

Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
Институт клинической иммунологии

**ИММУННАЯ СИСТЕМА:
ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ В НОРМЕ,
ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ
ВОЗДЕЙСТВИЯХ, ПРИ ИММУНОПАТОЛОГИИ**

Материалы 5-й отчетной сессии
ИКИ СО РАМН

Под редакцией:
замдиректора ИКИ СО РАМН по научной работе
члена-корреспондента РАМН, профессора В. И. Коненкова

Scientific report 2000
Institute of clinical immunology
Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск 2000

* * *

**ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ
НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ
ОТВЕТ И НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ
МАКРОФАГОВ МЫШИ**

Перминова О. М., Повещенко А. Ф.

Известно, что многие липидные метаболиты способны участвовать в физиологической регуляции активности иммунокомпетентных (ИКК) клеток, в частности, такие иммунорегуляторные свойства выявлены в последние годы у липопротеидов

низкой плотности (ЛНП). Установлено, что модифицированные ЛНП могут существенно изменять эффекторную активность ИКК и выделение ими иммунорегуляторных факторов, однако механизмы такого влияния ЛНП изучены еще недостаточно. В экспериментах, проведенных на мышах (СВА×С57В1)F₁, мы исследовали влияние ЛНП, выделенных ультрацентрифугированием из плазмы крови человека и ацетилированных уксусным ангидридом, на величину гуморального иммунного ответа на эритроциты барана. Обнаружено, что внутривенное введение мышам АцЛНП за 2 часа до иммунизации достоверно снижает количество АОК к ЭБ в селезенке животных (на 35% по сравнению с контролем). Этот иммуносупрессивный эффект АцЛНП может объясняться увеличенной продукцией ПГЕ₂ в макрофагах (Мф), поскольку в другой серии экспериментов *in vitro* нами было обнаружено стимулирующее влияние АцЛНП на синтез простагландинов: через 4 часа после добавления АцЛНП в культуру Мф синтез ПГЕ₂ увеличивался более чем в 4 раза (с 1746 до 7226 пкг/мл). С другой стороны, этот эффект АцЛНП может быть связан с накоплением в клетках окисленных метаболитов холестерина – оксистеролов, также обладающих иммуносупрессивными свойствами. В наших экспериментах добавление АцЛНП к культуре Мф сопровождалось резким увеличением накопления холестерина в клетках (стимуляция скорости синтеза эфиров холестерина в 12 раз по сравнению с контролем), что должно способствовать повышению концентрации эндогенных оксистеролов. Еще в одной серии экспериментов нами было показано, что АцЛНП на 35% снижают интенсивность фагоцитоза ЭБ Мф *in vitro*, что также может объясняться как хорошо известным ингибирующим влиянием ПГЕ₂ на фагоцитоз, так и действием накапливающихся в этих условиях оксистеролов (в дозах 5 мкг/мл 25-гидроксихолестерол и 7-кетохолестерол ингибируют фагоцитоз ЭБ на 45–50%). Учитывая, что, по литературным данным, 25-гидроксихолестерол сам по себе может стимулировать синтез ПГЕ₂ в клетках, влияние ЛНП на функциональную активность ИКК может опосредоваться различными биохимическими механизмами. На основании собственных и литературных данных обсуждаются возможные варианты иммунорегуляторного действия ЛНП.

THE INFLUENCE OF MODIFIED LOW DENSITY LIPOPROTEINS ON THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE AND MURINE MACROPHAGE FUNCTIONAL ACTIVITY

Perminova O. M., Poveschenko A. F.

It is well known that a lot of lipid metabolites are capable of participating in the physiological regulation of immunocompetent cell (ICC) activity. In recent years immunoregulatory properties of low density lipoproteins (LDL) have been detected in particular. It is shown that modified LDL may significantly affect the ICC activity and the amounts of immunoregulatory factors which are secreted by ICC. But the concrete mechanisms of LDL influence on ICC have not been adequately investigated. We studied the effect of LDL (separated from human blood plasma by ultracentrifugation and acetylated with the use of acetic anhydride) on the magnitude of humoral immune response against sheep red blood cells (SRBC). In experiments (CBA×C57Bl)F₁ mice were used. It has been found that acetylated LDL (AcLDL) intravenously injected 2 hours prior to immunization reduce the number of antibody forming cells in the mouse spleen (by 35% in comparison with control animals). The obtained immunosuppressive effect of AcLDL may be associated with the raising macrophage production of PGE₂. In another set of in vitro experiments we demonstrated the stimulating effect of AcLDL on the prostaglandine production: within 4 hours the AcLDL adding to macrophage culture led to 4-fold enhancement of PGE₂ synthesis (from 1746 to 7226 pg/ml). On the other hand, this effect of AcLDL may be associated with the cell accumulation of oxygenated cholesterol metabolites (oxysterols) which also have immunosuppressive properties. The results of our experiments showed that AcLDL adding to macrophage culture is accompanied by the drastic accumulation of cholesterol esters within the cells (a 12-fold enhancement of the cholesterol ester synthesis rate vs control). Such change in the cholesterol metabolism must be favourable for the increase of the endogenic oxysterols concentrations. In a further set of in vitro experiments we have demonstrated that AcLDL decrease the rate of SRBC phagocytosis by macrophages (by 35% vs control). This effect may be also caused both by the well known inhibiting influence of PGE₂ on phagocytosis and by the effect of the oxysterols accumulated under these conditions on this process. We showed that 25-hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol (at concentration

5 µg/ml) inhibit SRBC phagocytosis by 45–50%. When taken into account that 25-hydroxycholesterol is capable (according literary data) of inducing PGE₂ synthesis in cells, it should be concluded that LDL influence on the ICC functional activity may be associated with various biochemical mechanisms. Using the literary data and the results of our own experiments some possible variants of the LDL immunoregulatory effects are discussed.