

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

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

Материалы 7-й отчетной конференции
ГУ НИИКИ СО РАМН

Под редакцией:
Директора ГУ НИИКИ СО РАМН
академика РАМН, профессора В. А. Козлова

Scientific report 2006
Institute of Clinical Immunology
Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск
2006 г.

СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ХАРАКТЕРИЗУЕТ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ

Ткачев В. О., Вольский Н. Н.

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Из литературных данных известно о снижении функциональной активности нейтрофилов (уменьшение синтеза активных кислородных радикалов, нарушение хемотаксиса и снижение бактерицидной активности) у пациентов с СКВ и на фоне хронической РТПХ после трансплантации аллогенного костного мозга. В экспериментальных условиях эта реакция, вызванная переносом полуаллогенных лимфоидных клеток от родителей гибридам первого поколения, сопровождается поликлональной активацией В-клеток хозяина, продукцией аутоантител, в том числе антител к ДНК и экстрагируемыми ядерными антигенами, и приводит к развитию аутоиммунной патологии. Ранее нами было показано, что хроническая РТПХ в полуаллогенной модели DBA/2 →

(C57Bl/6×DBA/2) F_1 может развиваться по Th2- и Th1-зависимым вариантам, первый из которых приводит к возникновению люпус-подобного иммунокомплексного гломерулонефрита, а второй вариант характеризуется развитием выраженного иммунодефицитного состояния.

В настоящей работе исследовались изменения функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) крови мышей в процессе развития хронической РТПХ с учетом ее клинических вариантов. В качестве интегрального показателя активности ПЯЛ использовалась интенсивность продукции супероксидного радикала в спонтанном и стимулированном продигиозаном НСТ-тесте.

Было установлено, что в ранние сроки после индукции хронической РТПХ (со второй по четвертую неделю) метаболическая активность ПЯЛ достоверно увеличивается: показатели спонтанного НСТ-теста возрастают с 21 до 49%, а стимулированного – с 29 до 52%. В дальнейшем показатели НСТ-теста возвращаются к исходному уровню, однако метаболические резервы ПЯЛ (соотношение показателей спонтанного и стимулированного тестов) остаются сниженными со 2 недели до конца срока наблюдения. В контрольной группе животных, которым переносилось такое же количество сингенных клеток, активность ПЯЛ не изменялась, хотя как в контрольной, так и в опытной группах перенос лимфоидных клеток вызывал длительную нейтропению.

Через 2 месяца после индукции РТПХ у мышей с гломерулонефритом выявлено значимое снижение спонтанной продукции супероксидного радикала нейтрофилами при отсутствии стимулирующего эффекта продигиозана, тогда как мыши без аутоиммунной патологии не отличались от контрольных животных по данным показателям (величина спонтанного/стимулированного НСТ-теста у интактных мышей – 22/29, при Th1-зависимом варианте – 25/40, в то время как при Th2-зависимом варианте – 13/14). Таким образом, продукция супероксидного радикала фагоцитирующими клетками тесно связана с вариантом течения хронической РТПХ, в то время как содержание IgG специфичных к ДНК ни в одни сроки эксперимента не коррелирует с уровнем продукции активных форм кислорода и не зависит от клинического варианта иммунопатологического процесса в поздние сроки заболевания.

Отсутствие достоверного увеличения продукции супероксидного радикала при стимуляции продигиозаном у мышей с Th2-зависимым вариантом склоняет в пользу предположения об изменениях в суперок-

сид-генерирующей ферментативной системе нейтрофилов этих животных, что приводит к сниженному ответу на эндогенные стимулы. Полученные результаты не позволяют решить вопрос о том, появляется ли сниженная функциональная активность нейтрофилов лишь в результате индукции РТПХ или же она исходно присуща тем животным, у которых развивается гломерулонефрит. В то же время, данные о том, что у пациентов с хроническим гранулематозом – заболеванием, обусловленным генетическим дефектом супероксид-продуцирующей ферментативной системы нейтрофилов, – существенно повышена частота возникновения различных форм красной волчанки, в том числе СКВ, наводят на мысль, что выбор пути развития хронической РТПХ может быть связан с функциональным состоянием нейтрофилов.

OXYGEN METABOLISM STATE OF NEUTROPHILS IN PERIPHERAL BLOOD CHARACTERIZES SPECIFITIES OF CHRONIC GVHD DEVELOPMENT

Tkachev V. O., Volsky N. N.

**State Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS,
Novosibirsk, Russia**

Literary data show decrease of neutrophil functional activity (generation of reactive species reduction, disturbance of chemotaxis and bactericidal activity descent) in patients with SLE and in patient with chronic GVHD after allogenic bone marrow transplantation. In experimental conditions chronic GVHD, induced by semiallogeneic lymphoid cell infusion from parents to F1

Hybrids, is followed by polyclonal activation of host B-cells and autoantibodies production, including anti-DNA, anti-nuclear antibodies and leads to autoimmune state. Previously we have shown that chronic GVHD in semiallogeneic model DBA/2 \rightarrow (C57B1/6 \times DBA/2) F_1 causes Th2- and Th1-dependent variants of development, associated with lupus-like glomerulonephritis and deep immunosuppression respectively.

In this work we investigated alterations of functional activity of peripheral blood polymorphonuclear neutrophils (PMN) in mice during chronic GVHD progression, having regard to clinical variants. We used superoxide production in spontaneous and prodigiosan-stimulated NBT-test as PMN activity integral index.

It has been established that PMN metabolic activity at early stages of

chronic GVHD reliably increased: magnitude of spontaneous NBT-test increases from 21 to 49% and stimulated NBT-test – from 29 to 52%. Later NBT-test results returned to initial level, however PMN metabolic reserves stay reduced from the second week to the end of observation. PMN activity did not change in mice which received the same number of syngenic lymphoid cells, although lymphoid cells infusions led to prolonged neutropenia in all experimental groups.

Two months after GVHD induction mice with glomerulonephritis were characterized by reduction of spontaneous superoxide production without prodigiosan stimulatory effect, while non-autoimmune mice did not differ from intact animals (spontaneous/stimulated NBT-test results of intact mice – 22/29%, with Th1-dependent variant – 25/40%, with Th2-dependent variant – 13/14%). Thus, superoxide production by phagocytes is directly related to chronic GVHD clinical variants, at the same time there is no correlation between content of anti-DNA antibodies and variant of GVHD or superoxide production.

Absence of prodigiosan stimulatory effect on superoxide production in mice with Th2-dependent variant of chronic GVHD suggests alterations in PMN superoxide-generating system, what leads to reduced answer to endogenous stimuli. According to received data it is still unclear if reduced PMN activity occurs in mice as result of GVHD induction or it is inherent in mice that would have the glomerulonephritis at the later time. But increased risk of LE incidence in patients with chronic granulomatous disease, which is conditioned by genetic defect of PMN superoxide-generating system, suggests that PMN functional activity may be associated with choice of chronic GVHD development pathway.