

пубертации, что сопровождается повышенной продукцией тестостерона и нарастанием массы тела.

2. Наиболее выраженный эффект отсроченной активации секреции тестостерона проявляется в начале полового созревания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albright F., Smith P. H., Fraser R. // Amer J. med. Sci. — 1942. — Vol. 204. — P. 625-648.
2. Albright F. // Ann. intern. Med. — 1947. — Vol. 27. — P. 861-882.
3. Baulieu E. E., Robel P., Vatter O. et al. // Receptor-Receptor Interactions: Proceedings of the International Wenner-Gren Symposium / Eds K. Fuxe, L. F. Agnati. — Stockholm, 1987. — P. 89-104.
4. Boyar R. M., Finkelstein J. W., David R. et al. // New Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 289. — P. 282-286.
5. Cohen H. N., Wallase A. M., Beastal G. H. et al. // Lancet. — 1981. — Vol. 1. — P. 689-692.
6. Copeland A. C., Paunier L., Sizonenko P. C. // J. Pediatr. — 1977. — Vol. 91. — P. 985-990.
7. Counts D. R., Pescovitz O. H., Barnes K. M. et al. // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 64. — P. 1174-1176.
8. Cutler G. B., Schiebinger R. J., Albertson B. D. et al. // Control of the Onset of Puberty / Eds M. G. Grumbach et al. — London, 1990. — P. 507-533.
9. Ducharme J. R., Forest M. G. et al. // J. clin. Endocr. — 1976. — Vol. N 3. — P. 468-476.
10. Forest M. G., Saez J. M., Bertrand J. // Some Aspects of Hypothalamic Regulation of Endocrine Functions / Ed. P. Franchimont. — Stuttgart, 1975. — P. 339-366.

11. Grumbach M. M., Richards G. E., Conte F. A., Kaplan S. L. // The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex / Eds V. H. T. James et al. — London, 1978. — P. 583-612.
12. Knudsen J. F., Mahesh Virendra B. // Endocrinology. — 1975. — Vol. 97, N 2. — P. 458-468.
13. Kraulis J., Traikov H., Sharpe M. et al. // Ibid. — 1978. — Vol. 103. — P. 1822-1828.
14. de Peretti E., Forest M. G. // J. clin. Endocr. — 1976. — Vol. 43. — P. 982-991.
15. Silverman S. H., Migeon C., Rosenberg E., Wilkins L. // Pediatrics. — 1952. — Vol. 10. — P. 426-431.
16. Sizonenko P. C. // Control of the Onset of Puberty III: Proceedings of the 3-d International Conference on the Control of the Onset of Puberty. — Amsterdam, 1989. — P. 375-385.

Поступила 20.05.94

N. P. Goncharov, V. Yu. Butnev — EFFECTS OF LOW DEHYDROEPIANDROSTERONE DOSES ON THE DEVELOPMENT OF THE GONADAL HORMONAL FUNCTION OF YOUNG MONKEYS

Summary. The effect of prolonged administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young male Papyo hamadryas on the subsequent course of sexual maturation was studied. Blood levels of testosterone, hydrocortisone, corticosterone, and 11-deoxyhydrocortisone were radioimmunoassayed over the course of DHEA administration and after it. No appreciable changes in the said steroid compounds were observed during DHEA administration and soon after it. One year after DHEA administration, when the animals were in the pubertal stage, they had higher testosterone levels in the blood and a statistically higher mass in comparison with age-matched control monkeys. The most marked differences in testosterone levels were observed 2 years after DHEA administration, when the animals grew adult. Their testosterone levels surpassed the normal value by 4.7 times. The authors consider the effect of physiologic doses of DHEA the gonadal hormonal function from the "neurosteroid" concept viewpoint.

© С. В. ШИРШЕВ, 1995

УДК 612.017.1.06:577.175.3/8].08

С. В. Ширшев

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНО-ЦИТОКИНОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Лаборатория иммунологии (зав. Н. Н. Кеворков)
Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

В последнее время показано, что плацента наряду с белково-пептидными гормонами секретирует разнообразные цитокины [6, 12], которые в обычных условиях являются продуктами клеток лимфомиелоидного комплекса. Как гормоны, так и цитокины дают выраженные иммуномодулирующие эффекты [1, 4]. В фето-плацентарном компартменте, несущем признаки генетической чужеродности, активность иммунокомпетентных клеток матери модулируется комплексом биологически значимых соединений, среди которых в первую очередь можно выделить гормон беременности — хорионический гонадотропин (ХГ) и интерфероны (ИНФ) 1-го типа. Эти белки продуцируются трофобластом на протяжении всего периода беременности [5, 6, 12], причем ИНФ- α избирательно усиливает эктопическую секрецию β -субъединицы ХГ, прямо влияя на экспрессию гена ХГ [7].

Известно, что ИНФ- α и ИНФ- β не только обладают противовирусной активностью, но и дают иммуномодулирующий эффект, близкий таковому ХГ [3]. Однако совместное гормонально-ци-

токиновое действие на лимфоидные клетки не оценивалось. По-видимому, подобное взаимодействие имеет место в гестационный период, а при беременности, осложненной вирусной инфекцией, приобретает решающее значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ИНФ 1-го типа и ХГ, а также их совместного воздействия на уровень адаптивного первичного иммунного ответа.

Материалы и методы

Опыты проводили на мышках-самках линии СВА массой 20-22 г. ХГ ("Profasi", Serano, Италия) в концентрациях 10 или 50 МЕ/мл вносили в краткосрочную макрокультуру спленоцитов ($2 \cdot 10^7$) клеток на 4 мл среды 199 и инкубировали при 37°C в течение 1 ч. Затем клетки трижды отмывали средой 199 и концентрировали из расчета $2 \cdot 10^7$ клеток в 0,5 мл питательной среды для совместного с антигеном (эритроциты барана $2 \cdot 10^8$) внутривенного введения сингенным, летально облученным (219,3 мКл/кг) реципиентам.

Функциональную активность клеток оценивали по уровню адаптивного иммунного ответа на 4-5-е сутки с момента сингенного переноса методом локального гемолиза в геле агарозы [9].

Влияние ХГ и ИНФ I-го типа на функциональную активность интактных спленоцитов, реализующих адаптивный первичный иммунный ответ ($M \pm m$)

№ группы	Экспериментальное воздействие	Число мышей	lg АОК на $2 \cdot 10^7$ спленоцитов	Натуральное число АОК	p
1	Контроль	22	$3,123 \pm 0,050$	1511,8	
2	ХГ(10 МЕ/мл)	8	$2,893 \pm 0,103$	947,5	$p_{2-1} < 0,05$
3	ХГ(50 МЕ/мл)	12	$2,949 \pm 0,047$	950,0	$p_{3-1} < 0,01$
4	ИНФ- α (250 МЕ/мл)	13	$3,364 \pm 0,050$	2509,2	$p_{4-1} < 0,001$
5	ИНФ- α + ХГ(10 МЕ/мл)	13	$3,492 \pm 0,034$	3229,2	$p_{5-1} < 0,001$ $p_{5-2} < 0,001$ $p_{5-4} < 0,05$
6	ИНФ- α + ХГ(50 МЕ/мл)	10	$3,365 \pm 0,074$	2646,0	$p_{6-1} < 0,01$ $p_{6-3} < 0,001$
7	ИНФ- β (250 МЕ/мл)	12	$3,299 \pm 0,094$	2573,3	
8	ИНФ- β + ХГ(10 МЕ/мл)	12	$3,288 \pm 0,049$	2088,3	$p_{8-1} < 0,02$ $p_{8-2} < 0,001$ $p_{8-5} < 0,001$
9	ИНФ- β + ХГ(50 МЕ/мл)	12	$3,384 \pm 0,061$	2691,6	$p_{9-1} < 0,001$ $p_{9-3} < 0,001$

Примечание. Указаны только статистически достоверные различия.

Помимо гормона, в культуры клеток селезенки вносили рекомбинантные ИНФ- α и ИНФ- β ("Диагностикум") в концентрациях 250 МЕ/мл, а также их комбинации с разными концентрациями ХГ. В качестве контроля служили клетки, в культуры которых ИНФ и ХГ не вносили, но проводили аналогичные манипуляции.

Жизнеспособность клеток, оцениваемая в тесте с трипановым синим, составляла в среднем 95%.

Статистическую обработку результатов проводили, используя t-критерий Стьюдента. Во всех расчетах оперировали $\log_{10}(\lg)$ числа антителообразующих клеток (АОК).

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, часовая инкубация ХГ в концентрациях 10 или 50 МЕ/мл, характерных для II-III или I триместра беременности соответственно [10], с интактными клетками селезенки приводит к статистически значимому угнетению адаптивного первичного иммунного ответа на тимусзависимый антиген. Внесение в краткосрочную культуру интактных спленоцитов ИНФ- α в концентрации, отражающей средний уровень эндогенной продукции ИНФ I-го типа при митоген- или вирусиндуцированном интерфероногенезе [11], статистически достоверно стимулирует процессы формирования АОК в системе сингенного переноса. ИНФ- β такой способностью в исследуемой концентрации не обладает (см. таблицу).

Одновременное воздействие ХГ и ИНФ- α на иммунокомпетентные клетки селезенки, до их контакта с антигеном, оказывает выраженное иммуностимулирующее действие, интенсивность которого, однако, зависит от дозы ХГ. Так, наиболее высокий уровень адаптивного иммунного ответа наблюдается при комбинациях ИНФ- α с низкой концентрацией гормона, характерной для второй половины беременности. В данном случае можно говорить о костимулирующем эффекте низкой концентрации ХГ, так как выявлена достоверная разница между уровнем иммуностимуляции в группах ИНФ- α и ИНФ- α + ХГ (10 МЕ/мл). Что касается высокой концентрации ХГ, то можно лишь констатировать полную утрату ее иммунодепрессивного

эффекта при комбинации с ИНФ- α (см. таблицу).

На фоне ИНФ- β иммунодепрессивные эффекты ХГ, так же как и на фоне ИНФ- α , полностью нивелируются, но при этом достигается статистически достоверное повышение числа АОК, которое было недостоверным при действии только одного ИНФ- β (см. таблицу). Однако феноменология костимуляции или дозовой зависимости эффектов ХГ при совместном с ИНФ- β воздействии отсутствует.

Поскольку иммуномодулирующая способность ИНФ I-го типа прямо зависит от исходной активности лимфоцитов [2], ХГ можно рассматривать как гормон, оптимизирующий функционирование иммунокомпетентных клеток, реализующих ИНФ-стимулирующие эффекты. Полученные результаты позволяют говорить, с одной стороны, о доминировании иммунопотенцирующего действия ИНФ I-го типа, с другой — о ХГ как костимулирующем факторе цитокиновых эффектов. С позиции иммунологии репродукции полученные данные поддерживают концепцию плацентарной иммунотрофики [13] и показывают необходимость комплексной оценки иммуномодулирующей активности всех биологически значимых соединений, присутствующих в фето-плацентарной зоне.

Не исключено, что в случае совместного воздействия ХГ и ИНФ усиление гуморального иммунного ответа может служить в качестве механизма, индуцирующего аборт при вирусной инфекции.

Выводы

1. ХГ в концентрациях, характерных для беременности, угнетает способность интактных спленоцитов формировать АОК.

2. ИНФ- α стимулирует процессы формирования АОК, в то время как ИНФ- β не влияет на уровень гуморального иммунного ответа.

3. При совместном гормонально-цитокиновом воздействии способность спленоцитов формировать АОК достоверно выше вне зависи-

мости от вариантов комбинаций ХГ с разными ИНФ.

4. В концентрации, характерной для второй половины беременности, ХГ усиливает иммуностимулирующий эффект ИНФ- α , выступая в качестве костимулирующего агента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А. Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб., 1992.
2. Кузнецов В. П. // Иммунология. — 1987. — № 4. — С. 30.
3. Семенов Б. Ф., Каулен Д. Р., Баландин И. Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. — М., 1982.
4. Ширшев С. В., Кеворков Н. Н. // Успехи соврем. биол. — 1991. — Т. 111, № 5. — С. 683.
5. Charpigny G., Reinand P., Huet J.-C. et al. // FEBS Lett. — 1988. — Vol. 228. — P. 12.
6. Hunt J. S. // J. Reprod. Immunol. — 1989. — Vol. 16. — P. 1.
7. Iles R. K., Chard T. // J. Endocr. — 1989. — Vol. 123. — P. 501.
8. Imakawa K., Anthony R. V., Kazemi M. et al. // Nature. — 1987. — Vol. 330. — P. 377.
9. Jerne N. K., Nordin A. A. // Science. — 1963. — Vol. 140. — P. 405.

10. Kase N. G., Reyniak J. V. // Mount Sinai J. Med. — 1985. — Vol. 52. — P. 11.
11. Roberts N. J., Steigbigel R. T. // J. Immunol. — 1978. — Vol. 121. — P. 1052.
12. Toth F. D., Juhl C., Nørskov-Lauritsen N. et al. // J. Reprod. Immunol. — 1990. — Vol. 17. — P. 217.
13. Wegman T. G. // Immunol Lett. — 1988. — Vol. 17. — P. 297.

Поступила 14.04.94

S. V. Shirshov — THE ROLE OF HORMONAL-CYTOKINE INTERACTIONS IN THE FORMATION OF HUMORAL IMMUNE RESPONSE

S u m m a r y. The functional activity of splenocytes of CBA mice was investigated in a syngeneic transfer system by the level of formation of antibody-producing cells (APC). Splenocytes were preincubated for 1 h in vitro with chorionic gonadotropin and type 1 recombinant interferons, as well as in hormonal-cytokine combinations. Chorionic gonadotropin in doses 10 and 50 MU/ml depressed APC formation, whereas alpha-interferon (250 MU/ml) stimulated it, and beta-interferon in the same concentration did not influence the level of humoral immune response. Chorionic gonadotropin, if added to splenocyte culture in combination with alpha-interferon, completely lost its immunodepressive properties. However, if together with alpha-interferon in a dose of 10 MU/ml it had a costimulating effect, in contrast to that, in combination with beta-interferon in the tested concentrations it was conducive to only a statistically reliable increase in the number of APC.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.45-001.1/3-02:615.357:[577.175.53+577.175.722]-02

В. Э. Цейликман, И. А. Волчегорский, О. Л. Колесников, И. А. Вязовский, И. А. Гуенко, А. А. Колесникова, О. А. Афанасьев, Р. И. Лифшиц

ВЛИЯНИЕ ПОВТОРНЫХ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗМА К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ И ИНСУЛИНУ

Кафедра биохимии (зав. — член-корр. АЕН России Р. И. Лифшиц),
кафедра микробиологии (зав. — проф. И. И. Долгушин) Челябинского медицинского института

Глюкокортикоидные препараты нашли широкое применение при лечении самых разнообразных хронических заболеваний, к которым относятся бронхиальная астма, ревматизм, кератиты, экзема, коллагенозы и т.д. [3]. Вместе с тем в медицинской практике отмечаются случаи развития резистентности к действию препаратов, что существенно снижает терапевтический эффект глюкокортикоидов [4, 10, 14]. Известно, что общий адаптационный синдром (стресс) составляет неспецифическую основу патогенеза практически всех нозологических форм. При этом длительное действие стрессора служит толчком к развитию адаптационных процессов. В настоящее время для исследования механизмов развития адаптации к стрессу широко используется модель повторных непродолжительных стрессорных воздействий [8]. Вместе с тем влияние коротких стрессорных воздействий на чувствительность организма к действию экзогенных глюкокортикоидов не изучено. Известно, что для оценки стрессорного состояния важно не только абсолютное значение концентрации стрессорных гормонов, но и их реакция на инсулиновую гипогликемию [9]. Поэтому для исследования механизмов адаптации к стрессу необходимо сопоставление чувствительности организма к глюкокортикоидам

с чувствительностью к экзогенному инсулину. Это и явилось задачей настоящего исследования.

Материалы и методы

Исследования были выполнены на 36 белых беспородных крысах. Реакцию на экзогенные глюкокортикоиды оценивали в соответствии с подходом, предложенным в работе [13]. При этом пролонгированный глюкокортикоидный препарат каналог ("VEB Berlin Chemie AG") вводили в дозе 2 мг/кг. после чего определяли содержание хариоцитов в тимусе и селезенке, а также массовые индексы этих органов. Кроме того, изучали клеточный состав спленогаммы и лейкоцитарную формулу периферической крови. Чувствительность к экзогенному инсулину определяли по латентности развития инсулиновой комы после внутривенного введения гормона (инсунал spr, "Плива", Загреб, Югославия) в дозе 40 ЕД/кг. О наступлении комы судили по неспособности животных выходить из физиологически неестественного положения (повисание на горизонтальном стержне, подвешенном под область живота). Животные в ходе эксперимента были разделены на 6 групп. 1-ю группу составляли интактные животные. Во 2-ю группу входили животные, получавшие каналог без предварительного стрессирования. Животные 3-й группы получали каналог после завершения повторных стрессорных воздействий. Животные 4-й группы получали инсулин без предварительного стрессирования. Животные 5-й группы получали инсулин после завершения коротких стрессорных воздействий. 6-ю группу составляли животные, у которых повторные стрессорные воздействия сочетались с фармакологической блокадой адренорецепторов и с последующей оценкой инсулиночувствительности. Результаты обрабатыва-