

Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
Институт клинической иммунологии

**ИММУННАЯ СИСТЕМА:
ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ В НОРМЕ,
ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ
ВОЗДЕЙСТВИЯХ, ПРИ ИММУНОПАТОЛОГИИ**

Материалы 5-й отчетной сессии
ИКИ СО РАМН

Под редакцией:
замдиректора ИКИ СО РАМН по научной работе
члена-корреспондента РАМН, профессора В. И. Коненкова

Scientific report 2000
Institute of clinical immunology
Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск 2000

СООТНОШЕНИЕ O_2^-/H_2O_2 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОГРАММУ АКТИВАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

Вольский Н. Н., Козлов В. А.

Ранее нами было показано, что супероксидный радикал (O_2^-) необходим для процесса пролиферации лимфоцитов человека и мыши, индуцированной митогеном, а его удаление из среды с помощью фермента супероксиддисмутазы (СОД) или комплекса с СОД-активностью ингибирует пролиферативный ответ лимфоцитов на митоген. Аналогичные данные об участии O_2^- в регуляции пролиферативной активности клеток получены и другими авторами. В частности, показана возможность индукции пролиферации с помощью искусственной химической системы, генерирующей O_2^- в среде инкубации клеток. В другой серии экспериментов нами было установлено, что апоптоз тимоцитов, вызванный глюкокортикоидами, опосредуется активирующим влиянием этих гормонов на НАД(Ф)Н-оксидазу — фермент, который генерирует O_2^- , дисмутирующий затем до перекиси водорода (H_2O_2). Показано, что ингибирование НАД(Ф)Н-оксидазы ее специфическим ингибитором (дифенилениодонием) или удаление образующейся H_2O_2 каталазой приводят к резкому подавлению процесса апоптоза лимфоцитов. Добавление СОД такого эффекта не дает. Результаты этих экспериментов хорошо согласуются с многочисленными литературными данными, говорящими о том, что H_2O_2 способна вызывать апоптоз различных типов клеток и что ее удаление из среды инкубации подавляет многие исследованные виды апоптоза. Все эти данные позволяют сделать обоснованное предположение о том, что антиоксидантные ферменты (такие, как СОД и каталаза), регулирующие уровень O_2^- и H_2O_2 в лимфоцитах и в среде их инкубации, способны существенно влиять на программу клеточных реакций в ответ на активацию. Вкратце их влияние можно описать следующим образом: активация лимфоцитов (при стимуляции митогеном, антигеном и т. п.) сопровождается увеличенной продукцией O_2^- , высокий уровень которого способствует запуску программы клеточной пролиферации. Если активация лимфоцитов происходит на фоне высокого содержания в клетках СОД, которая превращает O_2^- в H_2O_2 , процесс пролиферации тормозится, а накапливающаяся в клетках H_2O_2 запускает программу апоптоза. Если же клетки (или их окружение) содержат большое количество как СОД, так

и каталазы, то лимфоциты становятся резистентными и слабо отвечают на активирующие стимулы. Обсуждаются литературные данные, подтверждающие эту гипотезу.

THE ROLE OF SUPEROXIDE/HYDROGEN PEROXIDE BALANCE IN THE LYMPHOCYTE ACTIVATION PROGRAMS

Volsky N. N., Kozlov V. A.

We have previously demonstrated that superoxide radical (O_2^-) is necessary for the mitogen-induced human and mouse lymphocyte proliferation and its elimination from the lymphocyte cultivation medium by the enzyme superoxide dismutase (SOD) or by the copper complex with SOD-like activity inhibits the proliferative response of lymphocytes to mitogen. The analogous data on O_2^- involvement in the regulation of the cell proliferation have been also obtained by other authors. In particular, a possibility of artificial chemical system that generate O_2^- in the cell incubation medium to induce the cell proliferation has been demonstrated. In another set of experiments we found that glucocorticoid-induced apoptosis of murine thymocytes is mediated via stimulating influence of glucocorticoids on the NAD(P)H oxidase activity. The activation of this enzyme leads to enhanced production of superoxide that subsequently dismutates to H_2O_2 . We demonstrated that both the specific inhibition of NAD(P)H oxidase by diphenylene iodonium and the elimination of formed H_2O_2 from the medium by catalase adding result in the marked suppression of lymphocyte apoptosis. With adding of SOD this effect is lacking. The results of our experiments are in good agreement with numerous literary data suggesting that H_2O_2 is capable of inducing the apoptosis of various cell types and the H_2O_2 elimination inhibits many of the kinds of apoptosis. Based on these data it is reasonably to assume that an antioxidant enzymes (such as SOD and catalase) which control the O_2^- and H_2O_2 levels in lymphocytes and in its incubation medium may significantly influence the programs of cell reactions in response to activating stimuli. This influence may be briefly outlined as follows: activation of lymphocytes (by stimulation with antigen, mitogen, and so on) is accompanied by enhanced O_2^- production. The raised level of this species promotes the start-up of the cell proliferation program. The cell proliferation is suppressed if the lymphocyte activation happens at a high con-

centration of SOD that converts O_2^- into H_2O_2 : in case the accumulating in the cells H_2O_2 triggers the program of cell apoptosis. In case the cells (or its surroundings) contain raised amounts of both SOD and catalase, the lymphocytes become resistant to activating stimuli. In the report some data in favour of this hypothesis are discussed.