УДК 612.112.95.017.1—06:612.432

Р. В. Петров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская,
Н. Ю. Сотникова, Е. В. Соколова

МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВЫРАБОТКИ ФАКТОРА, УГНЕТАЮЩЕГО МИГРАЦИЮ МАКРОФАГОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Проблема взаимодействия клеток в иммунном ответе привлекает внимание многих исследователей. В последнее десятилетие изучена регуляция иммунных реакций, осуществляемая различными субпопуляциями лимфоцитов: хелперами и усилителями [11, 17] с одной стороны, супрессорами тимического и костномозгового происхождения [12, 21] с другой.

Важным компонентом нормального проявления иммунного ответа является взаимодействие Т-лимфоцитов с макрофагальной клеткой. При этом лимфоциты выделяют целый ряд биологически активных субстанций, среди которых наиболее изучен фактор, угнетающий миграцию макрофагов *Migration Inhibition Factor (MIF)*. По природе *MIF* является гликопротеином [24], он вырабатывается Т-лимфоцитами и при определенных условиях В-клетками [6, 14, 18]. Показано, что выработка *MIF* на специфический антиген — тимус-зависимый процесс [10, 23]. Выработка этого медиатора контролируется генетически [8, 13]. Способность к высокой продукции *MIF* наследуется по доминантному типу и кодируется несколькими генами, одни из которых сцеплены с главным комплексом гистосовместимости у мышей, другие — не сцеплены [9]. Определена активность выработки лимфокина различными лимфоидными тканями нормального организма [5]. Полная отмена *MIF* наблюдается после тимэктомии взрослых мышей [10] и в процессе роста перевиваемой сингенной опухоли меланомы В.16 у мышей линии С57BL/6 [3]. В то же время, вопросы клеточной регуляции выработки *MIF* лимфоцитами в условиях физиологического протекания иммунных реакций и при нарушении функционирования иммунной системы практически не изучены. В частности, не известна природа клеток-регуляторов, механизм их действия на выработку лимфокина как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

В данной работе представлены результаты исследований, проводимых на кафедре иммунологии по изучению механизмов регуляции активности лимфоцитов, вырабатывающих *MIF*. Конкретно, проведено изучение: 1) выработки *MIF* и ее регуляции при развитии иммунного ответа на туберкулин; 2) регуляторной активности клеток различных лимфоидных тканей тимэктомированных животных и мышей-опухоленосителей в системе *in vitro* и *in vivo;* 3) возможности экспериментального управления функцией клеток-регуляторов.

Методика исследований

Эксперименты проводились на мышах линии С57BL/6 и гибридах (С57BL/6×CBA)F_1, полученных из питомника чистолинейных животных АМН СССР «Столбовая». Для индукции иммунного ответа на туберкулин мышей иммунизировали внутрибрюшинно БЦЖ в дозе 500 мкг на мышь в полном адъюванте Фрейнда. Выработку *MIF* определяли в прямом капиллярном тесте в модификации [15]. В качестве антигена, вызывающего продукцию медиатора сенсибилизированными клетками перитонеального экссудата, был использован сухой очищенный туберкулин в отработанной ранее дозе 100 мкг/мл. Клетки селезенки стимулировали для выработки *MIF* неспецифическим поликлональным стимулятором — фитогемагглютинином (ФГА) в дозе

2 мкг/мл. Количественным показателем служил процент угнетения миграции ПУМ, определяемый по формуле: $ПУМ = 100\ \% - \frac{\text{площадь миграции с антигеном}}{\text{площадь миграции без антигена}} \times 100\ \%$.

Тимэктомию проводили по [22]. Контролем служили ложнооперированные животные. Через 3 сут после удаления тимуса мышей иммунизировали и на максимуме имунного ответа (3 сут у мышей C57BL/6) [8] определяли *MIF* продукцию.

Мышам генотипа C57BL/6 перевивали подкожно 2×10^6 клеток меланомы В. 16. Опухоль получена из лаборатории опухолевых штаммов Онкологического научного центра АМН СССР.

В серии экспериментов по изучению природы регуляторов выработки *MIF* клетки различной локализации смешивали с клетками селезенки или перитонеального экссудата (продуцентами *MIF*) в соотношении 1 : 1. Прилипающую фракцию клеток получали по [18]. Для получения кортизолрезистентных лимфоцитов мышам за 2 сут до опыта вводили внутрибрюшинно гидрокортизон из расчета 25 мкг/кг. Обработку лимфоидных клеток антилимфоцитарной сывороткой в присутствии комплемента проводили по методу, описанному ранее [1].

В опытах использовали препарат Т-активин — активную фракцию тимуса (АФТ-6), полученную из тимуса телят [4].

Описание эксперимента по регуляции выработки *MIF* в системе *in vivo* изложено далее. Достоверность результатов определяли по критерию Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Ранее была изучена динамика выработки *MIF* лимфоцитами мышей линии C57BL/6, иммунизированных БЦЖ [8]. Выявлена определенная последовательность их включения в иммунный ответ. Клетки различной локализации отличались и по активности *MIF* продукции. Наилучшими продуцентами фактора оказались клетки перитонеального экссудата (ПУМ=62,3±3,4), затем клетки лимфатических узлов и клетки селезенки (табл. 1).

Таблица 1

Изменение выработки *MIF* лимфоцитами мышей линии C57BL/6 при взаимодействии с сингенными клетками лимфоидных тканей

Клетки лимфоидных тканей	Система *MIF*-продукции	ПУМ, %±*m*
	$КС_{инт}$+ФГА	55,6±4,7
	$КС_{имм}$+Тб	30,8±3,8
	$КЛУ_{имм}$+Тб	42,4±6,9
	$КПЭ_{имм}$+Тб	62,2±3,4
	$КС_{инт}$+ФГА	44,6±4,2
$ККМ_{инт}$	$КС_{инт}$+ФГА	48,1±4,5
$ККМ_{оп}$	$КПЭ_{имм}$+Тб	45,7*±1,7
$ККМ_{имм}$	$КПЭ_{имм}$+ТВ	46,3*±2,2
$ККМ_{тэ}$	$КПЭ_{имп}$+Тб	44,5*±2,3
$КС_{имм}$	$КС_{инт}$+ФГА	52,8±4,8
$КС_{оп}$ 7-е сут	$КС_{инт}$+ФГА	—52,4*±9,4
28-е сут	$КПЭ_{имм}$+Тб	—65,0*±6,1
$КС_{тэ}$	$КПЭ_{имм}$+Тб	53,6±2,5
$КЛУ_{инт}$	$КПЭ_{имм}$+Тб	24,8*±3,2
$КЛУ_{имм}$	$КС_{имм}$+Тб	68,3*±2,8
$КЛУ_{имм}$	$КПЭ_{имм}$+Тб	10,5*±1,7
$КЛУ_{тэ}$		

* — значение достоверно отличается от контроля (ПУМ в системе *MIF* продукции без добавления лимфоидных клеток).

В таблице 1 и 2 даны следующие обозначения: КПЭ — клетки перитонеального экссудата, КС — клетки селезенки, КЛУ — клетки лимфатических узлов, ККМ — клетки костного мозга, инт — клетки интактных мышей, имм. — клетки иммунизированных БЦЖ мышей, тэ — клетки иммунизированных и тимэктомированных мышей, оп — клетки мышей с меланомой В.16, Тб — туберкулин, ФГА — фитогемаглютинин, ПУМ, %±*m* — значения процента угнетения миграции±ошибка среднего.

Определена также вы
мышей стимулированными

Эти две модели испо
ных взаимодействий в пр
ляции этого процесса.

1. *Регуляция выработ*
экспериментов по влиянию
MIF продукцию обобщены

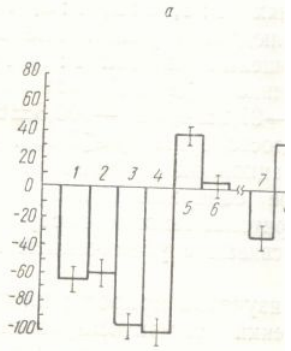

Рис. 1. Влияние клеток селезенк
работку *MIF* клетк
а — на выработку *MIF*; *in vitro*:
4 — КС : КПЭ=1 : 5, *5* — иммунные КП
ние КС тимэктомированных мышей, *6*
прилипающей к стеклу популяций (КС
КПЭ. *1* — прилипающие КС+иммунны
липающие КС+КПЭ тимэктомированн
мышей, *5* — иммунные КПЭ; *в* — влия
шей C57BL/6 *in vivo*; *1* — продукция
2 — *MIF* продукция интактных мыше
рительно обработанных АТФ-6, *3* — и
in vitro; *5* — 30 мин инкубация КПЭ с
ли — исследуемая

перитонеального экссудата
беркулину, и селезеночные
ные ФГА. Проведено изуч
ных тканей, полученных от
мышей от животных с расту

Как следует из резуль
клетки костного мозга, лим
цитам (*MIF* продуцентам)
ют выработку фактора.

Нами показано, что в
ся супрессия выработки *MI*
эффекта проведена серия оп
лученных от мышей-опухол
ляции меланомы, к клеткам
Представляет большой инте
холеносителей на 21—28 сут
собность угнетать продукци
ФГА (табл. 1). По-видимому
меланомой накапливаются
продукции, что коррелирует
что клетки лимфатических у
мунных мышей вызывают не
ное снижение выработки *M*
Наиболее ярко эффект выра
ких узлов (ПУМ-24,8±3,2).

Определена также выработка *MIF* клетками селезенки интактных мышей стимулированными ФГА (ПУМ=55,6+4,7).

Эти две модели использованы как основные для изучения клеточных взаимодействий в продукции *MIF* и возможных механизмов регуляции этого процесса.

1. *Регуляция выработки MIF в системе in vitro.* Результаты экспериментов по влиянию клеток различных лимфоидных тканей на *MIF* продукцию обобщены в табл. 1. Продуцентами *MIF* были клетки

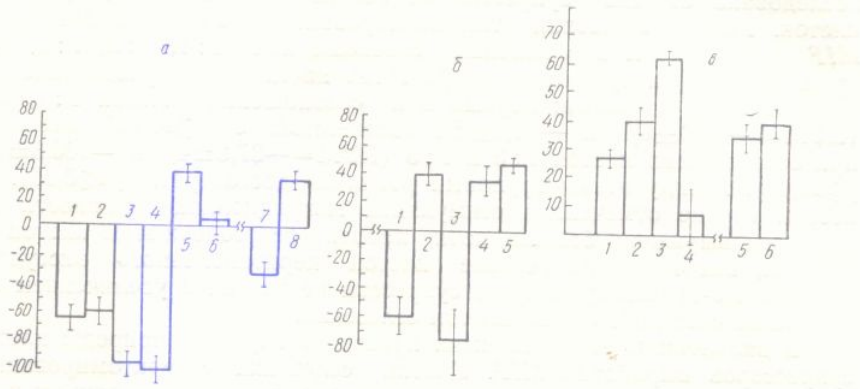

Рис. 1. Влияние клеток селезенки (КС) тимэктомированных мышей и АФТ-6 на выработку *MIF* клетками перитонеального экссудата (КПЭ).

а — на выработку *MIF*; *in vitro*: *1* — КС : КПЭ=1 : 1; *2* — КС : КПЭ=1 : 2; *3* — КС : КПЭ=1 : 3; *4* — КС : КПЭ=1 : 5, *5* — иммунные КПЭ, *6* — КПЭ на 3 сут после тимэктомии; *in vivo*: *7* — введение КС тимэктомированных мышей, *8* — введение интактных КС; *б* — влияние прилипающей и неприлипающей к стеклу популяций (КС) тимэктомированных мышей на продукцию *MIF* сингенными КПЭ. *1* — прилипающие КС+иммунные КПЭ, *2* — неприлипающие КС+иммунные КПЭ, *3* — прилипающие КС+КПЭ тимэктомированных мышей, *4* — неприлипающие КС+КПЭ тимэктомированных мышей, *5* — иммунные КПЭ; *в* — влияние АФТ-6 на выработку MIF КПЭ тимэктомированных мышей C57BL/6 *in vivo*; *1* — продукция *MIF* КПЭ тимэктомированных мышей после введения АТФ-6, *2* — *MIF* продукция интактных мышей при введении им КС тимэктомированных мышей, предварительно обработанных АТФ-6, *3* — интактные мыши, *4* — тимэктомированные животные (3 сут); *in vitro*; *5* — 30 мин инкубация КПЭ с АТФ-6, *6* — 60 мин инкубация КПЭ с АФТ-6. По горизонтали — исследуемая группа; по вертикали — значения ПУМ.

перитонеального экссудата или селезенки, сенсибилизированные к туберкулину, и селезеночные клетки интактных мышей, стимулированные ФГА. Проведено изучение влияния клеток различных лимфоидных тканей, полученных от интактных, иммунных, тимэктомированных мышей от животных с растущей меланомой В. 16.

Как следует из результатов, приведенных в табл. 1, интактные клетки костного мозга, лимфатических узлов, добавленные к спленоцитам (*MIF* продуцентам) в соотношении 1 : 1, достоверно не изменяют выработку фактора.

Нами показано, что в процессе роста меланомы В.16 наблюдается супрессия выработки *MIF* [3]. Для изучения причины описанного эффекта проведена серия опытов по добавлению клеток селезенки, полученных от мышей-опухоленосителей на разные сроки после инокуляции меланомы, к клеткам селезенки интактных сингенных мышей. Представляет большой интерес тот факт, что спленоциты мышей-опухоленосителей на 21—28 сут после перевивки опухоли приобретают способность угнетать продукцию *MIF* на неспецифический стимулятор ФГА (табл. 1). По-видимому, в селезенке мышей C57BL/6 с растущей меланомой накапливаются и активируются клетки-супрессоры *MIF* продукции, что коррелирует с ростом опухоли [3]. Следует отметить, что клетки лимфатических узлов, костного мозга и селезенки от иммунных мышей вызывают незначительное, но статистически достоверное снижение выработки *MIF* клетками перитонеального экссудата. Наиболее ярко эффект выражен при добавлении клеток лимфатических узлов (ПУМ-24,8±3,2).

Наибольшая степень супрессии *MIF* продукции наблюдалась при добавлении клеток лимфоидных тканей от тимэктомированных иммунизированных мышей (табл. 1). Клетки селезенки и перитонеального экссудата тимэктомированных мышей вызывали полную отмену выработки медиатора (ПУМ соответственно равен —65,0+6,1 и —52,6+ +6,5). Добавление клеток костного мозга практически не влияло на выработку *MIF*. Поскольку наиболее выраженной супрессорной активностью обладали клетки селезенки тимэктомированных мышей, была исследована степень супрессии от соотношения взаимодействующих клеток. Клетки селезенки тимэктомированных мышей добавляли к *MIF* продуцентам в различных соотношениях 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 5 (рис. 1, *а*). При сравнении результатов наблюдается разделение эффекта на два варианта: первый при соотношении клеток 1 : 1, 1 : 2 (ПУМ = —65,0±6,1, и —61,5±5,6 соответственно; $p \geqslant 0{,}01$), второй — при соотношении клеток 1 : 3 и 1 : 5 (ПУМ = —97,8±4,8 и —100,3±6,9; $p \geqslant 0{,}01$). Между этими группами различия достоверны ($p \leqslant 0{,}05$). Во второй группе отмеченная стимуляция миграционной активности макрофагов выражена больше, хотя процентное содержание клеток селезенки, мигрирующих сильнее клеток перитонеального экссудата, меньше. По-видимому, эффект супрессии не связан с увеличением миграции за счет добавления клеток селезенки.

В дальнейших экспериментах проведено изучение природы клеток-супрессоров выработки *MIF*. Клетки селезенки тимэктомированных мышей разделяли на прилипающую и неприлипающую фракции и исследовали их влияние на выработку фактора в описанной системе *in vitro*. Супрессорная активность была связана с прилипающей к стеклу субпопуляцией клеток (ПУМ = —64,5±8,6 %, рис. 1, *б*). Неприлипающая фракция клеток не влияла на продукцию *MIF* иммунными клетками перитонеального экссудата, но восстанавливала выработку лимфокина при добавлении к клеткам тимэктомированных сингенных мышей (ПУМ = 41,7±3,7). Вероятно, среди клеток селезенки тимэктомированных мышей присутствуют две субпопуляции: клетки супрессоры (прилипающая фракция) и эффекторы (неприлипающая фракция); одна из субпопуляций обратимо угнетает функцию другой.

Клетки-супрессоры оказались чувствительны к действию гидрокортизона. Продукция *MIF* у тимэктомированных мышей, которым внутрибрюшинно вводили гидрокортизон, составляла 46,8±1,9 (у тимэктомированных мышей +6,8±3,2, $p \leqslant 0{,}001$).

Обобщая полученные результаты, можно сказать, что в результате тимэктомии в селезенке мышей накапливаются клетки-супрессоры, отменяющие выработки *MIF* сенсибилизированными лимфоцитами. По природе они являются T_1 субпопуляцией клеток. Это подтверждают следующие факты: тропность к селезенке, а не лимфатическим узлам, исчезновение через 5 нед после тимэктомии [10], способность прилипать к стеклу, кортизолчувствительность. Наше представление о накоплении клеток-супрессоров *MIF* продукции после удаления тимуса согласуется с результатами исследований, в которых в селезенке тимэктомированных крыс обнаружены неспецифические T_1 супрессоры, подавляющие пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены [19].

После выяснения возможных механизмов феномена клеточной супрессии, была предпринята попытка его целенаправленной коррекции. С этой целью клетки селезенки тимэктомированных мышей линии C57BL/6 обрабатывали в течение 30 и 60 мин препаратом АФТ-6 в дозе 2 мкг на 5×10^6 клеток в мл [10]. Затем их добавляли к *MIF* продуцентам в соотношении 1 : 1. Супрессорная активность селезеночных клеток при этом исчезала (рис. 1, *в*). Данный факт является еще одним подтверждением Т-лимфоцитарной природы супрессирующих клеток. Известно, что препарат тимуса — тимозин вызывает дифференцировку

T_1 клеток в зрелые T_2 .
MIF [23]. Это и объясня
обработки АФТ-6.

В другой серии опы
ки *MIF* клетками перито
шей, их смешивали с ли
кализации иммунизирова
1 : 1. Клетки получали н
неального экссудата и
узлов — на 6 сут, селезе
Как видно из приведенн
являлась лишь при доба
статистически достоверно
нию с тимэктомированны
при добавлении тимоцито
ченного эффекта объясни
среди клеток тимуса прис
мающих активность клет
можность регуляции супр
казана и в других система

Выработка *MIF* тимэктомированных кле

Взаимодействующие клет
$КПЭ_{тэ}+КПЭ_{имм}$
$КПЭ_{тэ}+ККМ_{имм}$
$КПЭ_{тэ}+КС_{имм}$
$КПЭ_{тэ}+КЛУ_{имм}$
$КПЭ_{тэ}+КТ_{имм}$
$КПЭ_{тэ}$

*—значение достоверно от
шей ($p \leqslant 0{,}05$).

Наряду с ингибирующи
клеток в процессе выработ
имодействие. Удалось значи
при добавлении к слабым
сенсибилизированных к ту
(табл. 1). В данном случае
дукцию каждой популяцией
но, в селезенке мышей, им
клетки, супрессирующие выр
вень продукции *MIF* спленоц
тических узлов инактивируют

Таким образом, обобща
vitro, можно отметить следую
на выработку *MIF* интактны
ми ФГА, в то же время сни
кий антиген — туберкулин; 2
действуют на клетки мишени
перитонеального экссудата,
центами, и активируют у с
3) явно выраженный супресс

T_1 клеток в зрелые T_2 лимфоциты, к которым относятся продуценты *MIF* [23]. Это и объясняет восстановление выработки лимфокина после обработки АФТ-6.

В другой серии опытов *in vitro* с целью восстановления выработки *MIF* клетками перитонеального экссудата тимэктомированных мышей, их смешивали с лимфоидными клетками различной тканевой локализации иммунизированных БЦЖ сингенных мышей в соотношении 1 : 1. Клетки получали на высоте иммунного ответа (клетки перитонеального экссудата и костного мозга на 3 сут лимфатических узлов — на 6 сут, селезенки — на 9 сут после иммунизации) [5]. Как видно из приведенных в табл. 2 данных, продукция фактора появлялась лишь при добавлении клеток селезенки и тимуса. Однако, статистически достоверное восстановление выработки *MIF* по сравнению с тимэктомированными мышами (ПУМ = +6,8+3,2) наблюдалось при добавлении тимоцитов (ПУМ = 24,7+4,3, $p \leqslant 0{,}05$). Механизм полученного эффекта объяснить сложно, можно лишь предположить, что среди клеток тимуса присутствует популяция «контрсупрессоров», снимающих активность клеток, супрессирующих *MIF* продукцию. Возможность регуляции супрессорной активности другими клетками показана и в других системах [2, 20].

Таблица 2

Выработка *MIF* клетками перитонеального экссудата тимэктомированных мышей при взаимодействии с сингенными клетками лимфоидных тканей

Взаимодействующие клетки	ПУМ, %±m	Количество наблюдений
$КПЭ_{тэ}+КПЭ_{имм}$	—52,6*±6,5	23
$КПЭ_{тэ}+ККМ_{имм}$	—110,5*±11,0	18
$КПЭ_{тэ}+КС_{имм}$	+16,9±2,7	14
$КПЭ_{тэ}+КЛУ_{имм}$	—39,4*±12,1	13
$КПЭ_{тэ}+КТ_{имм}$	+24,7*±4,3	15
$КПЭ_{тэ}$	+6,8±3,2	24

*—значение достоверно отличается от группы тимэктомированных мышей ($p \leqslant 0{,}05$).

Наряду с ингибирующим эффектом взаимодействия лимфоидных клеток в процессе выработки *MIF* наблюдалось и усиливающее взаимодействие. Удалось значительно повысить выработку лимфокина при добавлении к слабым продуцентам *MIF* — селезеночным клеткам сенсибилизированных к туберкулину клеток лимфатических узлов (табл. 1). В данном случае выработка лимфокина превышала его продукцию каждой популяцией в отдельности (ПУМ-68,3±2,8). Вероятно, в селезенке мышей, иммунизированных БЦЖ, накапливаются клетки, супрессирующие выработку *MIF*, что объясняет низкий уровень продукции *MIF* спленоцитами (ПУМ = 30,8±3,8). Клетки лимфатических узлов инактивируют их активность.

Таким образом, обобщая результаты экспериментов в системе *in vitro*, можно отметить следующее: 1) клетки костного мозга не влияют на выработку *MIF* интактными клетками селезенки, стимулированными ФГА, в то же время снижают продукцию фактора на специфический антиген — туберкулин; 2) клетки лимфатических узлов различно действуют на клетки мишени: супрессируют *MIF* продукцию клетками перитонеального экссудата, которые являются лучшими *MIF* продуцентами, и активируют у слабоотвечающих селезеночных клеток; 3) явно выраженный супрессорный эффект обнаруживали клетки се-

лезенки тимэктомированных животных и мышей-опухоленосителей на поздних сроках роста меланомы В.16. Возможно, в селезенке накапливаются и активируются клетки-супрессоры *MIF* продукции.

II. *Регуляция MIF продукции в системе адоптивного переноса.* Полученные данные по клеточным взаимодействиям в системе *in vitro* легли в основу более детального анализа регуляции выработки *MIF* на уровне организма.

В первой серии экспериментов изучали влияние трансплантации сингенных клеток на продукцию медиатора. Мышам, одновременно с

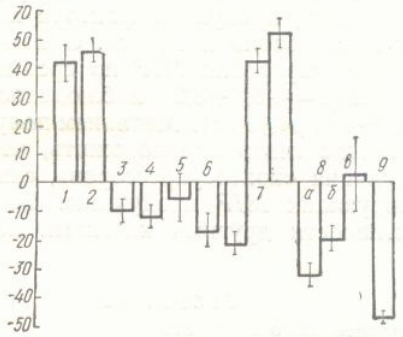

Рис. 2. Влияние трансплантации сингенных клеток различных лимфоидных тканей на выработку *MIF* лимфоцитами перитонеального экссудата мышей (C57BL/6×CBA)F_1.

1 — продукция *MIF* у иммунных мышей без трансплантации клеток, *2* — *MIF* продукция при трансплантации клеток тимуса, *3* — костного мозга, *4*— селезенки, *5*— клеток лимфатических узлов, обработанных АЛС, *6* — перитонеального экссудата, *7* — лимфатических узлов в концентрации: -3×10^7, -3×10^6, -3×10^5, *8* — прилипающих клеток перитонеального экссудата: *а* — 3×10^7, *б* — 3×10^6, *в* — 3×10^5, *9* — лимфатических узлов иммунных мышей. По горизонтали — исследуемая группа; по вертикали — значения ПУМ.

переносом 3×10^7 клеток лимфатических узлов от иммунных или интактных сингенных доноров вводили внутрибрюшинно БЦЖ в адъюванте Фрейнда. Контрольной группой служили животные только иммунизированные БЦЖ. Через 5 сут (на пике иммунного ответа для мышей (C57BL/6×CBA) F_1 определяли выработку *MIF*, ПУМ составлял 41,8±6,5. Перенос сингенных клеток лимфатических узлов от иммунных мышей приводит к полной отмене *MIF* продукции сенсибилизированными лимфоцитами (—41,6±3,5). Важно отметить, что аналогичный супрессорный эффект наблюдался и при трансплантации интактных клеток лимфатических узлов, костного мозга, перитонеального экссудата, селезенки, но не тимуса (рис. 2). Для выяснения природы клеток-супрессоров *MIF* продукции, клетки лимфатических узлов перед трансплантацией обрабатывали антилимфоцитарной сывороткой в присутствии комплемента. Восстановления выработки фактора не наблюдалось. В дальнейшем была исследована степень супрессорной активности от дозы трансплантированных клеток лимфатических узлов и прилипающих клеток перитонеального экссудата (рис. 2). Отмена MIF продукции на специфический антиген отмечалась при переносе $(1{,}5—3{,}0)\times10^7$ клеток лимфатических узлов. Прилипающие клетки уже в низких дозах 3×10^5 супрессировали выработку MIF. На основании полученных данных можно предположить, что супрессия обусловлена прилипающими клетками нелимфоидной природы, по-видимому, макрофагами. О механизме их действия говорить пока сложно. Не исключено, что трансплантируемые клетки включают в работу другую популяцию лимфоцитов, продуцирующих фактор, стимулирующий миграцию макрофагов, так как супрессия выработки *MIF* всегда сопровождается стимуляцией миграции в присутствии антигена [20].

Эффект отмены *MIF* продукции, наблюдаемый при добавлении селезеночных клеток от тимэктомированных мышей к нормальным *MIF* продуцентам, подтверждался и в экспериментах *in vivo*. Перенос спленоцитов, полученных от тимэктомированных мышей, интактным сингенным мышам, предварительно (за 3 сут) иммунизированных БЦЖ, вызывал полную отмену выработки фактора (ПУМ=39,1±6,9). Это является еще одним доказательством повышения активности клеток,

супрессирующих выра
шей. Важным момент
дефекта *MIF* продукци
C57BL/6 вводили вну
на мышь [10]. Продук
нормального уровня (
селезенки тимэктомиро
теряли свою супресс
организм.

Таким образом, вы
ной системы — *MIF* —
контролируется клетка
гами или лимфоцитами
Показано, что к супрес
разных типов: введени
ных лимфоидных тка
фицит, возникающий
экспериментальные да
изучения регуляторных
вают возможность раз
леваний.

R. V. Petrov, I
N. Yu.

CELLULAR REGU
OF MACROPHAGE MI

Cellular regulation of m
in vivo and in vitro. MIF p
controlled by regulator-cells
MIF production supression m
cells in a syngenic organism,
immunodeficiency. Defect of t
fraction (AFT-6) and by transp

Medical Institute, Moscow

1. *Бурцева Л. В., Соколова* сингенных интактных клет развитие клеточного имму с. 742—744.
2. *Гамбаров С. С., Петров Р.* сти селезеночных клеток-су СССР, 1975, **244**, № 5, с. 119
3. *Ганковская Л. В., Пыльно* фактора, угнетающего мигр вии БЦЖ.— Бюл. эксперим
4. *Гладышева Т. В., Санина* тика и биологическая акти ин-та, 1978, **23**, с. 78—79.
5. *Ковальчук Л. В., Соколов* иммунитета у мышей разн 1976, **82**, № 8, с. 972—975.
6. *Ковальчук Л. В., Галактио* цит.— Итоги науки и техн
7. *Ковальчук Л. В., Алейнико* торной функции тимуса в н общ. биологии, 1981, № 5, с.
8. *Петров Р. В., Ковальчук Л.* личия в продукции медиато риалы Всесоюз. конф. по о

супрессирующих выработку *MIF*, в селезенке тимэктомированных мышей. Важным моментом является возможная коррекция выявленного дефекта *MIF* продукции после удаления тимуса. С этой целью мышам C57BL/6 вводили внутрибрюшинно АФТ-6 в оптимальной дозе 2 мкг на мышь [10]. Продукция *MIF* при этом восстанавливалась, но не до нормального уровня (ПУМ=26,6±2,6; $p \leqslant 0{,}05$; см. рис. 1,*в*). Клетки селезенки тимэктомированных после их обработки Т-активином *in vitro* теряли свою супрессорную активность при переносе в сингенный организм.

Таким образом, выработка одного из важных медиаторов иммунной системы — *MIF* — сложный, кооперативный процесс, который контролируется клетками-регуляторами различной природы, макрофагами или лимфоцитами, а также гуморальными факторами тимуса. Показано, что к супрессии *MIF* продукции могут привести воздействия разных типов: введение в сингенный организм интактных или иммунных лимфоидных тканей, рост опухоли, тимус-зависимый иммунодефицит, возникающий в результате удаления тимуса. Полученные экспериментальные данные представляют интерес для дальнейшего изучения регуляторных механизмов клеточного иммунитета и открывают возможность разработки новых подходов в лечении ряда заболеваний.

R. V. Petrov, L. V. Kovalchuk, L. V. Gankovskaya, N. Yu. Sotnikova, E. V. Sokolova

CELLULAR REGULATION MECHANISMS FOR PRODUCTION OF MACROPHAGE MIGRATION INHIBITION FACTOR IN EXPERIMENT

Summary

Cellular regulation of migration inhibition factor (MIF) production was studied in vivo and in vitro. MIF production is described as a complex cooperative process controlled by regulator-cells of various types: either macrophages or lymphocytes. The MIF production supression may be evoked by various actions: injection of lymphoid cells in a syngenic organism, immunization by BCG, tumour growth and T-dependent immunodeficiency. Defect of the MIF production is corrected by injection of T-active fraction (AFT-6) and by transplantation of syngenic thymocytes.

Medical Institute, Moscow

Список литературы

1. *Бурцева Л. В., Соколова Е. В., Ковальчук Л. В.* Супрессирующее воздействие сингенных интактных клеток различных лимфоидных и кроветворных тканей на развитие клеточного иммунитета у мышей.— Докл. АН СССР, 1977, **233**, № 4, с. 742—744.
2. *Гамбаров С. С., Петров Р. В., Хаитов Р. М., Норимов А. Г.* Повышение активности селезеночных клеток-супрессоров у мышей при опухолевом росте.— Докл. АН СССР, 1975, **244**, № 5, с. 1195—1197.
3. *Ганковская Л. В., Пыльнова Т. И., Соколова Е. В., Ковальчук Л. В.* Выработка фактора, угнетающего миграцию макрофагов и рост меланомы В.16 при воздействии БЦЖ.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1980, **82**, № 8, с. 972—975.
4. *Гладышева Т. В., Санина И. В., Казакова С. М.* Физико-химическая характеристика и биологическая активность фракции тимозина Т-Ф6.— Тр. 2-го Моск. мед. ин-та, 1978, **23**, с. 78—79.
5. *Ковальчук Л. В., Соколова Е. В., Бурцева Л. В.* Развитие реакции клеточного иммунитета у мышей разных генотипов.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1976, **82**, № 8, с. 972—975.
6. *Ковальчук Л. В., Галактионов В. Г.* Факторы взаимодействия макрофаглимфоцит.— Итоги науки и техники / ВИНИТИ. Иммунология, 1981, **9**, с. 80—109.
7. *Ковальчук Л. В., Алейникова Н. В., Черменева Л. М. и др.* Нарушение регуляторной функции тимуса в иммунных процессах и подходы к ее коррекции.— Журн. общ. биологии, 1981, № 5, с. 38—54.
8. *Петров Р. В., Ковальчук Л. В., Соколова Е. В., Бурцева Л. В.* Межлинейные различия в продукции медиаторов клеточного иммунитета у мышей.— В кн.: Материалы Всесоюз. конф. по общей и приклад. иммунологии. М, 1974, с. 290.

9. *Петров Р. В., Ковальчук Л. В., Соколова Е. В., Бурцева Л. В.* Генетический контроль выработки лимфокина, ингибирующего миграцию макрофагов у мышей.— Генетика, 1980, **16**, № 10, с. 1825—1833.
10. *Петров Р. В., Ковальчук Л. В., Сотникова Н. Ю. и др.* Роль тимуса и селезенки в регуляции выработки фактора, ингибирующего миграцию макрофагов.— Иммунология, 1981, № 4, с. 57—61.
11. *Петров Р. В.* Формы взаимодействия генетически различающихся клеток лимфоидной системы (трехклеточная система иммуногенеза).— Успехи соврем. биологии, 1970, **69**, № 2, с. 261—271.
12. *Хаитов Р. М., Петров Р. В.* Клетки-супрессоры костномозгового происхождения (В-супрессоры).— Итоги науки и техники/ВИНИТИ. Иммунология, 1978, т. 7, с. 77—98.
13. *Adelman N. Cohen S., Yoshida.* Strain variation in murine MIF production.— J. Immunol. 1978, **121**, N 1, p. 209—212.
14. *Altman L., Chassly B., Mackler B.* Physiochemical characteristics of chemotactic lymphokines produced by human T- and B-lymphocytes.— J. Immunol, 1975, **115**, N 1, p. 18—21.
15. *Asherson G. Zembala H.* Supressor T cells in cell mediated immunity.— Brit. Med. Bul. 1976, **32**, N 2, p. 158—164.
16. *Bach J., Dardene M.* Appearence of T cells markers in bone marrow rosette forming cells after incubation with thymosin, a thymus hormone.— Proc. Nat. Acad. Sci, USA, 1971, **68**, N 11, p. 2734—2737.
17. *Claman H. N.* Immunologic complementation between thymus and marrow cells — a model for the two cells theory of immunocompetence.— Transplant. Rev., 1969, N 1, p. 92—113.
18. *David J., Lawrence H.* Delayed hypersensitivity in vitro. The specificity inhibition of cell migration by antigen.— J. Immunol., 1964, N 93, p. 274—278.
19. *Folch H., Waksman B. In vitro* responces of rat lymphocytes following adult thymectomy. Increased inhibition by splenic adherent cells of responses to Phytogemaglutinin.— Cell. Immunol., 1973, **9**, N 1, p. 25—31.
20. *Fox R., Rajarman K.* Macrophage migration stimulation factor, migration inhibition factor and the role of cell in their production.— Cell. Immunol., 1979, **47**, N 1, p. 69—78.
21. *Gershon R., Cohen P.* Suppressor T cells.— J. Immunol., 1972, N **108**, p. 5861—5890.
22. *Miller J. F.* Studies on mouse leukaemia. The role of the thymus in leukaemigenes by cellfree leukaemia filtrates.— Brit.— J. Cancer, 1960, **14**, N 1, p. 93—98.
23. *Nakamura R. M. Tokunaga T.* Induction of supressor cells in delayed type hypersensitivity to Mycobacterium bovis BCG in low-responses mice.— Infect. and Immunity, 1980, N 5, p. 331—335.
24. *Thurman G., Rossio J., Goldstein A.* Thymosin induced enhancement of MIF production by peripheral blood lymphocytes of thymectomized guinea pigs. New York : Acad. Press, 1977, p. 629—631.

Московский
медицинский институт

Поступила в редакцию
9.II 1982 г.

УДК 576.8-097:577.17

И. С. Гущ

ДЕЙСТВИЕ АГРЕГ
НА СЕКРЕЦИЮ ГИ

Вопреки ранее прив
лучены сведения о том,
базофилы) имеют рецеп
14]. Наличие на этих кл
фиксацию на них агреги
комплексов [10] или аг
номерного IgG [9]. Реце
ны от рецепторов для Fc
ных. Во-первых, насыще
на связывание агрегиров
ками [7]. Сходные резул
ные клетки животных,
фиксировали агрегирован
клетки интактных живот
водит к резкому возраст
клетки насыщаются при
рительная обработка ба
человека или его присутс
муноглобулина Е [7]. Ра
ствительно существует, н
между этими рецепторам
муноглобулина Е на тучн
ках крыс тормозит послед
форм IgG, но не наоборо
IgG зависит от размера а
ния, по-видимому, опреде
агрегированной форме Ig
IgG, используемого в фор
лученных тепловой обрабо
незначительно выше для и

Если присутствие рец
нях и способность фиксир
считать доказанным, то з
клеток и базофилов остае
чрезвычайно важен в связ
но, что блокирующие анти
гипосенсибилизации, отно
и способны образовывать
лергеном. Возможное дейс
мишеней не определено. Е
анти-IgG4-антител вызыва
человека [11], что позволя
действие агрегированного
данные требуют специальн
испытаниях не удалось вы
лов человека при действии
териалы представляют инте
о принадлежности гомоцит
подклассам IgG [2, 12].