

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МАКРОФАГОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

М. З. БАХШИЯН, В. П. НОЗДРИН

Длительное кожное нанесение или внутрибрюшное введение ретиновой кислоты (all-транс-метилретината) вызывает в организме животного возрастание содержания макрофагов, которые кумулируются в зоне нанесения препарата.

Увеличение содержания макрофагов коррелирует с возрастанием их фагоцитарной интенсивности.

Ключевые слова: макрофаг, ретиновая кислота, ретиноиды, фагоцитарная интенсивность.

Одним из основных аспектов противоопухолевого действия витамина А и его синтетических аналогов (ретиноидов) является способность усиливать интенсивность иммунной защиты [4]. Настоящее исследование посвящено изучению состояния макрофагов как звена иммунного ответа при введении в организм животного ретиновой кислоты.

Материал и методика. Опыты были поставлены на молодых половозрелых мышам-самцах линий С57В1×СВА и АКР и крысах-самцах линии Wistar. В качестве ретиноида использовали бензольный и масляный растворы ретиновой кислоты в форме all-транс-метилретината—(МР)*. Шести мышам-самцам (57В1×СВА) в течение 36, а девяти—в течение 86 дней наносили 1%-ный бензольный раствор МР пипеткой, со стандартным диаметром концевой отверстия, по 2 капли 1 раз в 5 дней на кожу межлопаточной области. Восемь мышам-самцам АКР вводили внутрибрюшинно 0,15 мл 0,07%-ного масляного раствора МР еженедельно 12 раз.

Шестнадцать крысам-самцам Wistar вводили внутрибрюшинно однократно 1%-ный масляный раствор МР—одной половине по 2,0 мл, другой—по 4,0 мл.

Макрофаги метилил введением внутрибрюшинно за 2 и 12 ч до забоя 0,5 мл—мышам и 5,0—крысам 50%-ного коллоидного угля. Животных забивали декапитацией. В гистологических препаратах кожи, легких, печени, селезенки, мезентериального лимфатического узла брюшины, фиксированных в смеси формальдегида, 96° этанола и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:3:1 и окрашенных гематоксилином, подсчитывали в препаратах от контрольных животных (об. 90, ок. 10) общее содержание макрофагов, фагоцитарную интенсивность (количество угля на клетку) и процентное содержание клеток со сверхинтенсивным фагоцитозом, (если сосчитать гранулы не удавалось). Результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что длительное, в течение пяти недель, кожное нанесение умеренно повышенных

* Препарат получен из лаборатории химии полиеновых соединений научно-производственного объединения «Витамины» Министерства медицинской промышленности СССР.

доз ретиноевой кислоты сопровождалось общим увеличением содержания макрофагов, что наиболее отчетливо было выражено в печени, селезенке и легком (табл. 1). Та же тенденция имела место и к 13-й

Таблица 1

Содержание макрофагов в коже, легком, печени, селезенке и брюшине при кожном нанесении МР. Мыши (57BLXСВА). 36-й день опыта

Воздействие	Количество животных	Кожа	Легкое	Печень	Селезенка	Брюшина
МР	7	0,85±0,05	2±0,3	8,37±0,05	4,62±0,3	5,74±0,12
Контроль	7	0,77±0,1	1,42±0,012	7,34±0,2	2,41±0,2	5±0,2

неделе. К этому времени наибольшее содержание макрофагов отмечено в селезенке и в коже, взятой из зоны нанесения ретиноевой кислоты, где развивалось выраженное воспаление (табл. 2). Внутривнутри-

Таблица 2

Содержание макрофагов в коже, легком, печени, селезенке и мезентериальном лимфатическом узле при кожном нанесении МР. Мыши (57BLXСВА). 86-й день опыта

Воздействие	Количество животных	Кожа	Легкое	Печень	Селезенка	Лимфоузел
МР	9	4,5±0,25	1,96±0,046	2,63±0,052	6,86±0,18	1,93±0,18
Контроль	6	1,67±0,1	1,5 ±0,04	2,44±0,14	3,32±0,1	1,52±0,06

шнее введение препарата сопровождалось явлениями перитонита и перераспределением макрофагов с их концентрацией в брюшине, мезентериальном лимфатическом узле и уменьшением в селезенке и печени (табл. 3). Исследование содержания макрофагов на 10-й день

Таблица 3

Содержание макрофагов в легком, печени, селезенке, мезентериальном лимфатическом узле и брюшине после внутривнутрибрюшинного введения МР. Мыши АКР

Воздействие	Количество животных	Легкое	Печень	Селезенка	Лимфоузел	Брюшина
МР	8	2,81±0,19	5,46±0,15	3,66±0,25	4,92±0,27	6±0,32
Контроль	8	2,4 ±0,06	9,17±0,14	10,95±0,16	3,26±0,3	5,44±0,2

Таблица 4

Содержание макрофагов в легком, печени и селезенке после внутривнутрибрюшинного введения МР. Крысы Wistar

Воздействие	Количество животных	Легкое	Печень	Селезенка
МР 0,0 мл	8	8,9±0,24	8,45±0,45	5±0,5
Мр 4,0 мл	8	8,9±0,14	6,42±0,35	4,12±0,34
Контроль	8	8,94±2,9	8,5±0,19	4,4 ±0,26

после однократного введения умеренно повышенных доз ретиноевой кислоты позволило констатировать слабовыраженный перитонит и небольшое изменение содержания макрофагов в селезенке, печени и легком (табл. 4). Анализ функциональной активности макрофагов показывает усиление в условиях введения ретиноевой кислоты фагоцитарной интенсивности и количества клеток со сверхинтенсивным фагоцитозом в печени и селезенке (табл. 5).

Таблица 5
Фагоцитарная интенсивность макрофагов (М) печени и селезенки при накожном нанесении МР на 36-й и 86-й дни опыта. Мыши С57В1ХСВА

Воздействие		Количество животных	Фагоцитарная интенсивность М печени	Содержание М со сверхинтенсивным фагоцитозом в печени, %	Фагоцитарная интенсивность М селезенки	Содержание М со сверхинтенсивным фагоцитозом в селезенке, %
36-й день	МР	7	17,6±0,3	35,2	16,0±0,3	32,0
	контроль	7	13,1±0,5	14,2	7,3±0,3	9,5
86-й день	МР	9	5,01±0,23	12,5	8,2±0,2	16,0
	контроль	6	4,0±0,02	5,7	3,9±0,2	8,5

При введении в организм животного витамина А и его ближайшего метаболита — ретиноевой кислоты наблюдается пролиферация лимфоцитов с накоплением их эффекторных форм [2—4]. Механизм этого эффекта не выяснен. Наряду с лимфоцитами столь же необходимым клеточным компонентом иммунного ответа являются макрофаги, о способности которых накапливать и этерифицировать витамин А были сделаны отдельные сообщения [5, 6]. Витамин А и ретиноиды могли бы стимулировать лимфоциты непосредственно, соединяясь с их ретинолсвязывающими белками, однако такая возможность еще не является доказанной. Альтернативным могло бы стать влияние этих соединений на пролиферацию лимфоцитов опосредованно, путем накопления в макрофагах с последующей активацией лимфоцито-макрофагальных взаимоотношений. В настоящем сообщении получены данные, показывающие, что введение ретиноевой кислоты вызывает в организме животного увеличение содержания макрофагов с последующей их концентрацией в местах наибольшего скопления препарата. При этом происходит повышение их фагоцитарной активности. Эти данные могут служить косвенным подтверждением участия макрофагов в накоплении и метаболизме витамина А. Однако для проверки возможности опосредованного влияния витамина А и ретиноидов на пролиферацию лимфоцитов необходимы, во-первых, прямые доказательства присутствия витамина А в макрофагах и, во-вторых, доказательства существования эффекта стимуляции макрофагозависимой бласттрансформации лимфоцитов.

Таким образом, длительное кожное нанесение раствора транс-метилретионата сопровождается увеличением содержания в организме животного макрофагов с последующей концентрацией их в дерме, в зоне нанесения препарата. Внутрибрюшинное введение ретиноида сопровождается перераспределением макрофагов с их преимущественной концентрацией в брюшной полости. Увеличение численности макрофагов сопровождается активизацией из фагоцитарной интенсивности.

Ереванский медицинский институт,
I Московский медицинский институт,
кафедры гистологии

Поступило 20.VI 1980 г.

ՄԱԿՐՈՅԱԳ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԻ ՓՈՓՈՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՌԵՏԻՆԱԹԹՎԻ ՆԵՐԱՌՄԱՆ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ

Մ. Չ. ԲԱԽՇԻՆՅԱՆ, Վ. Ի. ՆՈԶԴՐԻՆ

Կատարված հետազոտություններով հայտնաբերվել է, որ ռետինաթիվի մաշկային ներառման ձևով օգտագործումը կենդանու օրգանիզմում առաջացնում է մակրոֆագերի քանակի ավելացում, վերահիշյալ բջիջները կենտրոնանում են ներառման տեղում:

Նույն պրեպարատի ներորովայնային ներառումը նպաստում է մակրոֆագ բջիջների կենտրոնացմանը որովայնի խոռոչում:

CHANGES IN MACROPHAGE CONTENT UNDER THE INJECTION OF RETINOID ACID

M. Z. BAKHSHINIAN, V. I. NOZDRIN

One of the main aspects of antitumor effect of vitamin A and its synthetic analogues (retinoids) is the ability to increase immune defence intensity. The state of macrophages as immune response link under the injection of retinoid acid in animal organism has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Плещитый К. Д. Вопросы питания, 2, 39, 1978.
2. Dennert G., Crowley C., Koula J., Zotan R. J. National Cancer Institute, 62, 89, 1979.
3. Zotan R., Dennert G. Cancer Research, 39, 1, 55, 1979.
4. Dennert Y., Zottan R.. Europ. J. Immun., 8, 1, 23, 1978.
5. Hori S. H., Kitamura T. J. Histochemistry and Cytochemistri, 20, 10, 811, 1972.
6. Jamada E., Hirogawa K. Cell. Structure and Function, 1, 2, 201, 1976.