

Вольский Н.Н., Перминова О.М., Кудаева О.Т., Гойман Е.В.
**О ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ
«ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»**

Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Резюме

Исследованы уровни холестерина крови у мышей в динамике развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Показано, что гиперхолестеринемия тесно ассоциирована с Th2-зависимым клиническим вариантом заболевания и ее появление совпадает по срокам с формированием аутоиммунного гломерулонефрита.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вызванная введением мышам полуаллогенных лимфоидных клеток, может развиваться по двум клиническим вариантам, определяемым преобладанием в организме активности хелперов первого (Th1) или второго (Th2) типа [1]. В данной экспериментальной модели Th1-зависимый вариант развития хронической РТПХ характеризуется выраженным иммунодефицитом, в то время как при развитии Th2-зависимого варианта РТПХ на первый план выходит формирование аутоиммунного иммунокомплексного нефрита.

С другой стороны, известно, что одним из характерных симптомов при различных формах клинических и экспериментальных нефритов является выраженная гиперхолестеринемия, степень которой коррелирует с показателями поражения почек [4, 6].

Целью данной работы было исследование уровня холестерина крови у животных с развивающейся хронической РТПХ и возможной взаимосвязи этого параметра с Th1/Th2-балансом в организме подопытных животных.

Материалы и методы

В работе использовались мыши-самки линии DBA/2 и гибриды (C57Bl/6 x DBA/2)F1 в возрасте 2 месяцев, полученные из питомника СО РАМН и содержащиеся в стандартных условиях вивария.

Хроническую РТПХ у мышей-гибридов (C57Bl/6 x DBA/2)F1 индуцировали двукратным (с интервалом 6 дней) переносом спленоцитов мышей линии DBA/2 в суммарной дозе 130x10⁶ клеток. Критерием развития заболевания по Th2-зависимому (или, соответственно, Th1-зависимому) варианту служило появление (или отсутствие) у экспериментальных животных признаков люпус-подобного аутоиммунного гломерулонефрита, характеризующегося стойкой протеинурией (не менее 3 мг/мл в двух последовательных измерениях). Как было установлено ранее [2], возникновение клинически выраженного поражения почек теснейшим образом коррелирует с преобладанием активности Th2-лимфоцитов. За момент начала индукции хронической РТПХ принималась дата первой трансплантации лимфоидных клеток.

Уровень холестерина в сыворотке крови определяли фотометрически по методу с холестериноксидазой, используя наборы

фирмы Bioscon Diagnostic (Германия), и выражали в миллимолях на литр (мм).

Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрического критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследование животных с различными исходами развития хронической РТПХ показало, что, действительно, формирование аутоиммунного гломерулонефрита у мышей с Th2-зависимым вариантом течения заболевания сопровождается выраженной гиперхолестеринемией, в то время как мыши, у которых развивался Th1-зависимый вариант, имели нормальный уровень холестерина крови. Из данных, приведенных в таблице, видно, что повышение этого показателя у животных с гломерулонефритом было наиболее выражено в период, соответствующий формированию поражения почек и появлению протеинурии (около трех месяцев после индуцирования хронической РТПХ), однако и через 5, и даже через 12 месяцев уровень холестерина в крови мышей этой группы оставался достоверно повышенным (по сравнению с контрольной группой и с животными, у которых развился Th1-зависимый вариант РТПХ).

Поскольку имеются литературные данные [3, 7], говорящие о сдвиге баланса хелперов при выраженной экспериментальной гиперхолестеринемии в сторону Th2, можно было предположить, что повышение уровня холестерина у индивидуальных животных способствует развитию у них Th2-зависимого варианта РТПХ, обуславливая клиническую ассоциацию этих параметров. Однако измерение уровней холестерина крови в динамике развития данной патологии показало, что индивидуумы, у которых в дальнейшем развиваются различные клинические варианты заболевания, на начальных этапах индукции РТПХ существенно не отличаются по этому показателю друг от друга и от животных контрольной группы. Лишь через 8 — 12 недель после индукции уровень холестерина начинает возрастать у животных с Th2-зависимым вариантом развития РТПХ. По времени это совпадает с формированием у них аутоиммунного гломерулонефрита и с его клинической манифестацией — появлением стойкой протеинурии. Таким образом, гиперхолестеринемия, обнаруженную нами у мышей с Th2-зависимым вариантом развития РТПХ, не следует рассматривать как патогенетический фактор, способствующий сдвигу Th1/Th2-соотношения в организме — она появляется лишь после того, как Th1/Th2-переключение уже произошло.

Патогенетические механизмы, обуславливающие хорошо известную в клинике стойкую ассоциацию гиперхолестеринемии с гломерулонефритами (и с другими аутоиммунными заболеваниями), еще не вполне понятны и требуют дальнейшего

Таблица 1

Уровень холестерина крови у мышей после индукции РТПХ, мМ

	Срок после индукции РТПХ, мес			
	3	5	7,5	12
Контрольная группа (без РТПХ)	2,44	3,28	3,34	2,57
Th1-зависимый вариант развития РТПХ	2,17	3,67	нет данных	3,32
Th2-зависимый вариант развития РТПХ	16,85*#	9,76*#	5,66*	6,44*#

* — достоверное отличие от контрольной группы ($P < 0,05$)# — достоверное отличие от группы с Th1-зависимым вариантом РТПХ ($P < 0,05$)

комплексного исследования. Полученные нами данные позволяют предположить, что одним из вероятных ключевых моментов в патогенезе гиперхолестеринемии при этих заболеваниях может быть выраженное увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов, влияющих на активность холестерина 27-гидроксилазы — фермента, продуцирующего в тканях оксистеролы, которые, являясь лигандами ядерных рецепторов LXR, подавляют синтез холестерина в организме. Поскольку было показано ингибирующее влияние иммунных комплексов на активность данного фермента [5], естественно предполагать, что патофизиологические состояния, сопровождающиеся их усиленным образованием, должны приводить к уменьшению продукции оксистеролов и, следовательно, к увеличению эндогенной продукции холестерина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.А., Кудяева О.Т., Колесникова О.П. и др. // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 3. — С. 143 — 146.
2. Кудяева О.Т., Гойман Е.В., Лыков А.П. и др. // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2005. — № 9. — С. 325 — 327.
3. Johnston T.P., Zhou X. // J. Cardiovasc. — Pharmacol. — 2007. — Т. 49, № 4. — P. 246 — 252.
4. Kronenberg F. // Ren Nutr. — 2005. — № 2. — P. 195 — 203.
5. Reiss A.B., Awadallah N.W., Malhotra S. et al. // J. Lipid Research. — 2001. — Vol. 42. — P. 1913 — 1922.
6. Ogura A., Asano T., Suzuki O. et al. // Nephron. — 1994. — Т. 68, № 2. — P. 239 — 244.
7. Robertson A.-K. L., Zhou X., Strandvik B. et al. // Scand. J. Immunology. — 2004. — Т. 59, № 3. — P. 285 — 293.

Volsky N.N., Perminova O.M., Kudaeva O.T.,
Goiman E.V.

ON THE PATHOGENESIS OF DISLIPIDEMIA UNDER GRAFT VERSUS HOST DISEASE

Dinamic of cholesterol amount in the blood of mice with the chronic graft versus host disease was studied. It has been found that hypercholesterolemia is close associated with Th2-dependent clinical variant of this disease. In this case elevation of cholesterol in the blood is revealed at the same time as the autoimmune glomerulonephritis formation.