

ЦИТОКИНЫ

Сулайманов Имран сд-3-16

Цитокины - это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий.

История изучения цитокинов:

- ❖ В 40-е гг. XX века впервые описаны эффекты кахектина (TNF) — фактора, присутствовавшего в сыворотке крови и способного вызывать кахексию или снижение веса тела.
- ❖ Изучение цитокинов проходит по принципу обнаружения какого-либо одного биологического эффекта. Так в 50-е гг. назвали интерферон (IFN) из-за способности интерферировать, т.е. мешать размножению вируса, и тем самым повышать сопротивляемость при повторной вирусной инфекции.
- ❖ Интерлейкин 1 (IL-1) вначале назывался эндогенным пирогеном в противовес бактериальным липополисахаридам, считавшимся экзогенными пирогенами.
- ❖ 60–70 гг., связан с очисткой природных молекул и всесторонней характеристикой их биологического действия. К этому времени относится открытие T-клеточного ростового фактора (IL-2), и целого ряда других молекул, стимулирующих рост и функциональную активность T-, B-лимфоцитов и других типов лейкоцитов. В 1979 г. для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», то есть медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами. Очень скоро выяснилось, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал ранее предложенный термин «цитокины».
- ❖ 90-е гг. ознаменовались открытием субъединичного строения рецепторов цитокинов и формированием понятия «цитокиновая сеть», а также открытием новых цитокинов путем генетического анализа.

Классификация цитокинов проводится по типу пространственной структуры, типу клеточных рецепторов, с которыми они взаимодействуют, по их биологическим свойствам. Согласно одной из принятых классификаций к цитокинам относят:

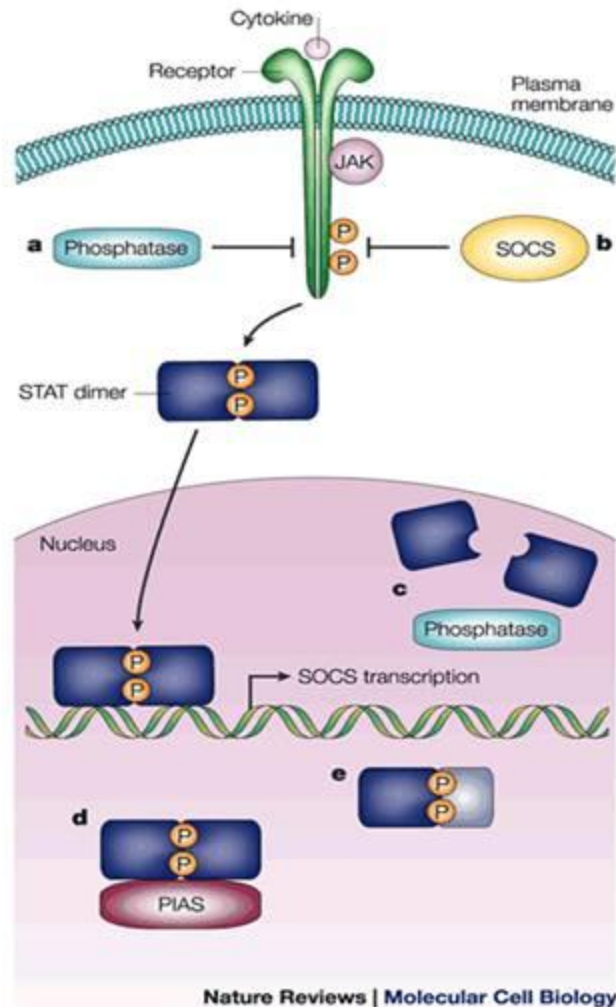
- интерфероны, представляющие собой большую группу противовирусных пептидов (IF- α , IF- β , IF- γ , IF- ω , IF- τ);
- колониестимулирующие факторы, активирующие размножение и дифференцировку клеток-предшественников различных ростков гемопоэза на различных этапах их созревания (G-CSF, M-CSF, GM-CSF);
- хемокины, или хемотаксические цитокины, обеспечивающие активацию миграции разных типов лейкоцитов и некоторых других клеток (PF-4, MIP-2, MCP-1);
- трансформирующие ростовые факторы (PD-GF, TGF- β);
- группа факторов некроза опухолей – ФНО (TNF- α , TNF- β);
- интерлейкины ИЛ 1-29 (IL 1-29).

ИЛ с номерами 1-29 нельзя объединить в одну подгруппу цитокинов, связанных общностью функций, и могут быть разделены на провоспалительные цитокины, ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов и отдельные регуляторные цитокины.

Цитокины обладают тремя главными функциями:

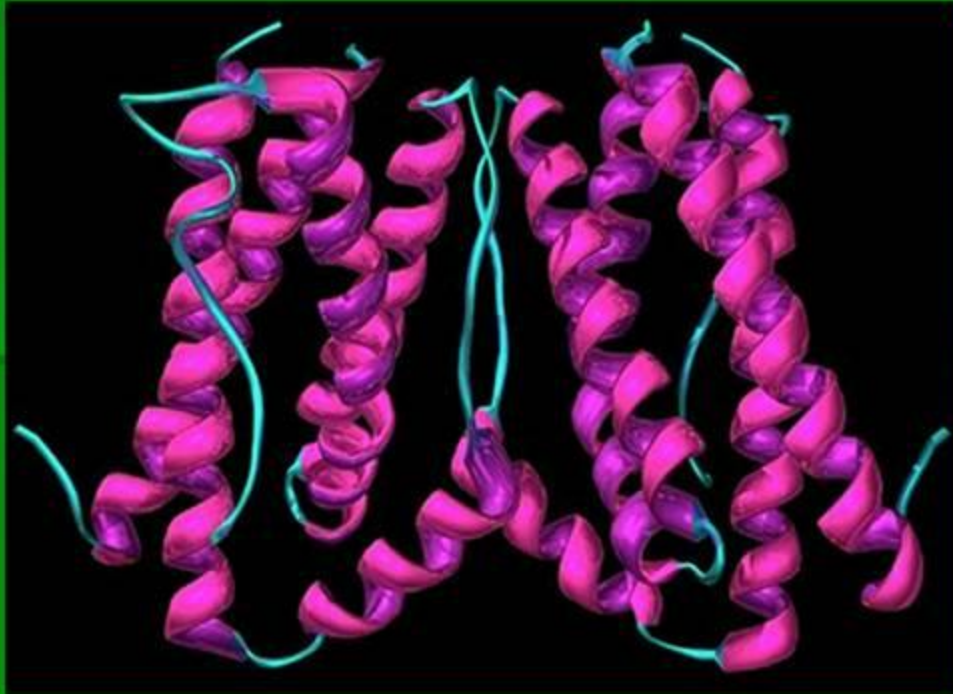
1. Регуляция защитных функций организма на местном и системном уровнях.
2. Регуляция отдельных нормальных физиологических функций.
3. Регуляция эмбриогенеза, закладки и развития органов иммунной системы.

Воздействие цитокинов на клетку осуществляется через высокоспецифические рецепторы к цитокинам :



Общие свойства цитокинов, объединяющие их в самостоятельную систему регуляции:

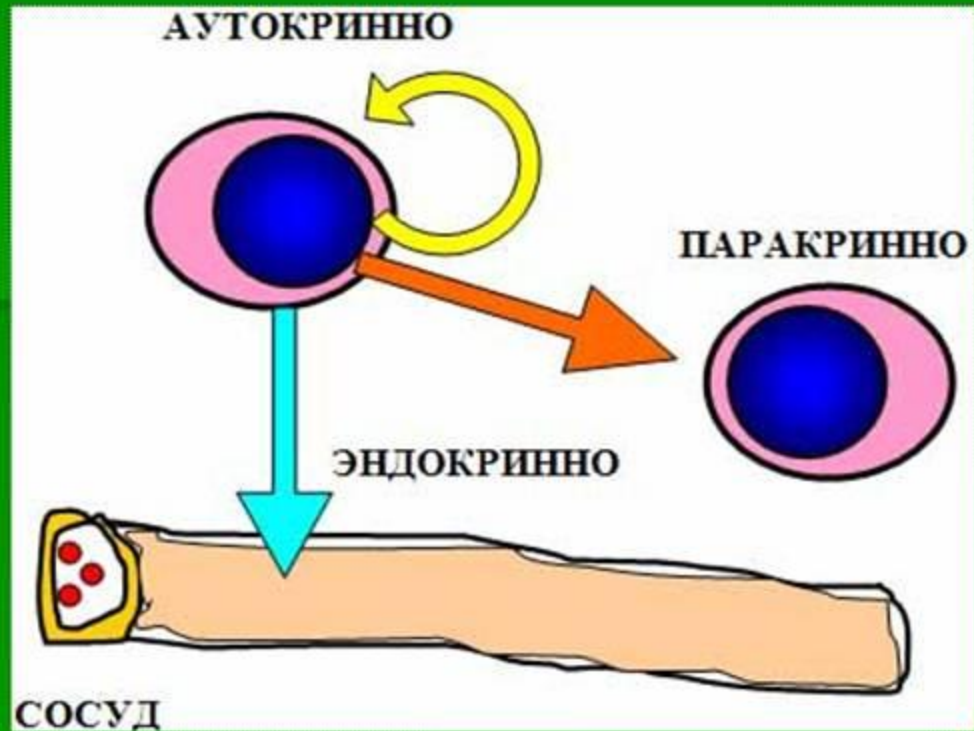
- Цитокины являются полипептидами или белками, часто гликозилированными, с молекулярной массой (ММ) от 5 до 50 кДа. Для сравнения: ММ IgG составляет 160 кДа;



- Проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10^{-11} моль/л);
- Цитокины не имеют антигенной специфичности биологического действия.

- Синтез цитокинов является индуцибельным процессом.
- Цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию через короткий промежуток времени.
- Один и тот же цитокин может продуцироваться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток организма в разных органах.
- Цитокины обладают плеiotропностью биологического действия. Один и тот же цитокин может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней.
- Для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия. Несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект либо обладать похожей активностью.

- Цитокины могут быть ассоциированными с мембранами синтезирующих их клеток, обладая в виде мембранной формы полным спектром биологической активности.
- 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 в лимфоидном органе; эндокринно — дистантно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию. В последнем случае действие цитокинов напоминает действие гормонов.



❖ **Воспаление** - защитная реакция организма на тканевое повреждение, направленная на удаление (уничтожение) воспалительного агента, собственной поврежденной ткани и на восстановление дефекта.

❖ Местные «кардинальные» признаки воспаления:

- I. rubor
- II. calor
- III. tumor
- IV. dolor
- V. functio laesa (по Celsus et Galen)

Флогогенный раздражитель

Прямое повреждающее действие
«первичная альтерация»

Синтез, выделение, активация
медиаторов воспаления

Альтерация, изменения гемодинамики, экссудация,
эмиграция, фагоцитоз, пролиферация

Плазменные факторы:

- ❖ Системы комплемента
- ❖ Кининовой системы
- ❖ Системы гемостаза



Клеточные:

Нейтрофилы

- ❖ лизосом. ферменты
- ❖ PGE
- ❖ лейкотриены
- ❖ биогенные амины
- ❖ интерлейкины
- ❖ катионные белки

Клетки СФМ

- ❖ лимфокины
 - ❖ монокины
- } цитокины

Тучные клетки

- ❖ гистамин
- ❖ гепарин
- ❖ ФАТ

Тромбоциты

- ❖ серотонин
- ❖ простагландины
- ❖ ферменты

- Воспалительный процесс регулируется двумя типами медиаторов:

1. инициируют и поддерживают воспаление (провоспалительные цитокины - хемокины, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , др.)
2. снижают выраженность воспалительного процесса (противовоспалительные цитокины - ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, ТРФ- β)

Воспалительные цитокины

- Вызывают активацию эндотелия приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагулянтной активности.
- Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивают их функциональную активность: фагоцитоз и продукцию кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогена.
- активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия.

Роль цитокинов в развитии заболеваний воспалительного генеза:

- ❖ Дефицит противовоспалительных цитокинов и/или их рецепторов приводит к развитию иммунодефицита, аутоиммунных процессов, истощению функциональной активности фагоцитов. В патологических условиях они могут или обеспечивать недостаточный контроль провоспалительной активности, или чрезмерно компенсировать и подавлять иммунный ответ и воспаление.
- ❖ Гиперпродукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции, дальнейшее нарастание концентрации может служить причиной ряда патологических состояний, в частности, септического шока и полиорганной недостаточности.
- ❖ Повышенная продукция ФНОα, ИЛ-1 может быть причиной развития осложнений острых воспалительных процессов, а также играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний и реакций отторжения трансплантата.
- ❖ Неконтролируемый синтез ИЛ-12 может вызвать чрезмерную активацию клеточно-опосредованного иммунного ответа с развитием аутоиммунной патологии (тиреоидита Хашимото, рассеянного склероза, др.).
- ❖ Избыток ИЛ-10 ведет к снижению противомикробной защиты и развитию хронических инфекций.
- ❖ Хемокины необходимы для привлечения лейкоцитов в места проникновения инфекции, однако, хроническое накопление лейкоцитов при персистирующей инфекции или при асептическом воспалении играет патогенетическую роль в развитии ряда заболеваний (псориаз, ревматоидный артрит, др.).

Методы определения цитокинов

- Определение цитокинов в биологических жидкостях:
 - определение биологической активности на клеточных линиях
 - иммуноанализ с применением специфических антител
- Определение клеток продуцентов цитокинов:
 - проточная цитофлюориметрия
- Определение цитокинов *in situ*:
 - иммуногистохимия
- Определение мРНК цитокинов :
 - гибридизация мРНК со специфическими нуклеотидными зондами
 - RT-PCR
- Оценка аллельного полиморфизма генов цитокинов :
 - PCR