

Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
ГУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

**ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОТЕРАПИЯ
ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА:
ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИКЕ**

Материалы 7-й отчетной конференции
ГУ НИИКИ СО РАМН

Под редакцией:
Директора ГУ НИИКИ СО РАМН
академика РАМН, профессора В. А. Козлова

Scientific report 2006
Institute of Clinical Immunology
Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск
2006 г.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ КЛЕТОЧНЫМ И ГУМОРАЛЬНЫМ ЗВЕНЬЯМИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ ПАМЯТИ НА Т-ЗАВИСИМЫЙ АНТИГЕН

Гаврилова Е.Д., Кудяева О.Т., Колесникова О.П.

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Иммунный ответ – это многокомпонентный процесс, включающий в себя различные виды специфической реактивности. При этом основными видами клеточно-опосредованного и гуморального иммунного ответа на воздействие антигена является генерация Т-эффекторов (Тэ) гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и формирование антителообразующих клеток (АОК) соответственно. Развитие иммунного ответа не заканчивается образованием Т-эффекторов или синтезом антител, но вызывает формирование иммунологической памяти, характер которой в настоящее время зачастую трудно связать с особенностями первых стадий иммунного ответа. В связи с этим в настоящей работе изучалась взаимосвязь между выраженностью клеточных реакций и формированием иммунной памяти при специфическом иммунном ответе на Т-зависимый антиген.

В задачи исследования входило:

- оценить динамику вторичного иммунного ответа у мышей линии СВФ;
- изучить выраженность реакции ГЗТ и интенсивность продукции антител у мышей при разных способах иммунизации и в зависимости от использованной дозы антигена;
- оценить влияние развивающегося клеточно-опосредованного ответа (ГЗТ) на величину вторичного гуморального ответа на этот же антиген.

Учитывая способ введения антигена и его дозу при первичной иммунизации, выделяли три группы: внутривенная иммунизация в дозах 2×10^8 ЭБ/мышь (2% раствор ЭБ) и 10^7 ЭБ/мышь (0,1%) и внутрибрюшинная иммунизация в дозе $2,5 \times 10^7$ ЭБ/мышь (0,25%). В каждой из этих групп половине мышей вводили под апоневроз задней лапы разрешающую дозу АГ (5×10^9 ЭБ/мышь) для определения уровня реакции ГЗТ. Таким образом, было сформировано шесть групп. Вторичную иммунизацию проводили всем мышам внутривенно в дозе 2×10^8 ЭБ/мышь.

Динамика образования IgG-антителопродуцентов отличается у мышей разных линий. Поэтому изначально необходимо было определить пик вторичного иммунного ответа (ВИО) у исследуемого генотипа (самцы (CBA×C57B1/6)F₁). В результате наших исследований пик ВИО у мышей (CBA×C57B1/6)F₁ определялся на 4-е сутки.

Следующим этапом являлось определение выраженности реакции ГЗТ при введении различных доз ЭБ внутривенно и внутрибрюшинно. Отмечено, что средний уровень РГЗТ выше у мышей, иммунизацию которых проводили внутривенно 0,1% раствором ЭБ, нежели при иммунизации внутривенно 2% раствором ЭБ и внутрибрюшинно 0,25% ЭБ.

Максимальный уровень вторичного IgG-ответа у мышей исследуемого генотипа наблюдается в тех случаях, когда при первичной иммунизации использовали ту же дозу и способ введения антигена (0,1% ЭБ), которая вызывает максимальную реакцию ГЗТ при первом введении (766 035 для дозы 10⁷ ЭБ). Внутрибрюшинная иммунизация и иммунизация дозой, оптимальной для первичного IgM-гуморального ответа (2% ЭБ), не дает такого эффекта (359 656 для дозы 2×10⁸ ЭБ).

Развивающийся клеточно-опосредованный ответ оказывает влияние на формирование вторичного IgG-гуморального ответа. Количество IgG-АОК в селезенке животных, получивших разрешающую инъекцию антигена под апоневроз стопы при первичном иммунном ответе, было значительно ниже, чем у животных без индукции ГЗТ. Эффект проявляется только при низкодозовой первичной иммунизации (277 812 АОК/селезёнку по сравнению с 766 035 АОК/селезёнку в контрольной группе без дополнительного введения антигена для оценки ГЗТ).

Таким образом, развитие реакции ГЗТ при введении разрешающей дозы, несмотря на локальное развёртывание процесса, сопровождается выраженной супрессией идущих в это же время системных процессов формирования гуморальной иммунной памяти. Вероятно, вырабатывающиеся в это время цитокины и другие факторы, участвующие в развитии клеточного ответа, направляют процессы формирования иммунной памяти по клеточному пути, ингибируя формирование клеток памяти гуморального ответа, так что при повторном введении антигена наблюдается значительное снижение гуморального ответа. В случае с оптимальной для гуморального ответа дозой эффект может быть не выражен в связи со слабым клеточным ответом, либо с большей стабильностью процессов формирования иммунной памяти в ситуации сильного гуморального ответа.

REGULATORY INTERACTIONS BETWEEN CELLULAR AND HUMORAL LINKS OF THE IMMUNE RESPONSE AT FORMATION OF IMMUNE MEMORY ON THE T-DEPENDENT ANTIGEN

Gavrilova E.D., Kudaeva O.T., Kolesnikova O.P.

**State Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS,
Novosibirsk, Russia**

The immune response is the multicomponent process including various kinds of specific reactivity. Thus the basic kinds of cellular and humoral immune response to influence of an antigen are generation of T-effectors (Te) of hypersensitivity of delayed type (DTH) and formation of antibody producing cells (APC) accordingly. The development of the immune response does not come to an end by formation of T-effectors or synthesis of antibodies, but causes the formation of immune memories which character now is frequently is difficult to be connected with features of the first stages of the immune response. In this connection in the present work the interrelation between expressiveness of cellular reactions and formation of immune memory was studied at specific immune response to the T-dependent antigen.

The aims of study were the following:

- to estimate dynamics of the secondary immune response (SIR) in CBF mice;
- to study expressiveness of DTH reaction and intensity of production of antibodies in mice at different ways of immunization and depending on the used dose of an antigen;
- to estimate influence of DTH reaction on size of secondary humoral response to the same antigen.

Taking into account the way of introduction of an antigen and its dose at primary immunization, we allocated three groups: intravenous (iv) immunization of SRBS in doses 2×10^8 (2% solution) and 10^7 (0,1%) and intraperitoneal (ip) immunization in a doze $2,5 \times 10^7$ (0,25%). In each of these groups to half of mice allowing doze antigen (5×10^9) was injected to define the level of DTH reaction. Thus, six groups were formed. Secondary immunization was carried out to all mice intravenously in 2×10^8 dose.

Dynamics of formation of IgG-antibody producers differs in mice of different lines. Therefore it was initially necessary to determine the peak of secondary immune response in studied genotype (male (CBA \times C57B1/6)F₁).

As a result of our studies SIR peak in (CBA×C57B1/6) F_1 mice was determined on the 4-th day.

The next stage was definition of expressiveness of DTH reaction at intravenous and ip immunizations of various doses of SRBS. It is marked, that average RDTH level is higher in mice with intravenous immunization by 0,1% solution, rather than 2% iv immunization and ip immunization 0,25% solution of SRBS.

The maximum level of the secondary IgG-response in mice of a studied genotype is observed when at primary immunization we used the same dose and a way of introduction of an antigen (0,1% SRBS), which causes maximal DTH reaction at the first introduction. Intraperitoneal immunization and immunization by a dose, optimum for primary IgM-humoral response (2% SRBS), do not give such an effect.

DTH reaction influences the formation of secondary IgG-humoral response. Quantity of IgG-APC in spleen of the animals which received allowing injection of an antigen under stops at the primary immune response, was much lower than in animals without DTH induction. The effect is shown only at primary immunization with low dose (277 812 AFC/spleen in comparison with 766 035 AFC/spleen in control group without additional introduction of an antigen for DTH estimation).

Thus, development of DTH reaction at introduction of an permissible dose, despite local expansion of process, is accompanied by expressed suppression of system processes of formation humoral immune memory. Probably, production of cytokines and other factors participating in the development of the cellular response, directs processes of formation of immune memory on a cellular way, will inhibiting the formation of cells of memory of humoral response, so at repeated introduction of an antigen significant decrease of humoral response is observed. In a case with optimum dose for humoral response, the effect can be not expressed in connection with the weak cellular response, or with the greater stability of processes of formation of immune memory in strong humoral response.