

УДК 612.017.1:613.644

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ
В ПОСТКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ****Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М., Панков В.А.***ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск,
e-mail: immun11@yandex.ru*

В работе показана динамика изменений уровней провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительного цитокинов (IL-10) в сыворотке крови белых крыс в постконтактном периоде после воздействия шумом и вибрацией. Установлены сохраняющиеся изменения в содержании сывороточной концентрации цитокинов в отдаленном периоде (через 30, 60, 120 дней) после воздействия физических факторов, характеризующиеся преимущественно провоспалительной направленностью. Наиболее выраженный дисбаланс выявлен у белых крыс после воздействия шумом.

Ключевые слова: цитокины, белые крысы, общая вибрация, шум**DYNAMICS OF CHANGES IN CYTOKINE PROFILES IN THE POST-EXPOSURE
PERIOD OF IMPACT OF PHYSICAL FACTORS ON EXPERIMENTAL ANIMALS****Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M., Pankov V.A.***Federal State Budgetary Scientific Institution «East-Siberian Institution
of Mediko-Ecological Researches», Angarsk, e-mail: immun11@yandex.ru*

The paper shows the dynamics of changes in the levels of proinflammatory (IL-1 β , TNF- α) and antiinflammatory cytokines (IL-10) in blood serum of white rats in the post-exposure period after exposure to noise and vibration. Installed the continuing changes in the contents of serum concentrations of cytokines in the remote period (30, 60, 120 days) after exposure to physical factors, characterized by a predominantly Pro-inflammatory direction. The most pronounced imbalance was detected in albino rats after exposure to noise.

Keywords: cytokines, white rats, whole-body vibration, noise

Многолетние и многочисленные исследования по оценке иммунного статуса у работающих в условиях воздействия физических факторов позволили установить общие закономерности и механизмы, лежащие в основе развития вибрационной болезни (ВБ) [1]. Несмотря на значительное количество работ, посвященных исследованиям цитокинов при воздействии физических факторов, практически отсутствуют сведения, касающиеся изменений в содержании цитокинов в отдаленном (постконтактном) периоде [5]. При этом сформировавшаяся вибрационная болезнь и нейросенсорная тугоухость у работающих, несмотря на предпринятое адекватное лечение, имеют прогрессивное течение. В настоящее время системе цитокинов отводится одна из ключевых, в том числе и регуляторных, ролей в иммунном ответе, которые являются «наиболее важной и универсальной в функциональном отношении группой гуморальных факторов системы иммунитета» [7]. Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибацию их роста,

дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток [6]. В настоящий момент диагностическая значимость оценки уровня концентрации цитокинов, как правило, заключается в констатации самого факта его повышения или понижения при определенной патологии. Вместе с тем для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания важно иметь представление об изменении концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в динамике развития патологического процесса, в том числе в отдаленном (постконтактном) периоде.

Целью исследования явилось изучение изменений цитокинового профиля у белых крыс в динамике постконтактного периода после воздействия шумом и общей вибрацией.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 160–200 гр., полученных путем собственного воспроизводства в виварии ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». Экспериментальные исследования выполнены в лаборатории Биомониторинг и трансляционной медицины под руководством д.м.н. В.А. Панкова, к.м.н. А.В. Лизарева. На экспериментальных животных 5 дней в неделю по 4 часа в течение 1 месяца непрерывно воздействовали шумом интенсивностью 100 дБА и общей вибрацией с уровнем

виброускорения 138 дБ на основной частоте 40 Гц. Источником вибрации служил вибростенд ВЭДС – 10а (рацпредложение № 577 от 20.04.11г.) в модификации А.В. Громышева, В.А. Панкова [4]. У животных после прекращения воздействия шумом и общей вибрацией через 30, 60 и 120 дней определяли в сыворотке крови содержание цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-10 (IL-10) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) с помощью тест-систем Bender MedSystems (Austria) методом ИФА. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. После проверки гипотезы о нормальности распределения (тест Шапиро – Уилка) для попарного сравнения количественных показателей был использован U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде значения медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q25-Q75), минимальных (min) и максимальных (max) значений.

Экспериментальных животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществлялось в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу Минздрава СССР от 12.08.77 № 755).

Результаты исследования и их обсуждение

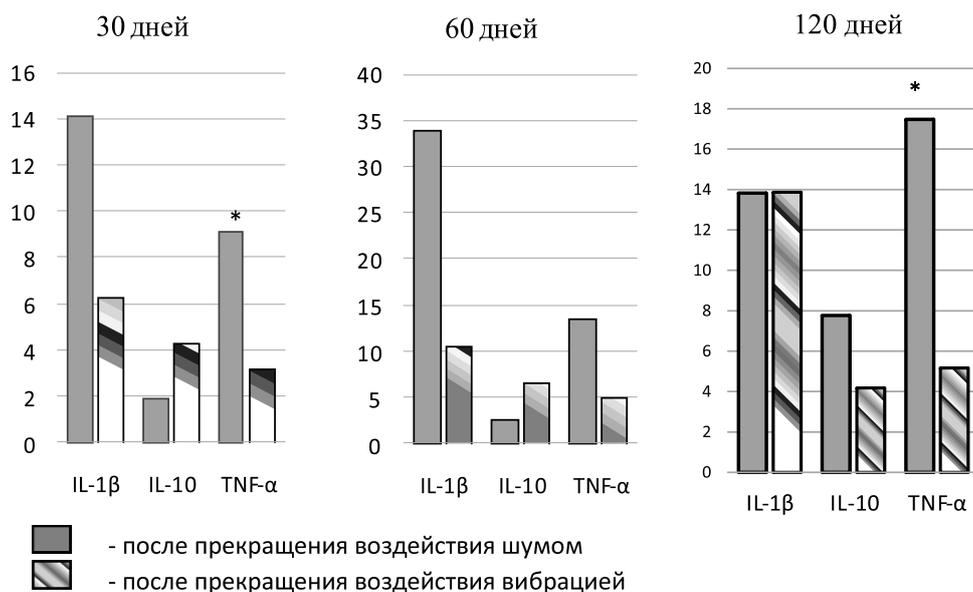
Результаты экспериментальных исследований позволили выявить как общие закономерности изменений сывороточных концентраций отдельных цитокинов, так и некоторые особенности. Ранее нами было установлено, что при воздействии как шума, так и общей вибрации наблюдается снижение уровня IL-10 (при воздействии вибрации через 15 дней, при воздействии шумом – через 60 дней). Отличительные особенности характерны для IL-1 β , у животных через 30 дней после воздействия шумом наблюдались достоверно низкие значения показателя по сравнению с группой животных, подвергавшихся воздействию вибрации [3].

На следующем этапе наших исследований проанализированы изменения в содержании провоспалительных IL-1 β , TNF- α и противовоспалительного IL-10 в динамике постконтактного периода (через 30, 60 и 120 дней после прекращения воздействия физических факторов). Известно, что IL-1 β является основным медиатором воспалительных реакций, в том числе при повреждении ткани, и пусковым фактором роста и пролиферации клеток. Он также служит ко-фактором активации В-клеток [2]. В результате исследования

установлено, что в постконтактном периоде после воздействия шумом через 60 дней наблюдается возрастание IL-1 β до 33,94 пг/мл ($p = 0,14$), а через 120 дней происходит снижение указанного цитокина до 13,83 пг/мл ($p = 0,86$). Разброс значений IL-1 β (min-max) после 30 дней постконтактного периода составил 1,37–151,85 пг/мл, после 60 дней – 1,27–231,88 пг/мл и после 120 дней – 8,57 – 69,31 пг/мл. Также отмечается рост концентрации TNF- α через 120 дней после прекращения контакта с шумом до 17,47 пг/мл ($p = 0,005$). При этом разброс значений TNF- α после 30 дней постконтактного периода составил 4,01–15,85 пг/мл, после 60 дней – 0,4–39,31 пг/мл и после 120 дней – 10,65–39,54 пг/мл. Что касается противовоспалительного IL-10, то на начальных этапах наблюдения в постконтактном периоде значение показателя достоверно не изменялось. Вместе с тем через 120 дней после прекращения контакта с шумом отмечается повышение его уровня в сыворотке крови. Разброс значений IL-10 после 30 дней прекращения воздействия шума составил 0,96–6,47 пг/мл, после 60 дней – 1,58–6,28 пг/мл и после 120 дней – 0,57–74,77 пг/мл. Считается, что IL-10 играет, как правило, протективную роль, непосредственно подавляя секрецию TNF- α и ослабляя его негативные эффекты [6]. В связи с этим можно предполагать, что повышение уровня TNF- α в постконтактном периоде после воздействия шума обусловлено относительным дефицитом и, как следствие, уменьшением сдерживающего влияния IL-10.

В постконтактном периоде после воздействия общей вибрации на лабораторных животных также наблюдается возрастание содержания IL-1 β с диапазоном размаха значений от 8,9 пг/мл до 88,21 пг/мл и TNF- α от 0,23–18,75 пг/мл (через 120 дней после прекращения воздействия). То есть, как после воздействия шума, так и вибрации в отдаленном периоде сохраняется провоспалительная направленность реакций. Однако после воздействия вибрации в постконтактном периоде ожидаемого компенсаторного возрастания IL-10, как при воздействии шумом, не выявлено. Разброс показателей IL-10 через 30 дней постконтактного периода составил 0,57–10,61 пг/мл, через 60 дней – 1,26–135,1 пг/мл и через 120 дней – 0,82–8,95 пг/мл.

Сравнительная оценка цитокинового профиля в динамике постконтактного периода после воздействия шумом и вибрацией представлена на рисунке.



Содержание цитокинов в сыворотке крови животных в постконтактном периоде после воздействия шумом и общей вибрацией

Как следует из данных, представленных на рисунке, медианные значения содержания провоспалительного цитокина IL-1β выше через 30 и 60 дней после прекращения контакта с шумом (14,11 пг/мл и 33,94 пг/мл, соответственно), чем в эти же сроки после прекращения контакта с вибрацией (6,22 пг/мл и 10,41 пг/мл). Через 120 дней постконтактного периода значения этих показателей выравниваются. Следует отметить достоверно высокие значения TNF-α через 30 и 120 дней (9,08 пг/мл и 17,47 пг/мл, соответственно) в постконтактном периоде после воздействия шума, чем вибрации (3,19 пг/мл и 5,17 пг/мл, соответственно). Известно, что при хронических воспалительных заболеваниях в результате воздействия какого-либо фактора (в большинстве случаев не идентифицированного) происходит длительная стимуляция продукции цитокинов, в том числе TNF-α, что играет важную роль в инициации и поддержании активности иммунной системы и воспалительной реакции [9,10].

Таким образом, анализ изменений цитокинового профиля в динамике постконтактного периода после воздействия шумом и вибрацией позволил выявить сохраняющиеся нарушения в дисбалансе цитокинов. Наиболее выраженные сохраняющиеся изменения установлены

в постконтактном периоде после воздействия шумом, чем вибрацией. Результаты экспериментального исследования подтверждают факт прогрессивного течения вибрационной болезни и нейросенсорной тугоухости, сформировавшиеся у работающих в условиях производства.

Список литературы

1. Бодиевкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез вибрационной болезни // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3. – С. 72–77.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
3. Курчевенко С.И., Бодиевкова Г.М. Сравнительная оценка цитокинового профиля у экспериментальных животных при воздействии физических факторов (предварительное исследование) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3(91), Часть 1. – С. 27–30.
4. Панков В.А. Влияние вибрации на функциональную активность нервной системы у животных в эксперименте / В.А. Панков, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова, [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3 (91). Часть 2. – С. 113–119.
5. Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В. и др. Итоги и перспективы изучения профессиональных заболеваний у рабочих авиастроительной промышленности в Восточной Сибири / В.С. Рукавишников, В.А. Панков, М.В. Кулешова, // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. – Т. 83. – № 1. – С. 105–112.
6. Симбирцев А.С. Новые возможности применения цитокинов в дерматологии и косметологии // Вестн. эстет. мед. – 2010. – № 9 (2). – С. 44–50.
7. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР_Медиа, 2010. – 752 с.
8. Gall J.S., Kalb R.E. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis *Biologics: Targets & Therapy*. 2008. – V. 2(1). – P. 115–124.
9. Pietrzak A.T. Cytokines and anticytokines in psoriasis / A.T. Pietrzak, A. Zalewska, G. Chodorowska et al. // *Clin Chim Acta*. 2008. – V. 394(1–2). – P. 7–21.