

Влияние спленэктомии на развитие лимфоидных органов новорожденных, пересаженных животным разного возраста

В работе исследуется развитие лимфоидных органов (тимуса и селезенки) новорожденных животных после их трансплантации под капсулу почки спленэктомированным реципиентам молодого и старческого возрастов. Показано, что спленэктомия реципиентов ведет к увеличению клеточности донорской селезенки, причем это увеличение выше у молодых реципиентов, чем у старых (в 2,4 и 1,4 раза соответственно), что может свидетельствовать об ослаблении с возрастом ингибирующего влияния собственной селезенки на рост пересаженной. При одновременной трансплантации тимуса и селезенки наблюдается уменьшение клеточности селезенки у молодых животных и увеличение значения этого показателя у старых. При изучении выраженности иммунного ответа у животных этих экспериментальных групп установлено, что спленэктомия старых животных приводит к отмене иммуносупрессии, наблюдаемой при подсадке тимуса и селезенки новорожденных интактным животным этого возраста. Делается вывод о необходимости разрушения целостности звеньев старой системы иммунитета для достижения положительных сдвигов в ее коррекции.

Введение

В предыдущей работе [1] для анализа вклада различных факторов в изменения системы иммунитета при старении нами была предложена модель гетерохронной гетеротопной трансплантации лимфоидных органов новорожденных доноров. Проведенными исследованиями было установлено, что иммунный ответ в пересаженных селезенках снижается с увеличением возраста реципиента. Дополнительная трансплантация тимуса таким животным приводила к разнонаправленному действию — усиливала иммунный ответ у молодых животных и угнетала у старых. Однако механизм этого угнетения из-за сложности взаимодействия лимфоидных органов донора и реципиента остался неясен.

Для анализа полученных результатов было решено упростить эту систему взаимодействия посредством удаления отдельных лимфоидных органов реципиента. Цель работы — изучить влияние удаления селезенки хозяина на развитие иммунных потенциалов лимфоидных органов новорожденных доноров.

Методика

Опыты проведены на мышах линии СВА, полученных из питомника АМН СССР «Столбовая». Старение мышей проходило в условиях питомника Института геронтологии АМН СССР. Селезенку и тимус (одну долю) из организма мышат через 24—48 ч после рождения пересаживали под капсулу почки животных 4—5- и 21—22-месячного возраста, которых спленэктомировали непосредственно в момент операции по пересадке. Через 3 мес после трансплантации определяли число ядро-содержащих клеток (ЧЯСК), а также относительное число прямых антителообразующих клеток (ПАОК) в селезенке донора в ответ на иммунизацию эритроцитами барана (ЭБ) из расчета $1 \cdot 10^8$ клеток на одно животное по методу Эрне и Нордина [4].

Результаты и их обсуждение

Животных исследовали через 3 мес после произведенной пересадки. Результаты собственных исследований и литературные данные [7] указывают на то, что к этому времени происходит полное восстановление гистологической структуры пересаженных органов новорожденных животных.

При определении ЧЯСК в пересаженной селезенке показано (таблица), что спленэктомия реципиента ведет к повышению клеточности в пересаженной селезенке и у молодого, и у старого реципиентов. Увеличение размера пересаженной селезенки после спленэктомии подтверждает данные о подавляющем влиянии селезенки реципиента на рост трансплантата [5, 6]. Как видно из приведенных результатов, это увеличение значительнее у молодых реципиентов, чем у старых (в 2,4 и 1,4 раза соответственно), что может свидетельствовать об уменьшении с возрастом ингибирующего влияния собственной селезенки на рост пересаженной.

Число ядросодержащих клеток ($5 \cdot 10^6$) в донорской селезенке через 3 мес после трансплантации ее реципиентам разного возраста ($M \pm m$)

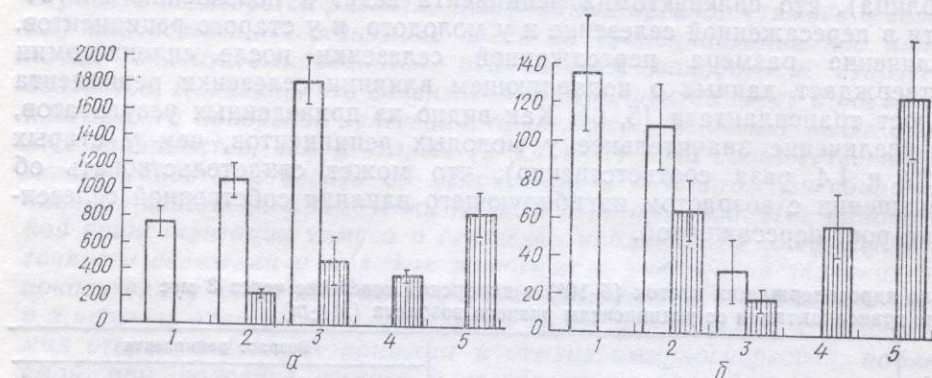
№№ пп	Вариант опыта	Возраст реципиента	
		4—5 мес	21—22 мес
1.	Пересадка неонатальной селезенки неспленэктомированному реципиенту	$7,5 \pm 1,1$ ($n=9$)	$11,2 \pm 1,1$ ($n=18$)
2.	Пересадка неонатальной селезенки спленэктомированному реципиенту	$18,2 \pm 1,8$ ($n=8$) $P_{1,2} < 0,01$	$15,8 \pm 1,6$ ($n=11$) $P_{1,2} < 0,05$
3.	Пересадка неонатального тимуса (одной доли) и селезенки	$5,2 \pm 1,7$ ($n=5$)	$12,4 \pm 1,5$ ($n=14$)
4.	Пересадка неонатального тимуса (одной доли) и селезенки спленэктомированному реципиенту	$12,3 \pm 1,7$ ($n=3$) $P_{2,4} < 0,01$	$21,1 \pm 1,7$ ($n=12$) $P_{2,4} < 0,05$ $P_{3,4} < 0,001$

Примечания: достоверность различий в возрастных группах между вариантами опыта дана в таблице; достоверность различий (P) между возрастными группами в вариантах опыта 1, 3, 4 $< 0,05$; в скобках n — число опытов.

Пересадка неонатального тимуса не привела к существенному изменению заселения трансплантатов у молодых и старых реципиентов с неудаленной собственной селезенкой. Но эта же самая пересадка спленэктомированному реципиенту привела к неожиданным результатам: у молодого реципиента клеточность пересаженной селезенки увеличилась по сравнению с таковой у неспленэктомированного хозяина, но оказалась существенно ниже, чем у спленэктомированных животных без дополнительной пересадки тимуса, что свидетельствует о сдерживающем эффекте пересаженного тимуса на рост трансплантата. У старого реципиента увеличение клеточности пересаженной селезенки превышало таковую во всех вариантах опыта. Это значит, что если у молодого хозяина пересадка неонатального тимуса сдерживает увеличение клеточности в пересаженной селезенке, то у старого, наоборот, способствует ей. Следовательно, тимус участвует в контроле роста и заселения селезенки, но направленность его влияния зависит от возраста того макроокружения, в котором он находится.

Несколько иная картина наблюдается при анализе числа ПАОК в селезенке. Прежде всего следует обратить внимание на то, что значения этого показателя у старых животных на порядок ниже, чем у молодых (рисунок а, б: 1 — интактные животные, 2 — животные с транспланти-

рованной селезенкой, 3 — животные с трансплантированным тимусом (одна доля) и селезенкой, 4 — спленэктомированные животные с трансплантированной селезенкой, 5 — спленэктомированные животные с трансплантированным тимусом и селезенкой). Далее, если число ПАОК в селезенке новорожденного, пересаженной в молодой организм, в 4—5 раз меньше, чем в собственной селезенке реципиента, то у старых реципиентов — всего в 2 раза. Пересадка тимуса молодому реципиенту (см. рисунок, а) ведет к повышению иммунного ответа и в собственной,

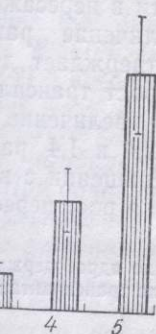


Относительное число прямых антителообразующих клеток (из расчета на 10^6 ядросодержащих клеток) в ответ на введение эритроцитов барана в селезенке хозяина (светлые столбики) и в трансплантате (заштрихованные столбики) через 3 мес после пересадки молодым (а) и старым (б) животным лимфондных органов новорожденных доноров.

и пересаженной селезенке. Повышает содержание ПАОК и спленэктомия. Сочетание пересадки тимуса со спленэктомией вызывает суммирование эффектов. В старом организме (см. рисунок, б) подсадка тимуса новорожденного сопровождается резко выраженным угнетением иммунного ответа в селезенке и донора, и реципиента. Одна спленэктомия не оказывает существенного влияния на иммунный ответ пересаженной селезенки, сочетание же спленэктомии и пересадки тимуса вызывает значительное, более чем в 2 раза, увеличение числа ПАОК в пересаженной селезенке. Если учесть, что в такой селезенке, как это показано в таблице, почти в 2 раза увеличено и общее содержание клеток, то реальное увеличение числа ПАОК выражено еще в большей мере. Если же сравнить содержание ПАОК в пересаженной селезенке в комбинации неонатального тимуса с удаленной и сохраненной собственной селезенкой старого хозяина (13072 и 1067 соответственно), то общее число ПАОК в селезенках различается более чем на порядок (в 12 раз), что может отражать суммарный эффект отмены супрессии и стимулирующее влияние пересаженного молодого тимуса.

Наиболее вероятным объяснением этому явлению может быть существование некоторого активного иммуносупрессорного сигнала в старом организме [2, 3]. Пересадка неонатального тимуса в старый организм усиливает этот сигнал, а старая селезенка играет существенную роль в его опосредовании. Это может свидетельствовать в пользу того, что для проявления конечного эффекта важным является не только характер регуляторного сигнала, но и реакция на него органа-мишени (старой селезенки), который и обуславливает возникновение характерного супрессорного эффекта пересаженного тимуса. Здесь открываются перспективы для коррекции иммунного ответа в старости. Еще один вывод, который можно сделать, анализируя полученные результаты, заключается в том, что клеточность и число ПАОК в селезенке не имеют прямого соответствия, а регулируются различными механизмами, что особенно проявляется в старом возрасте.

ованным тимусом
животные с транс-
животные с
лее, если число
олодой организм,
ента, то у старых
одому реципиенту
и в собственной,



ета на 10^6 ядро-
енке хозяина (свет-
3 мес после пере-
новорожденных до-

К и спленэкто-
ызывает сумми-
подсадка тиму-
ым угнетением
а. Одна сплен-
ый ответ пере-
есадки тимуса
е числа ПАОК
езенке, как это
ее содержание
еще в большей
нной селезенке
и сохраненной
ответственно),
ем на порядок
ены супрессии
а.

о может быть
ого сигнала в
туса в старый
ет существен-
вать в пользу
ается не толь-
органа-мише-
овление харак-
Здесь откры-
старости. Еще
енные резуль-
X в селезенке
ыми механиз-
ототе

G. M. Butenko, A. I. Kharazi, I. N. Pishel

THE EFFECT OF SPLENECTOMY ON THE DEVELOPMENT OF NEONATAL LYMPHOID ORGANS TRANSPLANTATS IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE

The effect of splenectomy on the development of newborn thymus and spleen grafted under the kidney capsule of young and old mice has been investigated. Preliminary splenectomy is shown to increase cell counts in grafted spleen that is more conspicuous in young recipients as compared with old ones. This result suggests a decrease with age in the inhibitory effect of the host spleen on the maturation of spleen grafted from newborn donor. Combined transplantation of newborn thymus and spleen has revealed a decrease of cell counts in the donor spleen grafted to the young splenectomized recipients and, on the contrary, increase of this parameter in old ones. Immune response in donor spleen with combined transplantation of the thymus to the old splenectomized recipients is much higher as compared with the same parameter in recipient without splenectomy. It is concluded that partial destruction of the old immune system is essential for its correction.

Institute of Gerontology, Academy
of Medical Sciences of the USSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутенко Г. М., Харази А. И., Пишель И. Н. Влияние возраста реципиента на эффект трансплантации лимфоидных органов новорожденных доноров // Физиол. журн.— 1990.— 36, N 5.— С. 27—31.
2. Butenko G. M., Gubril I. B. Inhibition of the immune responses of young adult CBA mice due parabiosis with their old partners // Exp. Gerontol.— 1980.— 15, N 4.— P. 605—610.
3. Butenko G. M., Kharazi A. I. Effects of thymus grafts of various ages on the immunologic system formation in CBA mice // Mech. Ageing Dev.— 1985.— 30, N 2.— P. 227—237.
4. Jerne N. K., Nordin A. A. Plaque formation in agar by single antibody-production cells // Science.— 1963.— 140, N 3565.— P. 405.
5. Metcalf D. Restricted growth capacity of multiple spleen grafts // Transplantation.— 1964.— 2, N 2.— P. 387—392.
6. Tavasoli M. Limitation of splenic growth as studied by heterotopic splenic implants // Blood.— 1975.— 46, N 4.— P. 631—635.
7. Westermann J., Peshel P., Pabst R. Immunoarchitecture of regenerated splenic transplants: influence of donor and host age on the regeneration of splenic compartments // Cell Tissue Res.— 1988.— 254, N 3.— P. 403—413.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 22.03.91

УДК 615.373.001.6

Л. В. Назарчук, С. И. Бидненко, О. Б. Лютко, Е. А. Федоровская

Экспериментальное изучение иммуногенности поливалентного протейного антигена

В опытах на 52 кроликах породы шиншилла изучены различные схемы подкожной иммунизации поливалентным НО-протейным антигеном с высоким содержанием Н-компонента (Н1, Н2; Н3 антигенов протеев, наиболее часто встречающихся). В изучаемых схемах варьировали: доза вводимого антигена, кратность прививок, интервал между ними, длительность иммунизации, период года. Установлена оптимальная схема иммунизации, которая состоит из трех подкожных прививок (0,25—0,25—0,5 мг) интервалом 7 сут и однократной ревакцинации (0,25 мг) через месяц после окончания иммунизации.

© Л. В. НАЗАРЧУК, С. И. БИДНЕНКО, О. Б. ЛЮТКО, Е. А. ФЕДОРОВСКАЯ, 1991

ISSN 0201-8489. Физиол. журн. 1991. Т. 37. № 5

6—1-491