УДК 616.33-002.2:579.835:612.017.1(045)

Саранчина Ю.В., Агеева Е.С., Штыгашева О.В.

ЗНАЧЕНИЕ IL-1β ПРИ РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

ФГБОУ ВПО Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова, г. Абакан

Резюме. *В обзоре обсуждается роль изменения уровня IL-1β при разных стадиях развития хронических заболеваний, а также о влиянии интерлейкина на исход патологического процесса. Было показано, что IL-1β является маркером воспалительной реакции, изменение продукции которого может служить показателем стадии заболевания. Высокая секреция данного цитокина оказывает разнонаправленные эффекты, которые могут, как способствовать выздоровлению, так и приводить к повреждению организма. Снижение продукции IL-1β на поздних стадиях может быть обусловлено либо завершением воспалительной реакции, либо истощением резервных возможностей клеток-продуцентов.*

Ключевые слова: *IL-1β, хроническое заболевание, воспаление.*

Saranchina J.V., Ageeva E.S., Shtygasheva O.V.

THE ROLE OF IL-1β IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION

Summary. *The review discusses the role of changes in the level of IL-1β at different stages of development of chronic diseases, as well as on the impact of cytokines on the outcome of the pathological process. It was shown that IL-1β is a marker of inflammatory reactions, change of the production of which can serve as an indication the stage of the disease. High secretion of this cytokine has opposite effects, which can help to promote recovery, and leads to damage of the organism. Reduction of production of IL-1β in the later stages may be due to either the completion of the inflammatory reaction, or the depletion of reserve opportunities of cells-producers.*

Keywords: *IL-1β, chronic disease, inflammation.*

Иммунная система поддерживает гомеостаз организма посредством формирования взаимодействия отдельных компонентов в ответ на воздействия окружающей среды [10]. Межклеточные и межсистемные связи между звеньями иммунной системы в организме осуществляются посредством медиаторов, которые продуцируются клетками лимфоидного и миелоидного ряда. В роли медиаторов выступают цитокины, которые представляют – группа регуляторных белков, осуществляющих передачу сигналов через контакт со специфическими рецепторами на поверхностях клеток. В результате воздействий цитокинов формируется разветвленная и многоуровневая цитокиновая сеть. При этом ее рациональное функционирование определяется строгим соблюдением баланса как самих цитокинов, так и их рецепторов [7, 13].

Регуляторная роль цитокинов модулирует все процессы жизнедеятельности клетки: пролиферацию (TNF-α, INF, IL-1, IL-2, IL-5, IL-6), дифференцировку (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6), миграцию (IL-8), специализированое функционирование (IL-2, IL-4, IL-10), апоптоз (IL-3, IL-5, IL-6, IL-7,IL-9, IL-12, INF)[1, 5, 7].

К системе цитокинов в настоящее время относят около 300 индивидуальных полипептидных веществ. Среди всех известных к настоящему времени секретируемых клетками регуляторных факторов две группы цитокинов являются наиболее хорошо изученными и, наи-

более часто используемыми в диагностических целях. Это факторы роста и цитокины иммунной системы[6]. По характеру запускаемых реакций все цитокины могут быть разделены на провоспалительные (TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-8, IL-12) и противовоспалительные (IL-10 и IL-4) [7, 14].

В ответ на стимуляцию чужеродными агентами одним из первых вырабатывается IL-1β. В свою очередь, он запускает развитие воспалительной реакции, активируя и вводя в процесс воспаления иммунные клетки [17]. Изменение уровня секреции IL-1β является маркером фазы заболевания и может быть использован при его диагностике.

Таким образом, целью данного обзора является рассмотрение влияния уровня продукции IL-1β на разные стадии хронического инфекционного процесса.

Интерлейкин IL-1β в основном продуцируется стимулированными моноцитами и макрофагами и, в меньшей степени, некоторыми другими типами клеток, включая нейтрофилы, кератиноциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, лимфоциты, гладкомышечные клетки и фибробласты [16]. IL-1β синтезируется в виде пептидных предшественников с молекулярной массой 31 кДа, из которых в дальнейшем образуются зрелые формы с массой 17 кДа. Для высвобождения IL-1β из клеток-продуцентов необходимы два сигнала: активация Toll-подобных рецепторов (Toll-likereceptor, TLR), приводящая к транскрипции и трансляции проIL1β и NLR-индуцированный процессинг с высвобождением IL-1β через каспаза 1-зависимый механизм [2].

Биологическая активность IL-1β осуществляется после связывания со специфическим мембранным рецептором IL-1RI. Этот рецептор экспрессируется на многих клетках: Т-лимфоцитах, тимоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, гепатоцитах и др. IL-RaI также может связываться с этим рецептором, блокируя эффекты IL-1β [15].

IL-1β обладает широким спектром действия: инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. IL-1β повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность [16,17].

Данными разных авторов показано, что в начале воспалительного заболевания происходит повышение продукции IL-1β [3, 4, 8, 12]. Так, например, при хронических обструктивных заболеваниях легких на ранних стадиях заболевания в сыворотке крови выявляются высокие концентрации цитокина IL-1β по сравнению с группой контроля и больными на поздних стадиях [12]. Также высокая продукция в фазу острого воспаления данного интерлейкина наблюдается в опытах in vitro. При половых инфекциях множественной этиологии (герпес, хламидия, трихомонада) показано, что как спонтанный, так и стимулированный ФГА уровень IL-1β увеличивался по сравнению с группой контроля [8].

Известно, что уровень продукции цитокина определяется полиморфизмом генов интерлейкина. Полиморфизм генов подразумевает существование высоко- и низко- продуцирующих вариантов. Генотипы TT +3953 гена *IL-1β* и R2R2 гена *IL-1Ra* ассоциированы с более высокой активностью промоторов генов и приводят к гиперпродукции цитокинов [2].

По мере снижения активности воспалительного процесса наблюдается уменьшение уровня IL-1β. Так, было показано, что при язвенном колите в фазе клинической ремиссии стимулированная липополисахаридом продукция цитокина снизилась, оставаясь выше нормы, а спонтанная уменьшилась только у больных проктосигмоидитом[11]. Данный факт мо-

жет быть расценен, как показатель завершения патологического процесса и начала процессов регенерации.

Таким образом, на ранних стадиях заболевания наблюдается повышение концентрации интерлейкина, при ремиссии и хроническом течении наблюдается снижение его продукции, что является положительным прогностическим признаком (табл.1).

Таблица 1

Содержание IL-1β на разных стадиях развития воспалительной реакции

Стадии	**Уровень IL-1β**	**Характеристика**
Ранняя	Повышен	Активная воспалительная реакция, характеризующаяся преобладанием альтеративно-деструктивных процессов
Поздняя	Понижен	Снижение активности воспалительной реакции, характеризующееся преобладанием регенераторно-восстановительных процессов

Если при стимуляции цитокина происходит его повышение, то это свидетельствует о сохранности у больных резервных возможностей клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Снижение индуцированной продукции цитокина обусловлено уменьшением резервных возможностей клеток-продуцентов, в связи с продолжительной стимуляцией продукции и высокой активностью IL-1β [8].

Одновременно с тем, что гиперпродукция цитокина обладает положительным эффектом, приводя к развитию ответа организма путем запуска воспалительной реакции, IL-1β способствует повреждению клеток и тканей. Так, при увеличении экспрессии молекул на поверхности иммунных клеток и сосудистого эндотелия, IL-1β способен активировать хемотаксис и адгезию лейкоцитов в слизистой оболочке толстой кишки, что приводит к ее повреждению [18].

При язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacterpylori*- инфекцией, повышенная экспрессия интерлейкина приводит к ингибированию секреции соляной кислоты, что приводит к изменению pH и созданию благоприятных условий для колонизации *Helicobacterpylori*, дальнейшему прогрессированию воспалительных изменений в теле желудка. Кислотная продукция уменьшается, со временем происходит потеря желез, т. е. начинается атрофия слизистой оболочки желудка [9].

Гиперсекреция IL-1β оказывает двойственный эффект. С одной стороны, повышает защитные свойства организма, способствуя быстрой элиминации инфектогена, с другой стороны, избыток цитокина приводит к повреждению клеток и тканей, тем самым запуская развитие патологического процесса (табл. 2).

Таблица 2

Влияние уровня продукции IL-1β на исход патологического процесса

Показатели		**Гиперсекреция IL-1β**	**Гипосекреция IL-1β**
Эффекты		Активация иммунной системы, запуск воспалительной реакции	Недостаточная активация иммунной системы
Прогнозы	Положительный	Элиминация возбудителя	-
	Отрицательный	Повреждение клеток и тканей, развитие атрофии, истощение клеток-продуцентов, формирование вторичного иммунодефицита	Хронизация патологического процесса

Относительно высокий уровень IL-1β влияет на другие звенья иммунной системы - прежде всего, повышается активность Т-хелперов 1 типа, а затем через их сигнальные молекулы активизируются Т-хелперы 2 типа, что может вызвать дисбаланс цитокиновой системы.

Это задерживает элиминацию патогенных возбудителей и вызывает порочный круг, при котором активизируется воспалительный процесс с последующим разрушением тканей и потерей функции [8].

Таким образом, IL-1β является маркером воспалительной реакции. Кроме того, изменение его продукции может служить показателем стадии заболевания. При этом, кроме положительного эффекта высокая секреция данного цитокина оказывает разнонаправленные эффекты, которые могут как способствовать выздоровлению, так и приводить к повреждению организма. Снижение продукции IL-1β на поздних стадиях может быть обусловлено либо завершением воспалительной реакции, либо истощением резервных возможностей клеток-продуцентов.

Литература

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. - 2007. –Т. 86, № 3. - С.124-128.
2. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю.Громова, А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление.- 2005.- № 2. - С. 24—35.
3. Гучетль Е.В.Уровни содержания IL-1α и IL-1β у пациентов с внелегочным туберкулезом разной степени активности / Е.В.Гучетль, Н.В.Колесникова, А.Е.Дорошенкова// Кубанский научный медицинский вестник.- 2005. -№5. –С.77-79.
4. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей / С.В. Бельмер [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2003.-Т.11, №3. – С.17-22.
5. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. – 2003.- Т. 4,№ 3 – С.131-139.
6. Козлов В.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А. Козлов, А.Г. Борисов, С.В. Смирнова, А.А. Савченко. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.
7. Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: руководство для врачей / В. К. Козлов. — Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. — 148 с.
8. Мавров Г.И. Иммунные нарушения при половых инфекциях множественной этиологии (Herpessimplex, Chlamidiatrachomatis, Trichomonasvaginalis) / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. - №3 (38). - С.117-122
9. Маев И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1β при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. - №5. - С.4-11.
10. Мордвинов В.А. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека / В.А. Мордвинов, Д.П. Фурман // ВестникВОГиС. – 2009. – Т.13, № 1. - С.53-67.
11. Павленко В.В. Продукция интерлейкина -1β мононуклеарами периферической крови больных язвенным колитом / В.В. Павленко, А.В. Ягода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - №5. - С. 37-40.
12. Провоспалительные и оппозиционные цитокины при хроническом обструктивном заболевании легких / М.И. Китаев [и др.] // Вестник КРСУ. – 2012. - Т.12, №1. - С.110-113.
13. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С.16-22.

14. Фрейдлин И.С.Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновойиммунорегуляции // Иммунология.– 2001. – № 5. – С.4-7.
15. Arend W.P. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines /W.P.Arend, G.Palmer, C. Gabay // ImmunolRev. – 2008.- Vol.223. – P.20–38.
16. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family // Ann Rev Immunol. – 2009. - Vol.27. – P. 519–50.
17. Gabay C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases /C.Gabay, C.Lamacchia, G. Palmer // Nat Rev Rheumatol. – 2010. –Vol.6. –P.232–41.
18. Richard P. Alterations of mucosal immune system in inflammatory bowel disease / P. Richard, M. Dermott // J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31.- P.907-916.