

- де для кроликов при повышенном атмосферном давлении.— Физиол. журн. СССР, 1981, 67, № 6, с. 892—898.
6. Назаренко А. И., Говоруха Т. Н. Влияние нормоксической гелиево-кислородной газовой смеси на потребление кислорода тканями печени и легких белых крыс.— Физиол. журн., 1982, 28, № 5, с. 598—602.
 7. Покровский Г. А., Костылев Е. Г., Илышева Г. Н., Карпова Л. Е. О состоянии некоторых показателей калликреин-кининовой системы у человека во время искусственной вентиляции гелий-кислородной смесью в условиях общей анестезии.— Анестезиология и реаниматология, 1980, № 3, с. 33—34.
 8. Розова Е. В. Особенности внешнего дыхания и газообмена организма при дыхании гелиево-кислородными смесями с различным содержанием кислорода.— Физиол. журн., 1982, 28, № 5, с. 588—592.
 9. Смирнов Ю. М., Савельев Н. К. Регуляция кровообращения в конечности у собак при дыхании воздухом с повышенным и пониженным содержанием кислорода.— Физиол. журн., СССР, 1968, 54, № 6, с. 712—719.
 10. Трошихин Г. В., Исаакян Л. А., Бекирова Г. Г. Кислородный обмен в организме при замене азота воздуха гелием.— Косм. биология и авиакосм. медицина, 1975, № 5, с. 10—14.
 11. Трошихин Г. В., Подвигина Т. Т. Тканевое дыхание мозга после пребывания крыс в гипероксических гелио-кислородных смесях при атмосферном и повышенном давлении.— Там же, 1978, № 5, с. 59—63.
 12. Douglas J. M., Traystman R. J., Simmons M. A., Molteni R. A. Effects of changes in arterial O_2 content on cerebral blood flow in the lamb.— Amer. J. Physiol., 1981, 240, N 2, p. 209—215.
 13. Henrich H., Böhme M. Kapilläre durchströmungsmuster im skelettmuskel.— Abh. akad. Wiss und Lit. Math-naturwiss. Kl. Funktionsanal. Biol. Syst., 1982, N 8, p. 128—135.
 14. Lambertsen C. J. Effects of oxygen at high partial pressure.— In: Handbook of physiology respiration. Washington, 1965, vol. 2, p. 1027.
 15. Maio D. A., Neville J. R. The effect of chemically inert gases on oxygen consumption in living tissue.— Aerospace Med, 1967, 38, N 10, p. 1049—1056.
 16. Modell H. I., Farhi L. E. Ternary gas diffusion — *in vitro* studies.— Respirat. Physiol., 1976, 27, N 1, p. 65—71.
 17. South F. E., Cook S. F. Argon, xenon, hydrogen and oxygen consumption and glycolysis of mouse tissue slices.— J. Gen. Physiol., 1954, 37, N 3, p. 335—341.
 18. Whalen W. J., Buerk D., Thuning C. A. Blood-flow-limited oxygen consumption in resting cat skeletal muscle.— Amer. J. Physiol., 1973, 224, p. 763—768.
 19. Worth H., Adaro F., Püper J. Penetration of inhaled He and SF_6 into alveolar space at low tidal volumes.— J. Appl. Physiol.: Respir., Environ and Exercise Physiol., 1977, 43, N 3, p. 403—408.
 20. Wright R. A., Lessler M. S., Weiss H. S., Hiatt E. P. Metabolism and X-ray sensitivity of chick embryos incubated in a helium oxygen atmosphere.— Aerosp. Med., 1965, 36, N 4, p. 311—314.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 09.03.82

УДК 616.017.1:616.36—002

Т. И. Галенко, Л. В. Арефьева

ДЕЙСТВИЕ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА И АНТИГЕПАТОЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ У КРЫС

В настоящее время активно дискутируется вопрос о роли печени в осуществлении реакций иммунитета [2]. В связи с этим представляет интерес изучение иммунных реакций организма в условиях поражения гепатотропных веществ. В эксперименте для моделирования поражения печени применяют четыреххлористый углерод (CCl_4) и антигепатоцитотоксическую сыворотку (АГЦС). Оба эти вещества относятся к числу наиболее специфических гепатотропных веществ. CCl_4 метаболизируется в печени с образованием свободных радикалов, которые и оказывают повреждающее действие в первую очередь на саму печень; АГЦС содержит антитела к белкам печени в значительно большем количестве, чем к другим органам, в том числе и к иммунокомпетентным [9].

Согласно данным ряда авторов и нашим исследованиям, введение интактным животным больших доз АГЦС вызывает деструктивные из-

менения в печени, нарушение ее метаболизма и функций [1]. АГЦС, примененная в малых дозах на фоне поражения печени четыреххлористым углеродом, оказывает нормализующее, стимулирующее действие на структуру, метаболизм и функции органа [2, 5].

Настоящая работа посвящена изучению развития первичного иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в условиях поражения печени четыреххлористым углеродом и большими дозами антигепатоцитотоксического гамма-глобулина (γ -АГЦС), а также при нормализации с помощью малых доз γ -АГЦС функционального состояния печени, нарушенного применением CCl_4 .

Методика. Работа проведена на 184 крысах-самках (180—200 г) линии Вистар. АГЦС получали внутривенной иммунизацией кроликов 10 % водно-солевым экстрактом печеночной ткани крыс. Титры антител определяли в реакции связывания компонента. Использованы сыворотки, реагирующие с печенью в разведении 1:200—1:400, с селезенкой — 1:20—1:80.

Гамма-глобулин из сывороток выделяли по [6] путем осаждения в насыщенном растворе сернокислого аммония. В качестве контрольного препарата использовали гамма-глобулин, выделенный из нормальной кроличьей сыворотки (γ -НКС). Содержание белка в γ -АГЦС и γ -НКС определяли по [12]. Большие дозы γ -АГЦС и γ -НКС (21 мг белка на 100 г массы тела) вводили крысам ежедневно в течение 5 дней в хвостовую вену. Токсическое поражение печени вызывали трехкратным, с интервалом в 2 дня введением под кожу CCl_4 , разбавленного 1:1 стерильным подсолнечным маслом, в дозе 0,3 мл на 100 г массы животного. Малые дозы γ -АГЦС и γ -НКС (1,75 мг белка на 100 г массы тела) применяли на фоне поражения печени CCl_4 . Гамма-глобулин вводили на следующий день после каждого введения CCl_4 .

Количество 19S-антиглобулиновых клеток (АОК) в селезенке определяли методом локального гемолиза в геле [11] в модификации [8].

За 4 дня до определения АОК крысам внутрибрюшинно вводили эритроциты барана (ЭБ) в дозе 1 мл 20 % взвеси на крысу (в среднем 4×10^9 клеток). Контролем служили интактные животные, получившие такую же дозу ЭБ. Для определения АОК из селезенки готовили клеточную взвесь, измельчая селезенку в растворе Хенкса и фильтруя ее через капроновую сетку. Результаты исследований суммированы в виде средних значений количества АОК на 10^6 клеток селезенки.

Развитие ГЗТ изучали с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) по [10]. Сенсибилизацию животных вызывали однократным введением подкожно вакцины БЦЖ в дозе 0,3 мг на крысу массой 200 г. Лейкоциты получали из гепаринизированной крови путем центрифугирования в растворе желатин. Тест-антигеном служил туберкулин РРД, применяемый в дозе 30 мкг на мл питательной среды. Площадь миграции лейкоцитов из контрольных (без туберкулина) и опытных (с добавлением туберкулина) капилляров измеряли планиметрически на миллиметровой бумаге с помощью фотоувеличителя. Индекс миграции (ИМ) вычисляли путем деления площади миграции в опыте на площадь миграции в контроле. При поражении печени большими дозами γ -АГЦС БЦЖ вводили в день последнего введения препарата. Животным с токсическим поражением печени БЦЖ вводили через день после первого введения CCl_4 . РТМЛ во всех случаях ставили через 10—12 дней после вакцинации.

Результаты и их обсуждение. При изучении развития ГЗТ у крыс после введения больших доз γ -АГЦС и γ -НКС животные были разделены на четыре группы: I — здоровые крысы, сенсибилизированные вакциной БЦЖ; II — крысы, получавшие γ -АГЦС и БЦЖ; III — животные, получавшие γ -НКС и БЦЖ; IV — интактные несенсибилизированные животные. Исследования проводились на 10 сут после последнего введения препаратов.

У всех здоровых несенсибилизированных крыс (IV группа) площадь миграции лейкоцитов занимала почти всю камеру как в чистой среде, так и в присутствии туберкулина. У здоровых вакцинированных крыс (I группа) наблюдалось значительное торможение миграции лейкоцитов в присутствии туберкулина, что свидетельствовало о развитии ГЗТ. Индекс миграции составил в среднем 0,12. В значительно мень-

шей степени было выражено у животных, получавших большие дозы γ -АГЦС (0,584 ($p < 0,001$), что свидетельствовало о развитии ГЗТ. Развивалась слабее по сравнению с группой I миграция лейкоцитов (ИМ=0,733). Аналогичная картина торможения миграции лейкоцитов наблюдалась и у животных, получавших большие дозы γ -НКС [4]. Следовательно, развитие ГЗТ при поражении печени CCl_4 и γ -АГЦС можно считать предварительным, развивающимся постепенно. Однако не исключается это, возможно, тем, что также антитела к γ -НКС, возможно, также сенсибилизуют животных к γ -НКС. Однако не исключается, что и γ -АГЦС может оказывать тормозящее действие на развитие ГЗТ, в частности, на развитие ГЗТ (табл. 1).

Таблица 1. Индекс миграции лейкоцитов при больших дозах γ -АГЦС и γ -НКС

Статистические показатели	Норма	Здоровые + БЦЖ	γ -АГЦС + БЦЖ
	1	2	3
n	10	10	10
M	1	0,120	0,584
$\pm m$		0,0182	0,008
p			$< 0,001$ (2—3)

В серии опытов с γ -АГЦС проводились на 7 сут после поражения печени CCl_4 и γ -АГЦС. В присутствии туберкулина миграция лейкоцитов развивалась слабо. У животных, получавших большие дозы γ -АГЦС (0,328 ($p_{\text{ср}} < 0,001$), сенсибилизированные животные, получавшие большие дозы γ -АГЦС и БЦЖ, миграция лейкоцитов развивалась слабее, чем у животных, получавших большие дозы γ -АГЦС. Однако нормализующее действие γ -АГЦС на развитие ГЗТ было выражено в меньшей степени по сравнению с группой I.

В следующей серии опытов изучали развитие ГЗТ у крыс на фоне γ -АГЦС и γ -НКС. Исследования проводились на 10 сут после последнего введения γ -АГЦС (I группа), количество лейкоцитов в камере мигрирования составляло к 10—11 сут их числа в чистой среде. У животных, получавших большие дозы γ -АГЦС и БЦЖ (II группа), количество лейкоцитов в камере мигрирования резко по сравнению с группой I было уменьшено.

У крыс, получавших большие дозы γ -АГЦС и БЦЖ (II группа) количество лейкоцитов в камере мигрирования резко по сравнению с группой I было уменьшено.

шей степени было выражено торможение миграции лейкоцитов у животных, получавших большие дозы γ -АГЦС (II группа). ИМ составил 0,584 ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что ГЗТ у этих животных развивалась слабее по сравнению с нормой. Еще слабее ингибировалась миграция лейкоцитов у крыс, получавших большие дозы γ -НКС (ИМ=0,733). Аналогичная картина наблюдалась при постановке реакции торможения миграции макрофагов в таких же условиях опыта [4]. Следовательно, развитие реакций ГЗТ угнетается у животных, предварительно получавших большие дозы γ -НКС и γ -АГЦС. Объясняется это, возможно, тем, что АГЦС в своем спектре антител содержит также антитела к лимфоидным элементам, которые, влияя на Т-лимфоциты, вызывают угнетение их функциональной активности. НКС, возможно, также содержит нормальные антитела к лимфоидным элементам. Однако не исключено, что угнетающий эффект больших доз НКС и АГЦС может быть связан с действием каких-либо других факторов, в частности, для γ -АГЦС с нарушением функций печени (табл. 1).

Таблица 1. Индекс миграции лейкоцитов при ГЗТ у крыс, получавших большие дозы γ -АГЦС и γ -НКС и у крыс, получавших малые дозы этих препаратов на фоне введения CCl_4

Статистические показатели	Норма	Здоровые + БЦЖ	γ -АГЦС + БЦЖ	γ -НКС + БЦЖ	Норма	Здоровые + БЦЖ	CCl_4 + БЦЖ	CCl_4 + γ -АГЦС + БЦЖ	CCl_4 + γ -НКС + БЦЖ
	1	2	3	4	1	2	3	4	5
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10
M	1	0,120	0,584	0,733	1	0,092	0,857	0,328	0,572
$\pm m$		0,0182	0,0080	0,0146		0,0148	0,0181	0,0341	0,0217
p			<0,001 (2—3)	<0,001 (2—3)			<0,001 (2—3)	<0,001 (2—4)	<0,001 (2—5)
				<0,001 (3—4)					

В серии опытов с токсическим поражением печени исследования проводились на 7 сут после последнего введения CCl_4 . У крыс с токсическим поражением печени торможение миграции лейкоцитов в присутствии туберкулина было незначительным (ИМ=0,857), т. е. ГЗТ развивалась слабо. У животных, получавших на фоне токсического поражения печени малые дозы γ -АГЦС, индекс миграции составлял 0,328 ($p_{CCl_4} < 0,001$), следовательно, малые дозы γ -АГЦС оказывали нормализующее действие на развитие ГЗТ. В контрольной группе животных, получавших такие же малые дозы γ -НКС, наблюдалось усиление реакции торможения миграции лейкоцитов по сравнению с крысами, получавшими один четыреххлористый углерод (ИМ=0,572). Однако нормализующее действие γ -НКС на развитие ГЗТ было выражено в меньшей степени по сравнению с действием γ -АГЦС ($p < 0,001$).

В следующей серии опытов мы определяли количество АОК в селезенке крыс на фоне поражения печени CCl_4 и применения малых доз γ -АГЦС и γ -НКС. Исследования проведены на 3—4, 7 и 10—11 сут после последнего введения CCl_4 . У животных, получавших только CCl_4 (I группа), количество АОК резко снижалось на 7 день и не восстанавливалось к 10—11 дню исследования, хотя наблюдалась тенденция к росту их числа в этот срок. Таким образом, у животных с токсическим поражением печени происходит подавление первичного иммунного ответа на ЭБ.

У крыс, получавших малые дозы γ -АГЦС, на фоне введения CCl_4 (II группа) количество АОК в селезенке на 7 сут уменьшалось не так резко по сравнению с первой группой животных ($p < 0,001$). Следова-

Таблица 2. Количество АОК на $1 \cdot 10^6$ клеток селезенки крысы после введения CCl_4 и малых доз γ -АГЦС и γ -НКС

ССl ₄ и малых доз γ-АГЦС и γ-НКС										
Статистические показатели	Норма	ССl ₄			ССl ₄ +γ-АГЦС			ССl ₄ +γ-НКС		
		3—4 сут	7 сут	10—11 сут	3—4 сут	7 сут	10—11 сут	3—4 сут	7 сут	10—11 сут
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>n</i>	10	12	8	9	10	10	10	8	8	8
<i>M</i>	201	214	22	51	227	110	116	97	14	8
<i>±m</i>	22,33	18,84	3,20	12,63	26,77	10,34	3,55	3,82	1,03	1,59
<i>p</i>		>0,1 (1—2)	<0,001 (1—3)	<0,001 (1—4)	>0,1 (1—5)	<0,01 (1—6)	<0,01 (1—7)	<0,001 (1—8)	<0,001 (1—9)	<0,001 (1—10)
						<0,001 (3—6)	<0,001 (4—7)			

тельно, применение γ -АГЦС способствовало нормализации первичного иммунного ответа на ЭБ, сниженного в результате применения CCl_4 . γ -НКС в отличие от γ -АГЦС не оказывала нормализующего действия на первичный иммунный ответ на ЭБ по данным количества АОК в селезенке.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что применение CCl_4 подавляет иммунные реакции в организме, связанные как с антителообразованием (количество АОК), так и с функцией иммунокомпетентных клеток, обуславливающей развитие ГЗТ. Поскольку CCl_4 является преимущественно гепатотропным ядом, оказывающим повреждающее действие на клетки печени продуктами своего метаболизма, есть основание полагать, что угнетающее влияние CCl_4 на иммунные реакции в значительной степени связано с нарушением функции печени. О роли функционального состояния печени в изменении интенсивности иммунных реакций свидетельствуют также результаты наших опытов с введением малых доз γ -АГЦС на фоне поражения печени CCl_4 . Нормализация функции печени в этих условиях [2], по-видимому, является причиной восстановления иммунных реакций. Трудно пока говорить о путях влияния процессов, происходящих в печени, на иммунные реакции. Возможно, печень, как орган, влияющий на многочисленные обменные процессы во всем организме, оказывает влияние на процессы созревания, дифференцирования иммунокомпетентных клеток и их функциональную активность.

T. I. Galenko, L. V. Arefyeva

EFFECT OF CARBON TETRACHLORIDE AND ANTIHEPATOCYTOTOXIC SERUM ON THE IMMUNE RESPONSE IN RATS

Application of various liver-damaging agents induces suppression of the leucocyte migration (when BCG vaccine is introduced) and a decrease in the number of antibody-forming cells in the spleen. Application of small doses of antihepatocytotoxic gamma-globulin under toxic damage of the liver provides for normalization in the retarded hypersensitivity development and antibody genesis.

A. A. Bogomolets Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Алексеева И. М. Зміни білкового складу та активності трансаміназ сироватки крові і печінки щурів під впливом великих доз антигепатотоксичної сироватки та АГЦС.— Фізіол. журн., 1968, 14, № 6, с. 774—781.
2. Алексеева И. Н. Противопеченочные антитела и функции печени.— Киев: Наук. думка, 1980.—132 с.
3. Безprozванний Б. К., Доронин П. П., Семендяева М. Е. и др. Электронно-микроскопическое исследование лимфоцитов паренхимы печени при хронических гепатитах и циррозах.— Арх. патологии, 1972, 34, № 10, с. 51—55.

Физиол. журн., 1984, т. 30, № 4

4. Галенко Т. И. Развитие и вакцины БЦЖ в условиях знол. журн., 1979, 25, № 6, с.
5. Ильичев Н. В., Спасокуко А. А. Богомолец в области цитотоксических сывороток.
6. Кэбот Е., Мейер М. Эксп. 500 с.
7. Певницкий А. А., Соловьев Г. Основания нуклеиновых рим. биологии и медицины.
8. Петрова В. И., Карташева реакции иммунного гемолиза.
9. Спасокукоцкий Ю. А., Алегическая характеристика в митохондриальной гепатоидии, 1972, вып. 6, с. 39—
10. George M., Vaughan J. H. sensitivity.— Proc. Soc. Exp.
11. Jerne N. K., Nordin A. A. cells.— Science, 1963, 140, N.
12. Lowry O., Rosebrough N. the folin phenol reagent.— J.

Ин-т физиологии им. А. А. Б. АН УССР, Киев

УДК 616.831—001:616.155.3—008.13

Н. И. Лисяны

ПОКАЗАТЕЛИ В-С С ЗАКРЫТОЙ

Исследованиями в казано появление противомозговой жидкости. В ряде работ указывалось на реакции при черепно-мозговой травме, нейтрофилов, тивности сыворотки крови, связь изменений с тяжестью времени недостаточности функциональные и кол-во играющие важную роль. Ищется также вопрос специфическими иммунными мозговой травме.

Мы изучали количество уровня противомозговой сыворотки и ушибам мозгового периода на 1, 5, 1

Методика. Использовали в реакции Манчини [19], определения противомозговой [12]. Исследовали периферическую черепно-мозговую травму, 23 больных с ушибом мозга легкой степени, в которой группе исследовали обработку полученных данных.

Результаты. Показатели следующие сроки исследования

Физиол. журн., 1984, т. 30, № 4