

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ИЛ-1 ПРИ ЕГО АЭРОЗОЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1 β осуществляется различными типами клеток в ответ на проникновение в организм инфекционных агентов и на повреждение ткани, а широкий спектр его биологической активности заключается в способности стимулировать многие типы лейкоцитов и лимфоцитов в ходе воспаления и иммунного ответа.

В случае ингаляционного проникновения патогенов через дыхательные пути, в роли основного продуцента ИЛ-1 β выступают активированные альвеолярные макрофаги. Иммуностимулирующие эффекты ИЛ-1 β в легких проявляются усилением хемотаксиса и фагоцитоза, продукцией кислородных радикалов и бактерицидной активности, синтезом лизосомальных протеолитических ферментов и провоспалительных цитокинов нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами.

При определенных условиях разрушающая способность продуктов синтеза фагоцитов становится преобладающей над отрицательными последствиями внешнего патологического стимула. Так, при избыточной выработке свободных радикалов в легких создается риск вторичного повреждения тканевых структур, усиления деструктивных процессов с последующим фиброзированием легочной ткани.

Естественным природным антагонистом ИЛ-1, подавляющего его провоспалительную активность за счет конкуренции за один и тот же рецептор, является рецепторный антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ра). Данное соединение имеет огромное значение для клинической медицины и является перспективным фармакологическим препаратом для снижения воспалительных процессов в организме.

В данной работе было исследовано действие рекомбинантного ИЛ-1ра человека в качестве противовоспалительного средства при аэрозольном способе введения препарата на модели острого воспаления легких мышей, вызванного наночастицами железа.

Наночастицы железа, размером порядка 30 нм, были получены методом газозольного синтеза (ФТИМ, СПбГПУ) и имели большую площадь поверхности, около 25 м²/кг. Известно, что при попадании частиц с размерами меньше 5 мкм в дыхательный тракт, они способны достигать альвеолярного отдела легких, где в отсутствие мерцательного эпителия их элиминация из организма крайне затруднена. Кроме того, решающую роль в развитии патогенеза при попадании наночастиц в легкие играет их развитая поверхность.

Препарат ИЛ-1ра вводили оротрахеально в дозе 1, 10 и 100 мкг/мышь в течение трех сеансов после инстилляций в легкие взвеси наночастиц. Оценка воспалительного ответа на действие наночастиц и результата его модуляции ИЛ-1ра проводилась по данным определения функциональной активности альвеолярных клеток, морфологического и биохимического состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Основанием выбора этих показателей воспалительного ответа служили результаты исследований, показавшие, что воспаление легких у мышей сопровождается миграцией нейтрофилов в легочную ткань, увеличением общего числа клеток БАЛЖ, продукцией активных форм кислорода, оцениваемых по люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ), и приводит к изменениям в метаболической активности супернатанта БАЛЖ (рН, ОВП, белок общий, лактат).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что исследованные группы животных отличаются, прежде всего, относительным содержанием нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ и индексом ЛЗХЛ (рис. 1,2).

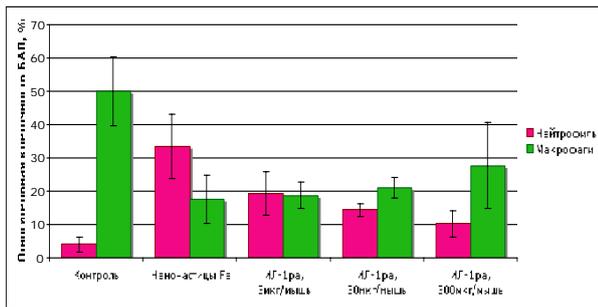


Рис. 1. Изменение относительной клеточности БАЛЖ при применении ИЛ-1ра

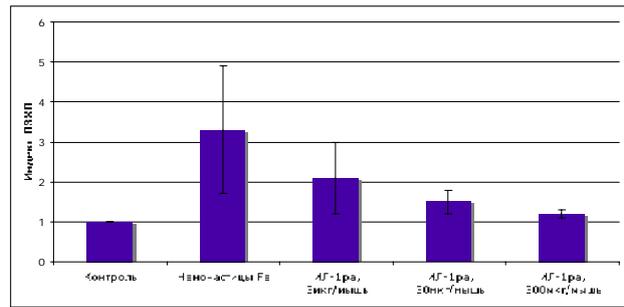


Рис. 2. Изменение индекса ЛЗХЛ БАЛЖ при применении ИЛ-1ра

Оба этих показателя в группе мышей, получавших максимальную дозу ИЛ-1ра, понижаются более чем в 3 раза по сравнению с группой мышей без лечения, что свидетельствует о предотвращении препаратом оксидативной активности.

Изменение содержания белка и уровня лактата в супернатанте БАЛЖ при лечении ИЛ-1ра представлены в табл. 1 и свидетельствуют о том, что применение ИЛ-1ра в качестве лечебного средства при воспалении, вызванном наночастицами железа, приводит к восстановлению содержания общего белка в БАЛЖ до контрольного уровня и к исчезновению из лёгочного лаважа «воспалительных» метаболитов.

Таблица 1.

	Контроль	Воспаление	ИЛ-1ра, мкг/мышь		
			3	30	300
Общий белок, мкг/мл	89,3±3,0	171,3±44,7	57,2±7,9*	73,4±3,1*	67,8±8,8*
Лактат	18,3±5,3	33,4±13,8	----	13,1±4,1	10,2±1,9*

* Достоверные изменения по отношению к контролю на уровне значимости .05

Гистологическая картина препаратов легких мышей, подвергнувшихся введению наночастиц железа, свидетельствует о наличии перибронхиально расположенных конгломератов частиц и выраженной перисосудистой инфильтрации. В обеих группах мышей, получавших ИЛ-1ра, было отмечено выраженное уменьшение содержания наночастиц железа в легких. Наблюдалась тенденция к снижению перисосудистой воспалительной инфильтрации в группе мышей, получавших ИЛ-1ра в дозе 300 мкг/мл.

Среди основных результатов проделанной работы можно выделить следующие: 1) разработана модель острого легочного воспаления, индуцированного нанодисперсным препаратом железа; 2) воспаление регистрируется возрастанием хемилюминесценции и количества лейкоцитарных нейтрофилов в БАЛЖ на 3 сутки после инстилляций наночастиц в 3 и 8 раз, соответственно; 3) эффективность лечебного противовоспалительного действия аэрозольной формы ИЛ-1ра возрастает с увеличением дозы от 3 до 300 мкг/мышь. Воспаление купируется в среднем на 57 % по количеству нейтрофилов и на 48% по индексу ЛЗХЛ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- попадание нанодисперсного порошка железа в дыхательный тракт может индуцировать острые воспалительные процессы;
- показана эффективность применения аэрозольной формы ИЛ-1ра на модели острого воспаления легких, индуцированного наночастицами железа.