

Арсенова С.А.¹, Кудалева О.Т., Гаврилова Е.Д., Гойман Е.В., Колесникова О.П., Кисленко В.Н.¹
ВЛИЯНИЕ ГОНАДЭКТОМИИ НА АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ И ПРОДУКЦИЮ IGE У ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ И МЫШЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

¹ФГОУ ВПО «Новосибирский государственный аграрный университет»,
 НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Резюме

В работе представлены данные о влиянии гонадэктомии на количество антителообразующих клеток селезенки при первичном гуморальном иммунном ответе и на уровень IgE у интактных мышей и мышей с аутоиммунным гломерулонефритом.

Известно, что половые гормоны участвуют в регуляции функций иммунной системы [5] и являются одним из факторов, влияющим на развитие аутоиммунных заболеваний [6]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о половом диморфизме в иммунном ответе: гуморальный иммунитет повышается при действии эстрадиола и ингибируется тестостероном [9]. Половой диморфизм в иммунном ответе обуславливает превалирование аутоиммунных патологий у самок [2]. Так РТПХ-индуцированный гломерулонефрит у самок сопровождается повышенной продукцией интерлейкина-4 (ИЛ-4) и, как следствие, возрастанием уровня иммуноглобулина E (IgE) [4].

Целью настоящей работы является изучение влияния гонадэктомии на параметры первичного гуморального иммунного ответа, продукцию IgE у интактных самцов и мышей с РТПХ-индуцированным гломерулонефритом.

Материалы и методы

В работе использовались самцы мыши-гибриды (C57Bl/6xDBA/2)F1 (B6D2F1). Опытным мышам проводили гонадэктомию открытым способом. В качестве анестезии использовали Zooletil-50tm в дозе 10 мг/кг. Каждый опыт сопровождался контролем интактных животных.

Количество клеток, синтезирующих антитела класса M (IgM-АОК) и антитела класса G (IgG-АОК) в селезенке мышей на тимус-зависимый антиген — эритроциты барана (ЭБ), оценивали модифицированным методом Cunningham [3] на 5 и 12 недель после операции.

IgE в сыворотке определяли иммуноферментным методом ELISA (BD OptEIA™) с помощью Titertec Multiskan, длина волны 450 nm на 5 — 12 неделе у интактных животных и у животных после индукции РТПХ.

Хроническую реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ) осуществляли путем переноса гонадэктомированными и интактным самцам B6D2F1 лимфоидных клеток самок родительской линии DBA/2 через 5 недель после гонадэктомии. Развитие гломерулонефрита оценивали по уровню протеинурии более 3 мг/мл при еженедельном тестировании (не менее 3 раз подряд). Содержание белка в моче определяли колориметрически с краси-

телем Kumsai brilliant blue (Loba Feinchemie) с помощью Titertec Multiskan, длина волны 570 nm.

Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [1].

Результаты

Количество антителообразующих клеток, синтезирующих антитела класса M, G определяли через 5 и 12 недель после гонадэктомии. Как показано в таблице, количество IgM-антителообразующих клеток у кастрированных самцов достоверно увеличивалось через 6 недель и 12 недель по сравнению с контролем.

Количество IgG-антителообразующих клеток при первичном гуморальном иммунном ответе у кастрированных самцов достоверно увеличивалось через 5 недель после гонадэктомии (табл. 1). Через 12 недель после операции так же отмечалось достоверное увеличение количества IgG-антителообразующих клеток. Как видно из данных таблицы, стимуляция гуморального иммунного ответа после гонадэктомии сопровождается достоверным увеличением уровня IgE в сыворотке крови у этих мышей.

Одной из экспериментальных моделей аутоиммунных нарушений является индуцированная РТПХ в полуаллогенной системе DBA/2 → B6D2F1, приводящая к развитию иммунокомплексного гломерулонефрита [8]. Было изучено влияние гонадэктомии на содержание IgE в сыворотке крови у мышей после индукции РТПХ. У гонадэктомированных животных с Th2-зависимым вариантом хронической РТПХ (в группе с протеинурией — lupus) содержание IgE в сыворотке составило 33,2 мкг/мл, что достоверно выше, чем в группе без развившегося гломерулонефрита — nonlupus (17,4 мкг/мл). Уровни содержания IgE у неоперированных самцов в группах lupus и nonlupus достоверно не отличались. В работе Yamamoto T. [9] показано, что кастрация самцов мышей с аллергическим ринитом приводила к увеличению уровня антигенспецифического IgE, по сравнению с ложно-оперированными мышами. Увеличение продукции антигенспецифического IgE при аллергическом рините может объясняться действием ИЛ-4 [9] и связанно-го с ним Th2 ответом у мышей [7].

Анализируя данные по влиянию кастрации на параметры первичного гуморального иммунного ответа на T-зависимый антиген, можно отметить, что кастрация приводит к достоверному увеличению продукции специфических антител класса M и G в селезенке in vivo. Концентрация IgE в сыворотке гонадэктомированных интактных животных выше, чем у интактного контроля. Индукция РТПХ приводит к повышению уровня IgE у кастрированных животных группы Lupus по сравнению с группой Nonlupus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер — М.: Медицина, 1978. — 296 с.
2. Beeson P.B. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases / P.B. Beeson // Am. J. Med. — 1994. — Vol. 96. — P. 457 — 462.
3. Cunningham A.J. Further improvements in the plaque technique for detecting single antibody-forming cells / A.J. Cunningham, A. Szenberg // Immunol. — 1968. — Vol. 14. — P. 599 — 600.
4. Doutrlepoint J.M. Hyper at all IgE in stimulatory graft-versus-host disease: role of interleukin-4 / J.M. Doutrlepoint, M. Moser, O. Leo et al // Clin Exp Immunol. — 1991. — Vol. 83. — P. 133 — 136.

Таблица 1
 Количество антителообразующих клеток, синтезирующих антитела класса IgM и IgG и количество IgE в сыворотке крови в динамике посткастрационного периода

Исследованный параметр	Интактный контроль	После гонадэктомии	Интактный контроль	12 недель после гонадэктомии
IgM-АОК/селезенку	6546	17124*	11229	39989**
IgG-АОК/селезенку	34684	65875**	9693	14510**
Уровень IgE мкг/мл	17,3	24,8**	18,2	24,5**

* P<0,001 и ** P<0,05

5. Grossman Ch.J. Regulation of the immune system by sex steroids / Ch. Grossman // *Endocr. Rev.* — 1984. — Vol. 5, № 3. — P. 435 — 455.

6. Jacobson D.L. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune disease in the United States / D.L. Jacobson, S.J. Gange, N.R. Rose, N.M.H. Graham // *Clin Immunol Immunopathol.* — 1997. — Vol. 84. — P. 223 — 243.

7. Snapper C.M. Interferon- γ and B cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate Ig isotype production / C.M. Snapper, W.E. Paul // *Science.* — 1987. — Vol. 236. — P. 944 — 947.

8. Via C.S. Kinetic of T cell activation in acute and chronic forms of murine graft versus host disease // *J. Immunol.* — 1991. — Vol. 146, № 8. — P. 2603 — 2609

9. Yamamoto T. Sex-related differences in the initiation of allergic rhinitis in mice / T. Yamamoto, M. Okano, T. Ono, et al // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56. — P. 525 — 531.

*Arsyonova S.A., Kudaeva O.T., Gavrilova E.D.,
Goiman E.V., Kolesnicova O.P., Kislenko V.N.*

INFLUENCE OF GONADECTOMY ON ANTIBODY PRODUCTION AND IGE LEVEL IN INTACT MICE AND IN MICE WITH AUTOIMMUNE GLOMERULONEPHRITIS

The numbers of plaque forming cells of orchietomized males on 5 and 12 weeks following castration were studied. Gonadectomy influence on level of IgE in intact male mice and male mice with autoimmune glomerulonephritis.