

# РОЛЬ И МЕСТО ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Е.Г. ЩЕКИНА, Е.Н. КОВАЛЕНКО

*Национальный фармацевтический университет,  
кафедра фармакологии*

*Ключевые слова:* цитокины, интерлейкины, воспаление, иммунный ответ, экссудация, пролиферация.

Воспаление является неспецифической защитной реакцией организма на повреждение ткани и основой большинства патологических процессов. Одной из групп модуляторов воспаления и иммунного ответа являются цитокины [6, 10].

Цитокины (интерлейкины, хемокины, лимфокины, монокины, интерфероны) — биологически активные вещества белковой и пептидной природы, в основном продуцируются нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, тромбоцитами, кератиноцитами, стромальными клетками и регулируют широкий спектр процессов, протекающих в организме. Они являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях, участвуют в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе [6, 9]. Цитокины обладают эндокринной, паракриной и аутокринной активностью и представляют собой ключевой элемент иммунной системы в развитии воспаления [7, 8].

В связи с тем, что иммунная, нейроэндокринная и центральная нервная система взаимосвязаны, экспрессия цитокинов и их рецепторов не ограничена клетками иммунной системы и обнаружена во многих других тканях, включая головной мозг, сосудистый эндотелий, миокард, жировую ткань и эндокринные железы. Кроме иммунорегуляции, многие цитокины оказывают влияние на разнообразные физиологические процессы [10]. Хотя имеются данные о роли цитокинов в физиологических процессах, например регуляции сна, аппетита, овуляции, концентрация цитокинов в здоровых тканях очень низкая [3, 8]. Синтез цитокинов резко увеличивается в результате «тканевого стресса», который производится разнообразными клеточными

факторами, включая периоды быстрого клеточного роста, ремоделирования ткани, болезни, инфекции или травмы. Специфические цитокины являются ответом организма на угрозу тканевому гомеостазу и зависят от характера угрозы (например, бактериальная, воспалительная), типа клеток или ткани, гормонального уровня и, в большой степени, от профиля других цитокинов, которые синтезируются этими клетками [3, 6, 10]. Способность некоторых цитокинов регулировать гомеостатические процессы в тканях, отдаленных от участка их синтеза, позволили установить роль цитокинов как ключевых регуляторов местных и системных ответов на повреждение [5, 6].

Все цитокины обладают общими особенностями:

- большинство цитокинов не присутствуют в виде сформированных молекул и не синтезируются клетками здорового организма, 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, пептидогликаны и мурамилдипептиды);
- 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, они могут вызывать один и тот же биологический эффект, либо обладать похожей активностью;
- действие цитокинов может быть локальным или системным и осуществляется посредством их связывания со специфическими мембранными рецепторными комплексами;

- цитокины индуцируют либо подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов, составляя цитокиновую сеть;
- цитокины являются неспецифическими факторами, поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов невозможна. Но определение их концентрации в крови даёт информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; выраженности воспалительного процесса и его переходе на системный уровень, прогнозе заболевания и т.д. [10].

В фармакологии и медицине цитокины имеют важное значение как терапевтические агенты и мишени для специфических антагонистов при различных иммунных и воспалительных заболеваниях.

В настоящее время описано около 300 молекул, которые классифицируются как цитокины. К цитокинам относятся интерфероны, колоние-стимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы; группа факторов некроза опухолей; интерлейкины (ИЛ). Цитокины также могут разделяться на про- и противовоспалительные. Ведущее место среди провоспалительных цитокинов принадлежит интерлейкину-1 (ИЛ-1) [2, 4].

ИЛ-1 продуцируется макрофагами, в меньшей степени дендритными клетками, эндотелием, фибробластами и стимулирует эмиграцию полиморфноядерных лейкоцитов из костного мозга. Клетками-мишенями действия ИЛ-1 являются миоциты, синовиоциты, гепатоциты, костные клетки, лимфоциты, нейроны [2, 5, 7]. ИЛ-1 вызывает экзоцитоз лизосомальных ферментов и свободных радикалов фагоцитами; усиливает пролиферацию фибробластов, повышает синтез коллагена; в качестве флогогена стимулирует дегрануляцию тучных клеток с освобождением медиаторов воспаления, активирует продукцию простагландина; индуцирует синтез коллагеназ и активатора плазмина в тканях, стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы, оказывает провоспалительное и пирогенное действие [2, 9].

Действие ИЛ-1 универсально и является стартовым моментом запуска любого воспалительного (инфекционного) заболевания. Есть основание предполагать, что характерные для ранних этапов заболевания симптомы (головная боль, боль в мышцах и суставах, сонливость, лихорадка, лейкоцитоз и увеличение содержания белков, в том числе иммуноглобулинов) объясняется именно действием ИЛ-1 [2, 8].

Для завершения процесса воспаления, особенно иммунного, большое значение имеет снижение активности лимфоцитов. На этом этапе воспаления выработка интерлейкина-1 угнетается, а фагоцитарная активность к концу воспаления возрастает, благодаря чему зона воспаления освобождается от некротизированных клеток, чужеродных и токсических веществ [1, 7, 8].

После обезвреживания или локализации флогогенного фактора происходит ограничение зоны воспаления от остального организма и дальнейшее замещение ее новой тканью. К стимуляторам пролиферации относятся специфические белки или пептиды, источником которых являются тромбоциты. В лимфоцитах также образуется пептид, стимулирующий соединительную ткань, а в моноцитах секретируется ИЛ-1, который является стимулятором роста фибробластов [1, 10].

Можно заключить, что ИЛ-1 участвует практически во всех этапах иммунного ответа, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [1, 4, 8].

Таким образом, интерлейкиновые препараты являются многофакторными регуляторами как заместительного, так и индуктивного типа действия. Они обеспечивают запуск каскадной активации клеток-эффекторов и регуляцию процессов воспаления и регенерации на всех стадиях.

В настоящее время в клинической практике применяются рекомбинантные ИЛ-1 (беталейкин), ИЛ-2 (пролейкин, ронколейкин), ИЛ-3, лейкинферон. На стадии клинических испытаний находятся препараты на основе ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-12. Примерами лекарственных препаратов на основе природных интерлейкинов являются лейкинферон и суперлимф [10].

Интерлейкиновые схемы терапии являются безусловным компонентом и уже стали базисными в комплексной терапии целого ряда заболеваний. Препараты интерлейкинов применяются при сепсисе, перитоните, панкреатите, остеомиелите, абсцессах и флегмонах, пиодермиях, эндометритах, рожистом воспалении, туберкулезе, гепатите, иерсиниозах, ВИЧ-инфекции, герпесе, хламидиозе, в лечении длительно незаживающих ран, трофических язв, фронтитов, тонзиллитов, герпетических поражений слизистых оболочек и др. [1, 2, 5, 7, 9].

Дальнейшая разработка и внедрение препаратов на основе интерлейкинов и их антагонистов является одним из перспективных направлений развития фармакологии и медицины и позволит решить многие проблемы терапии воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Батян Г.М., Зафранская М.М. Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на пролиферацию лимфоцитов при ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология. — Т.5. — 2003. — №3-4. — С. 432.
2. Громова А. Ю., Тимчук Л. Э., Янов Ю. К. и др. Влияние функционального полиморфизма генов семейства интерлейкина-1 на предрасположенности и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным интерлейкином-1 бета (беталейкин). // Российская оториноларингология: Медицинский научно-практический журнал. — 2005. — №2. — С. 5–12.
3. Зубарева О. Е., Лебедев А. А., Симбирцев А. С. и др. Модуляция интерлейкином-1 бета потребления этанола у крыс с разным уровнем его предпочтения // Наркология: научно-практический журнал. — 2007. — №11. — С. 14–16.
4. Конусова В.Г., Романова Е.С., Чурилова И.В., Леонова Н.В., Дроздова Ю.И., Симбирцев А.С., Ищенко А.М. и др. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1b человека // Цитокины и воспаление. — 2003. — №1. — С. 20–28.
5. Кузнецов Н. И., Кабанова В. И., Конусова В. Г. и др. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 бета и интерферона альфа-2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2006. — №5. — С. 10–16.
6. Ованесян И.Г. Современные представления о роли цитокинов в гомеостазе // Научно-медицинский журнал. — 2006. — №4. — С. 8–17.
7. Саламатов А. В., Баринов О. В., Синенченко А. Г. и др. Эффективность рекомбинантного IL-1 бета в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры // Цитокины и воспаление. — 2006. — Том 5, №4. — С. 39–45.
8. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R., Smolen J.S., Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Dougados M., Emery P., Keystone E.C., Klareskog L., Mease P.J. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor A (TNFA) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. 7 International Symposium on Advances in Targeted Therapies, Venice, 6–10 Apr., 2005 // Ann. Rheum. Diseases. — 2005. — Vol.64. — P. 2–14.
9. Hovhannisyan I.G., Hovhannisyan R.A. Mezlumyan R.G. The correlation between interleukin IL-1 $\beta$  and degree of the platelet aggregation in acute ischemic stroke // Abstracts of the 8-th World Congress for Microcirculation. August 15-19, 2007. Milwaukee, Wisconsin, USA. — 2007. — P. 517.
10. The Cytokine Handbook. / Ed. A.W. Thomson and M.T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.