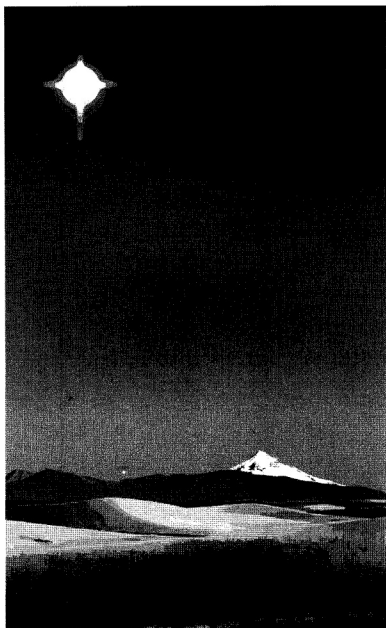


ЕВРАЗИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1. СЕНТЯБРЬ 2003



Алматы - Новосибирск

КОРРЕКЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛТЕТРАОКСАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
 РТПХ-ИНДУЦИРОВАННЫХ СОЧЕТАННЫХ РАССТРОЙСТВ
 ИММУНО- И ГЕМОПОЭЗА

В.Л. Лидинен*, О.П. Колесников**, О.Т. Кудрявцев
 ООО "АБСЛмед" (Москва, Россия)

НИИ клинической иммунологии СО РАДН (Новосибирск, Россия)**

Ранее нами была подтверждена возможность моделирования у мышей различных по патогенезу анемических синдромов, возникающих на фоне вторичного иммунодефицита вследствие РТПХ (реакции трансплантат против хозяина) в аллогенной (C57BL/6>BALB/c>BALB/c) и полуаллогенной системах родител>F1-реципиент (DBA/2>B6D2F1).

РТПХ-индуцированные расстройства иммунитета отражают разные варианты сочетанных нарушений эритро- и иммунопоэза: иммунодефицит в сочетании с гемолитической и гипопластической анемией, иммунодефицит в сочетании с аутоиммунными нарушениями (гемолитическая анемия + люпусный нефрит). В полуаллогенной системе DBA/2 > B6D2F1 у мышей B6D2F1 с иммунодефицитом развиваются разные варианты сочетанных нарушений иммуно- и эритропоэза, когда иммунодефицит сочетается с гемолитической анемией либо с гемолитической анемией и иммунокомплексным гломерулонефритом. Развитие аутоиммунной патологии в полуаллогенной системе DBA/2 > B6D2F1 сопровождается изменением пролиферативной активности стволовых кроветворных клеток и функциональной активности гемопоэтических предшественников эритроидного и гранулоцитарного направлений дифференцировки.

В аллогенной системе у мышей BALB/c с иммунодефицитом развивается гипопластическая анемия с подавлением костномозгового эритропоэза. Различия в патогенезе анемических синдромов связаны с функциональными свойствами макрофагов и продукции имицитокинов. Известно, что дисфункция эритропоэза может быть одним из звеньев в формировании патологии иммунной системы, а восстановление пролиферативной активности ранних гемопоэтических предшественников с помощью ингибиторов гемопоэза приводит к нормализации показателей иммунитета при аутоиммунных и иммунодефицитных состояниях.

Полученные нами данные о сочетанных нарушениях иммуно- и эритропоэза при РТПХ-индуцированных расстройствах иммунитета, а также факты, свидетельствующие об иммуносупрессивной роли ядродержащих эритроидных предшественников, позволяют подойти с новых позиций к коррекции иммунопатологии, а именно через воздействие на эритропоэз. С этой целью мы проводили коррекцию РТПХ-индуцированных нарушений иммуно- и эритропоэза с помощью эритропоэтичного воздействия - хронической гипоксии и новых производных арилтетраоксанкарбонных кислот (соединение BM-2-84 и препарат - трекрезан).

Хроническая гипоксия у больных мышей B6D2F1 обладала положительным эффектом: повышала гуморальный иммунный ответ, купировала анемию и нормализовала эритропоэз на уровне ранних и поздних предшественников. Соединение BM-2-84 обладало выраженным эффектом на эритропоэз у мышей с иммунодефицитом начиная с ранних этапов дифференцировки эритрона: снижалось число ранних эритроидных предшественников и возрастало количество

предшественников гранулоидно-макрофагального ряда. Уменьшением фагоцитоза и продукции ИЛ-1 под влиянием соединения VM-2-84 предположительно можно объяснить повышение массы тела, снижение СОЭ и протеинурии у больных мышей.

Повышение спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции IgG под действием VM-2-84 у мышей с гломерулонефритом согласуется с известными данными о восстановлении иммунокомпетентности мышей NZB/WF1 с гломерулонефритом после применения циклоспорина А. Соединение VM-2-84, устраняя анемический синдром у мышей B6D2F1 с иммунокомплексным гломерулонефритом, стойко (до двух месяцев после окончания введения) и достоверно снижало протеинурию и, по данным морфологического исследования, тормозило пролиферацию мезангиоцитов и хронического воспаления с иммунологическим компонентом.

Трекрезан также достоверно (стойко и длительно) снижал протеинурию. Курсовое введение трекрезана приводит к коррекции иммунодефицита (достоверное увеличение количества IgM антителообразующих клеток в селезенке) и анемии (достоверное повышение гемоглобина и гематокрита в крови). Нормализуется количество поздних эритроидных предшественников в крови (достоверное снижение числа ретикулоцитов) и ранних ядродержащих эритроидных предшественников в костном мозге (достоверное снижение числа эритрокариоцитов). Трекрезан, устраняя анемию, снижал гиперплазию эритрона у мышей с иммуносупрессией, начиная с уровня БОЕ-э. Такое действие трекрезана на эритропоэз могло быть связано как с прямым влиянием препарата на клеточные элементы эритроидного роста, так и с опосредованным - через монокины.

Установлено, что трекрезан снижает как спонтанную (на 38%), так и ЛПС-индуцированную (на 54%) продукцию ИЛ-1 у больных мышей (спонтанная продукция ИЛ-1 усилена у мышей B6D2F1 с иммунодефицитом).

Известно, что ИЛ-1 стимулирует рост БОЕ-э. Внесение трекрезана в культуру костного мозга интактных мышей *in vitro* приводит к ингибции бурстобразования (БОЕ-э), т.е. выявляется его непосредственное влияние на ранние костно-мозговые предшественники эритропоэза.

Полученные нами факты о выраженном влиянии соединений из производных арилгетероалканкарбоновых кислот на процессы иммуногенеза и гемопоэза открывают новые пути целенаправленной регуляции различных расстройств иммунитета.