

С. Ш. САКАЦЯН

К ПРОБЛЕМЕ ЭНДОГЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО АНТИТЕЛОГЕНЕЗА

Прежде всего важно указать на биологическую целесообразность явления поствакцинального затухания синтеза антител после их бурной выработки вслед за вакцинацией. Известно, что в продуктивной фазе антителогенеза содержание антител в крови нарастает очень быстро— по экспоненциальной кривой [2, 3]. По данным Ингрема [11], в первой части этой кривой удвоение титра антител происходит за 2,2—3,7 час., а во второй части— за 3,6—6,2 час. Расчеты показывают, что если бы синтез антител происходил с такой интенсивностью более двух суток, то содержание антител через два дня стало бы равным количеству всех белков кровяной сыворотки, а через 4 дня— больше общего количества белков животного организма [4]. Разумеется, в таких условиях жизнь организма стала бы невозможной.

Следовательно, нарастающее снижение титра антител после завершения процесса усиленного их синтеза до определенного максимума следует рассматривать не как отрицательное явление иммуногенеза, как это принято считать, а как особую форму адаптации организма к действию чрезвычайных факторов антигенной природы.

Снижение антител в крови зависит, с одной стороны, от их распада, а с другой,— от уменьшения синтеза новых молекул антител при наличии структурных единиц для этого синтеза. Иначе говоря, уменьшение образования новых молекул антител зависит не от недостатка материальных средств организма, а от других, до сих пор еще неизвестных, причин.

Для выяснения истинных причин возникновения фазы подавления антителогенеза естественно было допустить возможность постепенного ослабления и полного снятия действия антигенов, вызывающих выработку антител. В этом плане интересны данные Диксона и др. [10], свидетельствующие об ускорении снижения количества антител в крови после завершения выведения антигена (сывороточного γ -глобулина белка) из крови. Эти и подобные факты послужили основанием для формирования гипотезы о том, что продукция антител прекращается после того, как антигены полностью связываются с иммунокомпетентными клетками и выводятся из организма.

Однако указанная гипотеза является далеким откликом постулатов классической иммунологии, по которой в антителогенезе доминирующую роль играет только антиген, а клетки антителогенеза выполняют лишь

пассивно-исполнительную функцию. Между тем новые исследования, не отрицая безусловную важность участия антигена, подчеркивают исключительное значение функционального состояния клеток системы иммунообразования в процессе антителигенеза. Об этом свидетельствует множество экспериментальных исследований, подтверждающих факт различной интенсивности выработки антител при действии одной и той же силы и качества антигенного раздражения, но в зависимости от действия различных неспецифических факторов внутренней и внешней среды организма.

Ныне известно много экзогенных ингибиторов антителигенеза [9]. Однако мало сведений о внутренних (эндогенных) причинах торможения антителиобразования после фазы продукции антител. В этой связи некоторый интерес представляют данные Гурвича [2—4, 8]. Допуская, что торможение синтеза антител осуществляется действием ингибиторов, специфических для данного вида антител [2, 4], он считал возможным торможение антителигенеза действием тех же антител. Правда, в некоторых случаях ему удалось наблюдать снижение синтеза антител под влиянием иммунных противобелковых сывороток в культуре ткани, но одновременно был подмечен факт независимости этого эффекта от концентрации антител. Торможение антителигенеза не наступало и при применении выделенных из этих сывороток с помощью иммуносорбентов антител даже в высоких концентрациях, равно как при использовании долго хранившихся иммунных сывороток. Из этих данных, полученных *in vitro*, можно было заключить, что ингибирующее антителигенез начало находится в сыворотке и не имеет отношения к антителам.

Однако в опытах других авторов [12, 13] на животных все же удалось предупредить или затормозить уже начавшийся синтез антител применением сывороток, содержащих γG -антитела. Ингибиторы биосинтеза антител были найдены также в субклеточных фракциях [5, 6, 7], в частности митохондриях и в нерастворимой части микросом. При этом было установлено, что ингибирующий фактор относится к ненасыщенным жирным кислотам. Но его действие оказалось неспецифичным по отношению к антителигенезу, так как этот фактор проявил тормозящее влияние и на синтез водорастворимых белков печени и почек. Незлин [9], не отрицая возможности регулирующей роли жирных кислот в синтезе белков, тем не менее считает неясной их участие в специфическом торможении биосинтеза антител. Обобщая литературные данные, он справедливо заключает, что «причина быстрого снижения синтеза антител в ходе иммунизации остается непонятной».

Физико-химические и серологические особенности специфических антител и механизмы их выработки в ответ на действие адекватных антигенов изучены сравнительно лучше, чем вопрос о существовании и биологической роли эндогенных ингибиторов антителигенеза. Если об антителиобразовании уже сложились некоторые теории, например, теория прямой и косвенной матрицы, клонально-селекционная, инструктивная и другие, которые по-разному объясняют молекулярные основы синтеза

антител, но едины в признании важности условия прямого контакта и действия антигена на иммунокомпетентные клетки, то проблема эндогенных ингибиторов антителогенеза находится в зачаточной фазе становления. До сих пор еще окончательно не доказано существование специфических эндогенных ингибиторов синтеза антител, следовательно, не может быть и речи об их химической природе, физических свойствах, месте образования и механизме угнетающего действия на антителогенез.

Руководствуясь тем, что в основе любого биологического процесса действует общий закон диалектики о единстве и борьбе противоположностей, мы в реакции организма на действие антигена усматривали две противоположные и взаимообусловленные грани: синтез антител, с одной стороны, и создание ингибиторов антителогенеза, с другой. По нашему представлению, антитела и ингибиторы их синтеза также неотделимы друг от друга, как, например, анаболизм и катаболизм веществ в организме. Причем, специфические ингибиторы антителогенеза, как и антитела, в готовом виде не даны; они образуются в ходе иммунизации и интенсивностью их образования во времени определяется динамика антителогенеза. В продуктивной фазе иммунизации антитела синтезируются в организме больше, чем ингибиторы, а в фазе угнетения антителогенеза устанавливается противоположное соотношение.

Однако высказанная нами гипотеза об эндогенных ингибиторах антителогенеза, несмотря на свою правдоподобность, нуждалась в прямых доказательствах.

Трудности в решении этой задачи носили прежде всего методический характер. Как известно, антитела определяются с помощью серологических, флюоресцентных методов, иммуносорбентов и др., а методика выявления ингибиторов специфического антителообразования остается еще не разработанной.

После долгих поисков нам удалось предложить новую методику выявления и количественного определения действия суммы ингибиторов антителогенеза, полученных при иммунизации животных на различных этапах развития иммунитета.

Опыты, в которых приняли участие наши сотрудники С. А. Еремян и М. М. Павленко, ставили на кроликах, разбитых на 3 группы, по 5 голов в каждой. Кроликов иммунизировали против бруцеллеза однократным введением под кожу вакцинного штамма 19 в дозе по 2,5 млрд микробных тел. Одновременно с вакциной кроликам всех трех групп вводили ингибиторы, полученные соответственно через 5, 15 и 30 дней после иммунизации кроликов-доноров. Контрольным кроликам в одном варианте вводили только вакцину, а в другом — вакцину + «ингибиторную среду», полученную от интактных кроликов. Силу действия ингибиторов на антителогенез определяли по интенсивности угнетения агглютининообразовательной реакции животных по сравнению с реакцией контроля.

Динамика развития титра агглютининов различных серий опытов представлена на рис. 1 в виде сравнительных кривых.

Из указанных кривых явствует четыре важных факта: отсутствие заметного влияния на интенсивность выработки поствакцинальных агглютининов «ингибиторной среды», полученной от интактных животных; угнетение антителогенеза у кроликов, получавших вместе с вакциной ингибиторы от иммунизированных животных; нарастание угне-

тающего влияния на антителогенез ингибиторов, полученных в более поздние сроки после иммунизации; отсутствие коррелятивной связи между высотой титра агглютининов и интенсивностью тормозящего влияния ингибиторов иммунизированных животных-доноров на синтез агглютининов у кроликов-реципиентов.

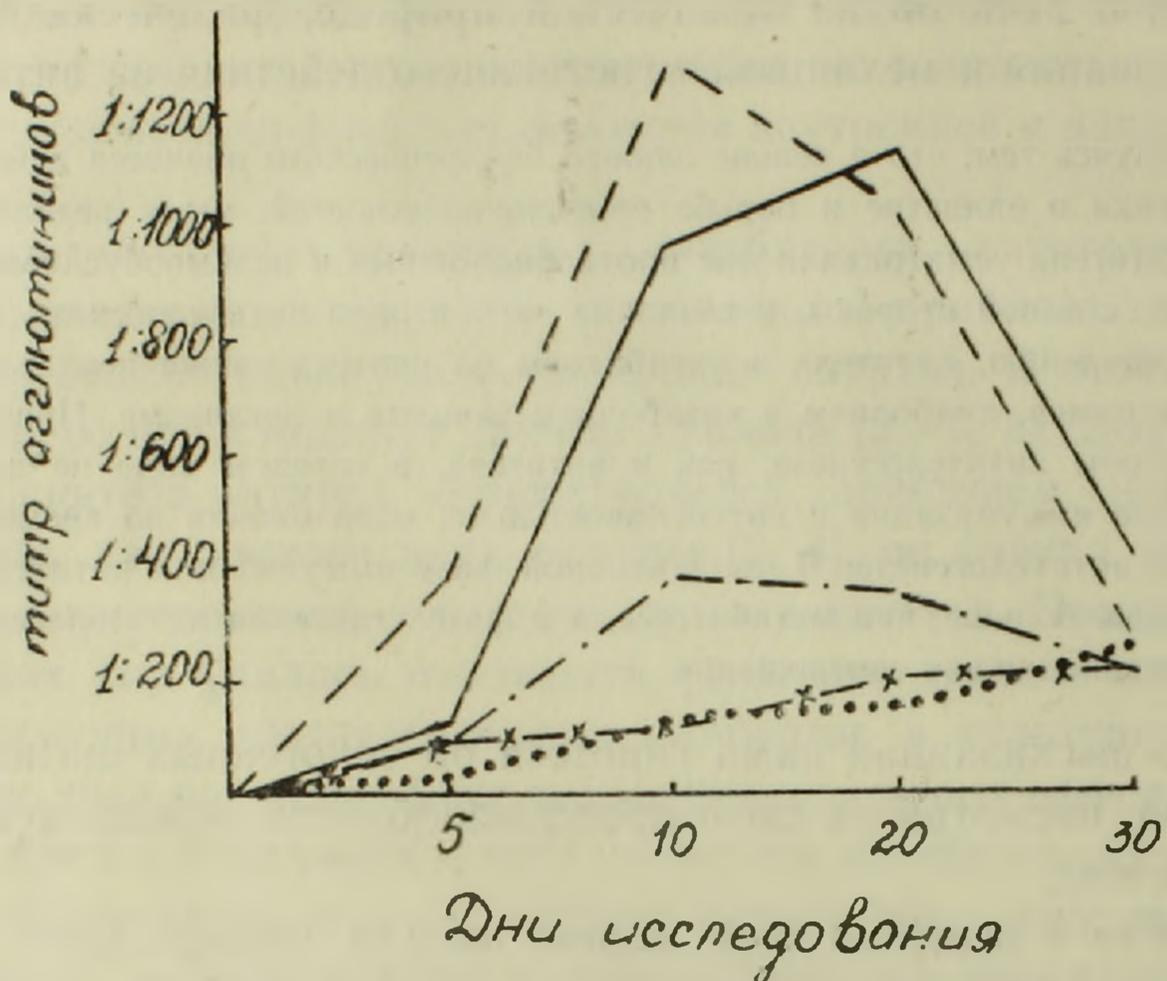


Рис. 1. Влияние поствакцинальных ингибиторов на продукцию агглютининов. Условные обозначения; — контроль на вакцину; --- вакцина + „ингибиторная среда“ интактных кроликов; -·-·- вакцина + ингибиторы, полученные на 5-й день иммунизации; -x-x-x- вакцина + ингибиторы, полученные на 15-й день иммунизации; ····· вакцина + ингибиторы, полученные на 30-й день иммунизации.

Из них первый факт свидетельствует об отсутствии ингибиторов антителогенеза у интактных животных, второй и третий — указывают на образование ингибиторов с первых же дней вакцинации и нарастание их тормозящего влияния на антителогенез в более поздние сроки иммунизации, т. е. при наличии резкого снижения титра агглютининов; четвертый же — отрицает возможность ингибирующего влияния антител (агглютининов) на процессы синтеза таких же антител и этим отрицает реальность допущения Гурвича о самоингибирующих свойствах антител и подтверждает правомерность нашего представления о самостоятельной поствакцинальной выработке в иммунизированном организме ингибиторов антителогенеза и наличии специфического механизма их действия на синтез антител.

Анализ наших данных позволяет предполагать, что стимуляция и подавление поствакцинального антителообразования экзогенными стимуляторами и ингибиторами, по-видимому, связаны с торможением и усилением продукции эндогенных ингибиторов синтеза антител. С этих же позиций по-новому можно трактовать также известную в иммуноло-

гнии анамнестическую реакцию заранее иммунизированного организма на действие неадекватных факторов внешней среды.

Из всего сказанного явствует теоретическая и практическая важность изучения закономерностей возникновения и действия ингибиторов иммуногенеза. Поэтому иммунологическую науку о реакциях организма на действие антигенов, основывающуюся только на изучении антителогенеза, без вскрытия биологической сущности ингибиторов антителогенеза, следует признать односторонней и половинчатой.

Вопрос об иммуноспецифичности и отношении поствакцинальных ингибиторов антителогенеза к деятельности неспецифических защитных систем организма, в частности о возможности фармакологической регуляции обмена этих ингибиторов является проблемой исследований нашей лаборатории по иммунофармакологии.

Ереванский зооветеринарный институт

Поступило 14.VII 1971 г.

Ս. Շ. ՍԱՔԱՆՅԱՆ

ՀԵՏՎՈՎԱԳԻՆԱՅԻՆ ՀԱԿԱՄԱՐՄԻՆԱԳՈՅԱՑՄԱՆ ԷՆԴՈԳԵՆ ԻՆՀԻԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ՊՐՈԲԼԵՄԻ ՇՈՒՐՋՐ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հետվակցինային հակամարմինների գոյացման պրոցեսի հետազոտության պատճառը անհայտ է: Պարզ չէ, թե ինչու հակամարմինների գոյացման պրոցեսի վիուլը, որոշակի ժամկետից հետո, անցնում է արգելակման վիուլի և դրան զուգընթաց արյան մեջ հակամարմինները, գնալով պակասում են և, ի վերջո անհետանում:

Մեր կարծիքով հակամարմինների գոյացման պրոցեսի վիուլը արգելակվում է այն պատճառով, որ վակցինացված օրգանիզմում հակամարմինների սինթեզի պրոցեսին զուգընթաց առաջանում են նաև այդ պրոցեսը արգելակող նյութերը կամ ինհիբիտորներ: Մեր այս ենթադրությունը ապացուցել ենք փորձերով:

Հատուկ մեթոդով նախօրոք վակցինացված ճագարներից ստացել ենք ինհիբիտորներ, ապա գործադրել դրանք ինտակտ ճագարներին հակաբուցիկության վակցինային զուգընթաց և հայտնաբերել հետվակցինային ազլյուտինինների գոյացման խիստ արգելակում: Փորձերով ժխտել ենք հակամարմիններին վերագրվող ինհիբիտոր հատկության հնարավորությունը և հաստատել, որ հետվակցինային հակամարմինագոյացման էնդոգեն ինհիբիտորները իմունիզացման պրոցեսներում սինթեզվող յուրահատուկ և կենսակարևոր նյութեր են, որոնց հետազոտման րակրկիտ ուսումնասիրությունը ունի գիտական և կիրառական մեծ նշանակություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Боген Г. Современная биология. М., 1970.

2. Гурвич А. Е. В сб.: Всесоюзная научно-техническая конференция по применению радиоактивных изотопов в народном хозяйстве и науке. М., 1958.
3. Гурвич А. Е. В сб.: Вирусология и иммунология, М., Из-во «Наука», 1964.
4. Гурвич А. Е., Дризлих Г. И. ДАН СССР, 155, 2, 482, 1964.
5. Гурвич А. Е., Сидорова Е. В. Биохимия, 29, 3, с. 556, 1964.
6. Гурвич А. Е., Сидорова Е. В., Сюй Фень, Туманова А. Е. Биохимия, 30, 2, с. 429, 1965.
7. Гурвич А. Е., Сидорова Е. В., Туманова А. Е., Сюй Фень. Биохимия, 30, 5, с. 1044 1965.
8. Гурвич А. Е., Смирнова Н. П. Биохимия, 22, 4, с. 626, 1957.
9. Незлин Р. С. Биохимия антител. М., Из-во «Наука», с. 237—242, 1966.
10. Dixon F. J., Maurer P. H., Deichmiller M. P. J. Exp. Med., 103, 4, 425, 1956.
11. Finkelstein M. S., Uhr J. W. Science, 146, 3640, 67, 146, 1964.
12. Ingraham I. S. J. Immunol., 92, 2, 208, 1964.
13. Uhr I. W., Baumann I. B. J. Exp. Med., 113, 5, 959, 1961.