

5. Ломова Г. В. Сравнительное изучение токсичности двух изомеров бутилметакрилата.— В кн.: Вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии, профпатологии и санитарии. Горький, 1972, с. 11—12.
6. Медведев Л. И., Казан Ю. С., Спыну Е. И. Пестициды и проблемы здравоохранения.— Вестн. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1968, 13, № 3, с. 263—267.
7. Прозоровский В. Б. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов.— Киев: Здоров'я, 1969.—24 с.
8. Ставрева М. С. Токсиколого-гигиеническая характеристика триэтилентетрамина и разработка рекомендаций по его применению в качестве отвердителя антикоррозийных эпоксидных покрытий для пищевой промышленности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Киев, 1978.—19 с.
9. Трахтенберг И. М., Тычинин В. А. К общебиологическим представлениям об адаптации, компенсации и привыкании в современной профилактической токсикологии.— Гигиена и санитария, 1977, № 1, с. 69—72.
10. Черкинский С. Н., Мурзакаев Ф. Г., Миклашевский В. Е. Особенности форм двигательных рефлексов у белых крыс при различных типах нервной системы.— Сан-охрана водоемов от загрязнения пром. сточными водами, 1964, вып. 6, с. 323—340.
11. Narahashi T. Effect of insecticides on nervous conduction and synaptic transmission.— In: Insecticides de Biochemistry and physiology. New York, 1976, p. 327—352.

Всесоюзный институт гигиены и токсикологии
пестицидов, полимерных и пластических масс, Киев

Поступила в редакцию
20.03.81

УДК 612.017.12:577.99

В. Т. Антоненко, Н. П. Коврикова, С. Ф. Городецкая,
В. Д. Черненькая, И. Я. Губенко

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ АНТИФЕРМЕНТНЫХ СЫВОРОТОК НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА К АЛЛО- И ГЕТЕРОАНТИГЕНАМ

Антиорганные цитотоксические сыворотки нашли широкое применение в моделировании иммунных повреждений различных органов и систем, а также стимуляции функциональной активности клеток, соответствующих специфичности антител. Интерес экспериментаторов к получению моноспецифических сывороток, как и необходимость вскрытия механизмов их биологического эффекта на молекулярном уровне, позволили нам использовать в качестве моноантигенов различные ферменты для получения иммунных антиферментных сывороток, полагая, что антиферментные антитела вызовут внутриклеточные нарушения функциональной активности лимфоцитов. Учитывая большую актуальность проблемы иммуносупрессии в общей и прикладной иммунологии, мы поставили перед собой задачу использовать ингибирующий эффект антицитохромоксидазных, антидезоксирибонуклеазных, антигексокиназных антител на формирование аллергических реакций замедленного типа на примере трансплантационного иммунитета и формирования иммунного ответа к эритроцитам барана, предусматривая, что при ингибировании ферментов дыхания, энергообеспечения и протеолиза будет воспроизведен функциональный иммунодефицит клеток лимфоидной системы.

Методика исследований

Были получены следующие антиферментные сыворотки: кроличья антидезоксирибонуклеазная к бычьей панкреатической ДНКазе Олайнского завода химреактивов (титр по Оухтерлони 1:64—1:256), собачья антицитохромоксидазная к цитохромоксидазе, выделенной по методу К. Окунуки из лимфоидных органов кроликов (титр по Оухтерлони 1:8, по Уанье 1:1280), кроличья антигексокиназная против гексокиназы 40000 EG ФРГ (титр по Оухтерлони 1:128). Сыворотки вводили подкожно кроликам трехкратно из расчета 2 мл/кг: за день, в день и спустя 2 сут после трансплантации кожного лоскута, а также по 0,5 мл/кг мышам линии СВА трехкратно за сутки до пересадки, в день и на первые сутки после аллотрансплантации кожи от мышей С₅₇BL. Проведено изучение влияния антиферментных сывороток на показатели клеточного (сроки жизни аллотрансплантатов кожи, функциональная активность лимфоцитов лимфоузлов и периферической крови в РБТ по [1], содержание Т и В лимфоцитов по [2, 3, 7] в лимфоидных органах, розеткообразование по [5]) и гуморального иммунитета (количество АОК в твердом геле по [6]) и в жидкой среде по [4], титры гемолизина и агглютининов периферической крови. Полученные данные обработаны статистически.

Анализ результатов (таблицу). Наряду с воротка (АДНКас) животных, проявивших жания РОК на 7 и ядродержащих эле по сравнению с конт нобразующих клеток венно, тогда как при

Продолжит

Вид анти

Кроличья антидезоксир
Собачья антикроличья
Кроличья антисобачья
Кроличья антигексоки
Интантная кроличья (Н
Интантная собачья (Н

Применение кроли
дипло к некоторому пр
±0,1 сут вместо 10,4
Т лимфоцитов в тимус
не изменяется и состав
лимфоузлах в эти срок
тируемых с помощью
р<0,005). Процентное
ными не изменено. На
анти-ДНКазная имму
трансплантационного н
жено избирательное д
В-ЕАС-РОК при этом
фоцитов в лимфоузлах
ни кожных аллотрансп
функционально зависима
Установлено, что ц
кроликов, обладает выр
цитохромоксидазная сыв
проявившееся в увеличен
в достоверном уменьшен
в достоверном снижении
лимфоузлов на ФГА по
иммунного ответа (сниж
нов на 4 и 7 сут после в
ных животных в 2 раза
действия АЦХОС являетс
рушению передачи электр
ния кислорода, снижение
органах. Иммунодепресси
клетки, потенциально спо
антигенных детерминант
ки. В опытах с применен
сыворотка ингибирует in
вызывает угнетение бласт

Результаты исследований

Анализ результатов опытов показал, что все испытанные антиферментные сыворотки вызвали удлинение продолжительности жизни кожных аллотрансплантатов (см. таблицу). Наряду с этим установлено, что антидезоксирибонуклеазная иммунная сыворотка (АДНКаС) изменяет состояние иммунологической реактивности подопытных животных, проявившееся в статистически достоверном уменьшении процентного содержания РОК на 7 и 14 сут после трансплантации. Количество БОК в пересчете на 10^3 ядродержащих элементов во все сроки наблюдения (7, 14, 21 сут) также снижается по сравнению с контролем. Так, в условиях введения АДНКаС содержание гемолизующих клеток на 7 и 14 сут после пересадки составляет $31-26 \times 10^3$ соответственно, тогда как при использовании НКС — $160-180 \times 10^3$.

Продолжительность жизни кожных аллотрансплантатов у кроликов

Вид антиферментной сыворотки	Количество животных	Сроки жизни кожных лоскутов (сут)
Кроличья антидезоксирибонуклеазная	6	$21,5 \pm 3,0$
Собачья антикроличья цитохромоксидазная (АЦХОС)	10	$22,2 \pm 1,8$
Кроличья антисобачья АЦХОС	6	$23,6 \pm 1,5$
Кроличья антигексокиназная (АГКС)	12	$21,0 \pm 1,5$
Интakтная кроличья (НКС)	6	$9,0 \pm 0,6$
Интakтная собака (НСС)	6	$10,3 \pm 0,9$

Применение кроличьей АДНКаС в опытах на мышах линии СВА также приводило к некоторому пролонгированию сроков жизни кожных аллотрансплантатов ($12 \pm 0,1$ сут вместо $10,4 \pm 0,1$ в контроле). На третьи сутки после пересадки количество *T* лимфоцитов в тимусе, а также в селезенке по сравнению с контролем существенно не изменяется и составляет 74,5 и 30 % (в контроле 82,4 и 28,5 % соответственно). В лимфоузлах в эти сроки происходит снижение процентного содержания *T* клеток, тестируемых с помощью антимозговой сыворотки (36,6 %, в контроле с НКС — 45 %, $p < 0,005$). Процентное содержание *B* лимфоцитов по сравнению с контрольными данными не изменено. На основании полученных данных следует заключить, что кроличья анти-ДНКазная иммунная сыворотка оказывает ингибирующее влияние на развитие трансплантационного иммунитета у кроликов и мышей. В опытах на мышах обнаружено избирательное действие данной сыворотки на *T* лимфоциты реципиентов, В-ЕАС-РОК при этом не затрагиваются. Вероятно, кратковременный дефицит *T* лимфоцитов в лимфоузлах является непосредственной причиной пролонгации сроков жизни кожных аллотрансплантатов, хотя в этой ситуации не исключается вторичная функционально зависящая от *B* лимфоцитов заинтересованность *T* клеток супрессоров.

Установлено, что цитохромоксидаза, полученная из лимфоидных органов собак и кроликов, обладает выраженными антигенными свойствами. Собачья иммунная антицитохромоксидазная сыворотка, введенная кроликам, оказывает супрессивное действие, проявившееся в увеличении сроков жизни аллотрансплантатов кожи (до $23,0 \pm 0,1$ сут), в достоверном уменьшении количества лимфоцитов периферической крови (до 45 %), в достоверном снижении blast и ответности лимфоцитов периферической крови и лимфоузлов на ФГА по сравнению с контролем, а также в подавлении гуморального иммунного ответа (снижении титров циркулирующих гемагглютининов и гемолизина на 4 и 7 сут после введения АЦХОС и уменьшении числа АОК в селезенке опытных животных в 2 раза по сравнению с контролем). Одним из основных механизмов действия АЦХОС является блокада окислительного фермента ЦХО, приводящая к нарушению передачи электронов на кислород, что вызывает изменение скорости потребления кислорода, снижение энергетического обмена и развитие гипоксии в лимфоидных органах. Иммунодепрессивное действие АЦХОС можно объяснить воздействием на клетки, потенциально способные к антителогенезу, или блокированием специфических антигенных детерминант и предотвращением их действия на иммунокомпетентные клетки. В опытах с применением антигексокиназной сыворотки выявлено, что указанная сыворотка ингибирует *in vivo* гексокиназу на 70 %. Подкожное введение ее кроликам вызывает угнетение бласттрансформирующей активности лимфоцитов лимфатических