**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕДИАТОРАХ ЛИХОРАДКИ И ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ.**

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 (ИЛ1). Принятию данного решения способствовало и клонирование путем генной инженерии участков гена, кодирующего синтез ИЛ1 и подтверждение разнообразных свойств рекомбинантного ИЛ1. Но работы по идентификации ИЛ1 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 Е. Со1i, пирогенал, продигиозан с анальгином. Большая стимулирующая активность в - в органической природы, имеющих свое происхождение из различных микроорганизмов подтверждает положение о том, что ИЛ1 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 процессии - подтвердило множественность биологических эффектов ИЛ1. 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 ИЛ1 **.Поэтому ИЛ1 - это центральная молекула при ответе организма на любые повреждающие воздействия.**

**1. Молекулярная структура ИЛ1**. 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 ИЛ1 - подобные вещества с молекулярной массой 2-4 к Д, обладающие почти полной биологической активностью, присущей ИЛ1. ИЛ1 существует в 2-х формах: в молекуле αИЛ1 имеется 1 цистеиновый остаток, а в βИЛ1 - два, что делает его более чувствительным к окислению. Действие ИЛ1 не ограничено ни антигенами гистосовместимости, ни видовым барьером.

**2. Биологическое действие ИЛ1**. 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 ИЛ1 возрастает с увеличением размера и степени зрелости макрофага. Далее в процесс продукции ИЛ1 вовлекаются и многие другие клетки (В -лимфоциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, ЕКК, клетки нейроглии), но эта способность приобретается только после первичной их активации ИЛ1 Процесс синтеза ИЛ1 представляет собой активный процесс, требующий синтеза м РНК и белка de novo. Так показано, что через 2 часа после стимуляции продуцентов ИЛ1 появляется специфическая м РНК, а к 3 часам - начинает секретироваться и сам ИЛ1. При этом существует крупномолекулярный пептидный предшественник, проявляющий все биологические свойства ИЛ1.

В процессе развития воспалительного процесса ИЛ1 организует как местные так и общие его проявления. Активированный антигеном макрофаг, помимо представления его покоящихся Т-хелперам, начинает выработку ИЛ1. При этом ИЛ1 вызывает экспрессию на поверхностной мембране Т-клетки рецепторов для ИЛ2, который затем уже сам поддерживает этот процесс (аутокринный эффект), и начинает продуцировать ИЛ2, 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, ИЛ1 подавляет Т - супрессоры, т.е. поддерживает баланс между ними. Необходимо отметить, что наибольший эффект ИЛ1 проявляет при воздействии на тимоциты и по сему данное свойство лежит в основе самого распространенного биотеста определения активности ИЛ1.

В - лимфоциты так же имеют свои специализированные, ростовые и дифференцированные факторы (ИЛ4,5,6), но как и Т-клетки нуждаются на инициальной фазе активации в ИЛ1. ИЛ1 способствует как пролиферации, так и дифференцировке В - клеток. При этом ИЛ1 индуцирует на поверхности мембранные иммуноглобулиновые рецепторы, а затем способствует и синтезу Ig M. В отношении В - лимфоцитов ИЛ1 наиболее активно выступает в содружестве с интерлейкином НР1 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 ИЛ1. При этом ИЛ1 может как стимулировать основной регулятор активности ЕКК - интерферон (α, β и γ-формы), так и оказывать прямое стимулирующее действие, но сочетанное действие дает максимальный эффект. Активированные ЕКК могут и сами выступать продуцентами ИЛ1. Следует, однако, заметить, что повышение температуры снижает эффект ИЛ1 в отношении ЕКК.

Макрофаги участвующие в презентации антигена лимфоцитами не только обеспечивают " процессинг " его, и активируют Т и В -лимфоциты, но и поддерживают продукцию ИЛ1 (аутокринный эффект), вызывая экспрессию своих собственных генов и активируя синтез м РНК. Это доказано с помощью рекомбинантных и ИЛ1 и подтверждено при радиоиммунологическом определении βИЛ1 в мононуклеарных клетках человека (основная форма ИЛ1 у человека).

Обладая свойствами хемоаттрактанта, ИЛ1, 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 ИЛ1 значительно повышает их количество. Нейтрофилия со сдвигом влево объясняется способностью ИЛ1 стимулировать выход юных форм нейтрофилов из костного мозга в кровь. Активированные нейтрофилы под влиянием ИЛ1 высвобождают гранулы, содержащие ферменты и специфически связывающие белки. Этот процесс происходит с участием как внеклеточного, так и внутриклеточного Са ++. 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 ИЛ1, что обеспечивает регуляцию собственной активности. Под влиянием ИЛ1 нейтрофилы продуцируют тромбоксан.

Действие ИЛ1 на эндотелиальные клетки может рассматриваться как один из ключевых моментов воспалительных реакций. При действии ИЛ1 на эндотелиальные клетки берет свое начало и именно от влияния ИЛ1 на эндотелиальные клетки зависит распространение процесса. ИЛ1 вызывает синтез эндотелиальными клетками простагландинов I2 и Е2, обладающих вазадилятаторными свойствами. Кроме этого ИЛ1, 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 ИЛ1. Далее под влиянием ИЛ1 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 ИЛ1 на эндотелий представляют собой хорошо скоординированное действие организма в плане локализации воспалительного процесса, а в случае его хронизации, опосредуемые ИЛ1 эффекторные механизмы могут поддерживать патологические изменения чаще всего в форме васкулитоподобных состояний.

Обеспечение протекания местных изменений при повреждении происходит и за счет активации ИЛ1 функции гепатоцитов. На уровне м РНК ИЛ1 активирует синтез сывороточного амилоида А, С - реактивного белка (увеличение в 100-1000 раз), С3 компонента комплемента α1 - антихимотрипсина, α-кислого гликопротеина, церуллоплазмина, гаптоглобулина, фибриногена. Кроме этого ИЛ1 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 ИЛ1. Такая же защита возможна и от опухолевых клеток. Следует иметь в виду и еще одну сферу метаболических влияний на гепатоциты: ИЛ1 увеличивает период полураспада лекарственных веществ.

Кроме изменения синтетических функций ИЛ1 способен влиять и на процессы катаболизма, что и определило в свое время его название - катаболин. ИЛ1 способен вызывать разрушение соединительно - тканных 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 ИЛ1, продуцируют ПГЕ2, что определяет развитие таких компонентов острофазных реакций как артралгии и миалгии.

Одно из наиболее известных свойств ИЛ1 - повышение температуры, зависит от влияния его на нервные клетки. Существует две точки зрения: ИЛ1 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 ИЛ1 и микроглия преобразуется в макрофаги. Происходит увеличение ядра, цитоплазмы, активируются органеллы. Аналогичные изменения происходят и с перицитами, 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 ИЛ1. Существует мнение, что ИЛ1 сам непосредственно не влияет на центр терморегуляции, а возможно посредником выступают другие факторы. Наиболее вероятным является простагландин Е1 или Е2. 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 ИЛ1 воздействует на систему опиоидных пептидов. Так при введении ИЛ1 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 ИЛ1 конкурирует с рецепторами за опиоидные пептиды. Следует отметит, что влиянием ИЛ1 на нервную систему объясняется еще одно из острофазных проявлений повреждения - медленный сон (сонливость).

**3. Регуляция выработки и действия ИЛ1**. В процессе выработки ИЛ1 моноциты продуцируют и факторы, регулирующие этот процесс. В противовес аутокринному эффекту в отношении самого ИЛ1 существует система арахидонового каскада: продукты циклогеназного пути окисления (ПГЕ2) подавляют продукцию этого монокина, предотвращая избыточное его накопление, в то время как метаболиты липогеназного пути (лейкотриены В4 и С4) активируют процесс его образования. Одним из факторов, поддерживающих продукцию ИЛ1 является макрофаг - активирующий фактор, вырабатываемый стимулированным Т-лимфоцитом. Возникающая при этом экспрессия рецепторов подавляется большим количеством ИЛ1. 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 ИЛ1 формирует еще два канала регуляции своей активности. ИЛ1 посредством ПГЕ2 влияет на гипоталамус и стимулирует выработку АКТГ и, соответственно, глюкокортикоидов, которые, стабилизируя мембраны моноцитов, препятствуют выбросу внутриклеточного ИЛ1. Так при глюкокортикоидной терапии снижается уровень ИЛ1 и исчезают лабораторные признаки острофазной реакции. Установлено, что некоторые из проявляемых ИЛ1 биологических активностей могут регулироваться нейропетидами, в частности - меланоцит - стимулирующим гормоном. Подавляются все эффекты ИЛ1 кроме митогенного в отношении Т -клеточных линий. В моче лихорадящих больных обнаружен белок-ингибитор ИЛ1 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 ИЛ1, что позволяет рассматривать его как циркулирующую иммунорегуляторную форму рецептора для ИЛ1. Уромедулин связывается с ИЛ1 и с высокой активностью блокирует способность ИЛ1 активировать лимфоциты. С уромедулином связывают уменьшение активности ревматоидного артрита при беременности.

**4. Роль ИЛ1 в патологии**. В процессе изучения свойств ИЛ1 накопился большой материал о роли его и в патологии. Учитывая значение ИЛ1 для стимуляции ИКС, выделяют интерлейкинзависимые формы иммуннодефицитных состояний. В пролиферативном ответе Т-клеток выделяют 4 этапа за каждый из которых отвечает самостоятельный ген: 1 - продукция ИЛ1; 2 - отвечаемость клеток - мишеней на ИЛ1; 3 - продукция ИЛ2; 4 -отвечаемость клеток-мишеней на ИЛ2. Выявление генов, ответственных за продукцию ИЛ1 и ИЛ2 и рецептора для ИЛ2 (2,4,10 хромосомы) и получение рекомбинантных ИЛ1 и ИЛ2 позволило выявить 4 варианта ИДС, связанных с интерлейкинами: комбинированная форма ИЛ1-2 со снижением их продукции (офтальмогерпес, лимфогранулематоз), снижение продукции одного их них (рак молочной железы, системная красная волчанка, хронический бронхит), уменьше­ние отвечаемости (болезнь Дауна, семейная гиперлипидемия), увеличение продукции ИЛ1 (псориаз, ревматоидный и травматический артрит, хронический холецистит и др.). К настоящему времени достаточно изучена роль ИЛ1 в воспалительных заболеваниях суставов. Синовиоциты и дендритные клетки продуцируют ИЛ1 и даже в большей степени, чем моноциты тех же больных. Вообще ИЛ1 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 ИЛ1 мононуклеарами, что обуславливает порочный круг накопления его. Фибробластами, синовиоцитами, хондроцитами усиленно продуцируются ПГЕ2, гиалуроновая кислота, коллагеназа, гликозоаминогликан и другие факторы, а остеокластами - остеокластического фактора, высвобождающего Са ++ из костной ткани. Все это ведет в конечном итоге к деминерализации кости и деградации протеогликана хряща. В костной ткани чувствительность клеток к ИЛ1 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 ИЛ1, вызывают развитие подагрического артрита по тем же механизмам. Возвращаясь к роли ИЛ1 в деятельности ИКС, необходимо напомнить, что ИЛ1 способен регулировать соотношение Т-хелперов и Т -супрессоров. Так видимо, одной из причин недостаточности супрессорных лимфоцитов является недостаточность ИЛ1 (болезнь Ходжкина, туберкулез, опухоли и т.п.).

**5. Возможности коррекции ИЛ -зависимой патологии**. По принципу обратной связи - подавление лимфоцитзависимого эффекта ИЛ1 циклоспорином, глюкокортикоидами, ПГ. Подавление выработки ПГ как посредника ИЛ1 - нестероидные ингибиторы циклооксигеназы (лихорадка, миалгии, артралгии). Уменьшение выработки ИЛ1 на уровне макрофагов - Д -пеницилламин, соли золота и др. (ревматоидный артрит). Стимуляция выработки ИЛ1 для подавления Т - супрессоры. (болезнь Ходжкина, опухоли, туберкулез, системная красная волчанка). Заместительная терапия рекомбинантным ИЛ1. Применение моноклональных антител с целью подавления ИЛ1 (и для определения количества). Экстракорпоральная гемосорбция - низкая молекулярная масса, высокая гидрофобность должны обеспечить связывание сорбентом. Требуется дальнейшее подтверждение возможностей метода.

**Copyright`s by Moscov Sechenov Medical Academy ©1993-1997 http://www.rimpress.ru/med/company/mma/index.htm**