

ДИНАМІКА ВМІСТУ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ

Преутесей В. В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

В процесі розвитку експериментального гострого перитоніту у щурів, визначали динаміку вмісту ФНПа, інтерлейкінів – 2, 6, 10 протягом 48 год. В перші 24 год відмічено паралельне зростання кількості про- та протизапальних цитокінів. Через 48 год виявлений дисбаланс цих чинників у вигляді прогресуючого зростання вмісту ІЛ-2 та 6, на фоні різкого зниження кількості протизапального ІЛ-10.

Ключові слова: гострий перитоніт, цитокіни.

В останні роки об'єктом уваги при вивченні гострого перитоніту дедалі частіше стає цитокінова мережа. Це пов'язано з тим, що порушення балансу в системі цитокінів (ЦТК) відіграє важливу роль в розвитку як самого перитоніту, так і його тяжких ускладнень. Однак, єдиної думки про роль ЦТК різних класів у цьому процесі немає.

Мета дослідження. Провести комплексний аналіз вмісту про- та протизапальних ЦТК у процесі розвитку гострого перитоніту.

Матеріал і методи

Матеріал досліджень становили 26 білих статевозрілих нелінійних щурів, масою від 180 до 200 г. Перитоніт моделювали за розробленою методикою, шляхом пункційного інтраперитонеального дискретного уведення автокалу. У 20 щурів моделювали перитоніт, контролем були 6 інтактних тварин.

При виконанні роботи дотримувались основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти. Виведення тварин з експерименту проводили шляхом декапітації. Всі маніпуляції виконувались під хлороформним наркозом.

Визначали вміст фактора некрозу пухлин- α (ФНПа), інтерлейкінів (ІЛ) – 2, 6, 10. Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі АИФР – 01 «Униплан» (Росія) реактивами фірми «Biosource» (Бельгія).

Статистичну обробку даних проводили із диференційованим застосуванням порівняльних критеріїв, залежно від нормальності розподілу виборок, яку визначали за критерієм Шапіро-Вілкі.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено (рисунок), що через 6 год. з часу моделювання перитоніту вміст ФНПа, ІЛ-6 та 10 різко зростає, на фоні незначного зменшення

кількості ІЛ-2. Виявлене збільшення кількості прозапальних ЦТК є закономірним процесом, спрямованим на ініціацію пристосувально-компенсаційних механізмів. Паралельне збільшення продукції ІЛ-10 є одним із критеріїв адекватного функціонування регуляційних механізмів, оскільки даний ЦТК врівноважує впливи прозапальних чинників.

Через 12 год відмічено зниження вмісту досліджуваних цитокінів, окрім ІЛ-2, параметри показників якого практично не змінилися. Такі зміни можна трактувати з наступних позицій. Характерною ознакою ефектів ЦТК є плейотропність та подібність впливу на функцію різних клітин. Спільними властивостями досліджених прозапальних ЦТК є здатність до стимуляції проліферації та активності різних класів лімфоцитів. Водночас, ФНПа та ІЛ-6, на відміну від ІЛ-2, є також активаторами клітинних факторів резистентності. ІЛ-2 відіграє центральну роль у регуляції клітинного та гуморального імунітету. З огляду на це, таку динаміку вмісту прозапальних ЦТК, можна розцінити як розвиток імунної відповіді, що є адекватною реакцією на запальний процес. Функціональна активність регуляційних механізмів підтверджується також зниженням рівня ІЛ-10, яке є закономірною відповіддю на зменшення синтезу ФНПа та ІЛ-10.

Через 24 год відмічено деяке зростання вмісту ФНПа на фоні помірного зниження кількості інших ЦТК, найбільш вираженого у ІЛ-2. Це можна інтерпретувати з різних позицій. Зниження вмісту більшості досліджених ЦТК, які синтезуються, в основному, лімфоцитами та макрофагами, можна розцінити як прояв пригнічення функціональної здатності відповідних клітин. Проте, зростання секреції ФНПа, продукентами якого є також нейтрофільні лейкоцити, макроцити та ін, свідчить про зростання їхньої функціональної активності. Відомо, що ефекти ФНПа, в більшості, перекривають такі інші досліджені ЦТК. Відповідно, зростання його вмісту могло компенсувати зниження їх

синтезу. Водночас, ФНПа володіє низкою інших ефектів, в тому числі спрямованих на активацію клітинних механізмів резистентності. З огляду на перманентні зміни мікробних індукторів перитоніту в процесі його розвитку, таку динаміку можна пов'язати з ініціацією неспецифічних клітинних факторів резистентності, які відіграють першочергову роль у стримуванні поширення запального процесу в умовах змін етіологічних чинників. Відповідно, зменшення продукції решти ЦТК можна розглядати як наслідок гальмування імунної відповіді внаслідок заміни її індукторів. Водночас, не можна виключати і неминуче пригнічення імунної системи, зумовлене виснаженням резервних можливостей під впливом триваючого запального процесу.

Через 48 год уміст ФНПа та ІЛ-10 знижувався, причому останнього – за межі вихідних показників. Кількість ІЛ-6 помірно збільшилась, а рівень ІЛ-2 значно зріс. Наростання вмісту ІЛ-2 є, на перший погляд, свідченням адаптивної реакції імунної системи. Водночас, беручи до уваги видозміни мікробних чинників впродовж розвитку перитоніту, такі процеси можна вважати запізненими і слід, скоріше, трактувати як прояв імунних порушень. Підтвердженням цьому є динаміка досліджених ЦТК. Відомо, що більшість прозапальних чинників є взаємними активаторами. Зокрема, ІЛ-2 підсилює продукцію ФНПа, рівень якого знижувався. Виражене зменшення вмісту ІЛ-10 мало би зумовлювати зростання кількості інших ЦТК, чого, однак, не було. Лавиноподібне падіння вмісту ІЛ-10 могло зумовлюватись порушенням функціонування системи Т-хелперів, що може бути наслідком від'ємної імунорегуляції під впливом мікробних антигенів.

Слід також зауважити, що ефекти ЦТК залежать не лише від їхнього вмісту, а й від кількості рецепторів, експресованих на клітинах-мішенях. У зв'язку з цим треба зазначити, що ІЛ-2 є одним із ЦТК, які використовують найбільшу кількість рецепторів, а зниження рівня ФНПа, який підсилює експресію ІЛ-2 рецепторів на активованих Т-клітинах, веде до відповідних порушень цього процесу, що знижує позитивні регуляційні впливи ІЛ-2. Отож, викладене дозволяє стверджувати про виникнення дисбалансу регуляційних факторів.

Не можна, звичайно, виключити, що описані інверсії компенсуються впливом інших, не досліджених нами ЦТК. Однак слід зазначити, що рівням синтезу окремих ЦТК, які відносяться до спільних функціональних груп, притаманний певний паралелізм.

Висновки

1. Ініціація перитоніту супроводжується різким зростанням вмісту прозапальних цитокінів – активаторів неспецифічної ланки захисту з паралельним компенсаційним збільшенням кількості протизапального інтерлейкіну – 10.

2. В процесі розвитку гострого перитоніту кількість досліджених цитокінів перманентно змінюється, що відображає послідовність активації різних механізмів захисту.

3. На кінцевому етапі перитоніту визначається дисбаланс, який проявляється різким наростанням синтезу прозапальних інтерлейкінів 2 та 6 на фоні суттєвого пригнічення продукції протизапального інтерлейкіна 10.

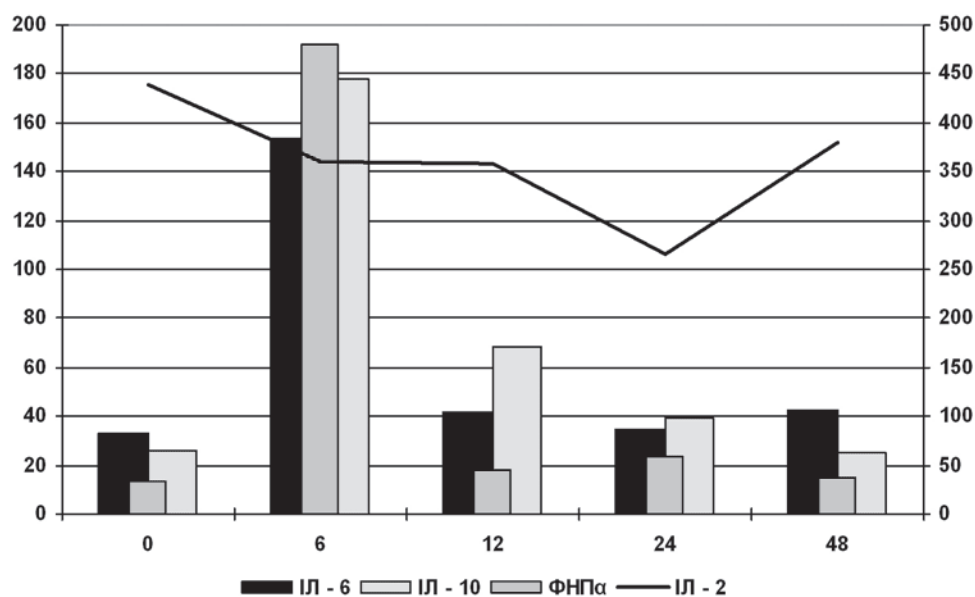


Рис. 1. Динаміка вмісту досліджених цитокінів (пкг/мл) у плазмі крові експериментальних тварин при моделюванні гострого перитоніту

Література

1. Полянський І. Ю. Гострий перитоніт – проблеми та перспективи // Бук. мед. вісник.– 2002.– Т.6, № 1–2.– С. 16–21.
2. Годлевський А. І., Шапринський В. О. Післяопераційний перитоніт.– Вінниця: Нова книга, 2001.– 240 с.
3. Бондарев Р. В. Причини виникнення, діагностика і оперативне лікування післяопераційного перитоніта // Клін. хірургія.– 2003.– № 4–5.– С. 8–9.
4. Польовий В. П. Зміни цитокінової регуляції імунної відповіді у хворих літнього віку з ускладненою травмою живота // Клін. та експеримент. патологія.– 2006.– Т. 5, № 1.– С. 75–78.
5. Васильєва Г. И., Иванова И. А., Тюкавкина С. Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология.– 2001.– Т. 43, № 12.– С. 1101–1111.
6. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. В. Хорева, Е. В. Соколова.– М.: Медицина, 2001.– 158 с.
7. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление.– 2004.– Т 3, № 2.– С. 16–22.
8. Минаев С. В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости // Цитокины и воспаление.– 2004.– Т. 3, № 2.– С. 41–46.
9. Intraperitoneal cytokine productions and their relationship to peritoneal sepsis and systemic inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease / T.Yamamoto, S. Umegae, T. Kitagawa, K.I. Matsumoto // Dis. Colon Rectum.– 2005.– Vol.8, № 5.– P. 1005–0115.
10. Herwig R., Glodny B., Kuhle C. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement // Dis. Colon Rectum.– 2002.– Vol. 45, № 4.– P. 514–521.
11. Interleukin-10 suppresses natural killer cell but not natural killer T cell activation during bacterial infection / M. J. Scott, J. J. Hoth, M. Turina et al. // Cytokine.– 2006.– Vol. 33, № 2.– P. 79–86.

DYNAMICS CONTENT OF SOME CYTOKINES BLOOD PLASMA OF THE RATS WITH ACUTE PERITONITIS PREUTESEY V. V.

Department of Surgery. Bukovynian state medical university, Chernivtsi

Abstract. In the development of experimental acute peritonitis in rats, determined the dynamics content of TNF α , interleukin – 2, 6, 10 within 48 hours. In the first 24 hours observed a parallel increase pro-and anti-inflammatory cytokines. After 48 h. detected an imbalance of these factors in a progressive increase in content of IL-2 and 6, against a background of aggressive reduction of anti-inflammatory IL-10.

Keywords: acute peritonitis, cytokines.