

Т.В. Мартынова

Влияние блокатора ядерного транскрипционного фактора-каппа В – куркумина на кислородзависимый метаболизм макрофагов при иммунном повреждении печени у мышей

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, отдел иммунологии и цитотоксических сывороток

Ключевые слова: макрофаги • гепатит • ядерный фактор-каппа В

Аутоиммунный гепатит – хроническое воспалительное заболевание печени. Ключевая роль в его патогенезе принадлежит дефекту иммунорегуляции. Для этого заболевания характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости, участвующих в иммунорегуляторных процессах. Одной из важнейших регуляторных систем, осуществляющих контроль над экспрессией генов при воспалении, является NF- κ B/Rel-зависимый сигнальный путь. Ядерный фактор-каппа В (NF- κ B) – немедленный ранний медиатор воспаления, врожденных и приобретенных иммунных реакций, является ключевым элементом транскрипции гена индуцибельной NO-синтазы. Последняя в макрофагах (Мф) образует свободный радикал – оксид азота (NO). В физиологических концентрациях активные формы кислорода и азота выполняют регуляторные функции, поэтому нарушение их генерации снижает иммунитет, при избытке – возникает оксидативный стресс, вызывающий альтерацию клеток [В.И. Кулинский, 2007]. Мф являются клетками эффекторами и модуляторами воспалительного процесса. Это полипотентные клетки с разными механизмами смен функционального состояния. Под действием ряда факторов экзогенного и эндогенного происхождения они изменяют свою активность. В этой связи особого внимания заслуживает изучение метаболической активности Мф в условиях развития и регуляции патологического процесса на экспериментальных моделях.

Цель – изучить кислородзависимый метаболизм перитонеальных Мф при экспериментальном иммунном повреждении печени мышей Т-клеточного генеза и в условиях блокады NF- κ B куркумином.

Материалы и методы. Исследования проведены на мышах линии СВА. При исследованиях на животных и их содержании были соблюдены необходимые директивы ЕЕС №609 от 24.11.1986 г. Иммунный гепатит клеточного генеза вызывали Т-клеточным митогеном конканавалином А (КонА) [Tieges G. et al. 1992]. КонА вводили в дозе 30 мг/кг массы тела животного внутривенно, однократно. Куркумин – блокатор NF- κ B вводили в дозе 100 мг/кг, внутривенно, двукратно – за два часа до КонА и через час после него. Контрольным животным вместо препаратов вводили физиологический раствор. Через 20 часов после введения КонА оценивали кислородзависимый метаболизм Мф перитонеального экссудата мышей в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тесте). Интенсивность этого процесса связана с продукцией активных форм кислорода в Мф. Её оценивали по способности НСТ восстанавливаться кислородным радикалом до формазана. Тест проводили в двух вариантах – спонтанном и

индуцированном форбол-миристан-ацетатом (ФМА) и оценивали по двум показателям: проценту позитивных клеток, содержащих отложения зерен формазана и индексу активации (ИА).

Результаты и их обсуждение. При повреждении печени КонА происходило снижение кислородзависимого метаболизма Мф. Применение КонА продемонстрировало изменение уровней как спонтанной, так и индуцированной клеточной активности. В спонтанном варианте теста, который отображает степень функционального раздражения Мф *in vivo*, два показателя – процент позитивных клеток и ИА были достоверно сниженными. В индуцированном варианте – наблюдали схожее действие. Исследование Мф при стимуляции их внутриклеточного метаболизма (тест с ФМА), позволяет судить о потенциальном ресурсе этих клеток. Незначительная разница между показателями спонтанного и индуцированного НСТ-теста при действии КонА свидетельствует об истощении функционального резерва этих клеток. Современные данные [Хуе-Lian Ma et al. 2007] свидетельствуют, что при КонА-индуцированном гепатите увеличивался уровень активности NF- κ B и экспрессия индуцибельной NO-синтазы в печени. Применение куркумина как протективного и противовоспалительного средства, блокатора NF- κ B [Gaddipati J. et al., 2003] на фоне воздействия КонА изменило профиль спонтанной и индуцированной клеточной активности по сравнению с действием только КонА. Показатели двух вариантов НСТ-теста увеличились и были в пределах контрольных величин. Таким образом, блокада медиатора воспаления – NF- κ B приводила кислородзависимый метаболизм Мф к нормальному уровню.

Сопоставляя полученные нами данные с данными литературы [Г.Ю. Любимов и соавт., 1992] можно полагать, что продукция таких свободных радикалов, как супероксидный – анион (O_2^-), так и NO находятся в реципрокных взаимоотношениях. Так, при действии КонА снижение продукции O_2^- в НСТ-тесте и ее увеличение при блокаде NF- κ B куркумином подтвердило представления, что в Мф радикалы NO и O_2^- образуют своего рода регуляторный элемент, в котором увеличение продукции одной молекулы автоматически сопровождается снижением концентрации другой [Н.К. Зенков и соавт. 2007].

Выводы. При КонА индуцированном гепатите модуляция кислородзависимого метаболизма перитонеальных Мф связана с активацией ядерного транскрипционного фактора – κ B (NF- κ B).

Работа поддержана грантом "Фізіолого-біохімічні та молекулярно-генетичні основи функціонування живих систем і розробка принципів керування ними". Постановление Президиума НАНУ от 23.01.2002.