

А. С. Симбирцев

ЦИТОКИНЫ

**В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**

**Санкт-Петербург
ФОЛИАНТ
2018**

УДК 612.017.1
ББК 52.54

Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. — СПб : Фолиант, 2018. — 512 с.

ISBN 978-5-93929-283-2

Цитокины представляют собой эволюционно древнюю уникальную систему эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих развитие, физиологические функции и защитные реакции организма. Смысл существования данной системы в норме — организация взаимодействия между клетками различного происхождения и с разными функциональными свойствами на местном и системном уровне. Цитокины, будучи главными медиаторами иммунной системы, участвуют в патогенезе аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических состояний, объединенных понятием иммуновоспалительные заболевания, а также патологических состояний, где воспаление играет важную роль в патогенезе: опухолей, метаболического синдрома и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таким образом, цитокины предстали медиаторами большинства социально значимых заболеваний человека.

В монографии приведены сведения по роли цитокинов в регуляции физиологических процессов, защитных реакций организма и в патогенезе иммунопатологических синдромов. Многие разделы ориентированы на практических врачей и посвящены клиническим результатам лечебного использования цитокинов для терапии заболеваний человека. Лекарственные препараты на основе цитокинов повсеместно входят в клиническую практику. Их применение на основе глубокого изучения иммунопатогенеза инфекционных, иммуновоспалительных, опухолевых и других заболеваний является новым перспективным направлением современной медицины.

Книга рассчитана на специалистов в области клинической и экспериментальной иммунологии, физиологии, патологии, а также на широкий круг врачей различных специальностей.

УДК 612.017.1
ББК 52.54

*Права на данное издание принадлежат ООО «Издательство ФОЛИАНТ».
Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания
не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО «Издательство ФОЛИАНТ»*

ISBN 978-5-93929-283-2

© А. С. Симбирцев, 2018
© ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений	6
Введение	7
Глава 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩИЕ СВОЙСТВА ЦИТОКИНОВ	10
1.1. Цитокины как система регуляторных молекул	10
1.2. Классификация цитокинов	11
1.3. Общие свойства и основные принципы функционирования системы цитокинов	14
1.4. Рецепторы цитокинов	16
1.5. Основные семейства цитокинов	19
1.5.1. Семейство интерлейкина-1.	20
1.5.2. Семейство фактора некроза опухолей	29
1.5.3. Семейство интерлейкина-6.	34
1.5.4. Семейство интерлейкина-12	37
1.5.5. Семейство интерлейкина-10	39
1.5.6. Семейство интерлейкина-17	44
1.5.7. Хемокины	45
1.5.8. Цитокины — лиганды γ -цепи рецепторного комплекса IL-2	55
Глава 2. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ	63
2.1. Цитокины в процессе созревания яйцеклетки	63
2.2. Роль цитокинов в регуляции ранних этапов эмбриогенеза	64
2.3. Роль цитокинов семейства TGF в регуляции репродуктивной функции	67
2.4. Участие цитокинов в регуляции эмбриогенеза, закладки и развития органов иммунной системы	69
2.5. Роль цитокинов в обеспечении иммунологического парадокса беременности	70
2.6. Цитокины в патогенезе осложненной беременности и преждевременных родов.	74
Глава 3. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ	83
3.1. Регуляция ранних стадий кроветворения	83
3.2. Регуляция эритропоэза	86
3.3. Клиническое применение эритропоэтина	89
3.4. Регуляция тромбоцитопоэза	91
3.5. Регуляция миелопоэза	92
3.6. Клиническое применение препаратов колониестимулирующих факторов.	102
3.7. Регуляция лимфопоэза	107
3.8. Основные принципы регуляция кроветворения цитокинами	110
Глава 4. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА	120
4.1. Рецепторы врожденного иммунитета и распознавание патогенов	120
4.2. Механизмы активации врожденного противовирусного иммунитета	124
4.3. Интерфероны	128
4.4. Противовирусное действие интерферонов	136

4.5. Механизмы ускользания вирусов от врожденного противовирусного иммунитета (применительно к системе цитокинов)	142
4.6. Синтез цитокинов при воспалении	146
4.7. Роль IL-1 и инфламмасом в развитии воспаления	150
4.8. Цитокины в регуляции местной воспалительной реакции и системного воспалительного ответа	153
4.9. Цитокиновая регуляция разрешения воспаления	159
4.10. Роль цитокинов в регенерации тканей	160
4.11. Цитокины — медиаторы функций лимфоидных клеток врожденного иммунитета	166
4.12. Регуляция цитокинами приобретенного противоинфекционного иммунитета	170
4.12.1. Интерлейкин-2	171
4.12.2. Интерлейкин-15	174
4.12.3. Интерлейкин-21	176
4.13. Цитокины в регуляции дифференцировки антиген-специфических Т-хелперных клонов лимфоцитов	177
4.14. Цитокины в регуляции функций В-лимфоцитов	188
4.15. Регуляция цитокинами мукозального иммунитета	191
4.16. Первичные иммунодефицитные состояния, связанные с нарушениями цитокиновой регуляции	195
4.17. Функциональный полиморфизм генов цитокинов — разновидность наследственных нарушений регуляции иммунитета	207
4.17.1. Фактор некроза опухолей	208
4.17.2. Цитокины семейства интерлейкина-1	212
4.17.3. Интерлейкин-6	214
Глава 5. ЦИТОКИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	229
5.1. Вирусные инфекции	229
5.1.1. Вирусный гепатит В	229
5.1.2. Вирусный гепатит С	234
5.1.3. Цитокины в иммунопатогенезе тяжелого гриппа	241
5.1.4. Интерфероны и другие цитокины в защите от кишечных вирусных инфекций	244
5.2. ВИЧ-инфекция и СПИД	246
5.2.1. Количественные и функциональные изменения основных популяций лимфоцитов при ВИЧ-инфекции	248
5.2.2. Взаимодействие ВИЧ с макрофагами и дендритными клетками.	252
5.2.3. Роль врожденного противовирусного иммунитета и интерферона в патогенезе ВИЧ-инфекции	253
5.2.4. Роль провоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции	255
5.2.5. Влияние АРТ на иммунную систему ВИЧ-инфицированных лиц.	262
5.2.6. Перспективы терапевтического использования цитокинов при ВИЧ-инфекции	263
5.2.7. Антихемокиновая терапия у больных СПИДом	269
5.3. Сепсис	270
5.3.1. Клинико-иммунологическая характеристика сепсиса	270
5.3.2. Изменения синтеза цитокинов при сепсисе — главная составляющая дисрегуляции врожденного иммунитета	273
5.3.3. Неудачи и перспективы антицитокиновой терапии при сепсисе	280
5.3.4. Роль цитокинов в развитии иммуносупрессии при сепсисе	283
5.3.5. Перспективные направления терапии сепсиса препаратами цитокинов	288
5.4. Туберкулез	291
5.4.1. Иммунопатогенез туберкулезной инфекции.	291
5.4.2. Роль цитокинов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции	293

5.4.3. Роль генетических дефектов в системе цитокинов IL-12 — IFN- γ человека в патогенезе туберкулеза	304
Глава 6. ЦИТОКИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ	327
6.1. Синтез цитокинов эпителиальными клетками в начальной стадии аллергии	327
6.1.1. Тимический стромальный лимфопоэтин	328
6.1.2. Интерлейкин-25	330
6.1.3. Интерлейкин-33	330
6.2. Роль цитокинов Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа в иммунопатогенезе аллергического воспаления	331
6.2.1. Интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13)	331
6.2.2. Интерлейкин-5 (IL-5)	335
6.2.3. Интерлейкин-9 (IL-9)	337
6.3. Цитокины в иммунопатогенезе бронхиальной астмы	338
6.4. Цитокины в иммунопатогенезе атопического дерматита	346
6.5. Цитокины в регуляции наследственного аллергического статуса	347
6.6. Изменения синтеза цитокинов при проведении аллерген-специфической иммунотерапии	348
6.7. Цитокины — мишень иммуномодулирующей терапии аллергии	350
Глава 7. ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	359
7.1. Ревматоидный артрит	359
7.2. Системная красная волчанка	369
7.3. Рассеянный склероз	371
7.4. Псориаз	374
7.4.1. Антицитокиновая терапия псориаза	378
7.5. Иммуновоспалительные заболевания кишечника	380
7.6. Аутовоспалительные синдромы	389
7.7. Антицитокиновая терапия иммуновоспалительных заболеваний	398
Глава 8. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	420
8.1. Адипокины — медиаторы развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний	421
8.2. Миокины — регуляторы энергетического обмена	428
8.3. Цитокины в патогенезе диабета	434
8.4. Цитокины семейства фактора роста фибробластов — эндокринные регуляторы метаболизма	441
8.5. Цитокины в патогенезе атеросклероза	445
8.6. Цитокины и функция сердечной мышцы	448
8.7. Цитокины при инфаркте миокарда	450
8.8. Роль цитокинов в развитии воспаления и патологических изменений тканей при ишемическом инсульте головного мозга	462
Глава 9. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ И В ИММУНОТЕРАПИИ РАКА	479
9.1. Иммунологический надзор при раке	479
9.2. Клетки иммунной системы и цитокины, участвующие в противоопухолевом иммунитете, развитии и прогрессии опухолей	481
9.3. Продукция цитокинов как механизм прогрессии опухолей	486
9.4. Участие цитокинов в регуляции противоопухолевого иммунитета	491
9.5. Диагностическое значение цитокинов при раке	495
9.6. Перспективы клинического применения цитокинов в онкологии	498
<i>Заключение</i>	<i>510</i>

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АСИТ — антиген-специфическая иммунотерапия
- БА — бронхиальная астма
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- КОЕ — колониеобразующие единицы
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- ПГЕ₂ — простагландин E₂
- РА — ревматоидный артрит
- РДС — респираторный дистресс-синдром
- СКВ — системная красная волчанка
- СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
- ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит
- T_{рег.} — регуляторные Т-лимфоциты
- CSF — колониестимулирующий фактор
- DC — дендритные клетки
- EGF — эпидермальный ростовой фактор
- EPO — эритропоэтин
- G-CSF — колониестимулирующий фактор для гранулоцитов
- GM-CSF — колониестимулирующий фактор для гранулоцитов и моноцитов
- IFN — интерферон
- Ig — иммуноглобулин
- IGF — инсулин-подобный ростовой фактор
- IL-1 — интерлейкин-1
- IL-1R — рецептор интерлейкина-1
- IL-1RA — рецепторный антагонист интерлейкина-1
- IRAK — киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1
- IRF — интерферон-респонсивный фактор
- ISG — интерферон-стимулированные гены
- Jak — Janus-киназа
- LPS — липополисахарид
- MAPK — митоген-активированная протеин-киназа
- M-CSF — колониестимулирующий фактор для моноцитов (макрофагов)
- NF-κB — ядерный транскрипционный фактор κB
- NK — натуральные киллеры
- SCF — фактор стволовых клеток
- SNP — полиморфизм единичных нуклеотидов
- STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции
- TGF — трансформирующий ростовой фактор
- Th — Т-лимфоциты-хелперы
- TLR — Toll-подобные рецепторы
- TNF — фактор некроза опухолей
- TPO — тромбопоэтин
- TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей
- TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин
- VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Цитокины представляют собой эволюционно древнюю систему полипептидных молекул, регулирующих многие жизненно важные физиологические процессы в организме, защитные реакции против патогенов и восстановление гомеостаза, нарушенного любыми причинами, включая биологические, химические и физические факторы. Смысл существования данной системы — организация взаимодействия между клетками различного происхождения и с разными функциональными свойствами на местном и системном уровне. Например, в случае ответа на патогены это необходимо для формирования и оптимизации единой защитной реакции, где участвуют многие клетки, ткани и органы, не относящиеся только к иммунной системе.

Многочисленные исследования последних лет убедительно продемонстрировали роль цитокинов в индивидуальном развитии, выполнении многих физиологических функций, участии в формировании и регуляции защитных реакций против патогенов и восстановлении после травм. В то же время выяснилось, что цитокины, будучи главными медиаторами иммунной системы, участвуют в патогенезе всех без исключения аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических заболеваний, объединенных понятием иммуновоспалительные заболевания. К этой же категории патологических состояний сейчас отнесены и многие болезни, где воспаление играет важную роль в патогенезе. Прежде всего, это — опухоли, метаболический синдром и заболевания сердечно-сосудистой системы, включая такие серьезные состояния, как инфаркт миокарда и инсульт головного мозга. Таким образом, цитокины предстали медиаторами большинства социально значимых заболеваний человека.

Характер действия провоспалительных цитокинов в организме зависит от их уровней. Если уровни цитокинов превышают физиологические концентрации, они становятся уже не медиаторами защиты, а медиаторами развития патологии при иммуновоспалительных процессах, а при сепсисе — иногда даже медиаторами смерти. Еще в 1996 г. С. Dinarello была предложена концепция ведущей роли цитокинов в патогенезе заболеваний человека, или цитокиновая теория развития заболеваний. Согласно этим взглядам, эндогенные цитокины могут вызывать симптомы патологических изменений и оказывать повреждающее действие на ткани и органы, как это происходит при сепсисе, а также при аутоиммунном и аллергическом воспалении. В связи с этим сформировалось целое направле-

ние терапии, названное антицитокиновой терапией, для блокирования биологической активности цитокинов. В отдельных случаях это дает очень хороший терапевтический эффект, например, при ревматоидном артрите и ряде других иммуновоспалительных заболеваний.

По-видимому, цитокиновая теория развития патологии при болезнях человека несколько смещает акценты в правильном понимании истинной роли цитокинов как незаменимых регуляторов основных физиологических процессов в организме. В последние годы это подтверждено при изучении последствий генетических дефектов в системе цитокинов у человека. Большинство наследственных дефектов генов цитокинов и их рецепторов приводит к нарушениям ответа на те или иные инфекции. В то же время описаны генетические нарушения, связанные с повышенной продукцией отдельных цитокинов, приводящие к гиперактивации иммунной системы и к развитию стерильного воспаления, лихорадки, других системных воспалительных проявлений. Последнее указывает на абсолютную зависимость эффектов цитокинов от их концентраций в циркуляции и в тканях. Исходя из этого и следует рассматривать роль цитокинов при каждом конкретном иммунопатологическом процессе, и на этом основывать индивидуальные подходы к назначению цитокиновой либо антицитокиновой терапии.

В ряде случаев при недостаточной выработке эндогенных цитокинов их генно-инженерные препараты могут быть использованы для заместительной терапии, однако в случае гиперпродукции цитокинов следует блокировать их избыточный синтез. В связи с этим существует два принципиальных варианта применения цитокинов в клинической практике:

- 1) цитокиновая терапия, направленная на замещение недостатка эндогенных цитокинов либо на усиление их биологического действия;
- 2) антицитокиновая терапия для блокирования биологической активности эндогенных цитокинов, синтезируемых в избытке при острых и хронических воспалительных процессах, в том числе при раке, аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

Оба направления имеют право на жизнь, и есть прекрасные примеры высокой эффективности лечебного применения эритропоэтина, интерферонов и других цитокинов для лечения различных заболеваний, в том числе инфекционной патологии и рака, а, с другой стороны, антицитокиновой терапии для лечения аутоиммунных, аутовоспалительных и аллергических состояний.

Цель книги — представить и, насколько возможно, систематизировать основные имеющиеся на сегодняшний день результаты, а также привести примеры участия цитокинов в типовых патологических процессах, в патогенезе наиболее распространенных заболеваний человека, не делая далеко идущих выводов и не строя глобальных концепций, которые легко разрушаются при появлении новых научных фактов. Изучение системы цитокинов — очень бур-

но развивающаяся область науки, особенно это касается клинических исследований. Новые научные данные накапливаются с удивительной быстротой, при этом каждый месяц в любой области изучения цитокинов публикуются все новые и новые данные, порой опровергающие казалось бы устоявшиеся и незыблемые еще год назад воззрения и теории. Описание экспериментальных и клинических результатов изучения роли цитокинов в патогенезе заболеваний человека приведено в надежде, что читатель получит пищу для новых интересных идей и почву для перспективных научных изысканий.