

CERCETĂRI EXPERIMENTALE PRIVIND RAPORTUL DINTRE UNELE BIORITMURI ȘI IMUNITATE*

dr. Etelka Szabó-Adorján, dr. Gabriella Muntvány, dr. S. Szabó

Ritmul circadian și ciclul sexual al mamiferelor reprezintă bioritmurile cel mai larg cunoscute, care se caracterizează prin importante variații ale funcțiilor vitale fundamentale, dirijate de oscilațiile funcționale ale sistemului neuro-endocrin. Activitatea axului hipofizo-corticosuprarenal arată o periodicitate corespunzătoare ritmului circadian, iar sistemul hipofizogonadal, prin activitatea sa ritmică, participă la controlul ciclului estral. Literatura de specialitate conține foarte multe date experimentale și clinice referitoare la efectul asupra imunității hormonilor implicați în aceste fenomene biologice. Este binecunoscută acțiunea imunosupresoare a hormonilor corticosuprarenali. Rezultatele privind influența hormonilor ovarieni asupra imunogenezei sînt mai puțin concludente (4, 8, 13, 19, 20). Cercetările din acest domeniu s-au axat mai ales pe examinarea acțiunii dozelor mari de preparate hormonale. Datorită acestui fapt cunoștințele noastre referitoare la rolul pe care îl au cantitățile fiziologice de hormoni endogeni în determinarea reactivității imunologice sînt lacunare și se bazează pe observații indirecte, legate mai ales de rezistența animalelor față de infecții.

În lucrarea de față, am studiat dinamica imunogenezei în raport cu variațiile fiziologice ale echilibrului endocrin, implicate în fenomenul bioritmicității circadiene și în desfășurarea ciclului estral. Am examinat de asemenea acțiunea dozelor mici de hormoni foliculari în anticorpogeneză.

Material și metodă

Experiențele le-am efectuat în trei serii, utilizînd șobolance albe adulte, cu ciclul estral regulat de 4, respectiv 5 zile. Ciclul sexual l-am urmărit prin examenul zilnic al frotiului vaginal (15, 16).

1. În vederea studierii relației dintre ritmul circadian și răspunsul imun umoral am întrebuițat 2 loturi de șobolance care în ziua inoculării antigenului se aflau în stadiul de diestru. Animalele din lotul întii au fost imunizate între orele 8 și 9, iar cele din lotul al doilea între orele 20—21 ale aceleiași zile. Recoltările de sînge s-au efectuat în perioadele corespunzătoare ale zilelor respective.

2. Acțiunea ciclului estral asupra imunogenezei am apreciat-o pe un număr de 50 de animale de experiență, repartizate în 4 loturi, potrivit stadiului de ciclul vaginal în care se găseau în ziua imunizării: 1. prima zi de diestru, 2. ultima (a doua sau a treia) zi de diestru, 3. preestru și 4. estru.

3. Experiența a treia am efectuat-o pe un număr de 34 șobolance, împărțite în 2 loturi. Animalele din prima grupă au fost injectate zilnic subcutanat timp de 6 zile, cu 0,2 ml ulei de floarea soarelui (lotul de control). Șobolancele din a doua grupă au primit subcutanat cîte 6×1 μ g estradiol benzoat în 0,2 ml ulei. Antigenul s-a administrat în ultima zi a tratamentului.

Pentru declanșarea răspunsului imun umoral am utilizat ca antigen o suspensie de 5% de eritrocite de oaie, injectată intraperitoneal în doze de 1 ml/100 g

* Autorii își dedică lucrarea profesorului dr. doc. E. A. Lőrincz, cu ocazia aniversării împlinirii a 70 de ani.

ETELKA SZABO-ADORJAN ȘI COLAB.: CERCETĂRI EXPERIMENTALE
PRIVIND RAPORTUL DINTRE UNELE BIORITMURI ȘI IMUNITATE

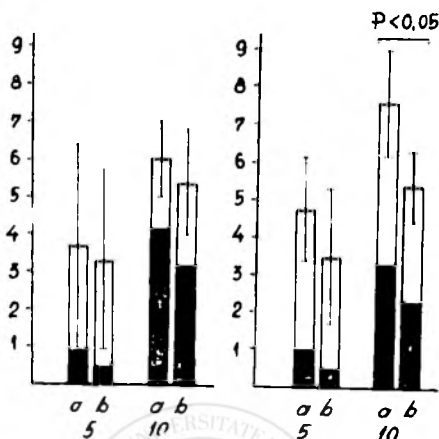


Fig. nr. 1: Imunogeneza la șobolanii imunizați cu eritrocite de oaie în diferite faze ale bioritmului circadian. Media nivelului de hemaglutinine (stînga) și hemolizine (dreapta) exprimate în \log_2 titru, la animalele imunizate dimineața (a) și seara (b), la 5 zile (5) și la 10 zile (10) după administrarea antigenului. Segmentele negre ale coloanelor reprezintă anticorpii ME-rezistenți (7S imunoglobuline), iar segmentele deschise corespund anticorpilor ME-sensibili (19S imunoglobuline). Deviațiile standard (liniile verticale) și valorile de probabilitate (P) se referă la nivelul total de anticorpi (7S+19S)

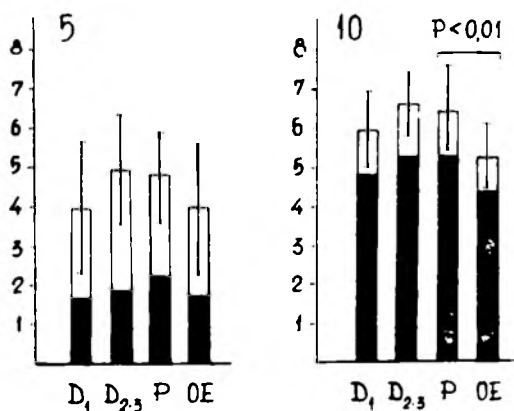


Fig. nr. 2: Nivelul de hemaglutinine la șobolancele imunizate în diferitele faze ale ciclului estral, la 5 și 10 zile după inocularea antigenului. D₁: prima zi de diestru, D₂₋₃: ultima zi de diestru, P: preestru, OE: estru (v. legenda fig. nr. 1)

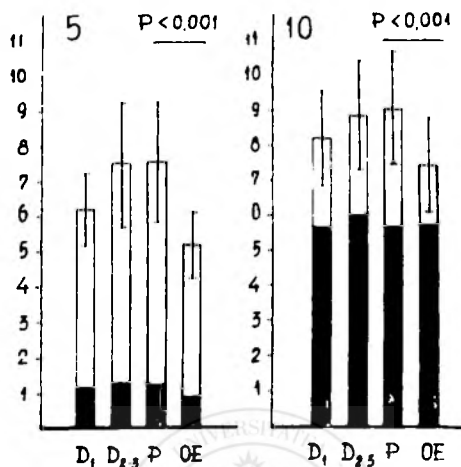


Fig. nr. 3: Formarea de hemolizine la șobolance imunizate în diferite faze ale ciclului sexual (v. legenda fig. nr. 1 și 2)

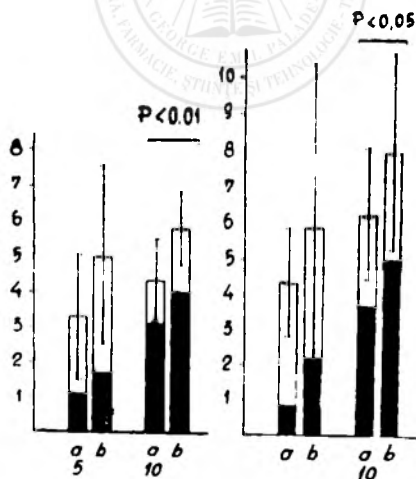


Fig. nr. 4: Efectul dozelor mici de estradiol asupra sintezei de anticorpi. Nivelul de hemaglutinine (stînga) și de hemolizine (dreapta) la animalele de control (a) și la animalele tratate cu $6 \times 10^4 \mu\text{g}$ estradiol (v. legenda fig. nr. 1)

corp. Singele l-am recoltat prin puncție cardiacă în ziua 4, 5, 9 și 10 după imunizare. Hemaglutininele și hemolizinele antihematiu de oaie le-am determinat prin microtitrare (18), în seruri native și în seruri supuse acțiunii 2-mercaptoetanolului (ME), pentru reducerea 19 S imunoglobulinelor. Tratarea cu ME în concentrație finală de 0,1 ME a durat o oră la temperatura de 37° C și a fost urmată de dializă față de ser fiziologic tamponat, timp de 30 de ore la 4° C. Valorile de anticorpi, obținute la serurile tratate cu ME corespund în general 7S imunoglobulinelor și sînt cunoscute în literatură sub termenul de anticorpi ME-rezistenți. Diferența dintre nivelul de anticorpi ai serului nativ și ai celui redus a fost considerată de noi ca titrul de 19 S imunoglobuline (anticorpi ME-sensibili). Valorile obținute la titrare au fost exprimate ca \log_2 al diluțiilor respective. Pentru prelucrarea statistică a rezultatelor am aplicat testul „t” al lui Student.

Rezultate

Așa cum reiese din fig. nr. 1, răspunsul imun primar depinde de momentul perioadei cotidiene în care s-a injectat antigenul, cel mai înalt nivel total de anticorpi hemaglutinanți și hemolizanți la animalele imunizate obținându-se dimineața. Diferențele sînt mai exprimate în cazul hemolizinelor, fiind semnificative statistic la 10 zile după imunizare. Analizînd comportarea celor două clase de imunoglobuline, am constatat că acestea în general oscilează paralel.

Referindu-se la raportul dintre fazele ciclului estral și sinteza anticorpilor am constatat următoarele: nivelul de hemaglutinine este mai înalt la animalele de experiență care au primit stimulul antigenic în diestrul tardiv sau în preestru. Titrurile minime se observă la animalele imunizate în ziua estrului. Diferențele valorice dintre grupele de preestru și de estru sînt semnificative. Hemaglutininele ME-rezistente au prezentat variații mai mari decît cele ME-sensibile (fig. nr. 2).

Comportarea hemolizinelor a fost asemănătoare cu cea a aglutininelor, prezentînd devieri de același sens, dar mai marcante. Cît privește raportul dintre fracțiunile de imunoglobuline, hemolizinele ME-sensibile au suferit variații mai mari, în timp ce hemolizinele ME-rezistente ale diferitelor grupe au dat valori medii aproape egale (fig. nr. 3).

Estradiolul exogen stimulează net reacția imunologică umorală, anticorpii ME-sensibili fiind influențați într-o măsură mai mare. Diferențele față de grupa de control sînt statistic semnificative (fig. nr. 4).

Discuție

Ritmul cotidian la șobolani și la șoareci se caracterizează printr-o oscilație funcțională a axului hipofizo-corticosuprarenal, cu minimum matinal și maximum nocturn (2, 9, 11).

Secreția crescută de hormoni corticoizi explică diminuarea răspunsului imun al șobolanilor imunizați în cursul perioadei nocturne. Rezultatele acestor experiențe corespund observațiilor după care la șobolani și la șoareci maximum activității mitotice are loc în orele de dimineață, iar minimum în cursul nopții (4, 5), corticoizii endogeni inhibînd diviziunile celulare (6). Importanța mitozelor în procesul formării de anticorpi este bine cunoscută. Considerăm demn de remarcat în acest context și faptul că rezistența șoarecilor și șobolanilor față de infecții și intoxicații este mai mare în faza matinală a periodicității cotidiene, decît în faza nocturnă (8, 9, 12.)

Variațiile reactivității imunologice în funcție de fazele ciclului estral le explicăm de asemenea prin modificările periodice ale echilibrului endocrin, atribuind o importanță specială hormonilor sexuali. Secreția de hormoni foliculari la șobolance crește progresiv în perioada diestrală, atîngînd nivelul maxim în ziua de preestru, ca în estru să scadă la valoarea minimă (1). Din rezultatele experiențe-

lor noastre reiese că în cursul ciclului estral reactivitatea imunobiologică variază paralel cu dinamica secreției de hormoni estrogeni. Această corelație, ca și efectul pozitiv al dozelor fiziologice de estrogeni asupra imunogenezei, observată de noi și în alte experiențe (14, 17) ne determină să admitem că nivelul de hormoni foliulari reprezintă factorul principal de care depind modificările reactivității imunologice în funcție de fazele ritmului estral.

Pe baza relațiilor strânse care există între funcția ovariană și corticosuprarenală, s-ar mai putea presupune participarea axului hipofizo-adrenocortical și în modificările reactivității imunologice legate de ciclul sexual. S-a arătat că la șobolance estrogenii frânează secreția de ACTH, reducând astfel producția de glicocorticoizi (10), ceea ce ar contribui la o creștere a imunogenezei în faza de preestru. O astfel de interpretare este însă infirmată de observația după care la șobolanii masculi și la șobolancele castrate, spre deosebire de lotul marter, hormonii foliulari exercită un efect stimulant asupra secreției de corticoizi (10). În cazul că estrogenii ar influența imunogeneza prin intermediul suprarenalelor, la șobolancele castrate ne-am putea aștepta la un efect inhibant asupra formării anticorpilor, or în experiențele noastre precedente administrarea dozelor mici de estradiol a mărit semnificativ formarea anticorpilor și la șobolancele castrate (14).

Concluzii

Reactivitatea imunobiologică a șobolanilor prezintă variații în funcție de fazele ritmului circadian și ale ciclului estral. Imunogeneza cea mai intensă se obține prin efectuarea imunizării în timpul diminetii, respectiv în faza de preestru. Aceste fenomene se atribuie oscilațiilor fiziologice ale secreției de hormoni corticosuprarenali și ovarieni.

Sosit la redacție: 25 martie 1970.

Bibliografie

1. BARNEA A., GERSHONOWITZ T., SHELESNYAK M. C.: J. Endocr. (1968), 41, 281;
2. ESKIN I. A., MIHAILOVA N. V.: Biul. eksp. Biol. Med. (1958), 8, 100;
3. FONZO D., MIMUS R. B., NELSON D. H.: Endocrinology (1967), 81, 29;
4. GUERCIO F., RIBONI S.: Boll. Ist. Sieroter. Milano (1939), 18, 482;
5. GYERGYAY-MALATINSZKY E.: A VII-a Sesiune științifică a I.M.F. Tirgu Mureș, 12—13 dec. 1969;
6. GYERGYAY-MALATINSZKY E., GYERGYAY F.: Studii Cerc. Embriol. Citol. (1967), 4, 59;
7. GYERGYAY-MALATINSZKY E., LÖRINCZ A., RÁCZ J.: Rev. Med. (1966), 12, 47;
8. HAAM E., ROSENFELD I.: J. Immunol. (1942), 43, 109;
9. HALBERG F., STEPHENS A.: Fed. Proc. (1958), 17, 439;
10. HAUS E.: Ann. New York Acad. Sci. (1964), 117, 292;
11. LUNGU AL.: Orlogiile biologice, Ed. Științifică București, 1968;
12. STERN K., DAVIDSOHN I.: J. Immunol. (1955), 74, 479.
13. SZABÓ-ADORJÁN E.: VI. World. Cong. Gynaec. Obstetr. New York, 12—18 apr. 1970;
14. SZABÓ-ADORJÁN E., LÖRINCZ E. A., SZABÓ S., GYERGYAY F.: Obstetrica și Ginecologia (1964), 12, 525;
15. SZABÓ-ADORJÁN E., POZSGI N.: Arch. Roum. Path. Exp. (1969), 28, 437;
16. SZABÓ-ADORJÁN E., SZABÓ S.: A VII-a Sesiune științifică a I.M.F. Tirgu Mureș, 12—13 dec. 1969;
17. TAKÁTSY G.: Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. (1955), 3, 195;
18. THOMPSON J. S., CRAWFORD M. K., REILLY R. W., SEVERSON C. D.: J. Immunol. (1967), 98, 331;
19. TOIVANEN P.: Acta Med. Exp. Fenn. (1967), 45, 152.