

ДОЦЕНКО Э.А.,
ЮПАТОВ Г.И.,
ЧИРКИН А.А.

Республиканский липидный
лечебно-диагностический
центр метаболической
терапии, государственный
медицинский университет,
Витебск, Беларусь

УДК 577.1:577.27

ХОЛЕСТЕРИН И ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ КАК ЭНДОГЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

В обзоре рассмотрены вопросы взаимосвязи системы иммунитета и липидтранспортной системы. Ряд работ подтверждает различия в состоянии системы иммунитета у лиц с гипо- и гиперхолестеринемией. Рассмотрены вопросы взаимодействию цитокинов и липидтранспортной системы. Данные литературы свидетельствуют, что относительная гипохолестеринемия у здоровых лиц связана с повышенной онкологической заболеваемостью и повышенным риском смерти от “неатеросклеротических” заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холестерин, липопротеины, иммуномодуляторы.
Имунопатология, аллергология, инфектология 2001, 3: 6-15.

CHOLESTEROL AND LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AS ENDOGENOUS IMMUNOMODULATORS

DOTSSENKO E.A., YUPATOV G.I., CHIRKIN A.A.

National Lipid Center of Metabolic Therapy, Vitebsk Medical University.

Interactions between cholesterol transport mechanisms and immune system are discussed in the article. A lot of papers described the differences of immune state in patients with normal or hypercholesterol serum levels. Relations of cytokines production and cholesterol transport are examined also. It was shown that relative hypocholesterolaemia in healthy persons correlated with increased cancer morbidity and higher mortality risk from “non-atherosclerosis” diseases.

KEY WORDS: cholesterol, lymphocyte, immune system
Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 3: 6-15.

Нарушение взаимодействия иммунной и липидтранспортной систем – важный механизм развития иммунопатологии. Поэтому при некоторых иммунопатологических состояниях (ревматоидный артрит, бронхиальная астма) с высокой эффективностью применяют препараты, коррегирующие это взаимодействие (ω -6 ненасыщенные жирные кислоты и др.). Эссенциальные жирные кислоты образуют важный компонент клеточных мембран, являются предшественниками эйкозаноидов и необходимы для клеточного метаболизма [1]. Липопротеины оказывают регуляторные эффекты на иммунный от-

вет, метаболизм клеток системы иммунитета и неспецифическую устойчивость к патогенам [2]. Взаимосвязь иммунной и липидтранспортной систем обычно анализируется на нескольких проблемах. Во-первых, это изучение роли системы иммунитета в развитии атеросклероза: общепризнанно участие иммунных механизмов в формировании атеросклеротической бляшки [3, 4]. Во-вторых, изучение и характеристика липидного состава мембран иммунокомпетентных клеток и его влияние на структурно-функциональные особенности клеток [5]. В тоже время следует помнить, что как липидтранспортная,

так и система иммунитета не являются строго органо локализованными, а диффузно распространены в организме, поэтому последствия их взаимодействия могут далеко выходить за рамки только атеросклеротического процесса.

Целью настоящего сообщения является анализ данных, касающихся влияния состояния липидтранспортной системы (ЛТС), в частности, различных фракций холестерина на клинические и лабораторные показатели системы иммунитета (СИ).

Холестерин в покоящихся и пролиферирующих лимфоцитах.

Система иммунитета обеспечивает постоянство внутренней среды и защиту организма от инфекционных агентов. Несмотря на то, что принято выделять гуморальное и клеточное звенья иммунитета, в основе любой иммунной реакции лежат клеточные феномены: пролиферация, дифференцировка и распознавание. Эффективность указанных процессов определяется активностью метаболизма иммунокомпетентных клеток, который в определенной степени зависит от состояния клеточных мембран, а, следовательно, и липопротеинов, входящих в их состав. Поступление в клетку избытка холестерина (ХС) и повышение его содержания в мембране клетки понижает ее жидкостные свойства, проницаемость и метаболическую активность в целом, а также и функционирование рецепторов лимфоцитов [5, 6, 7]. Одним из важнейших механизмов нарушения функций системы иммунитета является патология клеточных мембран иммунокомпетентных клеток в результате активации перекисного окисления липидов, накопления холестерина, проявлений трансмембранной асимметрии липидов, дефицита полиеновых кислот и др. [8].

В норме содержание ХС как в клетке, так и в плазматической мембране достаточно стабильно. D.Allan и M.J.Crumpton [9] изучали плазматические мембраны лимфоцитов, полученных из мезентериальных лимфатических узлов свиней и установили, что в среднем цитоплазматические мембраны животных клеток содержат около 128 мкг ХС/мг белка (что составляет 30% всех мембранных липидов), 0,672 мг фосфолипидов/мг белка. Л.М.Рыжова и соавт. [10] изучали липиды плазматических мембран лимфоцитов у больных атеросклерозом и их детей. У взрослых здоровых мужчин содержание ХС в клеточной мембране составило $176,1 \pm 9,1$ мкг ХС/мг белка, отношение ХС/ФЛ – $1,02 \pm 0,06$.

В тоже время, у больных эти показатели были выше – $235,7 \pm 9,4$ и $1,24 \pm 0,12$ ($P < 0,05$) соответственно.

Гомеостаз холестерина в клетке поддерживается совместной регуляцией эндогенного синтеза и экзогенного захвата холестерина липопротеинов рецепторами ЛПНП. Поступление экзогенного холестерина опосредуется специфическими рецепторами к ЛПНП, которые имеются на лимфоцитах и моноцитах (CD91). Синтез эндогенного холестерина ингибируется в краткосрочных культурах лимфоцитов в отсутствие экзогенных липидов [11]. На клетках лимфоцитарного ряда с помощью моноклональных антител находят рецепторы к ЛПНП. Они выявлены на 60% нестимулированных В-лимфоцитов периферической крови. Количество клеток, несущих рецепторы к ЛПНП, возрастает при стимуляции В-лимфоцитов ИЛ-2 (до 79%), PWM (до 95%) [12].

Имеется предположение, что модификация уровня мембранного холестерина лимфоцитов лежит в основе регуляции активности этих клеток липопротеинами плазмы крови. По мнению J.A. Cuthbert и соавт. [13] доступность холестерина – основная причина, способствующая пролиферации лимфоцитов. Эндогенно синтезированный холестерин или полученный извне, может использоваться для нового биосинтеза мембран. Митогенная стимуляция человеческих лимфоцитов увеличивает скорость синтеза эндогенного стерола, который наблюдается в течении 4-х часов после стимуляции и подавляется специфическим ингибитором активности ГМГ-КоА-редуктазы – мевинолином. При стимуляции лимфоцитов мыши фитогемагглютинином выявлено, что синтез ДНК начинается через 24 часа культивирования и достигает максимума к 48 часам; в тоже время, синтез стеролов начинается уже через 4 часа и достигает максимума к началу синтеза ДНК [14]. Само по себе внесение ХС в покоящуюся культуру лимфоцитов не вызывает усиления пролиферации, остающейся на уровне спонтанной. Однако при митогенной активации клеток повышение концентрации ХС приводит к комитогенному эффекту [15].

Данные о влиянии холестерина различных классов липопротеинов на пролиферативную активность лимфоцитов при их стимуляции митогенами в определенной степени противоречивы. Показано, что при ингибировании синтеза холестерина фтормевалонатом (на уровне синтеза изопентинилпиррофосфата и последующих конечных продуктов пути

биосинтеза холестерина) митогенстимулированная пролиферация клеток в отсутствие липопротеинов также полностью блокировалась. Добавление ЛПНП восстанавливало ответ до нормального. Сами ЛПНП и мевалонат в физиологических концентрациях по отдельности не приводили к восстановлению синтеза ДНК в лимфоцитах при блокаде ловастатином. ЛПНП не влияли на способность фтормевалоната блокировать синтез холестерина. [16].

Мы обнаружили различия в пролиферативной активности лимфоцитов (при их стимуляции ФГА) в зависимости от показателей ЛТС сыворотки крови. Обследовано 46 больных артериальной гипертензией. Спонтанная РБТЛ не превышала 10% и практически не зависела от исходного уровня общего ХС. Через 72 часа культивирования лимфоцитов при их стимуляции ФГА число бластных клеток у больных с ХС сыворотки крови более 7,3 ммоль/л достоверно превышало такое у лиц, с ХС менее 5,2 ммоль/л ($50,4 \pm 4,00\%$ и $32,5 \pm 4,21\%$ соответственно, $P < 0,01$). Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием ХС, ЛПНП в сыворотке крови и силой пролиферативного ответа, причем корреляционные коэффициенты возрастали по мере роста ХС [17].

По другим данным при ингибировании эндогенного синтеза холестерина пролиферация митогенстимулированных лимфоцитов значительно снижалась, несмотря на наличие внешнего источника холестерина, что сопровождалось как обеднением мембраны ХС, так и ее обогащением [18, 19].

Некоторые авторы считают, что среди ЛПНП сыворотки крови имеются ЛПНП-ингибиторы (LDL-In), обладающие иммунорегуляторными свойствами, в т.ч. подавляющие пролиферацию лимфоцитов, вызванную антигенами. Обнаружено, что ЛПНП-ингибиторы (LDL-In) в высокой концентрации на 80% подавляют иммунный ответ на эритроциты барана у мышей. При этом к ЛПНП-ингибиторам разные субпопуляции лимфоцитов человека обладают различной чувствительностью. Отмечена прямая супрессия нативными ЛПНП лимфоцитарного ответа [20]. Показано, что физиологические концентрации липопротеинов плазмы крови человека угнетают трансформацию периферических В-лимфоцитов под действием вируса Эпштейн-Барр [21].

Липопротеины атерогенных классов угнетают ФГА индуцированную пролиферацию, причем это в

большей степени характерно для липопротеинов, выделенных у больных ИБС, что косвенно подтверждает существование специфического подкласса липопротеинов, который обладает ингибирующим эффектом на пролиферативную активность лимфоцитов [22].

Полагают, что супрессорный эффект липопротеинов может быть связан с соотношением числа Т-лимфоцитов и макрофагов. Супрессорный эффект липопротеинов максимален, когда количество прилипающих клеток равно количеству Т-лимфоцитов. Преинкубация ЛПНП с моноцитами снижает супрессорный эффект последних. Другой механизм может быть связан с тем, что моноциты секретируют растворимый фактор (вероятно, не интерлейкин-1), который влияет на пролиферацию лимфоцитов. Преинкубация моноцитов в течение 24 часов с ЛПНП и ЛПОНП отменяет их (моноцитов) способность усиливать пролиферативный ответ лимфоцитов; тогда как преинкубация очищенных Т-лимфоцитов с липопротеинами не изменяет их способность к пролиферации, синтез ИЛ-1 не изменяется [25].

Установлено, что ЛПНП подавляют фагоцитоз заряженных частиц и активацию окислительных систем как мононуклеарных, так и полинуклеарных макрофагов [23]. По другим данным, ЛПНП здоровых людей в концентрации 50 мкг белка/мл приводят к “метаболическому взрыву” в лизосомах моноцитов, сопряженное с нарушением рецепторного аппарата клеток [24].

Мембраны иммунокомпетентных клеток служат мишенью действия иммуномодуляторов и ЛПНП. Методами электронного парамагнитного резонанса и поляризации иммунофлюоресценции были исследованы свойства мембран тимоцитов и клеток селезенки. После введения мышам кортикостероидных гормонов и циклофосфида цитоплазматические мембраны приобретали ригидные свойства, соотношение холестерин/фосфолипиды увеличивалось [26]. Показательны изменения свойств биологических мембран связанные с возрастом. Известно, что у экспериментальных животных с возрастом имеет место физиологическая иммуносупрессия вследствие чего возрастает число иммунопатологических расстройств [27]. Сыворотки крови пожилых людей, содержащие повышенные уровни триглицеридов, общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП дозозависимо ингибировали ИЛ-2-зависимую пролиферацию [28].

Иммунный статус и холестерин

Целый ряд данных, полученных при параллельном анализе состояния ЛТС и отдельных показателей СИ, как качественных, так и количественных, подтверждают различия в состоянии системы иммунитета у лиц с гипо- и гиперхолестеринемией. Так, M.F.Muldoon с соавт. [29] при обследовании здоровых мужчин (средний возраст 46 лет) установил, что у лиц с более низким содержанием холестерина было достоверно ниже количество лимфоцитов периферической крови, общих Т-лимфоцитов и CD8⁺-клеток ($P < 0,05$). У них же наблюдалась выраженная тенденция к снижению количества CD4⁺-лимфоцитов и уменьшению продукции ИЛ-2 при стимуляции лимфоцитов ФГА.

Сходные результаты получены при обследовании 42 детей, получавших гипохолестериновую диету в течении 6 месяцев. На фоне значительного снижения ($P < 0,008$) общего холестерина сыворотки крови, достоверно ($P < 0,01$) снижался уровень субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), однако общее число лимфоцитов было в пределах нормы. Имела место значительная корреляция между некоторыми субпопуляциями Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺) и уровнем триглицеридов ($P < 0,05$) [30].

Под нашим наблюдением находилось 893 пациента с различной соматической патологией и практически здоровых человека, которым был проведен анализ состояния ЛТС и СИ. Уровень общих Т-лимфоцитов возрастал с увеличением общего холестерина сыворотки крови. Число Т-лимфоцитов составило 58,9±2,09% (при ХС 4,6±0,07 ммоль/л), 60,3±1,03% (при ХС 5,8±0,05 ммоль/л), 64,3±2,12% (при ХС 6,7±0,07 ммоль/л) и 64,8±2,86% (при ХС 9,2±0,85 ммоль/л). Такая тенденция не наблюдалась при анализе активных Т-лимфоцитов и Т-супрессоров.

Уровень Т-хелперов возрастал с увеличением общего холестерина сыворотки крови: 36,3±1,08%, 41,2±2,53% и 41,3±4,61% (при росте ХС от 5,8±0,05 ммоль/л до 9,2±0,85 ммоль/л). Количество В-лимфоцитов имело тенденцию к снижению ($P < 0,01$), при росте уровня общего холестерина сыворотки крови. Число лимфоцитов сыворотки крови увеличивалось при росте уровня общего холестерина сыворотки крови, максимально в группе с наибольшим содержанием ХС. [31, 32]. Полученные результаты близки данным А.А.Генкина [33].

При культивировании лимфоцитов с ЛПОНП здоровых и больных ИБС, их способность к формированию активных Е-РОК не менялась. В тоже время, ЛПНП от больных с гиперхолестеринемией вызывали достоверное повышение числа активных Е-РОК (62,0+3% против 47,0+4%). [22].

По данным, полученным Б.В.Головским и А.Г.Шавриным [34] у практически здоровых лиц с факторами риска, увеличение общего ХС и β-липопротеинов ассоциируется с достоверным повышением фагоцитарной активности нейтрофилов. Кроме того, у лиц с гиперхолестеринемией выявлено достоверное увеличение ЦИК, Т- и В-лимфоцитов ($P < 0,05$). Обнаружена корреляция уровня β-липопротеинов с числом Т-лимфоцитов ($r = +0,66$), В-лимфоцитов ($r = +0,70$), уровнем IgM ($r = +0,54$), ЦИК ($r = +0,71$).

Высказано предположение, что существует прямая связь между накоплением холестерина и активацией Т-клеток [35]. Можно предположить, что различные уровни гиперхолестеринемии обуславливают разный тип иммунного ответа: умеренная – клеточно-опосредованные реакции, высокая – гуморальные. Это согласуется с данными о том, что различные типы иммунокомпетентных клеток по-разному реагируют на изменения показателей ЛТС [36].

Некоторые авторы полагают, что иммуномодулирующее влияние липопротеинов реализуется путем воздействия на пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов, продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2 [37]. Выявлено снижение содержания естественных киллеров и лимфоцитов на фоне применения гиполипидемического препарата ловастатина [38].

Имуномодулирующие эффекты липидов по видимому не однозначны. У 25% больных ИБС с гиперлипидемией выявлено подавление реактивности лимфоцитов, а у 45% - активация [39]. С другой стороны, некоторые иммуномодулирующие средства могут обладать антиатеросклеротической активностью.

Наиболее противоречивые данные получены при анализе состояния здоровья у лиц с различным состоянием липидтранспортной системы. Имеются эпидемиологические доказательства, что относительная гипохолестеринемия у здоровых лиц связана с повышенной онкологической заболеваемостью и повышенным риском смерти от “неатеросклеротических” заболеваний [29]. При изучении состояния липидтранспортной системы у больных с выраженной депрессией и у лиц совершивших суици-

дальние попытки выявлено значительное снижение уровня ЛПВП, а так же высокая отрицательная корреляция между ЛПВП и отношением CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов [40].

По результатам ретроспективного исследования (11000 пациентов, наблюдавшихся в течение 16 лет), высказано предположение, что липопротеины плазмы могут предупреждать развитие опухолей [41]. Полагают, что модификация липопротеинов и генетическая предрасположенность, может влиять на распределение лимфомы Беркета [21].

В серии работ, посвященных состоянию ЛТС и СИ у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом обнаружены ранняя гипохолестеринемия и более поздняя гипертриглицеридемия [42]. Гипохолестеринемия (менее 150 мг/дл) характерна для 40% инфицированных вирусом ВИЧ-1; у них же наблюдается снижение общего ХС, ЛПВП, ЛПНП. У больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных выявлена достоверная корреляция между уровнем α -интерферона и триглицеридами сыворотки, и не обнаружена с холестерином. Показано, что у пациентов с содержанием CD4⁺-лимфоцитов более 400x10⁶/л уровень триглицеридов, ЛПНП и апоА1 был выше, чем у лиц с содержанием CD4⁺-клеток менее 50x10⁶/л. По-видимому гипохолестеринемия, с одной стороны, может быть одним из важных маркеров прогрессирования болезни, а с другой – связана со специфическими изменениями функции СИ [43].

Имеются данные, в свете которых липидтранспортная система (и, в частности, холестерин) рассматривается как потенциальная мишень противоопухолевой терапии [44]. Так, добавление экзогенного ловастатина (ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы) подавляет митогенстимулированную пролиферацию НК-клеток и лимфоцитов; эти эффекты частично преодолеваются экзогенным холестерином [45]. Показано также, что симвастатин *in vitro* обладает ингибирующим эффектом на пролиферацию клеток линии HL60 миелобластного лейкоза. При избытке в культуре мононуклеаров периферической крови ЛПОНП имеет место максимальный цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток [46].

К сожалению, экспериментальные данные вступают в определенное противоречие с клиническими. При проведении плацебо-контролируемого двойного слепого исследования больных с первичной гиперхолестеринемией авторы не выявили различий в содержании НК-клеток (CD3⁺, CD16⁺,

CD56⁺), ИЛ-2-индуцированной цитотоксичности, ФГА-стимулированной пролиферации, содержания CD3⁺, CD19⁺ и иммуноглобулинов через 4-8 недель и 6 месяцев после приема плацебо и ловастатина [43]. Средний уровень триглицеридов и общего холестерина у женщин, больных раком молочной железы был достоверно выше (192,1 и 212,9 мг/дл), чем у здоровых и больных раком шейки матки. В тоже время, в последнем случае все показатели ЛТС были достоверно ниже, чем у здоровых. У больных раком всех локализаций выявлено достоверное снижение CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов и повышение CD8⁺-лимфоцитов (p<0,005) [47].

При гипотиреозе, который может проявляться единственным симптомом – гиперхолестеринемией, рефрактерной к лечению диетой и статинами, в крови накапливаются атерогенные фракции липидов, а уровень ЛПВП снижается. При этом наблюдается вторичный иммунодефицит, который развивается даже при незначительном снижении функции щитовидной железы [48]. Характеристика системы иммунитета по тестам Т- и В-бласттрансформации и активности натуральных киллеров при одновременной оценке параметров ЛТС показала, что концентрации триглицеридов, холестерина и его эфиров не объясняли вариабельности иммунологических показателей. Лица с хорошей социальной поддержкой, кроме того, имели более низкий уровень сывороточного холестерина и более высокие показатели иммунитета. Эти данные не свидетельствуют в пользу регуляторного влияния пищевого рациона на состояние СИ [49]. По-видимому, неблагоприятны как высокие, так и низкие концентрации холестерина. В пользу этого свидетельствует и то обстоятельство, что достоверные корреляции между показателями ЛТС и СИ обнаруживаются лишь при высоком или низком содержании холестерина; так, положительные корреляции наблюдались между сывороточным уровнем ЛПНП и CD8⁺-клетками только у больных раком [47].

При многочисленных успешных испытаниях гиполипидемических препаратов, в некоторых из них установлено увеличение заболеваемости (и даже смертности) от заболеваний “неатеросклеротической” природы на фоне снижения общей смертности в течение 5-летнего периода наблюдений [50]. Возможно, гипохолестеринемия является признаком недостаточно эффективного функционирования отдельных органов и систем (в том числе и СИ), что может быть следствием, например, недостаточного

питания, а гиперхолестеринемия может быть маркером активно протекающих иммунных и репарационных процессов.

Мы провели анализ временной нетрудоспособности более 200 пациентов по поводу заболеваний, в основе которых может лежать вторичный иммунодефицит (острые респираторные вирусные инфекции, острый бронхит и др.). Обнаружено, что при среднем уровне ХС $3,6 \pm 0,08$ ммоль/л, средняя длительность временной нетрудоспособности составила $16,1 \pm 4,35$ дней; при среднем уровне ХС $4,7 \pm 0,04$ ммоль/л - $6,7 \pm 0,97$ дней; при среднем уровне ХС $5,8 \pm 0,04$ ммоль/л - $5,0 \pm 0,63$ дней; при среднем уровне ХС $6,9 \pm 0,04$ ммоль/л - $4,2 \pm 1,12$ дня; при среднем уровне ХС $8,3 \pm 0,21$ ммоль/л - $1,7 \pm 0,81$ дня ($P < 0,0001-0,005$). Выявлены достоверные отрицательные корреляционные соотношения между уровнем ХС и длительностью временной нетрудоспособности. В меньшей степени прослеживается связь заболеваемости с уровнем триглицеридов и ЛПВП [51].

Цитокины и холестерин

Инфекции, воспаление и травма вызывают повышение уровня белков острой фазы, и эти изменения модулируются цитокинами. При ответе организма больного на повреждение возникают значительные сдвиги липидного метаболизма и уровня циркулирующих липопротеинов, которые так же регулируются цитокинами. Многие цитокины, включая фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкины, интерфероны повышают уровень сывороточных триглицеридов. Быстрое увеличение (в течение 1-2 часов) липопротеинов преимущественно обусловлено усилением секреции ЛПОНП в печени, тогда как более позднее повышение может быть обусловлено различными факторами, включая повышение продукции ЛПОНП печенью. Цитокины усиливают синтез печеночного холестерина путем индукции экспрессии гена ГМГ-КоА-редуктазы и снижения катаболизма холестерина в печени за счет ингибции холестерол-7-альфа-гидроксилазы, ключевого фермента в синтезе желчных кислот. Цитокины также снижают ЛПВП и вызывают нарушение их состава. Уровень эфиров холестерина снижается, тогда как содержание свободного холестерина увеличивается. Содержание ключевых белков, вовлеченных в метаболизм ЛПВП изменяются под действием цитокинов. Активность лецитин-холе-

стерин-ацетилтрансферазы, печеночной циркулирующей триглицерид-липазы и белка, переносящего эфиры холестерина уменьшается. Эти изменения в метаболизме липидов и липопротеинов могут быть положительными; липопротеины конкурируют с вирусами за клеточные рецепторы, связывают токсины, нейтрализуя их действие аполипопротеины нейтрализуют вирусы, лизируют паразитов, липопротеины [52]. Вероятно, цитокины индуцируют существенные изменения в липидном метаболизме, которые приводят к гиперлипидемии, являющейся частью неспецифического иммунного ответа. Описано парадоксальное действие циклоспорина (блокирует синтез ИЛ-2 на уровне генетического аппарата), который повышает уровень плазменного холестерина, одновременно подавляя атеросклеротические изменения трансплантата [53].

ИЛ-6 влияет на уровень сывороточных липидов и индуцирует гипертриглицеридемию у крыс. Введенный внутривенно ИЛ-6, повышал уровень триглицеридов в дозозависимой форме максимум через 2 часа, а холестерина через 4-6 часов. ИЛ-6 увеличивает липолиз и доставку жирных кислот к печени. Возможно, действие ИЛ-6 на липидтранспортную систему не прямое, а опосредовано усилением синтеза острофазных белков, кортизола [54].

Окисленные ЛПНП известны как атерогенные молекулы, индуцирующие экспрессию различных генных продуктов. Они значительно усиливали экспрессию "тканевого" фактора вызванную бактериальными липополисахаридами (ЛПС), не влияли на вызванную ЛПС продукцию ИЛ-8, но подавляли ЛПС индуцированную секрецию фактора некроза опухоли ФНО- α [55]. Обнаружено, что не нативные, а окисленные ЛПНП индуцируют продукцию ИЛ-8. Эта стимуляция не требовала ИЛ-1b и была селективной. Продукция ИЛ-8 увеличиваясь пропорционально степени окисления ЛПНП. Экспрессия рецепторов к ИЛ-2 на очищенных Т-лимфоцитах под влиянием окисленных ЛПНП угнетается [56].

Е.Г.Сергеева и соавт. [57] получили убедительные данные в отношении способности лейкоцитов синтезировать ФНО- α . Найдена тесная корреляционная зависимость между концентрацией ФНО- α и уровнем триглицеридов сыворотки крови ($r = -0,752$, $P < 0,05$) и ЛПОНП ($r = -0,753$, $P < 0,05$). Достоверной корреляции с содержанием ХС не установлено. Предполагается, что иммунокомпетентные клетки больных, сенсibilизированных к липопротеинам низкой плотности, синтезируют повышенные коли-

чества ФНО- α . Различные исходные уровни липидов могут по-разному влиять на способность лейкоцитов продуцировать хемокины (факторы, тормозящие миграцию лейкоцитов) и тогда результаты реакции торможения миграции лейкоцитов будут отражать лишь различные эффекты липидов на иммунокомпетентные клетки. Косвенным подтверждением этому являются выявленные корреляционные связи между синтезом ФНО- α с триглицеридами и ЛПОНП, а также повышенные уровни ФНО- α . С другой стороны, показано [58, 59], что уровень ФНО- α повышен у больных с так называемым “синдромом кардиальной кахексии”, среди проявлений которого – прогрессирующее снижение массы тела, анемия, гипоальбуминемия, лейкопения, гипоchoлестеринемия.

Заключение

Приведенные данные литературы и результаты собственных исследований убедительно свидетельствуют о существовании тесной связи между функциями липидтранспортной системой и системой иммунитета. С одной стороны, липиды и их метаболиты оказывают иммуномодулирующее влияние; с другой – биологически активные молекулы, синтезируемые иммунокомпетентными клетками в процессе активации и пролиферации являются регуляторами липидного обмена.

Ведущая роль гиперchoлестеринемии в развитии атеросклероза и его осложнений, потребность в проведении гиполипидемической терапии способствовали формированию представлений об однозначно положительных эффектах снижения уровня сывороточного холестерина. Тем не менее, до сих пор в печати продолжают дискуссии [40].

Однако данные литературы и результаты наших исследований показывают, что гиперchoлестерине-

мия легкой и умеренной степеней соответствует большей функциональной активности системы иммунитета.

В качестве рабочей гипотезы предполагается, что для оптимального функционирования системы иммунитета уровень общего холестерина должен быть в пределах 6,0-6,5 ммоль/л. С точки зрения кардиолога-клинициста такие цифры содержания ХС соответствует легкой и умеренной гиперchoлестеринемии и существенно повышают риск сердечно-сосудистой патологии; такой уровень холестерина следует снижать. Однако с позиций иммунопатолога такой показатель холестерина полезен, т.к. коррелирует с повышенным защитным эффектом системы иммунитета.

Возникает вопрос, на который сегодня нет ответа: что для больного благо – низкий уровень ХС с меньшим риском развития сердечно-сосудистой патологии и большей вероятностью иммунопатологии или больший уровень ХС, с предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии и меньшей к иммунопатологии?

Мы полагаем, что ответ может быть получен при проведении крупных независимых долгосрочных эпидемиологических исследований, результатом которых может быть оптимизация уровня холестерина на основе состояния конкретного организма.

К сожалению, если риск развития сердечно-сосудистой патологии просчитать сравнительно несложно, то вероятность возникновения иммунопатологии оценить трудно. По всей видимости, сегодня решение о необходимости снижения уровня ХС у больного должно основываться на оценке индивидуального риска развития атеросклероза и иммунопатологии. В этом смысле мы поддерживаем точку зрения Н.А.Манака [60] о необходимости “индивидуализированного лечения” больных сердечно-сосудистой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Das U.N. Essential fatty acids in health and disease J. Assoc. Physicians. India 1999; 47;9: 906-11.
2. Edgington T.S., Curtiss L.K. Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response. Cancer.Res 1981; 41: 9; Pt 2: 3786-8.
3. Нагорнев В.А., Рабинович В.С. Роль иммунного воспаления в атерогенезе. Вопросы мед. химии 1997; 43;5: 339-45.
4. Лапунова Л.Л. Иммунологические изменения при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Мед.новости 1996; 11: 3-7.
5. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М., Медицина: 1983.

6. Цыгин А.Н., Мискина И.Н., Рябиков О.П. и др. Уровень аполипопротеинов и уровень бластной трансформации лимфоцитов у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом. Иммунология 1996; 3: 63-4.
7. Огурцов Р.П., Писаревский П.В., Сергеева Е.П. и др. Особенности синтеза фактора некроза опухоли в условиях гиперлипидемии. Иммунология 1998;6: 20-1.
8. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. М; Мир: 1997.
9. Allan D., Crumpton M.J. Preparation and characterization of the plasma membrane of pig lymphocytes. Biochem.J 1970; 120: 133-43.
10. Рыжова Л.М., Суханова Г.А., Ковалев И.А., Филиппов Г.П. Липиды плазматических мембран лимфоцитов у больных атеросклерозом и их детей. Клин.лаб.диагностика 2001; 3: 10-2.
11. Cuthbert J.A., East C.A. Lipsky P.E. Normalization of LDL receptor function by lymphocytes of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia after treatment with plasma cholesterol lowering agents. Am.J-Med.Sci 1989; 298: 3: 152-60.
12. De Sanctis J.B., Blanca I., Rivera H., Bianco N.E. Expression of low-density lipoprotein receptors in peripheral blood and tonsil B lymphocytes. Clin.Exp.Immunol. 1998; 113: 2: 206-12.
13. Cuthbert J.A., Lipsky P.E. Regulation of lymphocyte proliferation by cholesterol: the role of endogenous sterol metabolism and low density lipoprotein receptors. Int. J. Tissue React. 1987; 9: 6: 447-57.
14. Chen H.W., Heiniger H.J., Kandutsch A.A. Relationship between sterol synthesis and DNA synthesis in phytohemagglutinin-stimulated mouse lymphocytes. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 1975; 72: 5: 1950-4.
15. Lescano-De-Souza A.J.R., Curi R. Cholesterol inhibits glutamine metabolism in LLC WRC256 tumour cells but does not affect it in lymphocytes: possible implications for tumour cell proliferation. Cell.Biochem.Funct. 1999; 17: 4: 223-8.
16. Cuthbert J.A., Lipsky P.E. Inhibition by 6-fluoromevalonate demonstrates that mevalonate or one of the mevalonate phosphates is necessary for lymphocyte proliferation. J.Biol.Chem. 1990; 25: 30: 18568-71.
17. Юпатов Г.И. Состояние липидтранспортной и иммунной систем у больных гипертонической болезнью. Кардиология, основанная на доказательствах.(тез. докладов. Москва) 2000; 345.
18. Карпов Р.С., Канская Н.В., Осипов С.Г. Роль иммунной системы в развитии гиперлипидопропротеидемий. Томск: 1990.
19. Никитина Е.Ю., Мальцева С.В., Чуранов Г.А. и др. Влияние нативных липопротеинов низкой плотности на продукцию цитокинов клетками линий P388 Д и ECV 304. Иммунология 1998; 6: 2-7.
20. Cuthbert J.A., Lipsky P.E. Low-density lipoprotein (LDL) and lymphocyte responses: direct suppression by native LDL and indirect inhibition from zinc chelation by contaminating EDTA. Biochim-Biophys-Acta 1986; 15; 2: 210-9.
21. Chisari F.V., Curtiss L.K., Jensen F.C. Physiologic concentrations of normal human plasma lipoproteins inhibit the immortalization of peripheral B lymphocytes by the Epstein-Barr virus. J.Clin.Invest. 1981; 68: 2: 329-36.
22. Карпов Р.С., Канская Н.В., Осипов С.Г. Роль иммунной системы в развитии гиперлипидопропротеидемий. Томск; Изд. Томского университета: 1990.
23. Terkeltaub R., Martin J., Curtiss L.K., Ginsberg M.H. Apolipoprotein B mediates the capacity of low density lipoprotein to suppress neutrophil stimulation by particulates. J.Biol.Chem. 1986; 25: 33: 15662-7.
24. Paragh G., Nagy J. T., Szondy E. et al. Immunomodulating effect of low density lipoprotein on human monocytes Clin. And Exp. Immunol. 1986; 64: 3: 665-72.
25. Okano Y., Masy M., Harmony J.A. Accessory cells reduce lipoprotein suppression of lymphocyte activation. Biochim.Biophys.Acta. 1985; 22: 845: 1: 68-80.
26. Merritt M.V., Licht N.J., Hatfield C.A., Fast P.E. Membrane fluidity and cholesterol in thymus and spleen cells from mice treated with immunomodulatory drugs Immunopharmacology 1982; 5: 1: 49-64.
27. Vessinga C.S., Dirven C.J.A.M., Steinmeyer F.A. et al. Deterioration of cellular immunity during aging. The relationship between age dependent impairment of delayed type hypersensitivity reactivity interleukin 2 production capacity and frequency of Thy1⁺, Lyt 2⁻ cells in C 578 L/Ka and CBA/Rij mice. Cell. Immunol. 1987; 108: 2: 323-34.
28. Ohtsuka Y., Kobayashi K., Hirano T. et al. Involvement of lipoproteins in suppression of interleukin 2-dependent cell proliferation by sera from aged humans. Gerontology 1990; 6; 5-6: 268-75.
29. Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D. et al. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. Clin. Immunol. Immunopathol. 1997; 84; 2: 145-9.
30. Moreno L.A., Sarria A., Lazaro A. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy. Ann.Nutr.Metab. 1998; 42: 5: 261-5.
31. Чиркин А.А., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. Карманный справочник врача по липидам. Витебск; Изд.Б.И.Чернин: 2001.

32. Юпатов Г.И., Доценко Э.А., Путилина Т.А. и др. Взаимосвязь иммунной и липидтранспортной систем организма. Иммунопатология, аллергология, инфектология 1999; 1: 38-42.
33. Генкин А.А. Опухолевые заболевания системы крови: возраст, уровень холестерина и количество эритроцитов. Тер.архив 1998; 3: 60-6.
34. Головской Б.В., Шаврин А.Г. Показатели клеточной активности у практически здоровых лиц, имеющих интегральные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клини.мед. 1999; 12: 27-9.
35. Zhou X., Stemme S., Hansson G.K. Evidence for a local immune response in atherosclerosis. CD4+ T cells infiltrate lesions of apolipoprotein-E-deficient mice. Am. J. Pathol. 1996; 149: 2: 359-66.
36. Якушкин В.В., Тертов В.В., Орехов А.Н. Антиатеросклеротический эффект верапамила в культуре клеток интимы аорты человека. Кардиология 1993; 9: 51-4.
37. Суркина И.Д., Степура О.Б., Пак Л.С. и др. Иммуно-интерфероновая система и сердечно-сосудистые заболевания. Кардиология 1999; 4: 59-62.
38. McPherson R., Tsoukas C., Baines M.G. et al. Effects of lovastatin on natural killer cells function and other immunological parameters in man. J.Clin.Immunol. 1993; 13: 439-44.
39. Dahlen G.H. Indication of an autoimmune component in Lp(a) associated disorders. Eur.J.Immunogenet. 1994; 21: 301-12.
40. Maes M., Smith R., Christophe A. et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. Acta Psychiatr Scand. 1997; 95; 3: 212-21.
41. Lever A.F., Hole D.J., McInnes G.T. et al. Is Cancer related to hypertension or to its treatment? Clin. Esper. Hypertens. 1999; 21; 5/6: 937-46.
42. Ducobu J., Payen M.C. Lipids and AIDS. Rev.Med.Brux. 2000; 21; 1: 11-17.
43. Fernandez-Miranda C., Pulido F., Carrillo J.L. et al. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. Clin.Chim.Acta. 1998; 274; 1: 63-70.
44. Lenz M., Mische W.P., Vahrenwald F. et al. Cholesterol based antineoplastic strategies. Anticancer.Res. 1997; 17; 2A: 1143-6.
45. Muldoon M.F., Flory J.D., Marsland A. et al. Effects of lovastatin on the immune system. Am. J. Cardiol. 1997; 15; 10: 1391-4.
46. Clutterbuck R.D., Millar B.C., Powles R.L. et al. Inhibitory effect of simvastatin on the proliferation of human myeloid leukaemia cells in severe combined immunodeficient (SCID) mice. Br. J. Haematol. 1998; 102; 2: 522-7.
47. Ray A., Sharma B.K., Bahadur A.K. et al. Serum lipid profile and its relationship with host immunity in carcinomas of the breast and uterine cervix. Tumori 1997; 83; 6: 943-7.
48. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза Клиническая медицина 2000; 9: 8-13.
49. Berry E.M., Hirsch J., Most J. et al. Dietary fat, plasma lipoproteins, and immune function in middle-aged American men. Nutr. Cancer 1987; 9; 2-3: 129-42.
50. Jacobs D.R. Jr., Iribarren C. Invited commentary: low cholesterol and nonatherosclerotic disease risk: a persistently perplexing question. Am.J.Epidemiol. 2000; 15: 151; 8: 748-51.
51. Юпатов Г.И. Состояние липидтранспортной системы при патологии сердечно-сосудистой системы и ОРВИ. Тезисы докладов X съезда терапевтов Беларуси, Минск 2001; 152-3.
52. Панин Л.Е., Лукашев В.А., Гимаутдинова О.И. Антигенная мимикрия вируса иммунодефицита ВИЧ-1 как следствие структурного сходства белков gp120 и аполипопротеина А1 человека. Иммунология 1999; 2: 13-5.
53. Andersen H.O., Holm P., Stender S. et al. Dose-dependent suppression of transplant arteriosclerosis in aorta-allografted, cholesterol-clamped rabbits. Suppression not eliminated by the cholesterol-raising effect of cyclosporine. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17; 11: 2515-23.
54. Nonogaki K., Fuller G.M., Fuentes N.L. et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. Endocrinology 1995; 136; 5: 2143-9.
55. Brand K., Banka C.L., Mackman N. et al. Oxidized LDL enhances lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in human adherent monocytes. Arterioscler.Thromb. 1994; 14; 5: 790-7.
56. Caspar-Bauguil S., Tkaczuk J., Haure M.J. et al. Mildly oxidized low-density lipoproteins decrease early production of interleukin 2 and nuclear factor kappaB binding to DNA in activated T-lymphocytes. Biochem. J. 1999; 15; 337: 269-74.
57. Сергеева Е.Г., Огурцов Р.П., Зиновьева Н.А и др. Туморнекротизирующий фактор и состояние иммунореактивности у больных ишемической болезнью сердца: клинико-иммунологические сопоставления. Кардиология 1999; 39; 3: 26-8.

58. Насонов Е.А., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999; 39; 3: 66-73.
59. Маянский А.Н. Туберкулез (микробиологический и иммунопатогенетические аспекты). Иммунология 2001; 2: 53-63.
60. Манак Н.А. Понятие о дифференцированном и индивидуализированном лечении больных стенокардией. Здоровоохранение Беларуси 1995; 6: 35-6.

Н.В.ПИВЕНЬ¹,
В.В.НОВИКОВ²,
Л.Н.ЛУХВЕРЧИК³,
Е.И.КУЗЬМЕНКОВА⁴

¹Институт
биоорганической химии НАН Б,
³Международный экологический
университет им.А.Д.Сахарова,
⁴Республиканский
консультативный
эндокринологический центр
МЗ РБ, Минск, Беларусь,
²Нижегородский
государственный
университет
им.Н.И.Лобачевского, Россия

УДК 612.017.1 – 573.6.086.83:57.083.3

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ FAS-РЕЦЕПТОРА (CD95) У ЛИЦ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С целью изучения патогенетической роли нарушений механизмов апоптоза при различных формах патологии щитовидной железы (ЩЖ) изучена концентрация растворимой формы Fas-рецептора (FasR, CD95) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на основе моноклональных антител (МАТ) у лиц со скрытым и клинически выраженным гипотиреозом, а также у больных раком ЩЖ. Обнаружено повышение концентрации FasR при различных формах гипотиреоза и снижение у больных с онкопатологией ЩЖ. Сделан вывод о взаимосвязи характера патологического процесса и концентрации FasR в крови, которая может служить количественным маркером нарушений механизмов апоптоза при патологии ЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апоптоз, Fas-рецептор - CD95, щитовидная железа, гипотиреоз

Иммунопатология, аллергология, инфектология 2001, 3: 15-20.

EZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY OF FAS-RECEPTOR (CD95) IN THE PATIENTS WITH THYROID PATHOLOGY

N.V. PIVEN¹, V.V. NOVIKOV², L.N. LUCHVERCHIK³, E.I. KUZMENKOVA⁴

¹Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarus National Academy of Sciences,

³International Sakharov Environmental University,

⁴Republican endocrinological center, Minsk, Belarus,

²University of Nizhnii Novgorod, Russia

We have studied concentration of Fas-receptor (FasR) soluble forms in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the basis of monoclonal antibodies (MAb) in the patients with thyroid pathology (latent and manifest hypothyroidism,