

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



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

**Материалы 8-й отчетной конференции
НИИКИ СО РАМН**

Под редакцией
академика РАМН, профессора, д-ра мед. наук В. А. Козлова
и профессора, д-ра мед. наук С. В. Сенникова

Scientific report 2011
Research Institute of Clinical Immunology Siberian Branch
of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск
2011

АНТИГЕН КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ ПЕРВИЧНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Гаврилова Е. Д.

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Развитие гуморального иммунного ответа на Т-зависимый антиген протекает в несколько чётко различающихся стадий. Их продолжительность и характерные особенности определяются как особенностями организма, так и самим антигеном, который не только служит сигналом для запуска ответа, но и является важным фактором регуляции иммунного реагирования: природа антигена, его доза, путь поступления, время нахождения в организме влияют на динамику ответа.

Целью данной работы было исследовать эффекты повторного введения антигена в конце лог-фазы, характеризующейся значительным воз-

растанием числа антителообразующих клеток, сохраняющих пролиферативный потенциал, на развитие первичного IgM- и IgG-ответа.

Пик первичного IgM- и IgG-ответа на T-зависимый антиген у мышей (C57Bl/6xDBA/2)F1 достигается, соответственно, через 5 и 9 суток после иммунизации. Повторное введение антигена в конце лог-фазы IgM-ответа (через 4 суток после иммунизации) приводит к гиперстимуляции гуморального ответа. Эффект наиболее выражен при использовании для первичной иммунизации субоптимальной дозы антигена: количество IgM-АОК в селезенке составляет 5552 у контрольных мышей и 14682 и 37846 IgM-АОК у мышей, получивших дополнительное введение, соответственно, 10^7 или 2×10^8 эритроцитов барана (ЭБ). В случае IgG-антителопродуцентов стимуляция ещё более выражена: количество IgG-АОК в селезенке составляет 1187 в контроле и, соответственно, 11154 и 48574 в опытных группах. Дополнительное введение антигена в конце лог-фазы первичного IgG-ответа (через 8 суток после иммунизации) не приводит к подобному эффекту, более того, число IgG-АОК даже достоверно снижается с 1187 в контроле до 625 в группе мышей с дополнительным введением 10^7 ЭБ. Различие в ответе на повторное введение антигена через 4 и 8 суток может объясняться разным механизмом регулирующего действия антител IgM- и IgG-классов.

Резкий подъём количества антителопродуцентов за краткий период времени предполагает участие мощных регуляторных факторов. Одним из механизмов реализации их действия может быть стимуляция пролиферации В-лимфоцитов, дифференцирующихся в антителопродуценты. Для проверки этого предположения мышам вводили ингибитор синтеза ДНК гидроксимочевину одновременно с повторным введением антигена. Введение гидроксимочевины ограничивает увеличение числа IgM-АОК и не влияет на возрастание числа IgG-АОК, которое по-прежнему характеризуется более чем 10-кратным подъёмом.

Таким образом, дополнительное введение антигена в конце лог-фазы первичного IgM-ответа приводит к значительному увеличению числа IgM- и IgG-АОК в селезенке. Элиминация пролиферирующих в этот период антителопродуцентов ослабляет стимуляцию IgM-, но не IgG-ответа. По-видимому, возрастание числа IgG-антителопродуцентов не связано с активно пролиферирующими в этот период клетками.

ANTIGEN AS A FACTOR OF THE PRIMARY HUMORAL IMMUNE RESPONSE REGULATION

Gavrilova E. D.

Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk, Russia

The development of humoral immune response to T-dependent antigen is conducting by several different and clearly distinct stages. Its duration and

characteristics are defined by features of the organism and the antigen itself, which is not only a signal to start with the response, but an important factor of the immune response regulation as well: the nature of the antigen, its dose and route of exposure influence on the response development. The purpose of this investigation has been to study the effect of repeated dose of the antigen at the end of log phase, characterized by a significant increase of antibody cells preserving the proliferative potential, on the formation of primary IgM- and IgG-response.

The peak of primary IgM- and IgG-response to T-dependent antigen is achieved respectively at 5 and 9 days after immunization in mice (C57B1/6xDBA/2) F1. Repeated injection of the antigen at the end of log phase of IgM-response (4 days after immunization) causes hyperstimulation of the humoral response. The effect is the most pronounced when the suboptimal dose of antigen is used for primary immunization: the number of IgM-antibody producing cells (APC) in the spleen is 5552 in control mice and 14682 and 37846 IgM-APC in mice received repeated dose of antigen respectively 10^7 or 2×10^8 sheep red blood cells (SRBC). The stimulation of IgG-response is further pronounced: the number of IgG-APC in the spleen is 1187 in control mice and respectively 11154 and 48574 in the experimental groups. Additional dose of the antigen at the end of log phase of the primary IgG-response (8 days after immunization) does not lead to a similar effect, moreover the number of IgG-APC even is reduced significantly from 1187 in the control group to 625 in the group of mice received repeated 10^7 SRBC. The difference in the response to repeated dose of the antigen after 4 and 8 days can be explained by the different regulatory effects of IgM- and IgG-antibodies.

A sharp increase of the APC number for a short period of time suggests the involvement of potent regulatory factors. Stimulation of the proliferative processes of B-lymphocytes differentiating into APC may be one of the mechanisms of realization of its effects. Mice have been administered the inhibitor of DNA synthesis hydroxyurea simultaneously with repeated dose of the antigen to test this hypothesis. Injection of hydroxyurea limits the increase in the count of IgM-APC and does not influence on the increase in the count of IgG-APC, which is still characterized by more than 10-fold rise.

Hence, additional introduction of antigen at the end of log phase of the primary IgM response leads to significant increase in the count of IgM- and IgG-APC in the spleen. Elimination of proliferating antibody producers attenuates the stimulatory effect on the IgM response, but not on the IgG one. It seems that the increase in the count of IgG antibody producers is not linked with the cells actively proliferating during this period.