

Обзоры

УДК 612.017.1

Механизмы регуляции иммунологической памяти

К. П. Лященко

Феномен иммунологической памяти (ИП), лежащий в основе постинфекционного и поствакцинального иммунитета, отражает особую форму иммунореактивности организма и заключается в развитии под влиянием антигена способности лимфоидной ткани к ускоренной и (или) усиленной (вторичной, анамнестической) реакции на данный антиген в случае повторного контакта с ним. Повышение эффективности иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных заболеваний — важнейшая задача практической медицины. В связи с этим перспективны поиск путей и разработка способов управления приобретенным иммунитетом, в частности его уровнем и напряженностью.

В настоящем обзоре приведены и проанализированы данные последних 15—20 лет по изучению клеточных механизмов индукции ИП в системе гуморального иммунитета, определены уровни и факторы регуляции ИП в условиях физиологической целостности организма, а также обсуждены некоторые перспективы дальнейшего исследования этой проблемы в свете ее прикладных аспектов. Согласно современным представлениям [10, 22], при формировании ИП происходит индуцированная антигеном дифференцировка особой категории В-клеток памяти, которые отличаются от своих предшественников рядом структурно-функциональных характеристик (повышенной способностью к пролиферации и рециркуляции, модифицированным репертуаром поверхностных маркеров, измененной чувствительностью к различным физико-химическим и биологическим факторам и т. д.) и нуждаются в несколько иных условиях для активации антигеном и дифференцировки в антителообразующие клетки (АОК) по сравнению с первичными (несенсибилизированными, неиммунными) В-лимфоцитами. Следует отметить, что в системе гуморального иммунитета носителями ИП могут быть и Т-лимфоциты (активированные Т-хелперы), специфичность которых, однако, как показано на модели гаптенизированных белков [40], направлена к антигенным детерминантам носителя и, следовательно, не совпадает со специфичностью примированных гаптеном В-клеток памяти, очевидно, вследствие распознавания Т- и В-лимфоцитами различных эпитопов в молекуле антигена. В дальнейшем главное внимание мы будем уделять рассмотрению механизмов индукции В-клеток памяти — эффекторов гуморального иммунитета, синтезирующих конечный продукт иммунной реакции.

Общеизвестно, что в формировании гуморального иммунного ответа участвуют три типа клеток: Т-, В-лимфоциты и макрофаги (А-клетки), кооперативное взаимодействие которых генетически рестриктировано [10, 14]. Эти фундаментальные положения справедливы для синтеза антител не только во время первичного ответа, но и экспрессии ИП [38]. Существуют также определенные отличительные особенности в обеспечении Т-клеточной помощи при антигенной стимуляции В-клеток памяти. Установлено, что если для дифференцировки первичных В-лимфоцитов в IgG-АОК необходимы как Т-хелперы, так и Т-амплифайеры, то В-клетки, примированные антигеном, способны генерировать

вторичный IgG-ответ и в отсутствие Т-амплифайеров при наличии одного Т-хелперного сигнала [38]. Кроме того, В-клетки памяти, в отличие от покоящихся В-лимфоцитов, активируются антигеном в присутствии неспецифического фактора Т-клеток, стимулированных аллоантигеном [32], и в то же время не нуждаются в интерлейкине-2 для оптимальной выработки антител [37]. Показано также, что иммунные В-лимфоциты могут вовлекаться в синтез антител даже без антигенной стимуляции при условии их тесного контакта с клеточной мембраной Т-хелперов [22]. По мнению авторов этого исследования, непосредственное взаимодействие антител с иммуноглобулиновыми рецепторами В-клеток памяти — не всегда обязательное условие для специфической стимуляции последних. Однако с позиций современных представлений о механизме индукции иммунного ответа [10] высказанное предположение спорно и нуждается в новых экспериментальных доказательствах.

Роль Т-лимфоцитов в выработке В-клеток памяти окончательно не выяснена. Неоднократно продемонстрировано формирование ИП к Т-зависимым антигенам без участия Т-клеток [19, 30] или при иммунизации животных Т-независимыми антигенами [48]. Вместе с тем сообщалось, что у мышей с врожденной аплазией тимуса, примированных эритроцитами барана (ЭБ), ИП проявляется слабо или вообще отсутствует [34]. В наших опытах двукратная (с интервалом 2 нед) иммунизация бестимусных мышей корпускулярным антигеном стафилококка приводила к развитию выраженной анамнестической реакции, абсолютная сила которой, однако, значительно уступала вторичному иммунному ответу, наблюдаемому у фенотипически нормальных конгенных мышей контрольной группы [4]. Таким образом, индукция В-клеток памяти может происходить и без помощи Т-клеток, однако последние необходимы для проявления ИП.

Развитие специфических реакций иммунитета в организме контролируется многоуровневой и многофакторной регуляторной системой, работающей по принципу отрицательной обратной связи. Реализация этого универсального принципа в регуляции антигензависимого иммуногенеза опосредована конечными продуктами иммунного ответа, специфичным либо к эпитопам антигена [41, 45], либо к идиотипическим детерминантам антител или иммуноглобулиновых рецепторов эффекторных и регуляторных лимфоцитов [42].

Функционирование иммунной системы в условиях физиологической целостности организма, несомненно, координируется сложными нейрогуморальными механизмами [8]. Физиологический контроль за иммуногенезом обеспечивается морфофункциональной организацией иммунной системы (обильной иннервацией и васкуляризацией лимфоидных тканей, наличием рецепторов к гормонам и нейромедиаторам на мембранах лимфоцитов и т. д.) [24]. Бесспорно, центральное место в системе нейрогуморальной регуляции вегетативных функций организма занимает гипоталамическая область головного мозга. Участие последней в регуляции антителообразования доказано исследованиями Корневой [7], изучавшей с помощью электрофизиологических методов нейрональную активность определенных ядер гипоталамуса кроликов, иммунизированных ЭБ. Установлено, что при индукции биосинтеза антител закономерно изменяется функциональное состояние изучаемых гипоталамических структур. После вторичной иммунизации животных отмечалось укорочение латентного периода реакции вентромедиальных ядер на введение ЭБ [8], и, кроме того, в отличие от регистрируемых изменений электрической активности в ходе первичного ответа, наиболее четкие сдвиги постоянного потенциала наблюдались в латеральном гипоталамическом поле. По мнению Корневой [7], существенной особенностью реакции гипоталамуса на повторную иммунизацию является относительная кратковременность функциональной перестройки ограниченного числа ядер. Полученные результаты, свидетельствующие о существовании афферентного канала для поступления информации из иммунной системы в нервные центры, позволили автору заключить, что

гипоталамическая область осуществляет регуляцию без длительной системы.

Как известно, регуляция аномального звонка коидной функции пофизарным антигенами [8] мии в индукции первичного и

Уровни систем на ряде отечественных практически логической нервной или [6, 39]. Нейро

известно, носит Поэтому в иммунологическом Важнейшим ответа являю

Неоднократно антителообраз эффект опосреду

прекращала примирования мунный ответ ференцировки

лами не прекращался менее сравнению с иммунизированной

ответу, обусловлен организмом даемой в культурном (без ант

что эффект атому, не связанные к данному ренцировку превращению одновременно

Множественное отличие от I стимулировал оказывали ка Аналогичное что антигенс тител, на перципий саморегу обратной связ указанного сврает решающую на биосинтез что обеспечив

гипоталамическая регуляция развития вторичного иммунного ответа осуществляется на основе подготовленных периферических механизмов без длительного вовлечения в этот процесс центральных регулирующих систем.

Как осуществляется эфферентная сигнализация во время иммуногенеза, известно пока немного. Вероятно, механизм гипоталамической регуляции антителообразования включает наряду с нервными и гормональное звено. На это указывают данные об активации глюкокортикоидной функции коры надпочечников, контролируемой гипоталамо-гипофизарным комплексом, после иммунизации животных различными антигенами [8]. Следует отметить, что выраженность кортикостероидеми в индуктивной фазе вторичной иммунной реакции, в отличие от первичного ответа, коррелировала с интенсивностью продукции антител.

Уровни и механизмы взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем на разных этапах иммуногенеза достаточно полно освещены в ряде отечественных и зарубежных обзоров [7, 8, 24]. Тем не менее, практически неизученной остается возможность направленной физиологической коррекции ИП. Предпринимались лишь отдельные попытки нервной или гормональной модуляции вторичного иммунного ответа [6, 39]. Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза как известно, носит в основном координирующий и неспецифический характер. Поэтому в рамках проблемы ИП основное внимание исследователей-иммунологов было сконцентрировано на выяснении механизмов внутрисистемного контроля индукции и дифференцировки В-клеток памяти. Важнейшим звеном системы ауторегуляции гуморального иммунного ответа являются антитела, специфичные к иммунизирующему антигену. Неоднократно показано угнетающее влияние иммунных сывороток на антителообразование [2, 20, 28]. Установлено, что иммуносупрессорный эффект опосредован антителами класса G, фиксирующимися на А-клетках [43]. Пассивная иммунизация животных через 3 сут после активной прекращала формирование ИП, а введение антител через 10 сут после примирования антигеном лишь незначительно снижало вторичный иммунный ответ [17]. Однако, по другим данным [20], подавление дифференцировки первичных В-лимфоцитов в АОК специфичными антителами не препятствует индукции ИП. Вторичный иммунный ответ оказался менее чувствительным к супрессорному влиянию антител по сравнению с первичным [2, 28]. В то же время клетки селезенки иммунизированных мышей с пониженной способностью ко вторичному ответу, обусловленной введением гомологичных антител, генерировали вне организма анамнестическую реакцию, сравнимую по силе с наблюдаемой в культуре спленоцитов мышей, примированных только антигеном (без антител) [44]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что эффект антител как специфических иммунодепрессантов, по-видимому, не связан с их непосредственным действием на прекоммитированные к данному антигену В-лимфоциты. Антитела не влияют на дифференцировку последних в В-клетки памяти и в то же время препятствуют превращению тех и других в АОК в случае введения антител в организм одновременно с антигеном.

Моноклональные или очищенные поликлональные IgM-антитела, в отличие от IgG-антител, введенные мышам синхронно с антигеном, стимулировали продукцию антител [41]. Такой эффект IgM-антитела оказывали как на первичный, так и на вторичный иммунный ответ [25]. Аналогичное свойство выявлено и у антител класса A [10]. Отметим, что антигенспецифическая иммуностимулирующая активность IgM-антител, на первый взгляд трудно объяснимая с общебиологических позиций саморегуляции иммунного ответа по принципу отрицательной обратной связи, имеет важное приспособительное значение. Реализация указанного свойства IgM-антител в целостном организме, вероятно, играет решающую роль в переключении биосинтеза антител одного класса на биосинтез антител другого (IgM на IgG) при формировании ИП, что обеспечивает поддержание иммунного гомеостаза.

Наряду с антителами не менее важным звеном механизма саморегуляции иммунных реакций являются предсуществующие и активированные антигеном супрессорные лимфоциты [21, 33, 35]. Как известно, клетки селезенки гипериммунных мышей способны подавлять развитие первичного ответа на ЭБ в организме интактных сингенных реципиентов [15, 51]. Наблюдаемая в этом случае супрессия антителообразования антигенспецифична и сопровождается угнетением формирования ИП. В то же время иммунные спленциты не влияли на силу вторичного ответа на ЭБ у реципиентов [1, 46], что указывает на резистентность В-клеток памяти к такого рода супрессорному воздействию. Природа антигенспецифических клеток-супрессоров гуморального иммунного ответа окончательно не установлена. По данным одних авторов [16, 51], этим свойством обладают Т-лимфоциты селезенки иммунных животных, а по мнению других [21, 47], — иммунные В-клетки. Сообщалось также о наличии супрессорной активности как в одной, так и в другой популяциях лимфоцитов [33].

Экспериментами с использованием системы кооперации Т- и В-клеток показано, что в реализации супрессорного действия примированных спленцитов участвуют Т-клетки интактных реципиентов [31], а мишенями супрессии являются первичные В-лимфоциты или помогающие им Т-хелперы, но не В-клетки памяти [16]. В опытах с двойным переносом В-клетки иммунных доноров в организме промежуточных реципиентов в присутствии антигена активировали Т-супрессоры, которые, в свою очередь, подавляли развитие первичного ответа у вторичных реципиентов, воздействуя непосредственно на клетки-предшественники АОК [45]. При трансплантации иммунных спленцитов необлученным взрослым реципиентам супрессируется не только первичный ответ последних, но и экспрессия ИП в адаптивной системе [23]. В-клетки памяти, введенные интактным сингенным животным, как правило, отвечают на антиген значительно слабее, чем при переносе облученным или новорожденным реципиентам [26, 35]. Следовательно, в неиммунном организме присутствует фактор (ы), угнетающий (е) функциональную активность В-клеток памяти (даже сингенных), в связи с чем обнаруженный эффект получил название «изогенный барьер» [23]. Полагают, [27], что этот феномен, наблюдаемый в эксперименте, является отражением естественного иммуногемостатического механизма, ограничивающего экспансию В-клеток памяти и (или) чрезмерное антителообразование при реализации ИП в целостном организме.

Явление, наблюдаемое при введении примированных спленцитов интактным животным в индуктивную фазу иммунного ответа, феноменологически обратное позитивной клеточной кооперации, т. е. уровень реакции антителообразования смеси клеток ИП с интактными спленцитами ниже, чем каждой популяции клеток в отдельности. Последнее является следствием взаимного угнетения иммунного ответа обеих популяций антигенспецифическими и предсуществующими супрессорными клетками донора и реципиента соответственно [21].

Показано, что изогенный барьер, наблюдающийся только у реципиентов с созревшей иммунной системой, но не у новорожденных животных, не обусловлен иммунным отторжением изотрансплантата и воспроизводится при совместном культивировании спленцитов интактных и иммунных мышей [21]. Отметим, однако, что в наших исследованиях интактные спленциты не влияли на силу вторичного адаптивного ответа на корпускулярный антиген стафилококка [12]. Не исключено, что специфичные к стафилококку В-клетки памяти в этих условиях становятся нечувствительными к супрессорному действию изогенного барьера под влиянием стафилококковых микробных субстанций, отличающихся, как известно, широким спектром иммунобиологических свойств, проявление которых в организме может сказываться на формировании ИП и ее регуляции. Обнаруженная особенность ИП к корпускулярному антигену стафилококка позволила нам осуществить адаптивный перенос способности к ревакцинаторной ре-

акции интактным выше, попытки (ИП необлученных в экспериментах [26]. Дальнейшее способностью под клетки селезенки железы интактны ружена нетерпим появляется после тов [35], свидете. изогенного барье которых супрессо их инкубации с : сохранялись у изо

Исследования аллотипу Н-цепе циюемые реципи ными, а не донор реципиентов мыш антитела были с вании этих данн симой способнос генных В-клеток ка не нашло пр: известно, что в также клетки, с ющему антигену детерминантам м матизируя рабо: настоящего врем дующие аспекты, взаимодействия.

1. При собл сохраняющие «в действие, привод индукции специф специфический а личие от антиге покоящиеся В-ли

2. Антиидиот вать антигензав В-клеток памяти ИП включает н механизмы.

3. Во время рабатывается ИП муноглобулинов синтез антиидиот реакции. После положительных идиотипическими сирующие данны иммунной систем привести либо памяти.

Трудно перео них исследовани будут способство ципов иммунизат перименте уже н

акции интактным сингенным реципиентам [3, 11]. А как упоминалось выше, попытки (в том числе и наши) адаптивно перенести состояние ИП необлученным животным, как правило, были безуспешными, если в экспериментах использовались белковые антигены или ЭБ [11, 23, 26]. Дальнейшее изучение природы изогенного барьера показало, что способностью подавлять вторичный адаптивный ответ на ЭБ обладают клетки селезенки, лимфатических узлов, костного мозга и вилочковой железы интактных животных [5, 27]. У бестимусных мышей не обнаружена нетерпимость к сингенным В-клеткам памяти, которая, однако, появляется после введения этим животным гистосовместимых тимоцитов [35], свидетельствуя об участии Т-клеток реципиента в реализации изогенного барьера. Этот вывод подтверждается экспериментами, в которых супрессорные свойства интактных спленоцитов исчезали после их инкубации с анти-Т-сывороткой в присутствии комплемента [5], но сохранялись у изолированных Т-клеток [18].

Исследования на конгенных линиях мышей, различающихся по аллотипу Н-цепей иммуноглобулинов, показали, что антитела, продуцируемые реципиентами иммунных спленоцитов, являются их собственными, а не донорскими [49], тогда как при использовании в качестве реципиентов мышей с врожденной аплазией тимуса практически все антитела были синтезированы перенесенными клетками [35]. На основании этих данных считают, что иммунная система обладает Т-зависимой способностью элиминировать (супрессировать) идиотипы сингенных В-клеток памяти [49]. Однако высказанное предположение пока не нашло прямых экспериментальных подтверждений. Между тем известно, что в регуляции иммунных реакций участвуют антитела, а также клетки, специфичность которых не направлена к иммунизирующему антигену, но которые обладают сродством к идиотипическим детерминантам мембранных и (или) гуморальных антител [42]. Систематизируя работы по этому вопросу, имеющиеся в литературе к настоящему времени, в рамках проблемы ИП можно выделить следующие аспекты, связанные с концепцией идиотип-антиидиотипических взаимодействий.

1. При соблюдении ряда условий антиидиотипические антитела, сохраняющие «внутренний образ» антигена, могут имитировать его действие, приводя не только к развитию иммунного ответа, но и к индукции специфичных к антигену В-клеток памяти [13, 36]. Заменяя специфический антигенный сигнал, антиидиотипические антитела, в отличие от антигена, способны активировать В-клетки памяти (но не покоящиеся В-лимфоциты) без помощи Т-хелперов [50].

2. Антиидиотипические антитела могут как подавлять, так и усиливать антигензависимую дифференцировку лимфоцитов, в том числе В-клеток памяти, в АОК [10]. Следовательно, система регуляции ИП включает наряду с упомянутыми выше и идиотипспецифичные механизмы.

3. Во время образования антиидиотипических антител также вырабатывается ИП [9, 29]. Накопление в ходе иммунного ответа иммуноглобулинов с детерминантами определенного идиотипа вызывает синтез антиидиотипических антител по принципу вторичной иммунной реакции. После уменьшения концентрации циркулирующих идиотипоположительных иммуноглобулинов в результате их связывания антиидиотипическими антителами последние способны влиять на экспрессирующие данный идиотип регуляторные и (или) эффекторные клетки иммунной системы, что в зависимости от конкретных условий может привести либо к супрессии идиотипа, либо к активации В-клеток памяти.

Трудно переоценить практическое значение дальнейших всесторонних исследований взаимодействия идиотип—антиидиотип, которые будут способствовать разработке так называемых безантигенных принципов иммунизации и управления иммунными процессами [10]. В эксперименте уже неоднократно продемонстрирована принципиальная воз-

возможность применения антиидиотипических антител как имитатора протективных микробных антигенов с целью вакцинации против некоторых инфекций [13, 36]. Есть основания надеяться, что в будущем безантигенным вакцинам, производимым с помощью высокотехнологических методов гибридной техники с учетом современных достижений в изучении механизма действия антиидиотипических антител, будет отведена важная роль в системе специфической профилактики инфекционных заболеваний. Вместе с тем необходимо совершенствовать применяющиеся вакцины и разрабатывать принципиально новые синтетические и полусинтетические препараты на основе изолированных детерминантных групп протективных антигенов, комплексированных с высокоиммуногенным (нетоксичным и низкоректогенным) носителем с адьювантными свойствами [14]. Целенаправленный поиск таких антигенов следует вести с учетом того, что помимо способности вызывать синтез антител не менее, а, на наш взгляд, более важным и объективным критерием иммуногенности и протективности испытуемого препарата является его способность индуцировать ИП, так как именно последняя обеспечивает длительное поддержание высоких титров циркулирующих антител и, следовательно, достаточную напряженность приобретенного иммунитета у вакцинированных животных и человека.

Между тем изученность особенностей формирования ИП в отношении микробных антигенов пока нельзя признать удовлетворительной. Кроме того, при моделировании и испытаниях новых вакцин важно иметь в виду, что эффективность иммунной защиты от инфекций зависит не только от наличия и уровня антител в организме, но и в значительной мере от их биологических свойств, которые определяются принадлежностью к соответствующему классу (подклассу) иммуноглобулинов [10].

Резюмируя приведенные данные, можно заключить, что процессы индукции, экспансии и созревания В-клеток памяти определяются сложными кооперативными взаимодействиями различных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток и контролируются многоуровневой системой регуляции иммуногенеза при ведущем значении автономных механизмов, опосредованных специфическими к иммунизирующему антигену, а также идиотипспецифическими антителами и регуляторными клетками, реализующими свое назначение по принципу отрицательной обратной связи. Поскольку иммунная система функционирует в тесном единстве с другими системами организма, а эти связи проанализированы еще недостаточно, практическое решение проблемы управления иммунологической реактивностью требует новых исследований в области физиологических механизмов регуляции иммуногенеза.

REGULATORY MECHANISMS OF THE IMMUNOLOGICAL MEMORY

K. P. Lyashchenko

Data available in literature and the author's own investigations on regulatory mechanisms of the immunological memory formation and realization are summarized. It is shown that induction, differentiation and activation of B memory cells are determined by complex cellular interactions and are controlled in the whole organism by the polyfactor system of immunoregulation. Autonomic immunoregulatory mechanisms are mediated by the antigen-specific or idiotype-specific antibodies and regulatory lymphocytes. These factors realized their effect by the feedback mechanism. A possibility of immunocorrection associated with the observed problem is discussed.

T. G. Shevchenko University,
Ministry of Higher and Secondary Special Education, Ukrainian SSR, Kiev

1. Алейник Д. Я., мунуологической дицины.— 1981.—
2. Баймуканова Г. иммунологическ
3. Бобровник С. А. кокк у мышей же.— 1985.— №
4. Бобровник С. А. денным отсутст
5. Карасик О. А. клеток на прояв
6. Корнева Е. А. та // Механизмы
7. Корнева Е. А. 1984.— 10, № 2.—
8. Корнева Е. А., иммунного гоме
9. Косицкая Л. С. тел в ходе имму
10. Кульберг А. Я. стафилококку и
11. Лященко К. П., 48.
12. Лященко К. П., мяти к стафил
13. Нестеренко В. антиидиотипиче
14. Петров Р. В., антигены.— М.:
15. Писарев В. М., мунного ответа дицины.— 1977.—
16. Писарев В. М., ской супрессии
17. Axelrad M. A. response // J. Ex
18. Bell E. B., Gra adoptive second
19. Benner R., van bone marrow o
20. Black S. J., Im parate early ge
21. Calkins C. E., ro antibody resp
22. Cammisuli S., secondary anti-
23. Celada F. Quan An age-depende
24. Coffey R. G., L lymphocyte regu
25. Collisson E. W. responses by s
26. Eardley D. D., Exp. Med.— 197
27. Feldbush T. L. tions // Ceil. Im
28. Finger H., Hof response by sp
29. Gold E. A., Sc idiotypic antibo
30. Hosokawa T., A exhaustion of I Immunology.—

1. Алейник Д. Я., Певницкий Л. А. Влияние клеток-супрессоров на формирование иммунологической памяти у мышей разных линий // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1981.— № 12.— С. 701—702.
2. Баймуканова Г. К., Смирнова Н. Н. Влияние некоторых факторов на формирование иммунологической памяти // Там же.— 1977.— № 9.— С. 336—339.
3. Бобровник С. А., Лященко К. П. Механизм усиления иммунного ответа на стафилококк у мышей при трансплантации спленоцитов примированных доноров // Там же.— 1985.— № 7.— С. 49—51.
4. Бобровник С. А., Лященко К. П. Иммунный ответ на стафилококк у мышей с врожденным отсутствием тимуса // Докл. АН УССР. Сер. Б.— 1986.— № 5.— С. 57—59.
5. Карасик О. А., Софронов Б. Н. Супрессорное действие нормальных лимфоидных клеток на проявление иммунологической памяти // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.— 1978.— № 3.— С. 20—23.
6. Корнева Е. А. Попытки нейрогуморальной модуляции вторичного иммунного ответа // Механизмы модуляции памяти.— Л.: Наука, 1976.— С. 180—182.
7. Корнева Е. А. Уровни регуляции иммунного гомеостаза // Физиология человека.— 1984.— 10, № 2.— С. 193—201.
8. Корнева Е. А., Шхидек Э. К., Гуцин Г. В. Проблема нейрогуморальной регуляции иммунного гомеостаза // Там же.— С. 179—192.
9. Косицкая Л. С., Софронов Б. Н. Динамика образования антидиотипических антител в ходе иммунного ответа // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.— 1984.— № 4.— С. 83—86.
10. Кульберг А. Я. Регуляция иммунного ответа.— М.: Медицина, 1986.— 224 с.
11. Ляченко К. П., Бобровник С. А. Адоптивный перенос иммунологической памяти к стафилококку интактным реципиентам // Физиол. журн.— 1985.— 31, № 1.— С. 44—48.
12. Ляченко К. П., Голованова Т. А., Бобровник С. А. Изучение иммунологической памяти к стафилококку методом адоптивного переноса // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.— 1986.— № 10.— С. 93—95.
13. Нестеренко В. Г. Создание высокоспецифичных стимуляторов и вакцин на основе антидиотипических антител // Иммунология.— 1986.— № 1. С. 78—83.
14. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И. Иммуногенетика и искусственные антигены.— М.: Медицина, 1983.— 256 с.
15. Писарев В. М., Певницкий Л. А. Изучение феномена специфической супрессии иммунного ответа в системе адоптивного переноса // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1977.— № 5.— С. 571—573.
16. Писарев В. М., Стукалов С. В. Анализ некоторых механизмов антигенспецифической супрессии иммунного ответа // Там же.— 1981.— № 8.— С. 61—63.
17. Axelrad M. A. Suppression of memory by passive immunization late in the primary response // J. Exp. Med.— 1971.— 133, N 4.— P. 857—863.
18. Bell E. B., Gradwell S. Studies on the mechanism of suppression by T cells in an adoptive secondary response // Cell. Immunol.— 1979.— 42, N 1.— P. 113—123.
19. Benner R., van Oudenaren A., Haaijman J. J. Deficient antibody formation in the bone marrow of nude mice // Immunology.— 1978.— 35, N 3.— P. 619—626.
20. Black S. J., Inchley C. J. Characteristics of immunological memory in mice. I. Separate early generation of cell mediating IgM and IgG memory to sheep erythrocytes // J. Exp. Med.— 1974.— 140, N 2.— P. 333—348.
21. Calkins C. E., Orbach-Arbouys S., Stulman O., Gershon R. K. Suppression of in vitro antibody responses // Ibid.— 1976.— 143, N 6.— P. 1421—1428.
22. Cammisuli S., Henry C. Role of membrane receptors in the induction of an in vitro secondary anti-hapten response. II. Antigen-immunoglobulin receptor interaction is not required for B memory cell proliferation // Eur. J. Immunol.— 1978.— 8, N 9.— P. 662—666.
23. Celada F. Quantitative studies of the adoptive immunological memory in mice. I. An age-dependent barrier to syngeneic transplantation // J. Exp. Med.— 1966.— 124, N 1.— P. 1—14.
24. Coffey R. G., Hadden J. W. Neurotransmitters, hormones, and cyclic nucleotides in lymphocyte regulation // Fed. Proc.— 1985.— 44, N 1.— PT1.— P. 112—117.
25. Collisson E. W., Andersson B., Rönnholm M., Lamon E. W. Potentiation of antibody responses by specific IgM: specificity and thymus dependency // Cell. Immunol.— 1983.— 79, N 1.— P. 44—45.
26. Eardley D. D., Gershon R. K. Feedback induction of suppressor T cell activity // J. Exp. Med.— 1975.— 142, N 3.— P. 524—529.
27. Feldbush T. L. Inhibition of adoptive secondary response by lymphoid cell populations // Cell. Immunol.— 1976.— 24, N 1.— P. 132—145.
28. Finger H., Hof H., Wirsing C.-H., Emmerling P. Suppression of the secondary immune response by specific antibody, when given together with the secondary antigenic stimulus // Experientia.— 1977.— 33, N 4.— P. 531—533.
29. Goild E. A., Schrater A. F., Thorbecke G. J., Siskind G. W. Production of auto-antidiotypic antibody during the normal immune response. IV. Studies of the primary and secondary responses to thymus-dependent and -independent antigens // Eur. J. Immunol.— 1980.— 10, N 1.— P. 810—814.
30. Hosokawa T., Amagai T., Muramatsu S. Studies on B-cell memory. I. Generation and exhaustion of B-cell memory by thymus dependent antigen in T-cell depleted mice // Immunology.— 1979.— 38, N 2.— P. 283—289.

31. Hutchings P., Cooke A. Analysis of the cellular interactions involved in the regulation of induced erythrocyte autoantibodies // *Cell. Immunol.*—1981.— 63, N 2.— P. 221—227.
32. Kemshead J. T., Askonas B. A. Thymus dependence of the IgG response: role of T cells in restricted to non-specific rather than antigen-specific factors // *Immunology.*—1979.— 37, N 3.— P. 603—608.
33. Kennedy M. W., Thomas D. B. Feedback control of the secondary response. II. Differences in the rate of induction of T-helper and T-suppressor memory // *Ibid.*—1983.— 50, N 2.— P. 297—302.
34. Kindred B. T cell functions in nude mice: lack of secondary antibody response in vivo // *Exp. Cell Biol.*—1984.— 42, N 1/2.— P. 17—20.
35. Kobow U., Weiler E. Permissiveness of athymic (nude) mice towards congenic memory cells // *Eur. J. Immunol.*—1975.— 5, N 9.— P. 628—632.
36. Koprowski H. Unconventional vaccines: immunization with anti-idiotypic antibody against viral diseases // *Cancer Res.*—1985.— 45, N 9, Suppl.— P. 4689—4690.
37. Kuhara T., Haughton G., Corley R. B. Antigen-nonspecific T-cell-derived factors in B cells activation: differences in the requirements for interleukin 2 in responses of unprimed and primed B cells // *Eur. J. Immunol.*—1985.— 15, N 8.— P. 787—793.
38. Muirhead D. Y., Cudkovic G. Subpopulations of splenic T cells regulating an anti-hapten antibody response. II. Distinct functions of, and sequential requirements for, helper and amplifier cells // *J. Immunol.*—1978.— 121, N 1.— P. 130—137.
39. Myers M. J., Petersen B. H. Estradiol induced alterations of the immune system. I. Enhancement of IgM production // *Int. J. Immunopharmacol.*—1985.— 7, N 2.— P. 207—213.
40. Nakashima I., Kato N. Further studies on amplification of cell-associated immunological memory by secondary antigenic stimulus // *Microbiol. and Immunol.*—1978.— 22, N 6.— P. 349—356.
41. Powell R., Hutchings P., Cooke A., Lydyard P. M. Antibody mediated regulation of immune response. I. Enhancement of specific antibody responses through IgM antibodies // *Immunol. Lett.*—1982.— 4, N 5.— P. 253—258.
42. Rodkey L. S. Autoregulation of immune responses via idiotype interactions // *Microbiol. Rev.*—1980.— 44, N 4.— P. 631—659.
43. Ryder R. J. W., Schwartz R. S. Immunosuppression by antibody: localization of site of action // *J. Immunol.*—1969.— 103, N 5.— P. 970—978.
44. Safford J. W., Tokuda S. Antibody mediated suppression of the immune response: effect on development of immunologic memory // *Ibid.*—1971.— 107, N 5.— P. 1213—1225.
45. Shimamura T., Hashimoto K., Sasaki S. Feedback suppression of the immune response in vivo. I. Immune B cells induce antigen-specific suppressor T cells // *Cell. Immunol.*—1982.— 68, N 1.— P. 104—113.
46. Sigel M. M., Ghaffar A., Paul R. D., Lichter W. Selectivity of immunosuppressive agents with regard to suppression of memory precursor and effector cells // *Phylogeny of Immunological Memory: Proc. Intern. Symp., Tampa, Fla, 1979.*— Amsterdam etc.— 1980.— P. 273—279.
47. Stockinger B., Botzenhardt U., Lemmel E.-M. On the feedback regulation of humoral immune response. I. Evidence for B suppressor cells // *Immunology.*—1979.— 36, N 1.— P. 87—94.
48. Tittle T. V., Rittenberg M. B. IgG B memory cell subpopulations: differences in susceptibility to stimulation by TI-1 and TI-2 antigens // *J. Immunol.*—1980.— 124, N 1.— P. 202—206.
49. Weiler E., Adam G., Schuler W., Weiler I. J. Clonal selection and network regulation // *27th Mosbacher Colloquium/Eds. by F. Melchers, K. Rajewsky.*— Berlin : Springer, 1976.— P. 267—276.
50. Weisberger H. Z., Shenk R. R., Dickler H. B. Antiidiotypic stimulation of antigen-specific antigen-independent antibody responses in vitro. I. Evidence for stimulation of helper T lymphocyte function // *J. Exp. Med.*—1983.— 158, N 2.— P. 465—475.
51. Whisler R. L., Stobo J. D. Suppression of humoral and delayed hypersensitivity responses by distinct T cell subpopulations // *J. Immunol.*—1978.— 121, N 2.— P. 539—542.

Киев. ун-т им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Поступила 10.12.86

Роль глюкоза в физиологии

Е. П. Костюк

Долгое время с энергетического было установлено контринсулин глюкозагон, сомат

Глюкозагон.

но в 1923 году свойства [13]. герганса, который ток [57, 97] и части поджелу, 57, 97]. Помимо глюкозагон, соде лезах [95]. По броспинальной α -Клетки высокой четкая обратна Так, при паден уровень глюкоза ше 5,5 ммоль/л зиологических [82] и осуществ счет абсолютно

Показано в жировой и глюконогенез, печени при од назы [17, 27, 6 случае действи содержания сам

Обнаружен глюкозагона здор му и резкому нореактивного не менялась. I опосредованно посредственно ки: инициация дыдущего влия ратной связи. (на уровень гл высказать пред может сводить яции секреции случае физиол тающее влияни [5] предполага лизации энерги латциклазы и обычно стимул тестинальные г действие на е перестают стим рация свободна