

Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ



**ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ИММУНОТЕРАПИЯ
ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА:
ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИКЕ**

**Материалы 8-й отчетной конференции
НИИКИ СО РАМН**

Под редакцией
академика РАМН, профессора, д-ра мед. наук В. А. Козлова
и профессора, д-ра мед. наук С. В. Сенникова

Scientific report 2011
Research Institute of Clinical Immunology Siberian Branch
of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск
2011

УЧАСТИЕ ПРОЦЕССА ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ИНДУЦИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ

Гойман Е. В.

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

В последние годы в качестве одного из возможных механизмов возникновения аутоиммунных заболеваний рассматривается гомеостатическая пролиферация – компенсаторное устранение количественного дефицита лимфоцитов путём включения их пролиферации на периферии, приводящее к снижению разнообразия распознающих антигены рецепторов и появлению в значимом количестве аутореактивных эффекторных клеток. Индукция хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) в полуаллогенной системе DBA/2→(C57BL/6хDBA/2)F1 вызывает формирование у части реципиентов иммунокомплексного гломерулонефрита аутоиммунного генеза, который по ряду признаков аналогичен нефриту при аутоиммунном заболевании человека – системной красной волчанке. Обнаружено, что несмотря на возрастание количества клеток в селезёнке вследствие поликлональной стимуляции В-лимфоцитов, у реципиентов на ранних стадиях реакции (в первые две недели после трансфузии полуаллогенных спленоцитов) наблюдается выраженное снижение количества лимфоцитов в периферической крови. Этот факт послужил основанием для предположения об участии процесса гомеостатической пролиферации в патогенезе аутоиммунного гломерулонефрита.

Развивающаяся лимфопения сопровождается подъёмом уровня IL-7 в периферической крови реципиентов. Через 3 месяца у части животных формируется аутоиммунный гломерулонефрит (*lupus*-реципиенты), связанный с активацией Th2-звена иммунной системы, при этом у них сохраняется повышенная концентрация IL-7 по сравнению с *nonlupus*-реципиентами, не имеющими признаков аутоиммунного заболевания. Кроме того, в отличие от *nonlupus*-реципиентов у *lupus*-мышей в селезёнке возрастает количество Т-клеток с фенотипом клеток памяти (CD4⁺CD45RB^{low} и CD8⁺CD45RB^{low}), что является характерным признаком процесса гомеостатической пролиферации лимфоцитов.

Модуляция течения хронической РТПХ введением дегидроэпиандростерона-сульфата, сдвигающим соотношение Th1/Th2 в сторону Th1 и, соответственно, подавляющим развитие аутоиммунного гломерулонефрита, ограничивает выраженность и продолжительность лимфопении у реципиентов. Напротив, введение сингенных спленоцитов во время индукции хронической РТПХ, приводящее к подавлению костномозгового гемопоэза и усилению лимфопении, способствует развитию

аутоиммунной патологии. Таким образом, выраженность лимфопении коррелирует с частотой развития аутоиммунной патологии в данной модели.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что процесс гомеостатической пролиферации Т-лимфоцитов вносит существенный вклад в патогенез аутоиммунного гломерулонефрита, индуцированного хронической РПТХ.

THE INVOLVEMENT OF THE HOMEOSTATIC PROLIFERATION IN THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE GLOMERULONEPHRITIS INDUCED BY CHRONIC GVHD

Goiman E. V.

Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk, Russia

One of the possible mechanisms of the initiation of autoimmune diseases is now considered homeostatic proliferation – a compensatory repair of quantitative deficiency of lymphocytes by triggering their proliferation at the periphery, leading to a decrease the variety of antigen recognizing receptors and the appearance of an appreciable amount of autoreactive effector cells. Induction of chronic graft-versus-host reaction (GVHR) in the semiallogenic DBA/2→(C57BL/6xDBA/2)F1 system causes the formation of immune complex glomerulonephritis of autoimmune nature in some recipients, similar by some signs to nephritis in human autoimmune disease – systemic lupus erythematosus. It's been found that despite spleen cells number increases as a result of polyclonal stimulation of B-lymphocytes marked reduction of the lymphocytes number in peripheral blood is observed in recipients during the early stages of the reaction (the first two weeks after the semiallogenic splenocytes transfusion). This fact is essential to suggest that the process of homeostatic proliferation is involved in the pathogenesis of autoimmune glomerulonephritis.

Developing lymphopenia is accompanied by increased content of IL-7 in peripheral blood of recipients. After 3 months autoimmune glomerulonephritis associated with activation of Th2-link of the immune system is formed in some of the animals (*lupus*-recipients), in so doing *lupus*-mice preserve the increased IL-7 concentration compared with *nonlupus*-recipients without signs of autoimmune disease. In addition, unlike *nonlupus*-recipients *lupus*-mice have high level of T cells with the memory cells phenotype (CD4⁺CD45RB^{low} and CD8⁺CD45RB^{low}) in the spleen, which is a characteristic feature of homeostatic proliferation of lymphocytes.

Modulation of chronic GVHR by the administration of dehydroepiandrosterone sulfate, shearing ratio Th1/Th2 towards Th1 and thus inhibiting the development of autoimmune glomerulonephritis, limits

the severity and duration of lymphopenia in recipients. On the contrary, the introduction of syngenic splenocytes during the induction of chronic GVHR, leading to suppression of bone marrow hematopoiesis and strengthening of lymphopenia, promotes the development of autoimmune pathology. Thus the degree of lymphopenia correlates with the incidence of autoimmune pathology in this model.

Results of the study permit the conclusion that the homeostatic proliferation of T lymphocytes contributes significantly to the pathogenesis of autoimmune glomerulonephritis induced by chronic GVHR.