

Г.А.Афанасьева, Н.П.Чеснокова, Н.Б.Захарова

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ IL-1A В КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧУМНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет»

Проведена сравнительная оценка изменений содержания в сыворотке крови IL-1 α и уровня молекул средней массы в условиях воздействия возрастающих доз липополисахарида (ЛПС) (от ЛД₂₅ до 2ЛД₅₀) *Yersinia pestis*. ЛПС *Y. pestis* выступает в роли индуктора образования IL-1 α клетками-продуцентами данного цитокина с последующей реализацией его локальных и системных полимодальных эффектов. В динамике чумной интоксикации, индуцируемой введением возрастающих доз ЛПС *Y. pestis*, имело место стабильно высокое содержание в крови IL-1 α , даже в условиях эндотоксического шока.

Ключевые слова: *Y. pestis*, эндотоксин, интерлейкин-1 α .

Роль факторов патогенности *Yersinia pestis* в формировании инфекционного процесса и, соответственно, в развитии полиморфизма клинических проявлений чумной инфекции интенсивно исследуется на протяжении многих лет на молекулярно-клеточном, тканевом, органном и системном уровнях [2, 3, 4].

Как известно, ведущая роль в патогенезе чумы принадлежит эндотоксину *Y. pestis*, высокоактивным компонентом которого является липополисахарид (ЛПС) [2, 3, 5, 6].

В результате рецепции ЛПС клетками-мишенями (полиморфно-ядерными лейкоцитами, моноцитами, макрофагами, клетками эндотелия и другими) происходит активация ряда клеточных функций, обеспечивающих фагоцитоз, презентацию антигенов на мембране моноцитарно-макрофагальных клеточных элементов, усиление продукции NO, активных форм кислорода, ряда низкомолекулярных и других медиаторов воспаления, в частности, группы провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF и т.д. [6, 7, 8].

До настоящего момента остаются в значительной степени не изученными характер и механизмы изменений цитокинового статуса при бактериальном эндотоксикозе, свойственном чумной инфекции и интоксикации, в частности, не подтверждена способность эндотоксина чумного микроба к дозозависимой индукции изменения уровня IL-1.

Целью данной работы явилась сравнительная оценка изменений содержания в сыворотке крови IL-1 α и молекул средней массы в крови белых мышей при введении возрастающих доз ЛПС *Y. pestis*.

ЛПС эндотоксина чумного микроба вводили беспородным белым мышам обоего пола массой 18–20 г внутрибрюшинно в дозах, эквивалентных ЛД₂₅, ЛД₅₀ и 2ЛД₅₀. ЛПС получен из ФГУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора.

Концентрацию IL-1 α определяли в сыворотке крови с использованием тест-систем для иммуно-

ферментного анализа (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург).

Тяжесть аутоинтоксикации оценивали по уровню молекул средней массы (МСМ) сыворотки крови экспериментальных животных общепринятым спектрофотометрическим методом [1].

Результаты проведенных экспериментов показали, что через 4 ч после введения ЛПС белым мышам, то есть в период выраженных клинических проявлений интоксикации (адинамия, лихорадка, одышка, цианоз, летальные исходы у части животных), происходило увеличение концентрации IL-1 α ($p < 0,001$). Одновременно имело место нарастание уровня МСМ в сыворотке крови мышей ($p < 0,001$), что свидетельствовало о развитии аутоинтоксикации. В данной модификации ЛПС-интоксикации выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между увеличением содержания в крови МСМ ($p < 0,001$) и уровнем IL-1 α , который оставался стабильно высоким.

Анализ полученных результатов позволяет высказать предположение, что ЛПС *Y. pestis* является одним из индукторов образования IL-1 α клетками-продуцентами с последующей реализацией его локальных и системных полимодальных эффектов. Этот вывод аргументируется и результатами последующей серии экспериментальных исследований.

Так, при использовании эндотоксина в большей дозе (ЛД₅₀) в аналогичные сроки наблюдения, характеризующиеся дозозависимым утяжелением клинической картины и гибелью части экспериментальных животных, уровень IL-1 α значительно превышал показатели контроля ($p < 0,001$), как и в серии экспериментов с использованием ЛПС в дозе, эквивалентной ЛД₂₅.

Увеличение дозы ЛПС *Y. pestis* до 2ЛД₅₀ вызывающее формирование эндотоксического шока и массовую гибель животных, характеризовалось значительным увеличением тяжести интоксикации и сопровождалось прогрессирующим накоплением

МСМ в сыворотке крови выживших белых мышей ($p < 0,001$). В то же время содержание в сыворотке крови IL-1 α оставалось стабильно высоким по сравнению с таковыми показателями контрольной серии ($p < 0,001$), как и в экспериментах с использованием доз ЛПС, эквивалентных LD₂₅ и LD₅₀.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов с моделированием ЛПС-интоксикации в диапазоне доз от LD₂₅ до 2LD₅₀ указывают на отсутствие дозозависимых эффектов возрастания уровня IL-1 α в крови под воздействием ЛПС *Y. pestis* и корреляции их со степенью выраженности аутоинтоксикации, поскольку однотипное увеличение содержания IL-1 α отмечено в различных вариантах моделирования ЛПС-интоксикации с использованием возрастающих доз эндотоксина.

Касаясь значимости выявленного нами феномена, следует отметить, что IL-1 – это полипептидный провоспалительный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе, участвующий в процессах взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. IL-1 выступает в роли индуктора активации Т- и В-лимфоцитов, процессов клеточной пролиферации, экспрессии на эндотелиальных клетках молекул адгезии, активирует процессы эмиграции гранулоцитов, моноцитов, усиливает их фагоцитарную функцию, продукцию ими супероксидных и нитрооксидных радикалов и других цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, γ -интерферона, колониестимулирующих факторов). Нейротропные эффекты IL-1 включают в себя индукцию лихорадки, анальгетическое действие, а также активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5, 8].

Таким образом, обнаруженная нами закономерность возрастания уровня IL-1 α в крови при чумной ЛПС-интоксикации различной степени тяжести, безусловно, свидетельствует об адаптивной роли высоких концентраций указанного цитокина, обеспечивающих активацию иммуногенеза.

Следует отметить и другой механизм адаптации, который реализуется под влиянием IL-1 α . Как известно, IL-1 α преодолевая гематоэнцефалический барьер, стимулирует продукцию кортикотропин-рилизинг гормона и глюкокортикоидов, то есть опосредует развертывание острой фазы биологического стресса в условиях чумной инфекции и интоксикации [5, 8]. Таким образом, механизмы адаптации, обеспечиваемые IL-1 α , остаются стабильными даже при прогрессировании тяжести клинических проявлений эндотоксикоза вплоть до развития эндотоксического шока.

Однако объективная оценка значения избыточной продукции IL-1 α может быть сформулирована лишь при исследовании нарушения динамического взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов в динамике чумной интоксикации.

Таким образом, липополисахарид (ЛПС) *Y. pestis* выступает в роли индуктора образования IL-1 α клетками-продуцентами данного цитокина с последующей реализацией его локальных и системных полимодальных эффектов; в динамике чумной интоксикации, индуцируемой введением возрастающих доз ЛПС *Y. pestis*, имеет место стабильно высокое содержание в крови IL-1 α ; механизмы адаптации, формирующиеся на фоне высоких концентраций IL-1 α в крови экспериментальных животных при чумной ЛПС-интоксикации различной степени тяжести клинических проявлений интоксикации, довольно стабильны, поскольку уровень указанного цитокина не снижается, даже при развитии эндотоксического шока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гудим В.И., Габриэлян Н.И. Средние молекулы как уремические токсины (состояние вопроса). Лаб. дело. 1985; 13:145.
2. Дальвадяц С.М., Белобородов Р.А. Изучение токсических свойств антигена, изолированного из чумного микроба по методу Вестфал-Людеритца. Пробл. особо опасных инф. 1969; 2(6):138–42.
3. Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Молекулярные аспекты изучения возбудителей особо опасных инфекций. Пробл. особо опасных инф. 2003; 86:54–68.
4. Кутырев В.В., Смирнова Н.И. Генодиагностика и молекулярное типирование возбудителей чумы, холеры и сибирской язвы (обзор). Мол. генет., микробиол. и вирусол. 2003; 1:6–14.
5. Чеснокова Н.П., редактор. Инфекционный процесс. М.: Академия естествознания, 2006. С. 37–56.
6. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Афанасьева Г.А. Интегративные показатели реактогенности липополисахарида, полученного из вакцинного штамма *Yersinia pestis*. Мед. академический журн. 2003; 3(3, приложение 4):86–7.
7. Neumann D. CD14 and LPB in endotoxemia and infections caused by Gram-negative bacteria. J. Endotox. Res. 2001; 7(6):439–41.
8. Ulmer A.J., Flad H., Rietschel T. et al. Induction of proliferation and cytokine production in human T lymphocytes by lipopolysaccharide (LPS). Toxicology. 2000; 152(1–3):37–45.

G.A.Afanasieva, N.P.Chesnokova, N.B.Zakharova

Patterns of the Alterations of IL-1 α Blood Level in Experimental Plague Intoxication

State Medical University, Saratov

Carried out was comparative evaluation of the alterations of IL-1 α content in the blood serum and the level of the medium mass molecules under the conditions of treating with the *Yersinia pestis* lipopolysaccharide (LPS) in increasing doses (from LD₂₅ up to 2LD₅₀). *Y. pestis* LPS was shown to induce IL-1 α generation by its cell-producers with subsequent realization of this cytokine local and systematic polymodal effects. While plague intoxication induced by *Y. pestis* LPS increasing doses administration progressed, IL-1 α content remained stably high, even in endotoxin-caused shock.

Key words: *Y. pestis*, endotoxin, interleukin-1 α .

Об авторах:

Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б. Саратовский государственный медицинский университет. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. E-mail: gafanaseva@yandex.ru

Authors:

Afanasieva G.A., Chesnokova N.P., Zakharova N.B. Saratov State Medical University. 410012, Saratov, B. Kazach'a St., 112. E-mail: gafanaseva@yandex.ru

Поступила 15.06.09.