

А.Н. Гольцев, Е.А. Порожан

Состояние тимуса при развитии нейродегенеративных заболеваний аутоиммунной природы

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, отдел криопатофизиологии

Ключевые слова: тимус • экспериментальный аллергический энцефаломиелит

Рассеянный склероз (РС) занимает третье по частоте место среди заболеваний ЦНС. До настоящего времени точные механизмы его развития не известны. Учитывая ведущую роль иммунных реакций в развитии РС, важное значение в определении реперных точек патогенеза патологического процесса приобретает исследование центрального органа иммунной системы – тимуса, что и явилось предметом данного исследования.

Цель исследования – провести фенотипический анализ клеток тимуса в динамике развития экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), а также оценить выраженность в них процессов апоптоза.

Материалы и методы исследований. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах, массой 140-180 г. ЭАЭ индуцировали гомогенатом гомологичной спинномозговой ткани (50 мг) с полным адьювантом Фрейнда, содержащим 2-4 мг/мл *Mycobacterium tuberculosis*. Контролем служила группа животных с введением физиологического раствора в аналогичном объеме. Для оценки фенотипической принадлежности клеток тимуса применяли метод проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, BD, USA) с использованием MAT к CD3, CD4, CD8 (BioLegend), CD25 (BD Pharmingen™), Ia (Abcam) мембранным структурам. Для выявления апоптотических клеток использовали двойной маркер Annexin V (BD Pharmingen™) с пропидий йодидом (PI). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли по отношению CD4+ к CD8+ клеткам.

Результаты и их обсуждение. В доклинический период патологии (7-е сутки) снижается содержание общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+) (рис. 1), что может быть результатом развития стрессорного состояния после индукции ЭАЭ, а также повышения продукции простагландина E2, который угнетает пролиферацию лимфоцитов

[1]. В дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение содержания этих клеток. К 28-м суткам этот показатель в 1,7 раза превышал контрольное значение и возвращался к нему к 35 суткам. Среди субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов на 7-е сутки повышалось содержание как Т-хелперов (CD4+), так и Т-супрессоров (CD8+) по сравнению с контролем. В дальнейшем их количество снижалось, причем в разной степени, о чем свидетельствуют и изменение ИРИ на 21 и 28 сутки. Снижение содержания CD4+ клеток можно объяснить их миграцией на периферию для стимуляции макрофагов при развивающемся воспалении. К 35 суткам как содержание CD4+ и CD8+ клеток, так и ИРИ достигало контрольного уровня. Количество Ia+ клеток вплоть до 21 суток достоверно превышало контрольный показатель. Данный факт может быть обусловлен увеличением содержания в этот период провоспалительных цитокинов (ФНО-α и интерферон-γ), которые как показано в ряде работ могут усиливать экспрессию молекул Ia-антигенов. Интересен факт синхронизированного с интервалом в одну неделю существенного изменения содержания активированных (CD25+) Т-лимфоцитов. Такие изменения разных форм ИКК в тимусе говорят о его чуткой реакции на существенно меняющийся статус организма при ЭАЭ. Очевидно также то, что в тимусе, как и в других лимфоидных структурах организма при АИЗ, клетки ускользают от апоптоза, о чем свидетельствует сниженное по сравнению с контролем количество AnV+PI+ с 7-х по 28-е сутки (рис. 2).

Выводы. При развитии ЭАЭ лимфоидный компонент центрального органа иммунной системы – тимуса – претерпевает серьезные структурно-функциональные изменения. Остается открытым вопрос, являются ли такого рода изменения первичным звеном манифестируемой в дальнейшем патологии нервной системы, или же откликом на изменения цитокинового профиля организма.

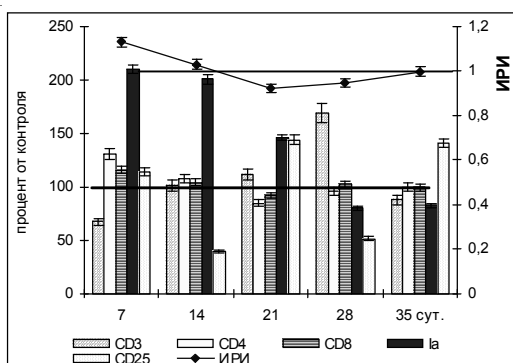


Рис. 1 Фенотипические показатели клеток тимуса в динамике развития ЭАЭ

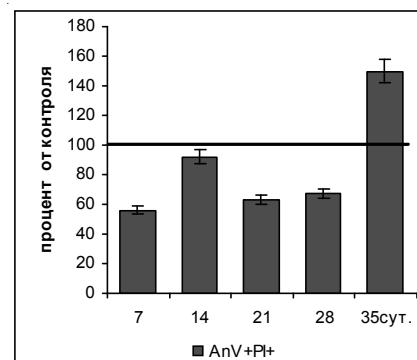


Рис. 2 Апоптоз клеток тимуса животных с ЭАЭ