

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ T_1 - И T_2 -КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ
 РАЗВИТИЯ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ
 ХОЗЯИНА И В ФЕНОМЕНЕ ИНАКТИВАЦИИ
 НЕСИНГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С. С. ГАМБАРОВ, А. Ш. НОРИМОВ, А. М. ХЗАРДЖЯН

На специальных экспериментальных моделях показано, что при инактивации стволовых кроветворных клеток в реакции «трансплантат против хозяина» киллерную функцию выполняют клетки T_2 , но не T_1 . При феномене инактивации несингенных стволовых клеток роль эффекторов выполняют как клетки T_2 , так и T_1 .

Выявлено значение рецессивных антигенов, экспрессируемых из стволовых клеток при феномене инактивации несингенных стволовых клеток.

Ключевые слова: стволовые кроветворные клетки, инактивация, киллерная функция.

При развитии реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) имеет место взаимодействие субпопуляции тимусзависимых лимфоцитов Т [4, 6]. Считается, что субпопуляция T_2 -клеток как бы запускает реакцию [4], эффекторную же функцию выполняют T_1 -клетки. В то же время при изучении реакции клеточного иммунитета обнаружено, что в системе *in vitro* киллерную (эффекторную) функцию выполняют T_2 -клетки, в то время как T_1 -клеткам принадлежит амплификаторная (т. е. усиленная) роль [5].

Важным эффекторным звеном в процессе РТПХ является инактивация предшественников миелоидной ткани, т. е. стволовых кроветворных клеток [2, 3, 4].

В 1967 году было показано, что при взаимодействии лимфоцитов с чужеродными стволовыми клетками функционирование последних блокируется [1]. Этот эффект получил название феномена инактивации несингенных стволовых клеток.

Задачей нашего исследования было изучение роли различных субпопуляций Т-клеток: 1) при инактивации стволовых кроветворных клеток в процессе РТПХ; 2) в феномене инактивации несингенных стволовых клеток.

Материал и методика. Эксперименты проведены на мышах линий СВА и С57BL/6 и гибридах (СВАХС57BL/6) F_1 .

Субпопуляции тимусзависимых лимфоцитов получали методом Тигелаар, Асофски [6]. Летально облученным (900 р) мышам СВА вводили в/в клетки селезенки от сингенных доноров. Через 24 ч реципиентов забивали, извлекали лимфатические узлы (ис-

точник T_2 -клеток) и селезенку (источник T_1 -клеток). Доноры селезеночных клеток за 24 ч до забоя получали циклофосамид в дозе 200 мг/кг массы.

Для изучения взаимодействия субпопуляции Т-клеток при развитии РТПХ, T_1 - и T_2 -клетки вводили вместе или порознь сублетально облученным (675 р) мышам (СВА×С57ВL/6) F_1 .

Для изучения феномена инактивации несингенных стволовых клеток летально облученным (900 р) мышам (СВА×С57ВL/6) F_1 вводили клетки селезенки С57ВL/6 с клетками T_1 или T_2 [1].

Материал обработан статистически с определением средней геометрической и границ ее стандартной ошибкой.

Результаты и обсуждение. Как видно из табл. 1, в селезенке сублетально облученных мышей, которым вводили клетки $1 \cdot 10^6$ Т (мигрирующие в селезенку), формируется практически столько же колоний, сколько в селезенке контрольных сублетально облученных мышей.

В селезенке же сублетально облученных гибридов, которым трансплантировали $1 \cdot 10^6$ T_2 (клетки, мигрирующие в лимфатические узлы), эндогенные колонии практически не выявляются. Таким образом, киллерной активностью против эндогенных стволовых клеток обладает субпопуляция T_2 , но не T_1 -клеток.

Таблица 1

Инактивация эндогенных селезеночных колоний в сублетально облученном реципиенте (СВА×С57ВL/6) F_1 T_1 - и T_2 -клетки мышей СВА

Количество введенных клеток, млн.		Число реципиентов	Количество эндогенных колоний	Инактивация эндогенных колоний, %
T_1	T_2			
—	—	14	16,2 (17,4÷15,1)	—
1	—	12	15,4 (16,6÷14,4)	0*
—	1	12	0	100
—	1	6	0	100
0,4	—	8	16,0 (17,2÷14,9)	0*
—	0,4	14	9,9 (10,6÷9,2)	
0,4	0,4	14	0	100

* Индекс инактивации принимается за 0 при отсутствии статистически значимой разницы с контролем.

Как видно из табл. 1, при введении субоптимальных доз наблюдается синергическое взаимодействие между клетками T_1 и T_2 при инактивации эндогенных стволовых клеток. Совместное введение гибридам (СВА×С57ВL/6) F_1 клеток $T_1(4 \cdot 10^5)$ и $T_2(4 \cdot 10^5)$ мышей СВА вызывает инактивацию эндогенных стволовых клеток. T_2 -клетки инактивируют лишь около 40% эндогенных стволовых клеток, T_1 -клетки вообще не обладают киллерной активностью.

Следовательно, в исследуемой модели T_1 -клетки не обладают киллерной активностью, направленной против клеток предшественников миелоидной ткани, но они способствуют развитию киллерного эффекта T_2 -клеток.

Таким образом, в этой модели в качестве эффекторов РТПХ выступают T_2 , но не T_1 -клетки.

При введении летально облученным реципиентам (СВА×С57ВL/6 F₁) в равных соотношениях смеси клеток селезенки мышей С57ВL/6 (источник КОЕ) и Т₁ наблюдается практически полная инактивация стволовых клеток генотипа С57ВL/6 (табл. 2). То же выявляется при соотношении Т₁-клеток селезенки (С57ВL/6) 1:2.

Аналогичные результаты получены и при инактивации стволовых клеток С57ВL/6 Т₂-клеткам СВА (табл. 2).

Таблица 2

Инактивация стволовых кроветворных клеток генотипа С57В/6
Т₁, Т₂-клеткам мышей СВА

Количество введенных клеток, млн.			Число реципиентов	Количество колоний	Инактивация колоний, %
Т ₁ (СВА)	Т ₂ (СВА)	селезенка С57ВL/6			
—	—	1	12	14,6 (15,7—13,6)	—
1	—	1	11	0	100
—	1	1	14	0	100
0,5	—	1	10	0	100
—	0,5	1	15	0	100

Следовательно, в качестве киллеров при феномене инактивации несингенных стволовых клеток могут выступать как Т₁-клетки, так и Т₂-клетки.

Возникает вопрос, почему клетки Т₁ (генотипа СВА) могут выступать в роли киллеров при феномене инактивации стволовых клеток генотипа С57ВL/6, но не при инактивации стволовых клеток (СВА×С57ВВL/6) F₁ в процессе развития РТПХ

Вероятно, это связано с тем обстоятельством, что для клеток Т₁ мишенью цитотоксического действия являются не Н-2 антигены, для генетических детерминант которых характерен кодоминантный тип наследования, а антигены, генетические детерминанты которых наследуются рецессивно, подобно антигенам Нh [3].

Если бы мишенью цитотоксического действия Т₁-клеток были антигены с кодоминантным типом наследования, то эти клетки должны были развивать киллерный эффект не только против стволовых клеток генотипа С57ВL/6 (при феномене инактивации), но и генотипа—(СВА×С57ВL/6) F₁, однако Т₁-клетки СВА не в состоянии инактивировать стволовые клетки (СВА×С57ВL/6) F₁.

Таким образом, детерминанты, наследуемые по рецессивному типу, имеют большое значение для проявления инактивации несингенных стволовых клеток.

Филиал Всесоюзного научного центра хирургии АМН СССР Поступило 11.IV 1981 г.

ՓՈՒՊԱՏՎԱՍՏՈՒԿԸ ՏԻՐՈՋ ԴԵՄ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ
ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ ԵՎ ՈՉ ՍԻՆԳԵՆ ՑՈՂՈՒՆԱՅԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԱՊԱԱԿՏԻՎԱՑՄԱՆ
ՖԵՆՈՄԵՆՈՒՄ T_1 ԵՎ T_2 ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԴԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ս. Ս. ԳԱՄԲԱՐՈՎ, Ա. Շ. ՆՈՐԻՄՈՎ, Ա. Մ. ԽՉԱՐՉՅԱՆ

Հատուկ փորձարարական մոդելներում ցույց է տրված, որ ցողունային արյունաստեղծ բջիջների ապաակտիվացման ժամանակ «փոխպատվաստուկը տիրոջ դեմ» ունակցիայի ընթացքում կիրառային ֆունկցիան կատարում են T_2 ալլ ոչ թե T_1 բջիջները: Ոչ սինգեն ցողունային բջիջների ապաակտիվացման ֆենոմենի ժամանակ էֆեկտորների դերը կատարում են ինչպես T_2 , այնպես էլ T_1 բջիջները:

Բացահայտված է ցողունային բջիջների վրա արտահայտվող ուցեոսիվ անաիզենների նշանակությունը ոչ սինգեն ցողունային բջիջների ապաակտիվացման ֆենոմենի ժամանակ:

STUDY OF T_1 AND T_2 CELLS ROLE IN THE PROCESS
OF DEVELOPMENT OF "GRAFT VERSUS HOST" REACTION
AND IN THE PHENOMENON OF INACTIVATION
OF NON-SINGENIC STEM CELLS

S. S. GAMBAROV, A. Sh. NORIMOV, A. M. KHZARDGIAN

In special experimental models it is shown that in inactivation of hemopoietic stem cells in the process of „graft versus host“ reaction T_2 , but not T_1 , cells carry out the cill leric function. In inactivation of non-singenic stem celis T_2 and T_1 cells perform the role of effectors. The significance of recessive antigens being expressed on stem cells in phenomenon of inactivation of non-singenic stem cells is revealed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- 1 Петров В. В. Сеславина Л. С. Докл. АН СССР, 176, 4, 1170—1177, 1967.
- 2 Bennet M. Cell Immunol, 3, 3, 531, 1972.
- 3 Bennet M. Transplant, 14, 3, 289, 1972.
- 4 Cantor H., Assofsky R. J. Cell Immunol, 131, 3, 461, 1972.
- 5 Cantor H., Stimpson E. Sur J. Immunol, 5, 4, 330, 1975.
- 6 Tigelliar R. E., Assofsky R. J. Exp. Med., 137, 2, 239, 1973.