

Российская академия медицинских наук  
Сибирское отделение  
ГУ Научно-исследовательский институт клинической иммунологии

**ИММУНОЛОГИЯ,  
ИММУНОГЕНЕТИКА,  
ИММУНОПАТОЛОГИЯ**

*Материалы 6-й отчетной конференции  
ГУ НИИКИ СО РАМН*

Под редакцией:

Замдиректора ГУ НИИКИ СО РАМН по научной работе  
члена-корреспондента РАМН, профессора В. И. Коненкова

*Scientific report 2003  
Institute of Clinical Immunology  
Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*

Новосибирск  
2003

\*\*\*

## **ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В НОРМЕ И ПРИ ИММУНОПАТОЛОГИИ**

*Сухенко Т. Г., Колесникова О. П., Мамонтова Е. П.*

Физиологическая роль эритропоэтина (ЭПО) как специфического гуморального регулятора эритропоэза известна: усиливает пролиферацию и дифференцировку ранних клеток – предшественников эритропоэза, на поздних стадиях эритропоэза стимулирует синтез гемоглобина и созревание эритроцитов. Имеются данные о влиянии клеток иммунной системы и цитокинов на эритропоэз, и в том числе на продукцию ЭПО в организме. Показано, что активация иммунной системы снижает продукцию гормона у экспериментальных животных. Макрофаги и секретируемые ими ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 ингибируют синтез ЭПО. На экспериментальных моделях показаны механизмы развития разных вариантов сочетанных межклеточных иммуно-эритропоэтических взаимодействий (Сухенко, 1996), но мало изученными остаются

механизмы медиаторно-цитокинового взаимодействия в системе эритро-иммунопозз.

Цель работы: оценить эффекты ЭПО на пролиферацию, эффекторные функции спленоцитов, макрофагов у интактных мышей и на модели РТПХ-индуцированного иммунодефицита, осложненного гипопластической анемией.

Обнаружено, что введение ЭПО интактным животным *in vivo* приводит либо к увеличению количества АОК в селезенке (малые дозы ЭПО), либо к снижению первичного гуморального иммунного ответа (большие дозы гормона). Снижение количества АОК отрицательно коррелировало с уровнем гемоглобина.

Инкубация перитонеальных макрофагов с ЭПО приводила к подавлению продукции ИЛ-1 и фагоцитарной активности клеток, продукция другого провоспалительного цитокина – ФНО- $\alpha$  напротив под влиянием ЭПО возрастала.

Выявлено, что ЭПО во всех исследуемых концентрациях подавляет как спонтанную, так и Con-A-индуцированную пролиферацию спленоцитов. При этом ЛПС-стимулированная пролиферация под влиянием ЭПО повышалась.

Применение ЭПО при гипопластической анемии у мышей с острой и хронической РТПХ приводило к нормализации показателей красной крови, эритропоза в селезенке и костном мозге. Однако, ЭПО не устранял иммунодефицитный синдром у мышей с острой РТПХ, в то время как у мышей с хронической РТПХ количество АОК в селезенке возрастало. Выявлены иммуномодулирующие свойства ЭПО на секреторную активность макрофагов: ЭПО повышал исходно низкую продукцию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  при хронической РТПХ и понижал исходно высокий уровень цитокинов у животных с острой РТПХ. ЭПО повышал спонтанную и митоген-стимулированную пролиферацию спленоцитов.

Таким образом, установлены иммуноактивные и противовоспалительные свойства ЭПО у интактных и больных животных. Выявленный нами иммуномодулирующий эффект ЭПО на макрофаги (что не противоречит данным литературы), возможно, имеет патогенетическое значение. Известно, что ИЛ-1 является ключевым цитокином в регуляции иммунной и гемопоэтической системах. Можно предположить, что ЭПО, опосредованно через влияние на макрофаги, может участвовать в регуляции не только гемопоэза, но и иммунной системы. Снижение пролиферативной активности лимфоцитов, подавление первичного гуморального иммунного ответа, возможно, связано с ингибирующим

влиянием ЭПО на продукцию ИЛ-1 у интактных животных. Возможной причиной увеличения пролиферативного ответа под влиянием ЭПО у животных с иммунодефицитным синдромом было связано с прямым стимулирующим эффектом гормона на продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов к ИЛ-2.

## **INFLUENCE OF ERYTHROPOIETIN ON DIFFERENT POPULATIONS OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN NORM AND AT IMMUNOPATOLOGY**

*Sukhenko T. G., Kolesnikova O. P., Mamontova E. P.*

The physiological role of erythropoietin (EPO) as specific humoral regulator of erythropoiesis is known: it increase the proliferation and differentiation of early cells – the progenitor of erythropoiesis, at the late stages of erythropoiesis EPO stimulates synthesis of hemoglobin and maturation of erythrocytes. There are data about influence of cells of immune system and cytokines on the erythropoiesis and on the production EPO in the organism. Is shown, that the activation of immune system reduces production of the gormon at experimental animals. Macrophages and such cytokines as IL-1, TNF- $\alpha$  and IL-6 inhibit the synthesis of EPO. The mechanisms of development of different variants of combined intercellular interactions of immuno- and erythropoietic cells are shown on experimental models (Sukhenko, 1996), but mechanisms of mediator-cytokine interaction in system of erythro-immunopoiesis are investigated not enough.

The aim of work: to estimate effects of EPO on the proliferation, effector functions of splenocytes, macrophages at intact mice and on the models of GVH-induced immunodeficiency, complicated by hypoplastic anemia.

It was detected, that the injection of EPO to intact animal in vivo results to either increase of quantity of PFU in spleen (small dozes of EPO), or to decrease of primary immune response (large dozes of gormon). The decrease of quantity of PFU negatively correlated with a level of hemoglobin.

The incubation of peritoneal macrophages with EPO resulted to suppression of IL-1 – production and phagocytosis, the production of another proinflammatory cytokine – TNF-a is increased under influence of EPO.

It was detected, that EPO in all researched concentration suppresses both spontaneous, and ConA – induced proliferation of lymphocytes. EPO increased LPS-induced proliferation.

The using of EPO in the treatment of hypoplastic anemia in mice with acute and chronic GVHG resulted in normalization of parameters of red blood,

erythropoiesis in spleen and bone marrow. However, EPO did not eliminate immunodeficiency syndrome in mice with acute GVHD, at the same time EPO increased the quantity of PFU in a spleen at mice with chronic GVHD. The immunomodulating properties of EPO on the secretor activity of the macrophages are revealed: EPO increased initially low production of IL-1 and TNF- $\alpha$  in mice with chronic GVHD and decreased initially high level of cytokines in animals with acute GVHD. EPO increased the spontaneous and mitogen-stimulated proliferation of splenocytes.

Thus, we established immunoactive and proinflammatory properties of EPO in intact and illness animals. Revealed immunomodulate effect of EPO on macrophages (that does not contradict the data of the literature), probably, has pathogenetical meaning. It is known, that IL-1 is key cytokine in the regulation of immune and hemopoietic systems. It is possible to suppose, that EPO, through the influence on macrophages, can participate in the regulation not only hemopoiesis, but also immune system. The decrease of proliferate activity of lymphocytes, suppression a primary humoral immune response, probably, is connected with inhibitory influence of EPO on the IL-1 production in intact animals. It's probable, the reason of increased proliferate response under influence of EPO in animals with immunodeficiency syndrome was connected with direct stimulating effect of hormone on the production of IL-2 and expression of receptors to IL-2.