

HOSPITAL-SUBSTITUTION TECHNOLOGIES DURING OPTIMIZATION OF BRONCHIAL ASTHMA REHABILITATION PROGRAMS IN ADOLESCENTS PATIENTS

Alemanova G. D., Popova L. Y.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Together with the traditional medicinal therapy is promising the use of nonmedicamental methods of treatment bronchial asthma in the adolescents. The use of hypoxibarotherapy of treatment of adolescents with bronchial asthma led to the positive clinic-immunologic dynamics. Determination of the immunologic indexes and the level of the cytokines can be used as the additional test for the evaluation of its effectiveness.

Key words: bronchial asthma, adolescents, hypoxibarotherapy, cytokines

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-ЭНДОРФИНА НА СЕКРЕЦИЮ IL-1, IL-2, IL-4 и IL-10 У МЫШЕЙ

Баева Т. А.¹, Тендрякова С. П.^{1,2}

¹ФБГНУ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН;

²ФГБОУ ВО Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Бета-эндорфин – соединение пептидной природы с выраженной регуляторной активностью в отношении иммунной системы. Большой интерес вызывает наличие у пептида долгосрочных иммунорегуляторных эффектов. В данной работе описано влияние бета-эндорфина на уровни кортикостерона в плазме крови, а также продукцию ключевых регуляторных цитокинов мышинными спленоцитами и макрофагами, а также зависимость его эффектов от дозы и времени воздействия.

Ключевые слова: бета-эндорфин; макрофаги; спленоциты; цитокины

Изучение эндогенных соединений с опиоидной активностью открывает новые перспективы в понимании механизмов регуляции гомеостаза. Особый интерес вызывают их иммуотропные эффекты. Бета-эндорфин (БЭ) – соединение пептидной природы с выраженной регуляторной активностью в отношении клеток иммунной системы. БЭ подвергается быстрому ферментативному расщеплению в биологических жидкостях, поэтому относится к молекулам короткодистантного действия [1]. Характерной особенностью регуляторных пептидов является полифункциональность (по механизму и характеру эффектов) и образование регуляторных каскадов. В этой связи особый интерес представляет наличие у БЭ и аналогичных ему соединений существование опо-

средованных, отсроченных по времени эффектов. Одним из механизмов опосредованных эффектов БЭ может являться модуляция продукции гормонов гипоталамо-гипофизарной оси, и, в частности, кортикостерона [2].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния БЭ на уровни кортикостерона в плазме периферической крови мышей, секрецию IL-2 и IL-4 мышинными спленоцитами, а также продукцию IL-1 β и IL-10 перитонеальными макрофагами через 1 час и через 6 ч после введения пептида.

Методика. Исследования были выполнены на беспородных мышах-самцах массой 22-25 грамм. Животных содержали в условиях лабораторного вивария с 12-часовым циклом освещения и неограниченным доступом к воде

и пище (гранулированный корм). Животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. БЭ (Skytek Laboratories, США) вводили однократно внутривентриально в дозах 100, 1, 0,01, и 0,0005 мкг/кг массы животного. Контрольным животным вводили эквивалентный объем 0,9% NaCl. Одну половину животных выводили из эксперимента через 1 час, а вторую через 6 часов после введения БЭ. Выделение спленоцитов и перитонеальных макрофагов осуществляли по стандартным методикам [3]. Спленоциты и перитонеальные макрофаги культивировали во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37 °С в течение 24 (для IL-2, IL-1β, IL-10) или 48 (для IL-4) часов. В качестве стимулятора для спленоцитов использовали канкавалин А (КонА) в концентрации 20 мкг/мл, для перитонеальных макрофагов – опсонизированный зимозан в концентрации 150 мкг/мл. Количественное определение всех цитокинов (IL-2, IL-4, IL-1β, IL-10) в супернатантах культур проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов для мышей (Quantikine ELISA, R&D, США).

Концентрацию кортикостерона в сыворотках крови определяли методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы Enzo (США) и спектрофотометра TECAN (Австрия).

Полученный материал обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа для непарных данных. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия наименьшей значимой разницы (LSD-тест) Фишера.

Результаты и обсуждение. Установлено, что введение БЭ в дозах 100, 0,01, 0,0005 мкг/кг за 1 час до выведения животных из эксперимента, приводило к угнетению спонтанной продукции IL-1β перитонеальными макрофагами. При введении пептида за 6 часов до забоя аналогичную активность в отношении IL-1β проявила только дозировка 1 мкг/кг. При этом анализ индуцированной зимозаном продукции IL-1β не выявил каких-либо межгрупповых различий. Уровни IL-10 были значительно ниже в спонтанных культурах клеток перитонеального смыва у мышей, которым вводили БЭ в дозах 1 и 0,01 мкг/кг за 1 час до забоя. При введении пептида за 6 часов до выделения перитонеальных макрофагов все исследуемые дозы оказали выраженное угнетающее действие на спонтанную секрецию IL-10.

В стимулированных культурах значимый эффект БЭ на продукцию IL-10 был зарегистрирован только при введении пептида в дозе 1 мкг/кг за 6 часов до выделения перитонеальных макрофагов.

В экспериментах, где оценивалась продукция IL-2 и IL-4 спленоцитами, использовалась самая активная дозировка БЭ – 0,0005 мкг/кг, выявленная в более ранних работах [4]. В культурах спленоцитов, стимулированных Кон А, наблюдалось усиление продукции IL-4 – как через 1 ч, так и через 6 ч после инъекции БЭ. На спонтанную продукцию IL-4 спленоцитами БЭ не оказывал значимого влияния.

В работе не было выявлено эффекта пептида на Кон А – индуцированную продукцию спленоцитами IL-2, независимо от времени введения. В то же время было зарегистрировано разнонаправленное влияние БЭ на уровни IL-2 в спонтанных культурах спленоцитов: в группе животных, которым пептид вводили за 1 час до забоя, наблюдалось угнетение секреции исследуемого цитокина, а через 6 ч после введения – стимуляция.

Одновременно в экспериментах было отмечено, что концентрация кортикостерона в плазме крови мышей под воздействием БЭ не изменяется как в ранние, так и в поздние сроки после введения пептида, что, в свою очередь, свидетельствует об отсутствии опосредованности полученных в работе эффектов пептида через продукцию кортикостерона.

Таким образом, БЭ играет важную роль в регуляции функций клеток адаптивного и врожденного иммунитета и независимо от времени воздействия усиливает продукцию спленоцитами IL-4, угнетает продукцию IL-1β и IL-10 макрофагами перитонеальной полости. Направленность эффектов БЭ на секрецию IL-2 зависит от продолжительности действия пептида. Данные эффекты не связаны с изменением уровня кортикостерона в плазме крови экспериментальных животных. Работа поддержана грантом программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smith M. E. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Behav. Immun.* 2008, 22, 3-14.
2. Sunal R., Tunçel N., Sümer N. Effect of beta-endorphin and cold stress on heart noradrenalin levels in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1987, 496, 158-160.

3. Фримель Г. Иммунологические методы. Издательство «Медицина», 1987; 472 с.
4. Гейн С. В., Баева Т. А., Небогатиков В. О., Тендрякова С. П. Влияние бета-эндорфина на антителогенез, пролиферацию и секрецию Тх1/Тх2-цитокинов *in vivo*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2011, 11, 526-529.

THE PROLONGATED EFFECTS OF BETA-ENDORPHIN ON MOUSE IL-1BETA, IL-2, IL-4 AND IL-10 SECRETION *IN VIVO*

Baeva T. A.¹, Tendryakova S. P.^{1,2}

¹Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms; ²Perm State University, Perm, Russia

Beta-endorphin is a compound of peptide nature with a high regulatory activity on the immune system. The existence of long-term immunoregulatory effects of beta-endorphin is of great interest. This work describes the beta-endorphin effects on the corticosterone levels in plasma, as well as the production of key regulatory cytokines by murine splenocytes and macrophages. The dependence of the beta-endorphin effects from the used dose and exposure time was shown.

Key words: beta-endorphin; macrophages; splenocytes; mouse; cytokines

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-КЛЕТОК ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Батурина И. Л., Логинова Ю. В., Зотова М. А.,
Новоженкина В. С., Кох Е. В.

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, НИИ иммунологии, Челябинск, Россия

Невынашивание беременности занимает одну из лидирующих позиций в женском бесплодии. Проведен анализ дифференцировки Т-клеток в периферической крови у пациенток с ПНБ. Установлено, достоверное повышение абсолютного количества CD45RA⁺CD62L⁺ (Tn) наивных CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов при одновременном повышении абсолютного количества CD45RA-CD62L⁻ (Tem) CD8⁺ эффекторных клеток памяти у пациенток с ПНБ по сравнению с группой контроля. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и доказывают роль иммунной системы в течении гестационного процесса.

Ключевые слова: Т-клетки, CD4⁺ лимфоциты, CD8⁺ лимфоциты, проточная цитофлуориметрия, привычное невынашивание беременности

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) составляет от 5 до 20% в структуре невынашивания беременности. В настоящее время установлено, что около 80% всех ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности (после исключения генетических, анатомических, гормональных причин) связано с иммунологическими нарушениями [1]. Исследования последних лет показали, что аллоиммунные факторы занимают лидирующую позицию в привычном невынашивании беременности. Причины нарушения клеточ-

ных и цитокин-опосредованных механизмов, обеспечивающих физиологическое течение беременности и не приводящих к гибели плода, до настоящего времени остаются недостаточно изученными, что и определило цель нашего исследования.

Цель. Определение дифференцировки Т-клеток в периферической крови у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы. На базе НИИ иммунологии ЮУГМУ г. Челябинска в 2015-2017 гг. было проведено комплексное обследование