

П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 4

Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (495) 248-53-41

Статья поступила: 09.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В лекции обсуждаются роль и механизмы реализации эффектов цитокинов как существенных и интегрирующих факторов системы неспецифической защиты организма; характеризуются основные классы цитокинов, их эффекты в норме и при развитии различных форм патологии; анализируются этиология, патогенез и проявления синдромов недостаточности системы иммунобиологического надзора организма, развивающихся в результате нарушения механизмов цитокинового контроля; приводится общее заключение по лекциям.

Ключевые слова: цитокины, врожденный иммунитет, синдромы недостаточности врожденного иммунитета.

1. Цитокины как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при их дефектах

Цитокины (от греч. *cyto* — клетка, *kinos* — движение) — вещества гликопротеидной или полипептидной природы. К ним относят белки, которые синтезируются преимущественно активированными клетками системы иммунобиологической защиты.

В небольших количествах цитокины могут образовывать практически все ядродержащие клетки. Взаимодействие цитокинов с клеткой стимулирует образование других цитокинов (цитокиновый каскад). Таким образом, они образуют сеть регуляторных белков, которым принадлежит ключевая роль в осуществлении реакций неспецифической защиты организма, и в особенности — воспаления.

Цитокины в качестве медиаторов межклеточных взаимодействий осуществляют связь между неспецифическими и специфическими (иммунными) механизмами

системы иммунобиологического надзора. Они играют важнейшую роль в реализации и регуляции как иммунных, так и неспецифических факторов резистентности организма.

Цитокины обеспечивают взаимодействие иммунной системы с нервной, эндокринной и кроветворной системами организма, способствуя их интегративному взаимодействию. Несмотря на многочисленность и разнообразие функций цитокинов, их объединяет в единую систему **ряд общих свойств:**

- **Отсутствие связи с антигенной специфичностью воздействующего фактора.** Биологическое действие цитокинов не опосредовано антигенными детерминантами. Они участвуют в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Однако без антигенной стимуляции иммунной системы или при отсутствии воспалительной реакции все цитокины, за исключением колониестимулирующих факторов, мало активны. При поликлональной активации иммунокомпетентных клеток

P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. Part IV

The lecture discuss the role and mechanisms of cytokines' effect realization as significant and integrating factors of nonspecific organism's defense system; it characterizes main cytokine's classes, its effects in normal state and in conditions of development of different disorders. Authors analyze etiology, pathogenesis, and signs of syndromes of organism's immunobiological surveillance insufficiency, developing as a result of cytokine's control mechanism disorder. The conclusion on lectures is presented.

Key words: cytokines, innate immunity, syndromes of innate immunity insufficiency.

цитокины образуются в больших количествах и оказывают системное действие.

- **Избыточность и взаимозаменяемость.** Доказано, что одни и те же цитокины синтезируются разными типами клеток в разных органах. В то же время, клетки одного типа продуцируют разные цитокины. Одни и те же цитокины обладают разнообразной функциональной активностью, а разные цитокины оказывают один и тот же эффект.
- **Взаимовлияние.** Цитокины способны усиливать или подавлять процесс выработки самих себя и других цитокинов.
- **Рецепторный механизм связывания с клеткой-мишенью.**
- **Дублирующий тип взаимодействия с клеткой-мишенью:** **аутокринный** — воздействие на клетку-продуцента; **паракринный** — на близко расположенные окружающие клетки, например, в очаге воспаления; **эндокринный** — в случае попадания достаточного количества в кровоток, воздействие на клетки, расположенные на расстоянии от клеток-продуцентов.
- **Механизмы воздействия на клетки-мишени.** Цитокины влияют на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней, изменяя экспрессию их генов. Наряду с **антиапоптозным** и **митогенным** эффектами они обладают способностью и **стимулировать апоптоз**.

Выбор направления воздействия на клетку во многом зависит от пути внутриклеточной передачи сигнала. Связывание цитокина с рецептором приводит к активации тирозинкиназ семейства JAK. Они, в свою очередь, активируют цитозольные белки, которые участвуют во внутриклеточной передаче сигнала: Shc — адапторный белок и белки STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) — передатчики сигнала и активаторы транскрипции. STAT связываются с субъединицами рецептора, фосфорилируются и перемещаются в ядро, передавая сигнал на ДНК, тем самым регулируя экспрессию генов.

Связывание с различными участками ДНК определяет направленность воздействия на клетки-мишени. В передаче сигнала от хемокинов участвуют G-белки. В зависимости от основной функциональной роли принято выделять 5 основных групп цитокинов:

- **Интерлейкины (ИЛ)** — обеспечивают взаимодействие между лейкоцитами.
- **Хемокины** — регулируют процесс миграции лейкоцитов и некоторых других клеток.
- **Интерфероны (ИФН)** — обладают противовирусной активностью.
- **Факторы некроза опухоли (ФНО)** — проявляют, в основном, цитотоксическую активность.
- **Факторы роста и дифференцировки:**
 - трансформирующий фактор роста (ТФР) β ;
 - полифункциональный фактор регуляции деления и созревания клеток;
 - колониестимулирующие факторы (КСФ) активируют рост и дифференцировку клеток-предшественников различных ростков гемопоэза.

В настоящее время выделено и описано около 100 разновидностей отдельных цитокинов. Ниже особое внимание уделено цитокину, играющим существенную роль в реакциях естественного (врожденного) иммунитета.

1.1. Участие цитокинов в реакциях системы неспецифической резистентности организма

К цитокинам, обеспечивающим эффекты неспецифической защиты, особенно воспаления и реакции острой

фазы организма, относят так называемые провоспалительные цитокины.

Провоспалительные цитокины участвуют в возникновении, развитии и завершении воспалительной реакции. Они вырабатываются преимущественно активированными макрофагами после их взаимодействия с патогенами с участием образраспознающих рецепторов (мембранными Toll-рецепторами).

Провоспалительные цитокины имеют многочисленные мишени и обладают многообразием эффектов. Интегральным результатом их деятельности является развитие всех компонентов воспаления, что обеспечивает развитие местных и общих признаков воспаления.

Интерлейкины (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 17 и др.) и хемокины (ИЛ 8, α - и β -хемокины, белки RANTES — белки «регуляции при активации») — особенно значимы в развитии воспаления.

ИЛ 1 представлен семейством из трех типов молекул: ИЛ 1 α , ИЛ 1 β , ИЛ 1Ra (антагонист рецептора ИЛ 1). ИЛ 1 α и ИЛ 1 β синтезируются мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками, дендритными и эпителиальными клетками и др.

ИЛ 1 α существует преимущественно в мембраносвязанной форме, ИЛ 1 β может находиться во внеклеточном пространстве. ИЛ 1 считается «лидером» среди провоспалительных цитокинов. Он проявляет широкий спектр местных и системных эффектов. К числу наиболее значимых относят экспрессию молекул адгезии, стимуляцию хемотаксиса; вазодилатацию; усиление синтеза белков острой фазы; развитие лихорадки (в качестве эндогенного пирогена), активацию гемопоэза благодаря способности усиливать выработку ряда колониестимулирующих факторов.

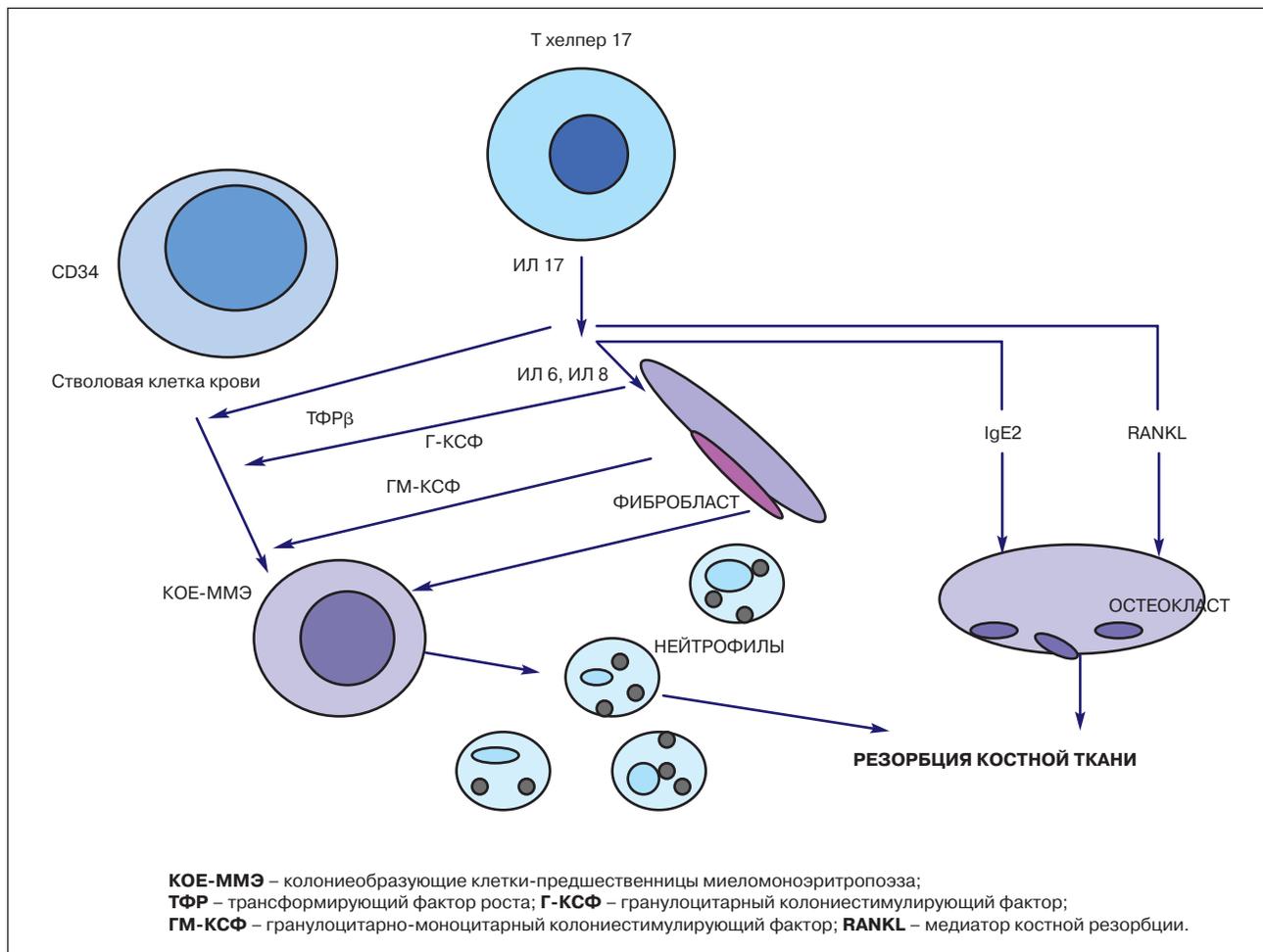
ИЛ 6 синтезируется несколько позднее ИЛ 1 и ФНО α , подавляя их образование. Он относится к цитокинам, участвующим на завершающих этапах воспаления. ИЛ 6 стимулирует синтез белков острой фазы гепатоцитами, пролиферацию и дифференцировку В лимфоцитов, активирует клетки-предшественники цитотоксических лимфоцитов. Он является костимулятором Т клеток, усиливает действие КСФ и ряда других интерлейкинов.

ИЛ 17 у человека вырабатывается особой субпопуляцией активированных Т лимфоцитов, относящейся к CD4+ Т хелперам и получившей название Т хелперы 17 (см. рис.). Рецепторы к этому цитокину представлены в организме повсеместно. Их особенно много в селезенке и почках. ИЛ 17 стимулирует секрецию ИЛ 6, ИЛ 8, гранулоцитарно-макрофагального КСФ, простагландина (P_g) E₂, ТФР β , моноцитарного хемоаттрактивного белка (MCP1) фибробластами, кератиноцитами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, а также экспрессию ICAM-1 и пролиферацию Т клеток. Он усиливает рост и дифференцировку нейтрофилов из стволовых клеток-предшественников (CD34+). ИЛ 17 обладает выраженным провоспалительным действием.

Стимуляция экспрессии ИЛ 17 многими сигнальными молекулами позволяет говорить о его участии и в иммунных реакциях организма. С ИЛ 17 связывают развитие аллергических и иммунных аутоагрессивных процессов (при бронхиальной астме, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аллергическом дерматите, болезни Крона, язвенном колите, псориазе), остеопороза при ревматоидном артрите.

Хемокины. Это семейство низкомолекулярных белков, обладающих способностью индуцировать хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления. В зависимости от химической структуры (конфигурация 4 остатков цистеина в последовательности аминокислот) и функциональных

Рис. Активация синтеза провоспалительных цитокинов, образования нейтрофилов и остеокластов под влиянием ИЛ 17



особенностей хемокины подразделяются на субсемейства: α -хемокины, β -хемокины, γ -хемокины, δ -хемокины. Помимо хемотаксической активности, хемокины усиливают экспрессию молекул адгезии, принимают участие в ангиогенезе и вызывают дегрануляцию клеток.

ИЛ 8 проявляет свойства хемоаттрактанта и относится к хемокинам. ИЛ 8 — низкомолекулярный цитокин, который продуцируется макрофагами, моноцитами, активированными эндотелиальными клетками, фибробластами, гепатоцитами. ИЛ 8 индуцирует хемотаксис нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов в очаг воспаления и выделение супероксидного радикала.

Факторы некроза опухолей (ФНО, TNF — tumor necrosis factors) получили свое название благодаря способности вызывать геморрагический некроз ряда опухолей у экспериментальных животных. ФНО представляет собой семейство цитокинов, состоящее из ФНО α (кахексина) и ФНО β (лимфотоксина). Основные продуценты ФНО α — это активированные мононуклеарные фагоциты, эндотелиальные клетки, NK клетки, активированные Т лимфоциты. ФНО β синтезируют активированные Т и В лимфоциты.

ФНО α в высокой концентрации вызывает «метаболическое» истощение (кахексию), участвует в развитии ДВС-синдрома и септического шока.

Цитокины семейства ФНО способны индуцировать апоптоз, продукцию ИЛ 1, ИЛ 6 и самого ФНО α ; стимулировать процессы адгезии, активировать синтазу оксида азота, усиливая тем самым выработку активных метаболитов азота.

ФНО α способствует образованию антител и ко-стимуляции Т лимфоцитов, экспрессию МНС II класса на поверхности клеток, а также опухолевоассоциированных антигенов, способствуя таким образом развитию более интенсивного иммунного ответа на опухолевые клетки.

Колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ, Г-КСМ, М-КСМ) — группа цитокинов, которые участвуют в ранних реакциях системы иммунобиологического надзора, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток миелоидного ряда, активируют функции нейтрофилов и макрофагов, ингибируют их апоптоз. Под влиянием ГМ-КСФ и Г-КСМ развивается нейтрофильный лейкоцитоз — один из системных признаков воспаления.

Противовоспалительные цитокины. В регуляции воспаления принимают участие также и противовоспалительные цитокины (ИЛ 4, ИЛ 10, ТФР β). Они способствуют ограничению воспалительной реакции, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов, и регулируют таким образом тяжесть повреждения тканей.

Деление на про- и противовоспалительные цитокины достаточно условно. Их биологические эффекты, непосредственно связанные с взаимозаменяемостью, способностью регулировать продукцию друг друга и к саморегуляции на разных стадиях патологического процесса, значительно сложнее. Так, функциональная активность ИЛ 4 и ИЛ 10 не ограничивается противовоспалительным действием. ИЛ 4 способствует хемотаксису, повышает цитотоксическую активность макрофагов, обладает противоопухолевой активностью. ИЛ 10, наряду с угнетением продукции цитокинов Т хелперами 1 типа и макро-

фагами, стимулирует синтез IgM и IgA, повышая антимикробную защиту.

ТФР β подавляют активность макрофагов и гемопоэз, снижает продукцию активных метаболитов азота и свободных радикалов, а также выработку провоспалительных цитокинов макрофагами и моноцитами, но оказывает анаболическое действие, способствует заживлению ран, активирует синтез IgA.

Основные эффекты цитокинов, участвующих в воспалении и других реакциях неспецифической резистентности организма, приведены в таблице.

1.2. Участие интерферонов в реакциях систем неспецифической и специфической (иммунной) резистентности организма

Интерфероны (ИФН) — группа секреторных гликопротеинов, обладающих различными биологическими свойствами: антивирусным, противоопухолевым, радиопротективным, а также свойством регуляции эффективности иммунного ответа и неспецифических реакций организма.

Известно более 20 интерферонов, различающихся по структуре и функциональной активности, объединенные в два типа: ИФН I и II типа.

ИФН видоспецифичны. Каждый биологический вид, способный к их образованию, продуцирует свои уникальные продукты, похожие по структуре и свойствам, но не проявляющие перекрёстного антивирусного эффекта (то есть активности в условиях организма другого вида).

ИФН I типа (ИФН α и ИФН β) различаются по химической структуре и клеткам-продуцентам, но обладают весьма сходными свойствами и механизмами действия.

ИФН α (известно 24 подтипа, различающиеся по своей первичной структуре) синтезируются, главным образом, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, В лимфоцитами, а **ИФН β** — фибробластами и эпителиальными клетками. С клетками-продуцентами связано их название: ИФН α — «лейкоцитарный», ИФН β — «фибробластный». В настоящее время считается, что основными продуцентами ИФН I типа являются лимфоидные дендритные клетки. По функциональным особенностям ИФН α и β практически идентичны. Их синтез индуцируется вирусами и опухолевыми клетками. Реализуют они свои биологические свойства через один и тот же рецептор.

ИФН II типа (ИФН γ , «иммунный») — продукт стимулированных Т лимфоцитов, НК клеток и, возможно, макрофагов. Активаторами образования этого цитокина, как и ИФН α и β , но не в такой степени, служат вирусы и двуспиральная РНК, другие микроорганизмы, Т-клеточные митогены, многие иммуномодуляторы, соли тяжелых металлов.

Показано, что ИФН γ стимулирует активность Т лимфоцитов, макрофагов, НК клеток, усиливает экспрессию молекул МНС I и II классов, стимулирует образование Т хелперов 1 и поддерживает баланс между Т хелперами 1 и Т хелперами 2, участвует в регуляции апоптоза.

Механизмы противовирусного действия интерферонов

ИФН II типа находится на первой линии противовирусной защиты организма. Он действует до того, как включаются иммунные антивирусные механизмы. ИФН II типа блокирует инвазию вируса в клетку и угнетает репродукцию различных типов вирусов, но не направлен против конкретных вирусов (т.е. он не обладает специфичностью действия; в то же время различные вирусы в разной степени чувствительны к ИФН).

ИФН блокирует процессы проникновения и/или репродукции вирусов. Торможение репродуктивных процессов при проникновении вируса в клетку обусловлено угнете-

нием трансляции вирусной мРНК. Основной биологический эффект ИФН α и β — подавление синтеза вирусных белков. Они способны воздействовать на другие этапы репродукции вирусных частиц, включая отпочковывание дочерних популяций.

«Антивирусное состояние» клетки развивается в течение нескольких часов после введения интерферонов или индукции их синтеза. При этом интерфероны не влияют на ранние этапы репликативного цикла (адсорбцию, пенетрацию и «раздевание» вирусов) — противовирусное действие проявляется даже при заражении клеток инфекционными РНК. ИФН не проникают в клетки, а взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами (ганглиозидами или аналогичными структурами, содержащими олигосахара). В результате связывания ИФН со специфическими интерфероновыми рецептором на поверхности клеток происходит активация группы генов, локализованных в 21 хромосоме. Некоторые из этих генов кодируют образование продуктов с прямым антивирусным действием — протеинкиназы и олигоаденилатсинтазы. Образование в инфицированной вирусом клетке 2'5'-олигоаденилатсинтазы активирует клеточную эндорибонуклеазу, расщепляющую как клеточную, так и вирусную РНК.

ИФН индуцирует серинтреониновую киназу P1. Она фосфорилирует (и тем самым инактивирует) фактор eIF и подавляет транскрипцию клеточных и вирусных белков. ИФН способен активировать фосфодиэстеразу, которая расщепляет тРНК, препятствуя удлинению пептидных цепей. В результате синтезируемые ферменты тормозят образование вирусных белков или расщепляют образующиеся вирусные нуклеиновые кислоты.

Противовирусная активность ИФН может реализоваться через повышение устойчивости клеток к вирусам. Так, ИФН α стимулирует синтез Мх-белков, которые взаимодействуя с компонентами РНК-полимеразного комплекса, повышают устойчивость клеток к РНК-содержащим вирусам.

Некоторые вирусы способны противостоять действию ИФН, блокируя синтез или подавляя активность индуцированных им белков.

ИФН γ способен проявлять антивирусный эффект. Он реализуется благодаря нескольким механизмам. Во-первых, активация интерфероном NO-синтазы приводит к повышению внутриклеточного содержания оксида азота, ингибирующего размножение вирусов. Во-вторых, ИФН γ активирует эффекторные функции НК клеток, Т лимфоцитов, моноцитов, тканевых макрофагов и гранулоцитов, проявляющих антителозависимую и антителонезависимую цитотоксичность. Кроме того, ИФН γ блокирует депротенинизацию («раздевание») вирусов, высвобождение зрелых вирусных частиц из клетки, а также нарушает метилирование вирусной РНК.

В смешанных культурах ИФН-чувствительных и ИФН-резистентных клеток «антивирусное состояние» чувствительных клеток распространяется и на популяции резистентных клеток. ИФН γ способен индуцировать апоптоз нормальных, инфицированных и трансформированных клеток.

Механизмы противоопухолевого действия интерферонов

Противоопухолевое действие ИФН обеспечивает ряд механизмов.

- **Антипролиферативная активность** в отношении как опухолевых, так и нормальных клеток. Известно, что ИФН подавляет синтез РНК и протеинов, удлиняет время отдельных фаз клеточного цикла.

Таблица. Участие цитокинов в реакциях неспецифической резистентности организма

Цитокины	Основные клетки-продуценты	Эффекты цитокинов
ИЛ 1 ИЛ 1 α, β, ИЛ 1Ra (антагонист рецептора ИЛ 1)	Моноциты, макрофаги, НК клетки, эндотелиоциты, В лимфоциты, фибробласты, дендроциты, эпителиоциты, астроциты, синовиоциты	Экспрессия молекул адгезии; стимуляция хемотаксиса моноцитов, нейтрофилов; вазодилатация; усиление синтеза белков острой фазы; индукция лихорадки (эндогенный пироген), образования PgE2; активация Т и В лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов; стимуляция миелопоэза, секреции ФНО α, ИЛ 6, КСФ. Подавление противоопухолевого иммунитета. Потенцирование регенерации клеток. Связывание рецепторов ИЛ 1 и Т клеток. Баланс между ИЛ 1Ra и ИЛ 1 важен для защиты организма от инфекции
ИЛ 6	Макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, синовиоциты, остеоциты, Т и В лимфоциты	Интенсификация синтеза белков острой фазы, эндогенных окислителей, экспрессии молекул адгезии; индукция лихорадки (эндогенный пироген); <i>противовоспалительное действие</i> путем угнетения выработки PgE2, ИЛ 1
ИЛ 8	Макрофаги, моноциты, активированные эндотелиоциты, гепатоциты, фибробласты	Хемоаттрактант для макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов; инициация ответа острой фазы; стимуляция ангиогенеза
ФНО α	Макрофаги, моноциты, Т и В лимфоциты, нейтрофилы, НК клетки, эндотелиоциты, астроциты	Активация экспрессии молекул адгезии, выработки активных метаболитов азота, образования PgE2; индукция лихорадки и апоптоза; стимуляция гранулоцитов
ФНО β	Гладкомышечные клетки, Т и В лимфоциты	Усиление секреции ИЛ 1, ИЛ 6, ГМ-КСФ; стимуляция ангиогенеза
α-хемокины (ИЛ 8 и др.)	Макрофаги, моноциты, фибробласты, эндотелиоциты	Активация хемотаксиса, дегрануляции нейтрофилов; усиление продукции эндогенных окислителей
β-хемокины (RANTES, MCP-1 и др.)	Макрофаги, моноциты, фибробласты, эндотелиоциты	Активация хемотаксиса моноцитов, эозинофилов, дегрануляции базофилов; пирогенное действие
γ-хемокины (α- и β-лимфотаксин)	Т лимфоциты	Регуляция дифференцировки лимфоцитов
δ-хемокины (фракталин)	Моноциты, эндотелиоциты, клетки микроглии	Стимуляция адгезии лейкоцитов к эндотелию; провоспалительный эффект в ткани мозга
ИФН α	Макрофаги, моноциты, нейтрофилы, В лимфоциты, дендритные клетки	Противовирусное и антипролиферативное действие; стимуляция НК клеток, экспрессии МНС I класса, молекул адгезии и опухолевых антигенов; активация Т лимфоцитов и макрофагов
ИФН β	Фибробласты, макрофаги, эпителиальные клетки, дендритные клетки	
ИФН γ	Т лимфоциты, НК клетки	Активация Т лимфоцитов, макрофагов, НК клеток; усиление образования оксида азота, внутриклеточного киллинга патогенов в фагоцитах, экспрессии молекул МНС I и II классов; противоопухолевое и противовирусное (менее выражено, чем у ИФН α и β) действие
ГМ-КСФ	Фибробласты, активированные макрофаги, Т лимфоциты, эндотелиоциты	Стимуляция деления и дифференцировки миелоидных клеток, синтеза белков острой фазы; активация макрофагов, гранулоцитов, локальной пролиферации макрофагов
Г-КСМ	Активированные макрофаги, фибробласты, Т лимфоциты, эндотелиоциты	Стимуляция деления и дифференцировки гранулоцитов, активности нейтрофилов; угнетение апоптоза нейтрофилов
М-КСМ	Активированные макрофаги, фибробласты, Т лимфоциты, эндотелиоциты	Стимуляция деления и дифференцировки моноцитов, активности макрофагов; угнетение апоптоза макрофагов
ИЛ 11	Фибробласты	Стимуляция дифференцировки нейтрофилов, синтеза белков острой фазы
ИЛ 16	Т лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы	Потенцирование синтеза цитокинов, хемотаксиса Т клеток
ИЛ 17	Т лимфоциты	Потенцирование выработки ИЛ 6, ИЛ 8, ГМ-КСМ, ТФР β, PgE2 и экспрессии ICAM -1
ИЛ 4	Т хелперы 2 типа	Подавление активизации макрофагов и синтеза ими ИЛ 1, ФНО, ИЛ 6; провоспалительное и противоопухолевое действие
ИЛ 10	Т хелперы 2 типа, тучные клетки, макрофаги, В лимфоциты	Снижение синтеза цитокинов Т хелперами 1 типа и провоспалительных цитокинов макрофагами; стимуляция синтеза IgM и IgA
ТФР β	Т лимфоциты, макрофаги, фибробласты, тромбоциты, эндотелиоциты	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов, активных метаболитов азота и свободных радикалов; подавление гемопоэза, активности НК клеток, внутриклеточного киллинга в фагоцитах; стимуляция синтеза IgA и белков межклеточного матрикса

- *Ингибирование онкогенов* — механизм торможения канцерогенеза и опухолевой прогрессии.
- *Реверсия трансформированного фенотипа опухоли*, которая возникает благодаря стимуляции ИФН недифференцированных опухолевых клеток к созреванию.
- *Индукция апоптоза опухолевых клеток*. ИФН γ модулирует активность других цитокинов (например, ФНО), индуцирующих апоптоз опухолевых клеток.
- *Иммунотенезирующая активность* ИФН, направленная на стимуляцию противоопухолевого иммунитета, ИФН стимулирует активность НК клеток, проявляющих антителонезависимую цитотоксичность, и цитотоксических Т лимфоцитов, ответственных за антителозависимую цитотоксичность.

Усиление экспрессии молекул МНС II класса приводит к более эффективной презентации антигена.

- *Ингибирование ангиогенеза* под влиянием ИФН. Угнетает процесс сосудобразования, необходимый для роста опухолевой ткани.
- *Противовирусная активность* в отношении онковирсов.

Механизмы антибактериального действия интерферонов

Выявленная в последние годы антибактериальная активность ИФН наиболее вероятно связана с его влиянием на факторы врожденного и приобретенного иммунитета, то есть с повышением активности:

- фагоцитов;
- естественных киллеров;
- процесса синтеза иммуноглобулинов.

Механизмы иммуномодулирующего действия интерферонов

Влияние ИФН на иммунную систему связывают с эффектами ИФН II типа. Иммуномодулирующее действие является приоритетной функцией ИФН γ . Однако ИФН α и β также способны влиять на активность именно специфического звена СИБН. ИФН γ повышает экспрессию молекул МНС I и II класса. ИФН α и β усиливают экспрессию антигенов I класса МНС. ИФН γ непосредственно влияют на дифференцировку Т и В лимфоцитов. Он ингибирует пролиферацию и усиливает активность цитолитических Т лимфоцитов, увеличивает число Т супрессоров. ИФН I и II типов способны стимулировать пролиферацию В лимфоцитов. Иммуномодулирующее влияние ИФН α и β на гуморальный иммунный ответ выявлено для разных антигенов, в то время как эффект ИФН γ развивается только в ответ на действие Т-зависимых антигенов.

1.3. Роль цитокинов в развитии отдельных патологических синдромов

Последствия для организма, связанные с выпадением функции отдельных цитокинов, в частности, провоспалительных, не столь значимы, вследствие избыточности цитокиновой сети, их взаимозаменяемости и дублирования функций.

Наиболее существенными являются нарушения со стороны иммунной системы, возникающие при дефектах рецепторов к цитокинам или нарушении механизмов внутриклеточной передачи сигнала.

Мутация гена, расположенного на X-хромосоме, приводит к дефекту общей γ — цепи рецепторов ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 7, ИЛ 9, ИЛ 15. Мутация гена тирозинкиназы JAK3, расположенного на 19 хромосоме, — к нарушению внутриклеточной передачи сигнала. Оба заболевания проявляются в форме тяжелого комбинированного иммунодефицита. Однако роль цитокинов в патологии

не ограничивается их участием в развитии воспаления и иммунопатологических процессов.

Цитокины участвуют в развитии патологии сердечно-сосудистой. Для хронической сердечной недостаточности и атерогенеза характерно повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО α в сыворотке крови. Их влияние на сердечно-сосудистую систему складывается, по меньшей мере, из четырех основных компонентов: отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической поперечнополосатой мускулатуры.

Участие цитокинов в развитии злокачественных новообразований связывают с ИЛ 6 и ИЛ 1. Имеются данные о том, что ИЛ 6 потенцирует рост миеломы, экспериментального рака шейки матки, почки, толстой кишки, молочной железы. Механизм проонкогенного действия ИЛ 6 связан с молекулами gp130, через которые передается сигнал от рецептора ИЛ 6. Чрезмерная активация gp130 способствует пролиферации злокачественных клеток и препятствует их апоптозу.

Повышение образования ИЛ 1 выявлено при гемобластозах (остром лимфобластном лейкозе, острым и хроническом миелолейкозе, миеломе). Канцерогенное действие может быть опосредовано через стимуляцию выработки ИЛ 6. ИЛ 1 α и β , которые продуцируются опухолевыми клетками, ингибируют экспрессию МНС II класса, нарушая реализацию противоопухолевой иммунной защиты. Роль цитокинов в отношении развития опухолевого процесса не однозначна. Наряду с указанным выше, ИЛ 1, ИЛ 2, ФНО α , ИЛ 6, ИЛ 4, ИФН α , возможно ИЛ 12 и ГМ-КСФ проявляют противоопухолевую активность. Участие цитокинов в противоопухолевых реакциях врожденного иммунитета основано, как минимум, на трех механизмах:

- *стимуляции естественной цитотоксичности НК клеток* в отношении опухолевых клеток;
- *усилении способности макрофагов распознавать опухолевые антигены;*
- *модуляции экспрессии опухолево-ассоциированных антигенов* на поверхности опухолевых клеток.

Ряд цитокинов применяется для лечения некоторых видов опухолей. Использование ИЛ 2 и ИФН α в комплексной противоопухолевой терапии рекомендовано Управлением по контролю за продуктами и медикаментами (FDA) США. В России зарегистрированы препараты с подобным действием: ИЛ 2 (Пролейкин) и ИФН α (Роферон, Интрон-А).

ИЛ 2 эффективен при раке почки, меланоме, лимфомах и некоторых лейкозах. Интерферон, помимо указанных форм, действует и в отношении саркомы Капоши, хронического миелолейкоза, лейкоза ворсистых клеток. Возможность использования других цитокинов в противоопухолевой и антивирусной терапии активно исследуется. В патогенезе ревматоидного артрита также отводится важная роль дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В тканях пораженных суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (ФНО α , ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ГМ-КСФ, М-КСФ) и в значительно меньшей степени Т-клеточные цитокины (ИЛ 2, ИЛ 3, ИЛ 4, ИФН γ , ФНО β).

Провоспалительные цитокины провоцируют развитие синовита, деструктивные поражения хряща и кости и внесуставные проявления заболевания. Среди них основная роль отводится ФНО α . Он индуцирует продукцию других цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита.

Активация синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 8, ФНО α) лежит в основе системных проявлений ревматоидного артрита. ИЛ 6 регулирует трансформацию В лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора и гипергаммаглобулинемию.

Возможно, ФНО α , ИЛ 17 и другие провоспалительные цитокины являются основными факторами трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней стадии ревматоидного артрита, в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур. Кроме того, ИЛ 17 стимулирует выработку RANKL (лиганд семейства ФНО), который способен активировать остеокласты и усиливать костную резорбцию. Таким образом, ИЛ 17 в целом, вносит деструктивный вклад в развитие остеопороза при ревматоидном артрите (см. рис.).

Для хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенная, желчнокаменная болезнь, панкреатит) независимо от пораженного органа характерно многократное увеличение в периферической крови уровня провоспалительных цитокинов, особенно на ранних сроках и на пике обострения, когда преобладают альтеративные и деструктивные процессы. В фазу регенераторно-восстановительных процессов возрастает уровень противовоспалительных цитокинов. При язвенной болезни нарушение продукции цитокинов способствует формированию язвы.

Цитокины являются факторами альтерации печени у пациентов с вирусными гепатитами В и С. При ВИЧ инфекции цитокины участвуют в репликации вируса иммунодефицита, как, впрочем, и при инфекции, вызванной вирусом герпеса шестого типа.

Нарушение процессов остеогенеза различного происхождения сочетается с выраженными изменениями продукции таких цитокинов, как ИЛ 1, ФНО, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17.

При рассеянном склерозе целый ряд цитокинов участвует в прогрессировании болезни, ухудшении проводимости сигнала по частично демиелинизированным нервным волокнам.

Дефект гена, кодирующего ТФР β , приводит к генерализованной септицемии.

Одной из функций цитокинов является их непосредственное участие в инициации процессов деструкции клеток путем апоптоза. ФНО α участвует в ФНО-опосредованном апоптозе клеток при таких заболеваниях, как диабет и аутоиммунный тиреоидит, ИЛ 2 индуцирует синтез CD95 L, тем самым принимая участие в CD95-опосредованном апоптозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система иммунобиологического надзора человека функционирует эффективно благодаря взаимодействию двух ее звеньев — неспецифического (врожденного иммунитета) и специфического (приобретенного или адаптивного) иммунитета.

Успехи последних лет в изучении факторов неспецифической резистентности организма (включая описание

рецепторных механизмов распознавания патогенного агента факторами системы врожденного иммунитета, открытие роли цитокинов в межклеточном взаимодействии, иммунорегуляции и при развитии различных форм патологии) показали существенную значимость факторов именно врожденного иммунитета в норме и при формировании ответа организма на воздействие патогенов, а также — в поддержании индивидуального и однородного клеточно-молекулярного состава организма.

Целостность анатомических барьеров (кожи и слизистой), продукты их секреции, бактерицидные факторы крови представляют собой первую линию неспецифической защиты организма. Основой неспецифического звена иммунобиологической защиты являются процессы воспаления и фагоцитоза. Факторы неспецифической резистентности организма обладают врожденными неклонными механизмами распознавания и элиминации патогенов. Постоянная готовность к распознаванию чужеродных агентов (вне зависимости от их антигенности и специфичности) представляет собой «естественную», а главное — быструю защиту от возбудителей инфекций, трансформированных и поврежденных клеток, аутоантигенов.

Значимость механизмов врожденного иммунитета в работе системы иммунобиологического надзора этим не ограничивается. Факторы врожденного иммунитета (PRR-рецепторы, цитокины и др.) участвуют в активации антигенпрезентирующих клеток, что приводит к активации, пролиферации и стимуляции функций Т и В лимфоцитов. В совокупности, врожденный иммунитет, благодаря действию своих эффекторных агентов, играет иницирующую и регулирующую роль в развитии специфических — иммунных реакций.

Недостаточность факторов неспецифической резистентности организма, которая может быть наследственной и/или приобретенной, лежит в основе самостоятельных нозологических форм или участвует в патогенезе ряда заболеваний. С дефектами факторов врожденного иммунитета связывают такие нерешенные проблемы, как высокая заболеваемость инфекционными болезнями, вызываемыми непатогенной микрофлорой или участие в патогенезе полиаллергических и псевдоаллергических состояний.

В настоящее время разработаны и применяются лекарственные препараты, созданные на основе цитокинов. Они используются для коррекции иммунного статуса при инфекционных и ряде системных заболеваниях, для стимуляции антибластомного иммунитета, с целью профилактики осложнений при химио- и радиотерапии, для предупреждения осложнений при трансплантации органов и тканей.

Приведенные выше факты являются убедительным аргументом необходимости дальнейшей разработки проблем этиологии, патогенеза, алгоритмов диагностики, лечения и профилактики состояний, связанных с недостаточностью механизмов системы иммунобиологического надзора организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокряков В. Н. Очерки о врожденном иммунитете. — СПб.: Наука, 2006. — 261 с.
2. Литвицкий П. Ф. Патопизиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 212–237.

3. Gould B. Pathophysiology for the health profession / 3th Ed. — Elsevier, 2006. — P. 46–53.
4. Vivier E., Colonna M. Immunology of natural killer cell receptors. — Springer, 2006. — 350 p.