

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ IL-6, IL-10, IL-18, TNF α В УСЛОВИЯХ ТАБАЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АМИНОФТАЛГИДРАЗИДА

Альпидовская О.В.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Резюме. В ответ на повреждающие факторы высвобождается каскад цитокинов, запускающих процессы воспаления, фиброгенеза. Цель исследования – изучить уровень цитокинов – IL-6, IL-10, IL-18, TNF α в плазме крови в условиях табачной интоксикации и при внутримышечном введении аминофталгидразида.

В опыте использовано 40 беспородных белых крыс-самцов. Интактная группа (n = 10) – находилась в затравочной камере без табачного дыма. Опытные группы (1, 2, 3) – n = 30, по 10 животных в каждой группе. Первая и вторая группы животных находились в условиях табачного дыма один и два месяца. Третьей опытной группе внутримышечно вводили аминодигидрофталлазиндион натрия в течение 3, 7, 14 дней. Содержание IL-6, IL-10, IL-18, TNF α в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа.

В 1-й группе уровень TNF α в плазме крови повысился до 452,14 \pm 176,18 пг/мл (у интактных – 15,23 \pm 3,13 пг/мл), во 2-й группе снизился показатель до 9,8, в 3-й группе – цифры резко увеличились до 167,44 \pm 5,93 пг/мл. Уровень IL-6 был самым высоким после 4-месячной табачной интоксикации (3-я группа). Цитокин IL-10: в 1-й группе цифры увеличились в 1,2 раза, во 2-й отмечалось резкое снижение показателя в 13,7 раза, в 3-й группе – уменьшение содержания цитокина в плазме крови в 28,8 раза по сравнению с интактными животными. После введения аминодигидрофталлазиндиона натрия в течение 3 и 7 дней содержание TNF α резко увеличилось в 14,8 раза и в 7,6 раза; через 14 дней применения препарата уровень TNF α уменьшился в 1,3 раза по сравнению с интактными животными. Отмечены колебания показателей провоспалительных цитокинов – IL-6 и IL-18. Уровень IL-10 в плазме крови имел статистически значимое повышение показателя в 5,3 раза через 3 дня после введения препарата; в 8,2 раза через 7 дней после применения аминодигидрофталлазиндиона натрия и в 23 раза после 14 дней эксперимента (сравнение показателей с 3-й группой).

В условиях табачной интоксикации изменяется концентрация TNF α , IL-6, IL-10, IL-18. Иммуноный ответ обусловлен повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. В условиях коррекции аминодигидрофталлазиндиона натрия происходит увеличение противовоспалительного цитокина – IL-10 при системном снижении содержания TNF α , IL-6, IL-18.

Ключевые слова: IL-6, IL-10, IL-18, TNF α , табачная интоксикация, аминофталгидразид

Адрес для переписки:

Альпидовская Ольга Васильевна
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова»
428015, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары,
Московский пр., 45.
Тел.: 8 (927) 858-05-18
E-mail: olavorobeva@mail.ru

Address for correspondence:

Olga V. Alpidovskaya
I. Ulyanov Chuvash State University
45 Moskovskiy Ave
Cheboksary, Chuvash Republic
428015 Russian Federation
Phone: +7 (927) 858-05-18
E-mail: olavorobeva@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Альпидовская «Уровень цитокинов IL-6, IL-10, IL-18, TNF α в условиях табачной интоксикации и после введения аминофталгидразида» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3. С. 613-616.
doi: 10.15789/1563-0625-PLO-2907

© Альпидовская О.В., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Alpidovskaya “Plasma levels of IL-6, IL-10, IL-18, TNF α under the conditions of tobacco intoxication and after treatment with aminophthalhydrazide”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 613-616.
doi: 10.15789/1563-0625-PLO-2907

© Alpidovskaya O.V., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-PLO-2907

PLASMA LEVELS OF IL-6, IL-10, IL-18, TNF α UNDER THE CONDITIONS OF TOBACCO INTOXICATION AND AFTER TREATMENT WITH AMINOPHTHALHYDRAZIDE

Alpidovskaya O.V.

I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Abstract. In response to damaging factors, a cascade of cytokines is released, triggering the processes of inflammation and fibrogenesis. The purpose of our study was to evaluate the levels of cytokines (IL-6, IL-10, IL-18, TNF α) in blood plasma under conditions of tobacco intoxication and with intramuscular administration of aminophthalhydrazide.

The experiment was performed with 40 outbred white male rats. Intact group (n = 10) were in a priming chamber in absence of tobacco smoke. Experimental groups (1, 2, and 3) – n = 30, 10 animals in each group. The first and second groups of animals were exposed to tobacco smoke for one and two months. The third experimental group underwent intramuscular injections with sodium aminodihydrophthalazindione for 3, 7, 14 days. The content of IL-6, IL-10, IL-18, TNF α in blood plasma was determined by enzyme immunoassay technique.

In 1st group, the TNF α level in blood plasma increased to 452.14 \pm 176.18 pg/mL (in intact animals, 15.23 \pm 3.13 pg/mL); in the 2nd group, this index decreased to 9.8; in group 3, these values showed a sharp increase (to 167.44 \pm 5.93 pg/mL). The level of IL-6 showed maximal values after 4 months of tobacco intoxication (group 3). The following IL-10 changes were observed: in the 1st group, its amounts increased by 1.2-fold; in the 2nd group a sharp decrease in the index was noted (13.7 times); in the 3rd group a decreased content of the cytokine was found (28.8 times) as compared with intact animals. After administration of aminodihydrophthalazindione for 3 and 7 days, the content of TNF α showed sharp increase (14.8 times and 7.6 times, respectively); after 14 days of treatment, the level of TNF α decreased by 1.3 times compared to intact animals. We noted fluctuations in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6 and IL-18). The level of IL-10 in blood plasma had a statistically significant increase (5.3-fold at 3 days after drug administration); 8.2-fold 7 days after administration of the drug, and 23-fold after 14 days of treatment, as compared with the 3rd group.

The plasma concentrations of TNF α , IL-6, IL-10, IL-18 showed sufficient changes under the conditions of tobacco intoxication. The immune response is characterized by increased levels of pro-inflammatory cytokines in blood plasma. Upon corrective therapy with sodium aminodihydrophthalazindione, an increase in the anti-inflammatory IL-10 cytokine occurs, along with systemic decrease in the TNF α , IL-6, and IL-18 contents.

Keywords: IL-6, IL-10, IL-18, TNF α , tobacco intoxication, aminophthalhydrazide

Введение

Прогрессирующие повреждения печени и формирование фиброза неразрывно связано с иммунными механизмами и хроническим воспалением, включая активацию Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов [1, 2, 3, 4, 5]. В ряде работ было доказано, что нарушение структуры печени при вирусных и токсических поражениях зачастую связаны с изменением концентрации цитокинов [6, 7, 8]. Известно, что провоспалительный цитокин – IL-6 является медиатором острого воспаления, активирует белки острой фазы, клетки иммунной системы и макрофаги, способствуя пролиферации клеток печени и фиброзу [3]. TNF α – синтезируется моноцитами и макрофагами, стимулирует продукцию IL-1, IL-6, IL-8. Цитокин IL-10 является противовоспалительным, образуется в моноцитах и макрофагах, в меньшей степени – в лимфоцитах.

Особая функция этого белка заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, которая имеет патологический эффект, так как при избыточном воспалении происходит повреждение здоровых клеток. **Цель исследования** – оценить уровень цитокинов – IL-6, IL-10, IL-18, TNF α в условиях табачной интоксикации и при внутримышечном введении аминопфталгидразида в течение 3, 7 и 14 суток.

Материалы и методы

В опыте использовано 50 беспородных белых крыс-самцов, которых разделили на следующие группы: интактная (n = 10) – находились в затравочной камере без табачного дыма. Опытные группы (1, 2, 3) (n = 30, по 10 животных в каждой группе) – находились в табачном дыме на протяжении – 1, 2, 4 месяцев (два раза в день). Для опытов применялась камера – V = 0,3 м³, в

которой происходило задымление при сгорании сигарет. Третьей опытной группе (животные находились в затравочной камере 4 месяца) вводили внутримышечно аминодигидрофталазиндион натрия в течение 3, 7, 14 дней.

Содержание IL-6, IL-10, IL-18, TNF α в плазме крови опытных животных определяли методом иммуноферментного анализа с помощью прибора Lazurite Automated Elisa System (Dy nex Technologies Inc., США) согласно инструкции производителя.

Этическая экспертиза

Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434-2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г).

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Результаты оценивались непараметрическим методом Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В условиях табачной интоксикации отмечалось изменение цитокинового профиля: у опыт-

ных животных происходило повышение концентрации TNF α в плазме крови в 1-ой группе показатель составил – 452,14 \pm 176,18 пг/мл (у интактных – 15,23 \pm 3,13 пг/мл), во 2-й группы – снизился показатель до 9,8, в 3-й группе – резко цифры увеличились до 167,44 \pm 5,93 пг/мл. Уровень IL-6 был самым высоким после 4-месячной табачной интоксикации (3-я группа) [6], гистологически в печени определялись признаки фиброза II–III. Противовоспалительный цитокин IL-10 имел значимые изменения: в 1-й группе цифры увеличились в 1,2 раза, во 2-й отмечалось резкое снижение показателя в 13,7 раза, в 3-й группе – дальнейшее уменьшение содержания цитокина в плазме крови в 28,8 раза по сравнению с интактными животными (табл. 1). Можно отметить, что табачная интоксикация вызывает статистически значимое уменьшение IL-10 в плазме крови через 2 и 4 месяца эксперимента в сравнении с показателями интактной группы. Наименьшие изменения коснулись IL-18 (табл. 1).

После введения аминодигидрофталазиндиона натрия в течение 3 и 7 дней содержание цитокинов статистически значимо изменилось: TNF α резко увеличился в 14,8 раза и в 7,6 раза соответственно; через 14 дней применения препарата уровень TNF α уменьшился в 1,3 раза по сравнению с интактными животными. Отмечены колебания показателей провоспалительных цитокинов – IL-6 и IL-18 (табл. 1). Уровень IL-10 в

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

TABLE 1. LEVEL OF CYTOKINES IN THE BLOOD PLASMA OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Опытные животные Experienced animals	TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL	IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL
Интактная группа Intact group	15,23 \pm 3,13	38,07 \pm 6,71	3489,04 \pm 146,09	5,89 \pm 1,63
1-я группа / 1 st group	452,14 \pm 176,18*	56,33 \pm 15,73*	4531,32 \pm 122,15*	7,65 \pm 0,21*
2-я группа / 2 nd group	9,80 \pm 1,15*	47,88 \pm 7,84*	254,87 \pm 9,79*	8,89 \pm 0,76*
3-я группа / 3 rd group	167,44 \pm 5,93*	96,18 \pm 3,57*	121,11 \pm 38,22*	6,98 \pm 0,52*
Введение аминодигидрофталазиндиона натрия в течение 3 дней Administration of aminodihydrophthalazinedione sodium for 3 days	224,80 \pm 24,78*	58,22 \pm 2,31*	652,13 \pm 321,21*	6,13 \pm 0,44*
Введение аминодигидрофталазиндиона натрия в течение 7 дней Administration of aminodihydrophthalazinedione sodium for 7 days	113,22 \pm 10,67*	102,32 \pm 7,23*	987,22 \pm 98,12*	9,34 \pm 2,76*
Введение аминодигидрофталазиндиона натрия в течение 14 дней Administration of aminodihydrophthalazinedione sodium for 14 days	11,35 \pm 0,33*	134,45 \pm 5,71*	2786,70 \pm 36,15*	6,97 \pm 1,89*

Примечание. * – статистически значимые различия с интактной группой (p < 0,05).

Note. *, statistically significant differences with the intact group (p < 0.05).

плазме крови имел статистически значимое повышение показателя в 5,3 раза через 3 дня после введения препарата; в 8,2 раза через 7 дней после применения аминодигидрофталазиндиона натрия и в 23 раза после 14 дней эксперимента (сравнение показателей с 3-й группой).

Исходя из полученных данных можно отметить, что в ответ на табачную интоксикацию происходило повышение в плазме крови уровня провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-6 и IL-18 при одновременном снижении противовоспалительного – IL-10. Значимо повысился цитокин – TNF α . Известно, что избыточный уровень TNF α после 90% гепатэктомии привел к нарушению микроциркуляции в ткани печени и угнетал регенераторный потенциал [4, 5]. TNF α способствует также гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-18), усиливающие некроз гепатоцитов, апоптоз и фиброгенез [10, 11]. Одновременное повышение содержания провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6, очевидно, свидетельствует о сопряженности прогрессии фиброза с активацией гуморального звена иммунной системы [6, 7, 8]. Высокий уровень TNF α и IL-18

при хронических заболеваниях способствует полиорганной недостаточности, стимулируя продукцию активных форм кислорода и оксида азота, которые повреждают клетки органов. Высокое содержание IL-18 в плазме крови усиливает провоспалительный иммунный ответ, повышая выработку TNF α и IL-1 α .

После введения аминодигидрофталазиндиона натрия произошли значимые изменения: понизилось содержание – TNF α , IL-6 и IL-18, а уровень IL-10 статистически значимо повысился.

Заключение

Таким образом, выявлено, что в условиях табачной интоксикации отмечаются нарушения в цитокиновом профиле – изменяется концентрация следующих цитокинов: TNF α , IL-6, IL-10, IL-18. Иммунный ответ обусловлен повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. В условиях коррекции аминодигидрофталазиндиона натрия происходит увеличение противовоспалительного цитокина – IL-10 при системном снижении содержания TNF α , IL-6, IL-18.

Список литературы / References

1. Булатова И.А., Щёктова А.П., Третьякова Ю.И., Насибуллина Н.И., Суздальцева К.Н., Падучева С.В. Взаимосвязь цитокинового статуса с тяжестью поражения печени и кишечника // Новости «Вектор-Бест», 2014. № 2 (72). С. 8-13. [Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Tretyakova Yu.I., Nasibullina N.I., Suzdaltseva K.N., Paducheva S.V. Correlation between cytokine status and the severity of liver and intestinal damage. *Novosti "Vector-Best" = News "Vector-Best"*, 2014, no. 2 (72), pp. 8-13. (In Russ.)]
2. Каплина Н.А., Жукова Е.А., Романова С.В., Маянская И.В. Изменения клинических показателей и цитокинового статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне противовирусной терапии // Цитокины и воспаление, 2011. Т. 10, № 3. С. 130-134. [Kaplina N.A., Zhukova E.A., Romanova S.V., Mayanskaya I.V. Changes in clinical parameters and cytokine status in children with chronic viral hepatitis B and C during antiviral therapy. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation*, 2011, Vol. 10, no. 3, pp. 130-134. (In Russ.)]
3. Малышев И.И., Воробьева О.В., Романова Л.П. Влияние пассивного курения на структуру гепатоцитов и состояние микроциркуляторного русла в печени крыс // Морфология, 2022. Т. 160, № 1. С. 57-63. [Malyshev I.I., Vorobeva O.V., Romanova L.P. The effect of passive smoking on the structure of hepatocytes and the state of the microcirculatory bed in the liver in rats. *Morfologiya = Morphology*, 2022, Vol. 160, no. 1, pp. 57-63. (In Russ.)]
4. Симбирцев А.У. Цитокины – новая система, регулирующая защитные реакции организма // Цитокины и воспаление, 2002. № 1. С. 9-16. [Simbirtsev A.U. Cytokines – a new system that regulates the body's defense reactions. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation*, 2002, no. 1, pp. 9-16. (In Russ.)]
5. Finotto H., Siebler J., Hausding M. Severe hepatic injury in interleukin 18 (IL-18) transgenic mice: a key role for IL-18 in regulating hepatocyte apoptosis *in vivo*. *Gut*, 2004, Vol. 53, no. 3, pp. 392-400.
6. Pongumaran S., Moriggl R., Kalvakolanu D.V. Editorial: Cytokines in liver diseases. *Cytokine*, 2019, Vol. 124, 154608. doi: 10.1016/j.cyto.2018.12.001.
7. Neuman MG. Cytokines and inflamed liver. *Clin. Biochem.*, 1999, no. 33, pp. 601-605.
8. Tsutsumi R., Kamohara Y., Eguchi S. Selective suppression of initial cytokine response facilitates liver regeneration after extensive hepatectomy in rats. *Hepatogastroenterology*, 2004, Vol. 51, pp. 701-704.

Автор:

Альпидовская О.В. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Author:

Alpidovskaya O.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Поступила 25.08.2023

Отправлена на доработку 03.10.2023

Принята к печати 29.11.2023

Received 25.08.2023

Revision received 03.10.2023

Accepted 29.11.2023