

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

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

Пермянова О. М., Ткачев В. О., Вольский Н. Н.

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Целью исследований, проводимых на мышках-гибридах (C57Bl/6хDВА/2) F_1 , являлось изучение особенностей функционирования иммунной системы в условиях дислипидемии. В работе была использована экспериментальная модель контролируемой гиперлипидемии, индуцируемой введением полоксамера 407 (P407) и характеризующейся стойкой гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией (Johnston T.P., 2004). Возрастание уровня липидов в крови обусловлено, главным образом, ингибированием сывороточной липопротеинлипазы, расщепляющей триглицериды, и холестерол 7 α -гидроксилазы – фермента гепатоцитов, окисляющего холестерин до желчных кислот. В наших опытах многократное введение P407 через день в дозе 7,5 мг/мышь вызывает повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови в среднем до 12–15 мМ и 43–50 мМ, соответственно (против 2,65 мМ и 2,44 мМ у интактных животных). Было установлено, что нарушения липидного ме-

таболизма, вызванные введением P407, сопровождаются увеличением на 86 % ($p < 0,001$) относительного содержания нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови при практически не измененном содержании общего количества лейкоцитов. Обнаружено также, что у мышей с дислипидемией снижается активность супероксид-продуцирующих ферментов в нейтрофилах крови и активность NO-синтазы в резидентных перитонеальных макрофагах. Это выражается в достоверном снижении показателей спонтанного (18,0 % против 27,4 % в контроле; $p < 0,01$) и стимулированного (22,4 % против 44,4 % в контроле; $p < 0,01$) НСТ-теста и двукратном снижении ($p < 0,01$) продукции оксида азота, соответственно. Несмотря на эти сдвиги в состоянии клеток-фагоцитов, выраженность первичного гуморального IgM- и IgG-ответа на T-зависимый антиген (внутривенное введение ЭБ в субоптимальной дозе), а также образование клеток памяти (вторичный IgG-ответ) в условиях стойкой гиперлипидемии существенно не меняются. В то же время обнаружена стимуляция клеточного звена иммунитета: выраженность реакции ГЗТ на тот же антиген в условиях дислипидемии оказалась повышенной (на 25 % по сравнению с контролем; $p < 0,02$). Этот факт хорошо согласуется с другими полученными данными о том, что при индукции хронической РТПХ в семипатогенной системе DBA/2 \rightarrow (C57Bl/6 \times DBA/2) F₁ на фоне вызванной P407 гиперлипидемии достоверно возрастает относительное количество животных, у которых развивается Th1-зависимый вариант хронической РТПХ (с 50 % в контроле до 75 % в группе мышей с P407-индуцированной дислипидемией; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи изменений липидного метаболизма и проявлений функциональной активности клеток иммунной системы и о возможности использования данной экспериментальной модели для изучения механизмов синхронной регуляции липидного обмена и иммунных реакций.

THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF IMMUNE SYSTEM IN EXPERIMENTAL DYSLIPIDEMIA

Perminova O. M., Tkachev V. O., Volsky N. N.

Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk, Russia

The aim of these investigations performed with the hybrid (C57Bl/6 \times DBA/2)F₁ mice was to study the characteristics of the immune system under dyslipidemia. In this work we used an experimental model of controllable hyperlipidemia induced by the poloxamer 407 (P407) injections and characterized by persistent hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia (Johnston TP, 2004). The increase of lipid level in blood is mainly due to inhibition both of the serum lipoprotein lipase catalyzing the hydrolysis of

triglycerides and of the cholesterol 7 α -hydroxylase – an enzyme oxidizing cholesterol to bile acids in hepatocytes. In our experiments, the repeated P407 injections every second day (at a dose of 7.5 mg per mouse) increase serum cholesterol and triglyceride levels to an average of 12–15 mM and 43–50 mM, respectively (vs. 2.65 mM and 2.44 mM in intact animals). It was found that caused by P407 injection disturbances of lipid metabolism are accompanied by an increase of the relative amount of neutrophils in peripheral blood by 86% ($p < 0.001$). Total leukocyte count remains constant in this case. It was also found that in dyslipidemic mice activity of superoxide-producing enzymes in the blood neutrophils and activity of nitric oxide synthase in resident peritoneal macrophages are decreased. It is reflected in significant decrease of spontaneous (18.0 % versus 27.4 % in control; $p < 0.01$) and stimulated (22.4 % versus 44.4% in control; $p < 0.01$) NBT-test indices and two-fold reduction ($p < 0.01$) of nitric oxide production. Despite these shifts of phagocytes metabolic activity, the magnitude of primary humoral IgM- and IgG-response to T-dependent antigen (intravenous injection of SRBC in the suboptimal dose) as well as the formation of memory cells (secondary IgG-response) did not significantly change under persistent hyperlipidemia. At the same time the stimulation of cellular immunity was found: the value of delayed-type hypersensitivity reaction to the same antigen was increased (by 25 % compared with control; $p < 0.02$) under dyslipidemia. This result is consistent with the other obtained data. The induction of chronic graft-versus-host reaction (GVHR) in the semiallogenic DBA/2 \rightarrow (C57Bl/6 \times DBA/2) F₁ system under P407-induced hyperlipidemia results in significantly increased the relative number of animals with developing Th1-dependent variant of chronic GVHR (50 % in control to 75 % in the group of mice with P407-induced dyslipidemia; $p < 0.05$). The obtained data indicate a close relationship between lipid metabolism changes and manifestation of the functional activity of immune system cells and demonstrate the possibility of using this experimental model for studying of simultaneously regulation of lipid metabolism and immune processes.