

tubular resection of 1/3-2/3 of the stomach. Atrophic and dystrophic changes of the neurons are most marked in the terminal part of the stomach stump.

**Key words:** stomach resection, neuro-vascular microcomplexes, intramural ganglia, intramuscular nerve plexus.

M.Gorkyi State Medical University (Donetsk)

Надійшла до редакції 24.04.2001 року

УДК 616-097:576.8.097.29:616-003.725

*О.В.Кузнецова*

## РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ПІСЛЯСПЛЕНЕКТОМІЧНОЇ $\alpha$ -КЛІТИННОЇ ГІПОЕРГІЧНОЇ ІМУННОЇ РЕАКЦІЇ

Кафедра нормальної фізіології (зав. – проф. Г.І.Ходоровський)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** В роботі досліджувалася відповідь системи неспецифічного імунного захисту на внутрішньоочеревинне введення ендотоксину *S. typhimurium* спленектомованим щурам. Видалення селезінки призводить до  $\alpha$ -клітинної гіпоергії внаслідок зниження вмісту в сироватці крові фактора некрозу пухлин  $\alpha$ .

**Ключові слова:** ендотоксин, селезінка, цитокіни, моноцити, протеоліз.

**Вступ.** Відомо, що тканина інтактною селезінки є джерелом речовин з імунорегулювальною активністю [9], а ліпополісахарид грамнегативної мікрофлори активує протипухлинний імунітет за рахунок індукції синтезу спленокцитами фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ) [8]. Роль селезінки в імунній відповіді добре відома [6], але значення селезінкових цитокінів в ендотоксин-опосередкованій імунній реакції залишається нез'ясованим.

**Мета дослідження.** Визначити зміни цитокінової регуляції неспецифічної імунної відповіді на введення ендотоксину *E. coli* у спленектомованих щурів.

**Матеріал і методи.** Експерименти виконані на 50 самцях білих щурів масою тіла 0,15-0,17 кг. Спленектомію виконували під нембуталовим наркозом. Декапітацію тварин проводили через 2 тижні під нембуталовим наркозом. Ендотоксин *S. typhimurium* вводили у дозі 10 мкг/кг внутрішньоочеревинно за 4 і 2 год до декапітації щурів.

Вміст цитокінів у сироватці крові визначали на імуноферментному аналізаторі "Униплан-М" (РФ) за допомогою наборів реагентів "ProCon IL-1 $\beta$ " – для визначення інтерлейкіну 1 $\beta$  (РФ) та "ProCon TNF $\alpha$ " – для визначення фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ООО "Протеиновый контур"; РФ). Дослідження фібринолітичної і протеолітичної активності плазми крові і тканин внутрішніх органів проводили за лізисом азофібрину, азоальбуміну, азоказеїну та азоколу ("Simko Ltd.", Україна) [4]. Функціональну активність моноцитів визначали за здатністю індукувати люмінолзалежну хемілюмінесценцію (ХМЛ), інтенсивність якої визначали на ПХЛ-1 (РФ) в режимі накопичення [2]. Статистична обробка одержаних даних проведена на РС IBM 586 з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [5].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що моноцити плазми крові спленектомованих щурів, яким вводили ендотоксин, підвищують інтенсивність ХМЛ лише на 15,4%, причому недостовірно ( $4,88 \pm 0,76$  в контролі та  $5,63 \pm 0,92$  мВт/хв,  $p > 0,05$ ;  $n = 20$ ), тоді як моноцити щурів з інтактною селезінкою після введення їм ендотоксину збільшували інтенсивність ХМЛ до  $43,64 \pm 3,95$  мВт/хв,  $p < 0,001$ ;  $n = 10$ , тобто майже у 10 разів.

Введення ендотоксину інтактним тваринам призводило до підвищення інтенсивності ферментативного фібринолізу, лізису низькомолекулярних білків і колагену у плазмі крові і тканинах серця, легень, печінки і нирок.

Подібний ефект спостерігався після спленектомії. Однак за введення ендотоксину спленектомованим щурам спостерігалось зменшення ферментативної фібринолітичної активності, інтенсивності лізису низькомолекулярних білків та колагену.

Зміни вмісту цитокінів у сироватці крові (таблиця) характеризувалися майже триразовим підвищенням концентрації ФНП $\alpha$  за відсутності достовірних змін рівня ІЛ-1 $\beta$ . Спленектомія призводила до значного підвищення сироваткових концентрацій обох цитокінів, тоді як після введення ендотоксину спленектомованим щурам зменшувався рівень ІЛ-1 $\beta$  до контрольних величин, а вміст ФНП $\alpha$  був на 27,4% меншим за контрольні показники.

Таблиця

**Вплив ендотоксину на вміст цитокінів у плазмі крові спленектомованих щурів ( $x \pm Sx$ )**

Серія досліджень	Інтерлейкін-1 $\beta$ пг/мл	Фактор некрозу пухлин $\alpha$ пг/мл
Контроль, n=11	37,45 $\pm$ 2,87	17,91 $\pm$ 1,82
Введення ендотоксину інтактним щурам, n=7, 1 група	40,14 $\pm$ 4,07	52,71 $\pm$ 5,39 p<0,001
Спленектомія, n=9, 2 група	95,89 $\pm$ 12,91 p<0,001	60,11 $\pm$ 3,92 p<0,001
Спленектомія + введення ендотоксину, n=11, 3 група	35,73 $\pm$ 2,08 p <sub>2-3</sub> <0,001	13,00 $\pm$ 0,83 p<0,05 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001

Примітки:

p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;

p<sub>n-nx</sub> - ступінь достовірності різниць показників у відповідних групах тварин;

n - число спостережень.

Непрямыми підтвердженнями системного впливу селезінкових цитокінів на імунну відповідь є факти наявності у селезінці гуморальних факторів, які змінюють концентрацію кортикостероїдів у плазмі крові [10], а також супресорного фактора, який обмежує імунну відповідь [1,11]. Крім того, встановлений зв'язок між висотою проліферативної відповіді на конковалін А клітин селезінки та інтенсивністю продукції спленоцитами ІЛ-2 [7].

У спленектомованих щурів зміни вмісту у крові цитокінів характеризувалися значним підвищенням концентрації ІЛ-1 $\beta$  і ФНП $\alpha$ . Цей факт можна пояснити тим, що після спленектомії антигенспроможні продукти розпаду клітин та інші антигени надходять у кров, де стимулюють моноцити до продукції цитокінів. Останні індукують синтез колагеназ, тканинного активатора плазміногену і протеаз, в результаті чого збільшується протеолітична активність плазми крові, зокрема, систем необмеженого протеолізу, тобто відбувається "протеолітичний вибух", що відповідає загальній активації систем неспецифічного імунного захисту [3,12].

**Висновки.** 1. У спленектомованих щурів активація протеолітичних систем крові відбувається за значного підвищення сироваткового вмісту ІЛ-1 $\beta$  і ФНП $\alpha$ . 2. Введення ендотоксину спленектомованим щурам призводить до розвитку А-клітинної гіпоергії внаслідок дефіциту селезінкового синтезу прозапальних цитокінів.

**Література.** 1. Борисов В.А. Влияние антигенредуцированного супрессорного фактора селезёнки на иммунный ответ к различным антигенам // Физиол. журн. – 1990. – Т. 36, № 4. – С. 48-51. 2. Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Сулова Т.Б., Черемисина З.П. Высокочувствительный хемилуминесцентный метод определения окислительного метаболизма лейкоцитов крови и тканевых макрофагов. Возможные применения в клинической медицине, гигиене, фармакологии // Метод. рекомендации. – М.: Изд-во АМН СССР, 1989. – 10 с. 3. Веремеенко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови – регуляторы активности протеолитических ферментов // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. – К.: МОРИОН, 2000. – С. 21-53. 4. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.А. Протеолиз в норме и при патологии. – К.: Здоров'я,

1988. – 200 с. 5. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.  
6. *Никитюк Г.* Функціональні та морфологічні особливості селезінки в імунній відповіді організму // Актуальні проблеми клінічної імунології та алергології. – Львів: Місіонер, 1997. – № 2. – С.118-122.  
7. *Пухальский А.Л., Топтыгина А.П.* Высота пролиферативного ответа на конканвалин А клеток селезёнки мышей разных линий и продукция интерлейкина-2 // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1989. – Т. 59, № 8. – С. 238-240. 8. *Рахмилевич А.Л., Рахимова М.С.* Активация продукции цитотоксических факторов клетками селезёнки мышей при сочетанном действии липополисахарида и мурамилпептида in vitro // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1988. – Т. 58, № 4. – С. 483-486.  
9. *Свирновский А.И., Шиманская Т.В., Бакин А.В.* Регуляция гуморального иммунного ответа организма с помощью растворимых факторов селезёнки // Иммунологические методы диагностики и терапии различных патологических состояний. – Л.: Изд-во ВСОК ВМФ, 1986. – С.112-117.  
10. *Троцько Н.Д., Корпачёв В.В., Космина Н.М.* Влияние гуморальных факторов селезёнки на метаболизм кортикостероидов и содержания цАМФ в печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите // Пробл. эндокринолог. – 1990. – Т 36, № 8. – С. 78-80. 11. *Цытин А.Б., Насонова В.А., Ведерникова Л.А. и др.* Влияние селезёночных факторов на течение аутоиммунного процесса у новозеландских мышей // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1989. – № 6 – С.32-34. 12. *Cavaillon J.M.* Actualite physiopathologique. Interoleukines et inflammation // Sem. Hop. Paris. – 1990. – V. 66, № 16. – P. 882-888.

## THE ROLE OF CYTOKINES IN THE MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF POSTSPLENECTOMY $\alpha$ -CELLULAR HYPOERGIC IMMUNE REACTION

*O.V.Kuznetsova*

**Abstract.** The research investigated the response of the system of nonspecific immune protection to intraperitoneal endotoxin *S. typhimurium* administration to splenectomized rats. Splenectomy resulted in A-cellular hypoergy due to a decrease of the tumor necrotizing factor  $\alpha$  in the blood plasma.

**Key words:** endotoxin, spleen, cytokines, monocytes, proteolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.05.2001 року