

УДК 612.616.1:57.083.3.

Колесникова О.П., Арсенова С.А., Капелькина Ю.А., Кисленко В.Н., Кудаева О.Т.

ЭФФЕКТЫ КАСТРАЦИИ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ИНДУКЦИЮ АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У МЫШЕЙ САМЦОВ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ

НИИ клинической иммунологии СО РАМН; ФГОУ ВПО Новосибирский государственный аграрный университет, г. Новосибирск, Россия

Резюме. В работе представлены данные о влиянии кастрации самцов разных генотипов на параметры тимуса, селезенки, гуморальный иммунный ответ на тимус-зависимый антиген, на частоту развития экспериментального люпус-нефрита в экспериментальной модели. Установлено, что кастрированные самцы разных генотипов различаются по уровню первичного и вторичного гуморального иммунного ответа. В экспериментальной модели индуцированной аутоиммунной патологии показано, что кастрация уменьшает частоту возникновения заболевания, а применение иммуномодулирующего препарата, сдвигающего соотношение Th1/Th2 в сторону преобладания Th2 клеток в момент индукции на 5 неделе после кастрации, увеличивает число животных с *lupus*-нефритом с 38% до 60%.

Ключевые слова. Кастрация самцов разных генотипов, индуцированная аутоиммунная патология.

Пусковые механизмы эффекта кастрации на иммунную систему остаются неизвестными, предполагается, что дисрегуляция в В-клеточном компартменте вызвана нарушением нормальных механизмов Т-клеточного контроля (Viselli S. et al., 1995). Целью настоящего исследования является изучение влияния орхидэктомии на параметры иммунного ответа в динамике у интактных мышей и частоту развития иммунокомплексного гломерулонефрита в экспериментальной модели. В работе использовали мышей самцов гибридов BDF, CBF, самок линии DBA/2 и самок гибридов BDF. Использовали модель аутоиммунных нарушений на основе хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) в полуаллогенной системе DBA/2 (C57BL/6 Ч

DBA/2)F1. Течение хронической РТПХ у самок развивается по двум путям: с преобладающим влиянием Th2 клеток (группа *lupus*⁺, в которой у мышей развивается иммунокомплексный гломерулонефрит) или Th1 клеток (группа *lupus* – мыши без нефрита) (Кудаева О.Т. и соавт., 1993, 2002). Гонадэктомию у самцов проводили открытым способом, в различные сроки после кастрации оценивали количество IgM и IgG-АОК в первичном и вторичном иммунном ответе, уровень IgE, холестерина, частоту развития *lupus*-нефрита. Установлено, что у мышей BDF во все сроки наблюдения – 5, 8, 12, 20 неделя посткастрационного периода выявляется достоверное увеличение массы тимуса: у контрольных мышей она составляла 27,1 мг; у кастрированных на 5 нед. - 77,6мг; 8 нед. - 58мг; 12 нед. - 40,2мг; 20 нед. - 44мг. Видно, что со временем гиперплазия тимуса у кастрированных самцов BDF снижается. Общее количество ядросодержащих клеток в тимусе у кастрированных мышей в среднем было в 2,6 раза больше, чем у контрольных животных через 5 недель после кастрации и в 1,4 раза через 12 недель. В целом результаты по массе и клеточности тимуса у кастрированных мышей BDF совпадают с литературными данными (Ellis T.M. et al., 1997; Leposavic J., 1995; Aboudkhal S. et al., 1999). Во все сроки наблюдения у кастрированных самцов BDF не установлено каких-либо отличий по массе и количеству ядросодержащих клеток в селезенке по сравнению с интактными мышами, тогда как по литературным данным у кастрированных мышей выявляется не только значительное увеличение массы селезенки за счет экспансии В-лимфоцитов, но и изменение субпопуляционного состава в органе (снижение количества зрелых Т-лимфоцитов, увеличение количества CD5⁺ В-клеток) (Viselli

S.M. et al., 1995). У мышей BDF на 5, 8, 12, 20 неделе после кастрации показана достоверная 2-3-х кратная стимуляция первичного и вторичного гуморального иммунного ответа на тимус-зависимый антиген. У мышей CBF как и у BDF на 8, 12, 20 неделе после кастрации выявляется достоверное увеличение массы тимуса и отсутствие каких-либо изменений в массе селезенки. Но у мышей CBF в отличие от мышей BDF в эти же сроки посткастрационного периода определяется либо подавление, либо отсутствие эффекта. Абсолютное число IgM АОК у мышей CBF на 8 неделе после кастрации равно 17400 (в контроле – 61325), на 20 неделе в опыте – 32132 АОК (в контроле – 34646). Число IgG АОК при вторичном иммунном ответе у мышей CBF на 12 неделе после кастрации равно 417757, у контрольных мышей – 2368490 IgG АОК. Несмотря на однозначные данные о гиперплазии тимуса вследствие орхидэктомии, результаты по состоянию гуморального иммунного ответа у разных авторов значительно отличаются. Показано, что спонтанный и стимулированный синтез IgM, IgG, IgA клетками селезенки *in vitro* кастрированных мышей не отличается от интактных, но клетки селезенки кастрированных животных синтезировали высокие уровни аутореактивных антител, АТ против IgG (ревматоидный фактор) и тиреоглобулина (Viselli S.M. et al., 1995). У 72% интактных самцов BDF после индукции РТПХ (переноса клеток самок линии DBA/2) развивается *lupus*-нефрит, индукция РТПХ на 5 неделе после кастрации приводит к достоверному снижению числа случаев *lupus*-нефрита – только у 38,4% мышей развивается иммунокомплексный гломерулонефрит. Проведение кастрации на 7 день после индукции РТПХ не изменяет частоты возникновения *lupus*-нефрита у мышей и составляет 33%. Показано, что длительный дефицит андрогенов у мышей C57Bl/6 вследствие кастрации мышей в возрасте 1,5 месяцев приводит к 2-6-кратной стимуляции продукции ИЛ-2 и к 3-7-кратному увеличению продукции ИФγ СопА-стимулированными клетками селезенки *in vitro*, что соответствует профилю Th1 (Viselli S.M. et al., 1995). Можно предполагать, что эта девиация продукции цитокинов вследствие кастрации приводит к изменению соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 и, следовательно, снижению числа случаев *lupus*-нефрита. Ранее показано, что введение во время индукции РТПХ препаратов, сдвигающих соотношение Th1/Th2, изменяет частоту развития клинических вариантов расстройства иммунитета – *lupus*⁺ или *lupus*⁻ (Кудаева О.Т. и соавт., 2005). В качестве иммуномодулирующего препарата, сдвигающего соотношение Th1/Th2 в сторону Th2 клеток, использовали MDP. Установлено, что введение MDP, который вызывает поликлональную ак-

тивацию В-клеток и усиливает стимулирующее влияние ИЛ-4 на активированные В-лимфоциты, в момент индукции РТПХ на 5 неделе после кастрации увеличивает число животных с *lupus*-нефритом с 38% до 60%. Таким образом, сама по себе гонадэктомия не приводит к увеличению частоты заболеваний почек, но бактериальная инфекция и использование иммуностимуляторов поликлонального действия могут провоцировать у кастрированных животных возникновение патологии почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудаева О.Т., Гойман Е.В., Лыков А.П., Колесникова О.П., Козлов В.А. Влияние препаратов, изменяющих соотношение Th1/Th2, на частоту развития клинических вариантов хронической реакции трансплантат против хозяина // БЭБиМ. 2005. № 9 (140). С. 325-327.
2. Viselli S.M., Stanziale S., Shuls K., Kovach W.J., Olsen N.J. Castration alters peripheral immune function in normal mice // Immunology. 1995. 84. P.337-342.

*Kolesnikova O.P., Arsyonova S.A., Kapelkina Y.A.,
Kislenko V.N., Kudaeva O.T.*

THE EFFECTS OF CASTRATION ON IMMUNE RESPONSE AND INDUCTION OF AUTOIMMUNE DISORDER IN MALE MICE OF DIFFERENT GENOTYPES

Summary. We report here the studies about the influence of extesticulation of different genotype's male mice on the parameters of thymus and spleen, humoral immune response on thymus-dependent antigen, frequency of development of disease-induced experimental lupus nephritis. It was established, that emasculated male mice of different genotypes differ from each other by the level of the primary and the secondary humoral immune response. On the experimental model of induced autoimmune pathology, it was shown, that extesticulation reduces the frequency of the disease initiation and application of the preparation, offsetting the Th1/Th2 ratio to the Th2 cells dominance at the moment of induction, on the 5 week after the extesticulation, increases the quantity of mice with lupus nephritis from 38% to 60%.