

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА
ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ S. AUREUS**

Научный руководитель: Мирзаева.М.А

Профессор, заведующая кафедры Микробиологии

ТашПМИ Выполнил:

Омонов Мадорбек Ойбекович

Студент 3 курса Ташкентского Педиатрического

Медицинского Института г. Ташкент

Аннотация: В этой статье мы рассмотрим цитокинового шторма на молекулярном уровне, попытаемся выстроить логическую цепочку индукции иммунного ответа на инфекцию. Токсины, выделяемые *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*, действуют как суперантигены, которые вызывают системное высвобождение воспалительных цитокинов и являются частой причиной синдрома токсического шока (TSS).

Ключевые слова: s. aureus, цитокиновый шторм, инфекция, IL-6, токсин, генетика.

Введение: Золотистый стафилококк (лат. *Staphylococcus aureus*) — вид шаровидных грамположительных бактерий из рода стафилококков. Приблизительно 25—40 % населения являются постоянными носителями этой бактерии, которая может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей. *S. aureus* может вызывать широкий диапазон заболеваний, начиная с лёгких кожных инфекций: угри, импетиго (может быть вызван также и *Streptococcus pyogenes*), фурункул, флегмона, карбункул, стафилококковый ожогоподобный кожный синдром (англ.) и абсцесс — до смертельно опасных заболеваний: пневмония, менингит, остеомиелит, эндокардит, инфекционно-токсический шок и сепсис. Диапазон заболеваний простирается от кожных, мягких тканей, респираторных, костных, суставных и эндоваскулярных до раневых инфекций. Он до сих пор является одной из четырёх наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные раневые инфекции.

Токсин синдрома токсического шока (TSST) представляет собой суперантиген размером 22 кДа, продуцируемый от 5 до 25% изолятов *Staphylococcus aureus*. Он вызывает синдром токсического шока (СТШ), стимулируя высвобождение большого количества интерлейкинов (цитокиновый шторм), в частности интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли. Обычно токсин не вырабатывается бактериями, растущими в крови; скорее, он вырабатывается

в локальном очаге инфекции, а затем попадает в кровоток. TSST-1 представляет собой белок, кодируемый геном *tstH*, входящим в состав мобильного генетического элемента стафилококкового острова патогенности 1. токсинные суперантигены, также известные как PTSAg. Кислород необходим для производства TSST-1, в дополнение к наличию животного белка, низкому уровню глюкозы и температуре от 37 до 40 ° C (98,6-104 ° F). Производство оптимально при рН, близком к нейтральному, и при низком уровне магния и дополнительно усиливается при высоких концентрациях *S. aureus*, что указывает на его важность в установлении инфекции. На основании изучения различных мутаций белка оказалось, что суперантигенная и летальная части белка разделены. В частности, один вариант, TSST-ovine или TSST-O, был важен для определения областей биологического значения в TSST-1. TSST-O не вызывает TSS, не является митогенным и отличается по последовательности от TSST-1 14 нуклеотидами, что соответствует 9 аминокислотам. Два из них отщепляются как часть сигнальной последовательности и, следовательно, не важны для наблюдаемой разницы в функциях.

Дж Иммунол.1994 1 января; 152 (1): 87-95: В ходе исследований, наблюдающих за различиями в этих двух белках, было обнаружено, что остаток 135 имеет решающее значение как для летальности, так и для митогенности, в то время как мутации в остатках 132 и 136 привели к тому, что белок потерял способность вызывать СТШ, однако все еще сохранялись признаки суперантигенности. Если лизин в остатке 132 в TSST-O заменен на глутамат, мутант восстанавливает небольшую суперантигенность, но становится летальным, а это означает, что способность вызывать TSS является результатом глутамата в остатке 132. Потеря активности в результате этих мутаций не связана с изменениями в конформации белка, вместо этого эти остатки, по-видимому, имеют решающее значение для взаимодействия с рецепторами Т-клеток.

Иммунный ответ на токсин

APMIS. 1998 Dec;106(12):1157-64: Суперантиген, такой как TSST-1, стимулирует Т-клетки человека, действуют на антигены МНС класса II на антигенпрезентирующих клетках и TCR на Т-клетках, вызывая активацию большого количества антигенов. количество Т-клеток и системная секреция цитокинов, и начинается цитокинового шторма (ЦШ). Чтобы понять влияния ИЛ-6, далее, мы детально рассмотрим сигнальные пути данного медиатора воспалительных реакций. Интерлейкин 6 (ИЛ-6) - является важным медиатором цитокинового шторма, и играет центральную роль в процессе воспаления, а также играет важную роль в метаболизме человека, дифференцировке аутоиммунных клеток, лечении заболеваний.

Семин Иммунол. 2014; 26 :2–12: ИЛ-6 представляет собой небольшой полипептид, состоящий из четырех α -спиралей. Он имеет молекулярную массу 19–28 кДа и включает 184 аминокислотных остатка, обычно в форме мономера, с изоэлектрической точкой 5,0, сайтами гликозилирования и двумя дисульфидными связями. Ген, кодирующий ИЛ-6, расположен на хромосоме 7p15–21, включает 4 интрона и 5 экзонов.

Нат Рев Иммунол. 2018; 18 : 773–789: ИЛ-6 может продуцироваться почти всеми стромальными клетками и клетками иммунной системы, включая В-лимфоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, тучные клетки и другие нелимфоцитарные клетки, такие как фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, гломерулярные мезангиальные клетки и опухолевые клетки. Основными активаторами экспрессии ИЛ-6 являются ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли-альфа (TNF α). Однако существуют и другие способы стимуляции синтеза ИЛ-6, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR), простагландины, адипокины, реакция на стресс и другие цитокины.

На ранней стадии инфекционного воспаления ИЛ-6 продуцируется моноцитами и макрофагами, стимулируемыми TLR. При неинфекционном воспалении, таком как ожоги или травматические повреждения, он также может продуцироваться клетками, стимулированными TLR. Эта острая экспрессия ИЛ-6 играет центральную роль в защите хозяина, стимулируя различные клеточные популяции. Пути передачи сигнала интерлейкина-6 (ИЛ-6): (А) классическая передача сигнала; (В) трансдукция сигнала; и (С) транспрезентация. (D) Важным шагом является активация янус-киназы/преобразователя сигналов и активатора пути транскрипции (JAK-STAT), кроме того, также активируются пути и АКТ-PI3K. Они способствуют сложным биологическим функциям, таким как пролиферация, дифференцировка, окислительный стресс и иммунная регуляция. ИЛ-6 является терминальным хелперным фактором цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), который может индуцировать активность ЦТЛ и вызывать развитие незрелых тимоцитов в ЦТЛ, что ведет к активации CD4+ клеток, усилению действия моноцитов, и NK-клеток.

Вывод: Понимания механизмов взаимодействия клеточных сигнальных путей, и их взаимодействия между собой, процесс протекания и активации цитокинового шторма, роль таких медиаторов как ИЛ 6, NK-клеток в данном процессе, в ближайшем будущем может спасти много жизней, поможет разработать протоколы лечения с использованием специфичных ингибиторов ЦШ, что поспособствует сокращению времени восстановлению больных, ускорению ремиссии, а также, даст возможность контролировать все процессе в патологической клетке, а также, при необходимости, вносить свои коррективы.

Использованная литература

1. Мюррей Д.Л., Прасад Г.С., Эрхарт К.А., Леонард Б.А., Крайсвирт Б.Н., Новик Р.П., Олендорф Д.Х., Шливерт П.М. (январь 1994 г.). «Иммунобиологические и биохимические свойства мутантов токсина-1 синдрома токсического шока». Журнал иммунологии. 152(1): 87–95. PMID8254210.
2. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Синдром токсического шока (кроме стрептококкового) (СТШ) определение случая 2011 года.
3. Scheller J., Garbers C., Rose-John S. Интерлейкин-6: от фундаментальной биологии к селективной блокаде провоспалительной активности. Семинары Иммунол. 2014; 26 :2–12.
4. Джонс С.А., Дженкинс Б.Дж. Недавние исследования в области нацеливания на семейство цитокинов IL-6 при воспалительных заболеваниях и раке. Нат Рев Иммунол. 2018; 18 : 773–789.
5. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell. — New York: Garland Science, 2002. — 1367 p. — ISBN 0-8153-3218-1.