

2. Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Физиол. журн. СССР, 56, 111—117, 1970.
3. Арушанян Э. Б. Успехи физиол. наук, 3, 112—130, 1972.
4. Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. XXIII совещ. по пробл. ВНД, 176—177, Горький, 1972.
5. Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Журн. высш. нерв. деят., 24, 55—63, 1974.
6. Арушанян Э. Б., Отеллин В. А. Хвостатое ядро. Л., 1976.
7. Асратян Э. А. Лекции по некоторым вопросам нейрофизиологии. М., 1959.
8. Асратян Э. А. Физиология ЦНС, М., 1953.
9. Булиаева А. Ф., Козлов А. М., Таиров О. П. Физиол. журн. СССР, 63, 945—948, 1977.
10. Бутхузи С. М. Электрофизиологическое исследование функций хвостатого ядра. Тбилиси, 1971.
11. Бехтерев В. М. Проводящие пути спинного и головного мозга. 2 СПб., 1898.
12. Гамбарян Л. С., Саркисян Ж. С., Гарибян А. А. Журн. высш. нервн. деят., 22, 435—442, 1972 г.
13. Ермоленко С. Ф. Стриопаллидарная система. 102—110, Л., 1973.
14. Иванова С. Н. Механизмы компенсации двигательных функций после латеральной гемисекции спинного мозга, М., 1980.
15. Малюкова И. В. Журн. высш. нерв. деят., 24, 973—979, 1974.
16. Орджоникидзе Ц. А. Базальные ганглии и поведение. 51—52, Л., 1972.
17. Павлов И. П. Полн. соб. соч., 11, 392, М.—Л., 1979.
18. Судьякин В. Г. Автореф. канд. дисс., М., 1975.
19. Стефанцов Б. Д. Канд. дисс., Л., 1941.
20. Суворов Н. Ф. Стриарная система и поведение. Л., 1980.
21. Суворов Н. Ф., Данилова Л. К., Денисова А. С., Зевальд Л. О. Журн. высш. нерв. деят., 21, 1131—1139, 1971.
22. Суворов Н. Ф., Ермоленко С. Ф., Ходжаева Н. У. Журн. высш. нерв. деят., 24, 272—277, 1974.
23. Урганджян Т. Г. Возрастные особенности компенсаторного восстановления функций. Ереван, 1973.
24. Черкес В. А. Очерки по физиологии базальных ганглиев головного мозга. Кнез, 1963.
25. Черкес В. А. Экспериментальная нейрофизиология эмоций. 77—92, Л., 1972.
26. Austin G., Jasper H. H. In. proc. XVIII Int. Congr. physiol. Copenhagen, 81—83, 1950.
27. Jasper H. H., Ajmon-Marsoni. A stereotaxic atlas of the cat of Iowa, 242, 1954.
28. Kemp J. M., Powell T. P. Brain., 93, 525—546, 1970.
29. Kitsikis A., Roujeul A. Physiologist and Behav., 3, 831—837, 1968.
30. Laurusen A. M. Acta Physiол. Scand., 59, 211, 1963.
31. Mettler F. A., Hoyde C. A., Grandfest H. Fed. Proc., 11, 107, 1952.
32. Webster K. E. Anat., 99, 329—337, 1965.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 9, 1983

УДК 612.017.006

## ЗНАЧЕНИЕ КООПЕРАТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОФАГОВ И ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА

М. З. БАХШИНЯН

Макрофаги и лимфоциты активно участвуют в противоопухолевом иммунитете. В ряде случаев макрофаги оказывают супрессивное влияние на иммунный ответ.

*Ключевые слова:* макрофаги, лимфоциты, злокачественный рост, иммуносупрессия.

Известно, что основной смысл функции иммунологического надзора сводится к защите постоянства внутренней среды организма от факторов двух основных групп: микроорганизмов и экзогенных веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации, соматических мутаций.

Согласно современным представлениям, происходящий постоянно в организме человека и животных процесс мутационных нарушений соматических клеток может обусловить опухолевый рост. Контакт организма с опухолью (контактное ингибирование) может вызвать выработку специфических гуморальных антител и другие реакции клеточного иммунитета, для осуществления которого необходимо наличие и взаимодействие иммунокомпетентных клеток. При этом роль и значение иммуноцитов оцениваются различно. Имеются данные о том, что неонатальная тимэктомия и другие дефекты Т-систем делают животных более восприимчивыми к онкогенному действию вирусов и химических соединений [12]. Отводя ведущую роль в противоопухолевом иммунитете лимфоцитам, Уманский [14] подчеркивает, что механизм их антиканцерогенного действия заключается в их сенсибилизации к чужеродному опухолевому антигену с последующей трансформацией в бластную форму и повреждением клеток-мишеней выделяемыми биологически активными растворимыми веществами. Выделяемые лимфоцитами вещества делятся на 2 группы: расширяющие цитотоксические реакции лимфоцитов и оказывающие повреждающее действие непосредственно на клетки-мишени. По мнению других исследователей, ведущая роль в противоопухолевом иммунитете принадлежит макрофагам [45 и др.]. Так, было показано повышение активности макрофагальных рецепторов у онкологических больных [41], ускорение роста опухоли при применении каррагинана [20], антимacroфагальной сыворотки [23], увеличение числа макрофагов в регрессировавших опухолях [43]); отдельные наблюдения свидетельствуют о цитотоксической активности макрофагов, направленной против опухолевых клеток [21, 36]. Цитотоксичность макрофагов имеет специфический характер и, по-видимому, обусловлена продуктами секреции иммунных лимфоцитов, прикрепленных к поверхности макрофага [19].

После специфического распознавания антигена макрофаги активируются и затем ингибируют рост мишеней неспецифическим образом. Данные значительного количества экспериментальных работ и клинических наблюдений указывают на необходимость кооперирования иммунокомпетентных клеток при канцерогенезе [27, 30, 48 и др.], результатом которого является появление клона иммуноцитов, способных вызвать отторжение мутантных клеток и элиминацию их из организма [12].

Электронно-микроскопическое изучение островков из макрофагов, лимфоцитов и опухолевых клеток обнаружило тесный контакт между опухолевыми клетками и иммуноцитами [7, 10 и др.], проникновение псевдоподий лимфоцитов в цитоплазму опухолевых клеток, деструкцию, лизис последних макрофагами [18, 21] с последующим фагоцитозом [40]. Интересно, что активированные макрофаги локализуются в местах сосредоточения опухолевых клеток, в то время как расположение ответственных за противоопухолевый иммунитет лимфоцитов не ограничено

анатомическими факторами [22]. Оптимальный противоопухолевый эффект *in vitro* наблюдается при взаимодействии макрофага с лимфоцитом [24]. Замечено соответствие между степенью лимфобластогенеза в смешанной культуре лимфоцитов и опухолевых клеток и интенсивностью инфильтрации опухоли мононуклеарами.

Имеются отдельные сведения об индуцировании и усилении лимфокинами цитотоксической активности макрофагов [28] и моноцитов [32, 39], направленной против опухолевых клеток-мишеней. Предполагается, что лимфокины активируют цитотоксические свойства макрофагов путем непосредственного воздействия на их внутриклеточные структуры [39].

Для поддержания *in vitro* приобретенной *in vivo* цитотоксичности макрофагов их следует инкубировать обязательно с лимфоцитами, в противном случае не наблюдается лизиса опухолевых клеток [22], причем активация цитотоксических свойств макрофагов *in vivo* достигается вследствие их продолжительного взаимодействия с лимфоцитами. Активированные лимфоцитами макрофаги проявляют максимальную противоопухолевую цитотоксичность [42], лизируя опухолевые клетки, разъединяя их, подавляя в них синтез ДНК и белка [47]. Цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток-мишеней обладают и моноциты, опять-таки в присутствии лимфоцитов.

Лимфоциты, инкубированные с макрофагами опухоленосителей, также обладают специфической цитотоксической активностью против клеток-мишеней [48]. Однако, несмотря на наличие столь, казалось бы, эффективных клеточных и гуморальных реакций иммунитета в организме опухоленосителя, опухоль растет и приводит зачастую к гибели больного. В чем же заключается причина недостаточной иммунной реакции в условиях злокачественного роста? Канцерогенные факторы не только вызывают трансформацию нормальной клетки в злокачественную, превращающуюся затем в растущую опухоль, но и понижают реактивные способности организма [1, 8, 9]. В дальнейшем по мере развития заболевания понижению реактивности способствуют продукты обмена и распада опухолевой ткани: недоокисленные продукты, полиамины. Благоприятствуют опухолевому росту и иммунодепрессивная активность большинства канцерогенных агентов и особенности антигенной структуры опухолевой клетки, так как организм естественно толерантен к раково-эмбриональным антигенам последней и способен отвечать только на опухолеспецифические трансплантационные антигены, которые слабо представлены во многих спонтанных опухолях [14, 48]. Отмечается также, что клетки опухоли могут терять поверхностные антигены, которые, становясь свободными, вызывают образование иммунных комплексов, быстро исчерпывающих резервы циркулирующих противоопухолевых антител [37]. Одной из вероятных причин прогрессии опухолевого роста может явиться нарушение кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток, происходящее вследствие искажения передачи информационных и регуляторных сигналов [1]. Эффект искажения может обеспечиваться веществами, выделяемыми опухолью и конкурирующими в действии с медиаторами, или же веществами, влияющими на работу отдельных субпопуляций клеток иммунной системы. С другой стороны, сама

730

опухоль может действовать на иммунную реактивность через нейрогуморальную или эндокринную системы, побуждая организм вырабатывать факторы, подавляющие иммунитет [1, 11].

Развитие опухоли сопровождается глюкозным голоданием, что вызывает неспецифическое угнетение иммунной системы [13], в основе которой лежит сдвиг в сторону преимущественного использования жирных кислот вместо глюкозы, так называемая метаболическая иммунодепрессия [5].

Имеются доказательства нарушения кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток при злокачественном росте. Так, по мере развития заболевания наблюдается снижение реактивности Т-лимфоцитов в ответ на макрофагальные медиаторы [44].

Более того, подчеркивается, что именно макрофаги опухоленосителя, благодаря выработке супрессивного фактора, подавляют цитотоксическую способность Т-лимфоцитов в отношении опухолевых клеток-мишеней. Фактор этот имеет низкую молекулярную массу, 400—600 дальтон [35, 38], согласно некоторым данным, он относится либо к простагландинам, либо к перекисям [16, 34], что, однако, оспаривается.

Помимо отрицательного влияния макрофагов на содержание Т-лимфоцитов в организме опухоленосителя, многие авторы отмечают супрессивное воздействие продуцируемых опухолью продуктов на предшественников Т-лимфоцитов в костном мозге [17].

Установлено, что макрофаги опухоленосителя подавляют ответ лимфоцитов на митогены [47], отмечается также значительное угнетение продукции лимфокинов.

Другая группа исследований констатирует отрицательное влияние лимфоцитов на макрофаги в условиях злокачественного роста: имеет место угнетение миграции интактных макрофагов лимфоцитами онкологических больных, а также лимфокинами, выделенными из организма животных с опухолями [28, 29, 30]. Причем угнетение миграции макрофагов находится в прямой зависимости от количества лимфоидных клеток [32].

Замечена взаимосвязь между содержанием иммуноглобулинов при лейкозах и такими факторами иммунитета, как фагоцитоз [4]. Отмечается отрицательное влияние опухоли или сыворотки онкологических больных на клеточные факторы иммунитета, что реализуется через Т-лимфоциты или через гуморальные факторы иммунитета [46] с последующим нарушением трансформации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки.

Новым аспектом исследования физиологической роли макрофагов является выявление их способности в определенных условиях тормозить иммунный ответ за счет стимулирующего воздействия на Т-супрессоры [3].

Получены данные о количественных соотношениях между макрофагами и лимфоцитами, при которых регистрируется стимуляция или супрессия реакции взаимодействия между ними. Так, эффективный ответ лимфоцитов регистрируется только при незначительном содержании макрофагов—примерно один макрофаг на 100 лимфоцитов. Повышение количества мононуклеарных фагоцитов в системе клеточного взаимодей-

ствия до 40% приводит к практически полной супрессии активности лимфоцитов [2], ингибирует пролиферацию антителопродуцирующих клеток на 90—97%, что устраняется при соотношении 1 макрофаг : 1000 лимфоцитов, а также подавляет ответ лимфоцитов на митогены.

Имеются немногочисленные наблюдения противоположного характера, свидетельствующие об отсутствии супрессирующего эффекта макрофагов на пролиферацию лимфоцитов при соотношении 20:1 соответственно [31].

Можно, исходя из вышесказанного, предположить, что активация макрофагального звена, наблюдаемая в отдельных случаях при злокачественном росте, может оказать ведущее, регулирующее, в отрицательном смысле, влияние на течение и исход туморогенеза, вызывающее ингибицию функциональных способностей Т- и В-лимфоцитов.

В наших исследованиях, в условиях роста перевивных опухолей, в селезенке замечено угнетающее влияние активации макрофагов (увеличение содержания и фагоцитарной активности) на лимфоидные клетки (уменьшение содержания и митотического индекса) (табл. 1). В лимфа-

Таблица 1  
Влияние перевивных опухолей (карциномы Люеса у мышей C57BL × CBA ♂♂ и карциномы PC-1 у крыс Wistar ♂♂) на содержание и фагоцитарную интенсивность макрофагов в селезенке и их влияние на лимфоидные клетки (содержание и митотический индекс)

Воздействие	Содержание макрофагов $M \pm m$	Фагоцитарный показатель	Среднее число клеток со сверхинтенсивным фагоцитозом	Содержание лимфоцитов	Содержание плазматических клеток	Митотический индекс, ‰
Интактные	173±3	8,31±0,63	10,1% (11,3±1,76)	1402±4,8	1546±12,9	9,93
Карцинома Люеса	248±8,4	10,05±0,3	11,2% (12,6±1,85)	1221±8,24	1428±14	7,93
Интактные	165,2±10	10,28±0,18	16,8% (20,4±4,8)	1393,6±5,3	1446±13,9	5,16
Карцинома PC-1	250,6±3,5	12,3 ±0,21	27,5% (38±4,9)	1147,2±9,5	1360,6±10,5	5

тическом же узле активация макрофагов оказывает положительное воздействие на лимфоидные клетки, стимулируя их трансформацию в антителопродуцирующие (табл. 2). Вероятно, здесь сказываются органые особенности и функциональная гетерогенность макрофагов.

Таблица 2  
Влияние перевивной опухоли — карциномы Люеса у мышей C57BL × CBA ♂♂ — на содержание макрофагов, лимфоидных клеток и митотический индекс последних в мезентериальном лимфатическом узле

Воздействие	Содержание макрофагов	Содержание лимфоцитов	Содержание плазматических клеток	Митотический индекс, ‰
Интактные	58,2±3,3	1801±12,4	1429,5±12,4	5,1
Карцинома Люеса	70,4±1,8	2025±8,3	2149±13,7	5,98

По мере прогрессии злокачественного роста нарушается функциональная активность всех иммуноцитов: угнетается бластогенная способность лимфоцитов [45], наблюдается потеря ими цитотоксических свойств, что объясняется уменьшением содержания ДНК и интенсивности ее обмена в этих клетках [9], подавляется фагоцитарная и миграционная способности макрофагов [25], сокращается количество плазматических клеток, содержащих JgA, JgG в околоопухолевом инфильтрате, имеет место снижение содержания антителообразующих клеток в регионарных к опухоли лимфатических узлах [6 и др.].

Таким образом, недостаточность иммунного ответа в условиях злокачественного роста является в некоторой степени следствием нарушения согласованного взаимодействия иммунокомпетентных клеток, что, в свою очередь, может явиться одной из причин, способствующих размножению опухолевых клеток в организме.

Ереванский медицинский  
институт, кафедра гистологии

Поступила 4. III 1983 г.

## ՄԱԿՐՈՖԱԳԵՐԻ ԵՎ ԼԻՄՖՈԻԴ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԿՈՊՊԵՐԱՏԻՎ ՓՈԽԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԶԱՐՈՐԱԿ ԱՃՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Մ. Չ. ԲԱՇՇԻՆՅԱՆ

*Հակառուսոցքային իմունիտետում մեծ տեղ է զբաղում մակրոֆագ բջիջների և լիմֆոցիտների փոխհարաբերությունը:*

*Առանձին դեպքերում մակրոֆագ բջիջները ցուցաբերում են բացասական սուպրեսիվ ազդեցություն օրգանիզմի իմուն պատասխանի վրա:*

## THE MEANING OF CO-OPERATIVE INTERACTION OF MACROPHAGES AND LYMPHOID CELLS UNDER CONDITIONS OF MALIGNANT GROWTH

M. Z. BACHSHINJAN

Interaction of macrophages and lymphocytes takes an active part in antitumour immunity. In some cases macrophages have a suppressing influence on the immune response of the organism.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белохвостов А. С. Вопросы онкологии, 24, 3, 99—106, 1978.
2. Галактионов В. Г. В кн.: Иммунология. 99—123, М., 1978.
3. Говалло В. И. В кн.: Иммунитет к трансплантатам и опухолям, Киев, 1977.
4. Голосова Т. В., Вискаева В. А., Мартынова В. А., Моисеева Р. А., Ермакова Г. Л., Абакумов Е. М. Вопросы онкологии, 24, 1, 3—6, 1978.
5. Дильман Н. Г. Вопросы онкологии, 23, 8, 50—54, 1977.
6. Евгеньева Г. П. Успехи современной биологии, 80, 3, 473—475.
7. Каледин В. И. В кн.: Иммунология опухолей, 109—110, Киев, 1975.
8. Кавецкий Р. Е. Сб., посвященный 70-летию со дня рождения Кавецкого, 24—39, Киев, 1970.
9. Кавецкий Р. Е. В кн.: Иммунология опухолей, 105—107, Киев, 1975.

10. Ломакин М. С., Ларин А. С., Мамаева Т. Н., Левитина В. Л. Вопросы онкологии, 23, 10, 76—82, 1977.
11. Морозкина Т. С., Суколинский В. Н. Вопросы онкологии, 21, 7, 72—80, 1975.
12. Петров Р. В., Хаитов Р. М. В кн.: Гомеостаз, 191—233, М., 1976.
13. Степанова Н. В. Биофизика, 24, 5, 897—902, 1979.
14. Уманский Ю. А. Иммунология вирусного канцерогенеза. Киев, 1979.
15. Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А. Иммунологическая толерантность. М., 1978.
16. Ambot P. L., Chivers A., Heizelmann P. Adv. Prostaglandin and Thromboxane RES Uth Int. Prostaglandin conf. Washington D. C. 1979 vaeb New York, 529—535, 1980.
17. Clerici E., Villa M. L., Porta C., Gurotta G., Bigi G. Med. (Biol.) Europ., 4, 2, 595—608, 1979.
18. Cohen S., Cohen M. C. Amer. J. Pathol., 93, 2, 449—457, 1978.
19. Gallily R., Ben-Ishay L. Cell Immun., 11, 1—3, 314—324, 1974.
20. Hamburger M., Dimitriu A., Mme D. Bull. Acad. nat., med., 159, 1, 106—111, 1975.
21. Haskill J., Fett J. J. Immunol., 117, 5, 1922—1998, 1976.
22. Hibbs J. B. J. Reticuloendothel. Soc., 20, 3, 223—232, 1976.
23. Holan V., Chutha J., Hasek M. Neoplasma, 24, 1, 63—69, 1977.
24. Johnson R. J., Pasternack G. R., Shin H. S. J. Immunol., 118, 2, 494—497, 1977.
25. Kamc J., Friedman H. Adv. Cancer, 25, 271—321, New York, e. a., 1977.
26. Kalafut T., Medzihrandsky Y. Neoplasma, 21, 6, 639—644, 1977.
27. Kearney R., Basten A., Nelson D. Int. J. Cancer, 15, 3, 438—450, 1975.
28. Kripke M., Budmen M., Fidler J. Cell. Immun., 30, 2, 341—352, 1977.
29. Landolfo S., Herberman R., Holden H. J. Immunol., 121, 2, 695—701, 1978.
30. Landolfo S., Herberman R., Holden H. J. Immunol., 118, 4, 1244—1248, 1977.
31. Lipscombst M., Toews G. B., Lyons C. R. Uhr. J. W. J. Immunol., 126, 1, 286—291, 1981.
32. Lohman-Matthes M., Damzig W., Roder J. J. Immunol., 123, 4, 1883—1886, 1979.
33. Lotzowa E., Richia E. J. Nat. Cancer Inst., 58, 4, 1171—1172, 1977.
34. Metzger Z., Hofferred T., Oppenheim J. J. J. Immunol., 124, 2, 983—988, 1980.
35. Moldovanu-Dimutbscu R., Yurascu C., Popp J. Neoplasma, 26, 6, 697—702, 1979.
36. Morahan R. S. Res. J. Reticuloendothel., 27, 2, 223—245, 1980.
37. Pelliter G., Pelonzet G., Bonen-Jant J. L. Union-med. Can. Bull., 108, 4, 440—441, 1979.
38. Puceiti P., Santoni A., Riciardi C., Herbermann R. B. Int. J. Cancer, 25, 1, 153—158, 1980.
39. Poste G., Kirsh R., Raz A., Sone S., Bucana C., Fogler W., Fidler I. J. Liposomes and Immunobiol. Proc. Nat. Symp. Houston Tex. Mash., 14—15, 1980, New York e. a. 93—107, 1980.
40. Rugh-Humphreys G. P. Brit. J. Cancer, 36, 3, 414, 1977.
41. Rhodes J. Nature, 265, 5591, 253—255, 1977.
42. Ruco L. P., Meltzer M. S. J. Immunol., 119, 3, 889—896, 1977.
43. Russel S., Gillespie G. J., Hausen Ch., Cochrane Ch. Int. J. Cancer, 18, 3, 331—338, 1976.
44. Sato I., Ueda G., Yoshinare S., Yamasati M., Okudaira J., Hayakawa K., Hamanaka J. Acta Obstet. et. ginaecol. Jap., 21, 4, 207—208, 1974.
45. Siegel M., Loper D., Ortiz-Mutr G. Ann. W. Acad. Sci., 276, 358—368, 1976.
46. Schumm D. E., Billmire D. F. Cell Immunol., 24, 2, 348—354, 1976.
47. Scharma J. M. Infec. in vitro-suppes and sion of T-cell Immun., 28, 3, 914—932, 1980.
48. Treves A. S. Transplant Rev., 40, 205—226, 1978.