

УДК 611.018.5+577.112]:612.017.1

**Е. Д. ГАВРИЛОВА  
О. Т. КУДАЕВА  
О. П. КОЛЕСНИКОВА**

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,  
Новосибирск

## **АНТИГЕН КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА АНТИТЕЛ В ПРОДУКТИВНУЮ ФАЗУ ИММУННОГО ОТВЕТА**

### **Введение**

Несмотря на огромные успехи в понимании тонких молекулярно-генетических механизмов регуляции синтеза антител и переключения подклассов иммуноглобулинов, закономерности продукции антител разных классов, а также взаимоотношения первичного и вторичного гуморального иммунного ответа на уровне целостного организма в настоящее время еще далеки от разрешения. Попадание антигена в организм запускает каскад реакций, приводящих к преимущественному развитию клеточного или гуморального ответа, что зависит от множества факторов. При этом сам антиген играет решающую роль: вид антигена, его доза, способ введения, время персистенции, наряду с активностью презентующих клеток и общим состоянием отвечающего организма, в целом определяют тип иммунного реагирования, его динамику и выраженность.

Ранее нами было показано, что формирование локального клеточного ответа у мышей, примированных разными дозами антигена, оказывает выраженное влияние на развивающийся гуморальный ответ в селезенке при последующей встрече с антигеном (Гаврилова Е.Д. и др., 2006). Причиной может быть изменение цитокинового баланса в организме под влиянием индуцированного клеточного ответа во время формирования иммунной памяти, а также эффекты самого антигена, кото-

рый, несмотря на местное введение, может оказывать системное влияние. Для проверки последнего предположения было изучено действие повторных введений антигена в продуктивную фазу гуморального иммунного ответа на образование IgM- и IgG-антителопродукторов в селезенке.

### **Материал и методы исследования**

В работе использовали гибридов первого поколения (C57B1/6xDBA) $F_1$  самок в возрасте 3–5 месяцев, полученных из экспериментально-биологической клиники лабораторных животных СО РАМН (Новосибирск).

Мышей иммунизировали внутривенно (в/в) эритроцитами барана (ЭБ) низкой ( $10^7$  ЭБ/мышь) и оптимальной ( $2 \times 10^8$  ЭБ/мышь) дозами.

Величину гуморального иммунного ответа определяли путем подсчета количества IgM-АОК и IgG-АОК методом локального гемолиза в селезенке мышей на пике иммунного ответа (Sterzl J. et Riha I., 1965; Cunningham A.J. et Szenberg A., 1968).

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, Манна-Уитни.

### **Результаты и их обсуждение**

Динамика ответа на тимусзависимый антиген зависит от генотипа животных, поэтому в предва-

Количество IgM-АОК в селезенке при повторном введении антигена на 4-е сутки после первой иммунизации (средние значения)

Доза антигена при первой иммунизации	Доза антигена при повторном введении		
	0	$1 \times 10^7$	$2 \times 10^8$
$1 \times 10^7$	5 552 (n = 9)	14 682* (n = 10)	37 846* (n = 10)
$2 \times 10^8$	25 947 (n = 11)	24 535 (n = 10)	42 526* * (n = 10)

Таблица 2

Количество IgG-АОК в селезенке при повторном введении антигена на 4-е или 8-е сутки после первой иммунизации (средние значения)

Доза антигена при первой иммунизации	Доза антигена при повторном введении				
	0	4-е сутки		8-е сутки	
		$1 \times 10^7$	$2 \times 10^8$	$1 \times 10^7$	$2 \times 10^8$
$1 \times 10^7$	1 187 (n = 10)	11 154* (n = 5)	48 574* (n = 5)	625* (n = 9)	1 663 (n = 10)
$2 \times 10^8$	27 741 (n = 9)	23 056 (n = 5)	26 687 (n = 5)	35 703 (n = 9)	36 851 (n = 10)

рительных опытах было установлено, что максимальное количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке у мышей (C57B1/6xDBA) $F_1$  при иммунизации ЭБ определяется на 5-е сутки для IgM-АОК и на 9-е сутки для IgG-АОК. Реакцию ГЗТ, приводящую к выраженному изменению количества антителопродукторов в селезенке при вторичном ответе, индуцировали на 4-е сутки после сенсibilизации (Гаврилова Е.Д. и др., 2006). В связи с этим при изучении эффектов антигена на образование АОК в продуктивную фазу ответа повторное введение ЭБ проводили также на 4-е сутки после первой иммунизации. Так как количество IgM-АОК в селезенке определяли через сутки после повторного введения ЭБ, мышей, у которых оценивали образование IgG-АОК, разделили на две группы: одним ЭБ вводили также на 4-е сутки после первой иммунизации, вторым — на 8-е сутки, то есть за сутки до оценки количества IgG-АОК в селезенке.

Известно, что образование АОК в селезенке происходит преимущественно при внутривенном или внутрибрюшинном способах иммунизации, однако нельзя исключить образование антител в селезенке, хотя и менее выраженное, при других способах иммунизации. Действительно, введение антигена способом, используемым для индукции местного проявления реакции ГЗТ ( $5 \times 10^8$  ЭБ/мышь под апоневроз лапки), интактным животным без предварительной сенсibilизации, вызывает образование в селезенке АОК, количество которых оказывается примерно на таком же уровне, как и при внутривенной иммунизации низкой дозой антигена ( $10^7$  ЭБ/мышь). Исходя из этих данных, для повторного введения антигена использовали низкую ( $10^7$  ЭБ/мышь), а также оптимальную ( $2 \times 10^8$  ЭБ/мышь) дозы ЭБ.

Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Как следует из представленных данных, введение антигена в продуктивную фазу гуморального иммунного ответа вызывает резкое возрастание количества антителопродукторов в селезенке. Эффект более выражен, если для первого

введения использовали низкую дозу антигена, хотя проявляется и при иммунизации оптимальной дозой в отношении IgM-антителопродукторов. Повторное введение антигена на 4-е сутки после иммунизации приводит к многократному увеличению количества как IgM-, так и IgG-антителопродукторов, причем в случае IgM-АОК резкое возрастание их количества происходит за одни сутки. Напротив, поступление дополнительного количества антигена за сутки до пика IgG-ответа не меняет или даже снижает число IgG-АОК.

Влияние антигена в данной постановке эксперимента не может быть объяснено с позиций иммунной памяти, которая формируется позднее. Быстрое появление большого числа IgM-продукторов может быть обусловлено как возрастанием пролиферативной активности антителопродукторов, продолжительность митотического цикла которых, как известно, составляет 8–13 часов, так и переходом к антителообразованию ранее «молчащих» клеток, что было показано ранее в культурах *in vitro* (Гурвич А.Е., 1978).

#### Заключение

Стимулирующее влияние присутствия антигена в период продуктивной фазы ответа может быть вызвано как активацией процессов антителообразования, так и торможением супрессирующих регулирующих факторов, в норме ограничивающих интенсивность иммунного ответа. Поступление новой порции антигена происходит в данных экспериментах в то время, когда в периферической крови уже появляются в достаточном количестве антитела класса IgM, которые оказывают стимулирующее влияние на продукцию специфических антител, хотя последнее показано при их введении в одно время с антигеном или незадолго до иммунизации. Менее выраженный эффект в группах животных, которые были первоначально иммунизированы оптимальной дозой антигена, может быть вызван длительной персистенцией антигена, введенного в большой дозе, что нивелирует влияние его дополнительного поступления.