

27. Pitre J., Soubrane O., Douset B. et al. // Ann. Chir. – 1998. – Vol. 52, №4. – P. 369–373.
28. Bottger T., Weber W., Beyer I., Junginger Th. // Med. Klin. – 1989. – Bd. 84. – P. 415–420.
29. Егоров А.В., Кузин Н.М., Кондрашин С.А. и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Казань, 1999. – С. 138–141.
30. Касумьян С.А., Шитов А.Н., Левина Л.В. // Хирургия эндокринных органов. – Горький, 1989. – С. 66–69.
31. Селиверстов О.В., Привалов В.А., Ерцмин Р.В., Сергийко С.В. // Хирургия эндокринных желез. – СПб., 1995. – С. 152–154.
32. Chang H.Y., Huang H.S., Lin J.D. // Chang Gung Med. J. – 1994. – Vol. 17, №1. – P. 28–38.
33. Edis A.J., McIlrath D.C., van Heerden J.A. et al. // Curr. Prob. Surg. – 1976. – №13. – P. 1.
34. Рудакова И.Г. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 1997. – С. 156–157.
35. Поташов Л.В., Романчишин А.Ф., Галибин О.В. и др. // Хирургия и диабет. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы. – Саратов, 1993. – С. 149.
36. Кукарина И.Н. // Хирургия эндокринных органов. – Горький, 1989. – С. 62–65.
37. Хижва В.В. Особенности клинической картины, диагностики и лечения органического гиперинсулинизма: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – С. 10–26.
38. Серпуховитин С.Ю., Базарова Э.Н., Богданов В.И. и др. // Современные аспекты эндокринологии. Трудности, ошибки и осложнения в эндокринной хирургии. – Самара, 1994. – С. 317–321.
39. Калинин А.П., Казанцева И.А., Полякова Г.А. и др. // Современные аспекты эндокринологии. Трудности, ошибки и осложнения в эндокринной хирургии. – Самара, 1994. – С. 300–304.
40. Кузин Н.М., Егоров А.В., Серпуховитин С.Ю. и др. // Актуальные проблемы эндокринологии. – М., 1996. – С. 61–62.
41. Егоров А.В., Кузин Н.М., Кузнецов Н.С. и др. // Хирургия. – 1999. – №12. – С. 21–27.
42. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С. 155–158.
43. Simon D., Starke A., Goretzki P.E., Roehrer H.D. // World J. Surg. – 1998. – Vol. 22, №7. – P. 666–672.

© Александрова Ю.Н., 2006

Ю.Н. Александрова

О СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ

Кафедра детских болезней №1 с курсом кардиологии и кардиоревматологии детского возраста ФУВ РГМУ, Москва

Цитокины являются биологически активными факторами, продуктами очень многих клеток различных тканей и органов, они вырабатываются клетками в процессе их жизнедеятельности в ответ на внешние воздействия [1–2]. Только у отдельных цитокинов синтез носит конститутивный характер. Являясь ответом на различного рода воздействия, продуцируемые клетками цитокины выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности, очевидно, любой клетки организма, модулируя процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, специализированного функционирования, апоптоза.

По структурным особенностям и биологическому действию все цитокины делятся на несколько самостоятельных групп: гемопоэтины, цитокины ФНО-семейства, хемокины. Изученность цитокинов, составляющих различные группы, неодинакова. Наиболее полная информация получена для цитокинов трех групп – гемопоэтинов, интерферонов и цитокинов ФНО-семейства.

Изучение цитокинов началось в 40-е годы XX века. Именно тогда были описаны первые эффекты кахектина – фактора, присутствовавшего в

сыворотке крови и способного вызывать кахексию или снижение веса тела. В дальнейшем данный медиатор удалось выделить и показать его идентичность фактору некроза опухолей (ФНО) (Tumor Necrosis Factor, TNF). В то время изучение цитокинов проходило по принципу обнаружения какого-либо одного биологического эффекта, служившего отправной точкой для названия соответствующего медиатора. Интерлейкин 1 (IL1) вследствие своей способности повышать температуру тела вначале назывался эндогенным пирогеном в противовес бактериальным липополисахаридам, считавшимся экзогенными пирогенами [3].

Следующий этап изучения цитокинов, относящийся к 60–70-м годам, связан с очисткой природных молекул и всесторонней характеристикой их биологического действия. К этому времени относится открытие Т-клеточного ростового фактора, известного теперь как интерлейкин 2 (IL2), и целого ряда других молекул, стимулирующих рост и функциональную активность Т-, В-лимфоцитов и других типов лейкоцитов.

В 1979 г. для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», то

есть медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами. Однако очень скоро выяснилось, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал ранее предложенный термин «цитокины» [3], сохранившийся и по сей день. Революционный поворот в изучении цитокинов произошел в начале 80-х годов после получения рекомбинантных молекул, полностью повторявших биологические свойства природных цитокинов. Важной вехой в истории цитокинов стало клиническое применение рекомбинантных интерферонов (ИФН) и особенно рекомбинантного ИЛ2 для лечения рака. 90-е годы ознаменовались открытием субъединичного строения рецепторов цитокинов и формированием понятия «цитокиновая сеть», а также открытием новых цитокинов путем генетического анализа.

Классификация цитокинов в основном проводится по их биологическим свойствам. К цитокинам относятся ИФН, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы; группа ФНО; ИЛ со сложившимися историческими порядковыми номерами и некоторые другие [3]. ИЛ, имеющие номера с 1 по 25, не относятся к одной подгруппе цитокинов, а могут быть разделены на про- и противовоспалительные цитокины, ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов, отдельные регуляторные цитокины.

Общие свойства цитокинов, объединяющие их в самостоятельную систему регуляции, следующие:

1) цитокины являются полипептидами или белками, часто гликозилированными, с молекулярной массой (ММ) от 5 до 50 кДа (для сравнения ММ IgG равна 160 кДа);

2) цитокины не имеют антигенной специфичности биологического действия. Они влияют на функциональную активность клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Тем не менее, воздействуя на Т- и В-лимфоциты, цитокины способны стимулировать антигензависимые процессы в иммунной системе;

3) синтез цитокинов является индуцибельным процессом. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей. Наиболее сильными индукторами синтеза цитокинов служат компоненты клеточных стенок бактерий: липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны и мурамилдипептиды;

4) цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию через короткий промежуток времени. Синтез прекращается за счет разнообразных механизмов ауторегуляции, включая повышенную нестабильность РНК, и существования отрицательных обратных связей, опосредуемых простагландина-

ми, кортикостероидными гормонами и другими факторами;

5) один и тот же цитокин может вырабатываться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток организма в разных органах;

6) цитокины обладают плейотропностью биологического действия. Один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеточных мишеней [4, 5];

7) для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия. Несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект либо обладать похожей активностью;

8) биологические эффекты цитокинов опосредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы, связывающие цитокины с очень высокой аффинностью, причем отдельные цитокины могут использовать общие субъединицы рецепторов [6–11]. Каждый цитокин связывается со своим специфическим рецепторным комплексом. Рецепторы цитокинов могут существовать в растворимой форме, сохраняя способность связывать лиганды;

9) цитокины индуцируют либо подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов, участвуя в формировании цитокиновой сети [5, 12–14];

10) цитокины могут быть ассоциированными с мембранами синтезирующих их клеток, обладая в виде мембранной формы полным спектром биологической активности.

Цитокины могут влиять на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней. Существует несколько вариантов проявления биологической активности в зависимости от участия различных внутриклеточных систем в передаче сигнала от рецептора, что связано с особенностями конкретных клеток-мишеней [3, 15]. Цитокины могут оказывать антиапоптотическое действие посредством проведения сигнала с участием bcl2 и связанных с ним белков. Митогенное действие с активацией синтеза ДНК осуществляется с участием c-Myc, mTOR, CdK. Оба описанных сигнала приводят к поддержанию жизнеспособности и длительному росту клеток. Напротив, сигнал к апоптозу проводится с участием специфического участка рецепторов группы ФНО, так называемого домена смерти (death domain). Дифференцировочный сигнал, приводящий к выбору пути развития либо терминальной дифференцировке клеток, осуществляется с участием внутриклеточных белков – сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции. G-белки участвуют в передаче сигнала от хемокинов, что приводит к усилению миграции и адгезии клеток.

Цитокины действуют на клетки различными путями: аутокринно – на клетку, синтезирующую

и секретирующую данный цитокин; паракринно – на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например, в очаге воспаления или лимфоидном органе; эндокринно – дистантно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию. В последнем случае действие цитокинов напоминает действие гормонов.

Цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими проявлениями – развитием отека, покраснением, появлением болевого синдрома и нарушением функции. Воспаление развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся IL1, ФНО, IL6, хемокины и некоторые другие цитокины [16–24].

Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления, главным образом, макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей. Они вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагулянтной активности [25–27]. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме [24]. Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами увеличивают их функциональную активность – фагоцитоз и продукцию кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогена [28–30]. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани. Таким образом, на местном уровне цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция. Последовательные этапы формирования воспалительной реакции изучены достаточно хорошо, однако до последнего времени были неизвестны клеточные рецепторы, передающие активационные сигналы после взаимодействия с различными бактериальными патогенами или компонентами их клеточных стенок. Лишь в последние годы выяснилось, что эта функция связана с Toll-белками, которые экспрессированы на поверхностных мембранах многих типов лейкоцитов, особенно макрофагов и дендритных клеток.

Toll-белки ответственны за активацию синтеза провоспалительных цитокинов IL1, ФНО и др. По сути, семейство молекул IL1 использует тот же путь активации клеток, который осуществляется и при первичном распознавании патогенов Toll-белками, и это нужно для усиления сигнала к развитию защитной воспалительной реакции. ЛПС, пептидогликаны, зимозан и другие компоненты клеточных стенок различных микроорганизмов запускают синтез IL1 и ряда других провоспалительных цитокинов в макрофагах. В свою очередь, IL1 способен вызывать продукцию тех же провоспалительных цитокинов и самого себя.

IL1 практически повторяет все биологические эффекты ЛПС как на местном, так и на системном уровне. Рецепторы к IL1 обнаружены на многих типах клеток, находящихся в различных органах. Это подтверждается и спектром биологической активности IL1, включающей активацию кроветворения, всех типов клеток иммунной системы, эндокринной системы и ЦНС [15, 31, 32]. Последние данные по изучению роли Toll-белков в развитии защитных реакций позволяют предположить, что IL1 служит не просто медиатором действия ЛПС в организме, но является амплификатором развития защитных реакций, используя гомологичные рецепторы и полностью идентичные внутриклеточные сигнальные системы.

В случае несостоятельности местных защитных реакций воспалительная реакция развивается, возрастает синтез цитокинов, они попадают в циркуляцию, и их действие проявляется на системном уровне. Начинается следующий этап воспаления – системная воспалительная реакция или острофазовый ответ на уровне организма. В этом случае провоспалительные цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы организма, участвующие в регуляции гомеостаза. Действие провоспалительных цитокинов на ЦНС приводит к снижению аппетита и изменению всего комплекса поведенческих реакций. Этот сигнал обеспечивают цитокины, так как их попадание в циркуляцию, безусловно, означает, что местная защита не справилась с патогеном и требуется включение системной воспалительной реакции (СВР). Одно из первых проявлений СВР, связанное с действием цитокинов на терморегуляторный центр гипоталамуса, заключается в подъеме температуры тела. Увеличение температуры тела является одной из эффективных защитных реакций, так как при повышенной температуре снижается способность ряда бактерий к размножению, и, напротив, возрастает пролиферация лимфоцитов.

В печени под влиянием цитокинов увеличивается синтез острофазовых белков и компонентов системы комплемента, необходимых для борьбы с патогеном, но одновременно снижается синтез альбумина [33]. То есть на уровне регуляции экспрессии отдельных генов цитокины направляют

ют энергетические потоки, выбирая только то, что нужно для развития защитных реакций. Видимо, такая система регуляции сформировалась эволюционно и несет безусловные выгоды для наиболее оптимального защитного ответа макроорганизма. Другим примером избирательного действия цитокинов служит изменение йонного состава плазмы крови при развитии СВР. При этом происходит снижение уровня йонов железа, но повышение уровня йонов цинка, а ведь хорошо известно, что лишить бактериальную клетку йонов железа – значит снизить ее пролиферативный потенциал (на этом основано действие лактоферрина). С другой стороны, увеличение уровня цинка нужно для нормальной работы иммунной системы, в частности, это необходимо для образования биологически активного сывороточного фактора тимуса – одного из основных тимических гормонов, обеспечивающих дифференцировку лимфоцитов [3].

Влияние цитокинов на кроветворную систему связано с существенной активацией гемопоэза. Увеличение числа лейкоцитов необходимо для наращивания количества клеток, непосредственно убивающих патогены, и для восполнения потерь нейтрофильных гранулоцитов в очаге гнойного воспаления. Действие на систему свертывания крови направлено на усиление свертываемости, которое необходимо для остановки кровотечения и для прямого блокирования патогена. Наконец, в рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях.

Увеличение уровней цитокинов не может продолжаться бесконтрольно, так как гиперпродукция цитокинов служит причиной развития ряда патологических состояний, в частности, септического шока и деструкции тканей. Появление цитокинов в кровотоке сразу приводит к увеличению синтеза стероидных гормонов, причем IL1 и другие провоспалительные цитокины вызывают как усиление синтеза рилизинг-факторов, так и стимуляцию продукции гормонов клетками коры надпочечников. Стероидные гормоны, известные как одни из наиболее мощных иммуносупрессоров, блокируют синтез цитокинов и не позволяют их уровню превысить предельные значения [34–36]. Это является эффективным механизмом отрицательной обратной связи для предотвращения гиперпродукции цитокинов. Тем не менее, в ряде случаев уровни цитокинов превышают физиологические концентрации.

Цитокины в низких концентрациях нужны для правильного формирования местного воспаления, более высокие дозы вызывают развитие СВР, но патологически высокие концентрации приводят к состоянию септического шока и гибели организма.

Большинство цитокинов не играют никакой роли в нормальной физиологии организма, они синтезируются лишь при развитии защитных реакций. Тем не менее, некоторые цитокины в небольших количествах синтезируются постоянно, регулируя различные этапы нормального гемопоэза, либо только на определенных этапах развития организма. Так, в онтогенезе цитокины группы ФНО и ряд хемокинов регулируют нормальное развитие клеток, миграцию лимфоидных предшественников и закладку органов иммунной системы.

Не менее важную роль цитокины играют и в регуляции дифференцировки и функциональной активности лимфоцитов, а значит, в регуляции адаптивного иммунитета. В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа (Th1) или второго типа (Th2), которые различаются по спектрам продуцируемых цитокинов и ролью в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Активация Th1, секретирующих IL2 и ИФН γ , ведет к стимуляции главным образом функций Т-лимфоцитов и макрофагов и к развитию клеточного типа ответа, тогда как синтез Т-хелперами 2-го типа IL4, IL5, IL10, IL13 и IL25 стимулирует преимущественно гуморальное звено иммунитета [37, 38]. У человека эта ситуация выглядит несколько сложнее за счет существования Т-хелперных клонов, секретирующих одновременно IL2, IL4 и ИФН γ и некоторые другие сочетания цитокинов. Роль этих клонов в регуляции иммунитета пока окончательно не выяснена.

Таким образом, на уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. Цитокины служат той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс защитных реакций организма при внедрении патогенов. Приведенные данные ясно указывают, что нельзя ограничить понятие защитных реакций только участием неспецифических механизмов резистентности и специфического иммунного ответа. В единой защитной реакции участвует весь организм и все системы, на первый взгляд не относящиеся к поддержанию иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толоян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – Т. 1–2. – СПб., «Наука», 2000. – 231 с.
2. Фрейдлин И.С., Толоян А.А. Клетки иммунной системы. – Т. 3–5. – СПб., «Наука», 2001. – 392 с.
3. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, №1. – С. 9–16.
4. Aggarwal B., Vilcek J. Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action. – Marcel Dekker, 1992. – P. 1–624.
5. Aggarwal B.B., Pocsic E. // Arch. Biochem. Biophysics. – 1992. – Vol. 292, №2. – P. 335–359.
6. Симбирцев А.С. // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 3–8.
7. Arend W.P., Malyak M., Guthridge C.J., Gabay C. // Ann. Rev. Immunol. – 1998. – Vol. 16. – P. 27–55.
8. Austgulen R., Johnsen H., Kjollesdal A.M., et al. // Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 82, №3. – P. 343–347.
9. Austgullen R., Liabakk N.B., Espevik T. // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 1992. – Vol. 112, №28. – P. 3545–3547.
10. Austgulen R., Liabakk N.B., Lien E., Espevik T. // Pediatr. Res. – 1993. – Vol. 33, №1. – P. 82–87.
11. Bry K., Lappalainen U., Waffarn F. et al. // Pediatr. Res. – 1994. – Vol. 35, №1. – P. 130–134.
12. Chao C.C., Hu S., Sheng W.S. et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1995. – Vol. 77, №3. P. 358–365.
13. De Beaux A., Maingay J., Ross J.A. et al. // J. Interferon Cytokine Res. – 1995. – Vol. 15. – P. 441–445.
14. Tilg H., Vannier E., Vachino G. et al. // J. Exp. Med. – 1993. – Vol. 178, №5. – P. 1629–1636.
15. Симбирцев А.С. // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 1, №3–4. – С. 133–134.
16. Анциферова М.А., Казаков А.А., Александров Г.А. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, №2. – С. 65.
17. Ботвиньева В.В., Геворкян А.К., Бегларов Р.О. // 5-й Конгресс педиатров России. – М., 1999. – С. 43.
18. Долгов В.В., Щетникович К.А., Лукичева Т.И., Прудник И.М. Методические аспекты определения индивидуальных белков. Учебно-методическое пособие. – М., 1998. – 88 с.
19. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. // Иммунология. – 1995. – №3. – С. 30–44.
20. Котов А.Ю. Разработка диагностических тест-систем и их использование для изучения продукции провоспалительных цитокинов при воспалительных процессах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 20 с.
21. Лимфоциты. Методы. / Под ред. Дж.Клауса: Пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – 395 с.
22. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – С-Пб., «Наука», 2001. – 424 с.
23. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. // Hepatology. – 1990. – Vol. 12. – P. 1179–1186.
24. Gallin J.I. et al. Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. – 2nd ed. – Raven Press, 1992.
25. Low P.S., Lee B.W., Yap H.K. et al. // Ann. Trop. Paediatr. – 1995. – Vol. 115, №1. – P. 55–59.
26. Mathiesen T., Edner G., Ulfarsson E., Andersson B. // J. Neurosurg. – 1997. – Vol. 87, №2. – P. 215–220.
27. Moshage H. // J. Pathol. – 1997. – Vol. 181, №3. – P. 257–266.
28. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
29. Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. и др. Оценка иммунного статуса человека. Методические рекомендации. – М.: Медицина, 1994.
30. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М., «Мир», 2000. – С. 168–334.
31. Симбирцев А.С. Биология интерлейкина1 человека в норме и при патологии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 1993. – 47 с.
32. Соколова Н.Г., Конусова В.Г., Пугарева Н.В. и др. // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 1, №3–4. – С. 136.
33. Wigmore S.J., Fearon K.C., Maingay J.P. et al. // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273, №4. – P. 720–726.
34. Bessler H., Straussberg R., Gurary N. et al. // Arch. Dis. Child. – 1996. – Vol. 75. – P. 197–201.
35. Bessler H., Mendel C., Straussberg R. et al. // Biology of the Neonate. – 1999. – Vol. 75, №4. – P. 225–233.
36. Kavelaars A., Zijlstra J., Bakker J.M. et al. // Eur. J. Immunol. – 1995. – Vol. 25. – P. 1346–51.
37. Sun Q., Burton R.L., Pollok K.E. et al. // Cell. Immunol. – 1999. – Vol. 195, №2. – P. 81–88.
38. Vigano A., Esposito S., Arienti D. et al. // Biol. Neonate. – 1999. – Vol. 75, №1. – P. 1–8.