

УДК 612.017.1:[616.24-002+616.2-002.5+616.9-022

Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников

Владивостокский государственный медицинский университет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ключевые слова: система цитокинов, пневмония, туберкулез, вирусные инфекции.

Обобщены и представлены результаты комплексного исследования компонентов системы цитокинов на системном и локальном уровне при заболеваниях легких (внебольничной, нозокомиальной пневмонии, туберкулезе) и при вирусных инфекциях (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, вирусный гепатит С). Показано, что ранняя гиперпродукция фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-10 на фоне депрессии маркеров клеточно-опосредованной иммунной защиты (интерлейкин-2, γ -интерферон) приводит к резкому нарастанию концентрации кислородных радикалов и оксида азота, способствует превалированию процессов апоптоза над маркерами клеточной позитивной активации. Это является важным патогенетическим звеном неблагоприятного течения и прогноза при рассматриваемых заболеваниях. Получены доказательства влияния возбудителя пневмонии на динамику цитокинового ответа. Расширены представления о механизмах развития иммунодефицитного состояния с позиции цитокиновой регуляции.

В последние десятилетия открытие цитокинов и их регулирующей роли в иммунном ответе определили приоритеты исследований в этом направлении при различных патологических процессах. Свойства цитокинов и функционирование цитокиновой сети подробно описаны в литературе [16, 20, 30]. Показано, что дефицит цитокинов способствует развитию ряда заболеваний, а их нормальное содержание усиливает резистентность организма к инфекциям [19, 20].

К системе цитокинов относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ. Все они имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими считаются плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети [25]. Цитокины — это регуляторные белки, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под их контролем протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток.

Система цитокинов включает не только белок-цитокин, но и рецептор, посредством которого происходит передача дальнейшей информации клетке-мишени [19]. Индукции синтеза цитокинов являются событиями раннего воспалительного ответа в первые 96 часов после инфицирования или травмы [23–25].

Накапливаясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в этой реакции, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, Т- и В-лимфоциты.

Спектр и уровень синтезируемых цитокинов связаны с природой этиологического фактора, тяжестью и распространенностью патологического процесса. Существует достаточно много подтверждений патогенетической роли цитокинов и дисбаланса в их системе при заболеваниях органов дыхания [6, 8]. Но, несмотря на интенсивные исследования процесса повреждения легких при пневмонии [5, 15], до настоящего времени не была определена роль различных цитокинов, не решены вопросы идентификации интегральных маркеров развития патологического процесса в легких при пневмонии, ассоциированной с разными этиологическими агентами, а также собственная роль этиологического фактора в развитии пневмонии. Отсутствовали четко определенные, прогностически значимые иммунологические критерии, особенно при развитии нозокомиальной пневмонии. Решению этих вопросов был посвящен ряд научных работ, выполненных сотрудниками кафедры патофизиологии [2–4, 13, 14, 18].

В ходе проведенных исследований у больных нозокомиальной пневмонией было показано, что низкий уровень фактора некроза опухолей- α (ФНО α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) коррелирует с нарушениями фагоцитарного процесса, что способствует диссеминации инфекций. Установлен факт одновременного системного (в сыворотке крови) и местного повышения уровня провоспалительных (ИЛ-1 α , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4) при внебольничной и нозокомиальной пневмонии как у взрослых, так и у детей. Выявлено, что уровни ИЛ-1 α , ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-10 существенно возрастают при утяжелении состояния больных ($r=0,6-0,79$). При этом наиболее важным диагностическим и прогностическим критерием является дисбаланс соотношения γ -интерферона (ИФН γ) и ИЛ-10: при нарастании степени тяжести состояния больного и распространении воспалительного процесса в легких соотношение сывороточного уровня с 1:1 (у здоровых) изменяется в сторону существенного превалирования ответа Т-хелперов 2 типа (1:50 – 1:100), что свидетельствует о развитии глубокого дефекта клеточно-опосредованной иммунной защиты.

Полученные результаты позволили подтвердить, что важным патогенетическим звеном неблагоприятного течения и прогноза при пневмониях является ранняя гиперактивация продукции цитокинов (провоспалительного ФНО α и противовоспалительного ИЛ-10) на фоне депрессии маркеров клеточно-опосредованной иммунной защиты (ИЛ-2, ИФН γ), что приводит к резкому росту концентрации кислородных радикалов и оксида азота, способствует превалированию процессов апоптоза над маркерами активации. Подтверждено, что в динамике болезни при грамотрицательной нозокомиальной пневмонии уровень ИЛ-12p40, ИЛ-6 и ИЛ-8 становится выше, а уровень ИФН γ – ниже, чем при грамположительной инфекции дыхательных путей. Зафиксирована зависимость концентрации ИЛ-10 от этиологического фактора пневмонии. Его содержание у больных с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с микст-инфекцией и грамотрицательной флорой, существенно выше, чем при грамположительной инфекции ($74,1 \pm 11,6$ и $89,3 \pm 12,7$ пг/мл против $54,2 \pm 9,6$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Наиболее выраженные нарушения установлены нами при пневмонии, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa*, которая протекала с угнетением клеточного звена иммунитета, значительным снижением фагоцитарной и бактерицидной активности макрофагов [2, 4]. При этом обеспеченность иммуноглобулинами G, M и A у таких больных была ниже, а уровень и доля средних и мелких иммунных комплексов выше, чем при грамположительной инфекции [7].

При оценке спонтанной и стимулированной фитогемагглютинином и липополисахаридом продукции цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ) клетками крови взрослых людей с внебольничной и нозокомиальной пневмониями зафиксировано повышение спонтанной продукции ФНО α и ИЛ-8 при внебольничной пневмонии, а также всех изучаемых цитокинов, за исключением ИФН γ , у пациентов с нозокомиальной пневмонией. Выявлено снижение резервных возможностей клеток крови к продукции ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИФН γ , более выраженное при тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии, что является патогенетической основой развития клеточно-опосредованного иммунодефицитного состояния и предопределяет необходимость цитокинотерапии у этой категории больных.

Таким образом, можно утверждать, что при тяжелых вариантах течения бронхолегочной патологии развивается системный иммунодефицит, связанный с секрецией и выделением большого количества биологически активных соединений, поддерживающих воспалительную реакцию в легочной ткани и приводящих к еще большему повреждению. Ранняя и избыточная продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4) изменяет

последовательность механизмов противоинфекционной защиты и может явиться патогенетическим фактором развития нозокомиальной инфекции [8, 13]. Это предопределяет необходимость исследования не только системного, но и локального уровня (в органе-мишени) цитокинов. Имеется ряд публикаций, свидетельствующих о стимулирующем влиянии цитокинов на рост бактерий [17, 28]. Нами показано, что грамотрицательные бактерии могут вызвать чрезмерную активацию и быстрое истощение клеток иммунной системы [1, 8], что в последующем, вероятно, приводит к шеддингу рецепторов с поверхности клеток и развитию синдрома «иммунологического парализа» [20].

При исследовании цитокинового профиля детей с пневмонией на фоне атопического процесса (бронхиальной астмы) и без атопии было установлено, что изменение уровня оппозиционных цитокинов (ИФН γ и ИЛ-4) зависит от характера воспалительного процесса. Выявлено, что при присоединении к атопическому патологическому процессу пневмонии уровень провоспалительных цитокинов нарастает в среднем в 1,5 раза: ИЛ-8 с $30,8 \pm 3,51$ до $40,92 \pm 3,87$ пг/мл ($p < 0,05$) и ФНО α с $16,48 \pm 2,07$ до $22,15 \pm 1,34$ пг/мл ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют констатировать усугубление цитокинотопосредованных процессов повреждения легких при пневмонии. Следует отметить, что при присоединении к атопическому процессу острого воспаления инфекционной природы уменьшается содержание ИЛ-4 – одного из ведущих цитокинов, участвующих в патогенезе атопии ($11,12 \pm 0,19$ против $1,64 \pm 0,54$ пг/мл, $p < 0,05$). При этом зафиксировано усугубление дефицита ИФН α при пневмонии на фоне бронхиальной астмы ($2,64 \pm 0,64$ против $4,01 \pm 0,3$ пг/мл). Однако здесь важно изучение и специфических маркеров аллергии, одним из которых является уровень иммуноглобулина E. Нами было показано, что определение и анализ его локальной секреции (уровни иммуноглобулина E, ИЛ-4 и ИЛ-8 в конденсате выдыхаемого воздуха) позволяет проводить дифференциальную диагностику аллергического и неспецифического воспаления в бронхоальвеолярной системе. Повышение концентрации этого иммуноглобулина и ИЛ-4 свидетельствует об аллергическом воспалении, тогда как существенное нарастание уровня ИЛ-8 – о бактериальном воспалительном процессе [3, 7].

Анализ и характеристика взаимосвязей в системе цитокинов с показателями иммунного статуса и биохимическими маркерами воспаления у больных с пневмонией разной этиологии позволили подтвердить и уточнить ряд закономерностей. В частности, было показано, что оптимальным является умеренное (в 2–3 раза) увеличение локального уровня провоспалительных цитокинов. Это приводит к повышению местной резистентности

за счет привлечения в патологический очаг циркулирующих гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов [23]. Посредством мобилизации зрелых клеточных элементов и эффекторных молекул региональных лимфоидных образований активируются механизмы адаптивного иммунитета. То есть в рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между врожденным и адаптивным специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях.

Представлены доказательства [1, 24, 26, 29], в том числе и нашими исследованиями [8, 13, 15, 19], что гиперактивация клеток иммунной системы в процессе воспаления, сопровождающаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, влечет за собой каскад индуцированных ими медиаторов воспаления: возрастает продукция оксида азота, реактивных метаболитов кислорода, пероксинитрита. Одновременно активируется система протеолитических ферментов.

Выявлено, что гиперактивация системы цитокинов коррелирует с нарушением тромборезистентности сосудистого эндотелия. Вероятно, это обусловлено прокоагулянтной активностью ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , которая определяется способностью этих цитокинов усиливать экспрессию тканевых факторов, снижать экспрессию тромбомодулина, стимулировать синтез тканевого активатора плазминогена [25], что на фоне вазоконстрикции артериол приводит к нарушению микроциркуляции, развитию гипоксии и недостатку энергообеспечения тканей, некротическим и апоптотическим процессам в очаге воспаления.

Цитокины вовлекаются в инфекционно-воспалительный процесс на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, запуская последовательную цепь реакций, выражающихся в нарушении микроциркуляции, возникновении тканевой гипоксии, альвеолярного и интерстициального отека, повреждении метаболической функции органов. Это во многом определяет направление, тяжесть и исход патологического процесса. Показано, что прогностически неблагоприятным является высокое содержание ИЛ-10 и ИЛ-8 в динамике заболевания.

Представление о функционировании цитокиновой сети и механизмах усугубления иммунодефицита под воздействием операционной травмы было расширено при проведении мониторинга сыровоточного содержания цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70 ИЛ-12p40) у пациентов с нозокомиальной пневмонией на фоне перитонита и хирургических операций. В ходе исследований была установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ФНО α и α_1 -кислого гликопротеина, концентрацией ИЛ-8 и уровнем нейтрофильного лейкоцитоза, а также показателями теста с нитросиним тетразолием. Зарегистрирована сильная обратная

зависимость между фагоцитарной активностью нейтрофилов и уровнем ИЛ-10 ($r = -0,87, p < 0,01$).

Выявлена обратная зависимость между величиной фагоцитарного резерва, степенью интоксикации и концентрацией ИЛ-10. Это подтверждает, что данный цитокин является мощным ингибитором процесса фагоцитоза и функциональной активности лейкоцитов. Наиболее выраженный дисбаланс цитокинов зарегистрирован при тяжелой нозокомиальной пневмонии, развившейся на фоне перитонита и нейрохирургической патологии, характеризующейся увеличением на 5-е сутки заболевания уровней ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-4 и дальнейшим нарастанием концентрации ИЛ-10 к 15-м суткам болезни [3, 13, 14].

Таким образом, комплекс проведенных исследований подтверждает мнение некоторых ученых [22, 27], что увеличение уровней цитокинов не может продолжаться бесконтрольно, а их гиперпродукция служит причиной развития ряда патологических состояний, сопровождающихся массивной деструкцией тканей.

Специфическое повреждение ткани легких при туберкулезной инфекции относят к заболеваниям с другим иммуноопосредованным механизмом. Было установлено, что особенностью цитокинового статуса детей и подростков с тубинфицированностью и активным туберкулезом органов дыхания является гетерогенность продукции цитокинов с распределением на низкие, высокие и средние показатели, что, вероятно, связано с генетически обусловленной экспрессией их генов [9].

Несмотря на неоднородность цитокинового ответа, развитие туберкулеза органов дыхания характеризовалось превалированием иммунного ответа (Т-хелперы 1-го типа), направленного на защиту от микобактерий туберкулеза. Первичные формы туберкулеза сопровождалась гиперпродукцией ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН γ , ФНО α и ИЛ-10. При вторичных формах туберкулеза был отмечен дисбаланс цитокиновой сети с гиперпродукцией ФНО α и дефицитом ИЛ-8, ИФН γ и ИЛ-10 на фоне незначительных сдвигов в сторону увеличения концентрации ИЛ-1 α . Установлено, что отличительной особенностью инфицирования здесь является гиперпродукция ИЛ-8 при нормальном соотношении оппозитных цитокинов (ИФН γ /ИЛ-10).

У детей с туберкулезом органов дыхания в выдыхаемом воздухе увеличивается содержание стабильных метаболитов оксида азота на фоне локальной гиперсекреции ИЛ-8, что является признаком активности туберкулеза. У 25% детей с первичным и 40% больных с вторичным туберкулезом одновременно были зарегистрированы положительные результаты реакции лейкоцитолита и увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов в присутствии турберкулина, что свидетельствовало о значительной активации у них гуморального звена иммунитета. В группе детей с распространенными

осложненными формами первичного туберкулеза на фоне противотуберкулезной терапии увеличение уровней ИЛ-8, ИФН γ и ИЛ-10 в динамике свидетельствовало о сохранении воспалительного процесса и недостаточном объеме терапии. При вторичных формах туберкулеза в процессе проведения стандартного противотуберкулезного лечения было отмечено усиление дефицита продукции ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИФН γ и ИЛ-10 и снижение синтеза ФНО α , коэффициента ИФН γ /ИЛ-10, что, по нашему мнению, может служить обоснованием для включения иммунокорригирующих препаратов в комплексное лечение этой группы пациентов.

Целый блок исследований, большинство из которых посвящено изучению иммунных механизмов патогенеза при вирусных инфекциях, осуществлен нами совместно с сотрудниками кафедры инфекционных болезней.

В патогенезе хронических вирусных инфекций принципиальны два основных фактора: стадия жизнедеятельности вируса и характер иммунного ответа макроорганизма [21]. В ответ на попадание вируса срабатывают врожденные и адаптивные механизмы иммунного ответа, направленные на ограничение и элиминацию инфекции. Вирусы для обеспечения собственного выживания используют пути, позволяющие им избежать действия защитных реакций организма, подавляя индукцию иммунного ответа путем блокирования процессинга и презентации антигенов, «мимикрии» собственных антигенных детерминант, а также накопления мутаций «иммунного ускользания».

Одним из общих условий для патогенетически значимой активации вирусов является ослабление резистентности хозяина. С наибольшей очевидностью это проявляется у больных с иммунодепрессией. С одной стороны, репликация вирусов в иммунонеприкосновенных местах, какими являются клетки иммунной системы, позволяет вирусам «избегать» иммунного надзора. С другой стороны, инфицирование вирусами иммунных клеток нарушает их функцию, что в свою очередь играет важную роль в патогенезе поражения органов и систем, к которым эти вирусы тропны. Одним из свойств вирусов, выработавшихся в результате длительной коэволюции, как раз и является способность модулировать иммунный ответ в пользу реакций Т-хелперного 2-типа во время ранней фазы заболевания и склонять течение инфекции в сторону хронизации, чем, вероятно, и объясняется феномен длительной персистенции.

В результате научных исследований, проведенных совместно с В.А. Иванис и Л.Е. Перевертень, были получены данные, подтверждающие важную роль нарушений в системе цитокинов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом, ассоциированной с серотипом Сеул [1, 12]. При этом заболевании выявлено конкурирующее влияние основных

иммунорегуляторных цитокинов на форму тяжести инфекции: раннее повышение уровня ИЛ-12p70 в крови больных способствовало более легкому течению болезни, в то время как степень гиперпродукции ИЛ-10 отражала нарастание тяжести ее клинических проявлений.

Установлено существование самостоятельного локального синтеза цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-12p70 и ИЛ-12p40) в почках при геморрагической лихорадке, обусловленной хантавирусом серотипа Сеул, что убедительно характеризует их как орган-мишень для хантавирусов и как центр иммунных реакций клеточного типа. В ранний период болезни было обнаружено преобладание продукции ИЛ-12p40 над секретацией ИЛ-12p70 как в крови, так и в моче, независимо от формы тяжести инфекции, а прямая корреляционная связь между содержанием димеров ИЛ-12 в этих средах подтверждала контролируемую роль белка p40 по отношению к биоактивному ИЛ-12p70. Зафиксировано положительное воздействие ИЛ-12p70 на интенсивность локальной и системной секреции молекул оксида азота в ранний период заболевания и отрицательное – ИЛ-10.

Также было показано, что дополнительным лабораторным критерием может служить возрастающее количество метаболитов оксида азота, определяемое в моче в динамике болезни. При геморрагической лихорадке с почечным синдромом, вызванной хантавирусом серотипа Сеул, отмечалось повышение количества цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, но функциональная активность этих клеток была снижена, что проявлялось дефицитом продукции ими ИФН γ . Указанные взаимосвязи демонстрируют ведущее значение цитокинов в ранней регуляции эффекторных механизмов клеточного звена иммунитета при геморрагической лихорадке с почечным синдромом как в организме в целом, так и местно, в почках.

Вирус гепатита С является ярким представителем инфекционных агентов, способных длительно персистировать в организме человека и индуцировать развитие хронического заболевания. В патогенезе хронического вирусного гепатита С немаловажную роль играют иммунологические нарушения. Иммунные дисфункции при этой инфекции возникают первично (поражение в тросом иммунокомпетентных клеток) или вторично (функционально-морфологическая дезорганизация иммунной системы) и являются значимым звеном патогенеза этого заболевания. Вирус стимулирует образование пептидов, являющихся функциональными антагонистами Т-лимфоцитов, что обуславливает снижение хелперной и цитотоксической активности клеток и, в совокупности со слабой иммуногенностью вируса, не приводит к его элиминации, а потенцирует последующую хронизацию процесса [10, 11]. Однако иммунитет при хроническом вирусном гепатите С характеризуется как «субоптимальный», т.е. не обес-

печивающий контроль над инфекционным процессом. В условиях персистенции гипervариабельного вируса регуляторный дисбаланс в иммунной системе чаще формируется вторично, однако может приводить к более тяжелым последствиям, чем сам факт инфицирования вирусом клеток. Другой механизм, который обеспечивает развитие иммунной недостаточности – развитие анергии соответствующих клеток. Факторами, способствующими возникновению функциональной клеточной анергии, обычно выступают регуляторные молекулы различных биологических систем организма: циклические нуклеотиды, медиаторы воспаления, цитокины, клеточные супрессорные факторы [21].

При вирусном гепатите С, так же как и при ВИЧ-инфекции, отчетливо проявляется еще одна форма количественного и качественного дисбаланса в иммунной системе – нарушение процессов клональной активации. В этом случае при развитии адаптивного иммунного ответа вместо избирательного (селективного) реагирования специфичных к конкретному антигену лимфоидных клонов развивается их поликлональная активация. В то же время основной механизм повреждения печени при хроническом вирусном гепатите С – иммунологический, обусловленный сенсibilизированными цитотоксическими Т-лимфоцитами. Подтверждает это значительное количество работ, посвященных количественному определению в ткани печени нуклеиновых кислот вирусов [21].

Полученные нами совместно с Л.Ф. Скляр результаты свидетельствуют о достоверном увеличении уровней ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12p40, ИЛ-12p70, ФНО α и уменьшении содержания ИЛ-2 и ИФН γ в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С по сравнению с группой здоровых доноров в период клинико-лабораторного обострения заболевания. Эти данные согласуются с результатами исследований, которые свидетельствуют об изменении баланса цитокинов Т-хелперов в пользу повышения продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа, что объясняется постоянной активацией иммунокомпетентных клеток при длительной вирусной персистенции и преобладанием соответствующего пути иммунного ответа. В свою очередь активированные Т-хелперы 2-го типа способны усиливать секрецию ИЛ-10, который может влиять на гуморальное звено иммунитета, одновременно подавляя продукцию Т-клетками ИЛ-2. В наших исследованиях уровень сывороточного ИЛ-10 был значительно повышен в период обострения хронического вирусного гепатита С ($98,7 \pm 11,7$ против $13,9 \pm 0,7$ пг/мл у здоровых, $p < 0,01$).

Проведенный сравнительный анализ определения уровней цитокинов в сыворотке крови у пациентов с вирусным гепатитом С в зависимости от стадии инфекционного процесса позволил выявить следующую закономерность: как в стадии рециди-

ва, так и в стадии ремиссии заболевания отмечался дисбаланс в продукции цитокинов Т-хелперами обоих типов. Однако в фазу ремиссии заболевания угнетение резервных возможностей секретировать цитокины было менее выражено у Т-хелперов 1-го типа. Таким образом, дисбаланс цитокинового профиля имеет важное патогенетическое значение при хронизации этой вирусной инфекции, поскольку формирование неполноценного иммунного ответа на вирус способствует рецидивирующему течению заболевания.

Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях [14]. В этой связи субстратом для определения маркеров локальной иммунной активации может быть супернатант печеночной ткани, основными продуцентами цитокинов которой являются макрофаги и клетки ретикулоэндотелиальной системы печени. Как показали результаты наших исследований, изменение содержания Т-хелперных цитокинов на локальном и системном уровнях при хроническом вирусном гепатите С носило однонаправленный характер. При этом преобладала локальная концентрация таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-12p40 и ФНО α над сывороточными показателями – более чем в 15 раз по сравнению с уровнем группы контроля. Преобладание уровня локальных цитокинов может быть связано и с нарушением их инактивации поврежденной печенью [21], что частично позволяет объяснить полученные результаты.

Нами установлена достоверная связь уровней ИЛ-4 и ФНО α в сыворотке крови и супернатанте печени с клиническими показателями, отражающими активность системного воспалительного процесса при хроническом вирусном гепатите С. Это можно объяснить в рамках концепции активации клеток макрофагальной системы, сопровождающейся реактивным увеличением размеров печени, селезенки, лимфоузлов (за счет увеличения пула тканевых макрофагов) на фоне повышенной секреции провоспалительных цитокинов. Именно этим можно объяснить высокую степень выявленных корреляционных связей между выраженностью фиброза и концентрацией ФНО α , ИЛ-10 и ИЛ-12p70 на системном и локальном уровнях. Следовательно, определение концентраций указанных цитокинов в сыворотке крови является альтернативным методом неинвазивного скрининга фиброза печени.

Таким образом, система цитокинов представляет собой универсальную, полиморфную регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма. 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 являются той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс защитных реакций организма при внедрении патогенов.

Литература

1. Иванис В.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф. и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – № 2. – С. 36–39.
2. Костюшко А.В., Маркелова Е.В. // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 147–148.
3. Костюшко А.В., Маркелова Е.В., Турмова Е.П. и др. // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 231.
4. Костюшко А.В., Силаев А.А., Маркелова Е.В. и др. // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 137–139.
5. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Лазанович В.А. и др. // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 11–20.
6. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Силич Е.В., Беляев Д.Л. // Russian Journal of Immunology. – 2002. – Vol. 7, № 2. – С. 151–160.
7. Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Костюшко А.В. // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2–3. – С. 264–265.
8. Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Недобылский О.В. // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 12–16.
9. Маркелова Е.В., Серета В.Г. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 288–289.
10. Маркелова Е.В., Скляр Л.И. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5–6. – С. 673–678.
11. Маркелова Е.В., Скляр Л.И. // Тихоокеанский мед. журнал. – 2006. – № 4. – С. 31–34.
12. Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф., Иванис В.А. и др. // Журнал инфекционной патологии. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 97–99.
13. Маркелова Е.В., Турмова Е.П., Силаев А.А. и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 35–37.
14. Маркелова Е.В., Чагина Е.А., Лазанович В.А. и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 24–27.
15. Маркелова Е.В., Шуматов В.Б., Шуматова Т.А. и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 1. – С. 9–11.
16. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001.
17. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. // Вестник РАМН – 2000. – № 1. – С. 13–17.
18. Силаев А.А., Костюшко А.В., Маркелова Е.В., Красников В.Е. // Российский аллергол. журн. – 2008. – № 1. – С. 270–271.
19. Система цитокинов и болезни органов дыхания / под ред. Б.И. Гельцера и Е.В. Просековой. – Владивосток : Дальнаука, 2005.
20. Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. – Новосибирск : Наука, 2004.
21. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Полушин О.Г. и др. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. – М. : Изд-во Российского университета дружбы народов, 2006.
22. Сотниченко Б.А., Маркелова Е.В., Салиенко С.В. // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 67–71.
23. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. – Т. 1–2. – СПб. : Наука, 2000.
24. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. – Т. 3–5. – СПб. : Наука, 2001.
25. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург : УрО РАН, 2002.
26. Aggarwal B.B., Vicer J. Tumor necrosis Factor: Structure, function and mechanism of action. – Marcel : Dekker. – 1992.
27. Manderscheid P.A., Bodkin R.P., Davidson B.A. et al. // Clinical and diagnostic laboratory Immunology. – 2004. – Vol. 11., No. 4. – P. 742–751.
28. Meduri G.U., Kanangat S., Stefan J. et al. // Am. J. Respir Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160, No. 3. – P. 961–967.
29. Schultz M.J., Rijneveld A.W., Florauin S. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell mol. Phusiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 285–290.
30. The Cytokine Handbook / ed. by A. Thomson. – London : Acad. Press., 1992.

Поступила в редакцию 11.04.2008.

PATHOGENETIC ROLE OF THE IN CYTOKINE SYSTEM CHANGES AT INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES

E.V. Markelova, A.V. Kostyushko, V.E. Krasnikov
Vladivostok State Medical University

Summary – Results of complex research of components of cytokine system at a system and local level at lung diseases (home, hospital pneumonia, tuberculosis) and at virus infections (hemorrhagic fever with nephritic syndrome, hepatitis C) are generalized and submitted. It is shown, that early hyperproduction of the factor of the tumor necrosis and IL10 on a depression of markers of cell-dependent immune protection (IL2, γ -interferon) results in sharp increase of concentration of oxygen radicals and nitrogen oxide, promotes a prevalence of processes of the apoptosis on markers of cellular positive activation. It is the important pathogenetic part of adverse clinical presentation and the long follow-up. Proofs of influence of the activator of pneumonia on dynamics of the cytokine answer are received. Representations about the mechanisms of development of the immune deficit conditions from a position of cytokine regulation are expanded.

Key words: cytokine system, pneumonia, tuberculosis, virus infections.