

Механизмы изменения функций иммунной системы и иммунокорригирующего действия миелопида и полиоксидония при проникающем ранении глаза



Шилов Ю.И.^{1,3}, Гаврилова Т.В.^{1,3},
Черешнева М.В.^{2,3}, Шилов С.Ю.^{1,3},
Усова В.В.^{1,3}, Медведева С.Ю.²,
Блинкова Н.Б.²

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов
УрО РАН, Пермь;

²Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
Екатеринбург;

³ГБОУ ВПО «Пермская государственная
медицинская академия имени академика Е.А.
Вагнера Министерства здравоохранения РФ»,
Пермь

IMMUNITY TO HOMOLOGOUS GRAFTED SKIN. III. THE FATE OF SKIN HOMOGRAFTS TRANSPLANTED TO THE BRAIN, TO SUBCUTANEOUS TISSUE, AND TO THE ANTERIOR CHAMBER OF THE EYE.

P. B. MEDAWAR.

From the Department of Zoology, University of Birmingham.

Received for publication December 8, 1947.

SKIN autografts have long been known to survive heterotopic transplantation to almost any part of the body: brain, liver and spleen are as hospitable to skin grafts as skin itself. By grafting skin to regions of the body with major anatomical peculiarities—notably to the brain, which lacks a lymphatic drainage system, and to the anterior chamber of the eye, in which, as *in vitro*, grafts may be kept alive without penetration by blood vessels—the part played by otherwise inaccessible variables in transplantation immunity can be singled out and appraised. The use of heterotopic transplantation for such a purpose is far from new; but earlier workers have sometimes failed to provide distinct answers to two quite distinct questions. Of skin homografts transplanted to the brain we may, for example, ask:

(a) Do such grafts survive transplantation to the brains of non-immunized animals?

(b) Do they survive transplantation to the brains of animals which have been specifically immunized beforehand by graftings of tissue from the same donors to positions of known antigenic effectiveness elsewhere?

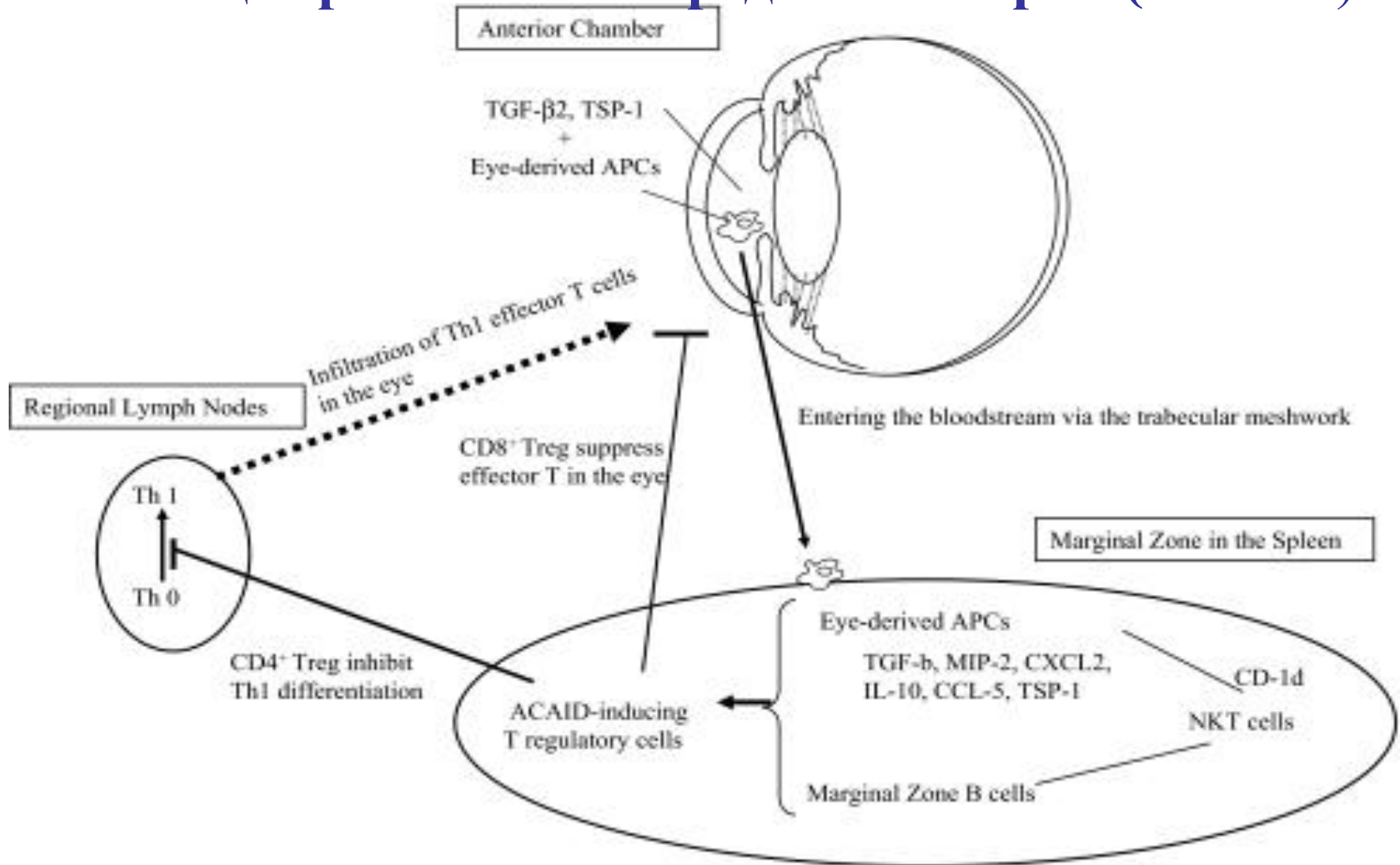
It has been repeatedly shown—first by Shirai (1921) and Murphy (1926), and most recently by Tansley (1946)—that foreign homologous tissues grafted to the brain either do not provoke an immunity reaction or, if they do, do not respond to it. It will be shown here that they *do* respond to an immune state of proved effectiveness called forth by a preliminary grafting of foreign tissue elsewhere. The two questions, relating as they do to quite distinct immunological properties, may thus have contrary answers.

Earlier work gives a less decisive answer to question (a) when the site of transplantation is the anterior chamber of the eye. Greene (1940, 1942, 1943) has shown that even heterografts (notably of embryonic and tumour tissue) enjoy a relatively prolonged survival in the anterior chamber of the eye, and found that the anterior chamber of the other eye (or the testicle) became in due course resistant to further inoculations. Cheever and Morgan (1942), reporting on the use of the anterior chamber as a successful culture medium for the Brown-Pearce carcinoma, found that grafting to one eye did not prejudice the success of grafts later transplanted to the other. In experiments of the converse type, Saphir, Appel and Strauss (1941), confirming the observations of Besredka and Bardach (1936), showed that intra-testicular grafts of the Brown-Pearce carcinoma inhibited or altogether suppressed the growth of grafts later transplanted to the anterior

Иммунная привилегированность глаза

- ✓ наличие гематофтальмического барьера;
- ✓ отсутствие кровеносных и лимфатических сосудов в неповрежденной роговице;
- ✓ присутствие высоких уровней TGF- β , IL-10, α -MSH, вазоактивного интестинального пептида, CGRP (пептида, связанного с кальцитониновым геном), тромбоспондина-1 во влаге передней камеры глаза;
- ✓ отсутствие экспрессии MHC II, CD80, CD86 на покоящихся дендритных клетках центральной зоны роговицы, приводящее к индукции анергии и толерантности Т-лимфоцитов, связанной с отсутствием костимулирующих сигналов;
- ✓ формирование периферической толерантности при участии дендритных клеток, контактировавших с влагой передней камеры, которые после антигенной стимуляции мигрируют в периферические лимфоидные органы, секретируют IL-10 и TGF- β , индуцируют образование АГ-специфических регуляторных Т-лимфоцитов;
- ✓ высокая экспрессия Fas-лиганда клетками передней камеры, индуцирующая апоптоз лимфоцитов и других клеток, участвующих в воспалении;
- ✓ мембранные ингибиторы активации комплемента

Механизмы феномена иммунной девиации, ассоциированной с передней камерой (ACAID)



Hori J. Mechanisms of immune privilege in the anterior segment of the eye: what we learn from corneal transplantation. J Ocul Biol Dis Infor. 2008 Dec;1(2-4):94-100.

Цель работы

— исследование механизмов изменения функций иммунной системы и иммунокорригирующего действия миелопида и полиоксидония при проникающем ранении глаза.

1. Исследование изменения пролиферативного ответа лимфоцитов при включении в терапию миелопида и участия глюкокортикоидов и адренергических соединений в стрессорных и травматических изменениях функций иммунной системы у пациентов с проникающим ранением глаза.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунологическое обследование проведено у 20 мужчин с ПРГ 3-й (тяжелой) степени по классификации П.И. Лебехова в возрасте от 19 до 49 лет в динамике: на 1-3-е (до начала терапии) и 12-14-е сутки травмы.

Группы пострадавших

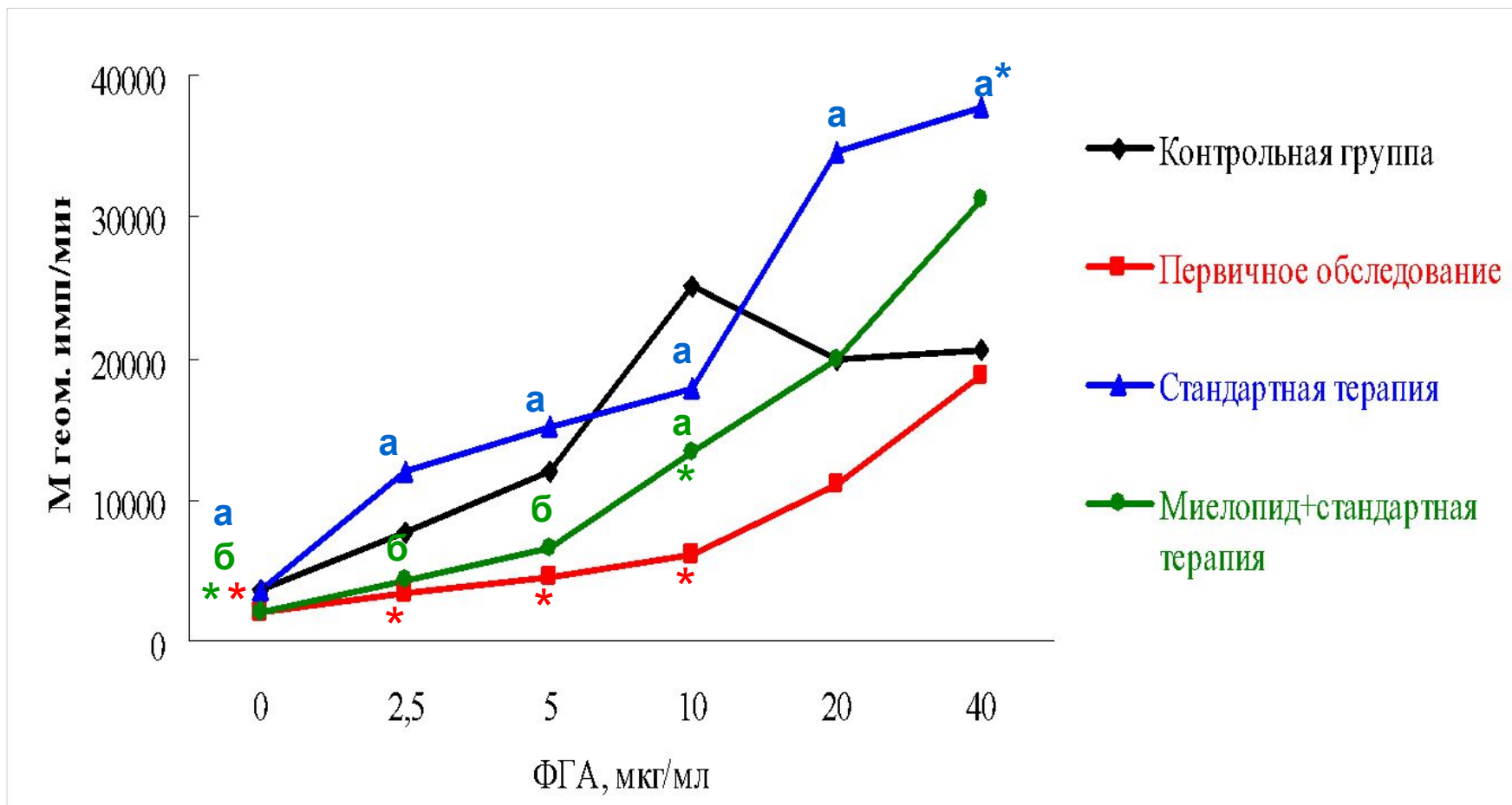
Группа сравнения (10 человек) – стандартная терапия: антибиотики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, ангиопротекторы, антиоксиданты и антигистаминные препараты после ПХО;

Основная группа (10 человек) - стандартная терапия в сочетании с миелопидом (лимфотропно и внутримышечно на 1-2-е сутки после ПХО в дозе 3 мг/сут ежедневно в течение 5 дней).

Контрольная группа

10 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 25 до 56 лет.

Изменение пролиферативного ответа лимфоцитов в культурах с ФГА

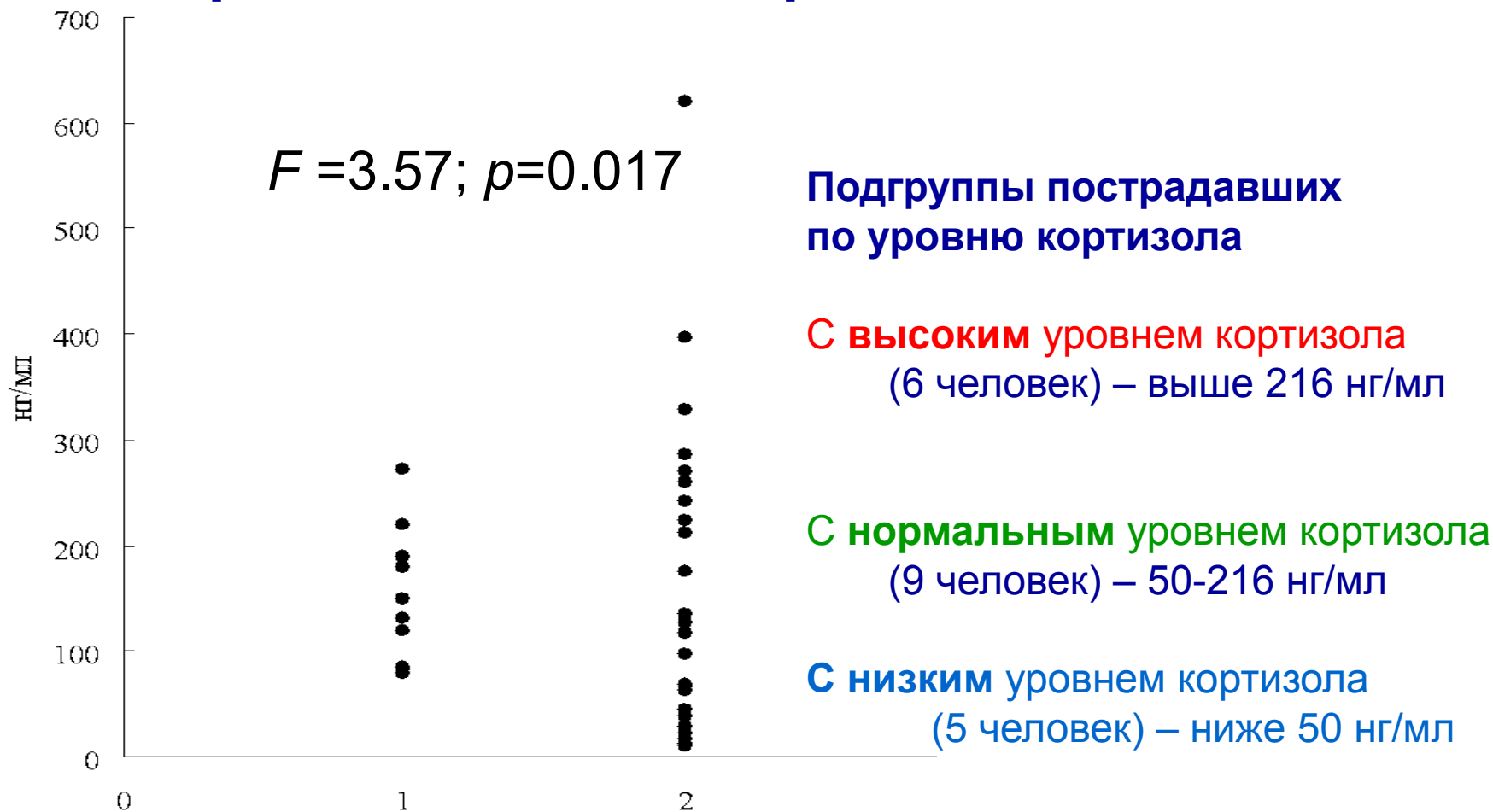


* - $p < 0,05$ к контролю по критерию Дункана; а - то же к первичному обследованию; б - то же между группами при повторном обследовании.

Нормированные к культурам без препарата показатели влияния гексопреналина сульфата (10^{-6} М) *in vitro* на пролиферативный ответ лимфоцитов

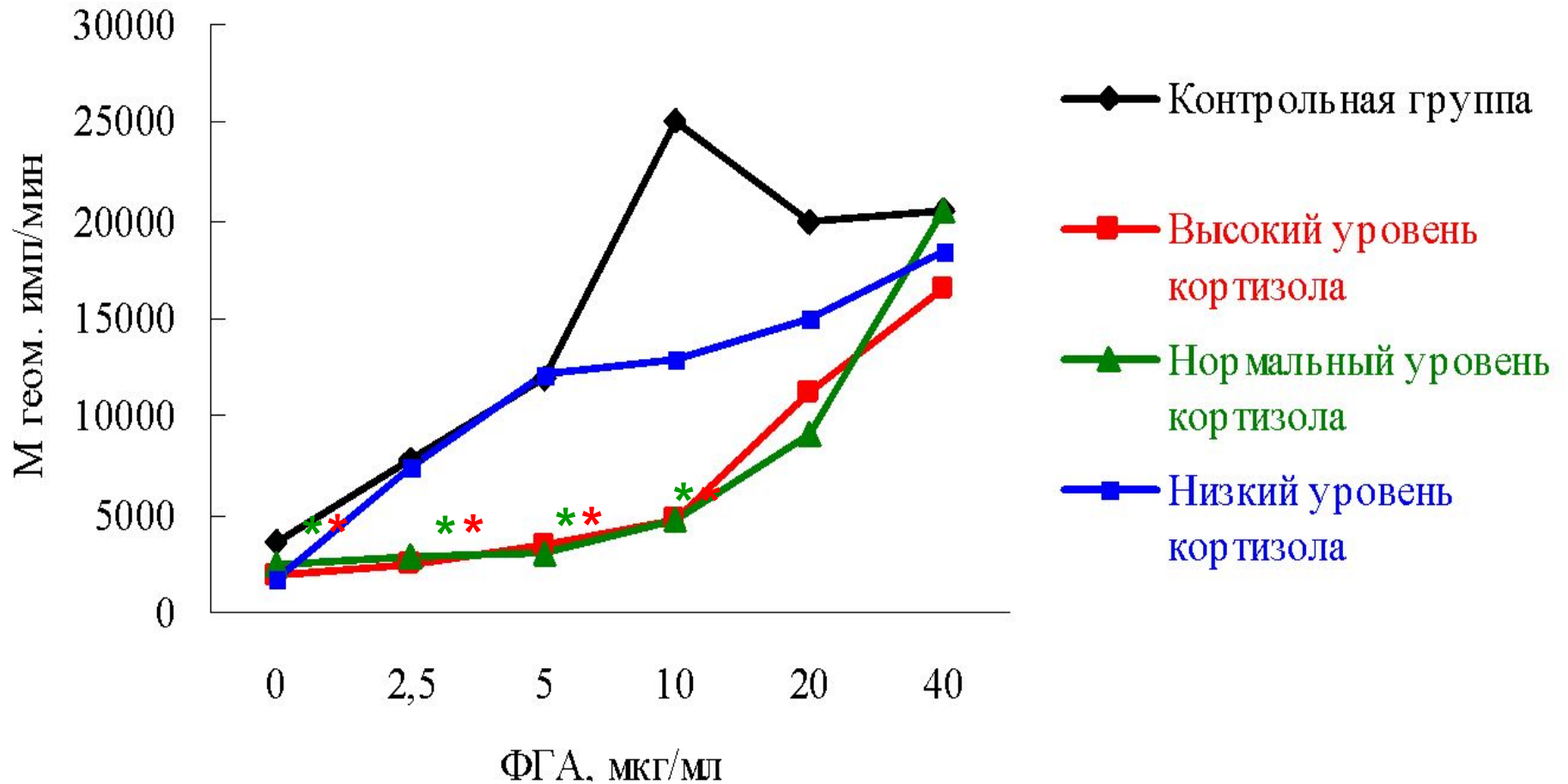
Концентрация ФГА (мкг/мл)	Контрольная группа (n=10)	Первичное обследование пострадавших (n=20)	Повторное обследование пациентов	
			миелопид + стандартная терапия (n=10)	стандартная терапия (n=10)
0	0,41	-0,22	0,72	0,35
2,5	-0,08	-0,39	-0,21	-0,80
5,0	-0,03	-0,32	-0,12	-0,81
10,0	-0,78	-0,34	-0,45	-0,37
20,0	-0,16	-0,81	-0,46	-0,62
40,0	0,30	-1,39	-1,39	-1,32
Суммарный индекс РБТЛ	-0,05	-0,58	-0,32	-0,59
Суммарный индекс ответа на МИТОГЕН	-0,15	-0,65	-0,53	-0,78

Индивидуальные значения концентрации кортизола у пострадавших с ПРГ в ранний травматический период до лечения



1 – контрольная группа; 2 – первичное обследование

Изменение пролиферативного ответа лимфоцитов в зависимости от уровня кортизола у пострадавших с ПРГ в ранний травматический период

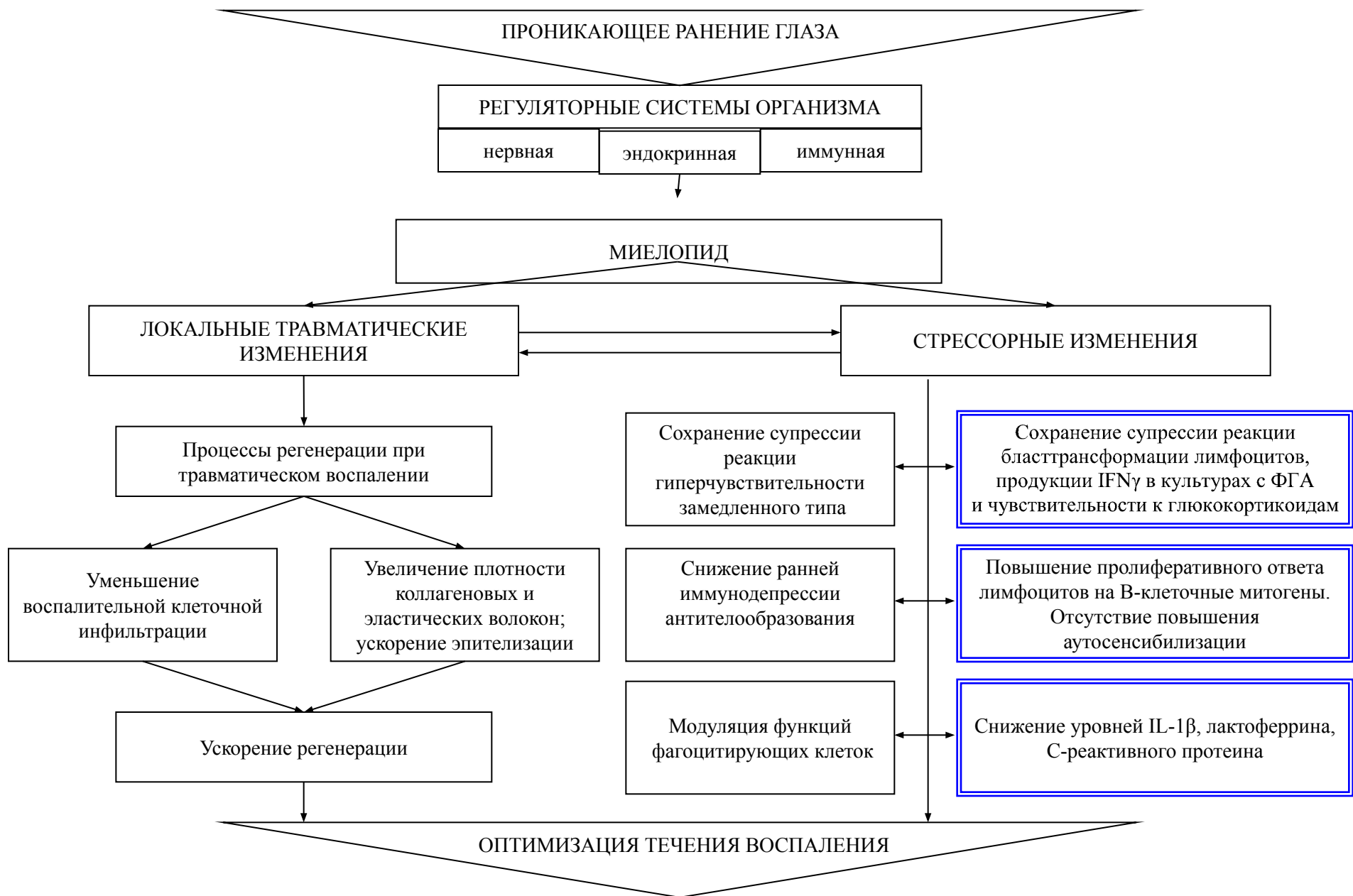


* - $p < 0,05$ к контролю

МЕХАНИЗМ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ОТВЕТА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ПРГ В РАННИЙ ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД



Механизм действия миелоида при проникающем ранении глаза



2. Исследование морфологических проявлений травматического воспаления в переднем отрезке глаза и изменений в иммунной системе при экспериментальном проникающем ранении глаза и включении **полиоксидония** в комплексную терапию.



СХЕМА ЭКСПЕРИМЕНТА

Стандартная терапия:

ПОДКОЖНО
дексаметазон
по 0,1 мг/кг -
один раз в
день;
ампициллин
по 12,5 мг/кг
массы тела,
гентамицина
сульфат по
1,5 мг/кг,
диклофенак
натрия по
0,5 мг/кг -
два раза в
день.

1-я гр. – травма

0	360'	1	2	3	4	5 сутки
↑	*		*		*	↑
ПРГ						Морфология

2-я гр. -травма + стандартная терапия

0	360'	1	2	3	4	5 сутки
↑	*		*		*	↑
ПРГ						Морфология

3-я гр. -травма+стандартная терапия+полиоксидоний (0,1 мг/кг)

0	360'	1	2	3	4	5 сутки
↑	*		*		*	↑
ПРГ						Морфология

4-я гр. -травма + полиоксидоний(0,1мг/кг)

0	360'	1	2	3	4	5 сутки
↑	*		*		*	↑
ПРГ						Морфология

5-я гр. – травма, 360'

0	360'
ПРГ	Морфология

ПРГ – проникающее ранение глаза;
* - препарат или 0,9% р-р NaCl

Количественная характеристика структурных элементов рубцовой ткани на 5-е сутки травматического процесса при введении полиоксидония и стандартной терапии (в 0,01 мм²)

1 - ПРГ, 0,9% NaCl

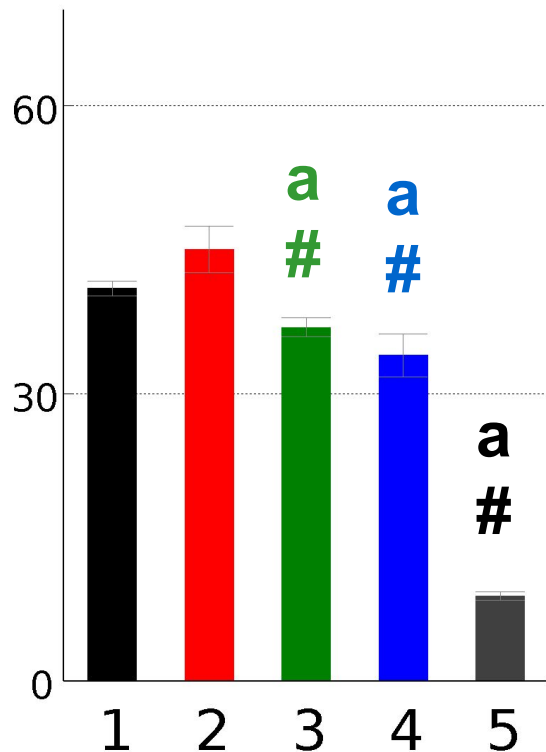
2 - ПРГ+ станд. терапия

3 - ПРГ+ станд. тер. +ПО

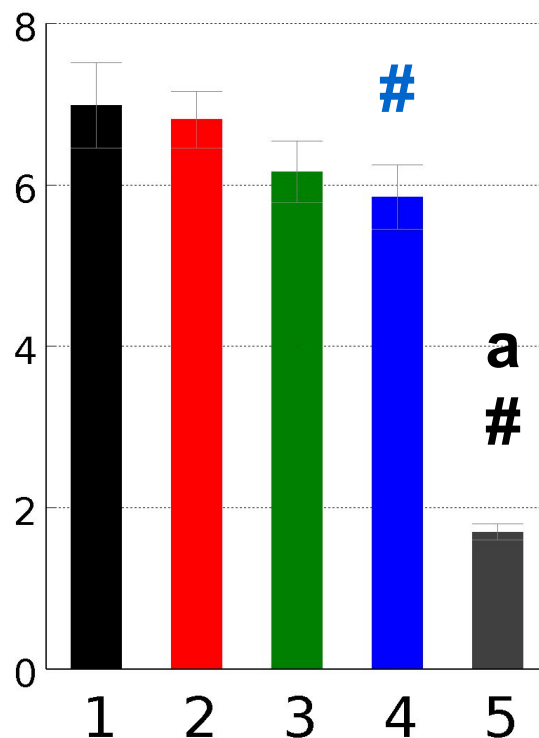
4 - ПРГ + ПО

5 - ПРГ, 6 ч

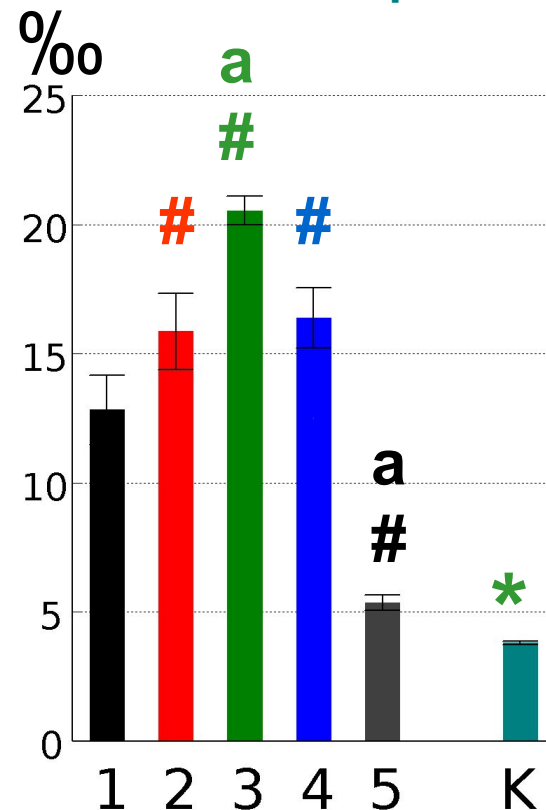
К - интактные крысы



**волокна
коллагеновые+
эластические**



фибробласты



**митотический
индекс МПЭ
роговицы**

- $p < 0,05$ по отношению к показателям животных 1-й группы; а - то же ко 2-й группе,
* - то же к 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группам.

Количество клеток воспалительного инфильтрата в зоне повреждения на 5-е сутки травматического процесса при введении полиоксидония и стандартной терапии (в 0,01 мм²)

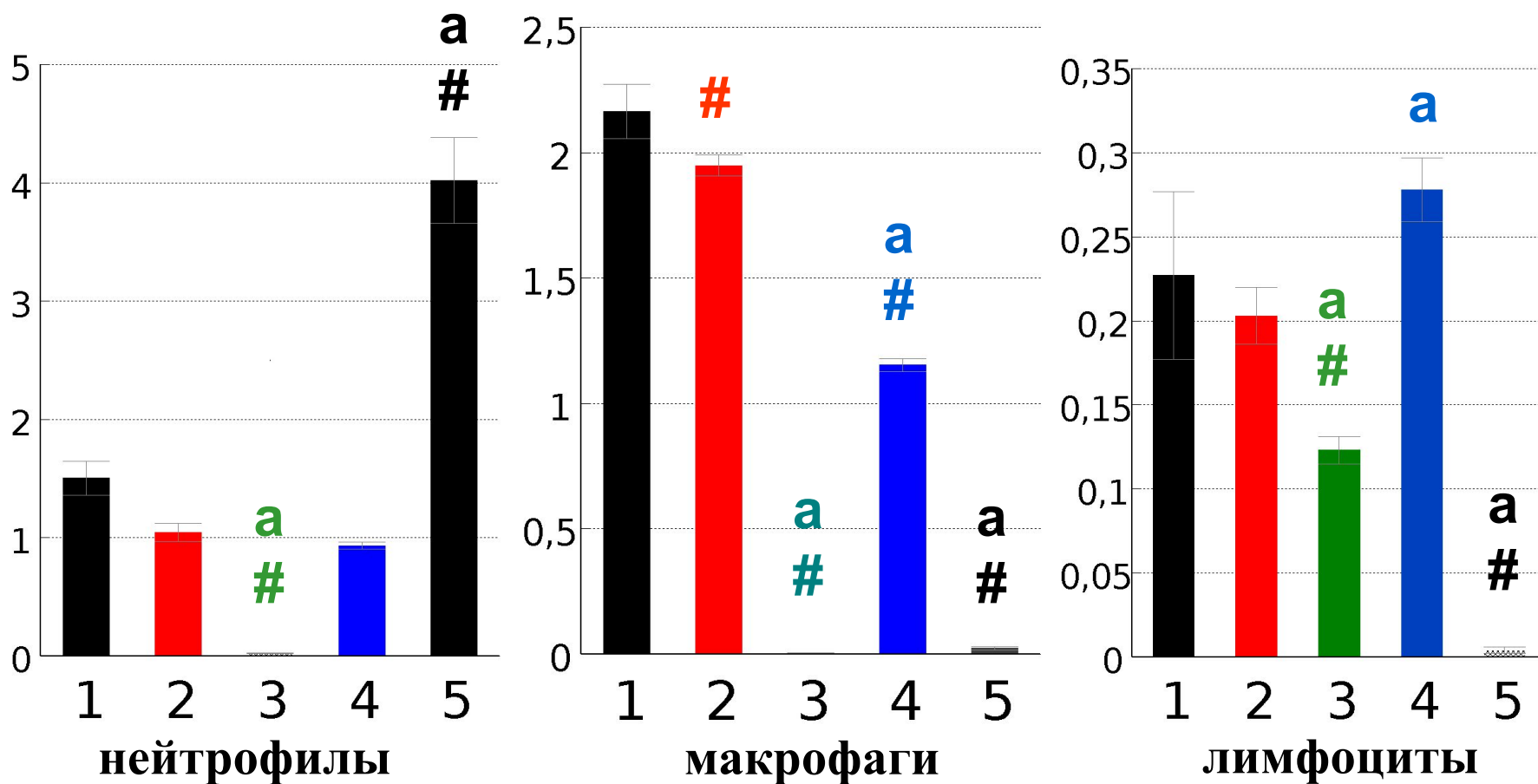
1 - ПРГ, 0,9% NaCl

2 - ПРГ+ станд. терапия

3 - ПРГ+ станд. тер. +ПО

4 - ПРГ + ПО

5 - ПРГ, 6 ч



- $p < 0,05$ по отношению к показателям животных 1-й группы; а - то же ко 2-й группе.

Количество клеток воспалительного инфильтрата в зоне повреждения на 5-е сутки травматического процесса при введении полиоксидония и стандартной терапии (в 0,01 мм²)

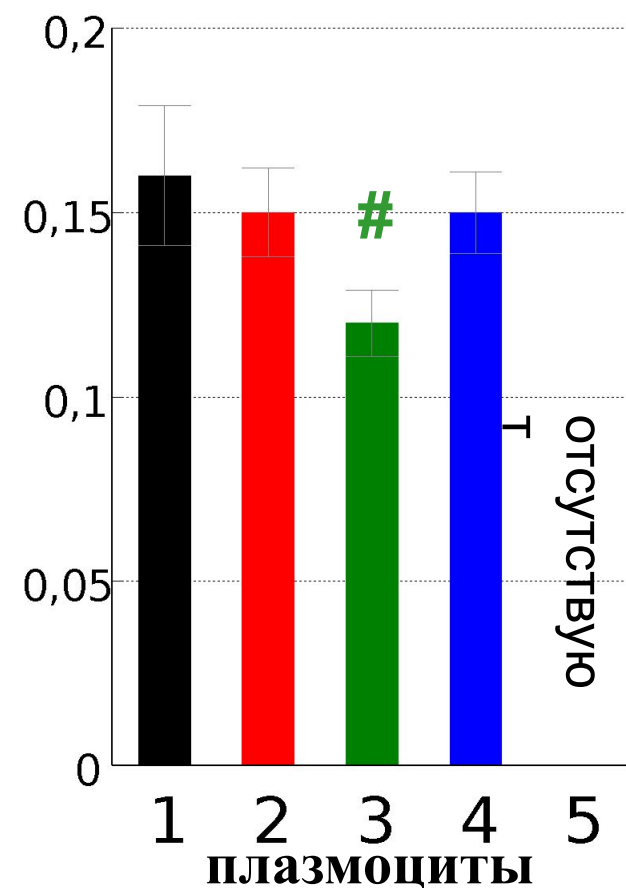
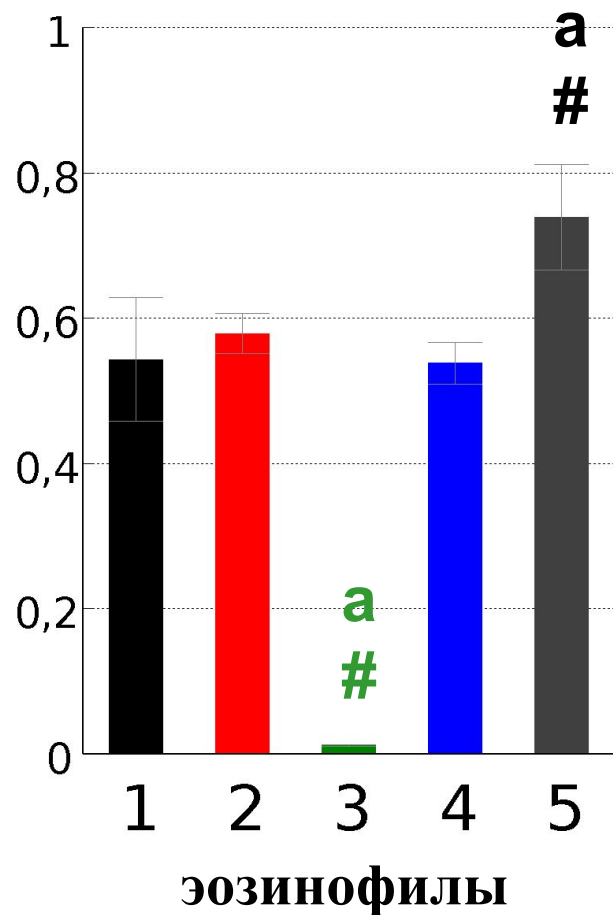
1 - ПРГ, 0,9% NaCl

2 - ПРГ+ станд. терапия

3 - ПРГ+ станд. тер. +ПО

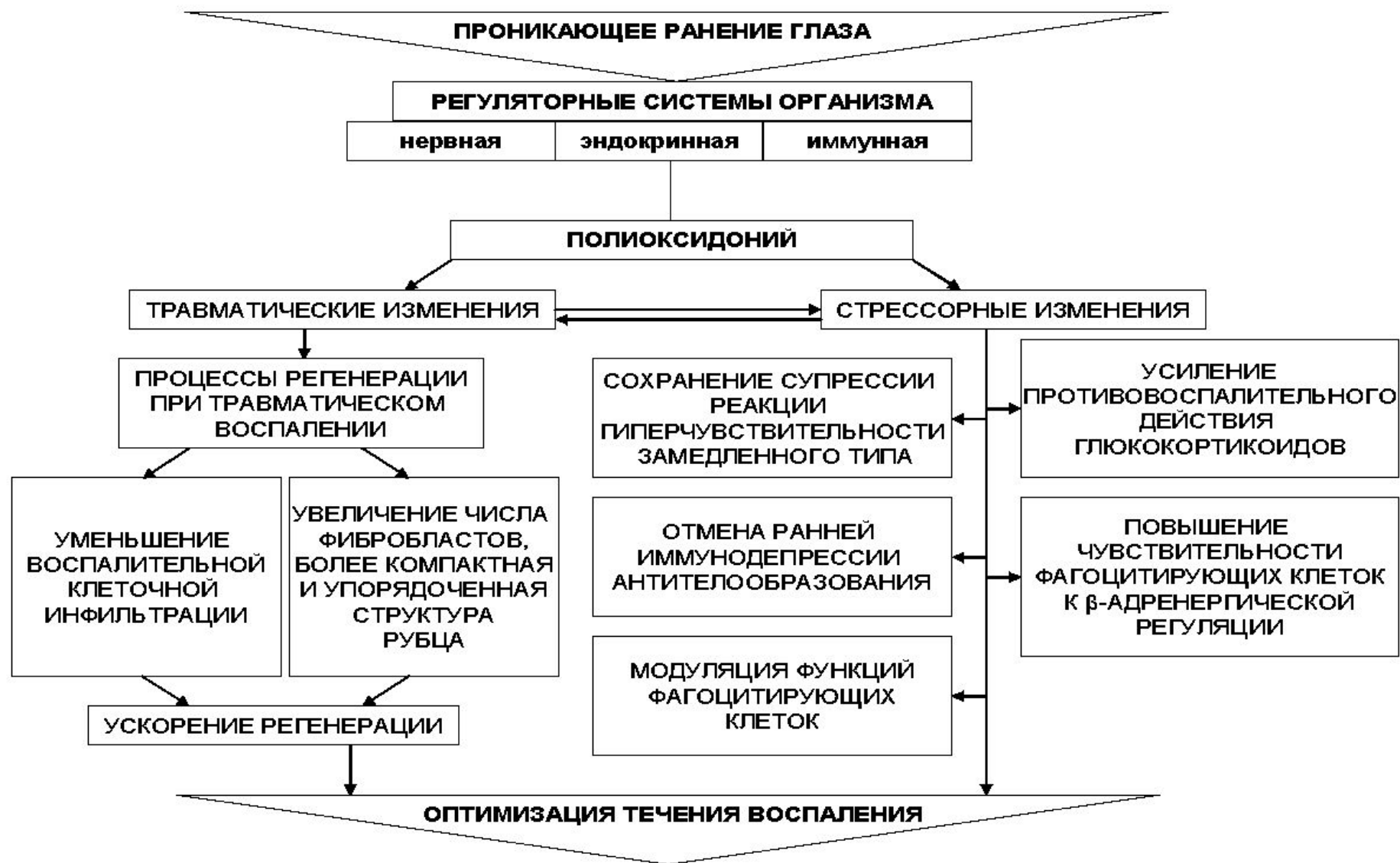
4 - ПРГ + ПО

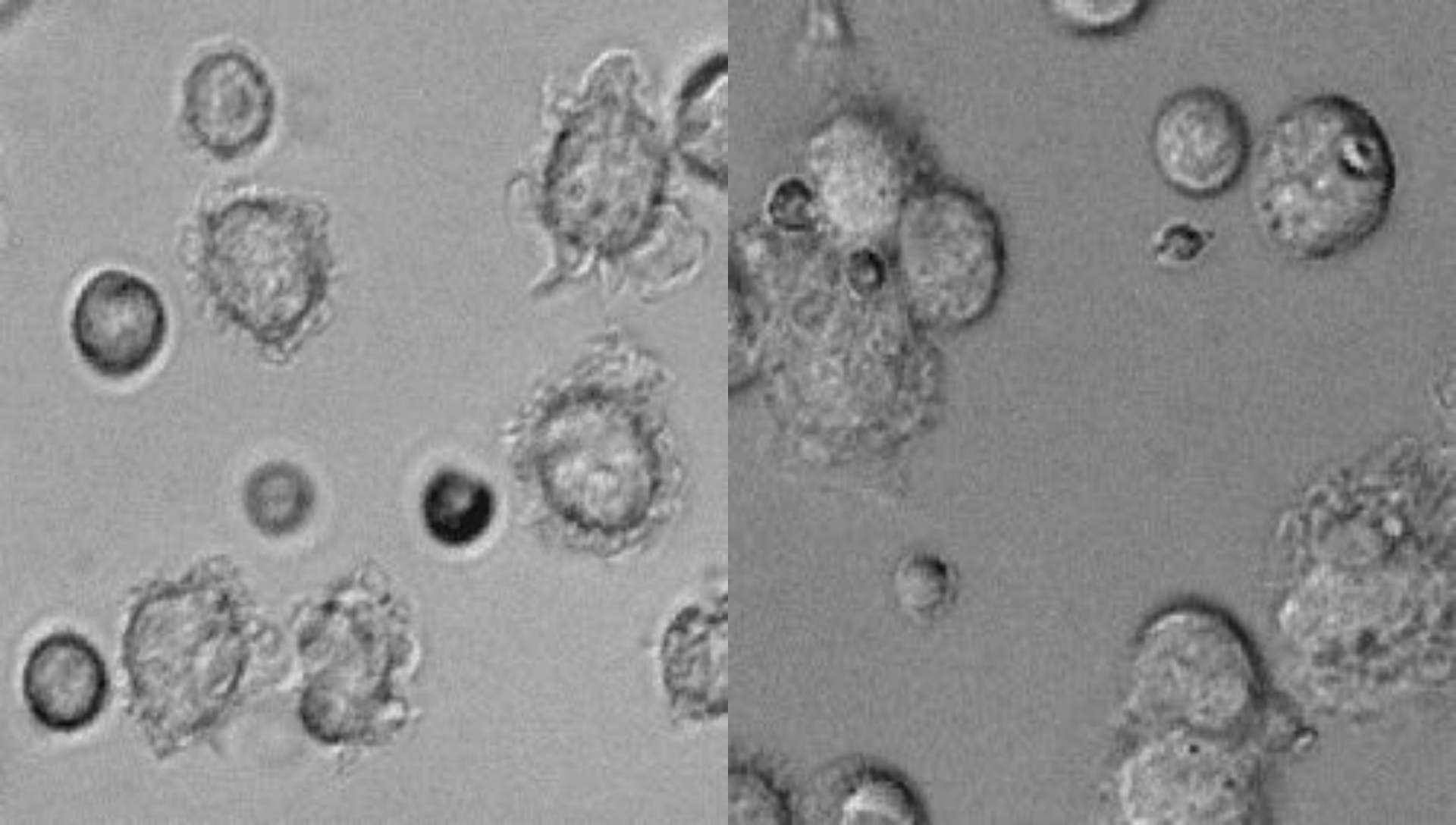
5 - ПРГ, 6 ч



- $p < 0,05$ по отношению к показателям животных 1-й группы; а - то же ко 2-й группе.

Механизм действия полиоксидония в патогенетической терапии проникающего ранения глаза





Спасибо за внимание!