

ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕПАРАЦИИ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

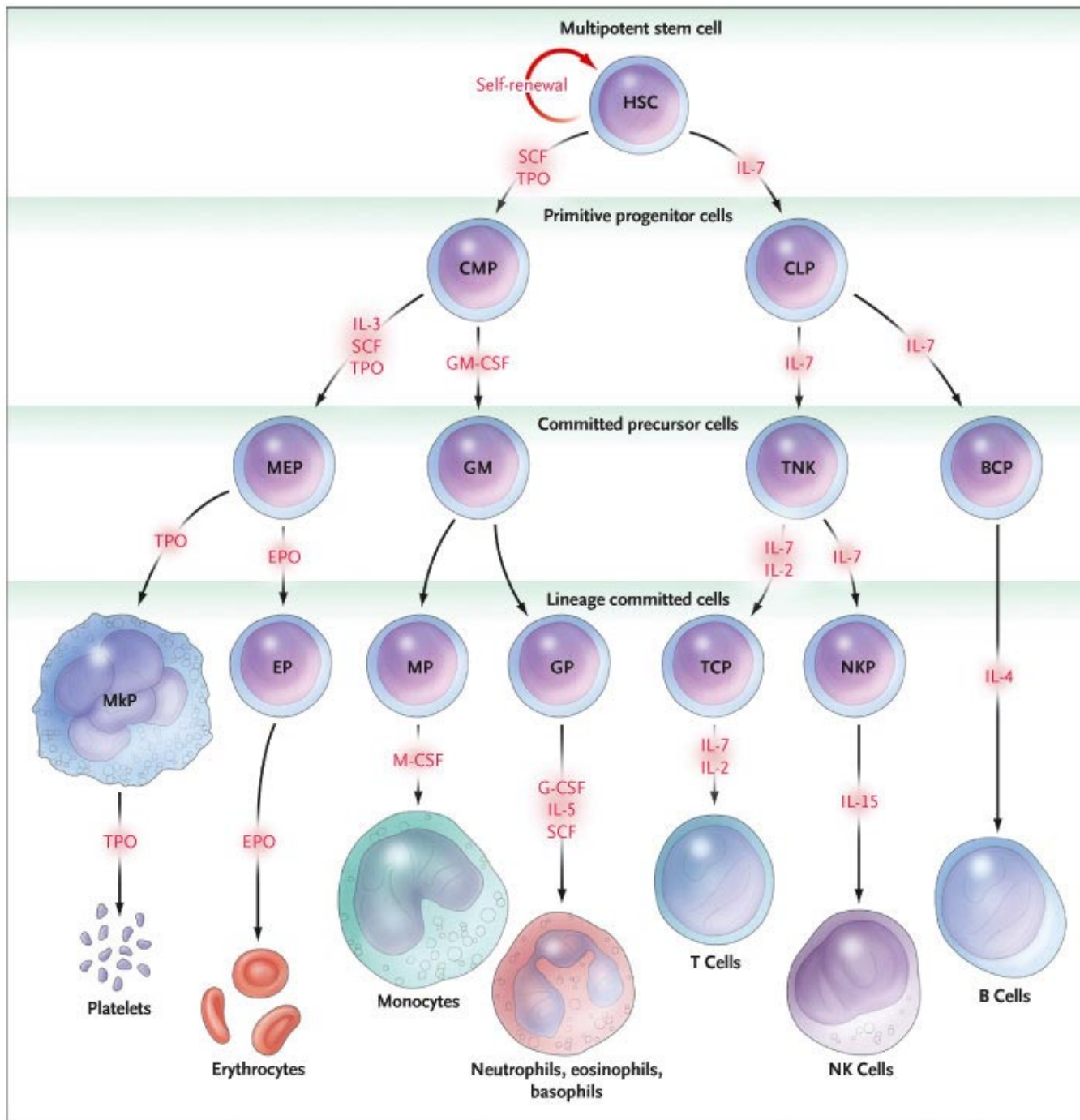
А.С.Симбирцев

**Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов
ФМБА России, Санкт-Петербург**

Цитокины – эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия.

ФУНКЦИИ ЦИТОКИНОВ:

- 1. РЕГУЛЯЦИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА, ЗАКЛАДКИ И РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**
- 2. РЕГУЛЯЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ НОРМАЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ**
- 3. РЕГУЛЯЦИЯ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА НА МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЕ**
- 4. РЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ, ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ, АУТОИММУННЫХ И ИНЫХ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**
- 5. РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННЫХ ТКАНЕЙ**

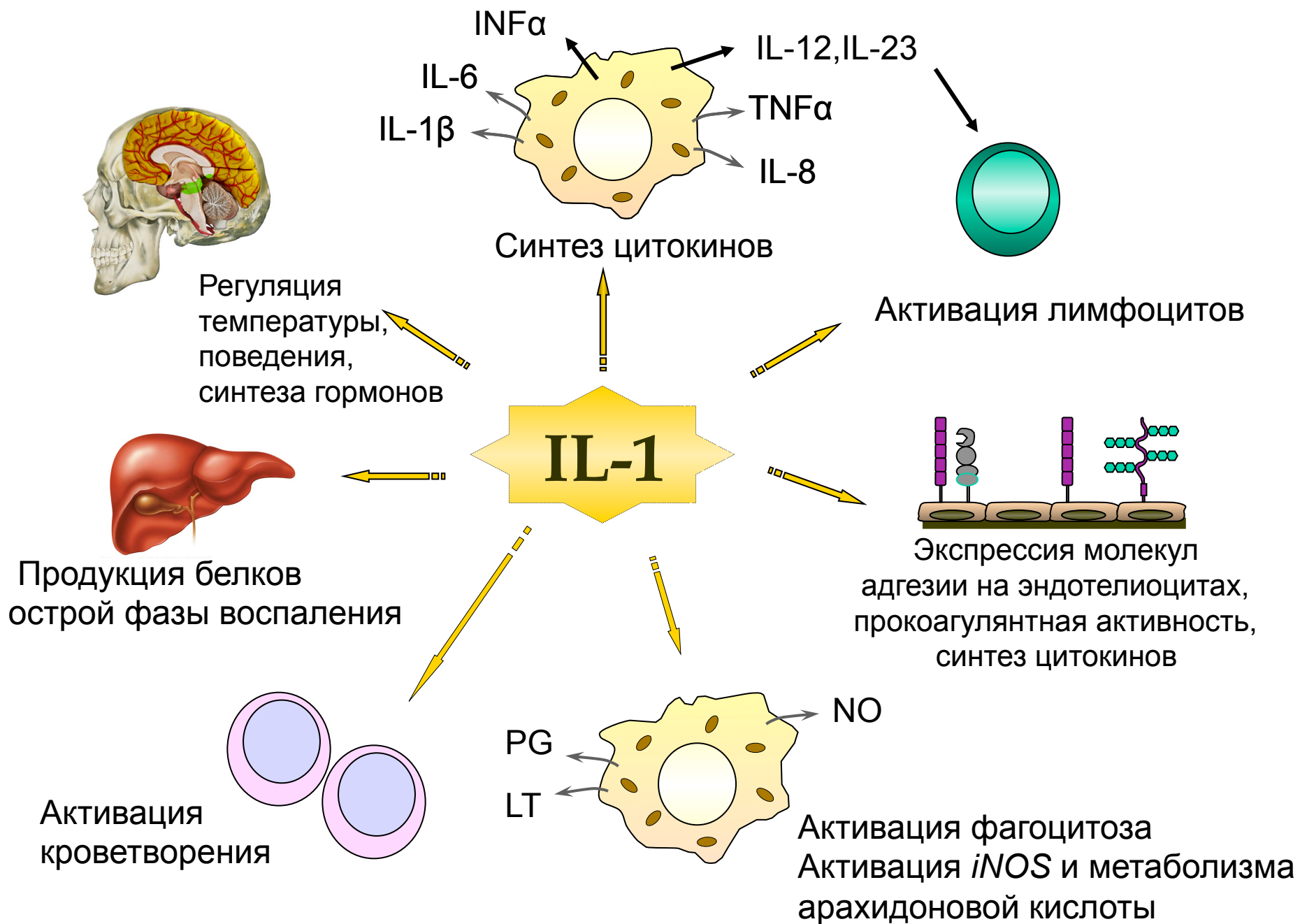


Цитокины в регуляции гемопоэза (Kaushansky, 2006)

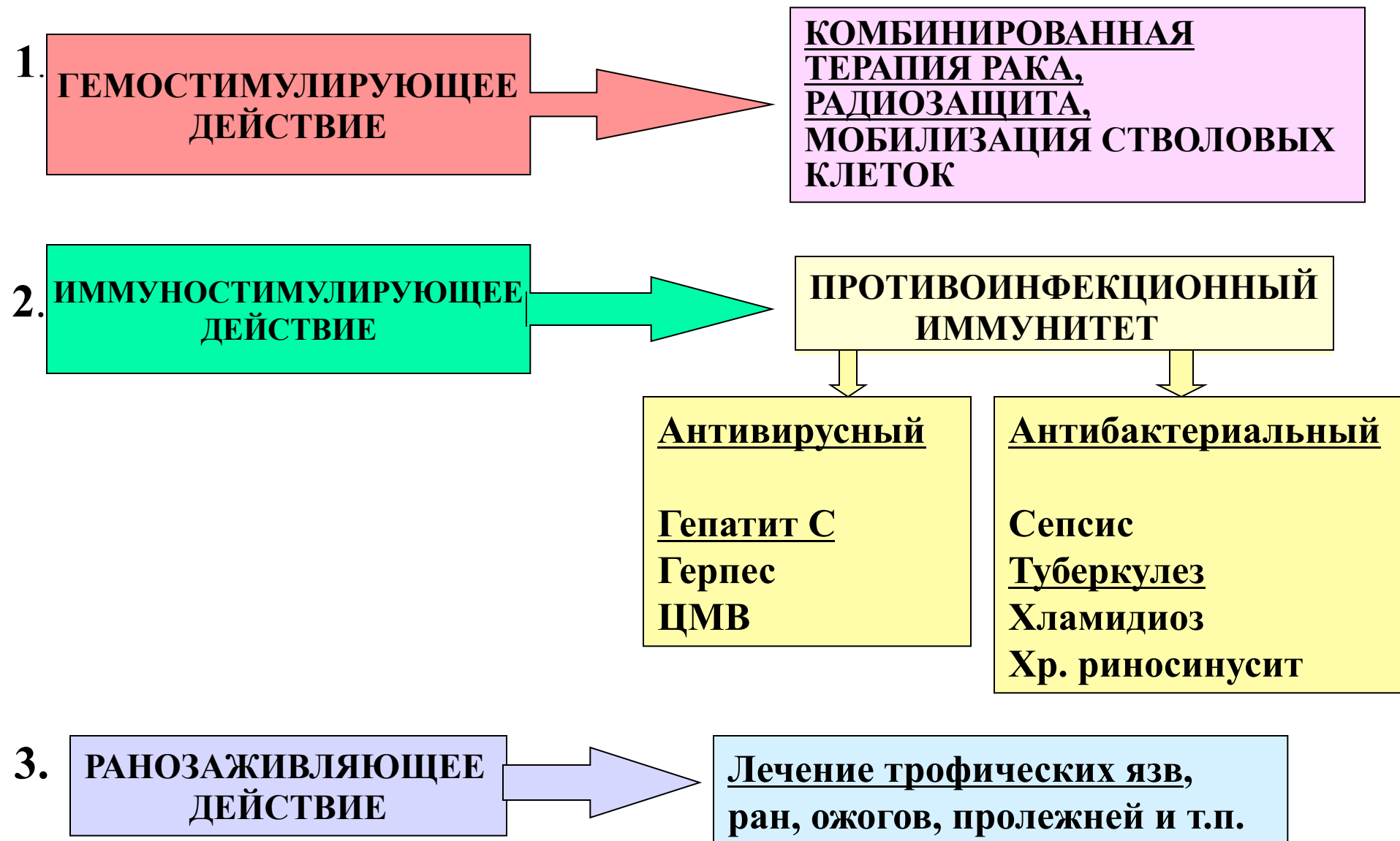
Функции цитокинов при индуцированном гемопоэзе

(гипоксия, радиация, химиотерапия, воспаление)

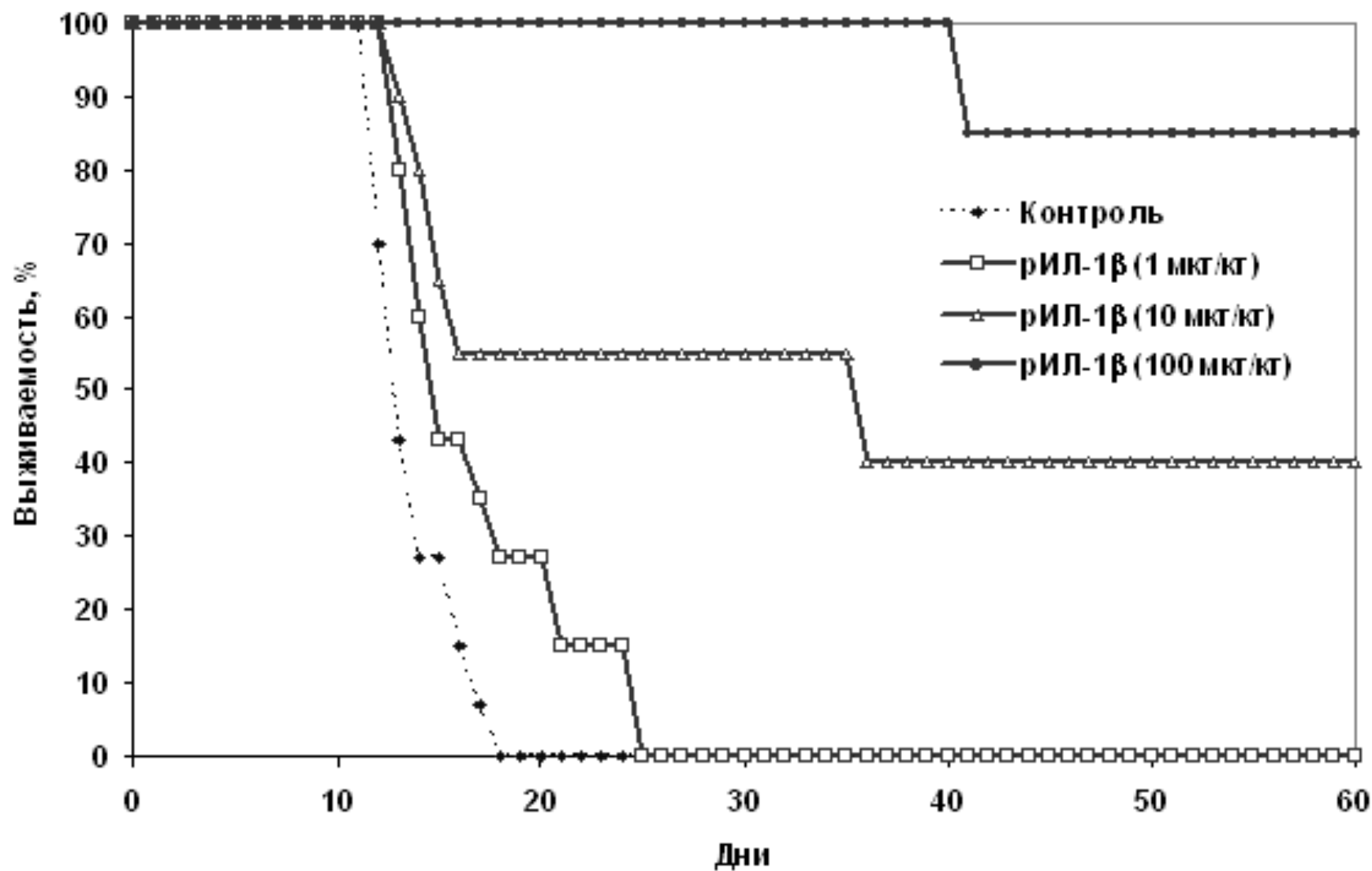
- Восстановление нарушенного гомеостаза, восполнение количества зрелых клеток на периферии
- Временное увеличение числа зрелых клеток для выполнения конкретных функций (лейкоцитоз при инфекциях)
- Дополнительное участие в гемопоэзе индуцибельных цитокинов, синтезируемых, например, при острой инфекции и стимулирующих быструю экспансию и созревание предшественников разных ростков кроветворения (Г-КСФ, ИЛ-1, 3, 6, 9, 11, 17 и др.)



БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЛ-1, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИКЕ



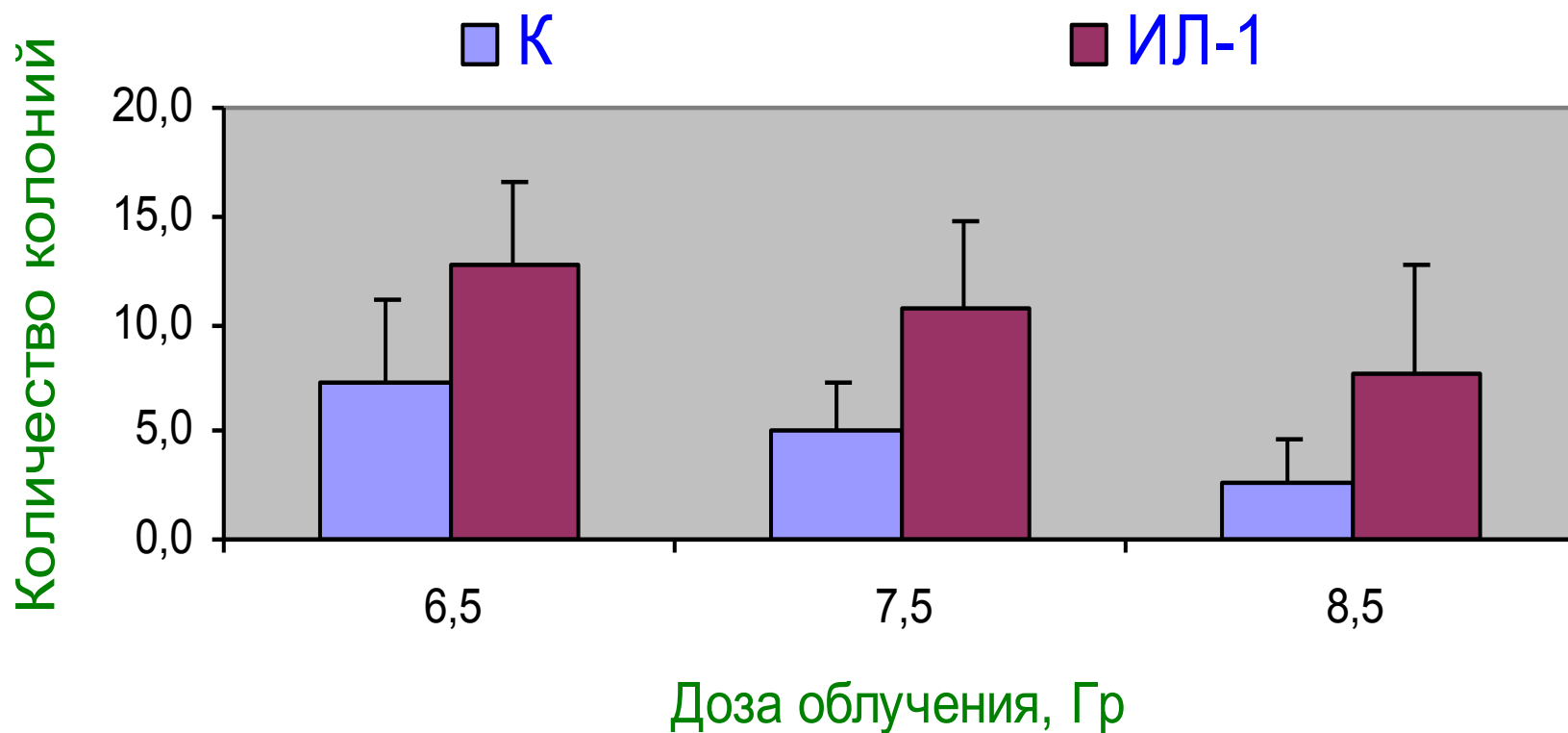
Изменения показателей выживаемости мышей, облученных в дозе 7 Гр, под влиянием рекомбинантного ИЛ-1 бета человека



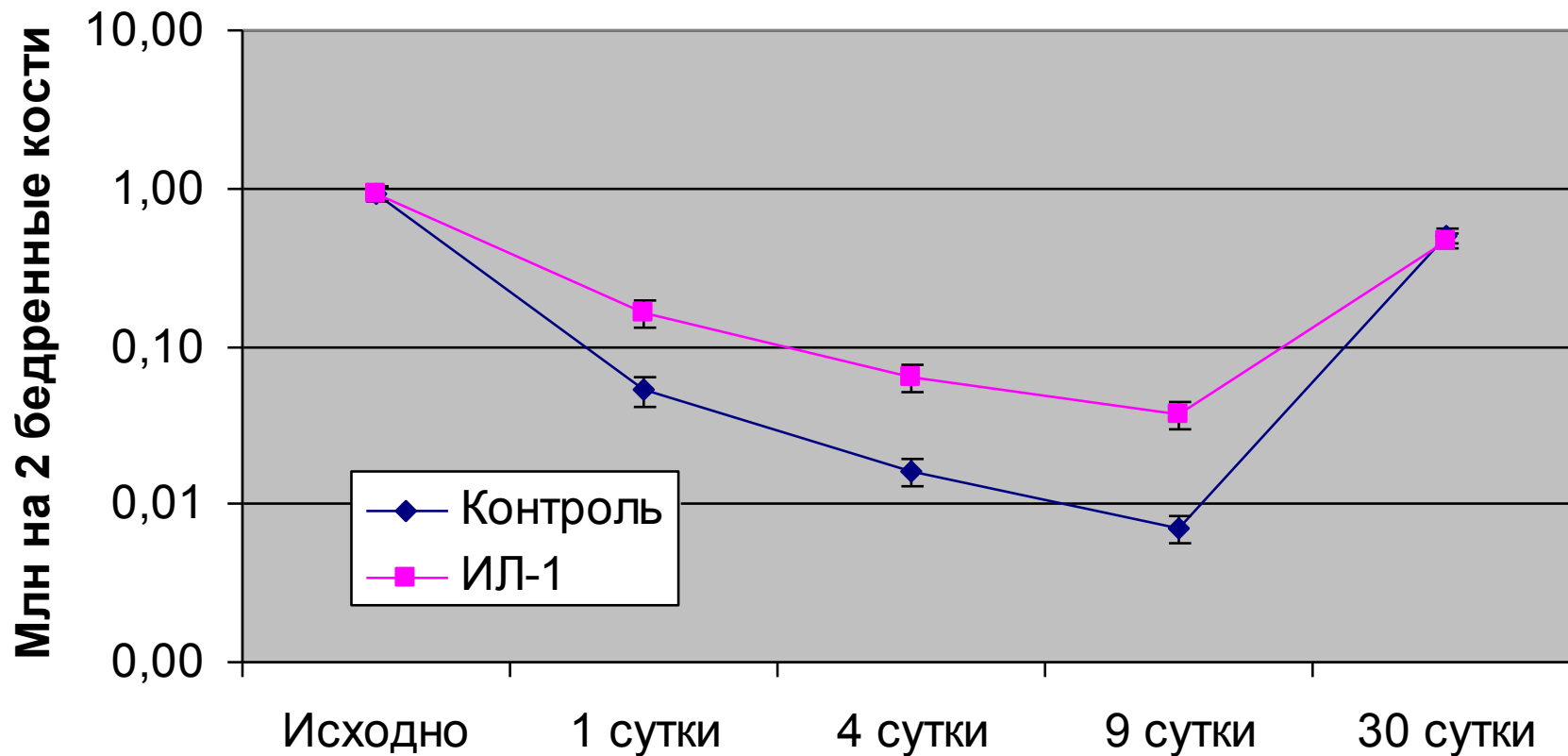
Зависимость радиозащитного эффекта интерлейкина-1 β при γ -облучении мышей в дозе 6,0 Гр от времени введения препарата

Препараты	Время введения, ч	Выживаемость, %	СПЖ, сут
ИЛ-1 β	- 72	60 $\pm$ 16	14,1 $\pm$ 1,6
	- 24	80 $\pm$ 13 *	14,6 $\pm$ 1,5
	+ 1	70 $\pm$ 16 *	13,0 $\pm$ 0,9
	+ 24	40 $\pm$ 17	10,2 $\pm$ 1,2
	+ 72	10 $\pm$ 5	9,1 $\pm$ 0,9
0,9 % NaCl		30 $\pm$ 15	8,8 $\pm$ 1,3

Количество эндогенных колоний в селезенках мышей при введении интерлейкина-1 β через 15 мин после облучения



Ly6-CD11b+ предшественники гранулоцитопоза В КОСТНОМ МОЗГЕ



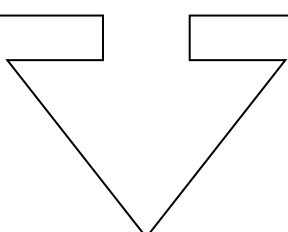
Интерлейкин-1 β может рассматриваться как средство медицинской противорадиационной защиты нового поколения

- **Механизм действия интерлейкина-1 связан с регуляцией активности плюрипотентных и частично коммитированных стволовых клеток (гемопозитических, эпителиальных)**
- **Интерлейкин-1 β проявляет противорадиационную эффективность как при профилактическом, так и при раннем лечебном применении**
- **Интерлейкин-1 β эффективен при остром и пролонгированном внешнем гамма-облучении, при местных гамма- и бета-ожогах, при сочетанном внешнем облучении и инкорпорации долгоживущих радионуклидов**

Рекомбинантный ИЛ-1 бета человека зарегистрирован в РФ в качестве медицинского препарата

Лечение отравлений

1. Антидоты
2. Средства *патогенетической* и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности при отравлениях токсическими веществами



Цитокины

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВ

Лечебное действие цитокинов как средств патогенетической терапии при острых отравлениях преследует своей целью воздействие на механизмы формирования типовых патологических состояний, независимо от природы действующих факторов.

Одно из таких состояний – цитопенический синдром, формирующийся при действии на организм многочисленных химикатов из группы цитотоксикантов (химические вещества: бензол, этиленоксид, тринитротолуол и др.; лекарственные препараты: циклофосфамид, триметамин, азатиоприн, 5-фторурацил и др.; боевые отравляющие вещества: иприт, люизит, ипритно-люизитные смеси).

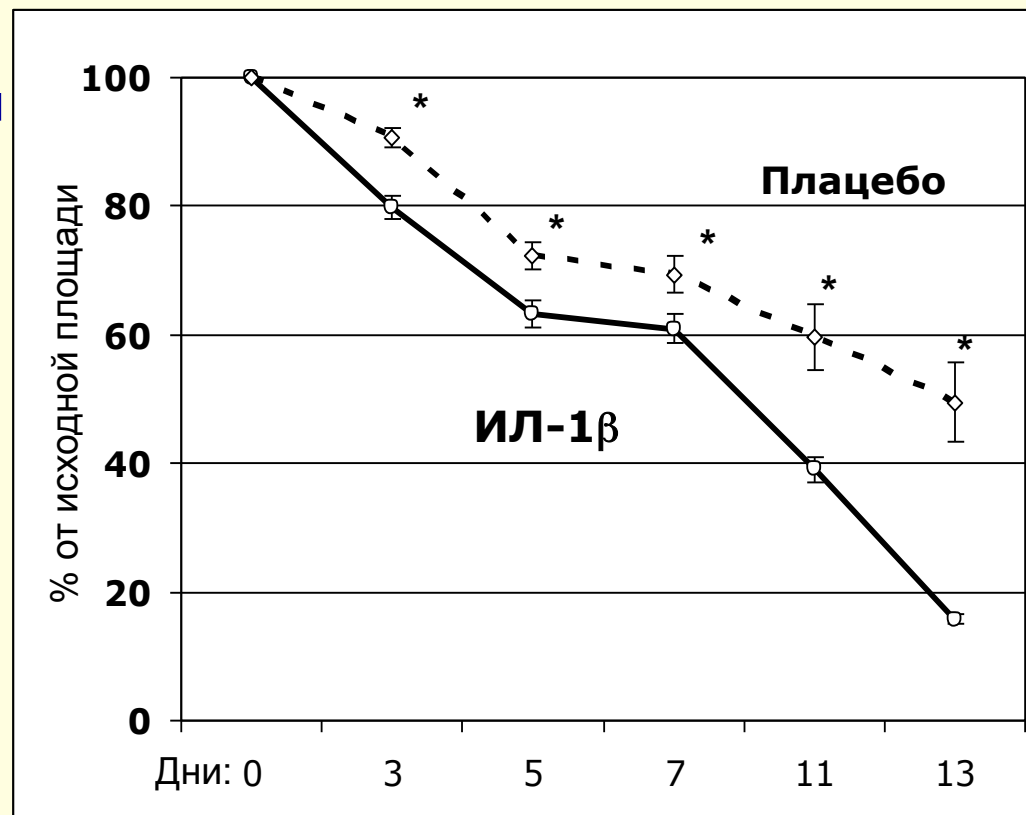
ЦИТОКИНЫ И РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ

- **Быстрое заживление ран**
- **Лечение ожогов кожи и слизистых**
- **Коррекция послеоперационных дефектов**
- **Омоложение кожи**

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 бета

(Модель осложненного течения раневого процесса
на фоне иммуносупрессии у мышей)

Динамика изменения площадей
ран при применении ИЛ-1 β



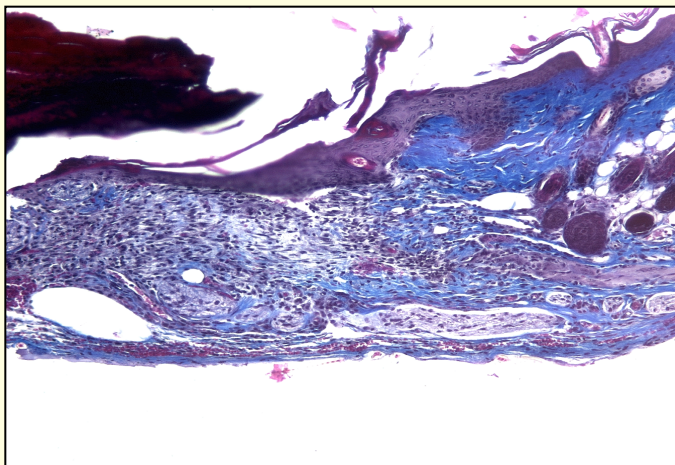
Беспородные SPF мыши (C.River, Венгрия)

* - $p < 0,05$

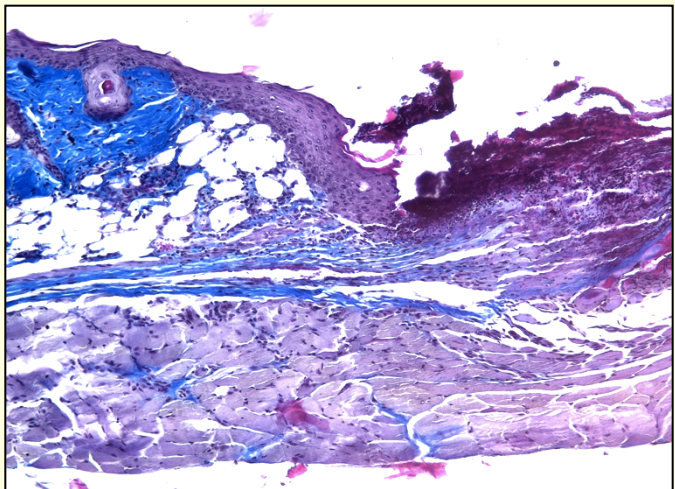
Ускорение эпителизации ран при применении ИЛ-1β

Окраска по методу Массона

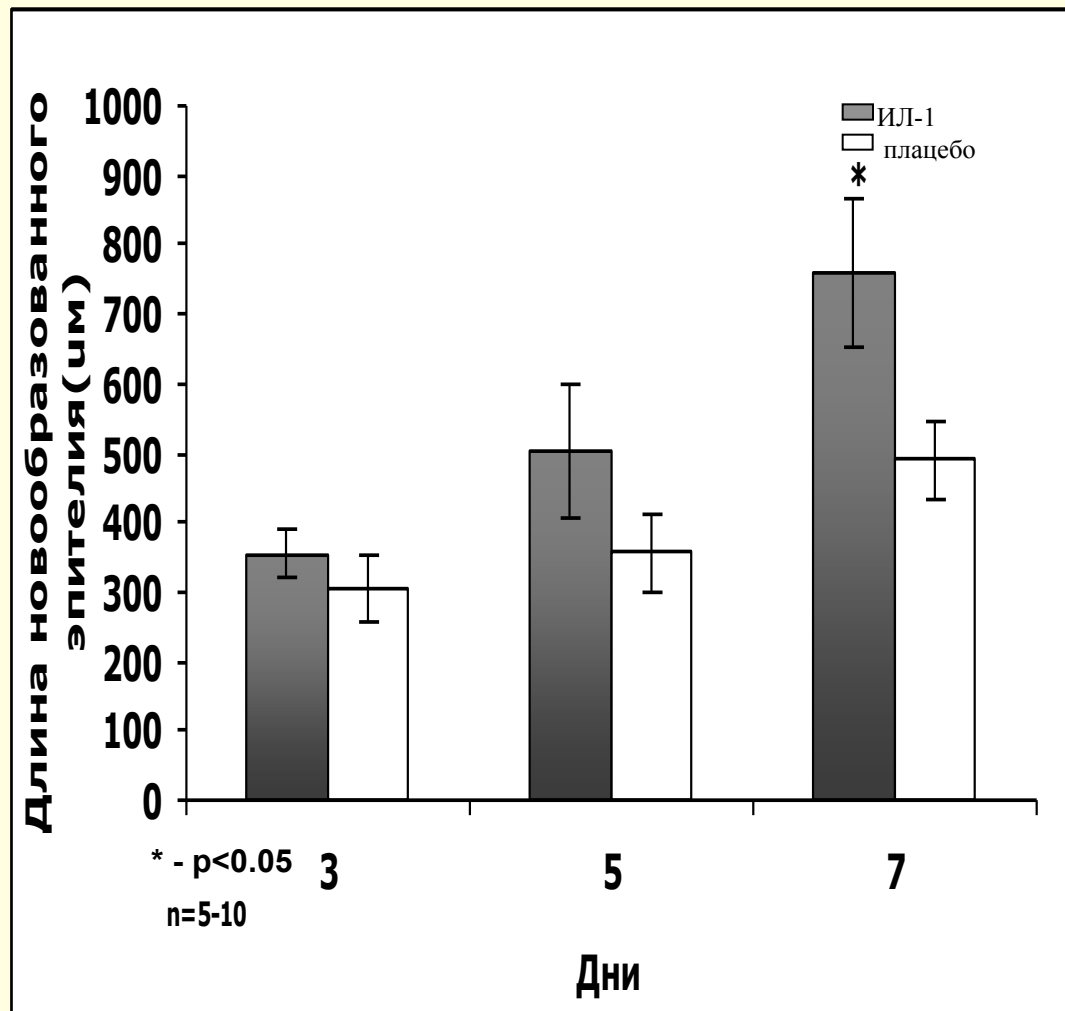
А.



Б.

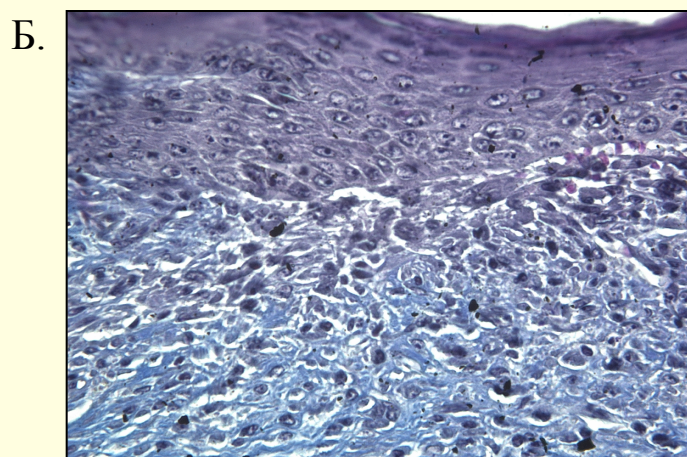
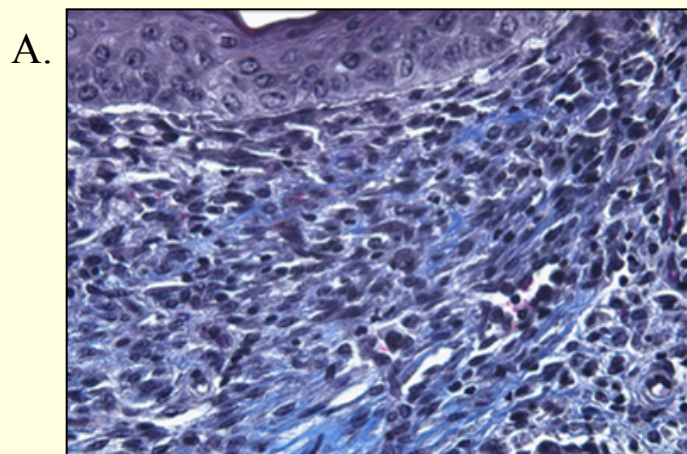


а) ИЛ-1β б) плацебо

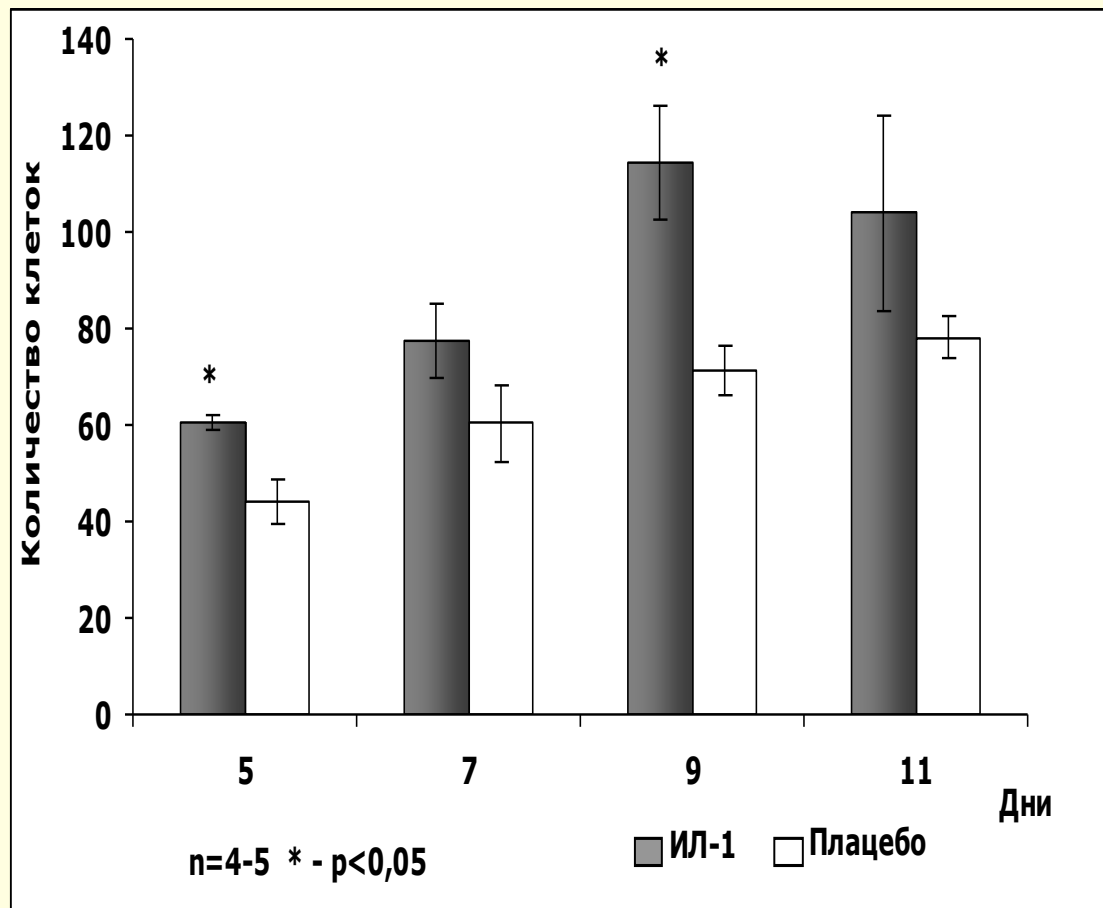


Изменение плотности грануляционной ткани в ранах на фоне применения ИЛ-1 β

Окраска по методу Массона

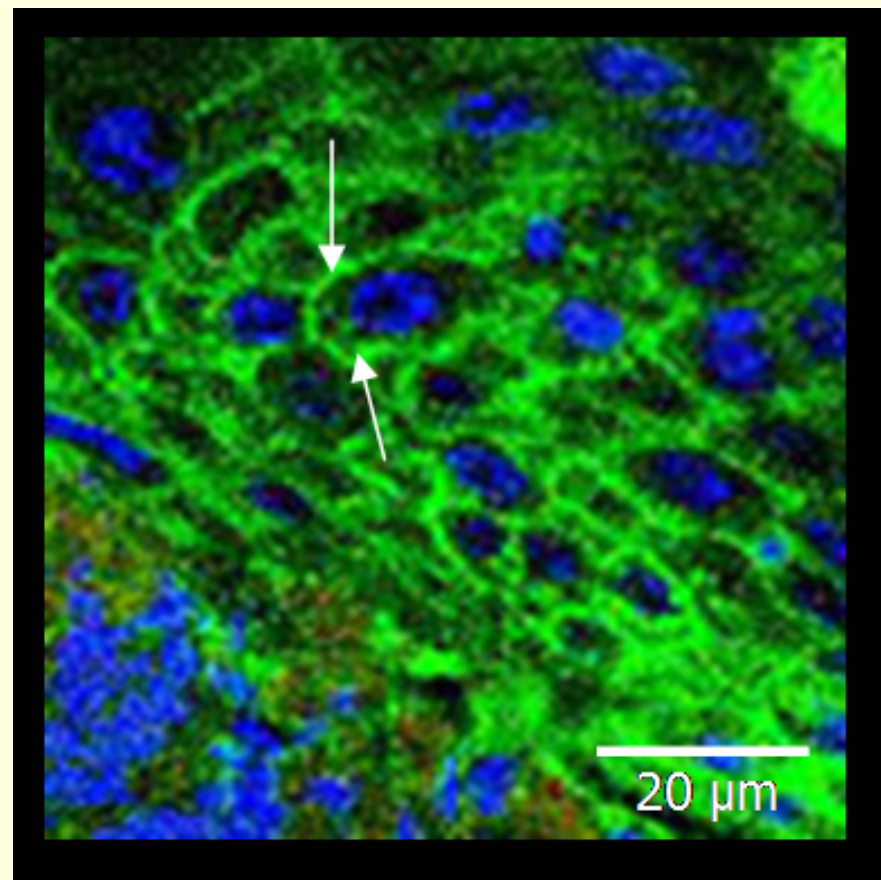
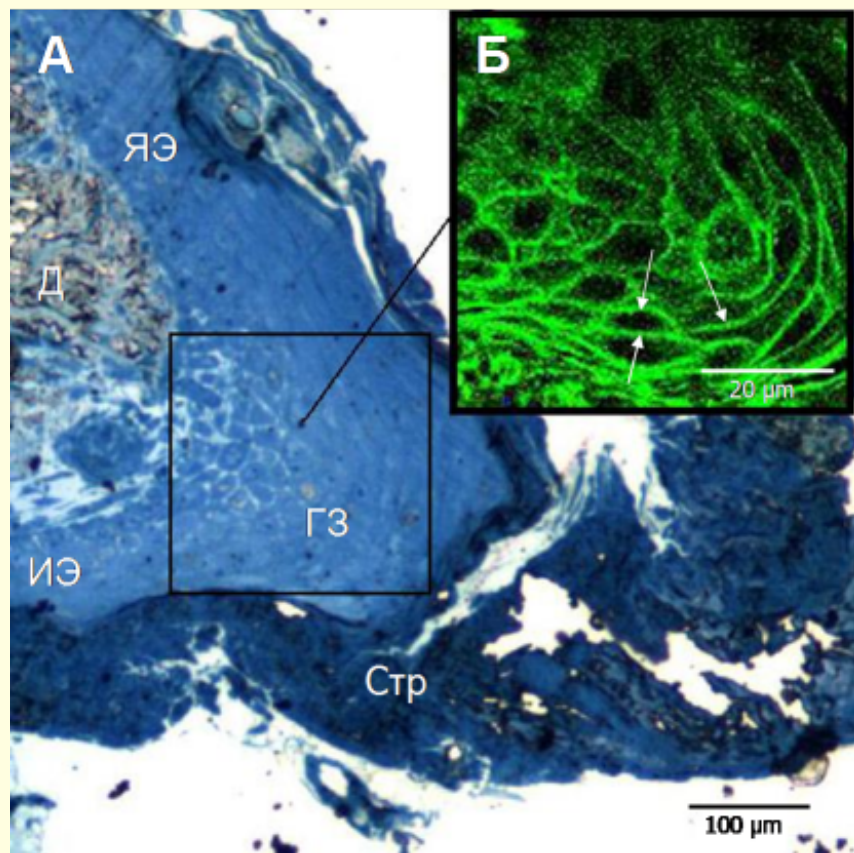


А) ИЛ-1 β Б) плацебо



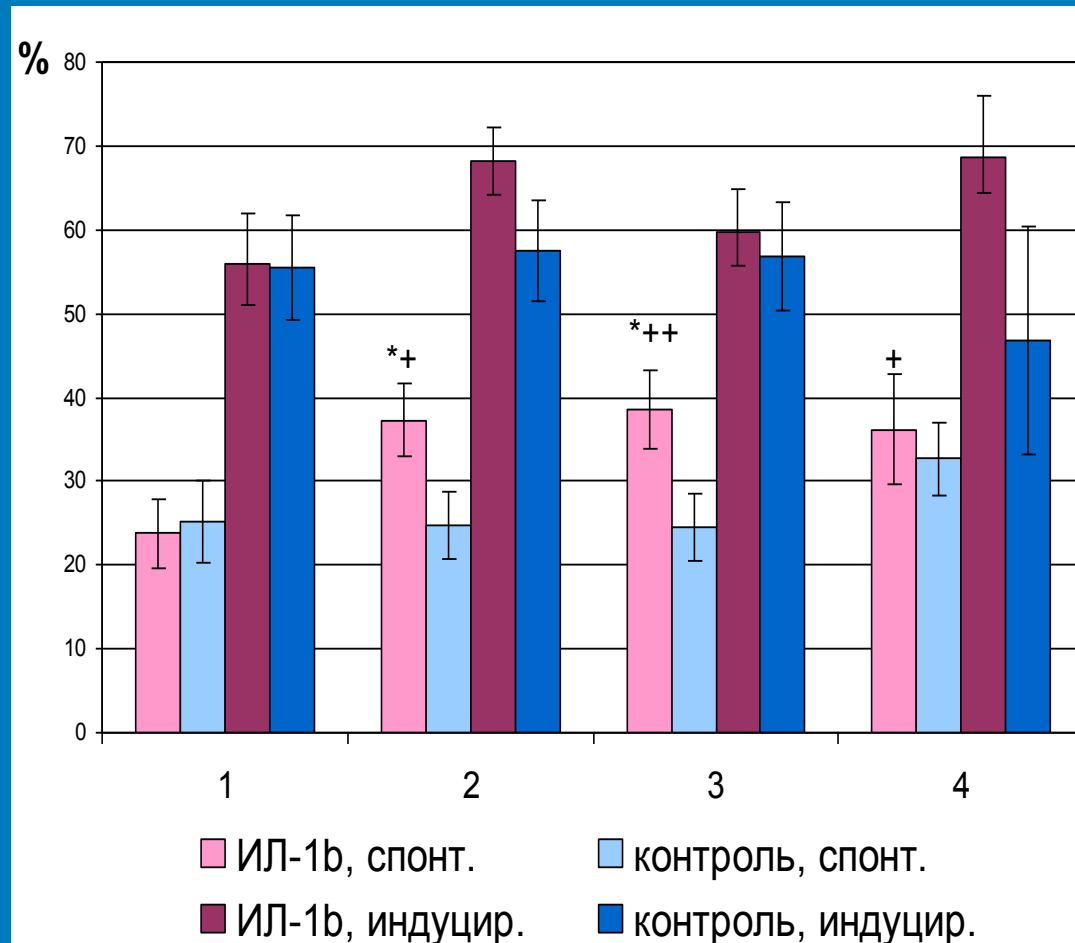
ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 бета НА СИНТЕЗ БЕЛКОВ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ

Анализ экспрессии клаудина-1 при заживлении раны
(3 сутки)

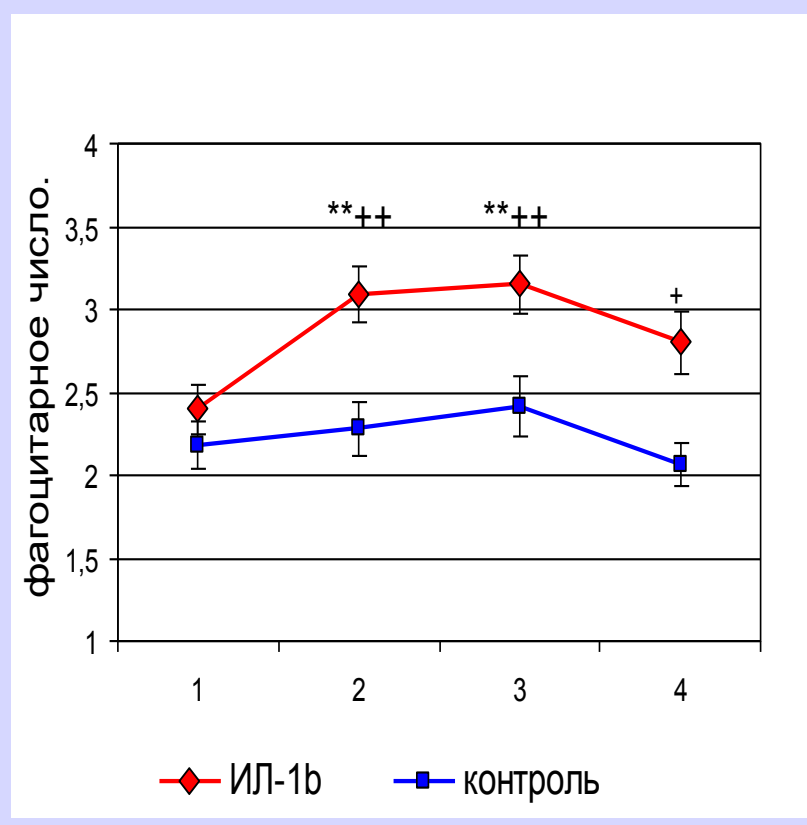


Влияние мази с ИЛ-1 β на функции нейтрофилов раневого очага у человека

а) НСТ-тест



б) фагоцитоз

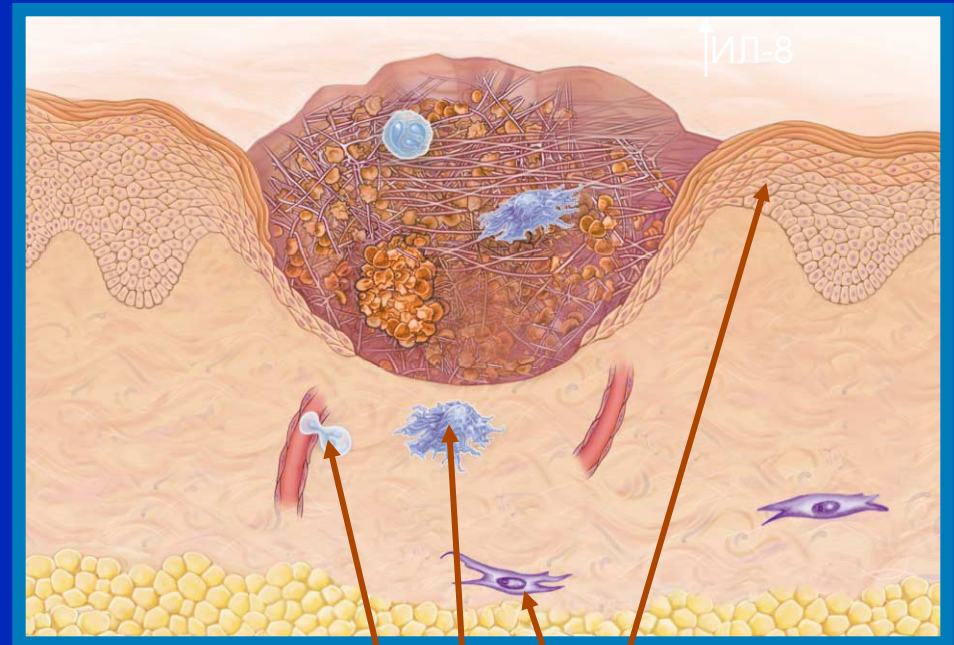


* $p < 0.05$, $p < 0.01$ с контролем
+, ++ $p < 0.05$, $p < 0.01$ с исходными значениями

ИЛ-1 β n=20 Контроль n=17

Механизмы местного иммуностимулирующего и ранозаживляющего действия ИЛ-1 β

- ↑ функций нейтрофилов
- ↑ количества макрофагов
- ↑ роста грануляционной ткани
- ↑ Эпителизации
- Изменения продукции провоспалительных цитокинов



ИЛ-1 β

Влияние гидрофильной мази, содержащей ИЛ-1 β , на сроки репарации (сутки) поверхностного лучевого повреждения кожи III-а степени при локальном бета-облучении в дозе 30 Гр

Группы животных	Деструктивная фаза			Репаративная фаза		
	Появление эритемы	Период экссудации	Срок формирования струпа	Период заживления	Срок отслоения струпа и формирования рубца	Скорость заживления, % / сутки
Без лечения (контроль ₁), n=12	7,0 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,5	11,9 $\pm$ 0,6	19,7 $\pm$ 1,9	31,6 $\pm$ 2,1	5,1 $\pm$ 0,3
Мазь левомеколь (контроль ₂), n=12	7,2 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,5	12,0 $\pm$ 0,5	16,5 $\pm$ 1,1	28,5 $\pm$ 1,8	6,0 $\pm$ 0,5
Мазь ИЛ-1 β , n=12	8,2 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,3 ^{1,2}	9,5 $\pm$ 0,5 ^{1,2}	9,2 $\pm$ 0,5 ^{1,2}	18,7 $\pm$ 1,5 ^{1,2}	11,0 $\pm$ 0,8 ^{1,2}

¹ – различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с контролем ₁.

² – различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с контролем ₂.

Клиническая оценка лечебной эффективности мази с ИЛ-1 β при длительно незаживающих ранах и трофических язвах у человека

Клинические критерии эффективности	Скорость заживления (%/сутки)	Начало эпителизации (сутки)	Появление грануляций (сутки)
Мазь с ИЛ-1 β n=43	3,55 $\pm$ 0,51	3,71 $\pm$ 0,21	3,21 $\pm$ 0,16
Контроль n=21	2,53 $\pm$ 0,63	4,59 $\pm$ 0,45	3,9 $\pm$ 0,35

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К КЛИНИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЦИТОКИНОВ

- Новые лекарственные формы:
 - пролонгированные
 - местные (мазь, гель, аэрозоль)
- Индивидуализированная цитокиновая терапия, основанная на исследовании уровней продукции эндогенных цитокинов и анализе генетических особенностей

БЛАГОДАРНОСТИ:

Военно-медицинская академия:

**А.Н.Гребенюк, С.А.Куценко, Н.В.Аксенова,
В.В.Зацепин, Сидоров Д.А., Тимошевский А.А.,
В.И.Легеза, Ю.В.Юркевич, Н.Г.Чигарева,
Н.И.Заргарова**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России:

**Л.М.Рождественский, А.Ю.Бушманов,
А.Е.Баранов, М.В.Кончаловский, А.А.Иванов**

A scenic view of the Saint Petersburg skyline at sunset. The Peter and Paul Fortress is visible on the left, and the Peter the Great Bridge is open in the center. The sky is a mix of blue, green, and orange, and the water is dark with some ripples.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ