

lase activity in brain for more than twice. Guanosine in the above-mentioned concentrations reliably increases the transketolase activity. Dual control of adenosine and guanosine over the activity of the key enzyme of hexosomonophosphate shunt — transketolase has been revealed.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бакунц Г. Г. Канд. дисс., Ереван, 1981.
2. Золотухина С. Ф. Тез. докл. 5-го Гродненск. симп. 58—59, 1978.
3. Петросян М. С. Канд. дисс., Ереван, 1983.
4. Хачатрян Г. С. Биохимия нуклеиновых кислот и высшие функции головного мозга. Ереван, 1981.
5. Хачатрян Г. С. Тез. докл. II Всесоюз. симп. «Циклазная система и ее роль в регуляции клеточного обмена», 15—16, Ташкент, 1978.
6. Хачатрян Г. С., Акопян А. А., Адамян М. А. Ж. экпер. и клин. мед., 22, 4, 278—282, 1982.
7. Black A. C. et al. Neurochem., 33, 6, 1165—1168, 1979.
8. Chock P. B. et al. Ann. Rev. Biochem., 49, 813—843, 1980.
9. Dishe Z. J. Biol. Chem., 204, 2, 983—987, 1953.
10. Novello F., McLean P. The Biochem. J., 107, 6, 775—791, 1968.
11. Okada Y., Kuroda Y. Eur. Pharmacol., 61, 2, 137—146, 1980.
12. Okada Y., Salto M. Brain Res., 160, 2, 368—371, 1979.
13. Pons F. et al. J. Neurochem., 34, 5, 1319—1323, 1980.
14. Ross E. M., Gilman A. G. Ann. Rev. Biochem., 49, 533—564, 1980.

«Биолог. ж. Армении», г. XXXVII, № 5, 1984

УДК 616.097.612.017.1

### ОБ УЧАСТИИ МАКРОФАГОВ И ЛИМФОЦИТНЫХ КЛЕТОК В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

А. В. АЗНАУРЯН, М. З. БАХШИЯН

При возникновении и развитии аутоиммунных заболеваний имеет место нарушение иммунологического статуса, приводящее к отложению в тканях иммунных комплексов.

В патогенезе системной красной волчанки важное значение придается нарушению функций лимфоцитов, макрофагов.

*Ключевые слова:* аутоиммунная патология, иммунитет, макрофаги, лимфоцитные клетки.

Причины, механизмы и условия, способствующие развитию аутоиммунных заболеваний, остаются невыясненными и по сегодняшний день, несмотря на многочисленность литературных данных, касающихся этих вопросов. В организме существует эффективный механизм распознавания «своего» и толерантности. Прорыв толерантности, по мнению некоторых авторов, может быть следствием поражения организма хозяина аутоиммунным «взрывом», сопряженным с вовлечением в процесс некоторых ферментных систем, связанных с синтезом белка [1]. Воз-

можно, что первичный антиген (возможно, вирус) персистирует в организме, благодаря генетически обусловленному дефекту в иммунной системе, которая не в состоянии элиминировать поражающий фактор. Это способствует появлению вторичных изменений в иммунокомпетентной системе, не зависящих уже от заболевания, вызванного первичным антигеном [21, 25]. В эксперименте показано [21, 25], что инкорпорирование некоторых антигенов хозяина с определенными вирусами может стимулировать выработку аутоантител в его организме. Существует мнение, что многие аутоиммунные болезни имеют вирусную этиологию, а появление аутоантител вызывает многочисленные осложнения болезни [1].

Одной из частых причин аутоагрессии может являться попадание в организм антигенов с детерминантами группами, сходными с таковыми хозяина. Прорыв толерантности в подобных ситуациях обусловлен, видимо, чужеродностью антигена, а реакция возникших при этом антител с антигеном хозяина связана с присутствием общих гаптенных групп [3]. Согласно некоторым данным, аутоиммунный процесс может возникнуть вследствие нарушения циркуляции аутоантигена или потери им толерогенных свойств. Предполагается, что при некоторых аутоиммунных заболеваниях патологические процессы связаны с дефицитом естественных киллерных клеток [10].

При таком аутоиммунном заболевании, как, например, системная красная волчанка, нарушение гомеостаза обусловлено разнообразными генетическими нарушениями в иммунной системе, любое из которых приводит к возникновению общего патогенетического механизма — отложению иммунных комплексов в различных тканях [30]. Известно, что иммунный ответ включает в себя фазу, в течение которой формируются циркулирующие иммунные комплексы. Они подвергаются фагоцитозу по мере того, как их концентрация достигает критической точки, которая зависит от числа аффинных молекул антител. Аномальная персистенция иммунных комплексов может быть связана с отсутствием синтеза специфических антител, с продукцией иммуноглобулинов низкой аффинности или с дефектом фагоцитирующих клеток [12, 18]. Иммунные комплексы, вероятно, конкурируют с сывороточными IgG, за рецепторы макрофагов, но они имеют некоторые преимущества благодаря своей способности к мультивалентному присоединению [19]. Иммунные комплексы активируют систему комплемента, стимулируют выделение медиаторов гуморального и клеточного иммунитета, антителогенез [27]. В области отложения иммунных комплексов накапливаются лейкоциты, развивается воспалительная реакция. Именно циркуляцией иммунных комплексов в сосудистой системе обусловлен генерализованный характер тканевых повреждений при аутоиммунных заболеваниях [7, 29].

Показано, что персистенция в циркуляции иммунных комплексов может быть обусловлена перегрузкой макрофагической системы, приводящей к нарушению ее взаимодействия с лимфоцитами, снижению количества или потере клеточных рецепторов, обуславливающих взаимодействие иммунных комплексов с фагоцитами [14, 29, 31]. Иммунные

комплексы могут стимулировать функциональную активность макрофагов путем стимуляции метаболизма, активности лизосомальных ферментов, изменения белкового синтеза [20]. Многие авторы в патогенезе аутоиммунных заболеваний ведущую роль отводят макрофагам. Так, при ревматоидном артрите и деформирующем артрозе секретируемые макрофагами монокины способствуют пролиферации моноцитов в костном мозге, перемещению их в синовиальную оболочку, синтезу и ослобождению из хондроцитов ферментов, разрушающих хрящевой матрикс. Инвазия моноцитов в суставы может быть вызвана иммунными комплексами и имеет целью их элиминацию из суставной полости [13]. При некоторых аутоиммунных заболеваниях активированные благодаря фагоцитозу иммунных комплексов макрофаги продуцируют протеиназы, которые, вызывая деградацию структурных элементов соединительной ткани, способствуют аутоагрессии [9].

Аутоиммунное заболевание может стать реальностью лишь в случае ослабления гомеостатических механизмов, контролирующих пролиферацию и дифференцировку потенциально аутоиммунных (запрещенных) клонов иммунокомпетентных клеток. Запрещенные клоны возникают в популяции тимоцитов и в отсутствие специальных стимуляторов. В физиологических условиях эти запрещенные клоны подавляются либо аутоантигеном, либо блокирующим фактором, либо супрессорными Т-клетками.

Замечено, что у мышей линии NZB, характеризующихся спонтанно возникающим аутоиммунным заболеванием, начиная с двухмесячного возраста прогрессивно снижается супрессорная активность тимоцитов. Значение данного фактора в возникновении аутоиммунного заболевания подтверждается тем, что введение тимоцитов молодых мышей этой линии, еще сохраняющих супрессорную функцию, подавляет развитие аутоиммунного процесса у старых мышей [8]. Недостаточность Т-супрессоров приводит в свою очередь к избыточной продукции антител [31]. Имеются, правда, единичные работы противоположного характера, в которых отмечается отсутствие у больных системной красной волчанкой дефекта клеток-супрессоров [24]. На определенной стадии развития в онтогенезе наблюдается угнетение иммунного ответа на тимус-зависимые и усиление на тимус-независимые антигены, что вероятно, является следствием снижения кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов и объясняется не только количественным или функциональным дефицитом Т-хелперов, но и повышением супрессорной активности Т-лимфоцитов [4]. Это, по некоторым данным [15], способствует продукции ими лимфокинов, активирующих макрофаги и способствующих трансформации В-лимфоцитов в продуценты иммуноглобулинов. Нарушение функции Т-супрессоров при аутоиммунных заболеваниях и, в частности, при системной красной волчанке может быть следствием снижения количества предшественников Т-супрессоров или уменьшения содержания и функциональной зрелости этих клеток [20]. Имеются данные и том, что в патогенезе аутоиммунного заболевания могут играть равную роль как дефицит Т-супрессоров, так и повышенная активность Т-хелперов [2, 10].

Системная красная волчанка представляет в настоящее время одну из главных проблем медицины, так как она поражает наиболее работоспособный возраст (18—40 лет), быстро приводя к стойкой потере трудоспособности, а иногда и к летальному исходу [5].

В основе патогенеза этого заболевания лежит аутоиммунный процесс, связанный с возникновением аутоантител против таких клеточных элементов, как ДНК ядер, аутоантигенов цитоплазматических органелл, белков цитоплазмы. Согласно новой концепции [6], наблюдающееся первичное поражение кожи при системной красной волчанке—результат повышенного фотодинамического действия порфиринов кожного сала. В очаге кожного поражения, вероятно, создаются благоприятные условия для контакта кожного сала с иммунокомпетентной системой, так как продукты голокриновой секреции попадают в кровь и лимфу и превращаются в первичные аутоантигены.

В настоящее время известны специальные линии животных, у которых спонтанно возникает аутоиммунное заболевание, близкое к системной красной волчанке у человека. Такой экспериментальной моделью явились также мыши-гибриды NZB/NZW<sub>F</sub><sub>1</sub>, морфологические и иммунологические исследования органов которых обнаружили в сыворотке их крови высокий уровень антител к нативной ДНК, в коже и почках—изменения, подобные таковым при системной красной волчанке [5]; отмечено также нарушение кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [22], при котором наблюдается снижение количества В-лимфоцитов.

Установлено, что патогенез аутоиммунного заболевания у этих мышей тесно связан с генетическими факторами, способствующими повышенной восприимчивости к инфекции и выраженной способности синтезировать аутоантитела [1]. У мышей этой линии врожденный генетический дефект ведет к нарушению функции В-лимфоцитов, макрофагов и спонтанной продукции высоких титров эндогенного ксенотропного вируса. Первичный дефект В-клеток проявляется в лимфоидной гиперплазии и выработке аутоантител [11]. Естественные тимотоксические аутоантитела и, возможно, В-клетки атакуют и разрушают тимус, вызывая нарушение функции Т-супрессоров, являющееся причиной снижения толерантности и ослабления первичного иммунного ответа на антигены [21]. Примерно такие же данные приводят другие авторы, отмечающие у мышей линии NZB/NZW<sub>F</sub><sub>1</sub> гиперреактивность В-лимфоцитов неясного происхождения [22].

В наших опытах, проводимых на мышах линии NZB/NZW<sub>F</sub><sub>1</sub> различного возраста изучено содержание макрофагов различных органов. При этом замечено, что по сравнению с контролем (беспородные белые мыши) макрофаги аутоиммунных мышей ведут себя неоднозначно: в печени и легком их содержание с возрастом уменьшается, в лимфатическом узле—не меняется, а в селезенке возрастает не только количество, но и фагоцитарная активность этих клеток (табл.).

Немаловажная роль в патогенезе аутоиммунной патологии у мышей этой линии отводится продуктам метаболизма жирных кислот—простагландинам [15]. При этом [25] отмечается, что макрофаги некоторых ау-



Содержание макрофагов в печени, селезенке, легком и лимфатическом узле и их фагоцитарная активность в селезенке мышей линии NZB NZWF различного возраста

| Возрастные группы |              | Содержание макрофагов ( $M \pm m$ ) |            |                      |             | Фагоцитарная активность макрофагов селезенки |                                          |
|-------------------|--------------|-------------------------------------|------------|----------------------|-------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
|                   |              | в печени                            | в легком   | в лимфатическом узле | в селезенке | фагоцитарный показатель                      | среднее число клеток со сверхфагоцитозом |
| Контроль          | 1—2-месячные | 230,5 ± 15,1                        | 128 ± 10   | 89 ± 11,81           | 95,5 ± 3,3  | 1,835 ± 0,11                                 | 2,67%                                    |
|                   | 5-месячные   | 642 ± 12                            | 209 ± 2    | 235 ± 2              | 391 ± 9,47  | 5,13 ± 0,19                                  | 5%                                       |
| Аутоиммунные мыши | 1—2-месячные | 661 ± 21                            | 218 ± 2,86 | 199 ± 12 ± 14        | 294 ± 2,31  | 8,19 ± 2,74                                  | 1,2%                                     |
|                   | 5-месячные   | 560,25 ± 11,66                      | 175 ± 4,36 | 193 ± 4,5            | 306 ± 6,6   | 10,22 ± 0,18                                 | 2,67%<br>(2,75 ± 0,83)                   |

гоммунных больных синтезируют простагландины, причем различаются активные и малоактивные в этом аспекте формы макрофагов. Вероятно, синтезом простагландинов макрофагами можно объяснить их супрессорное воздействие на Т-лимфоциты [23]. Повышенный синтез простагландинов у животных с аутоиммунной патологией выявлен и другими авторами, отмечающими их ведущую роль в развитии указанного заболевания [17, 28], так как противовоспалительное действие указанных веществ при некоторых аутоиммунных заболеваниях, выражающееся в расширении прекапилляров, повышении проницаемости их стенок, изменении чувствительности болевых рецепторов, опосредуется через ЦАМФ макрофагов воспалительного экссудата (усиление синтеза) и лизосомальные ферменты (уменьшение высвобождения).

Таким образом, в патогенезе аутоиммунных заболеваний, вероятно, немаловажную роль играют макрофаги, оказывающие определенное влияние на лимфоидные клетки.

Ереванский медицинский институт,  
кафедра гистологии

Получено 1.VI 1983 г.

ՄԱԿՐՈՖԱԳ ԵՎ ԼԻՄՖՈՑԻԷՅԻՆԵՐԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌԻՏՈՒՄՈՒՆ  
ԽՈԱԿՅՈՒՆՆԵՐԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՄԵՆԱՆԵՐՈՒՄ

Ա. Գ. ԱԶԱՐԻՅԱՆ, Մ. Ս. ՐԱԽԵՅԱՆ

Առաջադրված հիվանդությունների առաջացման և զարգացման ընթացքում տեղի են ունենում իմունոլոգիական ստատուսի խախտումներ: Արդեա հետևիվանք հյուսվածքներում կուտակվում են իմուն կոմպլեքսներ: Տեղի է ունենում մակրոֆագ և լիմֆոցիտ բջիջների ֆունկցիաների խախտում:

# ON THE PARTICIPATION OF MACROPHAGES AND LYMPHOCYTES IN THE MECHANISM OF DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE REACTIONS

A. V. AZNAURJAN, M. Z. BACHSHINJAN

During the autoimmune diseases disturbances of immunological status take place and the result of this process is the deposit of immune complexes in tissues. In the pathogenesis of *systemic lupus erythematosus* an important role belongs to the breach of the functions of lymphocytes and macrophages.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адо В. А. Патологическая физиология, 3, 90—96, 1975.
2. Векслер X. М., Тимошенко Ш. П., Ремез Н. М., Крипникова Е. З., Ионов В. Г., Кейш Л. Д., Полова О. В., Севастьянова В. А., Гребенюк Г. А., Куллайс Д. В., Магашиф Н. Н., Бриде Л. А. Проблемы аутоаллергии в практической медицине. Тез. докл. науч. конф., Таллин, 1975.
3. Моозг Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность. Пер. с англ. М., 1975.
4. Петров Р. В., Насонова В. А., Хантов Р. М., Нажметдинов А. М., Плесковская Т. Н., Пчелинцев С. Ю. ДАН СССР, 245, 5, 1269—1271, 1979.
5. Плесковская Г. Н. Автореф. канд. дисс., М., 1980.
6. Подымов В. К. В кн.: Красная волчанка. Ереван, 1981.
7. Струков А. Н. Вести АМН СССР, 2, 9—16, 1974.
8. Фонталин Л. П., Певницкий Л. А. Иммунологическая толерантность, 1978.
9. Baggiolini M., Schyder J. Connect tissue changes Rheum. Arthritis and Use Picnicillamine. Proc. Rev. Symp., Rotterdam, 1979, 25—38, 1979.
10. Cooper M. D. Immunol, 80 4 th. Int. Congr. Immunol. Paris 1980. London, 97—998, 1980.
11. Cohen P. Z., Zilvin D. A., Winfield J. B. Arthritis and Rheum., 5, 2, 168—173, 1982.
12. Dellre M. Rev. med. (France), 22, 33, 2039—2050, 1981.
13. Dreber R. Aktuel Rheumatol., 7, 2, 44—51, 1982.
14. Du Bols R. M., Townsend P. J., Cole P. J., Haslam P. M., Turner—Warwick J. P. Clin. Allergy, 11, 5, 409—419, 1981.
15. Favez G., Zenenberger Ph. Schweiz med. Wochenschr., 111, 29, 1066—1075, 1981.
16. Karmali R. A., Handrahan R., Volkman A., Smith N. Golden Jubilee Int. Congr. Essen. Fatty Acids Prostaglandins Minn. May 5—7. Oxford, 655—661, 1992.
17. Kirkpatrick C. J., Mohr W., Haferkamp O. J. Rheumatol., 41, 3, 89—99, 1982.
18. Koffer D., Biesecker G. Arthritis and Rheum., 25, 7, 858—861, 1982.
19. Zessle R. G. O. Immunobiology, 161, 3—4, 322—333, 1982.
20. Zyduard P. P., Brostoff J., Pack S., Parry H. F. Immunobiology, 15, 3, 173—181, 1981.
21. Zevy J. A. Immunoregul. and Autoimmunity. New-Jork, 117—128, 1983.
22. Meyer O. Rev. rheum., 46, 12, 817—825, 1981.
23. Muraguchi At., Tachihana T., Miki J., Kishimoto S., Jumanura J., Kishimoto T. Clin. Immunol. and Immunopathol., 23, 2, 189—201, 1982.
24. Nakamura Z., Asano T., Jano K., Ofuji T. Clin. Immunol. and Immunopathol., 24, 1, 72—82, 1982.
25. Papayl G. S., Corrigall V., Joulten Z. Z. Scand. J. Rheumatol., 10, Suppl., 38, 9—15, 1981.
26. Poubell P., Chaintreuil J., Blotman Z., Damon M., Flandre O., Crates de P. A., Simon Z. Rev. rheum., 49, 7, 525—531, 1982.
27. Rother U., Gelben H. 21, 2, 50—58, 1981.
28. Robinson D. R., Dayer J. M., Krane S. M. Ann. N.—J. Acad. Sci. 332, 279—294, 1979.

29. *Sve høg S. A., Nilsen H.* Endocytosis and Exocytosis Host. Def. Symp. Celebration 10th. Anniv. Univ. Zinköping, 1980. Basel, 112—129, 1980.  
30. *Schwartz R. S.* Kidney Int., 19, 3, 474—484, 1981.  
31. *Vorlaender K. O.* Kolloquia rheumatol., 8 7—19, 1980.

«Биолог. эк. Армения», т. XXVII, № 5, 1984

УДК 577.15.591.8

## ОЧИСТКА Д-АМИНОКИСЛОТНЫХ ОКСИДАЗ ASPERGILLUS NIGER R-1

С. П. ОГАНЕСЯН, М. А. ДАВТЯН

Разработан способ очистки Д-оксидаз аминокислот гриба *Asp. niger* R-1, предназначенного из мелассе. Степень очистки фермента 10, выход—70%.

*Ключевые слова:* плесневые грибы, аспергилл, оксидазы.

В предыдущем сообщении нами были описаны некоторые свойства Д-аминокислотных оксидаз у *Asp. niger* R-1 [1].

Нами предпринята попытка очистки и получения высокоактивного препарата Д-аминокислотных оксидаз с целью применения его при разделении D- и L-форм из рацематов, результаты которой приводятся в настоящем сообщении.

В литературе имеется описание ряда методов очистки Д-аминокислотных оксидаз из различных объектов [2, 3, 4]. В отношении *Asp. niger* предложен только один метод очистки Д-аминокислотных оксидаз [2]. Авторами при помощи обработки бесклеточного экстракта протамин сульфатом, фракционирования  $(NH_4)_2SO_4$ , хроматографии на геле фосфата кальция и гельфильтрации через биогель G-200 из мицелия *Asp. niger*, предварительно выращенного на синтетической среде с D-фазы, выделен и очищен фермент в 100 раз, выход составлял 30%.

*Материал и методика.* Объектом исследования служили плесневые грибы *Asp. niger* R-1. Выращивание и определение ферментативной активности проводилось по ранее описанной методике [1]. Активность фермента выражалась в мкмольх  $NH_3$ , выделяющегося при часовой инкубации на 1 г свежего мицелия.

*Результаты и обсуждение.* Проведена очистка ферментного препарата Д-аминокислотных оксидаз производственного штамма *Asp. niger* R-1.

*Первый этап*—получение бесклеточного экстракта. Сырой мицелий (5 г в 25 мл буфера) подвергался гомогенизации в течение 10 мин в стеклянном гомогенизаторе типа Эльведжем-Поттера в 0,05 м K-Na-фосфатном буфере, pH 8,3, при температуре 0—2°, после чего гомогенат центрифугировался при 10000—14000 об/мин (8000—10000 g) в течение 20 мин. При этом активность проявлялась в надосадочной фракции.