

К. А. КАЗАРЯН, М. В. ТАТЬЯН, Б. Т. ГАРИБДЖАНЫН, А. А. ЧАЧОЯН

ИММУНОДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

Работа посвящена изучению действия вновь синтезированных в Институте тонкой органической химии АН АрмССР химиопрепаратов на иммунореактивность в экспериментальных условиях.

Одной из важнейших задач современной иммунологии является исследование иммунодепрессивных эффектов, вызываемых различными химиопрепаратами. Изучение иммунодепрессивной активности различных цитостатиков представляет двойной интерес. С одной стороны, иммунодепрессанты используются для анализа отдельных фаз иммунного процесса, а с другой—для подавления трансплантационного иммунитета, а также терапии аллергических и аутоиммунных заболеваний.

В настоящей работе изучались иммунодепрессивные свойства новых цитостатических препаратов (№ 41, 46), синтезированных в Институте тонкой органической химии АН АрмССР, и препаратов спиразидина и проспирина, синтезированных в Научно-исследовательском химико-фармацевтическом Институте АМН СССР.

Материал и методика. Белым беспородным мышам обоего пола, весом 20—25 г, вводились внутривенно бараньи эритроциты (1×10^8). Число антителообразующих клеток в селезенке определялось на 4-е сутки после иммунизации методом Эрне и Нордина [2]. Препараты вводились в максимально переносимых дозах, двукратно, внутрибрюшинно: препараты № 41 и 46—в дозе 90, проспирин—700, спиразидин—1,5 мг/кг.

Вещества вводились в различные сроки по отношению ко дню введения антигена: за 1, 2 дня, в день инъекции антигена и через 1, 2 сутки после иммунизации с целью выяснения зависимости супрессивной активности препаратов от момента их применения (по отношению к моменту иммунизации).

Результаты и обсуждение. Результаты опытов по изучению влияния спиразидина, проспирина, препаратов № 41, 46 на иммунную реакцию представлены в таблице и на рис. 1.

Обнаружено, что после воздействия препарата № 46 иммунный ответ подавляется при введении в —2,1; —1,0 и 0, +1 дни. Подавляющее действие препарата заметно ослабляется при введении после антигенной стимуляции (+1, +2). Проспирин аналогично препарату № 46 существенно подавляет иммунологическую реактивность при введении препарата в —2, —1; —1,0 и 0, +1 дни. Подавляющее действие его полностью исчезает при применении в +1, +2 дни.

Влияние препаратов на иммунный ответ

Группа	Наименование препарата	Количество мышей	Количество клеток в селезенке (1×10^6)	Количество на 1 млн	АТОК на селезенке
-2 день	препарат № 41	7	22,3	0,5	$\frac{3}{(2 \cdot 20)}$
-1 день	препарат № 46	8	133,1	83,5	$\frac{9.661}{(3.990 \cdot 23.390)}$
0 день	проспидин	9	109,5	40,7	$\frac{1.442}{(327 \cdot 6.328)}$
	спиразидин	6	254,0	174,0	$\frac{54.196}{(20.410 \cdot 100.801)}$
1 день	препарат № 41	32	93,3	6,4	$\frac{64}{(14 \cdot 295)}$
0 день	препарат № 46	16	128,5	82,8	$\frac{4.266}{(1.459 \cdot 12.470)}$
	проспидин	14	153,4	27,7	$\frac{1.754}{(693 \cdot 4.436)}$
	спиразидин	7	262,1	255,0	$\frac{51.050}{(21.530 \cdot 121000)}$
0 день	препарат № 41	27	100,3	6,7	$\frac{590}{(310 \cdot 1091)}$
+1 день	препарат № 46	29	173,2	179,5	$\frac{9.661}{(5.636 \cdot 16.560)}$
	проспидин	18	153,2	43,6	$\frac{4.581}{(2.897 \cdot 7.244)}$
	спиразидин	7	152,0	201—0	$\frac{25.410}{(16.220 \cdot 39.810)}$
0 день	препарат № 41	10	42,0	14,0	$\frac{6.3}{(28 \cdot 209)}$
+1 день	препарат № 46	10	122,8	163,0	$\frac{17.420}{(15.520 \cdot 19.540)}$
+2 день	проспидин	16	286,4	372,0	$\frac{79.500}{(96.160 \cdot 66.830)}$
	спиразидин	7	267,5	157,2	$\frac{34.510}{(16.940 \cdot 70.310)}$
	Контроль эр. 500 млн	30	349,5	221,0	$\frac{75.349}{(65.110 \cdot 101.000)}$

В отличие от вышеуказанных препаратов спиразидин подавляет иммунный ответ частично. При введении в 0, +1 сроки оказывает слабый депрессивный эффект.

Таким образом, все исследованные нами препараты, кроме спирази-дина, оказывают сильное ингибирующее действие на первичную иммун-

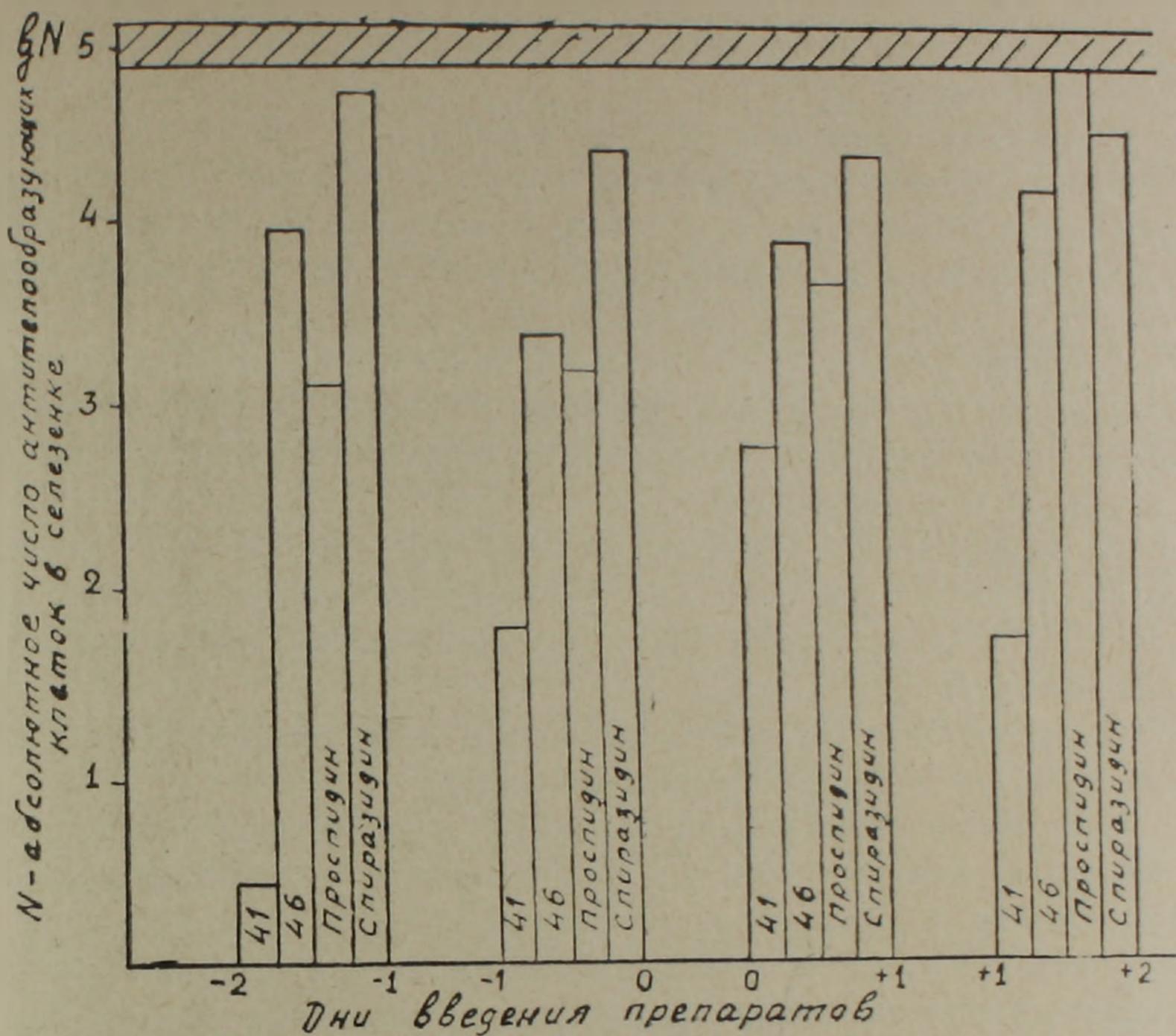


Рис. 1. Влияние некоторых химиопрепаратов на иммунореактивность в зависимости от сроков их применения.

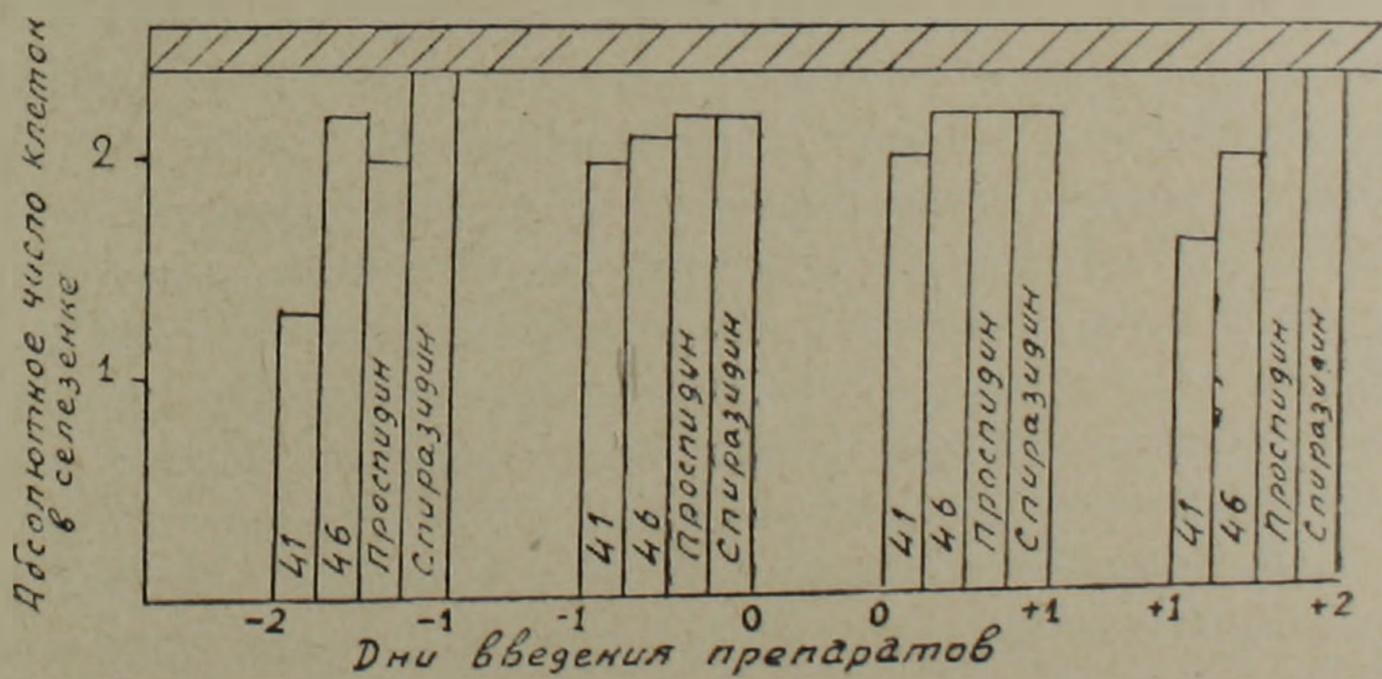


Рис. 2. Цитостатическое действие препаратов в зависимости от сроков их применения.

ную реакцию. Наиболее сильное подавляющее действие оказывает препарат № 41. Как видно из таблицы и рис. 2, все препараты обладают цитостатическим действием. Между цитостатическим и иммунодепрессивным действием наблюдается положительная корреляция, вместе с тем, иммунодепрессивное—выражается резче. После воздействия препарата № 41 общее число селезеночных клеток, по сравнению с контролем,

снижается в шесть раз, а число антителопродуцирующих клеток в селезенке уменьшается в 1177 раз.

Результаты экспериментов свидетельствуют о различии иммунодепрессивной активности исследуемых агентов в зависимости от сроков их применения. В настоящее время иммунодепрессивные агенты, согласно их воздействию на продукцию антител, делятся на следующие группы [2—4].

I группа—агенты, вызывающие подавление иммунологической реактивности при введении до антигена: радиация, бисульфат (который умеренно подавляет продукцию антител также, когда вводится за 2 или 3 дня после сенсibilизации).

II группа—агенты, вызывающие иммунодепрессию при введении после антигенной стимуляции: азотистый иприт, циклофосфамид, метотрексат, ТЕМ (триэтиленмеламин), актиномицин-Д, 6-тиогуанин, 5-флюоро-2-деоксиуридин.

III группа—агенты, вызывающие иммунодепрессию при введении до, в течение и после антигенной стимуляции.

Исследованные нами препараты (№ 46 и проспидин) можно отнести к препаратам первой группы, т. к. они оказывают максимальный депрессивный эффект в случае их применения до введения антигена, либо одновременно с последним. Можно предположить, что основным объектом их действия являются потенциально иммунореактивные клетки, еще не вступившие в цикл клеточных превращений, связанных с иммунным процессом.

Препарат № 41, который по своему депрессивному действию относится к препаратам третьей группы, при введении до, в течение и после антигенной стимуляции вызывает иммунодепрессивный эффект. Возможно, что объектом действия данного препарата являются не только потенциально иммунодепрессивные, но и пролиферирующие клетки.

Таким образом, при исследовании иммунодепрессивной активности ряда агентов, вводимых в организм в максимально переносимых дозах, выяснилось, что препараты № 41, 46 и проспидин сильно подавляют первичную иммунную реакцию, спиразидин оказывает слабое иммунодепрессивное действие. Оптимальные сроки применения исследованных нами агентов различаются: препарат № 46 и проспидин наиболее эффективно подавляют иммунный ответ при применении до антигенной стимуляции и совместно с антигеном. Препарат № 41 оказался эффективным при применении во все сроки.

После введения вышеуказанных агентов уменьшается общее число клеток в селезенке, однако иммунодепрессивная активность большинства препаратов, по сравнению с цитостатическим действием, выражена значительно резче.

Կ. Ա. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Վ. ՏԱՏՅԱՆ, Բ. Տ. ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԶԱԶՍՅԱՆ

ՈՐՈՇ ՔԻՄԻՈՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ԻՄՈՒՆՈԴԵՊՐԵՍԻՎ,
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Կատարվել է որոշ քիմիոպրեպարատների (№ 41, 46 պրոսպիդին, սպիրա-
զիդին) իմունոդեպրեսիվ հատկությունների ուսումնասիրություն:

Հետազոտված բոլոր պրեպարատները, բացի սպիրազիդինից, խիստ
ճնշում են առաջնային իմուն պատասխանը:

Ամենաուժեղ իմունոդեպրեսիվ հատկությամբ օժտված է № 41 պրե-
պարատը, որն այն ցուցաբերում է ինչպես անտիգենից առաջ՝ միաժամանակ,
այնպես էլ անտիգենից հետո՝ ներարկման դեպքում: Ենթադրվում է, որ
տվյալ պրեպարատի ազդեցության հիմնական օբյեկտներն են ինչպես պոտեն-
ցիալ իմունոռեակտիվ, այնպես էլ պրոլիֆերացվող բջիջները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Berenbaum M. C. Immunity, Cancer and Chemotherapy, 217, 1967.
2. Jerne N. K., Nordin A. A. Science, 140, 1963.
3. Khan A., Hill I. M. Infection and Immunity, 4, 320, 1971.
4. Ohno R., Harris I. E., Hersh E. M. Clin. exp. Immunol., 7, 221, 1970.