

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ ПРИ
 НАКОЖНОМ НАНЕСЕНИИ КАНЦЕРОГЕНА
 И ДВУХ РЕТИНОИДОВ

М. З. БАХШИНЯН, В. И. НОЗДРИН

Выяснено, что обе формы синтетических аналогов витамина А (all-трансметилретиноата и 13-цис-метил 7,8 дигидроретиноата) оказывают положительное воздействие на содержание и фагоцитарную интенсивность макрофагов, а также на содержание лимфоцитов в мезентеральном лимфатическом узле и селезенке в условиях химического канцерогенеза, индуцированного 3,4-бензпиреном. Эффект МР на лимфоциты в сравнении с МДР выражен интенсивнее.

Ключевые слова: макрофаг, канцероген, ретиноиды, фагоцитарная интенсивность.

Витамин А и его синтетические аналоги (ретиноиды) обладают свойством стимулировать интенсивность иммунного ответа [1, 2, 5]. Механизм этого действия еще не выяснен, хотя ранее уже сообщалось о способности ретиноидов накапливаться в макрофагах и каким-то образом влиять на пролиферацию лимфоцитов [6]. Эти свойства витамина А и ретиноидов делают перспективным исследование возможностей их применения с целью химиоиммунопрофилактики опухолей. Определенный интерес представляет изучение состояния иммунокомпетентной системы под воздействием ретиноидов на ранних этапах канцерогенеза, поскольку известно, что канцерогены угнетают иммунный ответ. В настоящем сообщении приведены результаты анализа состояния лимфоцитов и макрофагов печени, селезенки и мезентерального лимфатического узла при кожном нанесении двух ретиноидов— all-транс-метилретиноата (МР) и 13-цис-метил-7,8-дигидроретиноата (МДР)*.

Материал и методика. Опыты были поставлены на мышах самцах линии С57В1Х СВА массой 19 ± 1 г. В качестве канцерогена использовали 3,4-бензпирен (БИ); МР, МДР и канцероген растворяли в беззоле. Раствор, содержащий одновременно 0,5% 3,4-бензпирена и 0,1% одного из ретиноидов, наносили животным на кожу межлопаточной области спины пипетками со стандартным диаметром концевой отверстия по 2 капли через каждые 5 дней. На 36-й день опыта животных забивали декапитацией. За 2 ч до забоя 6—9 животным из каждой группы, с целью мечения макрофагов

* Препараты получены из лаборатории химии полиеновых соединений Научно—производственного объединения «Витамины» Министерства медицинской промышленности СССР.

(М), вводили внутривенно по 0,5 мл 50%-ного коллоидного угля. В процессе забоя у 6—7 мышей из каждой группы определяли способность клеток селезенки к спонтанному розеткообразованию с эритроцитами барана. Материал для морфологических исследований фиксировали в смеси формальдегида, 96° этилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 9:3:1. В препаратах мезентериального лимфатического узла определяли митотическую активность лимфоцитов и процентное соотношение размеров лимфоидных фолликулов, мягкотных шнуров (места локализации В-лимфоцитов и их производных) и паракортикальной зоны (место локализации Т-лимфоцитов). В препаратах селезенки учитывали митотическую активность лимфоцитов и содержание макрофагов. Для каждого макрофага оценивали способность к фагоцитозу. С этой целью путем подсчета содержания гранул коллоидного угля в цитоплазме определяли фагоцитарную интенсивность и отдельно учитывали долю (в %) клеток со сверхинтенсивным фагоцитозом, в которых гранулы угля из-за их многочисленности сосчитать не удавалось. В препаратах печени определяли содержание макрофагов, их фагоцитарную интенсивность и клетки со сверхинтенсивным фагоцитозом.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что в печени оба ретиноида восстанавливают до исходного уровня сниженное бензолным раствором канцерогена содержание макрофагов. При этом значительно повышается, хотя и не восстанавливается полностью, их фагоцитарная активность. Сходные изменения в содержании и функциональной активности макрофагов наблюдались и в селезенке (табл. 1). Анализ содержания и функциональной активности лимфоци-

Таблица 1

Выживаемость животных, содержание в поле зрения микроскопа (об. 90, ок. 10) и фагоцитарная интенсивность макрофагов печени и селезенки при накожном нанесении 1%-ных бензолных растворов МР и МДР на 36-й день индукции канцерогенеза в коже 0,5%-ным БП

Воздействие	Выживаемость, %	Печень			Селезенка		
		содержание М	фагоцитарная интенсивность М	% сверхинтенсивного фагоцитирования М	содержание М	фагоцитарная интенсивность М	% сверхинтенсивного фагоцитирования М
МР+БП	22,12—55	7,0±0,2	17,0±0,4	26,7	3,1±0,1	4,1±0,2	16,5
МДР+БП	23,17—60	6,0±0,1	13,2±0,3	16,9	4,7±0,2	11,2±0,3	14,5
МР	19,15—80	6,2±0,1	17,6±0,3	35,2	3,4±0,1	16,0±0,3	32
МДР	22,20—90	5,9±0,2	14,8±0,5	31,2	3,3±0,1	13,3±0,6	29,7
БП	21,18—85	5,0±0,2	12,9±0,5	15,3	1,9±0,1	7,3±0,4	13,6
Бензол	17,13—80	5,5±0,1	13,1±0,5	14,2	1,8±0,1	7,3±0,3	9,5
Интактные животные	21,18—90	6,0±0,2	19,1±0,7	40,1	2,3±0,2	15,5±0,4	38,7

тов селезенки позволил выявить, что под действием МР и МДР увеличивается их общее количество, повышается функциональная и митотическая активность и интенсифицируется способность клеток связывать чужеродные эритроциты. С этими данными коррелируют изменения в мезентериальном лимфатическом узле, где выявлено увеличение площади Т-зоны и повышение митотической активности лимфоцитов (табл. 2).

Митотическая активность, количество спонтанных розеткообразующих клеток селезенки, митотическая активность и соотношение Т- и В-зон мезентериального лимфатического узла при накожном нанесении 1%-ных бензолных растворов МР и МДР на 36-й день индукции канцерогенеза в коже 0,5%-ным БП

Воздействие	Селезенка		Лимфатический узел			
	митотическая активность, %	РОК млн клеток	митотическая активность, %	паракартина, %	лимфоциты фолликулы, %	мягкотные шпурсы, %
МР+БП	7,9	217±24	4,5	64,7	7,6	27,7
МДР+БП	2,0	207±26	3,6			
МР	8,3	260±28	6,4	53,2	10,0	36,8
МДР	3,0	215±26	3,3			
БП	3,4	88±7	2,7	51,1	18,4	30,5
бензол	6,3	91±6	6,2			
интактные животные	4,4	127±18	2,2	46,1	8,6	45,3

На 36-й день опыта признаки иммунодепрессии, связанные с применением канцерогена, были умеренными и затрагивали преимущественно лимфоциты, снижая их пролиферативную активность в селезенке и лимфатическом узле. Значительным повреждающим эффектом на макрофаги обладал бензол, снижающий в печени и селезенке их количество и функциональную активность [3]. Ранее мы сообщали, что обусловленное местным применением витамина А торможение химического канцерогенеза в коже сопровождается увеличением содержания в дерме лимфоцитов [3]. Выявленный в настоящем исследовании рост количества и функциональной активности лимфоцитов селезенки и мезентериального лимфатического узла позволяет предполагать, что в обеспечении притока лимфоцитов в зону альтерации принимают участие отдаленные лимфоидные органы, отражая тем самым усиление реактивности иммунной системы в целом. Следует отметить, что этот эффект вызывается all—транс-метилретиноидом, который отличен по своей структуре от молекулы витамина А и является его первым метаболитом, т. е. ближайшие метаболиты, как и сам витамин А, обладают свойством стимулировать иммунокомпетентную систему [4, 6]. Накожное нанесение ретиноидов приводит к восстановлению, а в отдельных сериях эксперимента и к увеличению общего количества и функциональной активности макрофагов. Принимая во внимание способность макрофагов депонировать витамин А [4, 6], наблюдавшуюся нами интенсификацию под действием ретиноидов макрофагальной реакции в печени и селезенке можно объяснить их участием в процессе элиминации из крови избытка этих соединений. Сопоставительный анализ количественных и функциональных изменений макрофагов и лимфоцитов дает некоторые основания допустить возможность активации ретиноидами макрофаго-лимфоцитарных взаимоотношений, которые приводят к пролиферации лимфоцитов.

Сравнивая между собой действие двух ретиноидов, следует отметить, что МР оказывает на лимфоциты более выраженное влияние, чем МДР; различия в их влиянии на макрофаги не столь значительны.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что нанесение МР и МДР восстанавливает в печени и селезенке вызванное бензолом снижение содержания и функциональной активности макрофагов и вызванное 3,4-бензпиреном снижение количества лимфоцитов в селезенке и мезентериальном лимфатическом узле; эффект МР на лимфоциты по сравнению с МДР выражен интенсивнее.

Г ММИ им. Сеченова, Ереванский государственный
медицинский институт, кафедра гистологии

Поступило 20.VI 1980 г.

ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ԵՎ ՄԱԿՐՈՖԱԳ ԲԶԻԶՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ԿԱՆՎԱՄ ԵՐԿՈՒ ՌԵՏԻՆՈԻԴՆԵՐԻ ՄԱՇԿԱՅԻՆ ՆԵՐԱՌՈՒՄԻՑ

Մ. Զ. ԲԱԽՇԻՆՅԱՆ, Վ. Ի. ՆՈԶԴՐԻՆ

Կատարված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ վիտամին Ա երկու սինթետիկ ձևերը ցուցաբերում են դրական ազդեցություն մակրոֆագ-քլիջների քանակի և ֆագոցիտային ակտիվության վրա քիմիական կանցերոգենների ժամանակ:

Նույն դրական ազդեցությունը տեղի է ունենում նաև լիմֆոցիտների քանակի վրա (փայծաղում և ալշային հանգույցում):

CHANGES OF LYMPHOCYTES AND MACROPHAGES AT DERMAL
APPLICATION OF CARCINOGEN AND TWO RETINOIDS

M. Z. BAKHSHINIAN, V. I. NOZDRIN

As a result of investigations it has been established that both forms of vitamin A synthetic analogues (all—transmethylretinoate—MR and 13—cys—methyl 7,8 dihydroretinoate—MDR) show a positive effect on the lymphocyte content in the mesentric lymphatic node and spleen under the conditions of chemical carcinogenesis, induced by 3,4—benzpyrene. The MR effect on the lymphocytes is more intensive that of MDR.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Афанасьев Ю. И., Акрамова Д. Х., Бахшиян М. З., Ноздрин В. И., Периллов А. А., Хачатурян Е. А. Мат-лы II Закавказск. конф. морфологов, 41—42, Баку, 1978.
2. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Бахшиян М. З. Мат-лы 7-го национальн. конгр. по анатомии, гистологии и эмбриологии, Варна, 1978.
3. Бахшиян М. З., Ноздрин В. И., Азнаурян А. В. Журн. экспер. и клин. медицины, 19, 5, 19—25, 1979.
4. Карр Ян. Макрофаги (Обзор ультраструктуры и функций), М., 1978.
5. Ноздрин В. И., Бахшиян М. З., Артюхина Н. Я. Мат-лы II Всесоюзн. симп. по соматической полиплоидии, 80—85, Ереван, 1977.
6. Шарманов Т. Ш. Витамин А и белковое голодание. М., 1978.