

ЦИТОКИНЫ В АСПЕКТЕ РАДИАЦИОННОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

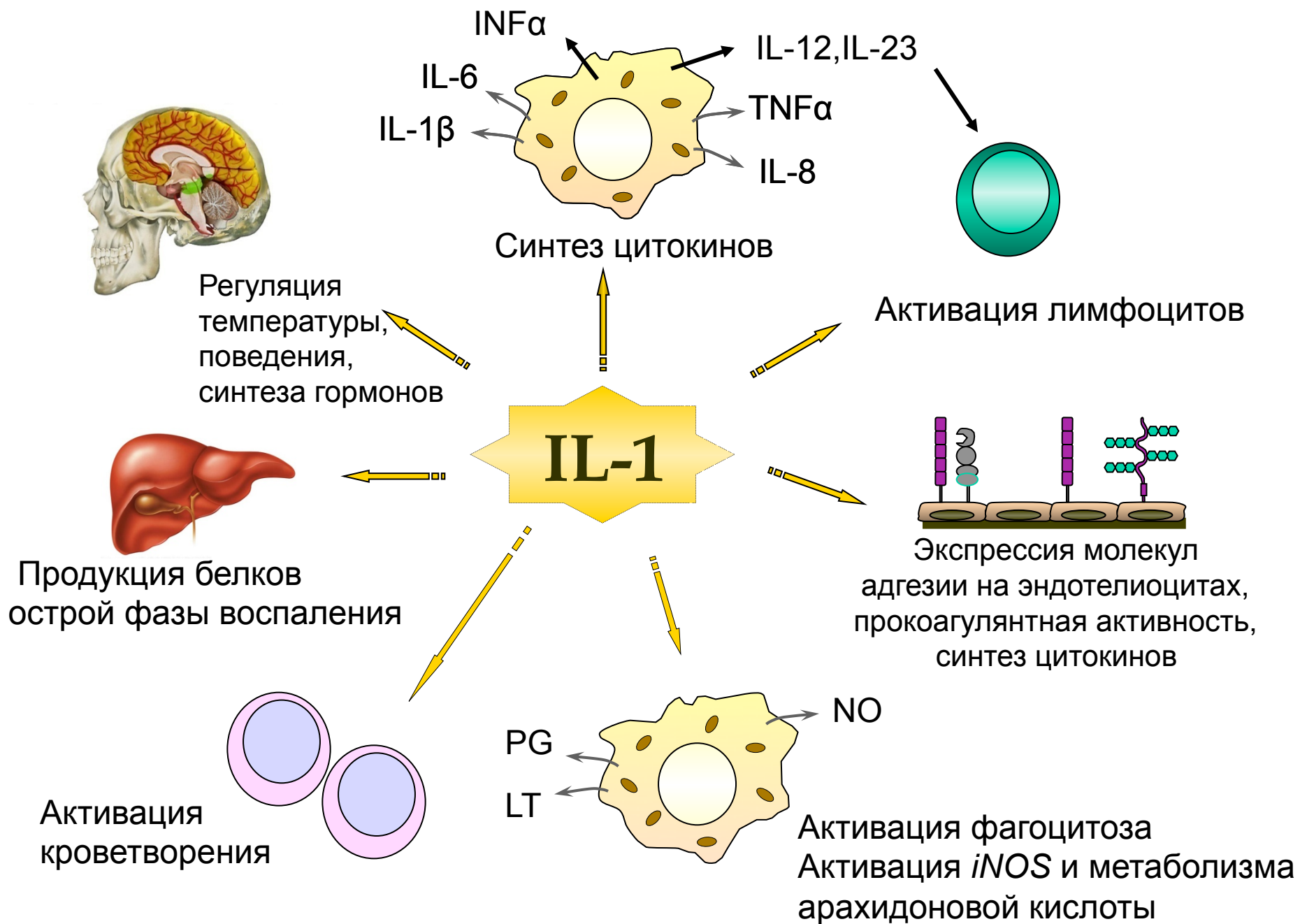
А.С.Симбирцев

**Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России,
Санкт-Петербург**

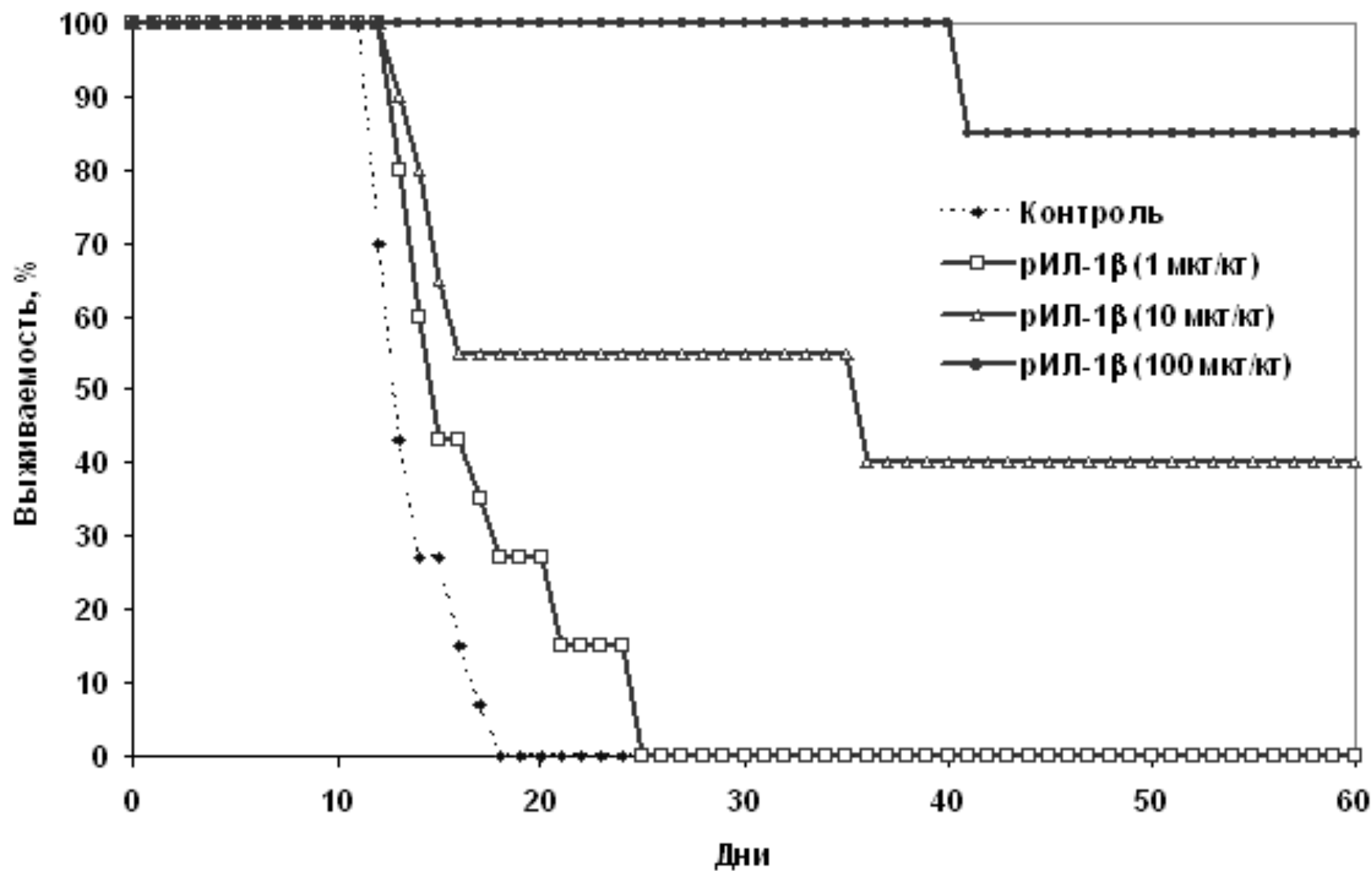
Цитокины – эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия.

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**



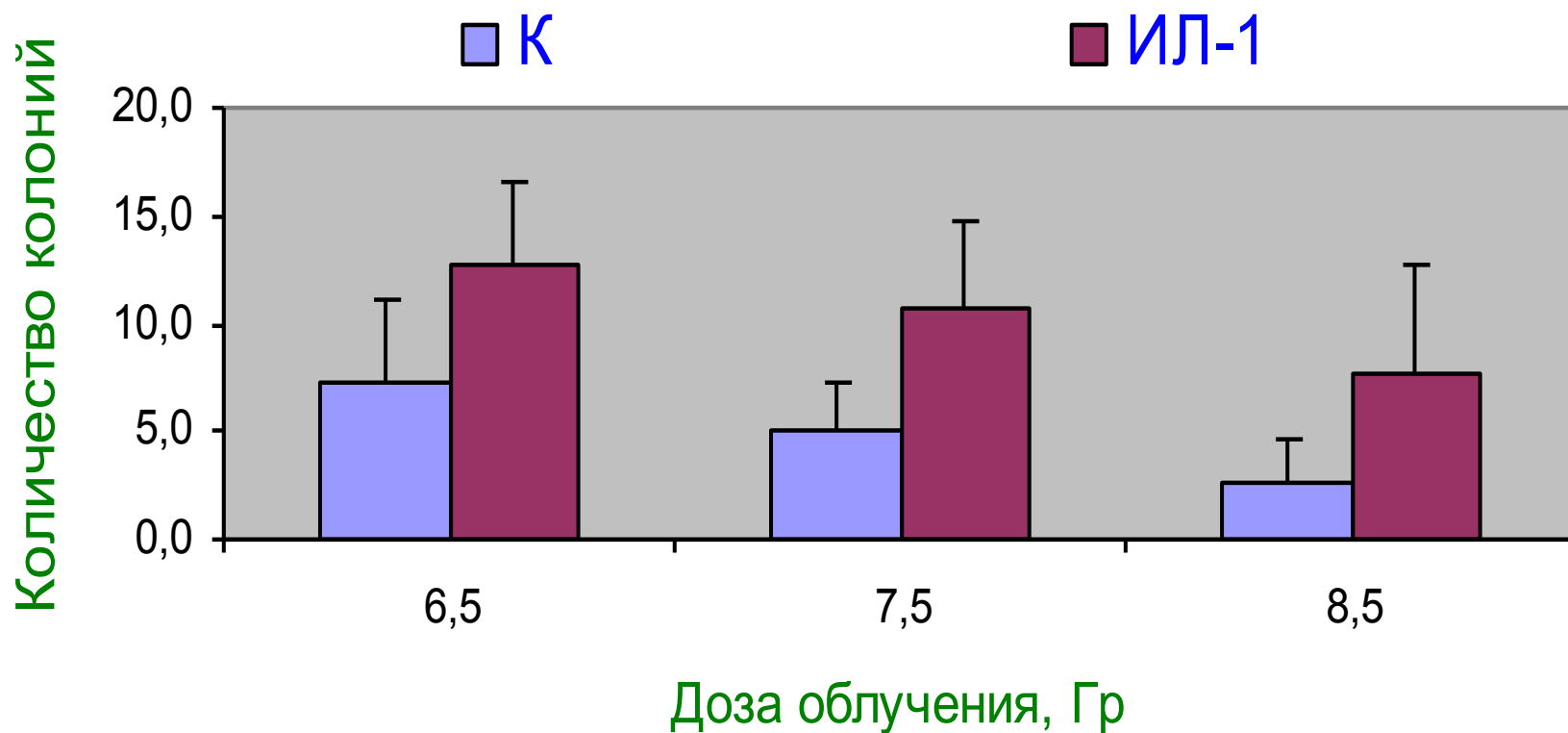
Изменения показателей выживаемости мышей, облученных в дозе 7 Гр, под влиянием рекомбинантного ИЛ-1 бета человека



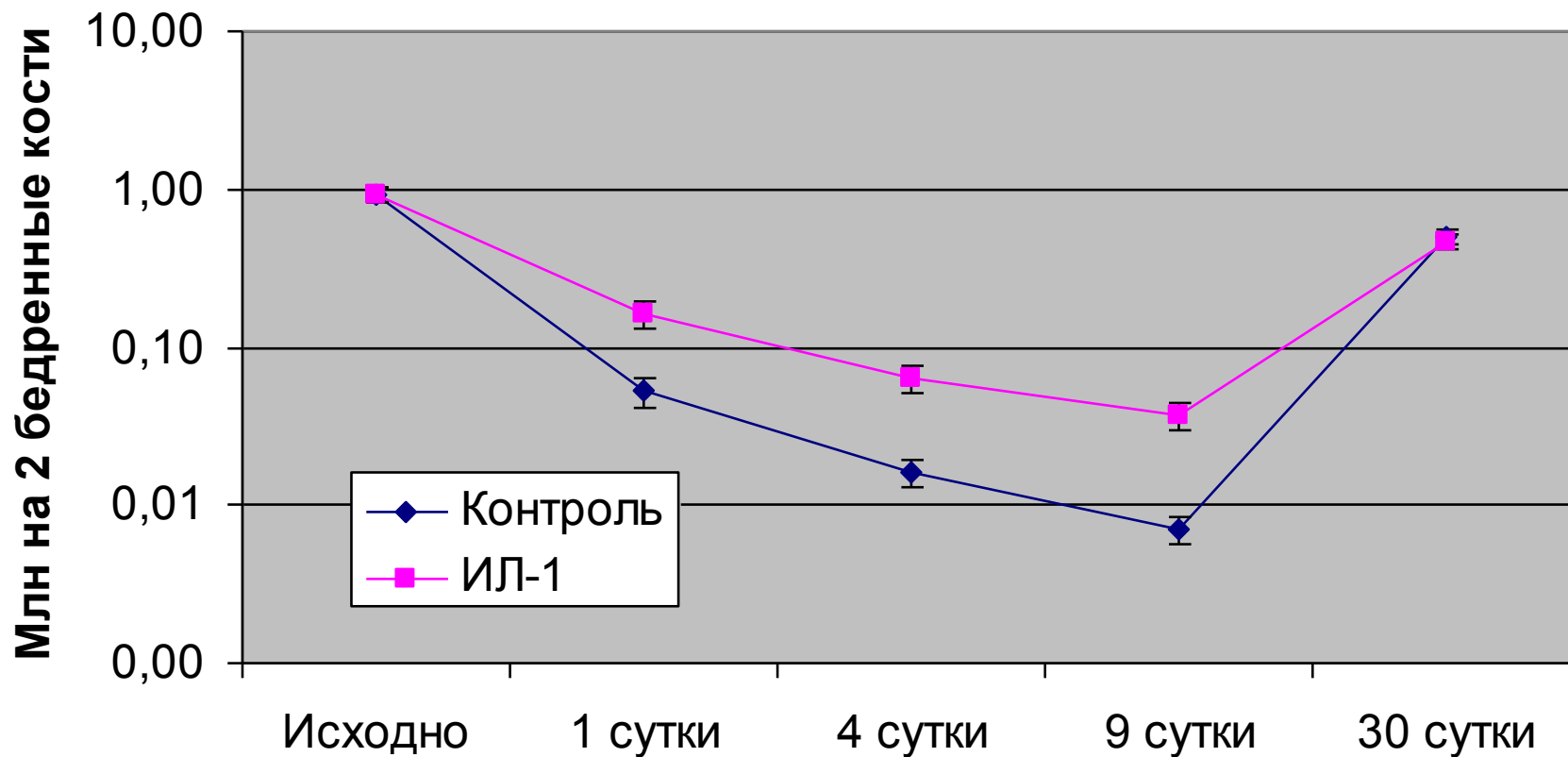
Зависимость радиозащитного эффекта интерлейкина-1 β при γ -облучении мышей в дозе 6,0 Гр от времени введения препарата

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



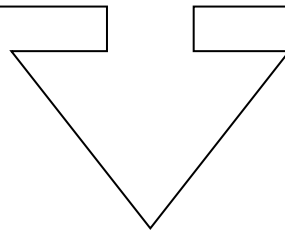
Интерлейкин-1 β может рассматриваться как средство медицинской противорадиационной защиты нового поколения

- **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

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОСТНО-МОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ

Компенсация цитопенического синдрома при действии на организм:

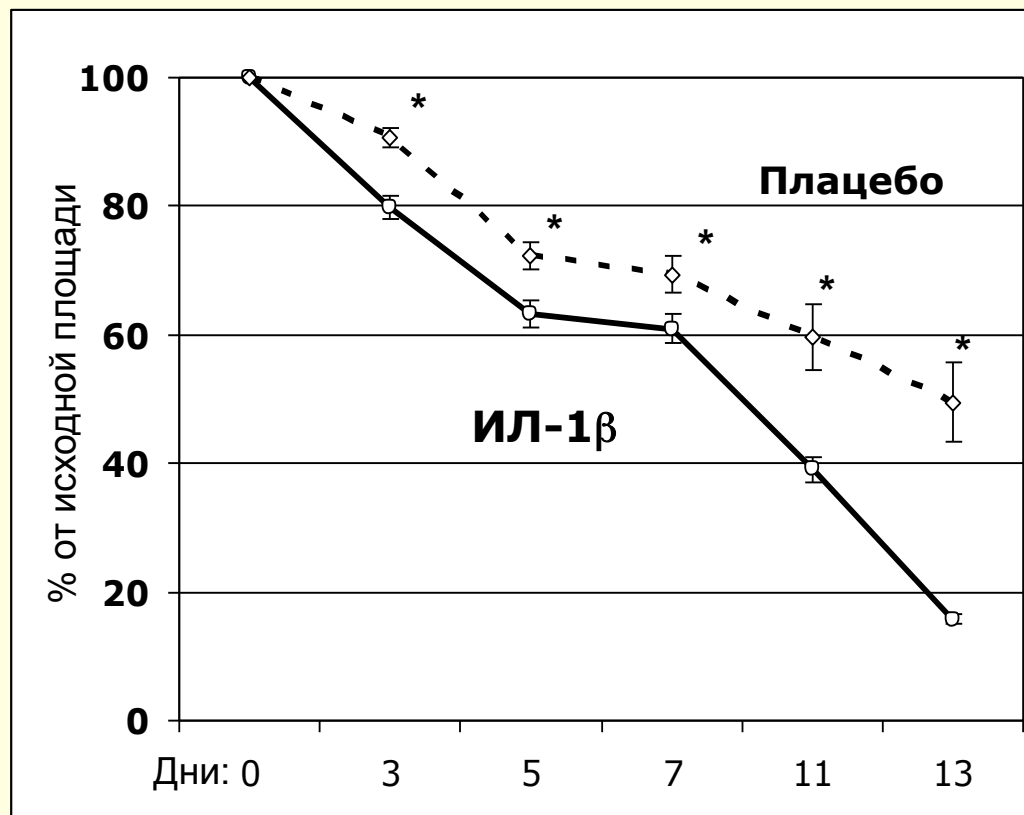
- 1) токсических веществ: бензол, этиленоксид, тринитротолуол и др.;**
- 2) лекарственных препаратов: циклофосфамид, азатиоприн, 5-фторурацил и др.;**
- 3) боевых отравляющих веществ: иприт, люизит и т.п.**

ЦИТОКИНЫ И РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ

- **Быстрое заживление ран, в т.ч. инфицированных**
- **Лечение термических, химических и радиационных ожогов кожи и слизистых**

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



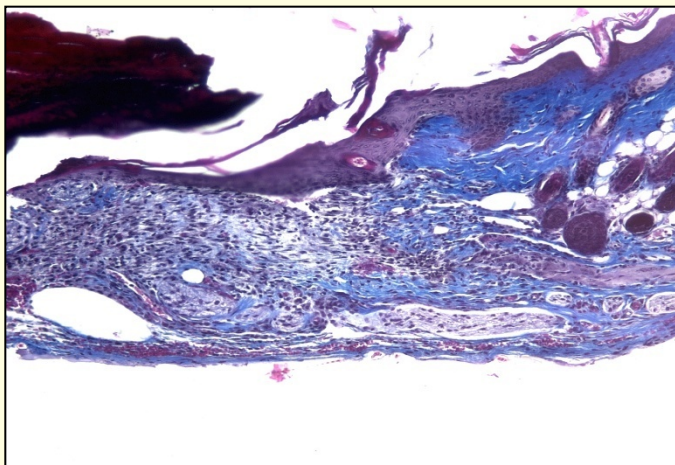
Беспородные SPF мыши (C.River, Венгрия)

* - $p < 0,05$

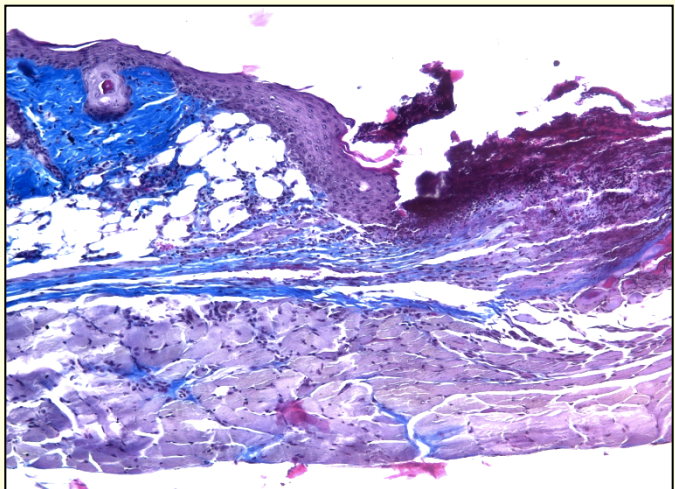
Ускорение эпителизации ран при применении ИЛ-1β

Окраска по методу Массона

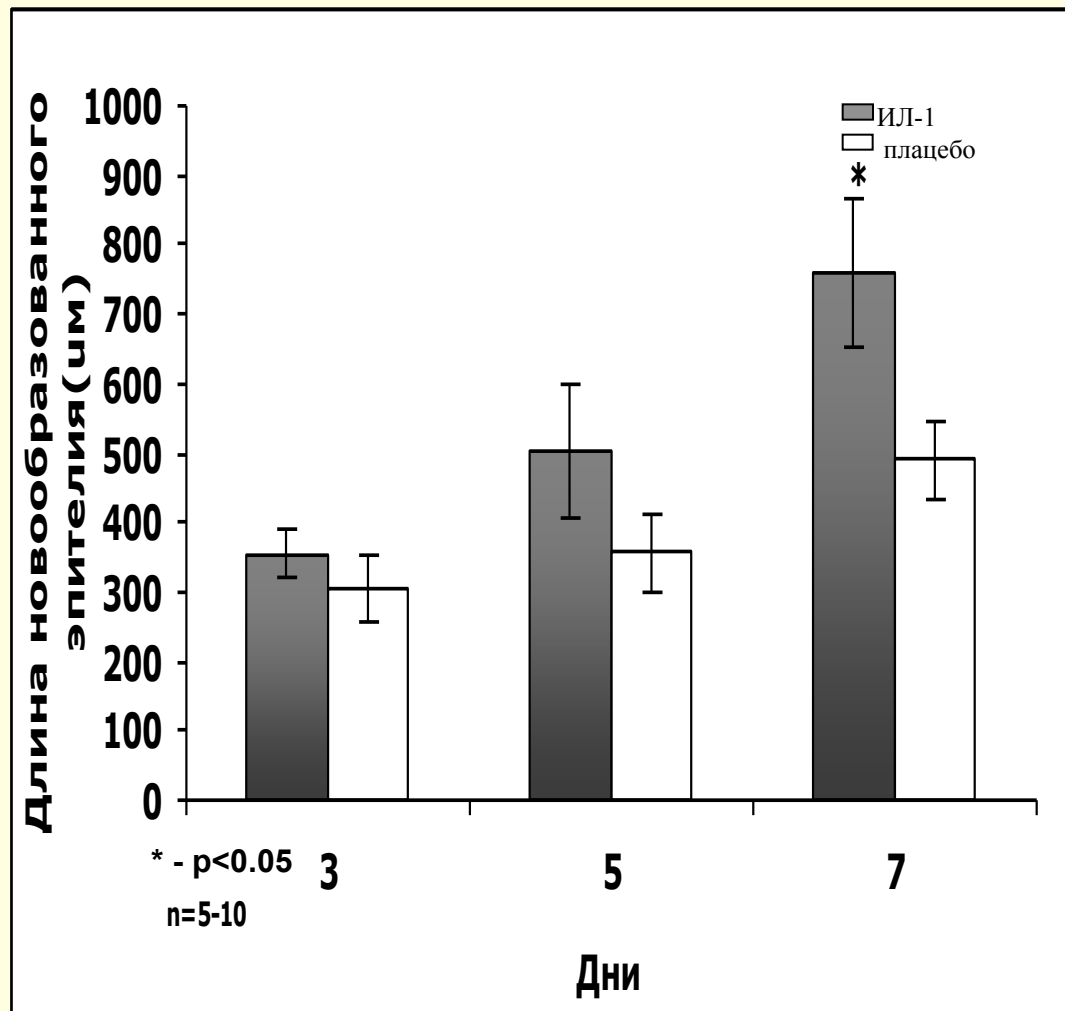
А.



Б.

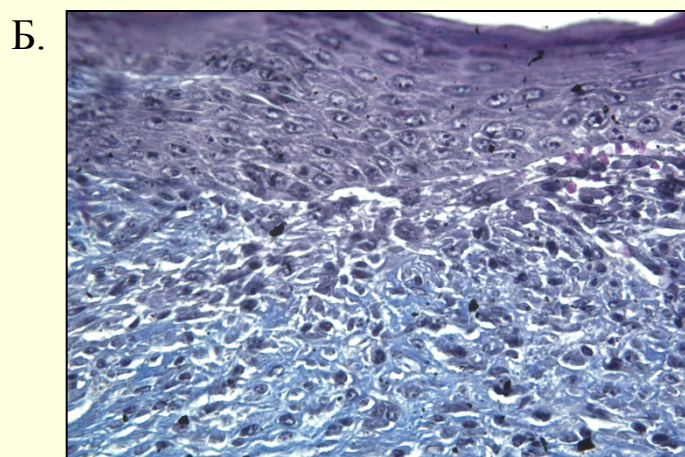
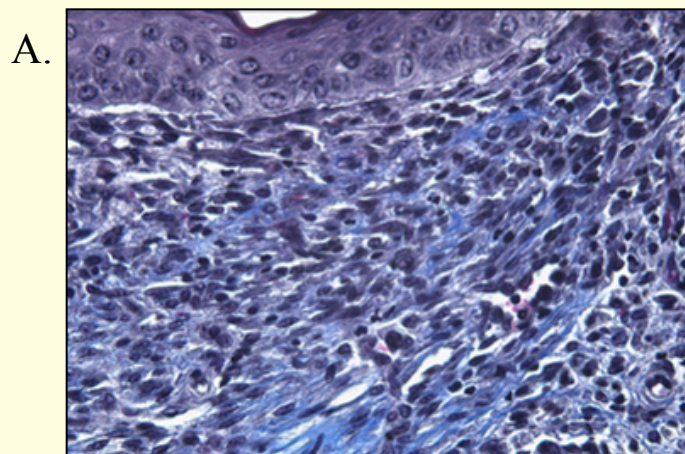


а) ИЛ-1β б) плацебо

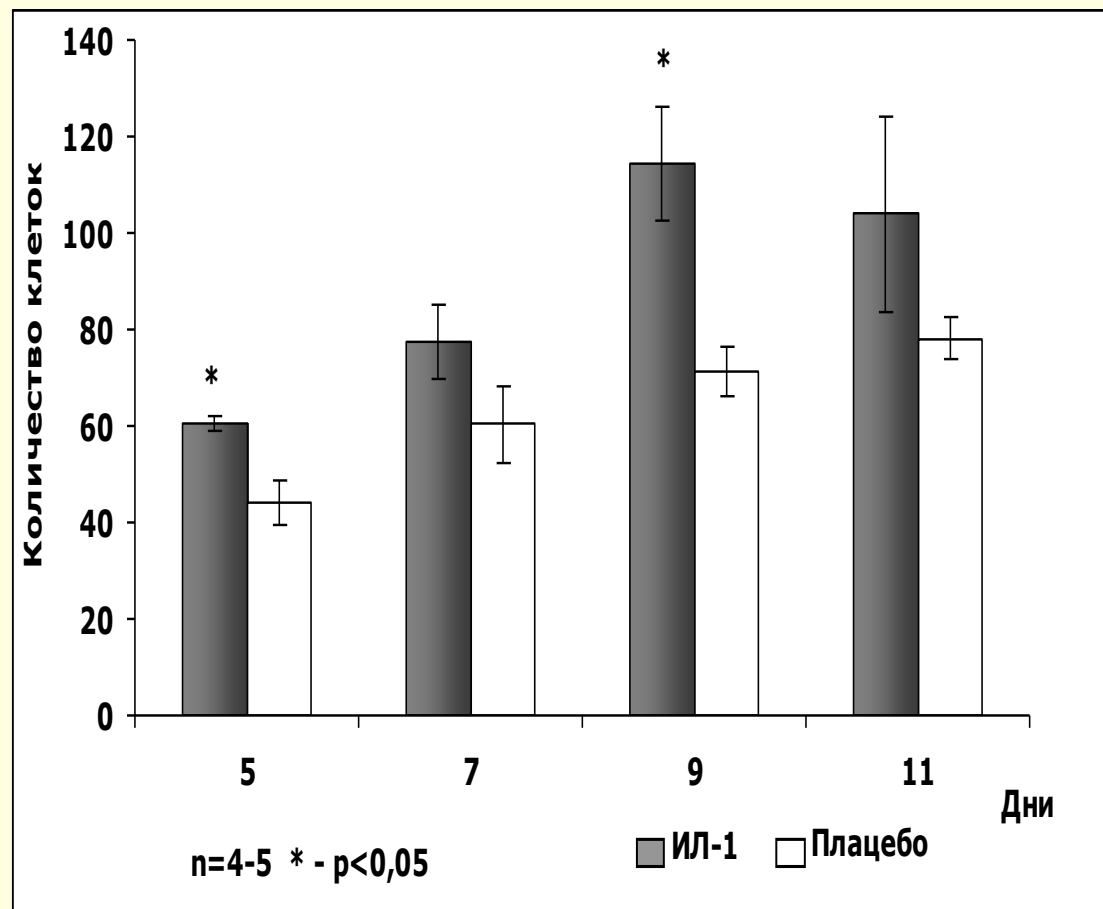


Изменение плотности грануляционной ткани в ранах на фоне применения ИЛ-1 β

Окраска по методу Массона

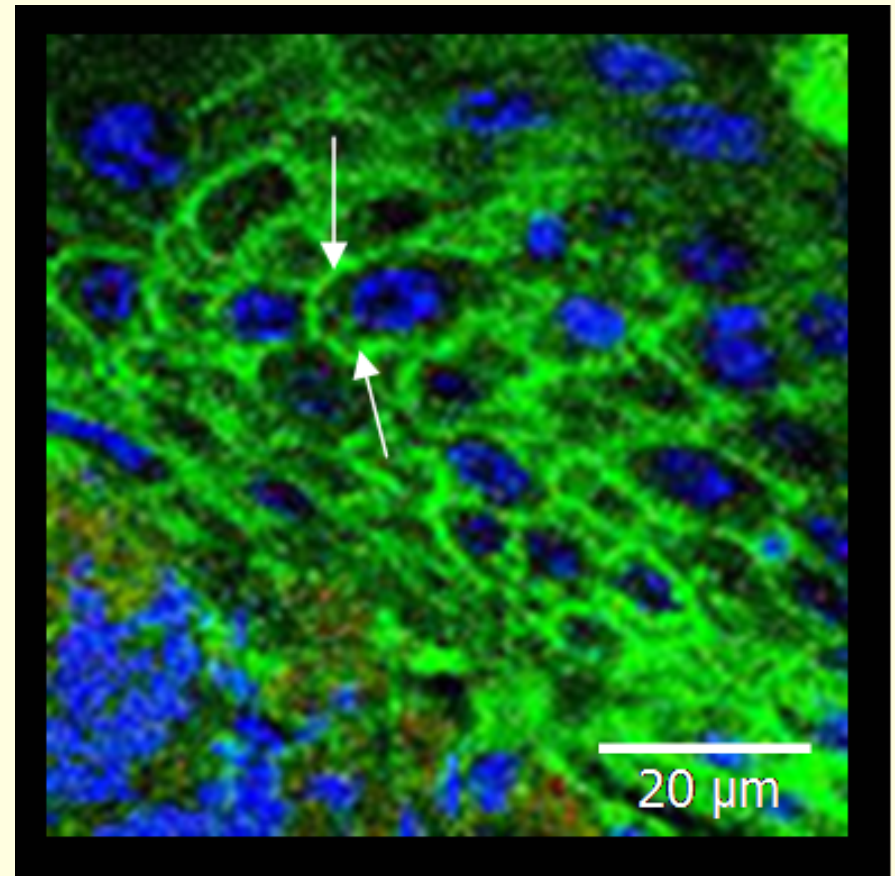
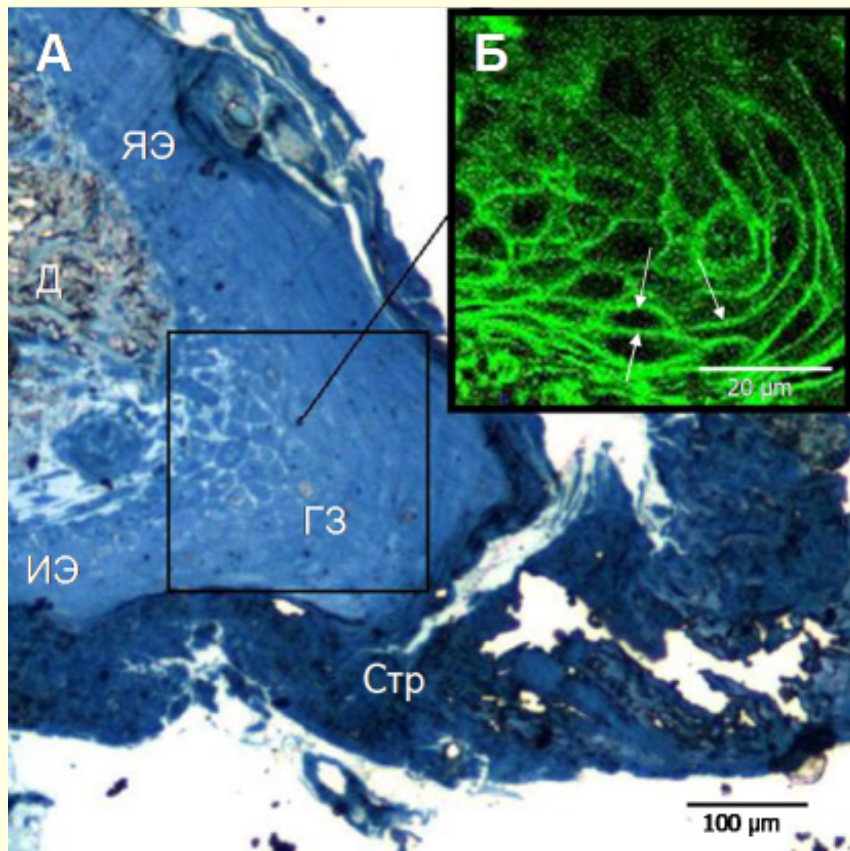


А) ИЛ-1бета Б) плацебо



ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 бета НА СИНТЕЗ БЕЛКОВ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ

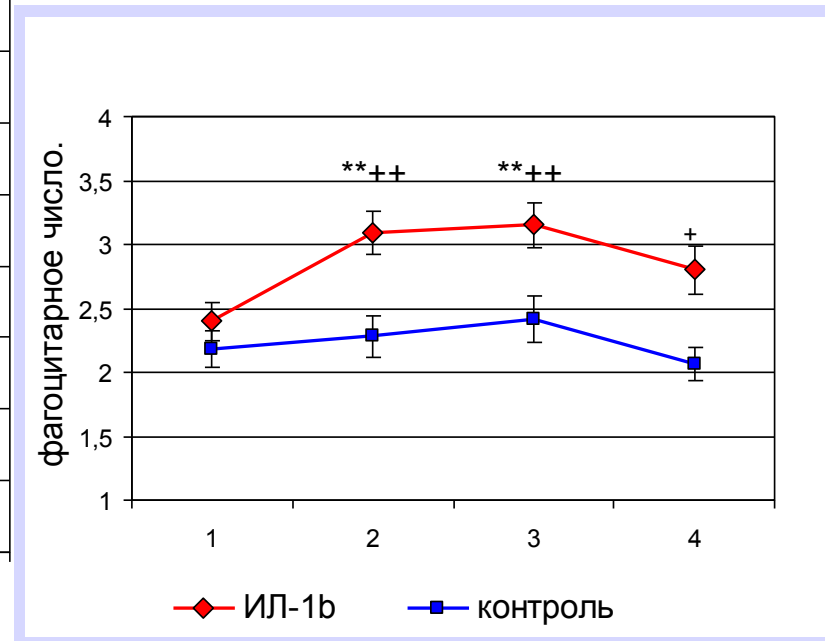
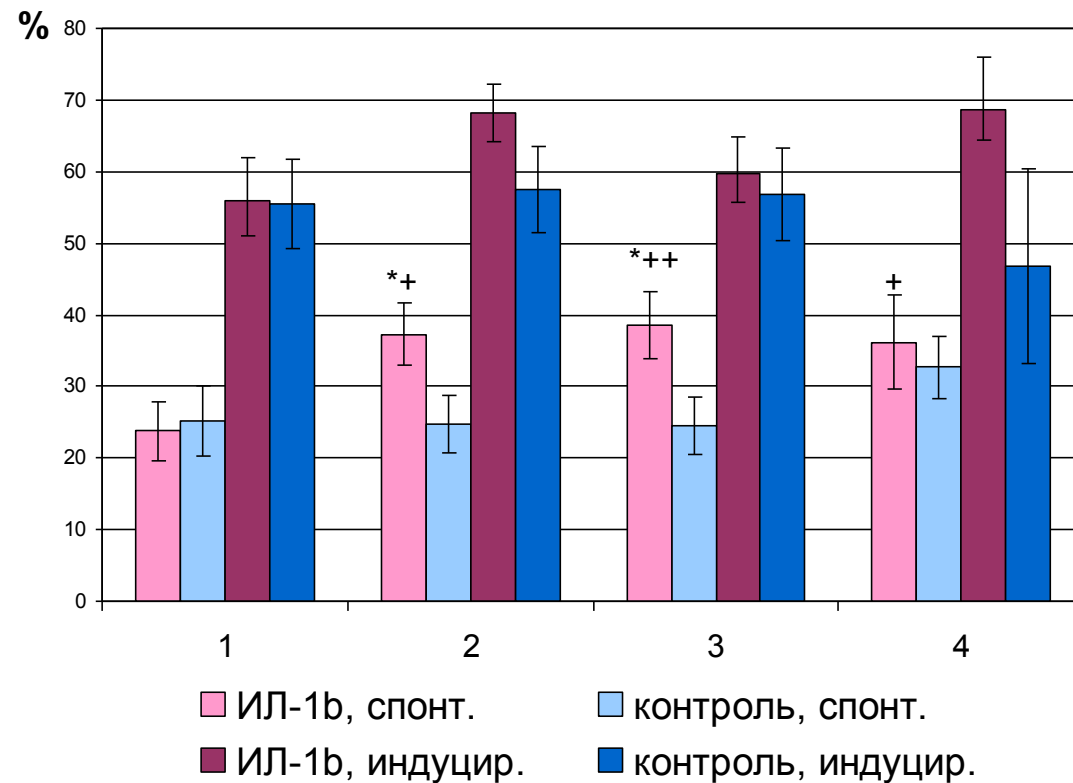
Анализ экспрессии клаудина-1 при заживлении раны
(3 сутки)



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

а) НСТ-тест

б) фагоцитоз



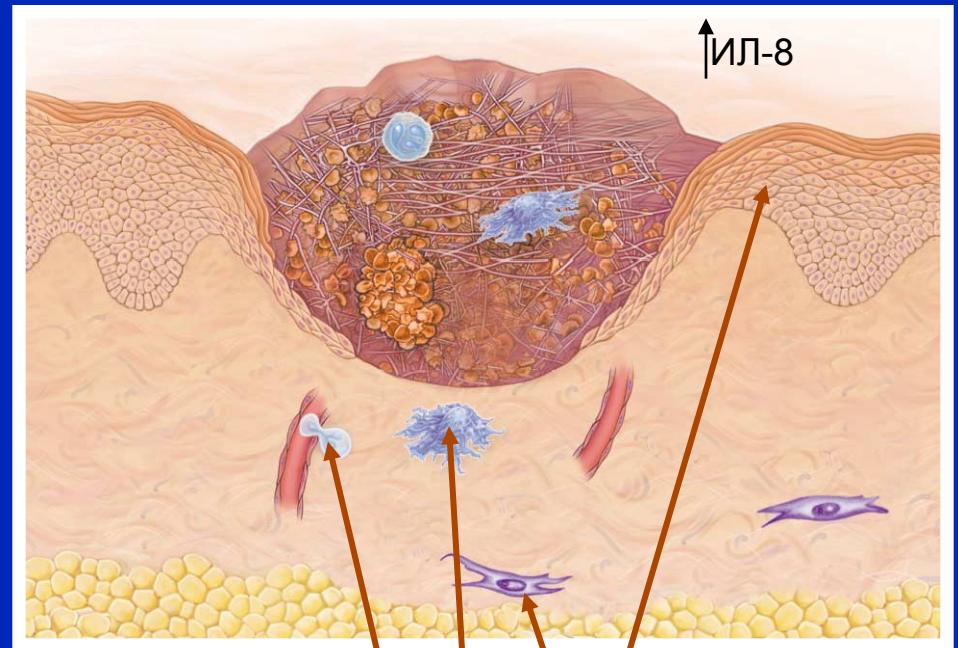
* $p < 0.05$, $p < 0.01$ с контролем
+, ++ $p < 0.05$, $p < 0.01$ с исходными значениями

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



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

ВОСПАЛЕНИЕ

в тканях верхних дыхательных путей

Аллергическое



Аллергены



Бронхоспазм
Аллергический ринит
Бронхиальная астма

Инфекционное



**Вирусы, бактерии,
другие патогены**



Острое – РДС, ОРВИ,
пневмонии
Хроническое – абсцессы,
туберкулез

**Под воздействием
токсических в-в и др.**



**Отравляющие вещества,
проф. вредности**

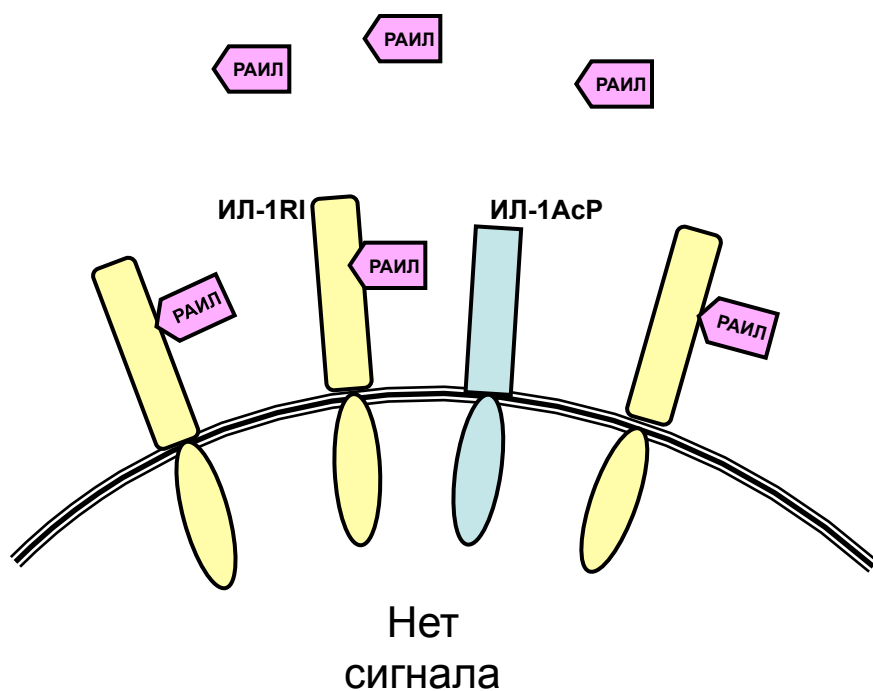


Острое – РДС
Хроническое - фиброз

Схема взаимодействия ИЛ-1 и РАИЛ с клеточными рецепторами

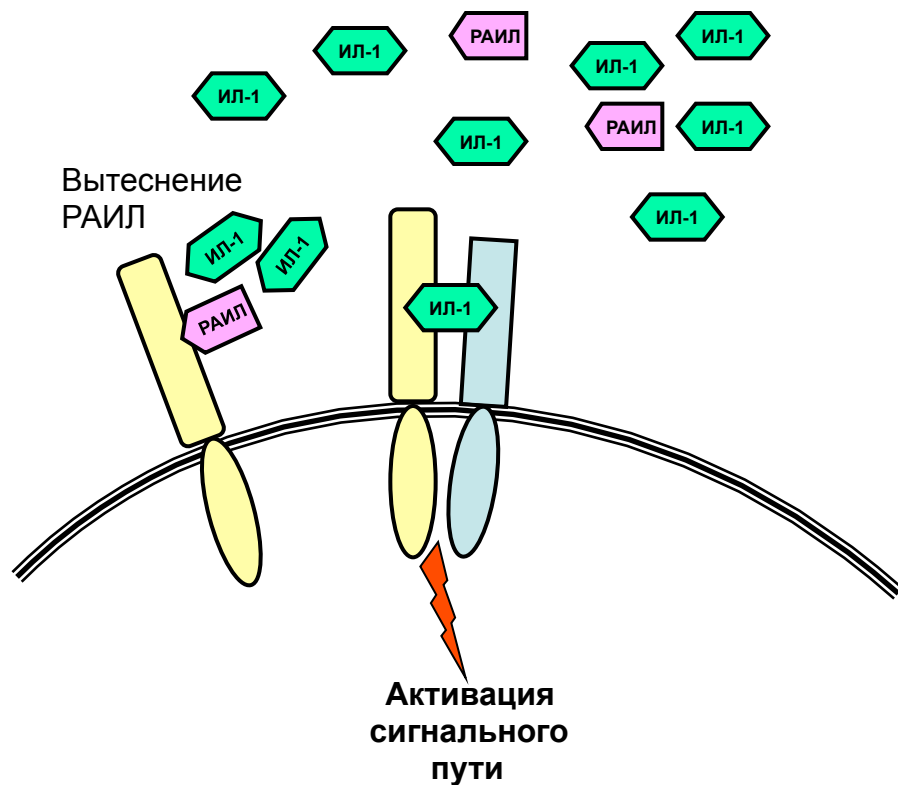
ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ НОРМА

Рецепторы заняты РАИЛ,
нет взаимодействия субъединиц



ВОСПАЛЕНИЕ

Синтез ИЛ-1, увеличение
соотношения ИЛ-1/РАИЛ

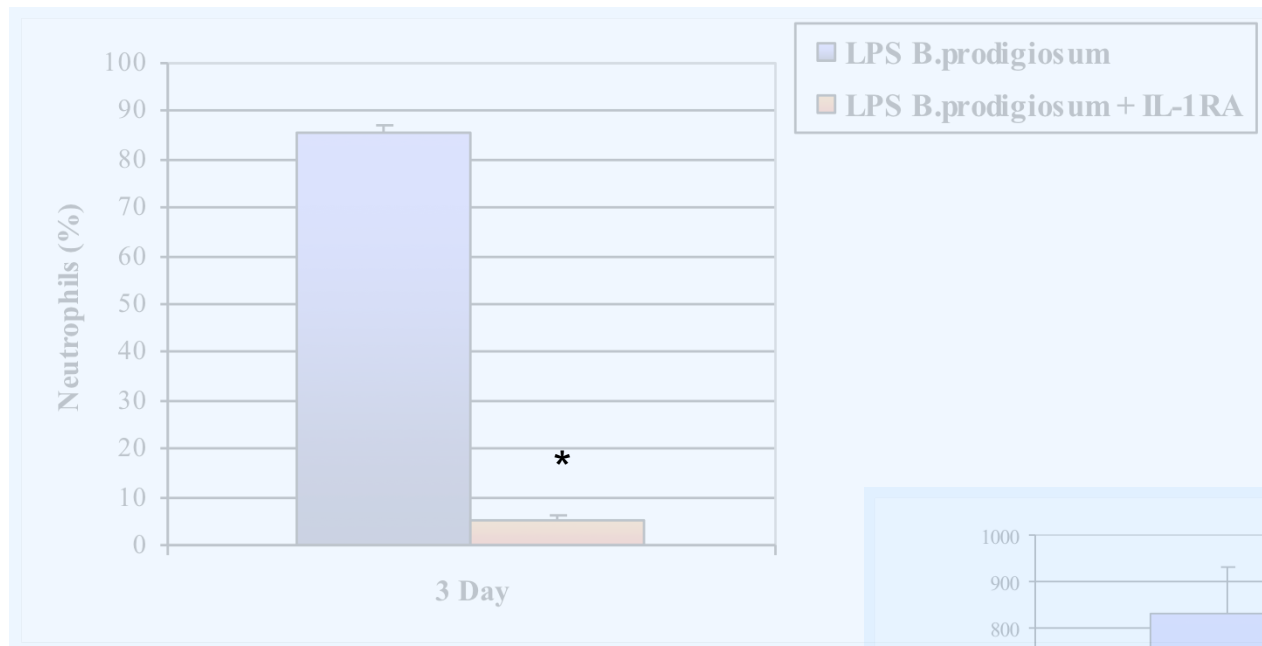


**Рецепторный антагонист ИЛ-1 (РАИЛ) –
уникальный эндогенный блокатор биологической активности ИЛ-1 α и ИЛ-1 β**

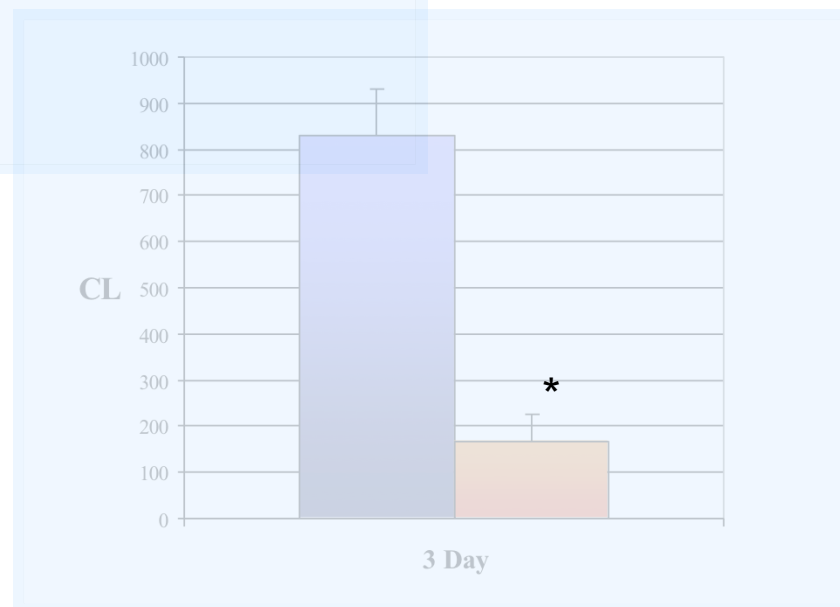
РАИЛ-1 подавляет воспаление в легочной ткани у крыс, вызванное введением металлической пыли



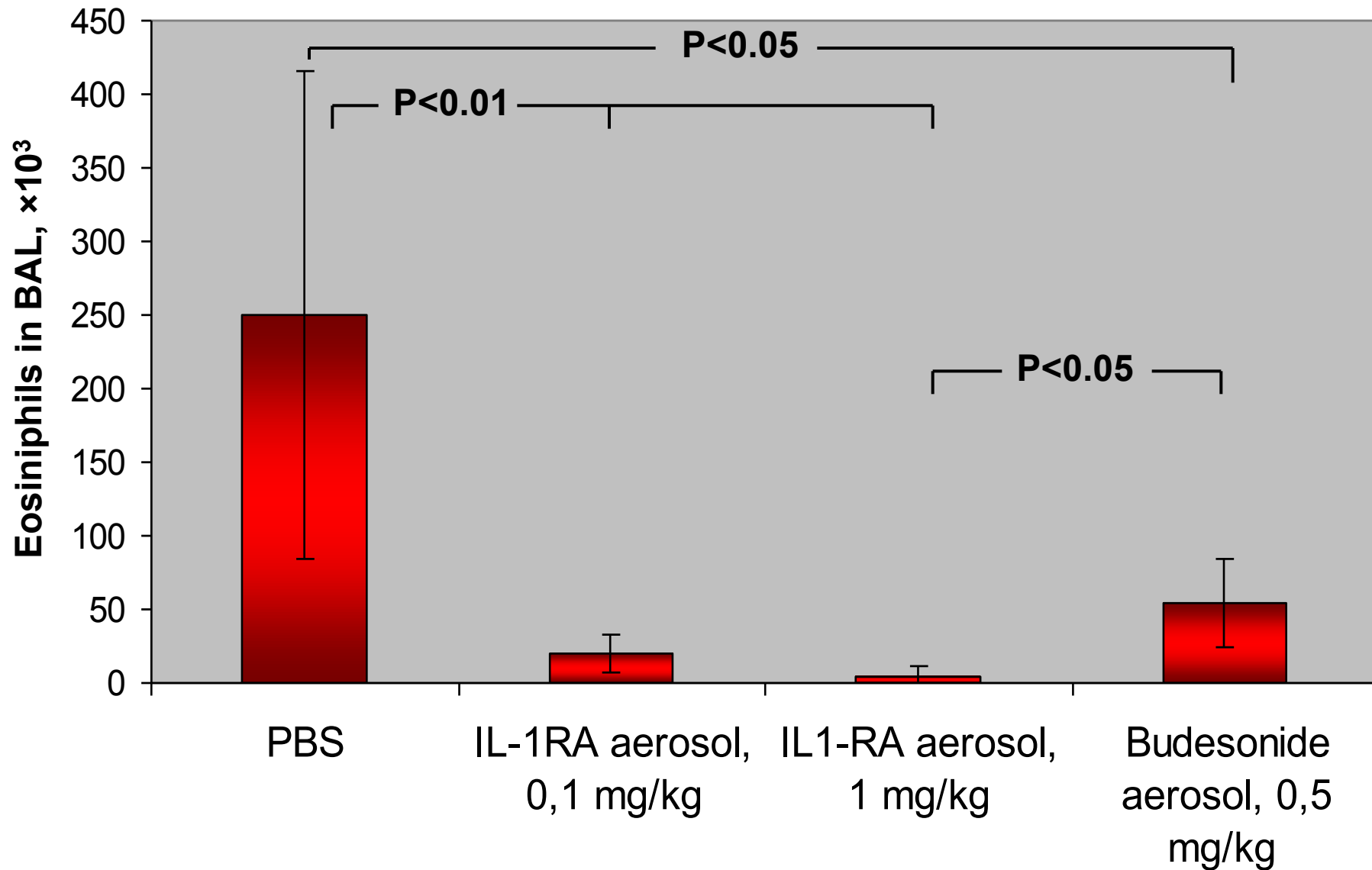
РАИЛ подавляет воспаление в легочной ткани у крыс, вызванное введением ЛПС *B.prodigiosum*



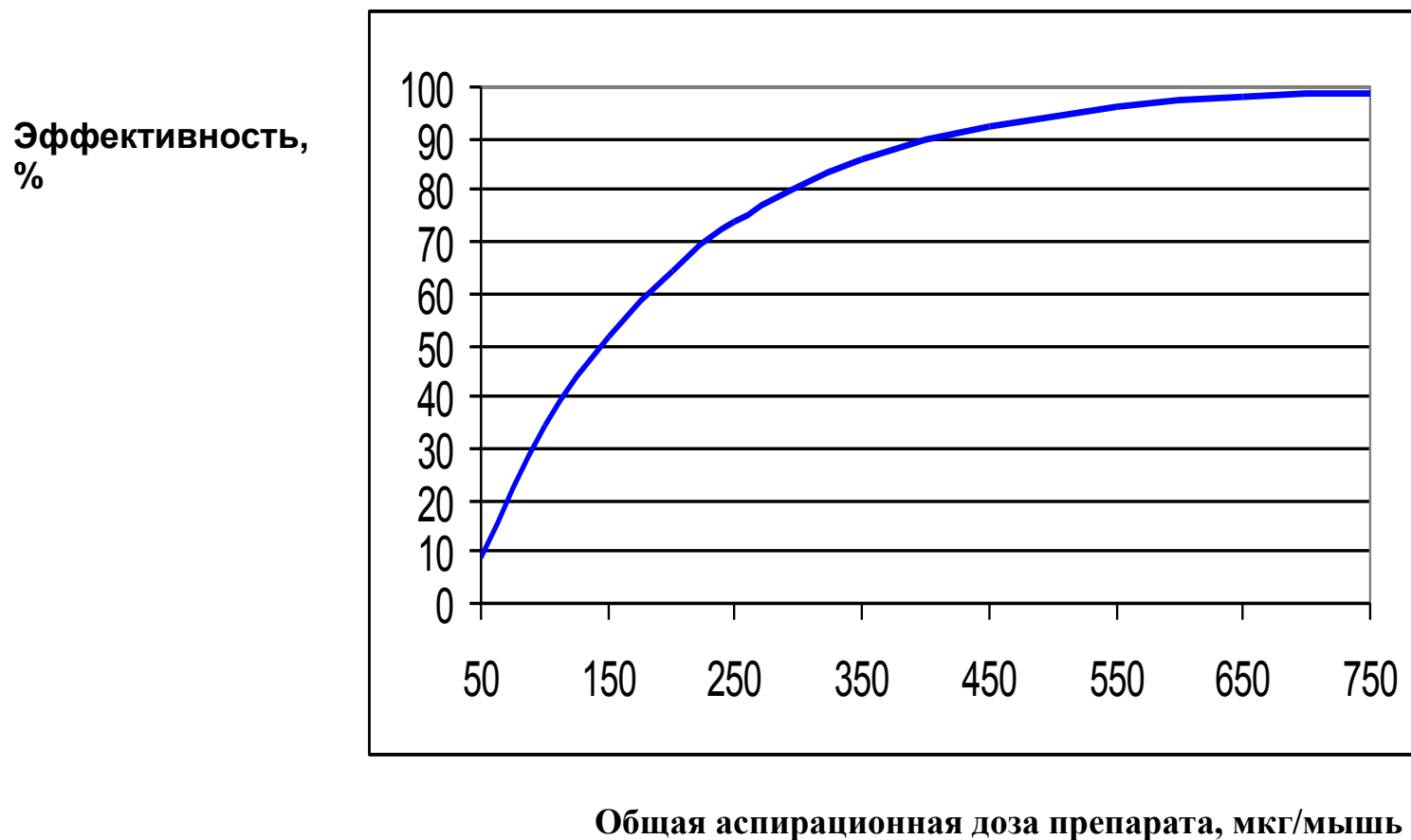
* p<0,01



РАИЛ подавляет аллергическое воспаление верхних дыхательных путей в модели овалбуминовой астмы у мышей



Эффективность противовоспалительного действия препарата РАИЛ от дозы (мкг/мышь) при **аэрозольном** введении мышам



Вычисления эффективности действия препарата проведены по относительному содержанию сегментированных нейтрофилов в БАЛ

Рецепторный антагонист ИЛ-1

РАИЛ-1 подавляет тканевое воспаление независимо от индуцирующего агента:

- Инертные частицы металлической пыли
- Химические токсиканты – блеомицин
- Бактериальные производные – ЛПС
- Аллергены

РАИЛ-1 может быть средством экстренной терапии острого отека легких

- Патогенетическая терапия острого воспалительного синдрома как типового патологического процесса независимо от природы индуктора (до идентификации патогена, **токсиканта!**).
- Цель – спасти жизнь больного, а затем применить более специфические средства лечения и препараты.

Цитокины – средства и мишени терапии лучевых и токсических поражений

1. Лечение препаратами цитокинов

Системная и местная терапия лучевых поражений -
восполнение недостатка эндогенных цитокинов.

2. Антицитокиновая терапия

Блокирование действия эндогенных цитокинов для
подавления гипервоспалительного ответа.

БЛАГОДАРНОСТИ:

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова:

**А.Н.Гребенюк, С.А.Куценко, Н.В.Аксенова,
В.В.Зацепин, Д.А.Сидоров, А.А.Тимошевский,
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**

Институт пульмонологии 1 СПбГМУ им.И.П.Павлова:

**Л.Н.Данилов, Е.С.Лебедева, И.В.Двораковская,
М.М.Илькович**