

The cardiac rhythm and conduction disturbances, local coronary microvessel and heart muscle injury are stated mainly to depend on the specific anticardiac antibody action. The peculiarity of these antibodies is their high specific complement-fixing activity and ability to precipitate the heart antigens with the electrophoretic mobility such as mobility of the serum β -globulines.

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

Список литературы

1. Мойбенко А. А., Бутенко Г. М. Цитотоксические повреждения сердца и кардиогенный шок.— Киев: Наук. думка, 1977.— 140 с.
2. Мойбенко А. А., Попович Л. Ф. Коронарные сосуды и сократительный аппарат миокарда при иммунном повреждении сердца.— Вестн. АМН СССР, 1982, № 7, с. 58—64.
3. Сагач В. Ф., Шабловская О. В., Зайченко А. П. Сравнительная характеристика влияния антикардиальной и антисеропротениновой сыворотки на кардио- и гемодинамику собак.— Физиол. журн., 1978, 24, № 6, с. 788—793.
4. Угерюмова Г. А., Бородин И. А. Изучение локализации антигенов миокарда методом иммунофлюоресценции.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1973, № 4, с. 70—73.
5. Шабдаш А. Л. Проблемы гистохимического исследования гликогена нормальной нервной системы.— М.: Медгиз, 1949.— 323 с.
6. Шаров В. Г. Ультраструктурные основы острой сердечной недостаточности, не связанной с нарушениями ритма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1981.— 28 с.
7. Coons A. H. Fluorescent antibody methods in general cytochemical methods.— New York: Acad. press, 1958, vol. 1.— 399 p.
8. Espinosa E., Kaplan H. Antigenic analysis of human heart tissue. Further characterization of an organ-specific antigen of heart tissue.— J. Immunol., 1971, 106, N 3, p. 611—618.
9. Lie J. T., Holley K. E., Kampa W. R., Titus J. New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia.— Mayo Clin. Proc., 1971, 46, N 5, p. 319—327.
10. Revel J. P., Karnovsky M. J. Hexagonal array of subunits in intercellular junction of the mouse heart and liver.— J. Cell. Biol., 1967, 33, N 1, p. 7—12.
11. Takeuchi T., Kuriaki H. Histochemical detection of phosphorylase in animal tissue.— J. Histochem. and Cytochem., 1955, 3, N 2, p. 153—160.

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

Поступила 25.07.83

УДК 615.371:579.861.2

К. П. Лященко, С. А. Бобровник

АДОПТИВНЫЙ ПЕРЕНОС ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ К СТАФИЛОКОККУ ИНТАКТНЫМ РЕЦИПИЕНТАМ

Реализация иммунологической памяти к антигену, наблюдаемая в культуре *in vivo*, значительно подавлена при переносе иммунных лимфоцитов необлученным взрослым сингенным животным [8, 10]. Этот феномен, получивший название «изогенного барьера», воспроизведен многими исследователями с использованием антигенов различной природы [4, 7, 12]. По-видимому, в организме интактного реципиента со сформировавшейся иммунной системой имеются факторы, понижающие активность спленоцитов примированных доноров.

При переносе гипериммунных лимфоцитов нормальным животным наблюдается не только угнетение иммунологической памяти, но и снижение первичного иммунного ответа самого реципиента, что связано с накоплением Т-супрессоров в селезенке иммунизированных доноров [5, 15].

Однако при использовании стафилококкового антигена нам не удалось выявить супрессорную активность иммунных спленоцитов, введение которых одновременно со стафилококком интактным реципиентам

даже повышало титры специфических антител в сыворотке крови последних [3].

Мы исследовали адоптивный перенос иммунологической памяти к корпускулярному антигену стафилококка, существенно отличающемуся по ряду иммунобиологических свойств от классических антигенов, которые применялись для изучения «изогенного барьера» и супрессорной активности лимфоцитов гипериммунных животных.

Методика. Опыты проведены на 90 мышах линии СВА массой 18—20 г. В качестве антигенов использовали корпускулярный стафилококковый антиген (КСА) и эритроциты барана (ЭБ). Для приготовления КСА суточную культуру *Staphylococcus aureus*, штамм Wood-46, выращенную на мясо-пептонном агаре при 37 °С, смывали 0,9 % раствором NaCl, инактивировали нагреванием при 85 °С в течение 30 мин и пятикратно отмывали центрифугированием.

Мышей-доноров иммунизировали внутривенно в дозе 5×10^8 микробных клеток или 4×10^8 трижды отмытых ЭБ в 0,5 мл физиологического раствора, в некоторых опытах животным вводили смесь КСА и ЭБ в тех же дозах. Через 4 сут из селезенок примированных мышей получали суспензию иммунных спленоцитов в забуференном физиологическом растворе (рН=7,2). Профильтрованные через нейлоновую ткань и дважды отмытые центрифугированием клетки селезенки ресуспендировали в необходимом объеме забуференного физиологического раствора и вводили внутривенно в количестве 3×10^7 клеток в 0,5 мл забуференного физиологического раствора интактным сингенным реципиентам. Контрольным животным вводили такое же количество спленоцитов неиммунных доноров или 0,5 мл забуференного физиологического раствора. Количество мертвых клеток, определяемых окрашиванием трипановым синим, не превышало 5 %. Через 1 ч всех мышей иммунизировали КСА, ЭБ или смесью этих антигенов в дозах, которые применялись для примирования мышей-доноров.

Спустя 4 сут определяли число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке к ЭБ методом прямого локального гемолиза в геле [13] и/или количество АОК в селезенке к КСА методом иммунофлуоресцентного выявления «отпечатков», описанным ранее [2]. В каждом варианте опыта использовали 5—7 животных. Цифровой материал статистически обработан с учетом критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Внутривенное введение клеток селезенки мышей, иммунизированных в дозе 4×10^8 ЭБ за 4 сут до опыта, снижает первичный иммунный ответ на ЭБ у интактных реципиентов (см. таблицу, 1). Известно, что антигенспецифическая супрессорная активность спленоцитов наиболее выражена после инъекции ЭБ в супраоптимальных дозах и достигает пика на 14 сут после иммунизации, хотя наблюдается как в более ранние сроки иммунного ответа, так и при иммунизации животных оптимальными и даже субиммуногенными дозами антигена [5], что воспроизведено в наших экспериментах. Клетки селезенки неиммунных доноров супрессорной активностью не обладали.

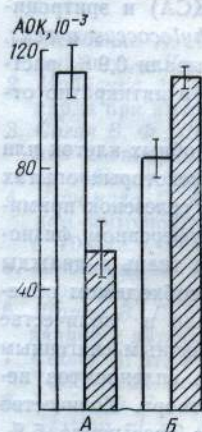
В опытах, проведенных по аналогичной схеме, с использованием КСА в качестве антигена, примированные стафилококком спленоциты не только не супрессировали иммунный ответ на гомологичный антиген, как это наблюдалось при использовании ЭБ, но даже повышали число АОК и КСА в селезенке (см. табл., 2) и титры специфичных к стафилококку агглютининов в сыворотке крови интактных реципиентов [3]. Последнее не обусловлено увеличением количества лимфоидных клеток в иммунной системе, поскольку введение такого же числа спленоцитов неиммунизированных мышей не влияло на высоту иммунного ответа реципиентов.

Трансплантация примированных КСА клеток селезенки не изменяла величину иммунного ответа на ЭБ у интактных животных, что свидетельствует о специфичности обнаруженного феномена (см. табл., 3), который воспроизводился во всех проведенных нами опытах, а превышение иммунного ответа реципиентов примированных клеток над контрольными величинами было статистически достоверным ($p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии «изогенного барьера» для клеток иммунологической памяти к КСА. В данном

случае, по-видимому, число АОК в селезенке реципиентов представляет собой суммарный ответ интактных спленоцитов и перенесенных примированных клеток на введенный антиген, хотя не исключены и клеточные взаимодействия регуляторного характера. Кроме того, наблюдаемое усиление антителообразования указывает на функциональное отсутствие супрессорных клеток или их предшественников в пуле иммунных спленоцитов.

Таким образом, можно предположить существование механизмов регуляции иммунного ответа на стафилококк, качественно отличающихся от таковых по отношению к другим антигенам. Для экспериментальной проверки этого предположения были проведены следующие опыты. Клетки селезенки мышей-доноров, иммунизированных смесью КСА и ЭБ, переносили интактным реципиентам в день иммунизации последних такой же смесью антигенов. Количество АОК к КСА и к ЭБ в селезенках этих животных, а также контрольных мышей, имму-



Влияние переноса клеток селезенки примированных доноров на высоту иммунного ответа интактных реципиентов в сопряженной ЭБ — КСА системе.

А — число АОК в селезенке контрольных мышей, иммунизированных смесью ЭБ (4×10^6) и КСА (5×10^6). Б — число АОК в селезенке интактных реципиентов, которым перед иммунизацией смесью ЭБ (4×10^6) и КСА (5×10^6) внутривенно вводили 3×10^7 сингенных спленоцитов, примированных такой же смесью антигенов 4 сут ранее. Белые столбик — число АОК к ЭБ, заштрихованные — число АОК к КСА.

низированных смесью антигенов без введения примированных спленоцитов, показано на рисунке. Лимфоциты мышей, примированных смесью КСА и ЭБ, супрессируют иммунный ответ интактных реципиентов на ЭБ (но не на КСА), повышая при этом число АОК и КСА (но не к ЭБ), в одной и той же селезенке. Следует отметить, что для иммунизации животных в этих опытах мы применяли оптимальные дозы антигенов.

Влияние переноса специфически примированных клеток селезенки на иммунный ответ интактных реципиентов на ЭБ и КСА ($M \pm m$)

№ опыта	Иммунизация доноров клеток	Иммунизация реципиентов	Число АОК в селезенке реципиентов	
			к ЭБ	к КСА
1	—	ЭБ	43 125 $\pm$ 12 060	—
	ЭБ	ЭБ	20 100 $\pm$ 3648 $p < 0,05$	—
2	—	КСА	—	91 500 $\pm$ 10 210
	КСА	КСА	—	188 310 $\pm$ 21 637 $p < 0,01$
3	—	ЭБ	38 833 $\pm$ 3637	—
	КСА	ЭБ	42 240 $\pm$ 3636 $p > 0,05$	—

Таким образом, в системе адоптивного переноса с использованием двух неродственных антигенов для примирования доноров и иммунизации реципиентов подтверждены результаты предыдущих опытов, а также выявлена диссоциация эффекторных путей регуляторных механизмов иммунного ответа на различные антигены. Противоположная направленность реакций на ЭБ и КСА в одной и той же системе обусловлена, по-видимому, сосуществованием функционально различающихся субпопуляций антигенспецифических регуляторных клеток (либо отсутствием их в иммунном ответе на один из антигенов), не находящихся в конкурентных взаимоотношениях.

В отличие от ЭБ, стафилококковый антиген не индуцирует образования клеток-супрессоров гуморального иммунитета. Кроме того, ре-

ализация иммунологической памяти к КСА при адоптивном переносе не требует подавления иммунореактивности реципиента.

Супрессировать иммунный ответ клеток иммунологической памяти к ЭБ способны клетки всех лимфоидных органов интактного животного [4, 11]. «Изогенный барьер» не обусловлен иммунологической реакцией против гомотрансплантата [8] или супрессией IgG антителами, продуцируемыми иммунными клетками донора [5]. Эффект чувствителен к облучению [8, 14], зависит от наличия Т-клеток в интактном организме [4, 14], а выраженность супрессии изменяется с возрастом реципиента [1, 8].

«Изогенный барьер» и супрессорная активность иммунных клеток имеют, вероятно, различную природу и самостоятельные механизмы. Тем не менее они функционально связаны и реализуются по общему конечному пути, направленному на модулирование иммунного ответа.

Явление, наблюдаемое при введении специфически примированных спленоцитов интактным животным в индуктивную фазу иммунного ответа на ЭБ, феноменологически обратно позитивной клеточной кооперации («*antergistic effect*») [10], т. е., АОК-ответ клеток иммунологической памяти и интактных спленоцитов, смешанных вместе, ниже, чем каждого клеточного пула в отдельности. В данном случае взаимное угнетение иммунного ответа на ЭБ опосредовано супрессорными Т-клетками донора или реципиента соответственно [4, 5, 14, 15].

Имеются и другие предположения относительно механизма «изогенного барьера». На конгенных мышах, отличающихся по аллотипу Н-цепей иммуноглобулинов, показано, что антитела, продуцируемые реципиентом при переносе иммунных клеток, являются его собственными, а не донорского происхождения [14]. По мнению авторов, иммунная система интактного реципиента способна распознавать и элиминировать (супрессировать) идиотипы донора.

Анализируя результаты проведенных нами исследований в свете изложенного выше, можно предположить, что в системе регуляции гуморального иммунного ответа на стафилококковый антиген роль специфических Т-супрессоров и антиидиотипического ограничения весьма незначительна.

Недавно установлено, что предварительная иммунизация реципиентов отменяет супрессию иммунного ответа Т-клетками примированных доноров [6]. Известно также, что взрослые мыши могут быть естественно сенсibilизированы к некоторым антигенам стафилококка в результате широкой распространенности этих и других перекрестно реагирующих микроорганизмов в корме и окружающей среде [9]. Сопоставление этих фактов позволяет предположить, что использованные в наших опытах интактные реципиенты не были полностью неиммунными к КСА, и это в какой-то мере могло бы объяснить полученные результаты.

Таким образом, в настоящих исследованиях обнаружено отсутствие «изогенного барьера» при адоптивном переносе антистафилококкового гуморального иммунитета интактным животным. Для выяснения природы данного явления требуются дальнейшие исследования.

К. Р. Lyashchenko, S. A. Bobrovnik

ADOPTIVE TRANSFER OF ANTISTAPHYLOCOCCAL IMMUNOLOGICAL MEMORY TO NORMAL RECIPIENTS

The experiments carried out on CBA mice revealed that intravenous injection of spleen cells primed with corpuscular staphylococcal antigen (CSA) into normal recipients increased their immune response to the homologous antigen, which testifies to the absence of the «isogeneic barrier» for cells of antistaphylococcal immunological memory normally observed during adoptive transfer of immunological memory to the other antigens. Transplantation of splenocytes from mice immunized with the mixture of sheep red blood cells (SRBC) and CSA suppressed the immune response to SRBC