

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

СВЯЗЬ ЛИМФОПЕНИИ С РАЗВИТИЕМ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ У МЫШЕЙ

Гойман Е.В.¹, Ткачев В.О.^{1,2}, Кудасва О.Т.¹,
Колесникова О.П.¹, Козлов В.А.¹

¹ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,

² Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН,
Новосибирск

Введение. Показано, что лимфопения запускает клеточную пролиферацию зрелых лимфоцитов на периферии – процесс, известный как гомеостатическая пролиферация (ГП). Предполагается, что ГП приводит к снижению разнообразия распознающих антигены рецепторов Т-лимфоцитов и вызывает появление в значимом количестве аутореактивных эффекторных клеток; таким образом, ГП является одним из возможных механизмов развития аутоиммунных патологий [Ярили А.А., 2004; Козлов В.А., 2006; Bassala R. and Theofilopoulos A.N., 2006]. Целью настоящей работы было изучить влияние лимфопении на развитие аутоиммунной патологии, индуцированной у мышей хронической реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ).

Материалы и методы. Мышам гибридам BDF1 внутривенно двукратно с интервалом 6 суток вводили спленоциты в суммарной дозе 130×10^6 - сингенные или полуаллогенные от мышей линии DBA/2. В последнем случае развивалась хроническая РТПХ, приводящая к формированию аутоиммунного *lupus*-подобного гломерулонефрита, который выявляли по появлению стойкой протеинурии (более 3.0 мг/мл белка в трех последовательных измерениях) [Колесникова О.П. с соавт., 1991]. Одной группе мышей после индукции хронической РТПХ дополнительно вводили сингенные спленоциты еженедельно трехкратно в суммарной дозе 120×10^6 .

Количество клеток селезенки, костного мозга, периферической крови и лейкоцитарную формулу определяли стандартными методами.

Пролиферативную активность гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга оценивали по ингибированию цитозин-арабинозидом образования колоний в метил-целлюлозной культуре [Гольдберг Е.Д. с соавт., 1992].

Результаты и их обсуждение. Перенос полуаллогенных клеток селезенки в системе DBA/2 → BDF1 вызывает у реципиентов хроническую РТПХ, которая у части животных (*lupus*-реципиенты) приводит к аутоиммунной патологии - *lupus*-подобному гломерулонефриту [Kimura M. et al., 1987; Козлов В.А. с соавт., 2002]. Индукция хронической РТПХ сопровождается выраженной лимфопенией в ранние сроки после переноса полуаллогенных клеток (1 и 2 недели наблюдения). Количество лимфоцитов в периферической крови составляет $7.7 \cdot 10^6/\text{мл}$ и $2.7 \cdot 10^6/\text{мл}$

($p < 0.05$) у интактных животных и реципиентов с хронической РТПХ, соответственно. Лимфопения через месяц сменяется подъёмом числа лимфоцитов до $11.4 \cdot 10^6/\text{мл}$ ($p < 0.05$), а затем, через 2 месяца, их постепенным возвращением к уровню интактных животных. Нормализация содержания клеток, однако, не означает восстановления субпопуляционного состава лимфоцитов: у *lupus*-реципиентов увеличивается абсолютное и относительное содержание CD4^+ и CD8^+ Т-клеток с фенотипом клеток памяти [Гойман Е.В. с соавт., 2010]. Последнее наблюдение, а также выявление у *lupus*-реципиентов высоких концентраций IL-7 в периферической крови (0.1 пг/мл и 6.5 пг/мл, $p < 0.05$, соответственно у контрольных животных и *lupus*-реципиентов) позволяет предположить участие гомеостатической пролиферации в возникновении аутоиммунной патологии в этой модели.

Существует предположение, что трансплантация сингенных лимфоцитов в ситуации их выраженного снижения, восполняя лимфоцитарный пул в организме, обрывает процесс гомеостатической пролиферации и тем самым не допускает срыва толерантности и развития аутоиммунного расстройства [Jang E. et al., 2006]. Исходя из этого, для предупреждения формирования аутоиммунного гломерулонефрита мышам после индукции хронической РТПХ дополнительно вводили сингенные спленоциты еженедельно трехкратно в дозе $40 \cdot 10^6$. Однако такой сингенный перенос привёл к неожиданному результату – частота развития *lupus*-нефрита возросла с 54% до 75% ($p < 0.05$).

Для выяснения возможных причин такого эффекта изучали влияние введения сингенных спленоцитов интактным животным на содержание клеток периферической крови. Оказалось, что сингенный перенос также приводит к выраженной лимфопении, хотя не вызывает таких резких колебаний уровня лейкоцитов, как трансплантация полуаллогенных клеток: наблюдается снижение числа лимфоцитов на 36% от уровня интактных животных (по сравнению с 65% - после индукции хронической РТПХ); содержание лейкоцитов при сингенном переносе возвращается к нормальному уровню уже к концу первого месяца. При сингенном переносе период развития лейкопении характеризуется резким подавлением пролиферативной активности гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге, тогда как в сроки, соответствующие восстановлению клеточного состава периферической крови, не было отмечено усиления этого параметра, что позволяет предположить важную роль ГП в поддержании количества лимфоцитов в данной ситуации. Таким образом, дополнительное введение сингенных клеток при индукции хронической РТПХ может усугублять и/или пролонгировать лимфопению и, таким образом, усиливать гомеостатическую пролиферацию и связанную с этим экспансию аутоагрессивных клонов лимфоцитов, что и

обуславливает увеличение частоты развития аутоиммунного поражения почек.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что связанный со снижением количества лимфоцитов в крови процесс ГП вносит существенный вклад в патогенез аутоиммунного гломерулонефрита при хронической РТПХ.