

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ИНДУКЦИЮ СИСТЕМНОЙ СУПРЕССИИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ К АНТИГЕНАМ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Н.Г.Акопян, К.А.Казарян, М.В.Татьян, К.Г.Карагезян

*/Институт молекулярной биологии НАН РА/
375044, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: иммунореактивность, ультрафиолетовое облучение, системная супрессия, гиперчувствительность замедленного типа, аллоантиген

Выяснение возможностей регуляции иммунного ответа является одним из важнейших направлений современной иммунологии. Ультрафиолетовое (УФ) облучение животных является новым подходом к изучению активации супрессорных клеточных механизмов регуляции иммуногенеза. Механизмы супрессивного действия УФ-облучения на иммунные функции организма по сей день остаются одной из наиболее злободневных проблем медико-биологического значения [4,5,15]. С использованием УФ-облучения индукция специфической супрессии стала возможной в условиях, обычно вызывающих иммунный ответ [6,10,12].

Изменение иммунной системы путем специфической неответственности имеет потенциальную терапевтическую ценность и может быть применено при трансплантации органов, лечении контактной аллергии и некоторых аутоиммунных заболеваний. Однако, в какой степени приобретенный иммунитет может быть подвергнут влиянию УФ-облучения, а также механизмы, лежащие в его основе, пока не выяснены.

Данная работа посвящена изучению особенностей действия однократного УФ-облучения на иммунные функции к аллогенным трансплантационным антигенам.

Материал и методы

Исследования проводили на мышах инбредных линий СВА, С57BL/6, BALB/c. УФ-облучение мышей производили с помощью люминесцентной эритемной лампы ЛЭ-30 диапазоном 280–400 нм. Мышей с удаленной на спине шерстью облучали на расстоянии 13 см от лампы в дозах 35000 и 5000 дж/м².

Для определения гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к аллоантигенам мышей линии СВА подкожно сенсибилизировали в область живота 1×10^7 клетками селезенки мышей аллогенной линии С57BL/6 либо BALB/c. Спустя 5 дней животных тестировали подкожным введением 5×10^6 соответствующих клеток селезенки (С57BL/6 либо BALB/c) [1].

При определении супрессоров афферентной фазы ГЗТ 1×10^8 спленоцитов доноров, тестируемых на супрессорную активность, вводили внутривенно интактным сингенным реципиентам и спустя 1 ч сенсибилизировали для индукции ГЗТ.

Трансплантацию кожи осуществляли путем пересадки кожи хвоста донора на грудную область реципиента [2].

Результаты и обсуждение

Для определения действия однократного УФ-облучения на ГЗТ к аллоантигенам мышей линии СВА облучали в дозах 35000 и 5000 $\text{дж}/\text{м}^2$, спустя 5 дней животных сенсибилизировали спленоцитами аллогенной линии С57BL/6.

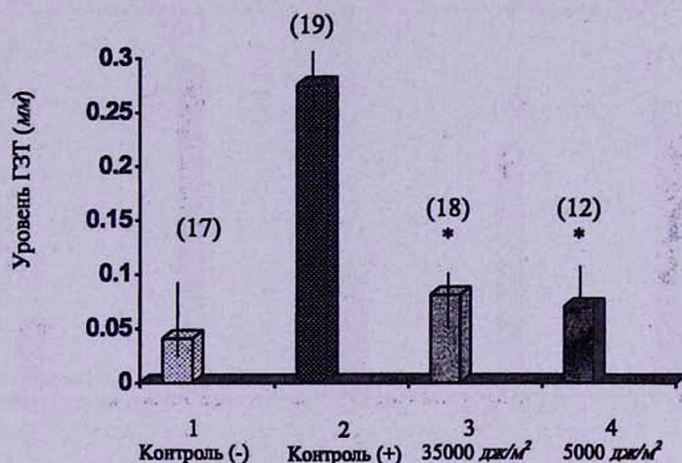


Рис. 1. Влияние УФ-облучения мышей на индукцию ГЗТ к аллогенным антигенам;

1 — мыши СВА, получившие тест-инъекцию антигена, (-) контроль; 2 — мыши СВА, сенсибилизированные спленоцитами мышей, (+) контроль; 3 — мыши СВА, облученные в дозе 35000 $\text{дж}/\text{м}^2$, через 5 дней сенсибилизированные спленоцитами мышей С57BL/6; 4 — мыши СВА, облученные в дозе 5000 $\text{дж}/\text{м}^2$, через 5 дней сенсибилизированные спленоцитами мышей С57BL/6.

* $P < 0.001$; в скобках — число наблюдений в группе.

Исследования показали одинаково сильное угнетение ГЗТ после УФ-облучения мышей высокой и низкой дозами (рис. 1, 3, 4) по сравнению с необлученным положительным контролем (рис. 1, 2). Полученная супрессия носит системный характер, так как ни область сенсibilизации, ни участки тестирования животных не подвергались непосредственному облучению.

Для определения характера иммуносупрессии интактным реципиентам СВА вводили клетки селезенки сингенных доноров, подвергнутых УФ-облучению и сенсibilизации аллоантигенами. Спустя 1 ч у реципиентов индуцировали ГЗТ. Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют, что спленоциты доноров, подвергнутых УФ-облучению и сенсibilизации аллоантигенами, проявляют супрессорную активность, подавляя реакцию ГЗТ у реципиентов (рис. 2, 3) по сравнению со спленоцитами сенсibilизированных, но необлученных доноров (рис. 2, 1). Однако селезеночные клетки облученных, но несенсibilизированных доноров супрессорной активностью не обладают (рис. 2, 2), что указывает на необходимость сенсibilизации облученных животных для индукции супрессии.

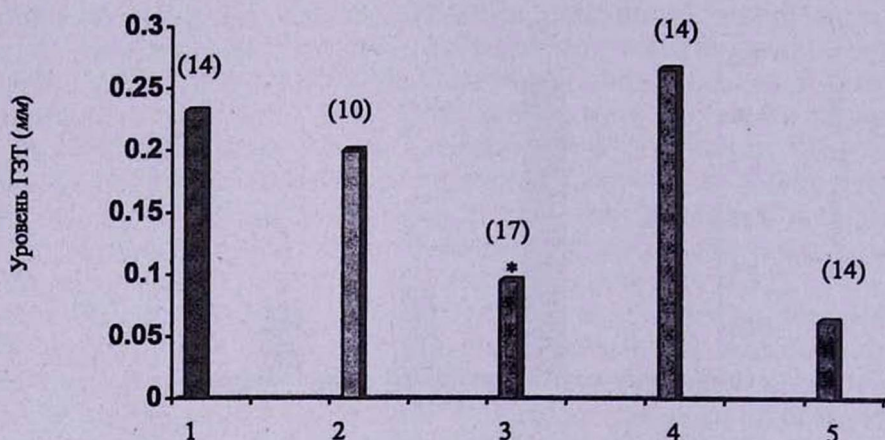


Рис. 2. Супрессорная активность клеток селезенки мышей с подавленной УФ-облучением ГЗТ к аллоантигенам:

1 — реципиенты СВА, получившие спленоциты сингенных доноров, сенсibilизированных аллогенными спленоцитами мышей С57BL/6; 2 — реципиенты СВА, получившие спленоциты сингенных доноров, облученных УФ; 3 — реципиенты СВА, получившие спленоциты сингенных доноров, облученных УФ и сенсibilизированных аллоантигенами (С57BL/6); 4 — мыши СВА, сенсibilизированные аллоантигенами (С57BL/6) (+) контроль; 5 — мыши СВА, получившие тест-инъекцию антигена (С57BL/6) (-) контроль.

* $P < 0.02$; в скобках — число наблюдений в группе.

В следующей серии опытов была определена антигенная специфичность полученных нами супрессоров. Супрессорные лимфоциты от мышей линии СВА, индуцированных УФ-облучением и сенсibilизацией

аллоантигенами (C57BL/6), переносили интактным сингенным реципиентам, которых через час после этого сенсibilизировали спленоцитами мышей либо линии C57BL/6 (рис. 3, 1), либо — BALB/c (рис. 3, 5) для индукции ГЗТ.

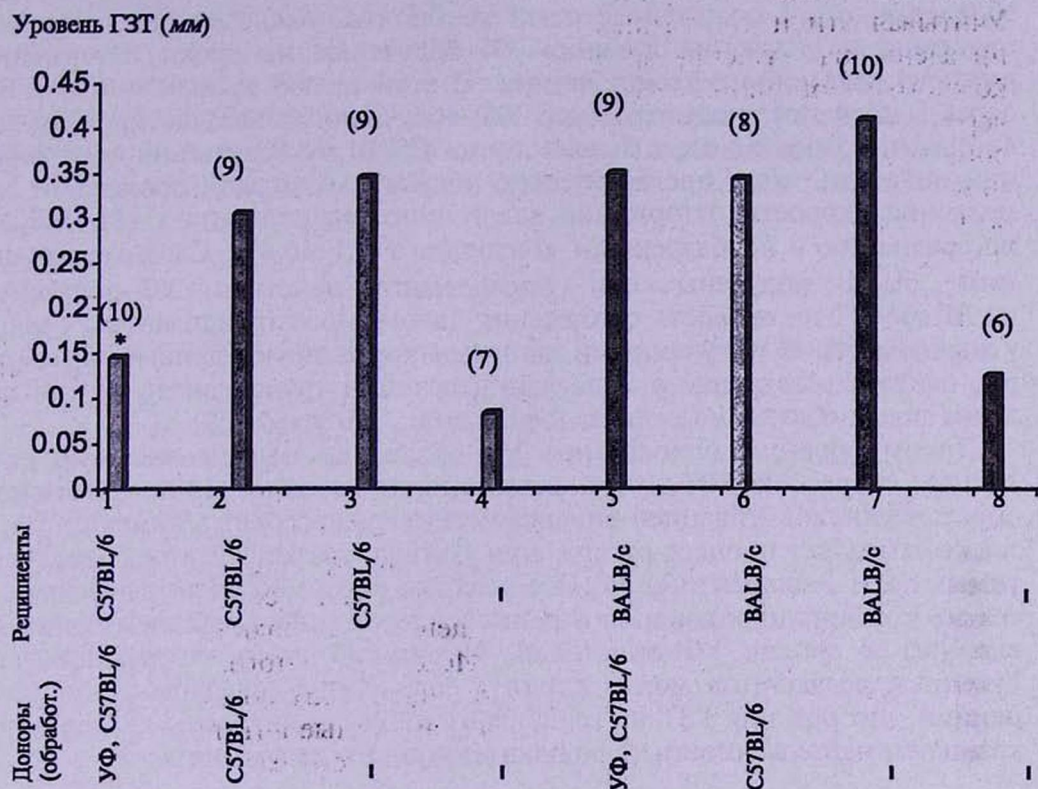


Рис. 3. Антигенная специфичность индуцированных УФ-облучением супрессорных лимфоцитов мышей линии СВА: доноры и реципиенты — мыши линии СВА;

* $P < 0.02$; в скобках — число наблюдений в группе.

Результаты, представленные на рис. 3, показали, что супрессорные лимфоциты подавляли реакцию ГЗТ у реципиентов, сенсibilизированных клетками селезенки мышей C57BL/6 (рис. 3, 1, 2) и не оказывали супрессирующего действия на реакцию ГЗТ к спленоцитам BALB/c (рис. 3, 6). Это свидетельствует о том, что исследуемые супрессоры проявляют специфичность к антигену, использованному для сенсibilизации облученных животных. Перенос клеток от необлученных доноров, сенсibilизированных спленоцитами мышей C57BL/6, не оказывает угнетающего действия у реципиентов на реакцию ГЗТ к спленоцитам мышей C57BL/6 (гр. 2, 3), что исключает предположение о возможной ин-

дукции, супрессорных клеток предварительной инъекцией антигена, которое описано в других системах [7,11,13].

Согласно данным некоторых авторов, отторжение аллогенных кожных трансплантатов и определенных типов опухолей в основном происходит при участии иммунных клеток, сходных с эффекторами ГЗТ [3,8]. Учитывая эти и полученные нами результаты, исследования были направлены на изучение влияния УФ-облучения на сроки отторжения кожного аллогенного трансплантата. С этой целью мышам линии СВА через 5 дней после однократного УФ-облучения трансплантировали аллогенный кожный лоскут мышей линии С57BL/6. Результаты исследований показали, что у предварительно облученных мышей происходит замедление скорости отторжения аллогенного трансплантата ($14,18 \pm 0,26$) по сравнению с необлученным контролем ($12,17 \pm 0,41$). Сходные результаты были получены при определении действия УФ-облучения (4×10^4 Дж/м²) на скорость отторжения аллогенного трансплантата сердца у мышей [14]. С полученными данными коррелируют данные литературы, свидетельствующие о подавлении реакции трансплантат против хозяина после облучения реципиентов в дозе 2×10^4 Дж/м² [9].

Таким образом, однократное УФ-облучение мышей вызывает системную супрессию ГЗТ к трансплантационным аллогенным антигенам, обусловленную активацией специфических супрессорных лимфоцитов, а также замедляет процесс отторжения кожных трансплантатов, несовместимых по H-2 аллоантигенам. Обе реакции были исследованы в одних и тех же комбинациях доноров и реципиентов с использованием одинаковых доз и сроков УФ-облучения. Исходя из этого, корреляция полученных результатов может служить еще одним доказательством концепции, что реакция ГЗТ на трансплантационные антигены является показателем напряженности трансплантационного иммунитета.

Поступила 15.11.99

**ՈՒՆԻՎԵՐՍԻՏԵՏԱԿԱՆ ԲԱՌԱՊԱՅԹԱՀԱՐՄԱՆ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ
ԱՌԱՐՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՀԻՍՏՈՀԱՍՏԵՂԵԼԻՈՒԹՅԱՆ
ՀԱՎԱԳԵՆԵՐԻ ՀԱՆՂԵՊ ԻՍՈՒՆԱՌԵԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՎԱՐԱԳԱՅԻՆ
ՍՈՒՊՐԵՍՈՐՆԵՐ ՀԱՐՈՒՑՄԱՆ ՎԵՐ**

Ն.Գ.Հակոբյան, Կ.Ա.Ղազարյան, Ս.Վ.Թաթյան, Կ.Գ.Ղարազյոզյան

Սկսնդի միանվագ ուտրամանուշակագույն (ՈւՄ) ճառագայթահարումը հարուցում է դանդաղեցած տիպի գերզգայունության (ԴՏԳ) համակարգային սուպրեսիա տրանսպլանտացիոն պոհակազենների հանդեպ: Սահմանված է, որ ԴՏԳ-ի ռեակցիայի ընկճումը պայմանավորված է սուպրեսորային սպլենոցիտներով, որոնք սպլենոֆիկություն են ցուցաբերում ճառագայթված կենդանիների սենսիբիլիզացիայի համար օգտագործված հակազենի հանդեպ:

Սկսնդի միանվագ ՈւՄ-ճառագայթահարումը հարուցում է H-2 հակազեններով անհամատեղելի մաշկային պատվաստուկների անջատման արագության դանդաղեցում:

THE PECULIARITIES OF ULTRAVIOLET IRRADIATION EFFECT ON INDUCTION
OF SYSTEMIC SUPPRESSION OF IMMUNOREACTIVITY TO ALLOGENIC
HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS

N.G.Hakopian, K.A.Kazarian, M.V.Tatyan, K.G.Karageuzyan

A single dose of ultraviolet (UV) irradiation (280–400 nm) to mice induced systemic suppression of delayed type of hypersensitivity (DTH) to transplantation alloantigens. It was established that the inhibition of reaction of DTH depends on suppressor splenocytes, which have been used for sensitization of irradiated mice revealing the specificity to antigen. The single dose of UV-radiation induced delay of rapid rejection of mice skin transplants, incompatible to H-2 antigens.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черняховская И.Ю., Лядова И.В., Фонталин Л.Н. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1984, 6, с.706.
2. Billingham R.E., Medawar P.G.F. J. Exp. Biol., 1951, 28, p. 385.
3. Greenberg P.D., Cheever M.A., Fefer A. J. Exp. Biol., 1981, 154, p.952.
4. Kripke M.L. Immunology. Rev., 1984, 80, p.87.
5. Kurimoto I., Arana M., Streilein J.W. J. Immunol., 1994, 7, p. 3317.
6. Letvin N.L., Fox I.J., Green M.I., Benacerraf R.M. J. Immunol., 1980, 125, p. 1402.
7. Liew F.Y. J. Immunol., 1977, 11, p.255.
8. Loveland B.E., McKenzie I.F.C. J. Immunol., 1982, 46, p. 313.
9. Morison W.I., Pike R.A. J. Invest. Dermatol., 1985, 84, p. 483.
10. Spellman C.W., Daynes R.A. Cell. Immunol., 1978, 2, 36, p. 383.
11. Sy M.S., Miller S.D., Clamin H.N. Immunol., 1977, 119, p.240.
12. Ullrich S.E. Immunol., 1987, 60, p. 353.
13. Ullrich S.E., Azizi E., Kripke M.L. Photochem. Photobiol., 1986, 6, 43, p. 633.
14. Ullrich S.E. Transplant. Proc., 1988, 1, 20, p. 302.
15. Ullrich S.E. Immunol., 1994, 7, 152, p. 3410.