

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ  
КГБМУ ЦЕНТР ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИД  
И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
НИИ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА СО РАМН  
НИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ СО РАМН  
ГОУ ВПО КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КРАСНОЯРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РААКИ

## **ДНИ ИММУНОЛОГИИ В СИБИРИ**

МАТЕРИАЛЫ ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ,  
ПОСВЯЩЕННОЙ 20-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО  
ЦЕНТРА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИД И ИНФЕКЦИОННЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**1-3 марта 2010 г.**

**Красноярск 2010**

## **ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА**

Гаврилова Е.Д., Кудаева О.Т., Гойман.Е.В., Колесникова О.П.

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

*Введение.* Перенос родительских лимфоидных клеток мышам-гибридам F1 индуцирует реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ), которая может протекать в острой или хронической форме и при обоих вариантах сопровождается развитием иммунодепрессии, при этом в случае острой реакции механизмы иммунодефицита - деструктивные изменения иммунной системы реципиента - достаточно хорошо изучены, тогда как

при хронической форме причины и закономерности его формирования остаются неясными [Haridas V., Kamat R., 1997; Kataoka Y. et al., 2001; Chu Y., Gress R.E., 2008].

При полуаллогенной трансплантации лимфоцитов в системе DBA/2→ B6D2F1 только у части животных с хронической РТПХ формируется аутоиммунная патология, тогда как супрессия первичного иммунного ответа на Т-зависимый антиген наблюдается у всех реципиентов [Козлов В.А. с соавт., 2002]. Целью настоящего исследования было изучение развития иммунодефицитного состояния при разных вариантах течения хронической РТПХ, индуцированной в данной модели.

*Материалы и методы.* В работе использовали мышей линии DBA/2 и гибридов B6D2F1, самок в возрасте 2-4 месяцев. Индукцию хронической РТПХ осуществляли путём переноса мышам B6D2F1 лимфоидных клеток родительской линии DBA/2 по  $65 \times 10^6$  клеток внутривенно двукратно с интервалом в шесть дней [Kimura M., Gleichmann E., 1987]. Развитие аутоиммунного гломерулонефрита контролировали по стабильному появлению белка в моче в концентрации, превышающей 3 мг/мл [Колесникова О.П. с соавт., 1991].

Первичный и вторичный гуморальный иммунный ответ (количество IgM-АОК и IgG-АОК) и клеточно-опосредованный ответ (реакцию ГЗТ) на эритроциты барана (ЭБ) определяли стандартными методами.

Концентрацию IgE определяли твёрдофазным вариантом метода иммуноферментного анализа с помощью тест-системы BD OptEIA™.

*Результаты и их обсуждение.* Как было показано ранее, перенос родительских лимфоидных клеток в системе DBA/2→ B6D2F1, несмотря на генетическую однородность реципиентов BDF1, может приводить к разным исходам: на фоне появления характерных признаков хронической РТПХ у всех реципиентов (увеличение относительной массы селезёнки и количества спленоцитов, поликлональная активация В-лимфоцитов, появление аутоантител к дцДНК) у части мышей через 2-3 месяца формируется аутоиммунный *lupus*-подобный гломерулонефрит, у остальных животных отсутствуют аутоиммунные поражения почек, при этом в первом случае реакция характеризуется Th2-, а во втором – Th1-зависимостью [Козлов В.А. с соавт., 2002; Кудалева О.Т. с соавт., 2005]. Развитие аутоиммунного заболевания приводит к протеинурии, коррелирующей с морфологическим подтверждением болезни [Колесникова О.П. с соавт., 1991], что позволяет через 3 месяца после индукции хронической РТПХ разделить животных на две группы: *lupus*-реципиенты и *nonlupus*-реципиенты в зависимости от концентрации белка в моче.

Изучение способности реципиентов с хронической РТПХ отвечать на Т-зависимый антиген выявило следующие особенности. Наблюдается

выраженное подавление первичного гуморального IgM- и IgG-ответа; особенно резко снижено количество IgG-АОК в селезёнке, которое составляет 0.4% и 10.2% относительно контроля, соответственно, у *nonlupus*- и *lupus*-реципиентов. На фоне выраженного угнетения первичного IgG-ответа вторичный ответ демонстрирует большую сохранность: количество IgG-АОК в селезёнке составляет 41% и 66% при иммунизации субоптимальной дозой и 29% и 61% при иммунизации оптимальной дозой у *nonlupus*- и *lupus*-реципиентов, соответственно. Значения клеточного ответа – реакции ГЗТ держатся на повышенном уровне: 55.2%, 87.5% и 68.6%, соответственно, в контроле, у *nonlupus*- и *lupus*-реципиентов (различия достоверны для значений контроля и *nonlupus*-реципиентов,  $p < 0.05$ ). Супрессия гуморального ответа более выражена в группе *nonlupus*-реципиентов, что проявляется как в отношении первичного IgM- и IgG-ответа, так и при оценке количества IgG-антителопродукторов в селезёнке и костном мозге при вторичном ответе. Напротив, выраженность реакции ГЗТ в этой группе оказывается достоверно выше.

В настоящее время нет достаточно удовлетворительного объяснения механизмам иммуносупрессии при хронической форме РТПХ, характеризующейся лимфоидной гиперплазией. Как известно, IL-4 является фактором дифференцировки Th2-клеток, оказывает эффект на активацию и пролиферацию В-лимфоцитов на ранних стадиях ответа и переключает классы синтезируемых антител. Существует однозначная прямая корреляция между концентрацией IgE и продукцией IL-4 в организме [Umland S.P. et al., 1992; Ushiyama C. et al., 1995; Schorlemmer H.U. et al., 1997]. Определение общего уровня IgE в периферической крови реципиентов как показателя, отражающего продукцию IL-4, для выяснения возможной роли изменения продукции этого цитокина в развитии иммунодепрессии, показало резкое увеличение концентрации IgE у *nonlupus*- и *lupus*-реципиентов по сравнению с контролем (соответственно, 182 мкг/мл, 272 мкг/мл и 22 мкг/мл,  $p < 0.05$ ). Высокий уровень IgE сохраняется и после иммунизации реципиентов: 106 мкг/мл, 202 мкг/мл и 33 мкг/мл, соответственно, у *nonlupus*-, *lupus*-реципиентов и в контроле.

Таким образом, угнетение гуморального ответа может быть вызвано текущей гиперактивацией В-лимфоцитов, опосредованной в том числе усиленной продукцией IL-4. Формирование анамнестической реакции оказывается относительно рефрактерным к регулирующим влияниям, подавляющим первичный ответ.