

УДК 612.017.1

К. П. Лященко

Морфофункциональные взаимоотношения в формировании иммунологической памяти

Одной из форм иммунного ответа является формирование иммунологической памяти (ИП), которая представляет собой обусловленную воздействием антигена способность лимфоидной ткани к развитию ускоренной и (или) усиленной (вторичной, анамнестической) реакции на этот антиген при повторном его проникновении в организм. Согласно современным представлениям [6, 59, 67, 74], выработка ИП при антителообразовании основана на антигензависимой дифференцировке В-лимфоцитов в особую категорию иммунокомпетентных клеток — В-клетки памяти (В-КП), отличающиеся от их предшественников некоторыми структурно-функциональными характеристиками и условиями активации при вторичном иммунном ответе. В нашей работе рассмотрены отличительные особенности В-КП, иммуноморфологические закономерности формирования ИП на разных уровнях организации иммунной системы.

Носителями ИП служат малые В-лимфоциты, которые после активации антигеном не превращаются в антителообразующие клетки (АОК). Они отличаются высокоаффинными рецепторами к антигену [59, 75] и способны при повторной специфической стимуляции трансформироваться в бласты, которые непосредственно или после нескольких делений дифференцируются в плазматические клетки, синтезирующие антитела повышенной аффинности [9, 22]. Установлено, что В-КП мышей, иммунизированных эритроцитами барана (ЭБ), характеризуются сравнительно высокой плавучей плотностью, закономерно изменяющейся при развитии первичного и вторичного иммунных ответов [2]. В ранние сроки после иммунизации большинство В-КП в регионарных лимфатических узлах и лимфе из грудного протока крыс [30, 69] или в селезенке мышей [2] представлены крупными бластами, число которых со временем уменьшается при постепенном увеличении содержания В-КП среди малых лимфоцитов. Уменьшение размеров В-КП, по-видимому, является уже антигеннезависимой стадией их созревания, так как может происходить и без антигена [37].

Высокая авидность антигенсвязывающих рецепторов у В-КП позволила недавно получить их чистую субпопуляцию освобождением пула гаптенспецифических В-лимфоцитов иммунных животных от низкоавидных «девственных» В-клеток при розеткообразовании с гаптен-иммунизированными эритроцитами [59, 75], что в методическом отношении представляется весьма важным для дальнейшего исследования структурно-функциональных особенностей В-КП и механизма их активации.

Популяция В-лимфоцитов гетерогенна не только по специфичности, но и по изотипам мембранных иммуноглобулинов. Поверхностный IgM — основной антигенсвязывающий рецептор зрелых В-лимфоцитов [42] — обнаруживается у всех предшественников АОК, синтезирующих антитела трех основных классов при первичном иммунном ответе [25], тогда как во вторичном ответе участвуют преимущественно В-клетки с поверхностным IgG [55]. При разделении иммунных В-лимфоцитов в градиенте плотности и на клеточном сортере после обработки флюо-

ресцирующими изотипспецифическими антителами показано, что большие (ранние) В-КП несут поверхностный IgM-, а малые — IgG-рецептор [69].

Нефракционированные спленоциты примированных мышей, трансплантированные облученным животным, синтезировали по вторичному типу исключительно IgG-антитела, тогда как чистые субпопуляции IgM- или IgD-несущих В-лимфоцитов, полученные селекцией на клеточном сортере, воспроизводили в организме реципиентов вторичный IgM- и IgG-ответы, а фракция спленоцитов с поверхностным IgG — только IgG-ответ [76]. Удаление IgG-несущих В-клеток из пула нефракционированных спленоцитов иммунных мышей приводило к значительному усилению вторичного адаптивного IgM-ответа [70], что свидетельствует о существовании негативного контроля со стороны IgG-позитивных клеток (или их продуктов) над выражением IgM-памяти.

Установлена определенная взаимосвязь наличия поверхностного IgD и формирования В-КП [31, 70], которая демонстрируется следующими закономерностями: В-лимфоциты взрослых животных, обладающие мембранным IgM, но не имеющие IgD, при антигенной стимуляции не способны трансформироваться в В-КП; дифференцировка IgD-несущих В-лимфоцитов в В-КП сопровождается закономерной утерей этого рецептора; появление способности к формированию ИП у животных в онтогенезе и филогенезе сопряжено с экспрессией IgD на поверхности В-клеток.

В ранние сроки после иммунизации мышей ИП обладали и IgD-позитивные, и IgD-негативные субпопуляции В-лимфоцитов [76]. В этот период преинкубация иммунных спленоцитов с анти-IgD-сывороткой защищала значительную часть В-КП от «радиоактивного самоубийства» при наличии меченого антигена [25]. Вместе с тем, примированные В-лимфоциты, не обладающие поверхностным IgD, в адаптивной системе продуцировали антитела с повышенным сродством к антигену [21], а через 10 нед после первичной иммунизации только IgD-негативные В-клетки селезенки были способны генерировать вторичный адаптивный ответ [36]. Другим исследователям все же удалось обнаружить IgD на поверхности зрелых В-КП, однако в ничтожных количествах по сравнению с IgM [75]. Таким образом, IgD-рецепторы необходимы В-лимфоцитам лишь для запуска дифференцировки последних в В-КП, а затем мембранный IgD постепенно исчезает.

Установлено, что поверхностный рецептор лимфоцитов к третьему компоненту комплемента (С3-рецептор) также причастен к развитию ИП. При сравнительном изучении динамики восстановления облученных животных после трансплантации костного мозга интактных или иммунных доноров комплементарные розеткообразующие клетки выявлялись в селезенках реципиентов, получивших примированные лимфоциты [14]. Яд кобры, инактивируя систему комплемента, подавлял способность к выработке ИП у мышей [46]. Показано, что поверхностный С3-рецептор необходим В-клеткам для эффективного примирования, но не для развития анамнестической реакции после реиммунизации [55]. В отличие от «девственных» В-лимфоцитов на поверхности зрелых В-КП С3-рецептор, подобно мембранному IgD, практически не обнаруживается [52]. Сходные данные получены и в отношении рецепторов к Fc-фрагменту IgG на иммунных В-лимфоцитах, среди которых В-КП, в отличие от В-супрессоров, не имели названного рецептора [8].

Таким образом, при формировании ИП закономерно изменяется набор поверхностных рецепторов на примированных антигеном В-лимфоцитах. Вероятно, от наличия мембранных IgM и IgG зависит их дифференцировка в АОК и класс синтезируемых последними антител при вторичном иммунном ответе, а IgD- и С3-рецепторы, по-видимому, являются маркерами созревания В-КП.

Как известно, в развитии первичного иммунного ответа участвуют три типа клеток: Т- и В-лимфоциты и А-клетки, взаимодействие

которых генетически рестриктировано [3, 7]. Эти фундаментальные положения в принципе справедливы и для реализации ИП [27, 58, 62]. Вместе с тем, клеточные механизмы активации В-КП в условиях антигенной стимуляции характеризуются некоторыми особенностями. Если для превращения первичных В-лимфоцитов в IgG-АОК необходимы Т-хелперы и Т-амплифайеры, то примированные В-клетки способны генерировать вторичный IgG-ответ и без Т-амплифайеров при наличии одного Т-хелперного сигнала [58]. В отличие от «девственных» В-лимфоцитов В-КП могут дифференцироваться в плазмocyты под действием антигена при наличии неспецифического растворимого фактора Т-клеток, стимулированных аллоантигеном [43], и не нуждаются в интерлейкине-2 для выработки антител [50]. Электронно-микроскопическими исследованиями показано, что В-КП вступают в физический контакт с Т-лимфоцитами через «антигенный мостик» значительно быстрее, чем первичные В-клетки, и требуют для этого в 100 раз меньших концентраций антигена [67]. Сообщалось, что иммунные В-лимфоциты могут вовлекаться в продукцию антител даже без антигенной стимуляции при условии их непосредственного соединения с клеточной мембраной Т-хелперов [23]. По мнению авторов этих исследований, взаимодействие антигена с иммуноглобулиновыми рецепторами В-КП не всегда является обязательным условием для их активации. Однако с позиций современных представлений о механизмах индукции иммунного ответа [3, 7] это предположение спорно и нуждается в дополнительных экспериментальных доказательствах.

Вопрос об участии Т-лимфоцитов в индукции В-КП не имеет однозначного решения. С одной стороны, продемонстрирована возможность выработки ИП к Т-зависимым антигенам без Т-клеточной помощи [38] или при иммунизации животных Т-независимыми антигенами [74], а с другой, — показана неспособность мышей с врожденной аплазией тимуса генерировать ИП к ЭБ [44]. В наших исследованиях [1] повторное введение генетически бестимусным мышам корпускулярного антигена стафилококка вызывало выраженную анамнестическую реакцию, которая, однако, по абсолютному значению сильно уступала вторичному ответу фенотипически нормальных мышей контрольной группы. По-видимому, В-КП могут быть индуцированы антигеном без Т-клеточной помощи, которая все же необходима для их последующей реактивации и дифференцировки в АОК при повторной антигенной стимуляции.

Следует отметить, что роль Т-лимфоцитов в формировании и реализации ИП в системе гуморального иммунитета не исчерпывается только вспомогательной функцией в отношении В-КП. Примированные антигеном Т-клетки наряду с В-лимфоцитами и сами могут быть носителями ИП [60], однако их специфичность не совпадает со специфичностью В-КП вследствие распознавания Т- и В-лимфоцитами различных эпитопов в молекуле антигена [67].

Продemonстрирована тесная взаимосвязь локализации антигена в фолликулах периферических лимфоидных тканей, развития в них зародышевых центров (ЗЦ) и формирования ИП [27, 45, 46, 73]. Полагают, что именно ЗЦ являются местом индукции и дифференцировки В-КП [40].

ЗЦ представляют собой светлые зоны лимфоидных фолликулов, состоящие в основном из бластов, больших и средних В-лимфоцитов, большинство из которых не имеет поверхностных IgD и отличается высокой плотностью рецепторов к агглютинуину арахиса [27], что характерно также для В-КП [26, 31]. Этих клеточных образований обычно нет в лимфоидных тканях врожденно бестимусных мышей, но после восстановления тимусной функции у таких животных гистосовместимыми тимocyтами ЗЦ могут появляться в фолликулах, причем одновременно со способностью к выработке В-КП [27]. Наряду с В-лимфоцитами различной зрелости в ЗЦ обнаруживаются единичные Т-клетки с поверхностными маркерами хелперов [66]. Кроме того, среди лимфо-

бластов диффузно расположены отростчатые клетки нелимфоидного ряда — фолликулярные дендритные клетки (ФДК), составляющие характерное только для ЗЦ стромальное микроокружение [39, 40]. Эти клетки отличаются от макрофагов и обладают уникальной способностью: неспецифически (через поверхностные СЗ- и Fc-рецепторы [64]) фиксировать на мембране своих длинных отростков антигенный материал в виде иммунных комплексов и сохранять его в иммуногенной форме без изменений молекулярной массы и специфичности в течение многих месяцев и даже лет [61, 72]. С этим связывают антигенпредставляющую функцию ФДК и их важную роль в продолжительном поддержании гуморального иммунитета [39]. Многочисленные отростки, отходящие от тела ФДК и способные удерживать антиген, представляют собой переплетения тончайших анастомозирующих дендритов с высокоупорядоченной структурой рецепторных сайтов для взаимодействия с иммунными комплексами [71].

Показано, что в первые минуты после внутривенной иммунизации антиген захватывается макрофагами красной пульпы и маргинальной зоны селезенки, затем постепенно перемещается в перифолликулярную область в направлении лимфоидных фолликулов и уже через 18—24 ч обнаруживается на отростках ФДК [72]. Иммуно-электронно-микроскопическими исследованиями установлено, что в транспорте антигена в ЗЦ и ФДК участвуют В-клетки, связывающие иммунные комплексы посредством Fc-рецепторов [35]. Показано, что оптимальные условия для фолликулярной локализации антигена полностью совпадают с таковыми для выработки В-КП [27, 45].

Во время иммуногенеза ФДК представляют антиген имеющим соответствующие рецепторы В-клеткам, которые плотно прилегают к их дендритам, несущим иммунные комплексы [39]. Получив антигенный стимул, такие В-лимфоциты трансформируются в бласты и начинают пролиферировать, что сопровождается рассмотренными выше изменениями набора поверхностных маркеров. Эти процессы осуществляются в пределах ЗЦ, где без достаточного количества Т-хелперов активированные антигеном В-клетки не превращаются в АОК, а переходят в состояние покоя [40]. Затем они продвигаются к перифолликулярному пространству и через маргинальную зону могут выходить в сосудистое русло, пополняя циркулирующий пул зрелых долгоживущих В-КП и обеспечивая, таким образом, генерализованный характер ИП [9].

Повторная иммунизация животных приводит к селективному накоплению циркулирующих В-КП в местах локализации антигена [29]. При введении иммунных спленоцитов иммунизированным в подушечку лапки и затем облученным мышам донорские В-КП концентрировались в дренирующем месте инъекции антигена (но не в контралатеральном) лимфоузле [63]. Воздействия, способствующие односторонней локализации антигена в подколенном лимфатическом узле (пассивная иммунизация реципиентов перед введением антигена в подушечку лапки или активная иммунизация преформированными иммунными комплексами вместо антигена), усиливали миграцию В-КП в регионарный лимфоузел [12]. Показана важная роль иммуноглобулиновых рецепторов В-КП в избирательном их накоплении в лимфоидных тканях, аккумулирующих антиген [49]. Установлено, что только В-КП, но не первичные В-лимфоциты, могут быть активированы антигеном, связанным с ФДК в ЗЦ, с последующей дифференцировкой в АОК [33]. Следовательно, антиген, длительно сохраняющийся на отростках ФДК, служит специфическим индуктором вторичного иммунного ответа, а также своеобразным иммуносорбентом для циркулирующих В-КП, несущих соответствующие мембранные рецепторы [61].

Таким образом, сложные процессы развития ИП в целостном организме обеспечиваются особенностями гистоархитектоники периферических лимфоидных тканей. В-КП формируются в ЗЦ при участии высокоспециализированных антигенпредставляющих ФДК. Иммунные комплексы, фиксированные на отростках ФДК, вызывают пролифера-

цию и дифференцировку В-КП, а также регулируют соотношение между «резидентной» и «циркулирующей» в организме ИП.

При внутривенном введении антигена индукция В-КП подобно плазмочитарной реакции происходит в основном в селезенке [13, 65]. Однако после выхода в сосудистое русло они заселяют и другие лимфоидные органы [19]. При вторичной иммунизации животных отмечалось накопление АОК по вторичному типу, кроме селезенки, в лимфатических узлах [29], костном мозгу [13, 47], пейеровых бляшках и других отделах системы местного иммунитета [20], а также в печени [24]. Кроме того, при антигенной стимуляции лимфоидных клеток вне организма В-КП выявлены также в тимусе примированных кроликов [19, 65]. Авторы этих исследований считают вилочковую железу важным резервуаром покоящихся В-КП, готовых при необходимости выйти в сосудистое русло, а отсутствие вторичного ответа в тимусе *in vivo* они объясняют недостижимостью локализованных здесь В-КП для антигенного стимула из-за гематотимического барьера.

Морфологическим субстратом формирования ИП в системе местного иммунитета служат лимфоидные клетки и их скопления, ассоциированные со слизистыми оболочками. После их активации в пейеровых бляшках при адекватной антигенной стимуляции В-лимфоциты мигрируют в другие лимфоидные органы [11, 41], способствуя, таким образом, интеграции местных и системных иммунных реакций.

У человека и некоторых видов животных главным местом синтеза сывороточных иммуноглобулинов является костный мозг [17, 18]. Продукция антител в костномозговой ткани показана в многочисленных экспериментах на мелких и крупных лабораторных животных [19, 32, 47], птицах [51], а также при обследовании здоровых людей [48] и пациентов с аутоиммунными заболеваниями [10].

Отличительной особенностью антителообразования в костном мозгу является существенное усиление данного процесса после повторной или многократной иммунизации [18, 47], что указывает на участие этого органа в реализации ИП. Первичный иммунный ответ на Т-зависимый антиген у мышей обычно не сопровождается продукцией антител в костном мозгу [56], однако при реиммунизации животных здесь обнаруживается значительное число АОК, причем более продолжительное время, чем в селезенке [47].

Иммуногистохимическими исследованиями показано равномерное распределение АОК в костномозговой ткани животных [32]. Не выявлено различий содержания АОК в клеточных гомогенатах костного мозга из разных костей двукратно иммунизированных мышей [15].

Полагают, что способность костного мозга примированных животных к антителообразованию по вторичному типу обусловлена репулацией этой ткани В-КП, которые эмигрировали из периферических лимфоидных органов. Об этом свидетельствуют результаты экспериментов с применением спленэктомии, парабиотического соединения мышей или трансплантации радиомеченых примированных лимфоцитов [5, 16, 32, 47]. Наличие В-КП в костномозговой ткани иммунизированных животных продемонстрировано также в опытах по адоптивно-му переносу клеток костного мозга облученным реципиентам [5, 57].

Установлено, что В-КП, возникающие в пейеровых фолликулах при пероральном примировании мышей ЭБ, мигрируют затем в костный мозг, где могут пролиферировать и превращаться в IgA-АОК после парентеральной реиммунизации животных [11]. Эти данные позволили авторам рассматривать костный мозг как важное звено в механизме генерализованных защитных реакций системы местного иммунитета, общей для всех слизистых оболочек организма.

Следует отметить, что в отличие от лабораторных животных костный мозг человека имеет некоторые морфологические особенности, характерные для периферических лимфоидных тканей. В частности, при гистологическом исследовании пунктатов человеческого костного мозга обнаружены типичные лимфоидные фолликулы с ЗЦ [28, 54]. Поэтому

не исключено, что клеточные механизмы антителообразования в костном мозгу человека отличаются от описанных у мышей. В связи с этим необходимо относиться осторожно к приводимым выше данным, полученным в экспериментах на мышах, при их экстраполяции на организм человека. Практические аспекты ИП многообразны и многие из них уже обсуждались нами ранее [3а] в обзорных работах по проблеме ИП.

В заключение подчеркнем важный практический аспект проблемы ИП, касающийся участия костного мозга в ее реализации. Одной из актуальных и нерешенных задач современной трансплантологии является восстановление иммунологической реактивности реципиентов костного мозга, подвергнутых иммунодепрессивной терапии с целью предупреждения весьма частых в этих случаях инфекционных осложнений [53]. В связи с этим представляют интерес результаты наших исследований [4, 5], в которых трансплантация сингенных или полуаллогенных клеток костного мозга, полученных от иммунизированных корпускулярным антигеном стафилококка мышей, облученным и необлученным реципиентам сопровождалась адаптивным переносом ИП. Во многом совпадающие результаты получены в экспериментах на собаках, иммунизированных ЭБ [34]. Наконец, недавно сообщалось об успешном переносе специфического иммунитета больному — реципиенту костного мозга от донора, вакцинированного столбнячным анатоксином [68].

Из приведенных данных следует, что принципиально возможна иммунологическая защита реципиента в период подавленной иммунореактивности трансплантацией костного мозга, содержащего В-КП. Практическому осуществлению этого весьма перспективного подхода, а также решению других задач иммунопрофилактики, иммунотерапии и иммунокоррекции будут способствовать дальнейшие исследования молекулярно-клеточных механизмов и морфологических основ развития и регуляции иммунных реакций организма, в том числе и формирования иммунологической памяти.

K. P. Lyashchenko

MORPHOFUNCTIONAL RELATIONS IN THE IMMUNOLOGICAL MEMORY FORMATION

Data available in literature on immunomorphological aspects of the immunological memory formation are summarized. Features of B memory cells and mechanisms of their activation are analyzed. Relations between antigen localization in the lymphoid follicles, the formation of virgin centres there and induction of B memory cells and organs of the immune system in the immunological memory are discussed.

A. V. Palladin Institute of Biochemistry,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобровник С. А., Лященко К. М. Иммунный ответ на стафилококк у мышей с врожденным отсутствием тимуса // Докл. АН УССР. Сер. Б.— 1986.— № 5.— С. 57—59.
2. Калинин А. Г., Пинегин Б. В., Орлов Э. В. и др. Распределение В-супрессоров и В-клеток памяти во фракциях клеток селезенки иммунных мышей, различающихся по скорости седиментации // Иммунология.— 1986.— № 2.— С. 31—34.
3. Кульберг А. Я. Регуляция иммунного ответа.— М.: Медицина, 1986.— 224 с.
- 3а. Лященко К. П. Механизмы регуляции иммунологической памяти // Физиол. журн.— 1988.— 34, № 3.— С. 101—108.
4. Лященко К. П., Голованова Т. А., Бобровник С. А. Влияние клеток костного мозга примированных доноров на иммунный ответ // Иммунология.— 1986.— № 4.— С. 73—75.
5. Лященко К. П., Голованова Т. А., Бобровник С. А. К механизму формирования стимулирующей антителообразование способности костномозговых клеток мышей, иммунизированных стафилококком // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— № 8.— С. 194—197.

6. Першин С. Б., Пинегин Б. В., Халатян Н. А., Коришонов В. М. Клеточные основы иммунологической памяти // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.— 1977.— № 6.— С. 3—11.
7. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И. Иммуногенетика и искусственные антигены.— М.: Медицина, 1983.— 256 с.
8. Пинегин Б. В., Калинин А. Г., Карсонова М. И. Распределение В-супрессоров и В-клеток памяти в FcR⁺- и FcR⁻-популяциях клеток селезенки иммунных мышей // Иммунология.— 1985.— № 5.— С. 38—40.
9. Фонталин Л. Н. Иммунологическая реактивность лимфоидных органов и клеток.— Л.: Медицина, 1967.— 210 с.
10. Alley C. D., Nash G. S., MacDermott R. P. Marked in vitro spontaneous secretion of IgA by human rib bone marrow mononuclear cells // J. Immunol.— 1982.— 128, N 6.— P. 2604—2608.
11. Alley C. D., Kiyono H., Mcghee J. R. Murine bone marrow IgA responses to orally administered sheep erythrocytes // Ibid.— 1986.— 136, N 12.— P. 4414—4419.
12. Baine Y., Ponzio N. M., Thörbecke G. J. Transfer of memory cells into antigenpretreated hosts. II Influence of localized antigen on the migration of specific memory B cells // Eur. J. Immunol.— 1981.— 11, N 12.— P. 990—996.
13. Barron P., Berry M., Richter M. Cells involved in the immune response // Clin. Immunol. and Immunopathol.— 1986.— 39, N 2.— P. 256—263.
14. Baum L. L., Miller H. S. Development of complement receptors on B lymphocytes derived from normal and memory marrow stem cells // Fed. Proc.— 1975.— 34,— N 3.— P. 999.
15. Benner R., van Oudenaren A. Antibody formation in mouse bone marrow. VI The regulating influence of the spleen on the bone marrow plaque-forming cell response to Escherichia coli lipopolysaccharide // Immunology.— 1977.— 32, N 4.— P. 513—519.
16. Benner R., van Oudenaren A., de Ruiter H. Antibody formation in mouse bone marrow. VIII Dependence on potentially circulating memory cells: a study with parabiotic mice // Cell. Immunol.— 1977.— 33, N 2.— 268—276.
17. Benner R., Hijmans W., Haaijman J. J. The bone marrow: the major source of serum immunoglobulins, but still a neglected site of antibody formation // Clin. and Exp. Immunol.— 1981.— 46, N 1.— P. 1—8.
18. Benner R., van Oudenaren A., Björklund M., Ivars F. «Background» immunoglobulin production: measurement, biological significance and regulation // Immunology. Today.— 1982.— 3, N 9.— P. 243—249.
19. Berry M., Barron P., Richter M. Cells involved in the immune response // Clin. Immunol. and Immunopathol.— 1986.— 40, N 3.— P. 456—465.
20. Bienenstock J., Befus A. D. Mucosal immunology // Immunology.— 1980.— 41, N 2.— P. 249—270.
21. Black S. J., Tokuhisa T., Herzenberg L. D., Herzenberg L. A. Memory B. cell at successive stages of differentiation: expression of surface IgD and capacity for self renewal // Eur. J. Immunol.— 1980.— 10, N 11.— P. 846—851.
22. Bosman C., Feldman J. D. Cytology of immunologic memory. A morphologic study of lymphoid cells during the anamnestic response // J. Eur. Med.— 1968.— 128, N 2.— P. 293—304.
23. Cammisuli S., Henry C. Role of membrane receptors in the induction of an in vitro secondary anti-hapten response // Eur. J. Immunol.— 1978.— 8, N 9.— P. 662—666.
24. Carter L., Barrington P. J., Cooper G. N., Jackson G. D. F. Immunologic memory to phosphorylcholine in vitro // Int. Arch Allergy and Appl. Immunol.— 1987.— 82, N 3.— P. 153—158.
25. Coffman R. L., Cohn M. The class of surface immunoglobulin on virgin and memory B lymphocytes // J. Immunol.— 1977.— 118, N 5.— P. 1806—1815.
26. Coico R. F., Thorbecke G. Z. Role of germinal centers in the generation of B cell memory // Folia microbiol.— 1985.— 30, N 3.— P. 196—202.
27. Coico R. F., Bhogal B. S., Thorbecke G. J. Relationship of germinal centers in lymphoid tissue to immunologic memory // J. Immunol.— 1983.— 131, N 5.— P. 2254—2257.
28. Duhamel G. Les nodules lymphoïdes de la moelle osseuse // Presse Medicale.— 1968.— 76, N 41.— P. 1947—1950.
29. Emeson E. E. The lymph node. An important site of antigen-induced recruitment of circulating lymphocytes // N. Y. State J. Med.— 1983.— 83, N 6.— P. 823—828.
30. Feldbush T. L., Stewart N. Antigen modulation of the immune response // Cell. Immunol.— 1978.— 37, N 2.— P. 336—348.
31. Frank K.—H., Conrad K., Thiele B. Das Immunoglobulin D — neuere Erkenntnisse zur struktur und funktion // Allergie und Immunol.— 1985.— 31, N 3.— P. 157—162.
32. Geldof A. A., Rimmelzma G. F., Langevoort H. L. Histology of the bone marrow antibody response // Virchow's Arch. Art. B.— 1983.— 44, N 1.— P. 65—72.
33. Gray D., MacLennan I. C. M., Lanc P. J. L. Virgin B cell recruitment and the lifespan of memory clones during antibody response to 2,4-dinitrophenyl-hemocyanin // Eur J. Immunol.— 1986.— 16, N 6.— P. 6.— P. 641—648.
34. Grosse-Wilde H., Krumbacher K., Schünning F. et al. Immune transfer studies in canine allogeneic marrow graft donor—recipient pairs // Transplantation.— 1986.— 42, N 1.— P. 64—67.
35. Heinen E., Braun M., Coulie P. G. et al. Transfer of immune complexes from lymphocytes to follicular dendritic cells // Eur. Immunol.— 1986.— 16, N 2.— P. 167—172.
36. Herzenberg L. D., Black S. I., Tokuhisa T., Herzenberg L. A. Memory B. cells at suc-

- cessive stage of differentiation // *J. Exp. Med.*—1980.—151, N 5.—P. 1071—1087.
37. Hobbs M. V., Feldbush T. L. Antigen modulation of the immune response // *Cell. Immunol.*—1980.—50, N 1.—P. 30—40.
38. Hosokawa T., Amagai T., Muramatsu S. Studies on B-cell memory // *Immunology.*—1979.—38, N 2.—P. 283—289.
39. Humphrey J. H. Micro-environments in lymphoid tissue // *The immune system.* Eds: C. M. Steinberg, I. Lefkovits.—London, 1981.—vol. 1. P. 349—355.
40. Humphrey J. H. The function and origin of follicular dendritic cells // *Folia microbiol.*—1985.—30, N 3.—P. 184—190.
41. Jeurissen S. H. M., Claassen E., van Rooijen N., Kraal G. Intra-intestinal priming leads to antigen-specific IgA memory cells in peripheral lymphoid organs // *Immunology.*—1985.—56, N 3.—P. 417—423.
42. Kanowicht-Klein S., Vitetta E. S., Korn E. L., Ashman R. F. Antigen — induced changes in the proportion of antigen — binding cell expression IgM, IgG, and IgD receptors // *J. Immunol.*—1979.—122, N 6.—P. 2349—2355.
43. Kemshead J. T., Askonas B. A. Thymus dependence of the IgG response // *Immunology.*—1979.—37, N 3.—P. 603—608.
44. Kindred B. T. Cell functions in nude mice: lack of secondary antibody response in vivo // *Exp. Cell. Biol.*—1984.—52, N 1—2.—P. 17—20.
45. Klaus G. G. B. Immune complexes and the problem of immunological memory // *Ann. Immunol. (Paris)*—1982.—133C, N 2.—P. 221—217.
46. Klaus G. G. B., Humphrey J. H. The generation of memory cells // *Immunology.*—1977.—33, N 1.—P. 31—40.
47. Koch G., Osmond D. G., Julius M. H., Benner R. The mechanism of thymus — dependent antibody formation in the bone marrow // *J. Immunol.*—1981.—126, N 4.—P. 1447—1451.
48. Kodo H., Gale R. P., Saxon A. Antibody synthesis by bone marrow cells in vitro following primary and booster tetanus toxoid immunization in humans // *J. Clin. Invest.*—1984.—73, N 5.—P. 1377—1384.
49. Kruffy R. H., Ponzio N. M., Schrater A. F., Thorbecke G. J. Migratory pattern of B lymphocytes // *Cell. Immunol.*—1977.—30, N 2.—P. 282—299.
50. Kuhara T., Haugton 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.
51. Lawrence E. J., Arnaud-Battandier F., Grayson J. et al. Ontogeny of humoral immune function in normal chickens // *Clin. and Exp. Immunol.*—1981.—43, N 3.—P. 450—457.
52. Lindsten T., Yaffe L. Z., Thompson C. B. et al. The role of complement receptor positive and negative B cells in the primary and secondary immune response to thymus independent type 2 and thymus dependent antigens // *J. Immunol.*—1985.—134, N 5.—P. 2853—2859.
53. Lum L. G. The kinetics of human immune reconstitution after bone marrow transplantation // *Blood.*—1987.—69, N 2.—P. 369—380.
54. Maeda K., Hyun B. H., Rebuck J. W. Lymphoid follicle in the bone marrow aspirates // *Amer. J. Clin. Pathol.*—1977.—67, N 1.—P. 41—48.
55. Mason D. W., Gowans J. L. Subpopulations of B. lymphocytes and carriage of immunological memory // *Ann. Immunol. (Paris)*—1976.—127C, N 5.—657—666.
56. Mellbye O. J. Antibody-producing cells in bone marrow and other lymphoid tissue during the primary immune response in mice // *Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.*—1971.—40, N 2.—P. 248—255.
57. Miller H. C., Cudkowicz G. Antigen-specific cells in mouse bone marrow // *J. Exp. Med.*—1970.—132, N 6.—P. 1122—1137.
58. Muirhead D. Y., Cudkowicz G. Subpopulations of splenic T. cells regulating an anti-hapten antibody response // *J. Immunol.*—1978.—121, N 1.—P. 130—137.
59. Myers C. D., Sanders V. M., Vitetta E. S. Isolation of antigen-binding virgin and memory B. cells // *Immunol. Meth.*—1986.—92, N 1.—P. 45—57.
60. 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.
61. Phipps R. P., Mandel T. E., Schnitzlein C. T., Tew J. G. Anamnestic responses induced by antigen persisting on follicular dendritic cells from cyclophosphamide — treated mice // *Immunology.*—1984.—51, N 387.—P. 387—397.
62. Pierce N. F. Induction of optimal mucosal antibody responses // *Infec. and Immun.*—1984.—43, N 1.—341—346.
63. Ponzio N. M., Baine Y., Thorbecke G. J. Localization of functional memory B cells at functional sites of antigen localization and its relationship to local aspects of immunological memory // *Phylogeny of Immunological Memory.*—Amsterdam etc., 1980.—P. 291—307.
64. Radoux D., Kinet-Denoël C., Heinen E. et al. Retention of immune complexes by Fc receptors on mouse follicular dendritic cells // *Scand. J. Immunol.*—1985.—21, N 4.—P. 345—353.
65. Richter M., Berry M., Barron P. Cells involved in the immune response // *Clin. Immunol. and Immunopathol.*—1986.—38, N 1.—P. 101—110.

66. Rouse R. V., Ledbetter J. A., Weissman I. L. Mouse Lymph node germinal centers contain a selected subset of T cells — the helper phenotype // *J. Immunol.* — 1982. — 128, N 5. — P. 2243—2246.
67. Sanders V. M., Uhr J. W., Vitetta E. S. Antigen-specific memory and virgin B cells differ in their requirements for conjugation to T cells // *Cell. Immunol.* — 1987. — 104, N 2. — P. 419—425.
68. Shiobara S., Lum L. G., Witherspoon R. P., Storb R. Antigen-specific antibody responses of lymphocytes to tetanus toxoid after human marrow transplantation // *Transplantation.* — 1986. — 41, N 5. — P. 587—592.
69. Strober S. Maturation of B lymphocytes in rats // *J. Immunol.* — 1976. — 117, N 4. — P. 1288—1294.
70. Strober S. Maturation of B lymphocytes: changes in cell surface markers // *Progress in Immunology.* — Sydney, 1977. — P. 183—194.
71. Szakal A. K., Gieringer R. L., Kosco M. H., Tew J. C. Isolated follicular dendritic cells: cytochemical antigen localization // *J. Immunol.* — 1985. — 134, N 3. — P. 1349—1359.
72. Tew J. G., Mandel T. E., Phpps R. P., Szakal A. K. Tissue localization and retention of antigen in relation to the immune response // *Amer. J. Anat.* — 1984. — 170, N 3. — P. 407—420.
73. Thorbecke G. J., Lerman S. P. Germinal centers and their role in the immune responses // *Reticuloendothel. Syst. Health and Disease.* — New York, London, 1976. — P. 83—100.
74. 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.
75. Yejenof E., Sanders V. M., Snow E. C. et al. Preparation and analysis of antigen-specific memory B cells // *Ibid.* — 1985. — 135, № 6. — P. 3777—3784.
76. Zan-Bar I., Strober S., Vitetta E. S. The relationship between surface immunoglobulin isotype and immune function of murine B-lymphocytes // *J. Exp. Med.* — 1977. — 145, N 5. — P. 1188—1205.

Ин-т биохимии им. А. В. Палладина
АН УССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 11.06.89

УДК 616.44+591.147.1

Б. В. Алешин

Физиологические основы зубной трансформации щитовидной железы и патогенез эутиреоидного зоба

Хотя эутиреоидный зоб, а точнее эутиреоидная гиперплазия тиреоидной паренхимы (или эндемическая зубная болезнь), известен со времен античной медицины, в клинической практике бытует наименование «простой зоб», поскольку эта тиреопатия протекает при сохранении эутиреоидного или даже гипотиреоидного состояния организма. В действительности же патогенез эндемической зубной болезни гораздо более сложен и установлен менее чем, например, патогенез тиреотоксикоза (болезни Грейвса — Базеда).

Так как основным специфическим активатором щитовидной железы считается аденогипофизарный тиреотропный гормон, гипофизэктомия или отделение гипофиза от гипоталамуса должны были бы иметь следствием ослабление продукции йодированных тиреоидных гормонов и атрофию тиреоидной паренхимы. Но *in vitro*, следовательно, в отсутствие тиреотропина, эксплантированные фрагменты тиреоидной паренхимы продолжают пролиферировать, размножаясь митозами и образуя в культурах эпителиальные монослои. Однако в условиях целостного организма (*in situ*) реакция щитовидной железы на гипофизэктомию ограничивается ослаблением поглощения йода и уменьшением биосинтеза йодированных тиреоидных гормонов. Если же гипофизэктомию сочетать, например, с аппликацией серебряных пластинок на поверхность коры полушарий, то в щитовидных железах атрофируются лишь активно функционирующие фолликулы, тогда как экстрафолликуляр-

© Б. В. АЛЕШИН, 1990.