

С. А. ЗАКАРЯН

## ИЗУЧЕНИЕ СТРЕПТОКОККОВОЙ ЗАМЕДЛЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У КРОЛИКОВ

Изучена стрептококковая гиперчувствительность замедленного типа *in vitro* у кроликов при помощи реакции торможения миграции макрофагов из капиллярных трубок и бластоидной трансформации лимфоцитов. Результаты опытов показали, что в той группе, где ГЗТ индуцирована с помощью АЛС, феномен торможения миграции макрофагов и трансформация лимфоцитов в бласты под воздействием специфического антигена положительны на протяжении всего срока наблюдения.

Имеются сообщения, согласно которым некоторые стрептококковые антигены в культуре лимфоцитов больных ревматизмом и экспериментальных животных с индуцированной стрептококковой повышенной чувствительностью (ГЗТ) вызывают эффект рестимуляции этих клеток. Это выражается в образовании бласт клеток и в синтезе фактора, тормозящего миграцию макрофагов [4, 10].

Указанные реакции интересно было изучить на модели стрептококковой ГЗТ у кроликов.

Одновременно с этим мы задались целью изучить сыворотки крови подопытных животных для выяснения изменений титра антистрептолизина-О (АСЛ-О) в динамике.

Экспериментальную стрептококковую гиперчувствительность у кроликов получали путем двукратной инъекции культуры стрептококков и однократной инъекции гетерологической антилимфоцитарной сыворотки. Для этого каждому животному внутривентриально вводили по 2—2,5 млрд убитых нагреванием (при 70° в течение часа) стрептококков, а через 10 дней инъецировали также внутривентриально 2 мл АЛС с титром 1:200 и, спустя час, давали им физическую нагрузку в тредбане. Сразу после этого кроликам интраперитонеально вводили разрешающую дозу того же микробного антигена (суточная живая культура в количестве 2 млн микробных тел).

В зависимости от характера воздействия животные были разделены на 3 группы. В I группу вошло 10 интактных кроликов; 34 животных с индуцированной ГЗТ составляли II группу (основная); кролики III группы (27) иммунизировались по той же схеме, что и животные II группы, с той лишь разницей, что им не вводилась АЛС (контрольная группа). Реакцию торможения миграции внутривентриальных макрофагов ставили по методике, описанной Бендиксеном с соавт. [8] и Дэвидом с соавт. [9]. Индекс миграции (ИМ) определяли по формуле  $ИМ = \frac{M + АГ}{M}$ , где числитель показывает площадь миграции макрофагов

при наличии антигена, а знаменатель—площадь миграции без антигена [11]. Реакцию считали положительной, если в присутствии антигена ИМ был меньше 0,65. Реакцию бласттрансформации лимфоцитов ставили по методике, описанной М. И. Брауде и И. Л. Гольдман [2]. Антигеном в наших опытах служил стрептолизин-О (0,05—0,1 мл 5%-ного раствора).

Контрольные камеры инкубировались без антигена в тех же условиях. Титр АСЛ-О определяли по схеме, разработанной Ленинградским НИИ вакцины и сывороток, применяя сухой стрептолизин-О, полученный из этого же института. Животные находились под наблюдением в течение 13 мес. Иммунологические исследования проводились в сроки 1—3, 4—8 и 9—13 мес.

Результаты исследования реакции торможения миграции макрофагов представлены на рис. 1, из которого видно, что ИМ у животных

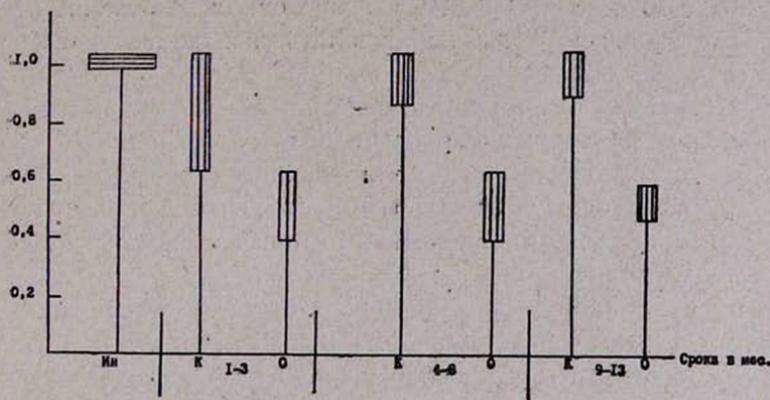


Рис. 1. Результаты реакции торможения миграции макрофагов. И—интактные, К—контрольные, О—опытные кролики.

I группы равняется единице (включая и случаи с антигеном). В то же время у животных III группы из 4 кроликов у 3 в сроки до 3 мес. ИМ был  $>0,6$ , а у одного равнялся единице; в более поздних сроках опыта ИМ  $>0,9$  (в одном наблюдении ИМ равнялся 0,65).

У животных II группы в сроки до 3 мес. ИМ был  $<0,6$ , до 8 мес.  $<0,65$  и до конца наблюдения также оставался  $<0,65$ . Однако на последнем этапе (9—13 мес.) у одного животного ИМ равнялся 0,85.

Из представленных данных (табл. 1) видно, что независимо от наличия в системе стрептолизина-О у всех интактных животных количество blastов не превышает  $0,5 \pm 0,1$ . Во II группе кроликов (основная) с индуцированной ГЗТ при добавлении гомологичного антигена наблюдалась сходная по срокам картина. Это выражалось в появлении одинакового количества blastов независимо от сроков наблюдения.

В культурах без антигена число blastов было довольно низким ( $1,5 \pm 0,1$ ;  $1,1 \pm 0,1$  и  $0,7 \pm 0,1$  соответственно). В группе же контрольных животных (III) в начальных сроках исследования процент blastов составлял  $21,1 \pm 0,4$ , а в дальнейшем наблюдалось заметное его сниже-

Таблица 1

Результаты исследований реакции бласттрансформации лимфоцитов

Группа животных	Реакция бласттрансформации по срокам								
	колич.	1—3 мес.		колич.	4—8 мес.		колич.	9—13 мес.	
		с АГ	без АГ		с АГ	без АГ		с АГ	без АГ
Контрольная	4	21,1±0,4	4,9±0,5	12	8,6±0,3	0,4±0,1	11	10,6±0,6	1,0±0,2
Основная	6	21,2±1,0	1,5±0,1	11	20,8±0,2	1,1±0,1	17	20,3±0,6	0,7±0,1
Интактная	10	0,5±0,1							

ние:  $8,6 \pm 0,3$  до 8 мес. и  $10,6 \pm 0,6$  в конце опыта. В отличие от других групп здесь в сроки до 3 мес. наблюдалась спонтанная трансформация лимфоцитов ( $4,9 \pm 0,5$ ).

При статистической обработке результатов II группы достоверной разницы между различными сроками не отмечено, однако по сравнению с культурами без антигена эта разница достоверна ( $P < 0,01$ ). В контрольной группе наблюдалось статистически достоверное снижение процента бластов. Это имело место и при изучении феномена спонтанной трансформации.

Таким образом, при сравнении результатов исследований вышеуказанных реакций по индикации ГЗТ *in vitro* у различных групп животных можно отметить, что более устойчивая ГЗТ выявляется у животных II группы.

У 25 интактных кроликов определяли титр АСЛ-О для получения исходных показателей. У наших животных они составляли  $135 \pm 7$  АСЕ (табл. 2). У животных II группы повышение титра АСЛ-О начиналось с конца первого месяца, и в ходе дальнейшего наблюдения титр составлял соответственно  $471 \pm 17$ ,  $371 \pm 29$  и  $441 \pm 51$ .

Таблица 2

Изменение титра АСЛ-О в динамике

Группа животных	Титры АСЛ-О в динамике					
	колич.	1—3 мес.	колич.	4—8 мес.	колич.	9—13 мес.
Контрольная	11	365±11	16	725±123	16	931±175
Основная	9	471±17	12	371±29	10	441±51
Интактная	25	135±7				

У животных III группы, по сравнению с предыдущей, эти показатели находились на более высоком уровне ( $365 \pm 11$ ;  $725 \pm 123$  и  $931 \pm 175$  соответственно).

Полученные нами данные со всей очевидностью свидетельствуют о наличии индуцированной стрептококковой гиперчувствительности у подопытных животных. При этом можно предположить, что у них образуются сенсibilизированные лимфоциты и антителообразующие плазмодиты, которыми обуславливается ответная реакция организма, что согласуется с данными других авторов [1, 5, 6, 7].

Результаты положительной бластоидной реакции лимфоцитов у животных III группы представляют особый интерес. Мы склонны это связывать со способностью АЛС при ее однократном введении стимулировать пролиферацию клеток-медиаторов замедленных гиперергических реакций. Кроме этого, вероятно, АЛС играет определенную роль в поддержании уже появившейся гиперчувствительности. Такое предположение подтверждается тем, что в более поздних стадиях эксперимента процент бластов в контрольной группе животных ниже.

Помимо положительной реакции бласттрансформации при ГЗТ, нередко она оказывается положительной и при немедленных аллергических реакциях [3], вследствие чего определенный процент бластклеток обнаруживается в тех случаях, когда торможения миграции ГЗТ *in vitro* не выявляется. Об этом свидетельствуют и результаты наших исследований. Данное явление находит свое подтверждение и в результатах изучения изменений титра АСЛ-О у животных различных групп.

Из табл. 2 видно, что его титр выше у животных, не получавших АЛС. Более высокий титр АСЛ-О во II группе, по сравнению с интактной, можно объяснить постоянной персистенцией стрептококковых антигенов в организме животных. Они не являются геморальными медиаторами клеточных иммунных реакций и лишь свидетельствуют о наличии инфекции в организме.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что при введении кроликам культуры авирулентных стрептококков и АЛС у них развивается аллергическая реакция замедленного типа, выявляемая как с помощью теста торможения миграции макрофагов, так и реакцией бласттрансформации лимфоцитов.

Институт кардиологии МЗ Арм. ССР

Поступила 16/V 1972 г.

Ս. Ա. ԶԱԲԱՐՅԱՆ

ՍՏՐԵՊՏՈՎՈՒԿԱՅԻՆ ՀԵՏԱԶԳՎԱԾ ՁԵՎԻ ԳԵՐԶԳԱՅԵՆՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՃԱԳԱՐՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ս. մ փ ո փ ո լ մ

Փորձի ենթակա ճագարների մոտ ստացված է ստրեպտոկոկային հետա-  
ձրգված ձևի գերզգայնություն՝ ստրեպտոկոկերի, հակալիմֆոցիտար շիճուկի  
ներարկումների և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ճանապարհով: Փոր-  
ձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ մակրոֆագների միգրացիայի ճնշման

ռեակցիայի միջոցով հնարավոր է հայտնաբերել սպեցիֆիկ գերզգայնությունը փորձի ողջ տեղումբյան ընթացքում: Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ այդ ռեակցիայի արդյունքները եղել են բացասական, այսինքն ստրեպտոկոկային հակածնի ազդեցության տակ մակրոֆագները մնացել են շարժունակ: Համանման սվլայներ են ստացվել նաև արյան լիմֆոցիտների բլաստոթանաֆորմացիայի ռեակցիայի ժամանակ: Դա բնորոշվել է հիմնական խմբի կենդանիների մոտ բլաստոթիզների առաջացմամբ, որը դիտվել է մինչև փորձի վերջը: Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ այդ ռեակցիայի արդյունքները եղել են դրական միայն փորձի առաջին շրջանում:

Այլ օրինաչափություն է հայտնաբերված անտիստրեպտոկոկին-0 տիտրի փոփոխության ուսումնասիրության ժամանակ: Ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ նրա տիտրը համարյա կրկնակի անգամ սվլելի բարձր է եղել, քան հիմնական խմբի կենդանիների մոտ (ուսումնասիրության 2-րդ և 3-րդ շրջաններում):

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бернет М. Клеточная иммунология. М., 1971.
2. Брауде М. И., Гольдман И. Л. Известия АН СССР (сер. биол.), 1967, 6, стр. 851.
3. Лунг Р. Н. Стимуляция лимфоцитов. М., 1971.
4. Мкртчян В. А., Зурабян А. С. В сборнике трудов Ин-та курортологии и физиотерапии, в. XIV. Ереван, 1970, стр. 313.
5. Мкртчян В. А. Автореферат канд. дисс. Ереван, 1971.
6. Фонталин Л. Н. Иммунологическая реактивность лимфоидных органов и клеток. М., 1967.
7. Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л. Клеточные основы иммунитета. М., 1969.
8. Bendixen G., Soborg M. J. Immunol., 1970, 104, 6, 1551.
9. David J. R., Lawrence H. S., Thomas L. J. Immunol., 1964, 93, 2, 274.
10. Passaleva A., Romagnani S., Ricci M., Zeri A., Salvadori R. Folia allergol., 1968, 15, 5, 27.
11. Soborg M., Bendixen G. Acta. med. Scand., 1967, 181, 2, 247.