

УДК 615.37

С. С. ГАМБАРОВ, И. Н. ГОЛОВИСТИКОВ, В. М. ПИСАРЕВ

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КЛЕТОК В ИММУНОГЕНЕЗЕ

Угнетение кооперативного иммунного ответа при трансплантации В- и Т-клеток полусингенным реципиентам является результатом аллогенной ингибиции стволовых кроветворных клеток или результатом развития реакции «трансплантат против хозяина».

В-клетки после длительного контакта с антигенами гистосовместимости теряют способность вступать во взаимодействие с Т-клетками при развитии иммунного ответа.

В настоящее время можно считать установленным, что развитие иммунного ответа к ряду антигенов требует взаимодействия по крайней мере клеток костномозгового (В-клетки) и тимусного (Т-клетки) происхождения [2, 6, 9].

В данной работе исследовались эффекты взаимодействия клеток костного мозга и тимуса, трансплантированных сингенным и аллогенным реципиентам, при развитии иммунного ответа к эритроцитам барана.

Материал и методика. В экспериментах использовались самцы мышей линии СВА, С57BL/6 и гибридов (СВА×С57BL/6) F_1 , полученные из питомника АМН СССР «Столбовая».

Клетки костного мозга и тимуса порознь или вместе вводились внутривенно сингенным (модели $F_1 \rightarrow F_1$; СВА $\rightarrow$ СВА; С57В/6 $\rightarrow$ С57В/6) или аллогенным (модели $A \rightarrow F_1$; С57BL/6 $\rightarrow F_1$) летально облученным реципиентам.

В ряде опытов в качестве В-клеток использовались клетки селезенки летально облученных мышей, которым вводились клетки костного мозга. (Селезенка выделялась на 7-й день).

Одновременно с трансплантацией клеток мышам внутривенно вводилось 200 млн. эритроцитов барана. В отдельных экспериментах они вводились на 7-й день после трансплантации клеток.

При введении эритроцитов барана вместе с клетками число антителообразующих клеток (АТОК) определялось на 8-й день после трансплантации; при иммунизации на 7-й день после переноса клеток число АТОК определялось на 5-й день после трансплантации по методу Эрне [5].

Кроме учета числа АТОК, с помощью метода Тилла и Мак Кулака [11] в отдельных экспериментах в селезенке облученных реципиентов определялось число колоний, формировавшихся при трансплантации 0,1—0,3 млн клеток костного мозга в тех же самых сочетаниях донор-реципиент.

Реципиентов облучали лучами C^{137} на установке «Стебель 3А» в дозе 100/13, которая составляла для мышей СВА и F_1 —900, а для мышей С57В/6—765 р.

Методы приготовления клеточных суспензий изложены ранее [1]. Цифровой материал обработан статистически с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней (m) и доверительного интервала при значении $P=0,01$.

Таблица 1

Число АТОК в селезенке реципиентов

Донор	Количество введенных клеток, млн		Реципиент	День введения эритроцитов барана	Число мышей	Количество АТОК, $M \pm 1P$ ($P=0,01$)
	В-клетки	Т-клетки				
(CBA × C57BL/6) F	10	—	(CBA × C57B/6) F	0	22	101,4 ± 15,4
	—	20		0	18	38,8 ± 9,1
	10	20		0	15	921 ± 166
	10Bc	20		0	12	9540 ± 3488
	10	20		7	15	2745 ± 627
CBA	10	—	CBA	0	19	109,2 ± 21,9
	—	20		0	22	39,7 ± 6,4
	10	20		0	25	1240 ± 209
	10Bc	20		0	18	8550 ± 2396
	10BF	20		0	15	204 ± 88
	10	20		7	15	3342 ± 966
	10	—	(CBA × C57B/6)	0	18	97,5 ± 22,1
	—	20		0	16	37,0 ± 13,9
	10	20		0	23	1075 ± 206
	10Bc	20		0	19	9750 ± 1833
	10	20		7	17	152 ± 45
	10	—	C57BL/6	0	18	129,3 ± 22,6
	—	20		0	18	40,9 ± 8,2
	10	20		0	27	1181 ± 117
	10	20		7	16	3321 ± 1026
	10	—	(CBA × C57B/6) C57B/6	0	15	35,5 ± 11,4
	—	20		0	17	28,8 ± 9,2
	10	20		0	26	125 ± 23,2
	10	20		7	11	63,5 ± 35,6

Результаты и обсуждение. Как видно из табл. 1, при раздельном введении клеток костного мозга (В-клетки) и тимуса (Т-клетки) вместе с эритроцитами барана в селезенках сингенных летально облученных реципиентов формируется лишь незначительное число АТОК. При совместном введении этих клеток число АТОК, накапливающихся в селезенках сингенных летально облученных реципиентов, было в 7—10 раз выше суммы чисел АТОК, накапливающихся при раздельном введении компонентов смеси.

Трансплантация смеси клеток костного мозга и тимуса мышей линии CBA летально облученным мышам (CBA × C57BL/6) F₁ приводит к накоплению в селезенках реципиента приблизительно такого же числа АТОК, как и в сингенной модели CBA → CBA.

Аналогичная картина наблюдалась и при использовании в качестве источника В-клеток селезенки летально облученных мышей CBA, которым трансплантировались сингенные клетки костного мозга.

Иная картина наблюдалась при трансплантации клеток костного мозга и тимуса мышей линии C57B/6 гибридам (CBA $\times$ C57BL/6) F_1 . Число антителообразующих клеток, формирующихся в селезенке реципиентов, было в 10 раз меньше, чем в сингенной модели (C57BL/6 $\rightarrow$ C57B/6).

В отдельных экспериментах эритроциты барана вводились на 7-й день после трансплантации клеток. Как видно из табл. 1, в модели CBA, где при введении эритроцитов барана вместе с клетками число формирующихся АТОК не отличалось от сингенной модели CBA $\rightarrow$ CBA, инъекция эритроцитов барана на 7-й день приводила к формированию лишь незначительного числа АТОК. В модели C57BL/6 $\rightarrow$ F_1 , где в аналогичных условиях имело место подавление кооперативного иммунного ответа, иммунизация на 7-й день также приводила к накоплению незначительного числа АТОК.

В модели CBA $\rightarrow$ F_1 угнетение кооперативного иммунного ответа при введении эритроцитов на 7-й день связано, по-видимому, с подавляющим влиянием реакции «трансплантат против хозяина», которая представляет непрерывную АГ-стимуляцию родительских клеток со стороны реципиента [6, 9].

В модели C57BL/6 $\rightarrow$ F_1 синерический эффект взаимодействия клеток был выражен слабо: количество формирующихся АТОК было лишь в 2 раза выше ожидаемой суммы.

Известно, что АТОК происходит из клеток костного мозга [8], а величина кооперативного иммунного ответа является функцией количества колониеобразующих единиц [3].

Учитывая эти данные, мы исследовали колониеобразующую активность клеток костного мозга в тех же самых сочетаниях донор-реципиент, т. е. CBA $\rightarrow$ CBA; C57BL/6 $\rightarrow$ C57BL/6; CBA $\rightarrow$ F_1 ; C57BL/6 $\rightarrow$ F_1 .

Таблица 2

Количество колоний в селезенке летально облученных мышей при трансплантации костного мозга от сингенных и аллогенных доноров

Донор	Реципиент	Число мышей	Количество колоний на 0,1 млн клеток ($M \pm m$)
CBA	CBA	90	$14,9 \pm 0,3$
CBA	(CBA $\times$ C57B1/6) F_1	70	$13,8 \pm 0,4$
C57B1/6	C57B1/6	10	$15,9 \pm 0,9$
C57B1/6	(CBA $\times$ C57B1/6) F_1	80	$1,2 \pm 0,1$

Как видно из табл. 2, стволовые клетки костного мозга мышей CBA практически не подвергаются аллогенной ингибиции при трансплантации облученным гибридам. В модели же C57BL/6 $\rightarrow$ F_1 степень аллогенной ингибиции стволовых клеток костного мозга составляет 95% (табл. 2).

Результаты экспериментов позволяют прийти к заключению, что подавление эффектов взаимодействия клеток, принимающих участие в

иммунном ответе (модель $C57BL/6 \rightarrow F_1$), связано с проявлением феномена аллогенной ингибиции стволовых кроветворных клеток. Подобная трактовка полученных данных становится понятной, если принять во внимание, что стволовая кроветворная клетка является родоначальной также и для иммуноцитов.

Подавление иммунного ответа при взаимодействии клеток тимуса и костного мозга, введенных вместе с эритроцитами барана, не может быть следствием развития реакции «трансплантат против хозяина» [7, 10].

В-клетки СВА, полученные из селезенки летально облученных гибридов F (в табл. 1 обозначены как BF), введенные вместе с тимоцитами СВА сингенным реципиентам, формируют в их селезенках незначительное число АТОК. Это может свидетельствовать о том, что В-клетки после контакта в течение длительного времени с антигенами гистосовместимости теряют способность вступать во взаимодействие с Т-клетками при развитии иммунного ответа к эритроцитам барана.

Не исключено, что клетки костного мозга СВА содержат незрелые В-клетки, созревание которых в иммунокомпетентные клетки может происходить в результате индуктивного влияния сингенных стромальных элементов [4].

Институт медицинской генетики

АМН СССР,

лаборатория экспериментальной генетики

Поступило 30.V 1973 г.

Ս. Ս. ԳԱՄԲԱՐՈՎ, Ի. Ն. ԳՈՎԻՍՏԻԿՈՎ, Վ. Մ. ՊԵՏԵՐՅԱՆ

ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՄՈՒՆՈԳԵՆՆԵԶՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կիսասինդեն ուցիպիենտին В և Т բջիջների տրանսպլանտացիայից առաջացած կոուպերատիվ իմունիտետի ընկճումը բուխային արյունաստեղծ բջիջների ալոգեն ինգիբիցիայի կամ էլ «տրանսպլանտանտի դեմ տիրույթ» ունակցիայի արդյունքն է:

В-բջիջները երկար ժամանակ կոնտակտի մեջ գտնվելով հյուսվածքափոփոխման ժամանակի անտիգենի հետ կորցնում են իրենց ազդեցությունը Т-բջիջների վրա՝ իմուն պատասխանի զարգացման պահին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Головистиков И. Н. Пострадиационная трансплантация кроветворных тканей от толерантных и сенсibilизированных доноров. Канд. дисс., М., 1967.
2. Петров Р. В. Успехи совр. биол., 69, 261, 1970.
3. Петров Р. В., Чередеев А. И. Радиобиология, 11, 701, 1971.
4. Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Успехи совр. биол., 74, 292, 1972.

5. *Jerhe N. K., Nordin A. A.* Science, 140, 405, 6, 1963.
6. *Miller J. F. A. P., Basten A., Sprent J., Cheers C.* Cell. Immunol. v. p. 469, 1971.
7. *Moller G.* Immunology, 20, p. 597, 1971.
8. *Nos sal C. I. V., Cunningham A., Mitchell G. F., Miller J. F. A. P.* J. Exptl. Med. 128, p. 839, 1968.
9. *Playfair J. H. L.* Clin. Exp. Immunol, 8, p. 839, 1971.
10. *Sjoberg Q.* Immunology, 21, 351, 1971.
11. *Till J. E., McCulloch e. a.,* Radiation Res., 14, p. 213, 1961.