождения максимальный супрессивной активностью на иммунный ответ обладают клетки лимфатических узлов, затем следуют клетки костного мозга и наименее выраженный эффект оказывают клетки тимуса. Известно, что клетки лимфатических узлов содержат 22—30% В-клеток и 65—70% Т-клеток, костный мозг содержит около 15% В-клеток и не содержит Т-клетки (^{3, 4}). Клетки тимуса содержат только Т-лимфоциты. Исходя из этих данных мы сделали предположение о возможной роли В-клеток в описанном эффекте.

По данным (⁵⁻⁷) циклофосфамид в определенных условиях преимущественно поражает В-клетки: однократное введение циклофосфамида в дозе 300—400 мг/кг приводит через 3—4 дня к резкому опустошению В-зон в лимфатических узлах и селезенке мышей; Т-зоны этих органов не угнетаются даже при трехкратном введении указанной дозы препарата (^{5, 6}). Показано, что в лимфоидных органах мышей, получивших однократно циклофосфамид (300 мг/кг) сохраняются Т-клетки, обладающие вспомогательной функцией в кооперативном иммунном ответе, но пролиферация В-клеток — предшественников АТОК, полностью угнетается (⁷).

В связи с изложенным мы и провели опыты по влиянию циклофосфамида в дозе 300 мг/кг. Результаты опытов можно рассматривать как следствие достаточно выраженного избирательного «выбивания» В-клеток.

На основании приведенных данных можно допустить, что супрессивным действием на иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей генотипа СВА обладает по-видимому популяция (или какая-то субпопуляция) В-клеток, так как обработка доноров, от которых переносятся клетки, циклофосфамидом полностью отмечает эффект супрессии. Максимальная супрессия иммунного ответа, наблюдаемая при введении мышам СВА иммунных клеток, очевидно, происходит за счет большего содержания В-клеток-супрессоров в лимфоидных органах на пике ответа, поскольку начиная с этого срока выработка АТОК резко снижается. Сведения о возможной супрессивной роли В-клеток имеются. Так, показано ⁽⁸⁾, что кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа к динитробензолу и овальбумину угнетаются клетками, чувствительными к действию циклофосфамида.

Ранее было показано, что неспособность мышей генотипа С57BL отвечать по высокому типу на эритроциты барана связана у них в определенной мере с дефицитом процесса миграции клеток из костного мозга и тимуса ⁽⁹⁾. По-видимому поэтому трансплантация костномозговых и лимфоидных клеток мышам С57BL повышает их иммунный ответ на эритроциты барана. Наоборот, мыши СВА являются высокоотвечающими на эритроциты барана и дополнительное введение клеток, очевидно, создает эффект «избытка», который может супрессировать иммунный ответ по механизму «обратной связи». При этом создается впечатление, что супрессия иммунного ответа опосредуется через действие чувствительных к циклофосфамиду В-клеток. Нами было сделано допущение, что избыточное количество В-клеток, введенное мышам С57BL-генотипа, также может привести к супрессии иммунного ответа.

Как видно из рис. 2, введение мышам генотипа С57BL большой дозы В-клеток (10⁷), выделенной из селезенки В-мышей, значительно супрессирует иммунный ответ у этой низкоотвечающей линии мышей. В отличие от использованных доз костного мозга и лимфатических узлов, эта клеточная суспензия содержит во много раз больше В-клеток ^(3, 4). Т-клетки, выделенные из селезенки Т-мышей, не влияли на выработку АТОК в селезенке мышей С57BL (рис. 2).

Таким образом, можно прийти к заключению, что в определенных условиях В-клетки могут супрессировать гуморальный иммунный ответ к тимусзависимому антигену.

Исследованиями последних лет четко показана иммунорегулирующая роль тимус-зависимых Т-лимфоцитов, которые либо усиливают, либо подавляют ответ В-лимфоцитов ^(10, 11). В наших экспериментах супрессия иммунного ответа индуцируется В-клетками. Однако, не исключено, что дополнительное введение «избытка» В-клеток может служить сигналом для включения Т-клеток-супрессоров. Иначе говоря, наблюдаемая в наших опытах индуцированная В-клетками супрессия иммунного ответа может опосредоваться и через действие Т-клеток-супрессоров.

Институт биофизики
Министерства здравоохранения СССР
Москва

Поступила
14 VIII 1975

ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. А. Батырбеков, Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 12, 125 (1975). ² N. K. Jerne, A. A. Nordin, Science, v. 140, 405 (1963). ³ J. F. A. P. Miller, A. Basten et al., Cell. Immunol., v. 2, 5, 469 (1971). ⁴ J. F. A. P. Miller, Intern. Rev. Cytol., v. 33, 77 (1972). ⁵ J. L. Turk, L. W. Poulter, Clin. Exp. Immunol., v. 10, 285 (1972). ⁶ G. D. Stockman, L. K. Heim et al., J. Immunol., v. 110, 277 (1973). ⁷ H. Lefkowitz, K. Rober, I. Lefkowitz, Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol., v. 46, 5, 689 (1974). ⁸ S. L. Katz, D. Parker et al., Nature, v. 248, 5449, 612 (1974). ⁹ Р. М. Хаитов, А. А. Батырбеков, Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 2, 84 (1975). ¹⁰ B. Benacerraf, Adv. Immunol., v. 15, 1 (1972). ¹¹ J. F. A. P. Miller, Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), v. 125, 71 (1974).