

ВПЛИВ ПЕПТИДОГЛІКАНІВ СТАФІЛОКОКІВ – ЗБУДНИКІВ ХРОНІЧНИХ ТРАВМАТИЧНИХ ОСТЕОМІЄЛІТІВ НА СЕКРЕЦІЮ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ-1В ТА 6 МОНОЦИТАМИ IN VITRO

Татаров О.В.

Луганський державний медичний університет, м. Луганськ

Ключові слова: моноцити, пептидоглікани, стафілококи, інтерлейкіни

Вступ. За останні роки з'явилася серія робіт, в яких показаний широкий спектр біологічної активності бактеріальних пептидогліканів (ПГ), їх участь у реалізації специфічних і неспецифічних механізмів захисту організму від інфекцій. ПГ – основний полімер клітинної стінки грампозитивних і грамнегативних бактерій – очолює список найважливіших бактеріальних молекул, які володіють імуномодулюючою активністю [4]. Накопичено достатню кількість одержаних експериментальних даних (як *in vivo*, так і *in vitro*) з питань імунобіологічної активності ПГ [4-6]. Оцінюючи біологічні функції ПГ, поряд з активацією системи комплементу, вченими обговорюються експериментальні дані про поліклональну В-клітинну активацію, активацію поліморфноядерних лейкоцитів, індукцію запальних реакцій шкіри. ПГ виявляє токсичну активність, більш помірну в порівнянні з бактерійними токсинами, що вказує на виникнення ефектів під дією ПГ *in vivo* через непрямі (іммунні) механізми, а не через пряму природну токсичність.

Вважається загальновідомим, що цитокіни (інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6) є основними прозапальними медіаторами, які індукуються в організмі людини бактеріями та компонентами їх клітинної стінки [1].

У дослідженнях [3] розглянута взаємодія ПГ з макрофагами, можливі механізми дії полімеру на ці клітини. Відзначено, що активація макрофагів за допомогою ПГ сприяє підвищенню метаболічної активності цих клітин, виявленої в ряді різних систем. Більш того, ПГ впливав на хемотаксис макрофагів і інгібував їх переміщення і фагоцитарну реакцію [3]. Виявилось, що ПГ захоплюється макрофагами і перетравлюється в біологічно активні глікопептиди з низькою молекулярною масою, які згодом виділяються з фагоцитів [6]. До того ж ПГ стимулював виділення макрофагами групи дуже подібних між собою монокінів (ІЛ-1, ендогенного медіатора лейкоцитів і активного фактора повільного сну) [2].

Доведено, що розчинний ПГ *Streptococcus faecium* стимулює моноцит-макрофаг-запальні реакції, включаючи підвищену продукцію ІЛ-1, колонієстимулюючого фактора і пригнічуючи продукцію активатора плазміногену [5]. Таким чином, ПГ спроможний опосередкувати запальну реакцію, включаючи багато подібних механізмів. В сироватці крові здорових людей практично завжди присутні

специфічні протимікробні антитіла до ПГ *Staphylococcus aureus* [4].

Метою даної роботи було вивчення впливу стафілококових пептидогліканів на синтез ІЛ-1 β та 6 моноцитами периферичної крові здорових донорів *in vitro*.

Матеріал і методи. ПГ бактерій роду *Staphylococcus* отримували з культур *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, виділених від 39 хворих на хронічні травматичні остеомієліти, які знаходились на лікуванні в Луганському обласному остеомієлітичному центрі. Використовували наступні робочі концентрації ПГ (мг/л): 0,01; 0,1; 1,0; 10,0; 100,0; 200,0. Визначення ІЛ-1 β та 6 проводили в супернатантах моноцитів 20 здорових донорів за допомогою комерційних наборів ELISA (Medgenix Diagnostics, Бельгія).

Результати дослідження та їх обговорення. ПГ *in vitro* виражено впливали на секреторну функцію моноцитів периферичної крові людини, що виявлялося в індукції продукції моноцитами ІЛ-1 β і ІЛ-6. Активуючий вплив ПГ на синтез зазначених монокінів залежав як від діючої на моноцити концентрації ПГ, так і від його видової приналежності (табл. 1).

Продукція моноцитами ІЛ-1 β та ІЛ-6 прогресивно збільшувалася в міру зростання стимулюючої дози ПГ. При цьому було відзначено, що при використанні невеликих концентрацій ПГ (0,01-1,0 мг/л) мало місце переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-1 β , тоді як при дії більш великих доз ПГ реєструвалося істотне переважання продукції моноцитами ІЛ-1 β над ІЛ-6. Зазначена тенденція була характерною для всіх 3 видів ПГ, використаних в експерименті.

Так, при використанні малих доз ПГ *S. aureus* мало місце істотне переважання ІЛ-6 над ІЛ-1 β . Виражена стимуляція синтезу ІЛ-1 β була зареєстрована при впливі на моноцити крові людини ПГ *S. aureus* у концентрації 10 мг/л і вищій. Інтерлейкін-стимулююча активність ПГ *S. epidermidis* була менш вираженою в порівнянні з такою для ПГ *S. aureus*. Дозозалежний вплив на продукцію моноцитами інтерлейкінів був відзначений також при дослідженні інтерлейкін-індукуючої активності ПГ *S. saprophyticus*. Найбільші концентрації ІЛ-1 β і ІЛ-6 реєструвалися при використанні ПГ в дозі 200 мг/л. В міру зниження чинної концентрації ПГ *S. saprophyticus* інтенсивність синтезу ІЛ моноцитами знижувалася. Слід зазначити, що концентрація ПГ *S.*

saprophyticus 0,01 мг/л не викликала в моноцитах крові людини статистично достовірної стимуляції продукції ІЛ-1 β і 6, що, очевидно, пов'язано з

видовими особливостями даного біополімеру, обумовлені його хімічною структурою. Мінімальна стимулююча концентрація даного ПГ склала 0,1 мг/л.

Таблиця 1

Вплив пептидогліканів на продукцію моноцитами інтерлейкінів

Вид збудника	Доза пептидоглікану (мг/л)	ІЛ-1 β (нг/л)	ІЛ-6 (нг/л)
S. aureus	0 (середовище 199)	34+3,7	61+5,5
	0,01	45+4,0*	92+7,5*
	0,1	82+9,0*	306+34*
	1,0	175+19,0*	893+71*
	10,0	3650+338*	1721+146*
	100,0	7468+672*	2670+235*
	200,0	13836+1125*	4912+457*
S. epidermidis	0 (середовище 199)	34+3,7	61+5,5
	0,01	39+2,7	80+5*
	0,1	67+4,7*	250+15*
	1,0	103+7,2*	527+31*
	10,0	1282+89*	605+36*
	100,0	2022+141*	722+43*
	200,0	3509+246*	1245+75*
S. saprophyticus	0 (середовище 199)	34+3,7	61+5,5
	0,01	34,6+2,4	71+4
	0,1	52+3,6*	196+12*
	1,0	68+4,8*	345+21*
	10,0	1010+70*	476+28*
	100,0	1508+105*	539+32*
	200,0	2716+190*	964+57*

Примітка: * – $p < 0,05$. Р розраховано відносно референтної норми (при концентрації ПГ 0 мг/л).

Висновок. Таким чином, вплив пептидогліканів бактерій роду *Staphylococcus* на продукцію інтерлейкінів моноцитами периферичної крові людини є дозозалежним і видоспецифічним. Зі збільшенням чинної концентрації пептидоглікану має місце збільшення синтезу моноцитами ІЛ-1 β і 6, рівні

яких були найбільшими при використанні пептидогліканів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* у дозі 200 мг/л. Найбільшою інтерлейкін-стимулюючою активністю володіли пептидоглікани *S. aureus*, найменшою – *S. saprophyticus*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Козлов В.А., Громыхина Н.Ю. Интерлейкин-1: роль в иммунитете // Иммунология. – 1987. – № 4. – С. 24-30.
2. Ломакин М.С., Арцимович Н.Г. Интерлейкины как биологически активные полифункциональные молекулы // Успехи современной биологии и медицины. – 1991. – № 1. – С. 34-47.
3. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. – Казань: Магариф, 1993. – 192 с.
4. Маянский А.Н., Сибирякова Н.И., Астафьев Д.Г., Фокина Ю.В. Проявление функциональной неоднородности пептидогликанов в опсонофагоцитарных реакциях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1993. – № 2. – С. 114-118.
5. Осипов О.А., Сибирякова Н.И., Астафьев Д.Г., Рассанов С.П. и др. Характеристика пептидогликана *Staphylococcus aureus* в свете реактивности лимфоцитов человека к бактериальным пептидогликанам // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1991. – № 9. – С. 60-62.
6. Jorge B.L.M., Chang Y.-S., Gage D., Tomasz A. Peptidoglycan composition in heterogeneous Tn551 mutants of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain // Journal of Biological Chemistry. – 1992. – 267. – P. 11255-11259.

SUMMARY

STAPHYLOCOCCAL PEPTIDOGLYCAN – CAUSATIVE AGENTS OF CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS INFLUENCE ON MONOCYTES SECRETION OF INTERLEUKINES-1 β AND 6 IN VITRO

Tatarov A.V.

The purpose of research was analysis of influencing of staphylococcal peptidoglycans on monocytes secretion of interleukines-1 β and 6 in vitro. It is established that the influence of bacterial peptidoglycans of *Staphylococcus* on interleukin synthesis by monocytes of human peripheral blood is dose-dependent and genuine-specific.

Key words: monocytes, peptidoglycans, staphylococci, interleukines