

УДК 612.67.017.12

Г. М. Бутенко, Н. І. Іванова

ШВИДКІСТЬ ІМУННОЇ ЕЛІМІНАЦІЇ АНТИГЕНУ З КРОВОНОСНОГО РУСЛА КРОЛИКІВ РІЗНОГО ВІКУ

Зниження імунної відповіді при старінні організму показане численними дослідженнями [1, 4]. Але біологічний зміст діяльності системи імунітету, який полягає у виведенні з організму чужорідного антигену, обумовлюється не тільки активністю суто імунологічних механізмів, як-то вироблення антитіл з наступним утворенням імунних комплексів, але й обов'язковою участю ряду неспецифічних ефекторних систем: комплекменту, макрофагальної системи (РЕС), видільної системи тощо, вікові зміни в яких можуть бути відсутніми, або навіть мати іншу спрямованість [2, 5].

Тому здається доцільним вивчення сумарного результату, що відображає роботу як аферентної, так і еферентної ланки системи захисту організму. Таким інтегральним показником може бути швидкість видалення чужорідного антигену, після введення його в кров'яний струм тварини. Літературних даних, присвячених віковим аспектам елімінації чужорідних антигенів, нема.

Методика досліджень

Досліди провадились на 32 кроликах породи шиншила різного віку: 12—15 місяців (дорослі) та 36—42 місяці (старі).

Як досліджуваний антиген використаний ліофілізований альбумін з сироватки людини фірми «Reanal». Антиген у кількості 5 мг/кг вводили одноразово внутрішньо тваринам за два тижні до проведення головного досліді. Після зазначеного часу цим тваринам, так само внутрішньо, введено тестуючу дозу антигену, міченого I^{131} . Мічений I^{131} альбумін сироватки людини (I^{131} АСЛ, завод «Медпрепарат» МОЗ СРСР) в дозі 5 мкКюри/мл розведений у фізіологічному розчині, який містить 4 мг/мл АСЛ. Його вводили з розрахунку 1 мг/кг. Кров брали з вушної вени іншого вуха в різні строки після введення ізотопу (через 5, 10, 15, 30 хв; 1, 2, 3 і 5 год, 1 і 3 доби), вміст ізотопу в органах досліджували через 15 хв і одну добу.

Вимірювання радіоактивності проб сироватки та тканин провадили у відношенні до стандартного препарату, з вмістом АСЛ 2,5 мкг, який приймали за 100%.

Аналіз результатів та побудова кривих здійснювалась з допомогою методу найменших квадратів та графічного аналізу [8].

Результати досліджень

Після внутрішнього введення I^{131} АСЛ інтактним кроликам спостерігається швидке перемішування введеної речовини і заповнення нею відповідного «простору», який, певно, характеризує об'єм циркулюючої у тварин плазми. Слід відзначити, що об'єм «альбумінового простору» у старих кроликів був достовірно вищим, ніж у дорослих і становив, відповідно, 50 ± 3 мл/кг у старих і 40 ± 4 мл/кг у молодих. В дальшому введення речовина зникла, підпорядковуючись експоненціальному закону типу $A_t = A_0 e^{-\lambda t}$, де A_t — радіоактивність проби на момент t , A_0 — початкова радіоактивність проби, λ — постійна зникнення речовини, t — час.

На підставі цих даних можна було вирахувати напіввидалення речовини з кров'яного русла — T . Відповідні величини для молодого кролика становили $A_{\text{мол}} = 100 \cdot e^{-0,0018t}$, при $T_{\text{мол}} = 6,4 \text{ год}$, а для старого $A_{\text{ст}} = 80 \cdot e^{-0,0014t}$, при $T_{\text{ст}} = 7,9 \text{ год}$. (рис. 1, А і 3 А). Така динаміка введеної речовини була характерна для перших 5 год спостереження, після чого процес виведення I^{131} АСЛ з кров'яного струму значно сповільнювався.

У заздалегідь імунізованих дорослих кроликів процес зникнення введеного міченого антигену проходить інакше (рис. 1, Б). В ньому, у п'я-

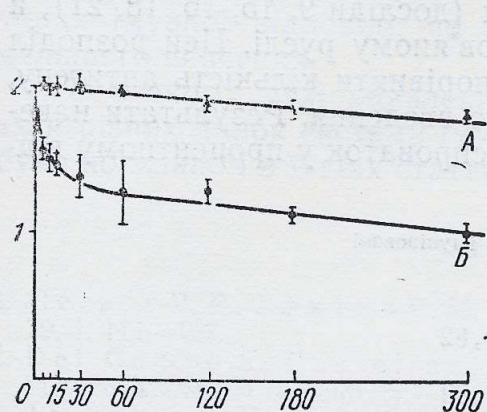


Рис. 1. Виведення I^{131} альбуміну сироватки людини з кров'яного струму дорослих кроликів.

А — інтактних, Б — імунізованих. Кожна точка є середня 4–8 дослідів. Початок кривих відповідає концентрації антигену 25 мкг/мл. По вертикалі — логарифм радіоактивності сироватки, по горизонталі — час у хв.

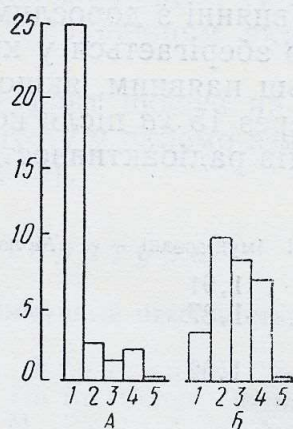


Рис. 2. Вміст антигену через 15 хв після внутрішнього введення в органах контрольних (А) та імунізованих (Б) дорослих кроликів.

1 — сироватка; 2 — селезінка; 3 — печінка; 4 — легені; 5 — серце. По вертикалі — кількість антигену в мкг/г.

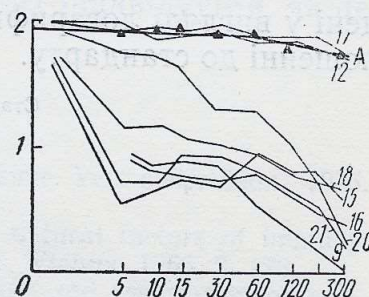


Рис. 3. Швидкість зникнення I^{131} альбуміну людини з кров'яного струму старих кроликів.

А — контрольних (середні з чотирьох дослідів), та індивідуальні криві заздалегідь імунізованих. По вертикалі — логарифми радіоактивності сироватки, по горизонталі — логарифм часу (хв).

тигодинному інтервалі, можна відокремити принаймні три різних періоди, зі значно відмінними швидкостями зникнення міченої речовини, які можуть бути описані експоненціальним багаточленом

$$A_t = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + A_3 e^{-\lambda_3 t},$$

$$\text{де } A_1 = 57,2\%; \lambda_1 = 0,635; T_1 = 67 \text{ сек};$$

$$A_2 = 20,9\%; \lambda_2 = 0,057; T_2 = 12,3 \text{ хв};$$

$$A_3 = 21,9\%; \lambda_3 = 0,003; T_3 = 3,86 \text{ год}.$$

Привертає увагу значне збільшення розкиду даних, особливо наприкінці першої години, що вказує на значні індивідуальні варіації імунологічної реактивності. Як видно з рис. 1 та аналізу результатів, найбільш інтенсивно процес імунної елімінації антигену здійснюється на протязі перших хвилин після його введення, так що дві третини його виводиться з кров'яного струму до 5 хв, потім видалення міченої речовини поступово все більш і більш сповільнюється, і наприкінці першої години в кров'яному руслі залишається тільки близько 20% від спершу введеної кількості; виведення цього залишку проходило на протязі більш тривалого часу.

Дослідження показало, що основна кількість видаленого з крові антигену затримується трьома органами: селезінкою, печінкою та легенями, тобто органами, найбільш багатими на макрофаги (рис. 2). Вміст міченої речовини, а отже, й введеного антигену в них у десятки разів більше, ніж в інших органах і тканинах. Беручи до уваги загальну масу органа, слід вважати, що головним місцем де затримується антиген, є печінка. При визначенні радіоактивності через одну добу в цих орга-

нах відзначаються лише сліди ізотопу в кількості, яка може бути порівняна з вмістом його в інших органах, це вказує на порівняно швидке руйнування захопленого антигену клітинами РЕС.

Дещо по-іншому відбувається процес імунної елімінації антигену з кров'яного струму старих тварин. Тут привертає увагу значно більший розкид індивідуальних показників. Слід відзначити також і ту обставину, що за своєю реакцією тварини чітко розподіляються на дві групи (рис. 3): ті, у яких антиген виводиться з тією ж швидкістю, або навіть дещо прискорено, в порівнянні з дорослими (досліди 9, 15, 16, 18, 21), й ті, у яких антиген довго зберігається у кров'яному руслі. Цей розподіл показників стає ще більш наявним, якщо порівняти кількість антигену, який зберігся в крові через 15 хв після його введення. Результати наведені у вигляді логарифмів радіоактивності сироваток у процентному відношенні до стандарту.

Старі імунізовані	Молоді імунізовані
1,91	
1,87	
	1,82
1,62	
	1,60
	1,51
	1,43
	1,42
	1,07
1,01	
0,86	
0,83	
0,75	
0,72	

З наведених кривих видно, що прискорення виведення антигену з кров'яного струму старих кроликів залежить від ранніх етапів реакції. Це може бути пов'язано як зі зміною рівня антитіл і перерозподілом співвідношення між циркулюючими та фіксованими в тканинах антитілами, так і залежати від зміни швидкості поглинання комплексу антиген — антитіло клітинами ретикуло-ендотеліальної системи.

Обговорення результатів досліджень

Діяльність системи імунітету як своєрідного механізму нагляду за постійністю антигенного складу організму забезпечується діяльністю і складною взаємодією його клітинних та гуморальних компонентів. Наша увага була більше спрямована на активність клітинних елементів при наявності гуморальних факторів, як-то антитіл, комплементу та імунного комплексу.

У інтактних тварин виведення чужорідного антигену відбувається дуже повільно і монотонно, принаймні в ранні строки дослідження. Зовсім інша картина процесу була характерна для видалення міченого антигену з крові заздалегідь імунізованих тварин: дуже швидке зникнення антигену з крові із затримкою його в тих органах, де міститься багато макрофагів. Це дає змогу гадати, що в основі спостережуваного явища лежить імунний фагоцитоз антигену, обумовленого такими факторами, як фіксація на клітинній мембрані макрофагу цитофільних антитіл, поглинання комплексу антиген — антитіло або за рахунок активуючого впливу С—3 компонента комплементу, або конформаційних змін в Fc — фрагменті антитіла [6, 7].

Слід також відзначити той факт, що за характером виведення анти-

гену з кров'яного струму імунізовані кролики старого віку розподіляються на дві групи: перша має криву елімінації антигену, аналогічну спостережуваній у контрольних кроликів цього ж віку, друга — виводить антиген із швидкістю дорослих тварин, або навіть швидше. Можна припустити, що відсутність прискореного виведення антигену після попередньої імунізації в дослідах № 12 та 17 пов'язана з відсутністю імунної реакції. Питання ж про те, в чому причина прискореної елімінації антигену у решти старих тварин — пов'язано це зі зміною в гуморальних факторах імунної відповіді, чи з підвищенням активності РЕС, потребує дальшого вивчення.

У всякому разі виявлений факт вказує на гетерогенність вікових змін різних ланок системи імунітету у окремо взятих індивідуумів, як це було показано і в інших статтях [3].

Л і т е р а т у р а

1. Петров Р. В., Хайтов Р. М. Иммунный ответ и старение. Усп. совр. биол., 1975, 79, 1, 111—127.
2. Del Campo A., Castellani A., Franzoni A. The natural factors of immunity resistance in the elderly.—Proc. 7th Int. Congr. Geront., Vienna, 1966, 2, 173.
3. Jaroslav B. N., Suhrbier K. M., Fritz T. E. Decline and restoration of antibody-forming capacity in aging beagle dogs.—J. Immunol., 1974, 112, 4, 1467—1476.
4. Makinodan T., Adler W. H. Effects of aging on the differentiation and proliferation potentials of cells of the immune system.—Federat. Proc., 1975, 34, 2, 153—158.
5. Makinodan T., Perkins E. H., Chen M. G. Immunological activity of aged.—Adv. Geront. Res., Acad. Press, N. Y.—London, 1971, 171—198.
6. Mantovani B., Rabinovitch M., Nussenzweig V. Phagocytosis of immune complexes by macrophages. Different roles of the macrophage receptor sites for complement (C₃) and for immunoglobulin (IgG).—J. Exp. Med., 1972, 135, 4, 780—792.
7. Pearsall W. N., Weiser R. S. The macrophage. Lea and Febiger, Phila., 1970.
8. Solomon A. R. Compartmental methods of kinetic analysis. Mineral metabolism. Pergamon Press, London—N. Y., 1960, 1, 119—167.

Лабораторія імунології
Інституту геронтології АМН СРСР, Київ

Надійшла до редакції
16.X 1975 р.

G. M. BUTENKO, N. I. IVANOVA

RATE OF ANTIGEN IMMUNE ELIMINATION FROM BLOOD FLOW IN RABBITS OF DIFFERENT AGE

Summary

The rate of I^{131} labelled human serum albumin (HSA) elimination was studied in young (12-15 months) and old (36—49 months), both intact and previously immunized rabbits. It was shown that the rate of the foreign antigen elimination was higher in the immunized rabbits than in the intact ones, the highest disappearance of the antigen being for the first 5 minutes after the antigen administration. The main sites of the administered substance intake were the liver, spleen and lungs. The peculiarity of the labelled foreign antigen elimination from aged immunized animals is as follows. There are two groups of rabbits, which differ in the rate of I^{131} HSA disappearance: one group eliminated it like the control animals, and the other like the previously immunized adult animals.

Laboratory of Immunology, Institute of Gerontology,
Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev