УДК 616.34

ИММУНОЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

А.М.Завгородняя

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра внутренних болезней N 1/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, Т-лимфоциты, воспаление

Патогенез многих заболеваний остается недостаточно изученным и даже загадочным. Для более глубокого понимания его механизмов необходимо учитывать роль общего адаптационного синдрома (ОАС) с его стресс-реализующей и стресс-лимитирующей системами. Каждая патология характеризуется преобладанием той или иной системы, изменяющейся в динамике заболевания в зависимости от характера воспалительного процесса или системных изменений. При проявлении нарушений ОАС формируются взаимосвязи структурных и функциональных изменений в доминирующей системе. Одной из сторон этого многогранника является нарушение иммунного статуса. Нарушения в системе иммунитета требуют полноценного определения клеточно-опосредованного иммунитета, что возможно лишь при определении функциональных и количественных показателей Т-лимфоцитов и их иммунорегуляторных субпопуляций направленного действия (супрессоры и хелперы). Имеется ряд патологий, при которых в отличие от классической динамики иммунограммы в продолжении всего воспалительного процесса изменяется соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Так, при СПИДе это соотношение резко понижается до показателей ниже 1, так как вирус иммунодефицита человека избирательно поражает и разрушает Т-хелперы. Однако он может быть ниже и при различных тяжелых воспалительных процессах, но причины здесь разные: не только понижены Т-хелперы, но и повышены Т-супрессоры (малярия, агаммаглобулинемия, сепсис, перитонит и др.). При острых воспалительных процессах отмечается высокое соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры за счет снижения Т-супрессоров, что характерно и для аутоиммунных заболеваний, в том числе и для периодической болезни (ПБ) [3]. Однако для полноценного определения иммунного статуса больных необходимо изучение и цитокинового статуса.

Иммуноцитокины находятся в центре внимания современной клинической иммунологии. Установление природы, структуры и механизмов их действия открыло широкие возможности для применения их в практической медицине.

Разработка доступных методов оценки функциональной активности цитокинов позволила сформулировать понятие об иммуноцитокиновом статусе и определить круг иммунопатологий, при которых существенно нарушена их продукция и рецепция [6].

Значительное количество цитокинов, продуцируемых макрофагами, отражает их полифункциональность в регуляции многих систем организма и создание ими цитокинового фона [10,17]. Макрофаг – антигенпроцессирующая и антигенпрезентирующая клетка, однако наиболее важными являются его иммунорегуляторные возможности, которые реализуются не только за счет продукции и секреции ряда цитокинов, но и за счет экспрессии на клеточной мембране гаммы рецепторов для тех или иных цитокинов [11]. Каждая функция макрофагов/моноцитов контролируется одновременно несколькими факторами [5]. Факторы, ответственные за индукцию иммунитета, одновременно могут являться инициаторами воспалительного ответа: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [16, 17, 36], фактор некроза опухоли (ФНО-α) [18, 19, 31, 50, 68], что позволило их назвать провоспалительными цитокинами [30]. Противовоспалительная функция ИЛ-6, ИЛ-10, рецепторного антагониста интерлейкинов (РАИЛ) связана с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, усилением продукции растворимых рецепторов этих цитокинов или их антагонистов [23]. ИЛ-4 тормозит производство провоспалительных цитокинов, ИЛ-12 индуцирует Т-клетки, секретирующие ИЛ-10 и ФНО-α [33]. Несбалансированность провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может быть ответственна за возникновение и развитие различных патологических состояний, включая аутоиммунные и инфекционные заболевания.

В условиях in vitro впервые установлен выраженный бактериостатический эффект общего пула лимфоцитарных медиаторов. Установлено, что лимфокины являются мощными адаптогенами и их реализация осуществляется на уровне нейроэндокринной, сердечно-сосудистой и иммунной систем [4].

Давая характеристику отдельным цитокинам, следует отметить особую роль ИЛ-1, секретируемого активированными макрофагами. ИЛ-1 индуцирует пролиферацию эпителиальных, синовиальных клеток и фибробластов [52, 59], способствует продукции коллагеназы и эластазы фибробластами как в культуре, так и in vitro, например у больных ревматоидным артритом (РА) [49], способствует более быстрому заживлению ран, увеличивает цитотоксическую функцию лимфоцитов [33]. Эти эффекты ИЛ-1 приводят к повышению чувствительности В-клеток, действию Т-хелперных факторов и возрастанию числа АОК [37], способствуя созреванию пре-В-клеток, индуцируя синтез α-цепи иммуноглобулинов

(Ig) и обеспечивая их мембранную экспрессию, выполняя таким образом функцию почти универсального катализатора иммунной системы [1, 2]. Секреция ИЛ-1 активированными макрофагами необходима для секреции ИЛ-2 активированными амплифайерами. Такое утверждение основано на том, что после удаления макрофагов из культуры способность оставшихся "чистых" Т-лимфоцитов продуцировать ИЛ-2 под действием конконавалина А полностью восстанавливается при добавлении в среду ИЛ-1 [33]. Однако избыток ИЛ-1 может угнетать продукцию ИЛ-2. ИЛ-1 запускает каскад синтеза других медиаторов, вызывая секрецию белков острой фазы, а также пирогенный эффект [29]. Установлено стимулирующее влияние ИЛ-1 на пролиферацию тимоцитов, их дифференцировку в Т-хелперы и Т-супрессоры, а также подготовку В-лимфоцитов для кооперации их с Т-лимфоцитами. Показан усиливающий эффект ИЛ-1 на продукцию амилоидных белков гепатоцитами мышей и на активацию и увеличение числа нейтрофилов. Очевидно, ИЛ-1 играет существенную роль в системных воспалительных процессах. ИЛ-1 также усиливает активность естественных киллеров (ЕК) под влиянием ИЛ-2. ИЛ-1 может увеличивать число и аффинность антигенсвязывающих рецепторов на Т-клетки, инициируя иммунный ответ [27]. В настоящее время доказано, что ИЛ-1 является ключевым монокином в защите любого иммунного ответа [2,10]. Таким образом, ИЛ-1 обладает большим спектром биологического действия.

ИЛ-2, продуцируемый Т-амплифайерами, является универсальным сигналом, обеспечивающим пролиферацию любых активированных Т-клеток независимо от их функции: самих амплифайеров, пролиферирующих клеток памяти, цитотоксических лимфоцитов, Т-В-хелперов двух категорий [55].

ИЛ-3 стимулирует стволовые клетки костного мозга и ранние предшественники Т- и В-клеток и моноцитов, является ростовым фактором для В-клеток, участвует в дифференцировке тучных клеток, усиливает продукцию ИЛ-8 [5, 15].

ИЛ-6 индуцирует продукцию ИЛ-2 и его рецепторов, усиливает активность ЕК и синтез острофазовых белков, активирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-клеток, увеличивает продукцию IgA, IgM, IgG [27]. ИЛ-6 подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО-α, и эта особенность определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Таким образом, ИЛ-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса [16, 19].

ИЛ-7 усиливает противоопухолевую цитотоксичность [14].

ИЛ-12 способствует дифференциации и активации Т-клеток, производящих интерферон-γ (ИФ-γ) [68].

ИЛ-13 значительно ослабляет супрессивный эффект гидрокортизона на ЛПС, индуцирующий ИЛ-6. Возможно, с использованием ИЛ-13 и

ИЛ-4 удастся оценить состояние различных этапов развития аллергического процесса. Кроме того, он индуцирует синтез РАИЛ, пролиферацию стволовых клеток, дифференцировку моноцитов [5, 46, 62].

ИЛ-15 активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, способствует дифференцировке цитотоксических лимфоцитов, активирует ЕК[35].ИЛ-15 и его рецепторы играют значительную роль в развитии альвеолитов при легочном саркоидозе [12].

РАИЛ ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную ИЛ-1, блокирует продукцию ИЛ-8 и провоспалительную активность эндогенного ИЛ-1, снижает продукцию острофазовых белков, ослабляет лихорадку; ингибирует синтез ИЛ-1α, ИЛ-1β и ФНО-α в периферических мононуклеарных клетках, снижает продукцию коллагеназы, адгезию эндотелиальных клеток к нейтрофилам и эозинофилам [15, 27, 51].

ФНО-α усиливает пролиферацию лимфоцитов и тимоцитов, продукцию ИЛ-2 и ИЛ-2 рецептора, индуцирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФ-α, увеличивает активность цитотоксических лимфоцитов и их пролиферацию, усиливает рост и созревание В-лимфоцитов, активирует ЕК и лимфокинактивированные киллеры, усиливает фагоцитоз [5, 56]. Известна противоопухолевая активность ФНО-α и ФНО-β. ФНО-α способен стимулировать пролиферацию не только нормальных клеток, но и усиливает размножение трансформированных клеток, вместе с тем он выполняет и ингибирующую противоопухолевую функцию. In vitro ФНО-α в 40% случаев вызывает лизис различных образцов опухолей человека. Цитотоксический эффект ФНО-α при некрозе опухоли обусловлен прямым действием этого медиатора на опухолевые клетки, а также его взаимодействием с эндотелиальными клетками сосудов опухоли [7, 69].

Целенаправленность и эффективность действия цитокинов связана с наличием рецепторов, располагающихся на поверхности мембраны клеток-мишеней [54]. Существует два типа рецепторов ИЛ-1:ИЛ-1Р-1 типа и ИЛ-1Р-2 типа [52]. Каждый из них имеет клеточную специфичность: 1-й тип обнаружен на Т-лимфоцитах, эндотелиоцитах, гепатоцитах и фибробластах, а 2-й тип – на В-лимфоцитах и нейтрофильных лейкоцитах.

Рецепторы для ИЛ-8 расположены на нейтрофилах и на моноцитах и используются большой группой хемокинов, что соответствует их общей функции – активации нейтрофилов [16,17]. Хемокины – семейство пептидов, названных так по способности вызывать хемотаксис и активировать лейкоциты [16, 20]. Подобно другим цитокинам, хемокины продуцируются многими типами клеток, но их реактивный синтез связан прежде всего с мононуклеарными фагоцитами. Наиболее изученным и, по-видимому, наиболее важным представителем хемокинов при внутрисосудистом воспалении является ИЛ-8 [15]. ИЛ-8 участвует в патогенезе таких заболеваний, как РА, сепсис, псориаз, синдром подавления дыхания

(СПД). Высокое содержание ИЛ-8 наблюдается в альвеолярной жидкости пациентов с СПД, что приводит к большому проценту смертности. Предполагается, что анти ИЛ-8 антитела могут регулировать ИЛ-8 [45,61]. Однако не только ИЛ-8 осуществляет функции хемотаксических факторов для нейтрофилов. В них принимают участие также ИЛ-1 и ФНО-α.

Лимфоцит-хемоаттрактирующий фактор осуществляет привлечение СД4+-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов в очаг поражения [23]. Помимо этого, он способствует экспрессии ИЛ-2Р на Т-лимфоцитах, что может указывать на его роль в инициации при остром и хроническом воспалении в иммунном ответе.

Цитокиновый фон: ИЛ-1, ФНО-α, гистиоцитарный и гистиоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ) наряду с патогеном способствует миграции нейтрофилов из кровеносного русла и формирует очаг острого воспаления. Нейтрофилы, появляющиеся в очаге острого воспаления, характеризуются сниженной чувствительностью к стимулирующему действию эндогенных цитокинов воспаления, и, как правило, усиливается их чувствительность к продуктам патогена. Цитокины при остром воспалении носят двойственный характер. С одной стороны, они вызывают дальнейшую активацию нейтрофилов, что может вызвать истощение их функциональных возможностей, при этом активированные нейтрофилы теряют рецепторы к цитокинам, регулируя степень чувствительности к ним [56]. С другой стороны, цитокины поддерживают жизнеспособность нейтрофилов и предотвращают их апоптоз: ИЛ-1β, ГМ-КСФ, ИФ-α [27, 41, 54], но не ИЛ-8 [17].

Двойственная роль цитокинов проявляется не только на уровне клеточных популяций, но и целого организма. Известно, что ИЛ-1 и ФНО-α играют важную патофизиологическую роль при многих инфекционных заболеваниях человека, вызывая проявление как защитных, так и повреждающих реакций [26, 41].

В местах повреждения тканей и проникновения бактерий в различных органах может продуцироваться свой спектр цитокинов. Так, при остром воспалении у мышей, вызванном введением бактериального ЛПС, в лимфоретикулярных органах (печень, селезенка, кишечник, легкие) выявлено максимальное содержание ИЛ-1 и низкое ИЛ-6, а в высокоспециализированных органах с низким содержанием лимфоидной ткани (сердце, мозг, почки, мышцы) наблюдалось максимальное содержание ИЛ-6 и минимальное – ИЛ-1 [36].

Анализ наших исследований [3] и литературных данных [27, 54] свидетельствует о роли цитокинов в развитии острого асептического воспаления, развивающегося во время приступов ПБ с диффузным перитонитом и/или плевритом и реже артропатиями с доброкачественными поражениями крупных суставов. При этом отмечается снижение общей популяции Т-лимфоцитов в основном за счет снижения Т-супрессорной суб-

популяции, тогда как Т-хелперная субпопуляция относительно повышена, что отражается в повышении индекса Т-хелперы/Т-супрессоры. При ПБ нарушения в Т-системе иммунитета, особенно снижение ее супрессорной функции, вызывают сложную цепь взаимосвязанных патологических сдвигов, таких как дисфункция В-системы иммунитета с характерным для ПБ повышением IgG и IgM и снижением IgA и IgE. Иммунограмма при ПБ смещена в сторону гуморальных показателей иммунитета. При динамическом наблюдении за больными ПБ отмечается изменение цитокинового фона.

Во время приступов ПБ отмечалось повышение ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α и снижение ИЛ-1РА, ИЛ-10 и растворимых рецепторов ФНО-α (p55 и p75) [27, 54]. В межприступном периоде ПБ заметно снижены ИЛ-1 и ФНО-α и повышен ИЛ-10. Возможно, в загадочном этиопатогенезе ПБ определенную роль играют L-формы бактерий [3] и вирусы, что также обуславливает цитокиновый фон при этом заболевании, так как стимулированные лимфокины являются медиаторами иммуногенеза. Патогенетическая роль цитокинов при ПБ широко обсуждается в литературе, начиная с открытия роли интерферона в развитии повышенной толерантности больных ПБ к инфекционным заболеваниям. Считается, что у больных ПБ возможно нарушение обмена эндогенного интерферона вследствие наследственно обусловленных причин. Широкий спектр вырабатываемых цитокинов, характер их приложения, зависящий от природы стимулирующего фактора, диктуют необходимость проведения специальных исследований, направленных на более углубленное выяснение их роли в патогенезе ПБ. Для этого необходимо изучение цитокинового фона в перитонеальной и синовиальной жидкостях во время приступов ПБ.

При РА в качестве этиологических моментов могут выступать различные экзо- и эндогенные факторы, в том числе L-формы бактерий, микоплазмы, вирусы, которые благодаря длительной персистенции в организме оказывают непосредственное альтерирующее воздействие на синовиальную среду суставов. Благодаря их избирательной митогенной активности они участвуют в процессах направленной секреции лимфоцитарных медиаторов и монокинов. Широкий набор БАВ имеет и провоспалительный спектр действия [4а], и, следовательно, закономерным является локальное повышение концентрации воспалительных цитокинов в пораженных суставах при РА.

При РА в периферической крови и синовиальной жидкости значительно повышено содержание ИЛ-1.Hopkins et al. [38] и Ostendem et al. [53] отмечают, что при РА в синовиальной жидкости определяется ИФ-γ, ФНО-α и ИЛ-1. Al. Wabce et al. [13] отмечают повышенный уровень ИЛ-1α, ИЛ-6, ФНО-α и ГМ-КСФ, а СД8+ Т-клетки могут быть причиной повышения ИЛ-4, что вызывает клиническую манифестацию РА. Isomaki et al. [40] считают, что ИЛ-10, являющийся противовоспали-

тельным цитокином, может быть применен при лечении РА. А.В. Зильфян [4а], исходя из собственных исследований, считает, что термин РА не отражает истинной сущности заболевания как в этиологическом, так и в патогенетическом плане, и предлагает новый термин – "цитокиногенный артрит".

Хронизация патологического процесса сопровождается изменением цитокинового фона. Если общепринятыми медиаторами острого воспаления являются ИЛ-1 и ФНО-α [26, 44], то медиаторами подострого и хронического воспаления служат ИЛ-6 и ИФ-α [44]. При хроническом аутоиммунном процессе (гепатит) увеличивается уровень циркулирующего в крови ИЛ-4 [13]. При хронических воспалительных заболеваниях суставов в качестве патогенетически важного цитокина выступает трансформирующий ростовый фактор β [66,67]. При длительном воспалении в сыворотке крови человека повышается содержание неспецифических и специфических ингибиторов цитокинов, в частности растворимого ИЛ-1РА [26]. Проявления воспаления, носящего системный характер, также контролируются цитокинами [5].

Измененный при хроническом воспалении цитокиновый фон характеризуется в большей степени, чем при остром воспалении, проявлением взаиморегулирующих антагонистических связей между цитокинами. При хроническом воспалении отмечаются взаимоподавляющие отношения, что способствует более локальному и менее интенсивному течению воспалительной деструктивной реакции, усилению репаративных процессов. При длительном воспалительном процессе имеет место функциональный антагонизм между ИЛ-6 и ИЛ-1 и ФНО-α [47]. Известно, что ИЛ-6 и ИФ-α способны вызывать снижение интенсивности острого воспаления путем индукции синтеза белков острой фазы, которые в свою очередь вызывают продукцию лимфоидными клетками в 5–10 раз больше ИЛ-1РА, чем ИЛ-1β и растворимого рецептора (р55) ФНО-α, связывающего циркулирующий цитокин, и снижающего таким образом его действующую концентрацию [47, 64, 65], что в свою очередь снижает уровень повреждающего действия активированных нейтрофилов на почки, легкие и другие органы и ткани [42].

С помощью цитокинов происходит активация не только клеток воспаления, но и иммунной системы. Цитокины макрофагов определяют тип иммунного ответа. Известен ряд болезней человека, при которых снижается продукция ИЛ-1 (опухолевые заболевания, туберкулез, болезнь Ходжкина, системная красная волчанка, первичные и вторичные иммунодефициты), а также у плохо питающихся людей [26]. При болезни Бехчета, характеризующейся значительными иммунными расстройствами, нами [3] выявлено резкое снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и их супрессорной субпопуляции. Как показано Mege et al. [48], повышены ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α. С использованием ИЛ-4 и ИЛ-13 представится возможность оценить состояние различных

этапов развития аллергического процесса [5]. Таким образом, роль цитокинов в патогенезе различных заболеваний, связанных с нарушениями иммунной системы, существенна.

При оценке иммунного статуса тесты третьего уровня включают определение синтеза цитокинов и хелперной функции лимфоидных клеток [9]. Существует по меньшей мере три клона Т-хелперов, которые отличаются между собой набором синтезируемых цитокинов в ответ на различные индукторы. Показано [25, 58], что $CД4^+$ Т-хелперы I класса (Т-х1) человека продуцируют ИЛ-2, ИЛ-3, ИФ-γ, ФНО-α и ФНО-β, в то время как Т-хелперы II класса (Т-х2) – ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ГМ-КСФ. Набор цитокинов, продуцируемых нулевыми хелперами (Т-х0), суммирует цитокины, секретируемые Т-х1 и Т-х2 (ИЛ-2, ИЛ-4) или находятся в состоянии покоя, однако Т-х1 и Т-х2 секретируют их более интенсивно, чем Т-х0. Цитокины Т-х1 способствуют в основном развитию клеточного иммунитета, а Т-х2 – гуморального. Ростовым фактором для Т-х1 является ИЛ-2, а для Т-х2 – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13 [41]. Субпопуляции различаются не только продукцией цитокинов, но и выраженностью Fc-рецепторов для иммуноглобулинов: на Т-х2 много рецепторов для IgA, IgE, IgG, IgM, а на Т-х1 их мало или они вовсе отсутствуют [30, 57]. Для развития иммунного статуса организма существенное значение имеют Т-х1 и Т-х2. Так, при ПБ, СКВ, РА и других заболеваниях отмечается повышение Т-хелперов (особенно Т-х2) при снижении Т-супрессорной субпопуляции. Это выражается в повышении IgG при ПБ и СКВ и IgG и особенно IgM при РА. Соответственно повышается индекс Т-хелперы/Т-супрессоры при таких заболеваниях, как ПБ и особенно ПБ, осложненная амилоидозом, СКВ, болезнь Бехчета [3]. При болезни Бехчета иммунологические расстройства особенно выражены, отмечается также повышение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α [48].

Цитокины при аллергических реакциях регулируют образование IgE. Повышенный уровень IgE ассоциируется с бронхиальной астмой, при которой активация антиген-специфичных Т-х2 в легких приводит к дальнейшему "освобождению" ИЛ-4 и ИЛ-5, контролирующих аллергическую сенсибилизацию [22, 34]. А как показано выше [3], при ПБ уровень IgE снижается, что, возможно, связано со снижением тимического гормона в сыворотке. Следует сделать вывод о важности открытия различных классов Т-хелперов, которые определяют тип иммунного ответа, чувствительность организма к патогену, позволяют понять механизм того или иного иммунологического процесса.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что цитокины – унифицированное понятие, включающее регулярные пептиды, вырабатываемые разным типом клеток, играют значительную роль в защите организма от патогенов. Они участвуют в неспецифическом звене защиты организма, индуцируя и развивая воспалительные реакции, призванные к деструкции и удалению патогена, а также являются инициаторами специфического иммунитета. При этом наряду с положительными взаи-

мовлияниями имеют место ингибирующие эффекты, которые обеспечивают, например, преобладание клеточных или гуморальных форм иммунного ответа. Цитокины используют в практической медицине в качестве стимуляторов гемопоэза и мобилизаторов стволовых клеток (ГМ- и Г-КСФ, ИЛ-3), противовирусных и иммуностимулирующих средств при вирусных заболеваниях (ИФ), иммуностимуляторов при аутоиммунных и иммунодефицитных состояниях (ИЛ-1, ИЛ-2), провоспалительных средств при ревматических заболеваниях (ИЛ-1РА, растворимые формы рецепторов ИЛ-1 и ФНО-α), противоопухолевых препаратов (ИФ-α и -γ, ИЛ-2, ФНО-α, ИЛ-1) [27].

Таким образом, межклеточные взаимодействия, обеспечивающие поддержание постоянной структуры органов и тканей, регулируются биологически активными веществами, важнейшими из которых являются цитокины. Механизмы, обуславливающие многообразие взаимодействий цитокинов, во многом остаются неясными, и дальнейшее изучение их откроет перспективы для более широкого понимания законов функционирования иммунной системы и новые возможности изучения иммуноцитокинового статуса и принципов его коррекции в зависимости от характера патологического процесса.

Поступила 02.02.99

ԻՄՈՒՆԱՑԻՏՈԿԻՆԱՅԻՆ ՍՏԱՏՈՒՍԸ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԻՄՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ

Ա.Ս.Զավգորոդնյայա

Ժամանակակից կլինիկական իմունոլոգիայում իմունացիտոկինները գտնվում են ուշադրության կենտրոնում: Բազմաթիվ ցիտոկինների գնահատման մեթոդների մշակումը թույլ է տվել սահմանել իմունացիտոկինային ստատուսի հասկացությունը:

Մեծ քանակով ցիտոկիններ, որոնք արտադրվում են մակրոֆագներով, արտացոլում են նրանց բազմաֆունկցիոնալ օրգանիզմի մի շարք համակարգերի կարգավորումը ու ցիտոկինային ֆոնի ստեղծումը: Ամեն մի մակրոֆագային և մոնոցիտար ֆունկցիան հսկվում է միաժամանակ մի քանի գործոններով: Այն գործոնները, որոնք պատասխանում են իմունիտետի ինդուկցիայի համար, միաժամանակ կարող են հանդիսանալ բորբոքային մեդիատորներ՝ ԻԼ–1, ԻԼ–6, ԻԼ–8: Հակաբորբոքային ցիտոկիններ են հանդիսանում ԻԼ–6, ԻԼ–10, ՌԱԻԼ:

Հարկ է նշել ԻԼ–1-ի հատուկ դերը, որը համարվում է կարևոր ցիտոկին և օժտված է կենսաբանական ազդեցության լայն հնարավորություններով: Նկարագրված են S-հելպերների երեք դասերը՝ Th1, Th2, Th0: Նկարագրված են ցիտոկիններ սուր (ԻԼ–1, TNF–α) և խրոնիկական բորբոքումների (ԻԼ–6, ինտերֆերոն α), ինչպես նաև ռևմատոիդ արթրիտի և պարբերական հիվանդության, սիստեմային կարմիր գայլախտի, Բեխչետի հիվանդության, բրոնխիալ ասթմայի և այլ հիվանդությունների ժամանակ:

Իմունային համակարգի ֆունկցիայի օրենքների բացահայտումը կբացի նոր հնարավորություններ իմունային ստատուսի ուսումնասիրման համար:

IMMUNOCYTOKINE STATUS IN CLINICAL IMMUNNOLOGY

A.M.Zavgorodnyaya

Immunocytokines are in the spotlight of the modern clinical immunology.

The investigations of accessible methods of many cytokines allowed to formulate a concept of immunocytokine status.

A big amount of cytokines produced by macrophages reflect their polyfunctionality in regulation of many systems of the organism and the creation of cytokine background by them. Each function of monocytes/macrophages is controlled simultaneously by a few factors. The factors, that are responsible for induction of immunity can be at the same time the initiators of inflammation – the proinflammatory cytokines: IL–6, IL–10, RAIL. Particular role belongs to IL–1, which is a key cytokine having a large spectrum of biological effects. There are given also the features of IL–2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, TNFα, RAIL etc., three classes of T-helpers: Th1, TH2, and TH0.

There are described the cytokines and the change of cytokines background during acute and chronic inflammations. The mediators of acute inflammation are IL–1, TNFα, while the mediators of subacute and chronic inflammations are IL–6 and interferon α.

The results of the research of immunocytokines in RA, periodic disease, systemic lupus erythematous, Behcet's disease, bronchial asthma and other diseases are analyzed.

The understanding of the laws of immune system functioning gives opportunity to widen the research of immunocytokine status.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Брондз Б.Д.* Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. М., 1987.
2. *Громыхина Н.Ю., Орловская И.А. и др.* Иммунология, 1995, 2, с. 29.
3. *Завгородняя А.М.* Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф. докт. дис. М., 1990.
4. *Зильфян А.В.* Медицинская наука Армении, 1996, XXXVI, 3-4, с. 154.

4а. *Зильфян А.В.* Цитокины и ревматоидный артрит. Ереван, 1994.

5. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Иммунология, 1995, 3, с. 30.
6. *Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н.* Клин. лаб. диагностика, 1995, 6, с. 78.
7. *Ломакин М.С.* Иммунобиологический надзор. М., 1990.
8. *Маянский А.Н.* Иммунология, 1995, 4, с. 8.
9. *Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Иммунология, 1994, 2, с. 6.
10. *Потапнев М.П., Печковский Д.В.* Бюлл. экспер. биол., 1992, 12, с. 641.
11. *Фрейдлин И.С.* Аллергол. и клин. иммунол., 1994, 1, с.58.
12. *Adostini C., Trentini L. et al.* J. Immunol., 1996, 157, p. 360.
13. *Al-Wabce A., Al-Janadi M. et al.* Nature, 1992, 356, p. 604.
14. *Appasamy P.M.* Cancer, 1993, 11, 4, p. 487.
15. *Arend W.* Advanc. Immunol., 1993, 54, p. 167.
16. *Baggioloni M. et al.* Advanc. Immunol., 1994, 55, p. 97.
17. *Baggioloni M. et al.* Advanc. Immunol., 1994, 55, p. 97.
18. *Bajaj M., Kew R.R. et al.* Inflammation, 1992, 16, 3, p.241.

19. *Bevilaqua M.P.* Ann. Rev. Immunol., 1993, 11. P. 767.
20. *Cassatella M., Meda C. et al.* Exp. Med., 1994, 179, p. 1695.
21. *Collotta F., Re F. et al.* Blood, 1991, 77, 12, p. 2707.
22. *Coyle A.J., Wagner K. et al.* J. Exp. Med., 1996, 183(4), p. 1303.
23. *Cruikshauk W.W., Center D.M. et al.* Roc. Mat. Acad. Sci., USA, 1994, p. 1509.
24. *Dagger A., Meisener N. et al.* Curr. Opin. Immunol., 1995 7(6), p. 762.
25. *Del. Prete C., Maggi E. et al.* Lab. Invest., 1994, 70, p. 299.
26. *Dinarello Ch. A.* Blood., 1991, 77, 8, p. 1627.
27. *Dinarello Ch. A., Thompson R.C.* Immunol. Today, 1991, 12, 14, p. 404.
28. *Ducker B.J., Newmann V. et al.* L. Biol. Chem., 1994, 269, 7, p. 5387.
29. *Duff G.W., Durum S.K.* Nature, 1983, 304, p. 449.
30. *Durum S., Oppenteim J. T.* Fundamental Immunology. 3-d ed., 1993.
31. *Elbim C., Bailly S. et al.* Infect. and Immun., 1994, 269, 7, p. 5387.
32. *Farrar J.J., Mizel S.B. et al.* J.Immunol., 1980, 125, p. 2555.
33. *Fontana A., Hengartner U. et al.* Rheumat. Int., 1982,2, p. 49.
34. *Fossier F., Djossou O. et al.* J. Exp. Med., 1996, 183(6) p. 2593.
35. *Grabstein R.H., Eisenmann J. et al.* Science, 1994, 264, p. 965.
36. *Hebert G., Baner J.B.* Cancer. Invest., 1993, 11, 6, p. 743.
37. *Hoiand G., Homiek A.* Cancer. Invest., 1993, 11, 6, p. 743.
38. *Hopkins S.J., Meager A.* Clin. Exp. Immunol., 1988, 73(1), p. 88.
39. *Howard M.C., Miaynima A. et al.* Fundamental Immunology. 3-d Ed., 1993, N.Y.
40. *Isomaki P., Luukkainen R. et al.* Arthritis, Rheum., 1996. 39(3), p. 386.
41. *Jones A.L., Selby P.* Progr. Gionth. Factor Res., 1989, 1, 1-2, p. 107.
42. *Joseph K.A.M., Tam F.* Weltal-Kidney Int., 1993, 44, 5, p. 967.
43. *43.Kishimodo T., Taga T. et al.* Cel., 1994, 76, 2, p. 253.
44. *Kohler J., Heumann D. et al.* J. Immunol., 1992, 49, 8, p. 2662.
45. *Kurdowska A., Miller E. et al.* J. Immunol., 1996, 157, p. 2699.
46. *Li H., Sim T.C., Alam R.* J. Immunol., 1996, 156(12), p. 4833.
47. *Mackiewiez A., Speroft Th. et al.* J. Immunol., 1994, 152, 12, p. 5883.
48. *Mege I.L., Dilsen N. et al.* I. Rheumatol., 1993, 20 (9), p. 1544.
49. *Mizel S. B., Dayer J. M. et al.* Prac. Nat. Acad. Sci. USA, 1981, 78, p. 247.
50. *Murphy E.E., Terres G. et al.* J. Exp. Med., 1994, 180, 1, p. 223.
51. *Oppenhcimen J.J., Stadler B.M. et al.* Immunol. Today, 1986, 7, p.45.
52. *Opdenakker G., Froyen C. et al.* Biochem. Byophys. Res. Commun., 1993, 191, p. 535.
53. *Ostendem M., Fozze O.* Scand. J. Rheumatol., Suppl., 1988, 176, p. 183.
54. *Oswald J.P., Gazzinclli R.T. et al.* J. Immunol. 1992, 148, 11, p. 3578.
55. *Perickle F., Liu J. et al.* Europ. J. Immunol., 1994, 24, p. 440.
56. *Porteu F., Hieblot C.* J. Biol. Chem., 1994, 269, 4, p. 2834.
57. *Romagnanni S.* Europ. Cytokine Net., 1994, 5, 1, p. 7.
58. *Rozenbaum M., Katz R. et al.* Rheumatol., 1992, 19(3), p. 416.
59. *Schmitt E., Beuscher H., et al.* Immunol., 1991, 147, 11, p. 35.
60. *Sims J., Giri J.D.* Clin. Immunol. Immunopath., 1994, 72,1.
61. *Smith W.B., Nock L. et al.* J. Immunol., 1996, 157, p. 157, p. 360.
62. *Spahn J. D., Szefler S.J. et al.* J. Immunol., 1996, 157, p. 2654.
63. *Theze J.* Europe Cytokine Net., 1994, 5, 4, p. 353.
64. *Tilg H., Vannier E. et al.* J. Exp. Med., 1993, 178, 5, p. 1629.
65. *Tilg H., Treku E. et al.* Blood, 1994, 83, 1, p. 113.
66. *Wahl Sh. M.* J. Exp. Med., 1994, 152, 8, p. 4102.
67. *Wahl Sh. M.* J. Exp. Med., 1994, 180, 5, p. 1587.
68. *Wang F., Sengupta T. et al.* J. Exp. Med., 1995, 182(6), p. 1825.
69. *Zucat J. B., Broxmmeyer H.E. et al.* Immunol., 1988, 140, p. 356.