

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

РЕФЕРАТ

**ТЕМА: Современные представления о методах лихорадки и их роль в
патологии**

Выполнил: Камалов Н.

САМАРКАНД-2016

Современные представления о методах лихорадки и их роль в патологии

План реферата

Введение

1. Молекулярная структура ИЛ 1
2. Биологическое действие ИЛ 1
3. Регуляция выработки и действия ИЛ 1
4. Роль ИЛ 1 в патологии
5. Возможности коррекции ИЛ -зависимой патологии

Введение

Любое повреждение, независимо от его природы, вызывает комплекс защитно-приспособительных реакций, в состав которых входит лихорадка. Уже вскоре после открытия в 1940 г . лейкоцитарного эндогенного пирогена была установлена его связь с разнообразными изменениями в организме. А когда начали появляться сообщения о лимфоцит - активирующем факторе (ЛАФ), продуцируемом клетками моноцитарно - макро - фагальной системы, изучение физико-химических свойств этого фактора показало, что он во многом напоминает эндогенный пироген. Детальное изучение и расшифровка молекулярной структуры ЛАФ, эндогенного пирогена, а также и других лейкоцитарных факторов (лейкоцитарного эндогенного фактора, мононуклеарно - клеточного фактора, катаболина) позволило Международному комитету экспертов по лимфокинам (1979 г .) переименовать данную группу биологически активных молекул в интерлейкин 1 (ИЛ 1). Принятию данного решения способствовало и клонирование путем генной инженерии участков гена, кодирующего синтез ИЛ 1 и подтверждение разнообразных свойств рекомбинантного ИЛ 1 . Но работы по идентификации ИЛ 1 и других факторов ведутся и по сей день и в качестве стимуляторов использованы самые разнообразные факторы органической и неорганической природы. Наиболее активными стимуляторами являются: липополисахариды из *E. Coli* , пирогенал, продигозан с анальгином. Большая стимулирующая активность в - в органической природы, имеющих свое происхождение из различных микроорганизмов подтверждает положение о том, что ИЛ 1 является одним из самых древних в эволюционном плане факторов, обеспечивающих эффективную защиту организма в ответ на проникновение разнообразных инфекционных факторов. С другой стороны детальное изучение на самых разнообразных модельных системах *in vivo* , так и *in vitro* : - у больных с бактериальной инфекцией, с повреждениями (ожоги, травмы и пр.) или с хроническими воспалительными процессами - подтвердило множественность биологических эффектов ИЛ 1 . Все они хорошо увязываются в картину острофазных реакций организма, заключающихся в потере аппетита, заторможенности, сонливости, лихорадке, миалгии, артралгии и возрастании в сыворотке острофазных белков, синтезируемых печенью (сывороточный амилоид А, С - реактивный белок, компоненты комплемента и т.д.) Поскольку все вышеописанное является физиологическим ответом на различные стрессорные воздействия, то, по-видимому, стресс можно представить как генерализованную системную реакцию организма при попадании в циркуляторное русло большого количества ИЛ 1 . **Поэтому ИЛ 1 - это центральная молекула при ответе организма на любые повреждающие воздействия.**

1. Молекулярная структура ИЛ 1

Это полипептид, состоящий из 156-270 аминокислот, с молекулярной массой 12-30 к Д, который способен агрегироваться в более крупные комплексы и ассоциироваться с белком (альбумином),

а также переходить из высокомолекулярного в низкомолекулярное состояние не теряя при этом своей активности. Так из мочи выделены ИЛ 1 - подобные вещества с молекулярной массой 2-4 кД, обладающие почти полной биологической активностью, присущей ИЛ 1 . ИЛ 1 существует в 2-х формах: в молекуле а ИЛ 1 имеется 1 цистеиновый остаток, а в b ИЛ 1 - два, что делает его более чувствительным к окислению. Действие ИЛ 1 не ограничено ни антигенами гистосовместимости, ни видовым барьером.

2. Биологическое действие ИЛ 1

При повреждении или воздействии антигенного стимула происходит активация прежде всего клеток моноцитарно-макрофагальной системы - моноцитов, а так же перитонеальные макрофаги, зрелые макрофаги костного мозга. При этом способность к продукции ИЛ 1 возрастает с увеличением размера и степени зрелости макрофага. Далее в процесс продукции ИЛ 1 вовлекаются и многие другие клетки (В -лимфоциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, ЕКК, клетки нейроглии), но эта способность приобретается только после первичной их активации ИЛ 1 . Процесс синтеза ИЛ 1 представляет собой активный процесс, требующий синтеза м РНК и белка de novo . Так показано, что через 2 часа после стимуляции продуцентов ИЛ 1 появляется специфическая м РНК, а к 3 часам - начинает секретироваться и сам ИЛ 1 . При этом существует крупномолекулярный пептидный предшественник, проявляющий все биологические свойства ИЛ 1 .

В процессе развития воспалительного процесса ИЛ 1 организует как местные так и общие его проявления. Активированный антигеном макрофаг, помимо представления его покоящихся Т-хелперам, начинает выработку ИЛ 1 . При этом ИЛ 1 вызывает экспрессию на поверхностной мембране Т-клетки рецепторов для ИЛ 2 , который затем уже сам поддерживает этот процесс (аутокринный эффект), и начинает продуцировать ИЛ 2 , необходимый для дальнейшего деления этих клеток и их дифференцировки. Таким образом, понятен факт усиления активности Т-хелперов при повышении температуры тела. Кроме преимущественного влияния на хелперные Т-клетки, ИЛ 1 подавляет Т - супрессоры, т.е. поддерживает баланс между ними. Необходимо отметить, что наибольший эффект ИЛ 1 проявляет при воздействии на тимоциты и по сему данное свойство лежит в основе самого распространенного биотеста определения активности ИЛ 1 .

В - лимфоциты так же имеют свои специализированные, ростовые и дифференцированные факторы (ИЛ 4 , 5 , 6), но как и Т-клетки нуждаются на инициальной фазе активации в ИЛ 1 . ИЛ 1 способствует как пролиферации, так и дифференцировке В - клеток. При этом ИЛ 1 индуцирует на поверхности мембранные иммуноглобулиновые рецепторы, а затем способствует и синтезу Ig М . В отношении В - лимфоцитов ИЛ 1 наиболее активно выступает в содружестве с интерлейкином ИР 1 происходящим из Т-клеток.

Лимфоциты, представляющие первую линию защиты организма от чужеродных агентов, от трансформированных собственных клеток (злокачественный рост), а так же участвующих в элиминации стареющих клеток - ЕКК, - так же подвержены регуляторным воздействиям ИЛ 1 . При этом ИЛ 1 может как стимулировать основной регулятор активности ЕКК - интерферон (а , b и g -формы), так и оказывать прямое стимулирующее действие, но сочетанное действие дает максимальный эффект. Активированные ЕКК могут и сами выступать продуцентами ИЛ 1 . Следует, однако, заметить, что повышение температуры снижает эффект ИЛ 1 в отношении ЕКК.

Макрофаги участвующие в презентации антигена лимфоцитами не только обеспечивают " процессинг " его, и активируют Т и В -лимфоциты, но и поддерживают продукцию ИЛ 1 (аутокринный эффект), вызывая экспрессию своих собственных генов и активируя синтез м РНК. Это доказано с помощью рекомбинантных и ИЛ 1 и подтверждено при радиоиммунологическом

определении β ИЛ 1 в мононуклеарных клетках человека (основная форма ИЛ 1 у человека).

Обладая свойствами хемоаттрактанта, ИЛ 1, продукция которого начинается как первичная реакция организма в ответ на любое повреждение, инфицирование или иммунизацию, способствует выраженному накоплению в этих участках организма фагоцитов - полинуклеаров и мононуклеаров, что может отграничить очаг от здоровых тканей. При начавшейся генерализации патологического процесса ИЛ 1 значительно повышает их количество. Нейтрофилия со сдвигом влево объясняется способностью ИЛ 1 стимулировать выход юных форм нейтрофилов из костного мозга в кровь. Активированные нейтрофилы под влиянием ИЛ 1 высвобождают гранулы, содержащие ферменты и специфически связывающие белки. Этот процесс происходит с участием как внеклеточного, так и внутриклеточного Ca^{++} . Кроме этого существуют данные в пользу участия в экзоцитозе метаболитов арахидоновой кислоты, особенно продукты липоксигеназного пути метаболизма. Активированные нейтрофилы способны так же и к синтезу ИЛ 1, что обеспечивает регуляцию собственной активности. Под влиянием ИЛ 1 нейтрофилы продуцируют тромбоксан.

Действие ИЛ 1 на эндотелиальные клетки может рассматриваться как один из ключевых моментов воспалительных реакций. При действии ИЛ 1 на эндотелиальные клетки берет свое начало и именно от влияния ИЛ 1 на эндотелиальные клетки зависит распространение процесса. ИЛ 1 вызывает синтез эндотелиальными клетками простагландинов I₂ и E₂, обладающих вазодилататорными свойствами. Кроме этого ИЛ 1, изменяя поверхностные мембранные свойства эндотелиальных клеток, повышает адгезивную активность и способствует тем самым краевому стоянию нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. Этот эффект усиливается и выделяемым самими эндотелиальными клетками ИЛ 1. Далее под влиянием ИЛ 1 происходит повышение прокоагуляционной активности у эндотелиальных клеток, активация VII фактора и тромбина, увеличение продукции ингибитора активатора плазминогена, что способствует свертыванию крови. Высвобождающийся из нейтрофилов тромбоксан так же способствует тромбообразованию через агрегацию тромбоцитов. В целом, эффекты ИЛ 1 на эндотелий представляют собой хорошо скоординированное действие организма в плане локализации воспалительного процесса, а в случае его хронизации, опосредуемые ИЛ 1 эффекторные механизмы могут поддерживать патологические изменения чаще всего в форме васкулитоподобных состояний.

Обеспечение протекания местных изменений при повреждении происходит и за счет активации ИЛ 1 функции гепатоцитов. На уровне мРНК ИЛ 1 активирует синтез сывороточного амилоида А, С - реактивного белка (увеличение в 100-1000 раз), С₃ компонента комплемента а₁ - антихимотрипсина, а - кислого гликопротеина, церуллоплазмينا, гаптоглобулина, фибриногена. Кроме этого ИЛ 1 включает еще один механизм защиты от инфекта. Связывание необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов сывороточных ионов железа, меди и цинка металлопротеинами увеличивается за счет активации их синтеза под действием ИЛ 1. Такая же защита возможна и от опухолевых клеток. Следует иметь в виду и еще одну сферу метаболических влияний на гепатоциты: ИЛ 1 увеличивает период полураспада лекарственных веществ.

Кроме изменения синтетических функций ИЛ 1 способен влиять и на процессы катаболизма, что и определило в свое время его название - катаболин. ИЛ 1 способен вызывать разрушение соединительно - тканых элементов, но одновременно происходит и активация процессов пролиферации и дифференцировки фибробластов за счет увеличения секреции коллагеназы. Т.е. обеспечивается более быстрое заживление ран. Фибробласты, активированные ИЛ 1, продуцируют ПГЕ₂, что определяет развитие таких компонентов острофазных реакций как артралгии и миалгии.

Одно из наиболее известных свойств ИЛ 1 - повышение температуры, зависит от влияния его на нервные клетки. Существует две точки зрения: ИЛ 1 может проникать в мозг через циркумвентрикулярные органы, лишенные гематоэнцефалического барьера, либо синтезируется в самих нервных клетках - астроцитах или микроглиальных клетках. В последних работах показано, что при введении пирогенала в сосудах мозга происходит краевое стояние нейтрофилов и моноцитов к эндотелию терминальных сосудов и при этом моноциты проникают в межэндотелиоцитарные контакты капилляра. При этом моноциты и эндотелиальные клетки выделяют ИЛ 1 и микроглия преобразуется в макрофаги. Происходит увеличение ядра, цитоплазмы, активируются органеллы. Аналогичные изменения происходят и с пероцитами, астроглией, при этом ее отростки врастают в цитоплазму прилегающих нейронов. В синаптическом аппарате нейронов наблюдается увеличение функционального напряжения: синаптические пузырьки образуют конгломераты, сливаются с синаптических мембран, тем самым увеличивая протяженность синаптического контакта. Активированные астроциты и клетки микроглии сами начинают синтезировать ИЛ 1 . Существует мнение, что ИЛ 1 сам непосредственно не влияет на центр терморегуляции, а возможно посредником выступают другие факторы. Наиболее вероятным является простагландин E 1 или E 2 . Доказательством этому является обнаружение ПГ в оттекающем ликворе, повышение температуры под действием ПГ , введенных в кроваток мозга или в гипоталамическую зону, подавление температуры ингибиторами циклооксигеназы и пр. Существует точка зрения, что ИЛ 1 воздействует на систему опиоидных пептидов. Так при введении ИЛ 1 и эндотоксина обнаружено увеличение концентрации β - эндорфина в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости и сами опиоидные пептиды способны повышать температуру при введении их в различные отделы мозга. Видимо ИЛ 1 конкурирует с рецепторами за опиоидные пептиды. Следует отметить, что влиянием ИЛ 1 на нервную систему объясняется еще одно из острофазных проявлений повреждения - медленный сон (сонливость).

3. Регуляция выработки и действия ИЛ 1

В процессе выработки ИЛ 1 моноциты продуцируют и факторы, регулирующие этот процесс. В противовес аутокринному эффекту в отношении самого ИЛ 1 существует система арахидонового каскада: продукты циклогеназного пути окисления (ПГЕ 2) подавляют продукцию этого монокина, предотвращая избыточное его накопление, в то время как метаболиты липогеназного пути (лейкотриены B 4 и C 4) активируют процесс его образования. Одним из факторов, поддерживающих продукцию ИЛ 1 является макрофаг - активирующий фактор, вырабатываемый стимулированным Т-лимфоцитом. Возникающая при этом экспрессия рецепторов подавляется большим количеством ИЛ 1 . Это имеет и значение с точки зрения регуляции ИКС-возврат к исходному состоянию и обеспечение возможности реагирования на новый антигенный стимул. При воздействии на нервную систему ИЛ 1 формирует еще два канала регуляции своей активности. ИЛ 1 посредством ПГЕ 2 влияет на гипоталамус и стимулирует выработку АКТГ и, соответственно, глюкокортикоидов, которые, стабилизируя мембраны моноцитов, препятствуют выбросу внутриклеточного ИЛ 1 . Так при глюкокортикоидной терапии снижается уровень ИЛ 1 и исчезают лабораторные признаки острофазной реакции. Установлено, что некоторые из проявляемых ИЛ 1 биологических активностей могут регулироваться нейропептидами, в частности - меланоцит - стимулирующим гормоном. Подавляются все эффекты ИЛ 1 кроме митогенного в отношении Т -клеточных линий. В моче лихорадящих больных обнаружен белок-ингибитор ИЛ 1 с молекулярной массой 20 к Д. Так же из мочи но беременных выделен белок - уромедулин с МВ 65кД. Он имеет структурное сходство с рецепторами для ИЛ 1 , что позволяет рассматривать его как циркулирующую иммунорегуляторную форму рецептора для ИЛ 1 . Уромедулин связывается с ИЛ 1 и с высокой активностью блокирует способность ИЛ 1 активировать лимфоциты. С уромедулином связывают уменьшение активности ревматоидного артрита при беременности.

4. Роль ИЛ 1 в патологии

В процессе изучения свойств ИЛ 1 накопился большой материал о роли его и в патологии. Учитывая значение ИЛ 1 для стимуляции ИКС, выделяют интерлейкинзависимые формы иммунодефицитных состояний. В пролиферативном ответе Т-клеток выделяют 4 этапа за каждый из которых отвечает самостоятельный ген: 1 - продукция ИЛ 1 ; 2 - ответственность клеток - мишеней на ИЛ 1 ; 3 - продукция ИЛ 2 ; 4 - ответственность клеток-мишеней на ИЛ 2 . Выявление генов, ответственных за продукцию ИЛ 1 и ИЛ 2 и рецептора для ИЛ 2 (2,4,10 хромосомы) и получение рекомбинантных ИЛ 1 и ИЛ 2 позволило выявить 4 варианта ИДС, связанных с интерлейкинами: комбинированная форма ИЛ 1-2 со снижением их продукции (офтальмогерпес, лимфогранулематоз), снижение продукции одного из них (рак молочной железы, системная красная волчанка, хронический бронхит), уменьшение ответственности (болезнь Дауна, семейная гиперлипидемия), увеличение продукции ИЛ 1 (псориаз, ревматоидный и травматический артрит, хронический холецистит и др.). К настоящему времени достаточно изучена роль ИЛ 1 в воспалительных заболеваниях суставов. Синовиоциты и дендритные клетки продуцируют ИЛ 1 и даже в большей степени, чем моноциты тех же больных. Вообще ИЛ 1 в суставе действует на фибробласты, синовиоциты, хондроциты, дендритные клетки, а так же и на пришедшие туда Т и В лимфоциты. Вырабатываемые Ig M ревматоидные факторы стимулируют выработку ИЛ 1 мононуклеарами, что обуславливает порочный круг накопления его. Фибробластами, синовиоцитами, хондроцитами усиленно продуцируются ПГЕ 2 , гиалуроновая кислота, коллагеназа, гликозаминогликан и другие факторы, а остеокластами - остеокластического фактора, высвобождающего Ca ++ из костной ткани. Все это ведет в конечном итоге к деминерализации кости и деградации протеогликана хряща. В костной ткани чувствительность клеток к ИЛ 1 не одинакова и наиболее чувствительные фибробласты избирательно пролиферируют. что имеет значение при воспалении, репарации и неопластическом росте. (аналогично - в коже) Кристаллы уратов будучи стимуляторами продукции ИЛ 1 , вызывают развитие подагрического артрита по тем же механизмам. Возвращаясь к роли ИЛ 1 в деятельности ИКС, необходимо напомнить, что ИЛ 1 способен регулировать соотношение Т-хелперов и Т -супрессоров. Так видимо, одной из причин недостаточности супрессорных лимфоцитов является недостаточность ИЛ 1 (болезнь Ходжкина, туберкулез, опухоли и т.п.).

5. Возможности коррекции ИЛ -зависимой патологии

По принципу обратной связи - подавление лимфоцитзависимого эффекта ИЛ 1 циклоспорином, глюкокортикоидами, ПГ. Подавление выработки ПГ как посредника ИЛ 1 - нестероидные ингибиторы циклооксигеназы (лихорадка, миалгии, артралгии). Уменьшение выработки ИЛ 1 на уровне макрофагов - Д -пеницилламин, соли золота и др. (ревматоидный артрит). Стимуляция выработки ИЛ 1 для подавления Т - супрессоры. (болезнь Ходжкина, опухоли, туберкулез, системная красная волчанка). Заместительная терапия рекомбинантным ИЛ 1 . Применение моноклональных антител с целью подавления ИЛ 1 (и для определения количества). Экстракорпоральная гемосорбция - низкая молекулярная масса, высокая гидрофобность должны обеспечить связывание сорбентом. Требуется дальнейшее подтверждение возможностей метода.