

Вольский Н.Н., Перминова О.М., Ткачев В.О., Гаврилова Е.Д.
ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

Учреждение РАМН Институт клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Резюме. На модели дислипидемии, вызванной многократным введением полксамера 407, изучены некоторые параметры функционирования иммунной системы. Обнаружено, что иммунизация мышей на фоне выраженной гиперхолестеринемии приводит к стимуляции реакции ГЗТ, но интенсивность гуморального иммунного ответа при этом не изменяется. Дислипидемия сочетается также с угнетением продукции супероксидного радикала и NO в клетках-фагоцитах.

Ключевые слова. Модель дислипидемии, иммунизация мышей, гиперхолестеринемия.

Ранее нами была описана экспериментальная модель дислипидемии у мышей линии DBA/2, индуцируемой многократным введением полксамера 407 и характеризующейся стойкой выраженной гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией [2, 3]. Было показано, что нарушения липидного метаболизма, вызванные введением препарата, сопровождаются увеличением относительного содержания нейтрофильных лейкоцитов в крови и сдвигом Th1/Th2-баланса в сторону преобладания хелперов первого типа.

В настоящей работе было продолжено исследование функций иммунной системы животных в условиях дислипидемии и изучен иммунный ответ (гуморального и клеточного типа) на Т-зависимый антиген, а также метаболическая активность клеток-фагоцитов.

Материалы и методы

В работе использовались мыши (C57BL/6xDBA/2)F1 в возрасте 2 месяцев, полученные из питомника СО РАМН и содержащиеся в стандартных условиях. Гиперлипидемию индуцировали по методу Джонстона [7], вводя препарат через день в течение двух недель, как было описано ранее [3].

Активность супероксид-продуцирующих ферментов нейтрофилов крови оценивали стандартным НСТ-тестом, используя для стимуляции клеток продигозан [4]. Метаболическую активность резидентных перитонеальных макрофагов определяли, как это было описано в работе [5]. При этом активность аргиназы оценивали через 24 часа культивирования по скорости образования мочевины из экзогенного L-аргинина, а продукцию NO оценивали через 48 часов методом с реактивом Грисса.

Интенсивность гуморального иммунного ответа оценивали по содержанию антителообразующих клеток (АОК) в селезенке животных по методу Канингхэма [1]. Клеточный иммунный ответ оценивали по выраженности реакции ГЗТ, измеряя у мышей толщину опухшей лапки и рассчитывая соответствующий индекс, как это описано в работе [1].

Результаты экспериментов приводятся в виде средних величин измеряемых параметров. Для статистической оценки достоверности полученных различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Основные полученные в работе результаты представлены в таблице. Из приведенных данных видно, что даже выраженная дислипидемия (уровень холестерина сыворотки крови мышей повышался на фоне введения полксамера 407 в 4-5 раз) существенно не изменяет механизмов формирования гуморального иммунного ответа. Можно считать, что в этих условиях как процессинг антигена, так и пролиферация и созревание В-клеток, продуцирующих иммуноглобулины классов М и G (первичный иммунный ответ), а также образование клеток памяти (вторичный IgG-ответ) существенно не нарушаются, или же иммунная система способна компенсировать возникающие в отдельных ее звеньях изменения, поддерживая интенсивность гуморальных иммунных реакций на уровне интактного контроля. В пользу существования такой компенсации говорят результаты НСТ-теста, оценивающего активность супероксид-продуцирующих ферментных систем в клетках-фагоцитах. Полученные нами данные свидетельствуют о значительном снижении активности этих ферментов у мышей с дислипидемией, однако это не приводит, как можно было бы ожидать, к торможению пролиферации селезеночных В-лимфоцитов, участвующих в ответе на ЭБ.

Таблица 1

Параметры иммунного статуса у мышей с экспериментальной дислипидемией

Оцениваемые параметры	Контрольные мыши	Мыши с дислипидемией
Первичный IgM-ответ, IgM-АОК/селез.	30836	31207
Первичный IgG-ответ, IgG-АОК/селез.	1639	1880
Вторичный ответ, IgG-АОК/селез.	2024288	2242114
Выраженность реакции ГЗТ, отн. ед.	0,395	0,493*
Спонтанный НСТ-тест, % клеток	27,4	18,0**
Стимулированный НСТ-тест, % клеток	44,4	22,4**
Продукция NO макрофагами, усл. ед.	37,09	16,74**
Активность аргиназы макрофагов, mU	838	705

* - достоверное различие между группами ($p < 0,02$);

** - достоверное различие между группами ($p < 0,01$).

Выраженность реакции ГЗТ на тот же антиген оказалась в условиях дислипидемии даже повышенной (на 25% по сравнению с контролем). Этот факт, указывающий на стимуляцию клеточного звена иммунитета, хорошо согласуется с ранее полученными нами данными о том, что индуцированная введением поллоксамера 407 гиперхолестеринемия сочетается со сдвигом соотношения Т-хелперов в сторону преобладания Th1 – факт, который может объясняться снижением продукции оксистеролов, являющихся эндогенными лигандами LXR (обсуждение этого предположения см. в работе [3]). Довольно часто при различных состояниях, характеризующихся сдвигом баланса Т-хелперов в сторону Th1, обнаруживается преобладание макрофагов, активированных по классическому пути (M1-клетки) и, соответственно, активно продуцирующих NO [6]. Однако в наших опытах такой корреляции обнаружено не было. Напротив, продукция NO резидентными макрофагами мышей с дислипидемией была существенно снижена. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить взаимоотношения между изменениями в макрофагальном звене иммунитета и Th1/Th2-балансом в условиях изучаемого варианта экспериментальной дислипидемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.А., Кудаева О.Т., Колесникова О.П. // Иммунология. 2002. № 3. С. 143-146.
2. Перминова О.М., Вольский Н.Н., Кудаева О.Т. и др. // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2009. № 2/1. С. 222-223.
3. Перминова О.М., Вольский Н.Н., Кудаева О.Т. и др. // Иммуноло-

гия. 2009. № 6. С. 341-345.

4. Ткачев В.О., Ненашева Е.В., Гойман Е.В. и др. // Иммунология. 2006. № 2. С. 98-101.

5. Ткачев В.О., Вольский Н.Н., Кудаева О.Т. и др. // Российский иммунол. журнал. 2009. Т. 3; № 3-4. С. 246-251.

6. Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M. et al. // J. Immunol. 2000. V.164, N 12. P. 6166-6173.

7. Palmer W.K., Emeson E.E., Johnston T.P. // Atherosclerosis. 1998. V. 136, N 1. P. 115-123.

*Volsky N.N., Perminova O.M., Tkachev V.O.,
Gavrilova E.D.*

IMMUNE RESPONSE IN EXPERIMENTAL DISLIPIDEMIA

Summary. Some functional parameters of the immune system has been studied in the model of dislipidemia induced by repeated injections of poloxamer 407. It has been found that immunization of mice with pronounced hypercholesterolemia results in the stimulation of delayed-type hypersensitivity reactions. Intensity of humoral immune response has been unaffected in this conditions. The dislipidemia is accompanied by depression of the superoxide radical and NO generation in the phagocytic cells also.