

5. Borrell J., Piva F., Martini L. Adrenergic inputs to the amygdala and the control of gonadotrophin release.— *Acta endocrinol.* 1979, 90, N 3, p. 385—393.
6. Buckingham J. The endocrine function of the hypothalamus.— *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1977, 29, N 11, p. 649—656.
7. Clifton D. K., Sawyer C. H. LH release and ovulation in the rat following depletion of hypothalamic porepinephrine: Chronic vs. acute effects.— *Neuroendocrinology*, 1979, 28, N 6, p. 442—449.
8. Jonson D. S., Nogvi R. H. A simplified augmented ovarian weight assay for follicle stimulating hormone.— *Proc. Soc. exp. Biol. a. med.*, 1970, 133, N 2, p. 536—539.
9. Kawakami M., Arita J., Kimura F., Hayashi R. The stimulatory role of catecholamines and acetylcholine in the regulation of gonadotropin release in ovariectomized rats.— *Endocrinol. Jap.*, 1979, 26, N 2, p. 275—284.
10. Laszlo J., Stingelin W., Krinke G., Hess R. Histochemische Untersuchung der monoaminergen Bahnen der Taube.— *Acta anat.*, 1977, 99, N 3, p. 288—289.
11. Martinovic J. V., McCann S. M. Effect of lesions in the ventral noradrenergic tract produced by microinjection of 6-hydroxydopamine of gonadotropin release in the rat.— *Endocrinology*, 1977, 100, N 4, p. 1206—1213.
12. Negro-Vilar A., Ojeda S. R., McCann S. M. Catecholaminergic modulation of luteinizing hormone-releasing hormone release by median eminence terminals in vitro.— *Endocrinology*, 1979, 104, N 6, p. 1749—1757.
13. Parlow A. F. Bioassay of pituitary LH by depletion of ovarian ascorbic acid.— In: Human pituitary gonadotropins. / Ed. A. Albert. Springfield, 1961, p. 300—310.
14. Sawyer C. H., Raaford H. M., Krieg C. H. Control of pituitary ovarian function by brain catecholamines and LH-releasing hormone.— *Brain—Endocrine Interact. Proc. 3-rd Int. Symp.*, Würzburg, 1977, Basel e. a., 1978, p. 263—273.
15. Wilkinson M., Herdon H., Pearse M., Wilson C. Radioligand binding studies on hypothalamic noradrenergic receptors during the estrous cycle or after steroid injection in ovariectomized rats.— *Brain Res.*, 1979, 168, N 3, p. 652—655.

Институт физиологии
Киевского университета

Поступила в редакцию
26. II 1980 г.

УДК 615.365.018.53.015.46

Н. И. Лисяный

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ АЛС

Несмотря на выраженные депрессивные свойства в эксперименте, АЛС не получила широкого клинического применения. Это связано с тем, что механизм действия АЛС окончательно не изучен, и целый ряд теорий объясняют иммунодепрессивное действие антисыворотки [4—3]; применение АЛС вызывает нежелательные побочные эффекты, местные и общие аллергические реакции [4—7, 13, 14]. Наконец, имеются указания на то, что при повторном применении АЛС отмечается ослабление ее иммунодепрессивной активности [15]. Эта причина не исследована в достаточной степени.

Мы изучали иммунодепрессивную активность АЛС при повторном ее применении и изменения содержания Т- и В-лимфоцитов в лимфоидных органах в этих условиях.

Методика исследований

Опыты выполнены на мышах СВА. АЛС получали из крови кроликов, иммунизированных клетками лимфатических узлов [10]. Цитотоксическая активность АЛС в цитотесте составляла 1:512. Аллотрансплантацию кожи мышей СВА осуществляли от мышей А или С₅₇BL [12]. Гуморальный иммунный ответ у мышей определяли после иммунизации их 0,5 мл 2 % взвеси эритроцитов барана ($2 \cdot 10^8$ клеток) в реакции локального гемолиза на 4 сут [11]. Содержание Т-лимфоцитов в лимфоидных органах определяли с помощью гетерологичной антитэта-сыворотки [8, 9]. Содержание В-лимфоцитов определяли [1, 9] в реакции ЕАС — РОК [1, 9]. Статистическая обработка полученного материала выполнена с применением непараметрического критерия «У» [3].

Результаты исследований

Схема опытов по изучению повторного применения АЛС состояла в том, что мышам вводили подкожно по 0,5 мл АЛС с интервалом 2 дня, и через 1 или 2 мес осуществляли трансплантацию кожи или иммунизировали эритроцитами баранов с последующим введением АЛС.

Таблица 1

Выживаемость аллотрансплантатов кожи у мышей СВА при первичном и повторном применении АЛС

Группа животных	Количество животных в группе	Первичное введение АЛС	Интервал	Вторичное введение АЛС	Выживаемость трансплантатов в днях
I	8	0,5 мл·2 раза	1 мес	На 2, 4 день после трансплантации по 0,5 мл	14,75 (13—16) $p_{1;4} < 0,05$
II	7	0,5 мл·2 раза	2 мес	На 2, 4 день после трансплантации по 0,5 мл	16,6 (13—20) $p_{2;4} < 0,05$
III	6	0,5 мл·2 раза	1 мес	—	13,6 (13—15) $p_{3;4} < 0,05$
IV	7	—	—	На 2, 4 день после трансплантации по 0,5 мл	25,14 (20—30)

В табл. 1 показано, что при трансплантации мышам СВА кожи хвоста $C_{57}BL/6$ на фоне первичного введения АЛС (группа IV) выживаемость аллотрансплантата составляла 25,14 дня. Если же мышам после отторжения этих трансплантатов повторно вводили АЛС через 1 или 2 мес после первичного применения АЛС и осуществляли аллотрансплантацию кожи от мышей другой линии А, то выживаемость трансплантатов снижалась до 14,75 и 16,6 дня (группы I и II). Примерно, в те же сроки происходило отторжение трансплантатов и у животных, не получивших повторно АЛС (группа III). Таким образом, вторичное применение АЛС через 1 или 2 мес первичного введения АЛС менее эффективно при депрессии трансплантационного иммунитета.

Влияние первичного и повторного введения АЛС на гуморальный иммунный ответ показано в табл. 2, из которой видно, что повторное введение АЛС вызывает значительную депрессию гуморального иммунного ответа (I и II группы), превышающую примерно в 10 раз иммунодепрессивную активность первичного введения такой же дозы АЛС (IV группа). Необходимо отметить также и то, что мыши, получившие месяц назад двукратно АЛС, обладают значительно сниженной способностью индуцировать гуморальный иммунный ответ (III группа) по сравнению с интактными мышами. Сопоставляя сохранение состояния иммунодепрессии гуморального иммунного ответа в течение месяца после двукратного введения АЛС с данными табл. 1 об отсутствии такого состояния при аллотрансплантации, можно сделать предположение о разнонаправленности отдаленного действия АЛС на гуморальный и клеточный иммунитет.

Изменение содержания Т- и В-лимфоцитов при первичном и вторичном введении АЛС показано в табл. 3, из которой видно, что первичное введение АЛС вызывает значительное снижение содержания лимфоцитов, содержащих Θ -антиген, в тимусе, лимфоузлах, селезенке, в то же время В-лимфоциты изменяются статистически недостоверно во все сроки, хотя в селезенке отмечено значительно сниженное содержание В-лимфоцитов.

При повторном введении АЛС отмечено снижение содержания Т-лимфоцитов во всех органах по сравнению с животными, получавшими НКС.

Таблица 2

Влияние первичного и вторичного введения АЛС на гуморальный иммунный ответ
(расчет АОК на селезенку)

Группа животных	Первичное введение АЛС	Интервал	Вторичное введение АЛС	Доза эритроцитов барана	Содержание АОК в селезенке
I $n=6$	0,5 мл 2 раза	1 мес	0,25	0,5 мл 2 % взвеси	6140 (400—14000) $p_{1,3} < 0,05$
II $n=8$	0,5 мл 2 раза	2 мес	0,25	0,5 мл 2 % взвеси	3140 (300—6200) $p_{2,3} < 0,05$
III $n=8$	0,5 мл 2 раза	1 мес	—	0,5 мл 2 % взвеси	19222 (2800—42300) $p_{3,4} < 0,05$ $p_{3,5} < 0,05$
IV $n=8$	—	—	0,25	0,5 мл 2 % взвеси	55466 (31700—101700) $p_{4,5} < 0,05$
V $n=12$	—	—	—	0,5 мл 2 % взвеси	118400 (87600—180600)

Таблица 3

Влияние первичного и вторичного введения АЛС на процентное содержание Т- и В-лимфоцитов в лимфоидных органах мышей при аллотрансплантации кожи

Курс АЛС	Срок исследования (дни)	тимус		лимфоузел		селезенка	
		Т	В	Т	В	Т	В
0,5 мл 2 раза	3	50,6 % (42—61)	1,0 %	44,0 % (36—58)	13,6 % (17—20)	16,0 % (14—22)	17,0 % (9—30)
	8	57,0 % (40—76)	1,5 %	25,0 % (14—39)	21,0 % (14—29)	12,0 % (7—18)	19,0 % (13—30)
	14	52,0 % (42—63)	1,0 %	26,0 % (16—37)	13,8 % (18—20)	13,2 % (9—21)	14,0 % (8—23)
0,5 мл 2 раза 1 мес + 0,5 мл 2 раза	3	72,8 % (66—78)	1,0 % (0—3)	42,9 % (27—58)	7,8 % (4—10)	20,3 % (13,5—10)	11,8 % (16—21)
	8	54,9 % (33—76)	1,5 % (0—4)	42,7 % (30—51)	12,6 % (8—16)	18,1 % (12—24)	20,2 % (16—30)
	14	65,0 % (40—84)	1,0 %	34,2 % (24—54)	13,5 % (9—21)	9,6 % (5,5—12)	26,6 % (11—33)
0,5 мл НКС 2 раза	3	77,0 % (71—83)	2,5 % (1—4)	45,0 % (32—66)	18,3 % (12—13)	31,0 % (21—50)	22,4 % (10—32)
	8	75,0 % (60—82)	1,5 %	45,0 % (36—58)	11,2 % (6—19)	30,0 % (20—33)	21,6 % (18—25)
	14	74,9 % (62—85)	1,0 %	41,0 % (27—58)	13,0 % (8—21)	28,0 % (18—34)	22,5 % (12—34)

Степень снижения процентного содержания Т-лимфоцитов в лимфоидных органах неоднозначна. В тимусе наблюдалось снижение к 8 сут и повышение к 14 сут, в лимфоузлах практически не было снижения 3 и 8 сут. И лишь на 14 сут отмечено снижение процентного содержания лимфоцитов. В противоположность этому в селезенке

отмечено выраженное снижение процентного содержания *T*-лимфоцитов. Это снижение значительно выше, чем у мышей, получивших первично АЛС.

Процентное содержание *B*-клеток при вторичном введении АЛС неоднозначно. Отмечено их сниженное количество на 3 сут и затем повышение к 8 и 14 дню. Процентное содержание *B*-лимфоцитов в эти сроки не отличалось от содержания в контрольной группе при аллотрансплантации кожи на фоне НКС.

Таким образом, вторичное введение АЛС обладало неоднозначным воздействием на лимфоидные клетки периферических лимфоидных органов, вызывая изменение в содержании *T*-лимфоцитов в селезенке и практически не влияя на их содержание в лимфоузлах.

Следовательно, сопоставляя результаты опытов с вторичным влиянием АЛС на гуморальный и клеточный иммунитет с данными процентного содержания *T*- и *B*-лимфоцитов в лимфоидных органах, можно сделать заключение, что при повторном введении АЛС наблюдается дефицит функциональной активности гуморального иммунитета, сопровождающегося разнонаправленной реакцией *T*-лимфоцитов периферических органов на воздействие повторно вводимой АЛС.

Для выяснения механизма иммунодефицита, роли различных клеточных популяций в этом процессе, устойчивости *T*-лимфоцитов лимфоузлов к повторному действию АЛС необходимы новые исследования.

Выводы

1. Повторное применение АЛС через 1 или 2 мес после первичного введения АЛС угнетает иммунный ответ на эритроциты барана и не влияет на выживаемость аллотрансплантатов кожи.

2. В отдаленные сроки после двукратного применения АЛС наблюдается развитие функционального вторичного дефицита гуморального иммунного ответа.

3. Повторное введение АЛС вызывает преимущественное уменьшение *T*-лимфоцитов селезенки на фоне практически не измененного процентного содержания *T*-лимфоцитов лимфоузлов.

Список литературы

1. Антоненко В. Т., Черненко В. Д. Об участии *T*- и *B*-лимфоцитов лимфоидных органов в трансплантационном иммунитете при иммунодефицитах, моделируемых сыновоткой.— *Физиол. журн.*, 1977, № 6, с. 733—740.
2. Антоненко В. Т. Взаимная комплементарность и трансплантационный иммунитет. Роль трансформации антигенности в преодолении тканевой несовместимости.— В кн.: Патологическая физиология тканевой несовместимости. М., 1976, с. 5—9.
3. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина, 1973. 141 с.
4. Лисяный Н. И. АЛС. Иммунологические проблемы и достижения.— *Журн. микробиологии*, 1978, № 2, с. 3—9.
5. Родзивиц Г. Г., Лобанова Е. Д., Егоров О. К., Пляскина А. В. Клиническая оценка способов введения и эффективность антилимфоцитарных препаратов после аллотрансплантации.— В кн.: Иммунодепрессия при трансплантации органов. М., 1973, с. 94—103.
6. Серебряков И. Г., Сускова В. С., Елед В. И., Петросова В. П., Хаустова Л. Н., Салищева Л. В. К вопросу о тактике применения антилимфоцитарного глобулина при трансплантации.— В кн.: Иммунодепрессия при трансплантации органов. М., 1973, с. 27—45.
7. Шац М. Ф. О влиянии антилимфоцитарной сыворотки на опухолевый рост.— *Журн. микробиологии*, 1972, № 3, с. 92—97.
8. Arnaiz-Villem A., Ligouqyssy M., Playfair R. Rossette formation by mouse lymphocyte.— *Clin. Exp. Immun.* 1974, 18, p. 177—181.
9. Bianco C., Nusserzweig V. Theta-bearing and complement receptor lymphocytes are distant populations of cells.— *Science*, 1971, 173, p. 154—160.
10. Gray J., Monaco P., Wood M., Studies of heterologous antilymphocyte serum in immunity.— *J. Immunol.*, 1966, 96, p. 229—308.
11. Jerne N., Nordin A. Plaque formation in agar by single antibody producing cells.— *Science*, 1963, 140, p. 407—412.
12. Seha J., Wachtel S., Murphy G. A comparison of the survival of H-Y incompatible ear, tail, body skin grafts.— *Transpl.*, 1976, 21, p. 412—416.

13. Skeill A., Kelly G., Mears D., May J. Antilymphocyte globulin in recipients of frenal allografts.— Transpln., 1973, 24, p. 227—228.
14. Vincent C., Revillard J. Antidody response to horse γ -globulin in recipients of allografts.— Transpln., 1977, 24, p. 141—147.
15. Wood M. Effect of rabbit antilymphocyte γ -globulin in mice tolerant or sensibilizes to normal rabbit γ -globulin.— Transplan., 1970, 9, p. 122—130.

Киевский институт
усовершенствования врачей

Поступила в редакцию
28. II 1979 г.

УДК 612.621.31:616.45—001.1/3

Е. С. Кузьменко

ГОРМОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯИЧНИКОВ У МОЛОДЫХ И ЗРЕЛЫХ КРОЛИКОВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

В группу «болезней адаптации», наряду с другими заболеваниями, Г. Селье [17, 18] включает и половые расстройства. Стрессу в настоящее время придается важная роль в этиопатогенезе расстройств менструальной функции у женщин [4, 14]. Экспериментальные исследования, проведенные на самках, показывают, что длительный стресс приводит к морфологическим и функциональным изменениям в яичнике и матке, нарушениям полового цикла [1, 7, 8, 10, 11, 15, 18]. У животных, подвергнутых стрессу, задерживается компенсаторное увеличение оставшегося яичника после односторонней кастрации [21]. Однако в возрастном аспекте состояние эстрогенного статуса организма при стрессорных ситуациях не изучено, и в литературе нет данных по этому вопросу.

Мы поставили задачу изучить, как сказывается возраст на реакции яичников в ответ на действие стрессорных раздражителей. С этой целью исследовали гормональную активность яичников у молодых и зрелых животных репродуктивного возраста.

Методика исследований

Эксперименты проведены на 16 молодых (1,7—1,9 кг) и 10 зрелых (2,5—3,0 кг) кроликах в предовуляторном периоде полового цикла. Каждая возрастная группа имела свой контроль. О гормональной активности яичников судили по содержанию эстрадиола в крови, оттекающей от яичника гепаринизированных кроликов, находящихся под гексеналовым наркозом (25—30 мг/кг, внутривенно). Учитывая литературные данные [19] о больших вариациях в продукции экстрогенов правым и левым яичником у одного и того же кролика, кровь собирали только от правого яичника. Концентрацию эстрадиола определяли методом, позволяющим раздельное определение фракций эстрогенов в цельной крови [20]. Флуоресценцию гормона измеряли по [12] на флуориметре БИАИ-130. Использовали интерференционные фильтры: первичный с длиной волны в максимуме пропускания 436 нм, вторичный 510 нм. Содержание эстрадиола в крови выражали в нг/мл. Полученные данные обработаны непараметрическим методом статистики с использованием критерия Вилкоксона — Манна — Уитни [2]. В качестве стрессорных раздражителей применяли ежедневную иммобилизацию животных (фиксация кроликов к станку) в течение 1 ч на протяжении 2 нед и одновременное раздражение кожи задней конечности электрическим током с помощью электроимпульсатора ЭИ-1. Частота импульсов 100 Гц, продолжительность — 1 мс, сила тока от 20 до 40 мА.

Результаты исследований и их обсуждение

Определение содержания эстрадиола в крови яичниковой вены показало значительные индивидуальные колебания у молодых и зрелых кроликов репродуктивного возраста. Так, количество гормона у молодых кроликов находится в пределах 14,0—33,0 нг/мл (в среднем 18,1 нг/мл). У зрелых кроликов количество эстрадиола колеблет-