

УДК 612.43+612.411:616—003.725:612.017.12

В. Ф. Чеботарев, Н. И. Ермакова, А. В. Антоненко, Т. К. Валуева

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ НА ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Изучение средств, обеспечивающих направленные изменения иммунологических процессов необходимо для успешного проведения экспериментальных исследований и обеспечения потребностей клиники. Данные литературы и проведенных нами ранее опытов показали перспективность применения препарата тимуса — тимозина [3, 8]. Обнаружено изменение антителообразования после введения препарата селезенки — спленина [4].

Для более полного определения возможностей использования тимозина и спленина, повышения его эффективности необходимо изучение путей влияния этих препаратов на организм. Их действие может быть направлено на изменение активности различных видов клеток, регулирующих иммуногенез. В последние годы убедительно показано, что иммунный ответ в значительной степени определяется активностью Т-лимфоцитов, обладающих супрессорной функцией [2,5]. Обнаружены принципиальные отличия между супрессорами, регулирующими первичные и вторичные иммунологические реакции [10].

Мы исследовали влияние тимозина и спленина на количество антителообразующих клеток (АОК) после первичного и вторичного воздействия тимусзависимого антигена, а также на активность клеток-супрессоров после вторичной иммунизации у неоперированных и адреналэктомированных животных.

Методика исследований

Опыты проведены на 160 самцах мышей СВА массой 19—20 г. В качестве антигена использовали эритроциты барана (ЭБ). Известно, что в результате подбора доз и интервала между двумя антигенными инъекциями могут быть созданы условия для преимущественной активации индуцированных антигеном Т-клеток-супрессоров, действие которых наиболее эффективно проявляется на высоте антителообразования. Функциональная активность таких клеток-супрессоров измеряется величиной снижения вторичного иммунного ответа по сравнению с первичным [11]. Специфическим показателем ответа мышей СВА на ЭБ служило относительное содержание АОК в селезенке на 4 сут после первичного и вторичного введения ЭБ. Предварительными исследованиями было установлено, что оптимальными условиями для активации супрессоров в условиях нашего опыта является двукратное введение $5 \cdot 10^8$ ЭБ с интервалом 2 сут. Количество АОК определяли прямым микрометодом локального гемолиза в жидкой среде [6].

Использовали тимозин третьей фракции [7], а также официальный препарат спленина [1]. Тимозин вводили двукратно с интервалом 24 ч в суточной дозе 8 мг. Спленин — по такой же схеме в суточной дозе 0,25 мл. Инъекции производили перед первичным введением антигена.

Результаты исследований и их обсуждение

Данные приведенные в таблице показывают, что после введения тимозина достоверно (более чем в 5 раз) увеличивается первичный и вторичный иммунный ответ. Супрессорный эффект примирования существенно не изменяется по сравнению с контрольной группой. Это позволяет считать, что у животных с интактными надпочечниками стимулирующее действие тимозина не обусловлено изменением активности супрессорных клеток, действующих на уровне зрелых антителопродуцентов.

Под влиянием спленина первичный ответ также возрастает (более чем в 7 раз, $p < 0,01$). В отличие от тимозина стимулирующий эффект спленина сочетается с уве-

личением супрессии вторичного ответа действия спленина, по крайнем активностью примированных су

Одной из причин отсутствия супрессоров АОК после введения взрослых мышей к препарату [9]. Исследования проведенных на фоне снижения уровня гл компетентных Т-лимфоцитов к тиз

Количество АОК (на 10^6 кардиоц

Введенный препарат	Характеристика иммунного ответа
Тимозин	Первичный ответ контроль
	Первичный ответ + препарат
	Вторичный ответ (контроль)
	Вторичный ответ + препарат
Спленин	Первичный ответ (контроль)
	Первичный ответ + препарат
	Вторичный ответ
	Вторичный ответ + препарат

Результаты, приведенные снижают содержание АОК. Эффект операции не обусловлен вторичным введением антигена, снижается (с 37 до 4 %, $p < 0,01$) влияние на эффекторные

Введение тимозина адри первичный и вторичный иммунный ответ последний обнаруживает тенденцию вторичного ответа в да примированных супрессоров

Эффект спленина у примированными, существенно не

Таким образом, после иммунизации избирательно повышается активность супрессоров, проявляющих свойство вторичного антигенного возде

личением супрессии вторичного ответа на 25,5 %. Это позволяет считать, что результат действия спленина, по крайней мере частично, может быть обусловлен повышением активности примированных супрессоров на высоте антителиобразования.

Одной из причин отсутствия достоверных изменений активности примированных супрессоров АОК после введения тимозина может быть физиологическая резистентность взрослых мышей к препаратам тимуса, которая обнаруживается также и у человека [9]. Исследования проведенные нами ранее показали, что удаление надпочечников на фоне снижения уровня глюкокортикоидов, повышает чувствительность иммунокомпетентных Т-лимфоцитов к тимозину [3].

Количество АОК (на 10^6 кариоцитов) селезенки при введении тимозина и спленина после удаления надпочечников

Введенный препарат	Характеристика иммунного ответа	Интактные надпочечники		Адреналэктомия	
		АОК	Интенсивность супрессии (процент)	АОК	Интенсивность супрессии (процент)
Тимозин	Первичный ответ контроль	3820±796 (8)		397±46 (11)	
	Первичный ответ + препарат	19400±2020 (12) $p<0,05$		774±71 (7) $p<0,05$	
	Вторичный ответ (контроль)	2400±326 (7)	37,1±3,6	381±52 (16)	4,0±0,4
	Вторичный ответ + препарат	12346±2760 (12) $p<0,05$	35,6±3,8 $p>0,05$	357±89 (6) $p>0,05$	53,8±5,4 $p<0,05$
Спленин	Первичный ответ (контроль)	807±262 (7)		79±7,3 (10)	
	Первичный ответ + препарат	5730±360 (5) $p<0,05$		275±23 (9) $p<0,05$	
	Вторичный ответ	488±54 (7)	39,5±4,1	71±6,8 (14)	10,0±1,2
	Вторичный ответ + препарат	2001±236 (5) $p<0,05$	65,0±5,4 $p<0,05$	195±27 (11) $p<0,05$	30,5±2,9 $p<0,05$

Результаты, приведенные в таблице, показывают, что адреналэктомия постоянно снижает содержание АОК, более значительно угнетая первичный иммунный ответ. Эффект операции не обусловлен повышением активности супрессоров, стимулированных вторичным введением антигена, поскольку характеризующий их показатель резко снижается (с 37 до 4 %, $p<0,05$). Возможно удаление надпочечников оказывает прямое влияние на эффекторные В-лимфоциты.

Введение тимозина адреналэктомизированным животным по-разному действует на первичный и вторичный иммунный ответ. Первый возрастает в 2 раза ($p<0,05$), а последний обнаруживает тенденцию к дополнительному снижению. Причиной уменьшения вторичного ответа в данном случае является достоверное возрастание активности примированных супрессоров более чем на 49 %.

Эффект спленина у животных, лишенных надпочечников, по сравнению с неоперированными, существенно не изменяется.

Таким образом, после адреналэктомии при использованных нами условиях иммунизации избирательно повышается чувствительность к тимозину примированных супрессоров, проявляющих свою активность на высоте развития иммунного ответа после вторичного антигенного воздействия.

Выводы

1. У нормальных мышей тимозин и спленин оказывают стимулирующее воздействие на АОК, появляющиеся после первичной иммунизации. Функция клеток-супрессоров, активирующихся при повторном введении антигена, под влиянием тимозина не изменяется, а спленин — повышается.
2. Влияние тимозина на вторичный иммунный ответ зависит от функции надпочечников. У адреналэктомированных мышей повышается чувствительность к тимозину клеток-супрессоров, регулирующих ответ на повторное антигенное воздействие.

Список литературы

1. Комиссаренко В. П. Спленин. (Его физиологические и лечебные свойства). — Киев: Медгиз УССР, 1961. — 142 с.
2. Писарев В. М., Волгин А. Ю. О супрессорной активности клеток селезенки при лекарственно индуцированной иммунологической толерантности. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1978, 96, № 11, с. 558—560.
3. Чеботарев В. Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза. — Киев: Здоров'я, 1979. — 159 с.
4. Шевченко А. В. Спленин — биологически активный фактор селезенки. — В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев: Наук. думка, 1977, с. 350—360.
5. Bach J. F., Dardenne M. Antigen recognition by T-lymphocytes. — Cell. Immunol., 1973, 6, N 3, p. 394—402.
6. Cunningham A. L., Smith J. B., Mercer E. H. Antibody formation by single cells from lymph nodes and efferent lymph of sheep. — J. Exp. Med., 1966, 124, N 4, p. 701—708.
7. Goldstein A. L., Guha A., Zatz M. M. et al. Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland. — Proc. Nat. Acad. Sci., 1972, 69, N 7, p. 1800—1803.
8. Goldstein A. L., Marshall G. D., Rossio J. L. Thymosin therapy: approach to immunoreconstitution in immunodeficiency disease and cancer. — In: Immunother. Human Cancer. New York: Raven Press, 1978, p. 173—179.
9. Globerson A., Umiel T., Friedman D. Activation of immune competence by thymus factors. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, 249, p. 248—258.
10. Inaba K., Nakano K., Muramatsu S. Regulatory function of T lymphocytes in the immune response. I. Two categories of suppressor T cells. — Cell. Immunol., 1978, 39, N 2, p. 260—275.
11. Tada T., Taniguchi M., Takemori T. Properties of primeal suppressor T-cells and their products. — Transplant. Rev., 1975, 26, N 2, p. 106—129.

Лаборатория эндокринной регуляции иммуногенеза
Киевского института эндокринологии и обмена веществ МЗ УССР

Поступила в редакцию
18.I 1982 г.

УДК 616—056.3.001.6:616.24:576.8.097.33

Л. А. Куюн, В. Г. Бордонос, Н. М. Бережная

ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Распространенным способом снижения повышенной реактивности организма является десенсибилизация специфическим антигеном. В клиническую практику этот метод вошел под названием гипосенсибилизации. Его применение оказалось наиболее успешным при терапии atopических заболеваний с использованием пылевых аллергенов [1]. Применение указанного метода для лечения аллергических заболеваний инфекционной этиологии оказалось значительно менее результативным [5, 14], поскольку к настоящему времени нет четких представлений о механизмах, обеспечивающих его эффективность. Значительные возможности в этом плане может представить изучение механизмов десенсибилизации на моделях, воспроизводящих аллергическое поражение легких при воздействии бактериальными антигенами. К сожалению, имеющиеся в литературе сообщения единичны и не содержат информации по комплексному изучению иммунологических процессов с учетом локального иммунного ответа.

Мет

Мы изучали иммунологические модели аллергического бронхита и гиперчувствительных реакций замедленного типа в эксперименте на морских свинках. В исследовании использовались суточные убитые культуры на 60 морских свинок массой 150 г (контроль) — 20 интактных морских свинок, гипосенсибилизированных в результате ингаляционной гипосенсибилизации; III группа — 20 интактных морских свинок, гипосенсибилизированных в результате ингаляционной гипосенсибилизации. Гипосенсибилизацию достигало внутрисердечно вводить антигена (в 1 мл взвеси содержалось 10⁶ антигенных единиц антигена) в I мл взвеси содержалось 10⁶ антигенных единиц антигена (концентрация в III группе после гипосенсибилизации) — 30 %; гибель всех групп изучали выражением ответа и степень сенсibilизации: определяли — число Е [1] в 1 мл крови (процент и абсолютное количество стафилококковым антигеном; интоксикация [6, 8]; внутрикожные пробы через 1—2, 24 и 48 ч. Полученные

Рез

Проведенные исследования в гуморального типа в результате этих опытов представляли вызвала значительные сенсibilизации как по результатам бронхо-альвеолярных клеток снижение интенсивности кожной реакции торможения. Постановка реакции торможения задала, что индекс миграции во время гипосенсибилизации составил 0,87 у гипосенсибилизированных животных. Титра агглютининов, уровень сравнения с периодом сенсibilизации изменения количества В-розеток на то, что эти изменения не были увеличению ЕАС-розеток. При тенденции к снижению абсолютной сенсibilизации достоверно превыш

Обсужде

Из приведенных данных специфического антигена для морских свинок. Это прежде всего проявилось в ослаблении сенсibilизации на проявление сенсibilизации (при изучении местной сенсibilизации в легких клеток). Эти данные о сенсibilизации с другой антиген — раббитин, что специфическая эффективность при использовании антигена подтверждением этому могут служить данные о сенсibilизации с выраженным эффектом. Чем выше дозы антигена, тем это проявляется по клеточному типу, в