

Короткі повідомлення

УДК 616.155.33-003.2:[616.419]-002

А.М.Дыгай, Н.А.Клименко, И.В.Богдашин, Е.Ю.Шерстобоев, Е.Д.Гольдберг

Продукция интерлейкина-1 макрофагами эксудата и костного мозга при экспериментальном остром инфекционном перитоните

На моделі гострого інфекційного перитоніту у мишей показано, що розвиток запалення супроводжується значним фазним підвищенням продукції інтерлейкіна-1 (ІЛ-1) макрофагами ексудату та кісткового мозку. Збільшена секреція ІЛ-1 макрофагами ексудату передуює такій макрофагами кісткового мозку. Одержані результати показують, що активація кістковомозкових макрофагів може відбуватися внаслідок впливу ІЛ-1, що звільняється макрофагами осередку запалення.

Введение

Предполагается, что пусковым фактором активации гемопоэза при воспалении является высвобождение активированными моноцитами-макрофагами очага и периферической крови цитокинов, таких как интерлейкины и другие типы колониестимулирующих факторов [6]. Существенную роль в непосредственной индукции гемопоэтических клеток-предшественников к их пролиферации и дифференцировке в норме и патологии играют также цитокины костномозговых макрофагов, являющихся важнейшим элементом гемопоэзіндуцірующего микроокружения [1, 3]. Считают, что интерлейкинами, способными влиять на гемопоэз, являются ИЛ-1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 [8]. Вместе с тем большинство данных о значении ИЛ-1 в регуляции гемопоэза основано на его способности стимулировать гемопоэтические клетки-предшественники в культуре ткани и гемопоэз при введении рекомбинантного ИЛ-1 извне, а также на выработке ИЛ-1 *in vitro* стимулированными моноцитами и макрофагами — потенциальными воспалительными клетками. Имеются единичные сообщения об усиленном синтезе ИЛ-1 при воспалении [7, 9]. Однако закономерности продукции ИЛ-1 при воспалении изучены мало. Синтез ИЛ-1 костномозговыми макрофагами при воспалении не исследован.

Целью нашей работы было изучение продукции ИЛ-1 макрофагами эксудата и костного мозга в динамике острого инфекционного перитонита у мышей.

Методика

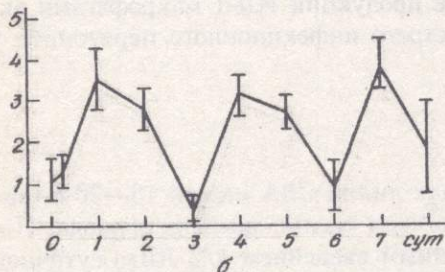
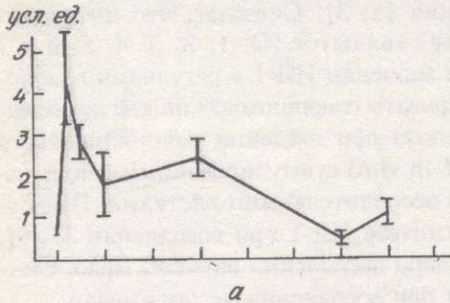
Опыты поставлены на 102 мышах-самцах линии СВА массой 18—20 г (питомник «Рассвет», г.Томск) в утренние часы осенне-зимнего периода. Перитонит воспроизводили внутрибрюшинным введением 1/2 ЛД₅₀ суточной культуры *E. coli* штамма АТСС 25922 в 0,3 мл изотонического раствора

© А.М.ДЫГАЙ, Н.А.КЛИМЕНКО, И.В.БОГДАШИН, Е.Ю.ШЕРСТОБОЕВ, Е.Д.ГОЛЬДБЕРГ, 1994

натрия хлорида [5]. В разные сроки воспаления животных забивали декапитацией. Эксудат получали промыванием брюшной полости 2 мл изотонического раствора натрия хлорида, содержащего 5 ед/мл гепарина. Костный мозг из бедренной кости вымывали 3 %-ной уксусной кислотой. Жизнеспособность клеток определяли с помощью трипанового синего [4]. Определение ИЛ-1 производили в кондиционных средах от прилипающих клеток эксудата и костного мозга по методу Mizel [10]. Для получения кондиционных сред отмытые клетки инкубировали в пластиковых чашках Петри в среде RPMI-1640 (фирма «Serva», Германия), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС; фирма «Flow», Великобритания) в течение 1 ч в газопроточном инкубаторе ГПИ-01 при температуре 37 °С, влажности 100 %, в атмосфере, содержащей 5 % двуокси углерода. Среда с неприлипающими элементами удаляли, а адгезирующие клетки помещали в полную культуральную среду (конечная концентрация — $2 \cdot 10^6$ кл/мл), состоящую из 90 % среды RPMI-1640, 10 % ЭТС, предварительно инактивированной теплом (56 °С в течение 30 мин), 2 ммоль L-глутамин (фирма «Sigma», США), 10 ммоль Нерес (фирма «Flow», Великобритания), 40 мг/л гентамицина (фирма «Sigma», США), $2,5 \cdot 10^{-5}$ моль 2-меркаптоэтанола (фирма «Sigma», США). К среде добавляли липополисахарид (ЛПС) *E.coli* штамма 0.111B4 (фирма «Sigma», США) из расчета 10 мкг/мл и инкубировали в течение 24 ч в ГПИ-01 в указанных выше условиях.

Результаты и их обсуждение

Продукция ИЛ-1 перитонеальными макрофагами при воспалении значительно возрастала и была двухфазной (рисунок, а). Она достигала максимума уже к 6 ч от начала воспаления, превышая контроль в 6,1 раза. К 12 ч она несколько снижалась по сравнению с отмеченным максимумом, однако оставалась выше исходной. Через 1 сут синтез ИЛ-1 не отличался достоверно от контроля. На 3-и сутки отмечено его повторное заметное увеличение (в 3,4 раза по сравнению с контролем), а в последующем он возвращался к исходному.



Продукция ИЛ-1 (в усл.ед.) макрофагами эксудата (а) и костного мозга (б) в динамике острого инфекционного перитонита у мышей.

Результаты исследований показывают, что развитие воспаления сопровождается значительным фазным повышением продукции ИЛ-1 макрофагами эксудата и костного мозга. При этом возрастание синтеза ИЛ-1 макрофагами эксудата предшествует такому макрофагами костного мозга. Это свидетельствует о том, что активация костномозговых макрофагов, гемопоэзиндуцирующего микроокружения и гемопоэза в целом может быть результатом воздействия ИЛ-1 и, вероятно, других гемопоэтических факторов, высвобождаемых моноцитами-макрофагами очага воспаления.

Следует заметить, что усиленная продукция ИЛ-1 макрофагами эксудата предшествует только первой и второй фазам повышенной выработки ИЛ-1 макрофагами костного мозга, которые соответствуют периоду активации гемопоэза до развития гиперплазии костного мозга, в то время как третья фаза совпадает с периодом гиперплазии, обнаруженным на 5—8-е сутки воспаления [2]. Представляется естественным, что развитие гиперплазии костного мозга не требует дополнительного усиления продукции ИЛ-1 макрофагами эксудата, поскольку является стереотипным пластическим адаптивным ответом кроветворной ткани на предшествующую стимуляцию, отражающую события, происходящие в самой кроветворной ткани, независимо от природы гемопоэзаактивирующего фактора и дальнейшего его наличия.

A.M.Dygai, N.A.Klimenko, I.V.Bogdashin, Ye.Yu.Sherstoboev, Ye.D.Goldberg

INTERLEUKIN-1 PRODUCTION BY MACROPHAGES OF EXUDATE AND BONE MARROW IN INFLAMMATION

The model of acute infectious peritonitis in mice has been used to show that inflammation is attended by a marked phasic increase in interleukin-1 (IL-1) production by macrophages of exudate and bone marrow. The increased IL-1 production by macrophages of exudate proceeds earlier than that by macrophages of the bone marrow. This indicates that activation of the bone marrow macrophages may be a result of the effect of IL-1 and other haemopoietic factors released by macrophages on the inflammatory focus.

The Institute of Pharmacology of the Tomsk Scientific Center,
Russian Academy of Medical Sciences The Medical Institute,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkov

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль макрофагов в развитии феномена стимуляции костномозгового кроветворения при стрессе // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1988. — № 5. — С. 32—34.
2. Дыгай А.М., Клименко Н.А., Абрамова Е.В. и др. Реакции системы крови при воспалении и механизмы их развития // Там же. — 1991. — № 6. — С. 28—31.
3. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. — Томск: Изд-во Том. гос. ун-та, 1989. — 224 с.
4. Иммунологические методы / Под ред. Г.Фримеля. Пер. с нем. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
5. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Абрамова Е. и др. Роль тучных клеток в реакциях системы крови при воспалении // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1991. — № 9. — С. 305—307.
6. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1989. — 344 с.
7. Cannon U., Burka J., Dinarello C. et al. Temporal responses of cytokines in vivo following inflammation and trauma in humans // Circ. Shock. — 1989. — 27, № 4. — P. 362.
8. Cavillon J.M. Actualite physiopathologique. Interleukines et inflammation // Sem. hop. Paris. — 1990. — 66, № 16. — P. 882—888.
9. Giellespie M.N., Goldblum S.E., Cohen D.A., McClain C.J. Interleukin 1 bioactivity in the lungs of rats with monocrotaline induced pulmonary hypertension // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. — 1988. — 187, № 1. — P. 26—32.
10. Mizel S.B. Studies on the purification and structure-function relationships of murine lymphocyte activating factor (Interleukin 1) // Mol. Immunol. — 1980. — 17. — P. 571—577.

Науч.-исслед. ин-т фармакологии Том. науч. центра РАМН,
Харьков. мед. ин-т М-ва здравоохранения Украины

Материал поступил
в редакцию 11.03.93