

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. Сениниова

Scientific report 2011
Research Institute of Clinical Immunology Siberian Branch
of Russian Academy of Medical Sciences

Новосибирск
2011

ВОЗМОЖНЫЙ ИММУННЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Вольский Н. Н., Первинова О. М.

НИИ клинической иммунологии СОРАМН, г. Новосибирск

С давних пор известно, что одним из симптомов многих аутоиммунных заболеваний является повышенное содержание холестерина в сыворотке крови. В качестве классических примеров таких болезней можно назвать системную красную волчанку и аутоиммунные поражения почек. Однако в настоящее время еще нет ясного понимания того, каким образом изменения липидного метаболизма могли бы быть связаны с аутоиммунными процессами. Мы предполагаем, что связующим звеном между этими процессами может быть накопление иммунных комплексов в тканях и что клеточная продукция оксистеролов играет ключевую роль в возникновении такой ассоциации. Проведенные в условиях *in vitro* эксперименты (Reiss A.V. et al., 2001) свидетельствуют, что добавление иммунных комплексов к макрофагам и клеткам эндотелия приводит к подавлению активности митохондриальной стерол-27-

гидроксилазы – фермента, играющего ключевую роль в метаболизме холестерина, который присутствует в большинстве тканей организма и превращает холестерин в 27-гидроксихолестерин, являющийся эндогенным лигандом ядерных печеночных X рецепторов (LXR_s). В условиях *in vivo* такой эффект иммунных комплексов должен приводить к снижению концентраций 27-гидроксихолестерина в организме и, следовательно, к уменьшению степени активации LXR_s. Поскольку активация LXR_s связана с торможением синтеза холестерина *de novo* и с ускорением его деградации до желчных кислот, то сниженная активность LXR_s должна выражаться в накоплении холестерина в тканях и в появлении гиперхолестеринемии. На сегодняшний день это предположение представляет собой чисто спекулятивную конструкцию, однако существуют и экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу этой гипотезы. В частности, мы обнаружили, что развитие у мышей люпус-подобного иммунокомплексного гломерулонефрита при Th2-зависимом варианте хронической РТПХ тесно связано по времени с возникновением выраженной гиперхолестеринемии, в то время как при Th1-зависимом варианте хронической РТПХ уровень холестерина в сыворотке крови оставался в пределах нормы (Перминова О.М. и др., 2009). Согласно литературным данным, тесная связь между накоплением иммунных комплексов в тканях и гиперхолестеринемией является характерной чертой люпус-подобных синдромов, спонтанно развивающихся у гибридов (NZBxNZW)F1, мышей MRL/lpr, BXSB и других близких к ним линий. Аналогичная связь обнаруживается также в экспериментальных исследованиях различных иммунокомплексных поражений почек, вызванных введением HgCl₂, БСА или антител к белкам ткани почек. Эти имеющиеся на сегодняшний день косвенные данные хорошо согласуются с вышесказанной гипотезой, однако ее доказательство требует дальнейших экспериментальных исследований.

THE HYPOTHETIC IMMUNE MECHANISM OF HYPERCHOLESTEROLEMIA

Volsky N. N., Perminova O. M.

Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk, Russia

It has long been known that many of the autoimmune diseases are associated with pronounced hypercholesterolemia. Classical examples of such illnesses are systemic lupus erythematosus and autoimmune injuries of kidneys. However it is not clear at the moment how changes of lipid metabolism might be coupled with autoimmune disorders. We assume that an accumulation of immune complexes in tissues may be act as a connecting link between these processes and that cell production of oxysterols is a key element

of this association. *In vitro* experiments demonstrate (Reiss A.B. et al., 2001) that adding of immune complexes to macrophages and to endothelial cells inhibits the activity of mitochondrial sterol 27-hydroxylase – a key enzyme of cholesterol metabolism presenting in most tissues of the body and converting cholesterol to 27-hydroxycholesterol which is an endogenous ligand for nuclear liver X receptors (LXRs). *In vivo* this effect of immune complexes must be resulted in the decrease of 27-hydroxycholesterol concentrations in the body and therefore in the decline of the activation degree of LXRs. Since the LXR activation is associated with the inhibition of cholesterol synthesis *de novo* and with the increase of the rate of its degradation to bile acids, reduced LXR activity would be reflected by accumulation of cholesterol in the tissues and by hypercholesterolemia. As of now, this assumption presents a pure speculative construction, but there are experimental evidences counting in favour of this hypothesis. In particular, we have found that a development of the murine lupus-like immune complex glomerulonephritis in the Th2-dependent variant of chronic GvH disease is closely associated in time with the occurrence of severe hypercholesterolemia whereas in the Th1-dependent variant of chronic GvH disease the level of blood serum cholesterol remains within the normal range (Perminova O.M. et al., 2009). According to literary data, the close relation between accumulation of immune complexes in tissues and hypercholesterolemia is the characteristic feature of the murine lupus-like syndromes developing spontaneously in (NZBxNZW)F1 mice, in MRL/lpr, BXSB and other relevant mouse strains. Similar association has also come to light in experimental investigations of a various immune complex renal injuries induced in mice by the administration of $HgCl_2$, BSA and antibodies to renal proteins. These currently available indirect evidences are in good agreement with the foregoing hypothesis, however its proof invites further experimental investigations.