

XI. ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ

РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ

Альперина Е.Л., Геворгян М.М., Девойно Л.В.

ГУ НИИ физиологии СО РАМН (г. Новосибирск)

Основные типы дофаминовых (ДА) рецепторов – D1 и D2 наиболее широко представлены в таких терминальных зонах нигростриатной и мезолимбической ДА систем, как хвостатое и прилежащее ядра, участие которых в иммуномодуляции было продемонстрировано нами ранее. В настоящее время существуют доказательства участия в иммуномодуляции ДА рецепторов как D1, так и D2 типа. Возникает вопрос о функциональной значимости для процесса иммуномодуляции каждого типа ДА рецепторов в зависимости от их локализации в структурах мозга. Опыты, проведенные с предварительным электролитическим разрушением у крыс Вистар дорзолатеральной области хвостатого ядра или прилежащего ядра и введением таким животным селективного агониста D2 ДА рецепторов квинпиrolа, показали, что в обоих случаях у крыс с разрушенной ДА структурой уровень иммунного ответа был ниже, чем при активации D2 рецепторов у ложнооперированных (ЛО) животных, но выше, чем в контроле. Эти данные свидетельствуют об участии D2 рецепторов хвостатого и прилежащего ядер в модуляции иммунного ответа, а также о включении в этот процесс D2 рецепторов и других ДАсодержащих структур мозга. В то же время введение оперированным крысам агониста D1 ДА рецепторов SKF 38393, который так же как и квинпиrol обладает иммуностимулирующим действием, практически не изменял уровень иммунного ответа по сравнению с получавшими препарат ЛО животными. Таким образом, можно сделать вывод о более значимом вкладе D2 ДА рецепторов, локализованных в хвостатом и прилежащем ядрах, в обеспечение иммуноактивирующего влияния ДА системы мозга. Тем не менее, не исключен определенный вклад в этот процесс и D1 ДА рецепторов этих структур, что, возможно, происходит на уровне взаимомодуляции обоих типов рецепторов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 04-04-48069).

ЕСТЕСТВЕННЫЕ СУПРЕССОРНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Бельская Н.В., Бельский Ю.П., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Борсук Е.С., Патрушев В.К., Азафонов В.И.

ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск)

Существование тесного взаимодействия между гемопоэзом и иммуногенезом не подвергается сомнению, однако пути такого взаимодействия изучены недостаточно. Показано, что клетки системы крови разной степени зрелости обладают естественной (предсуществующей) иммуносупрессорной активностью, которая связана с их способностью выделять определенные медиаторы (NO, ИЛ-10, ТФР-β и др.). Целью данной работы было изучение естественной супрессорной активности (ЕСА) кровяных клеток разных гемопоэтических тканей (костный мозг и печень эмбриона мыши), оценить ЕСА костномозговых клеток при иммунном ответе. Эксперименты проведены на мышах линий BALB/c, C57Bl/6, гибридах F1(CBAxС57Bl/6). ЕСА оценивали по способности клеток подавлять пролиферацию активированных митогеном сингенных спленоцитов. Модели иммунного ответа: полуаллогенная беременность, реакция трансплантат против хозяина, иммунизации овальбумином, БЦЖ, лошадиной сыворот-

кой, эритроцитами барана. Содержание ИФ-γ и ИЛ-2 в супернатантах Т-лимфоцитов определяли в биотестах. Продукцию NO оценивали по содержанию нитритов при помощи реактива Грейса. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Мы обнаружили, что ЕСА, в основе которой лежит единый механизм, присуща кровяным клеткам костного мозга и эмбриональной печени. Стимуляция иммунной системы, при которой происходит изменение (повышение или снижение) продукции цитокинов Т-лимфоцитами, приводит к увеличению ЕСА и продукции ими NO. Вероятно, повышение ЕСА можно рассматривать как общую закономерность иммунного ответа.

ПСИХОНЕЙРОИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ПРИ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

Ветлугина Т.П., Семке В.Я., Бохан Н.А., Невидимова Т.И., Иванова С.А.

ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (г. Томск)

На базе методологии клинической психонейроиммунологии изучены особенности нейроиммунного взаимодействия (параметры клеточного и гуморального иммунитета, уровень цитокинов, показатели нейромедиаторного и гормонального обмена) при психической патологии. Для шизофрении характерен иммунный дисбаланс с дисфункцией Т – клеточного, активацией гуморального иммунного ответа, снижением альфа – и гамма-интерферонов, повышением ИЛ-4 в период обострения заболевания. Показано, что иммунная активация вовлечена в патологический эндогенный процесс. Ведущим фактором *невротических расстройств* и вторичной иммунной недостаточности (ВИН) является стресс. Выявлена тесная взаимосвязь между психической дезадаптацией и иммунной дисфункцией, показано нарастание взаимообусловленности иммунных и нервно-психических расстройств в континууме: норма – психодезадаптационные состояния – болезнь. При депрессиях выраженность депрессивной симптоматики в большей степени сопряжена с параметрами нейромедиаторного обмена и количеством хелперов/индукторов. С увеличением давности заболевания значимую роль в патогенезе депрессий приобретает иммунная система, и в первую очередь, цитотоксические киллеры/супрессоры и натуральные киллеры. Алкоголизм и наркомания сопровождаются ВИН с аутоиммунным компонентом. На этапе постабстинентных расстройств у больных с аддиктивными расстройствами иммунные нарушения сохраняются, а в ряде случаев, углубляются, что способствует астенизации организма, снижению его стрессоустойчивости, срыву ремиссий. *Терапия* психических расстройств с использованием иммуномодуляторов направлена на коррекцию иммунных нарушений, преодоление резистентности к психотропным препаратам, оптимизацию нейроиммунного взаимодействия, повышение адаптационных возможностей пациентов.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ ПРОДУКЦИИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Воронкова О.В., Новицкий В.В., Уразова О.И., Сеницына В.А.

*Сибирский государственный медицинский университет
(г. Томск)*

Целью настоящего исследования явилось установление особенностей цитокинпродуцирующей функции мононуклеарных

лейкоцитов крови у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких до и в процессе полихимиотерапии.

Материал и методы исследования. Обследовано 45 больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (ЛУТЛ). Контрольную группу составили 47 здоровых доноров. Материалом для исследования служили моноциты и лимфоциты периферической крови. Посев клеточных культур проводили по методу Е.Д. Гольдберга. Концентрацию цитокинов в супернатантах культуральных суспензий определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: Исследование цитокинпродуцирующей функции моноцитов периферической крови показало, что течение ЛУТЛ сопровождалось значительным снижением базальной продукции ФНО- α . Уровень спонтанной продукции ИНФ- α у больных ЛУТЛ повышался через 2 мес интенсивной химиотерапии (по сравнению с контролем и до лечения), а по окончании курса поддерживающей противотуберкулезной терапии оказался ниже нормы. Стимуляция клеточных культур липополисахаридом (ЛПС) приводила к повышению выработки ИНФ- α моноцитами крови до лечения и после курса интенсивной терапии, уровень ЛПС-стимулированной продукции ФНО- α до терапевтического вмешательства оказался низким. Окончание противотуберкулезной терапии характеризовалось снижением индуцированной выработки ФНО- α (при воздействии ЛПС) и ИНФ- α (при воздействии туберкулина).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОДУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕЛЕКТИВНЫХ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ D1 РЕЦЕПТОРОВ У МЫШЕЙ РАЗНЫХ ЛИНИЙ И КРЫС ВИСТАР

Геворгян М.М., Альперина Е.Л.

ГУ НИИ физиологии СО РАМН (г. Новосибирск)

С целью выяснения возможного участия D1 дофаминовых (ДА) рецепторов в иммуномодуляции проводился анализ изменения иммунного ответа, который оценивался по числу РОК при активации этих рецепторов селективным агонистом SKF 38393 и/или при блокаде селективным антагонистом SCH 23390 у мышей разных линий и крыс линии Вистар. Активация D1 ДА рецепторов SKF 38393 у мышей СВА привела к увеличению числа РОК в селезенке на 5 сутки после иммунизации эритроцитами барана (5×10^8), практически при всех, кроме 1,0 мг/кг, использованных дозах (1,0; 2,5; 5,0; 10 мг/кг). У крыс же линии Вистар введение агониста D1 ДА рецепторов SKF 38393 в дозах 10 и 20 мг/кг позволило выявить эффективность только более высокой дозы препарата. Блокада D1 ДА рецепторов селективным блокатором SCH 23390 оказывает иммуноугнетающее действие в диапазоне доз от 0,25 до 1,0 мг/кг у мышей СВА, C57BL/6J и крыс линии Вистар. Однако, если повышение дозы с 0,25 до 0,5 мг/кг даёт повышение числа РОК, то дальнейшее повышение дозы SCH23390 не вызывает более глубокого угнетения иммунного ответа. Изолированное введение SCH 23390 (1мг/кг) или SKF 38393 (20 мг/кг) у крыс линии Вистар, как и в предыдущих сериях, вызывало, соответственно, либо угнетение, либо стимуляцию иммунного ответа ($p < 0,001$). При совместном введении обоих препаратов предварительная блокада D1 ДА рецепторов SCH 23390 предотвращала усиление иммунной реакции, обычно наблюдаемого при введении SKF 23390 – уровень розеткообразования у таких животных полностью соответствовал контролю. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о включении D1 ДА рецепторов в процесс иммуномодуляции.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 04-04-48069).

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ У ЖЕНЩИН В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ И В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Генинг Т.П., Кириллова Е.Н.

Ульяновский государственный университет (г. Ульяновск)

Нейтрофильные гранулоциты являются одним из важнейших звеньев противоинфекционной защиты. Сведения об изменении функциональной активности нейтрофилов у женщин в связи с возрастом противоречивы и не позволяют сделать однозначных выводов. Целью нашего исследования явилось изучение функциональной активности нейтрофилов у женщин репродуктивного периода и в постменопаузе. В нейтрофилах периферической крови 30 практически здоровых женщин определяли уровень миелопероксидазы и катионных белков; бактерицидную способность нейтрофила к фагоцитозу в тесте с нитросиним тетразолием, а также фагоцитарный индекс и фагоцитарное число. В результате проведенных исследований установлено, что средний цитохимический коэффициент (СЦК) активности миелопероксидазы в нейтрофилах женщин репродуктивного периода ($2,03 \pm 0,29$) достоверно не отличается от данного показателя у женщин в постменопаузе ($2,10 \pm 0,27$). СЦК активности катионных белков у женщин в репродуктивном периоде и в постменопаузе также достоверно не отличаются и равны $1,72 \pm 0,32$ и $1,73 \pm 0,25$. Показано, что количество НСТ-положительных нейтрофилов у женщин в постменопаузе составляет $12,0 \pm 4,90$ %, что выше соответствующего количества у женщин, находящихся в репродуктивном периоде ($8,64 \pm 0,81$ %). Установлено, что процент участвующих в фагоцитозе нейтрофилов снижается ($74,5 \pm 5,08$ против $70,5 \pm 0,70$), а фагоцитарное число возрастает ($1,70 \pm 0,06$ против $1,72 \pm 0,11$) у женщин в постменопаузе, в сравнении с женщинами репродуктивного периода.

ИММУНИТЕТ И РЕПРОДУКЦИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Григоркина Е.Б.

Институт экологии растений и животных УрО РАН (г. Екатеринбург)

Известно, что популяционным механизмом поддержания численности грызунов в радиоактивно загрязненной среде, является интенсификация репродуктивной функции. Цель работы – оценить влияние иммунного статуса на плодовитость лабораторных мышей линии СВА. У самок опытной группы (длительное введение иммунодепрессанта) выявлено: 1) достоверное снижение массы тела в течение беременности, 2) снижение ряда морфологических индексов (тимуса, сердца, печени, селезенки и надпочечника), 3) увеличение инфантицида ($37,0$ %) в ранние и поздние сроки (от частичной до полной элиминации потомства), в контроле это явление наблюдали в первую неделю после родов ($29,0$ %). На фоне иммуномодулятора у животных обнаружено значимое увеличение плодовитости (средняя величина выводка в опыте – $6,2 \pm 0,2$, в контроле – $5,2 \pm 0,2$, $p < 0,001$). Соотношение полов в опытном потомстве было смещено в пользу самок 2:1, в контроле сохранялось 1:1. При этом масса детенышей, рожденных самками опытной группы, была достоверно ниже в течение первого месяца жизни, чем у потомков контрольных мышей. Результаты эксперимента позволяют сделать заключение, что в природных популяциях мелких млекопитающих, обитающих на техногенных территориях (в том числе в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа), подавление системы иммунитета может привести к нарушению внутриутробного контроля качества потомства и, как следствие, к увеличению в популяции доли животных, отягощенных генетическим грузом. Полученные данные можно интерпретиро-