

ИММУНОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ: РОЛЬ ЦИТОКИНОВ

Черешнев В.А., Гусев Е.Ю.

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь

Резюме. Вовлечение в процесс воспаления многих типов клеток, субклеточных элементов и органных систем предопределяет формирование сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности как на местном, так и на организменном уровне. Центральное место среди них занимает цитокиновая сеть. Цитокины контролируют процессы миграции в очаг воспаления эффекторных клеток, активируют их функциональную активность и регулируют процессы восстановления повреждённых тканей. Некоторые цитокины IL-1, IL-6, TNF и IFN- γ оказывают системные эффекты, присущие развитию выраженного воспаления. Ассоциированная с цитокинами функциональная пластичность Th и макрофагов позволяет гибко реализовывать различные варианты воспалительной реактивности с одной стороны и адаптировать к ним развитие иммунного ответа – с другой.

Ключевые слова: воспаление, цитокины, Th, макрофаги.

Chereshnev V.A., Gusev E.Yu.

IMMUNOLOGY OF INFLAMMATION: THE ROLE OF CYTOKINES

Abstract. Involvement of many types of cells and organic systems into the process of inflammation predetermines the formation of complex mechanisms for the regulation of inflammatory and immune reactivity both at the local and at the organism levels. Cytokine network takes a central place among them. Cytokines control the process of migration of effective cells into the center of inflammation, trigger their functional activity and regulate the processes of recovery of the damaged tissues. Some of the cytokines, IL-1, IL-6, TNF and IFN- γ , produce system effects, which are characteristic of the development of well-pronounced inflammation. Cytokine-associated functional plasticity of Th and macrophages makes it possible to take a flexible approach: on the one hand, it allows various options of the inflammatory reactivity to be realized and, on the other hand, the development of the immune response can be adapted to them. (*Med.Immunol., 2001, vol.3, N 3, pp 361-368*)

Протективные для организма факторы иммунитета генерируются в иммунокомпетентных органах, но реализуют свою эффекторную активность, в конечном итоге, в очаге воспаления. Воспаление есть универсальная, генетически запрограммированная реакция организма на повреждения различной природы. Большинство заболеваний человека, так или иначе, связано с развитием воспаления.

Биологическая роль воспаления заключается в концентрации фагоцитов и других защитных факторов в зоне повреждения, в ликвидации там биологически агрессивного материала, а также в восстановлении структуры и функции повреждённой ткани.

Как правило, воспаление развивается локально, но в его реализации участвуют, в той или иной степени, практически все системы организма, прежде всего иммунная и нейроэндокринная.

Адрес для переписки: Гусев Евгений Юрьевич,
Екатеринбургский филиал института экологии
и генетики микроорганизмов УрО РАН,
Тел. (3432) 49-34-67, факс – (3432) 74-13-16.
E-mail: Gusev@cranium.uran.ru

Атрибутными участниками воспаления выступают реагирующие на повреждение микрососуды, особенно посткапиллярные венулы, стромальные клетки повреждённого органа, мигрирующие в очаг воспаления лейкоциты, а также факторы системы комплемента, гемостаза и многие другие плазменные белки. Задействование в воспалительном процессе факторов иммунного ответа – антител и Т-эффекторов характерно при альтерации со стороны биологического материала, несущего признаки генетически чужеродной информации.

Воспаление включает в себя ряд хорошо известных внешних признаков и микроструктурных изменений. К первым можно отнести – отёк, боль, гиперемию, локальное или системное повышение температуры, динамические изменения структуры и функции повреждённого органа. Ко вторым – экссудативно-сосудистую реакцию, миграцию в очаг воспаления лейкоцитов с образованием клеточных инфильтратов, а на завершающем этапе этого процесса – фибробластов и других клеток, участвующих в процессе поствоспалительной репарации или склерозировании повреждённых тканей.

По динамике развития острого, неосложненного развитием инфекции воспаления можно выделить несколько последовательных его стадий, которые четко фиксируются в экспериментах на животных:

1) Тканевая альтерация инициирует реакцию мастоцитов, других стромальных клеток, а также эндотелия посткапиллярных венул (ПКВ) и системы гемостаза, что в течение нескольких минут провоцирует развитие экссудативно-сосудистой реакции.

2) Воздействие микробного антигена (АГ) способствует миграции и последующей активации нейтрофилов: начало - через 25-40 минут, максимум - через 3-6 часов. Эти процессы протекают при задействовании системы комплемента, Ig, многих острофазных белков и некоторых других сывороточных факторов. Действие этих механизмов направлено на элиминацию АГ.

3) На пике нейтрофилзависимой фазы начинается миграция мононуклеаров - моноцитов и лимфоцитов; моноциты дифференцируются в очаге воспаления в "воспалительные" макрофаги, и примерно через сутки мононуклеары становятся доминирующими клеточными элементами инфильтрата. Эта стадия завершается окончательной стерилизацией очага воспаления, его очистка от продуктов тканевого распада. На этой же стадии развиваются репаративные процессы, а на завершающей стадии (4-й) эти процессы приобретают доминирующее значение.

4) Миграция в очаг воспаления фибробластов начинается через 1-3 суток от момента альтерации, ещё через 2-3 суток происходит активное формирование ими коллагеновых волокон и других составляющих экстраклеточного матрикса. Эта стадия завершается полной регенерацией или рубцеванием повреждённой ткани.

Продолжительность и выраженность отдельных фаз воспалительного процесса относительно и сильно зависят от характера повреждения и сопутствующих ему условий, включая развитие иммунодефицитного состояния.

Несмотря на универсальность основополагающих механизмов воспаления, в каждом конкретном случае этот процесс уникален по своим проявлениям. Индивидуальные особенности воспаления зависят от его органной локализации, характера этиологического фактора, фенотипических и генетических свойств макроорганизма, соотношения длительности и выраженности отдельных фаз и частных механизмов, лежащих в его основе.

По степени задействования различных провоспалительных механизмов этот процесс можно подразделить на два альтернативных варианта: во-первых, экссудативно-деструктивное воспаление (ЭДВ), а во-вторых, продуктивное или пролиферативно-клеточное воспаление. Главной движущей силой воспаления в первом случае являются обладающие выра-

женным флогогенным потенциалом нейтрофилы, а также функционально связанные с ними система комплемента и Ig, особенно IgG. Во втором случае отмечается гораздо менее выраженная экссудативно-сосудистая реакция, а преобладающим клеточным элементом инфильтрата являются мононуклеары, а в некоторых случаях - эозинофилы, например, при реакции ткани на воздействие гельминтов или их личинок.

Развитие ЭДВ, как правило, ассоциируется с агрессивней быстроразмножающихся во внеклеточной среде гноеродных бактерий. В свою очередь, на заражение облигатно внутриклеточными патогенами, как правило, протективной и доминирующей формой ответа является развитие продуктивного воспаления при преимущественном задействовании "воспалительных" макрофагов и функционально кооперирующихся с ними Т-лимфоцитов и нормальных киллеров.

Вовлечение в процесс воспаления многих типов клеток, субклеточных элементов и органических систем предопределяет формирование сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности как на местном, так и на организменном уровне, центральное место среди них занимает цитокиновая сеть.

Общие закономерности действия ЦИТОКИНОВ

Цитокины - это гормоны белковой природы, приоритетно регулирующие процессы иммуногенеза и воспаления. Они включают в свой состав около 100 отдельных представителей и их изоформ, условно подразделяемых на ряд групп: IL, CSF, ростовые факторы, TGF, хемокины, IFN и др., включающих в свой состав представителей различных молекулярно-генетических семейств. Относительность этого подразделения определяется полифункциональностью большинства цитокинов.

Зависимость биосинтеза цитокинов от функционального состояния клеток. Цитокины являются маркерами тканевого повреждения, особенно связанного с воздействием на организм АГ. В нормальных условиях секреция отдельных типов цитокинов осуществляется только в небольших количествах.

Локальность действия. У цитокинов доминируют паракринные и аутокринные эффекты, реализующиеся преимущественно на территории реагирующих лимфоидных органов и в очаге воспаления. Однако при выраженном воспалении происходит накопление некоторых цитокинов в крови, достаточное для реализации их длиннодистантных эффектов. При этом выраженные эндокринные эффекты способны оказывать относительно узкий спектр цитокинов: TNF- α , IL-1 β , IL-6, MIF, IFN- γ (при вирусных инфекциях).

Тотальность действия на различные типы клеток. Отдельные ключевые цитокины вовлекают в процесс воспаления и поствоспалительной регенерации различные типы и неиммунокомпетентных клеток. Подавляющее большинство клеток организма могут в норме или после преактивации экспрессировать рецепторы к тем или иным цитокинам. Например, рецепторы к TNF- α выявляются практически на всех ядродержащих клетках человека.

Полифункциональность действия цитокинов определяется локализацией их рецепторов на различных типах клеток, а в некоторых случаях и несколькими типами рецепторов у одного цитокина (характерно для IL-1, TNF- α , LT α , TGF- β , а также IL-8 и многих других хемокинов). Поэтому в зависимости от локализации клеток-мишеней, изменений экспрессии рецепторов и сопутствующего действия других регуляторных факторов действие отдельных цитокинов может отличаться не только разнообразием своих регуляторных эффектов, но и их неоднозначностью, вплоть до противоположности их эффектов в различных средовых ситуациях.

Условность действия цитокинов на клетки-мишени. Рецепторы к цитокинам на превентивно неактивированных клетках, как правило, находятся как в ограниченном количестве их мембранной экспрессии, так и номенклатурного репертуара. Рецепция тех или иных типов цитокинов определяется характером активации клетки. Поэтому действие одного и того же цитокина на один и тот же тип клеток, но находящихся в ином функциональном состоянии, может быть неоднозначным. Таким образом, цитокины образуются активированными клетками для оказания влияния в основном также на предварительно активированные клетки.

Кооперативность действия. Для осуществления регуляторных эффектов на свои клетки-мишени цитокины действуют комплексно, последовательно, поэтапно и при обязательном взаимодействии с другими регуляторными факторами АГ-специфичной или АГ-неспецифичной природы.

Избыточность действия. Действие большинства цитокинов дублируется друг другом через наличие общих рецепторов или систем внутриклеточных регуляторных посредников у разных типов рецепторов. Поэтому "выпадение" действия отдельных цитокинов, например, вследствие генетических аномалий, как правило, не приводит к фатальным последствиям.

Так, имеют в своих рецепторах общую γ -цепь (CD132): IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15; общую β -цепь (CD131): IL-3, IL-5, GM-CSF; другую β -цепь (CD130): IL-6, IL-11, OSM, LIF; ещё другую β -цепь (CD122) – IL-2 и IL-15; не менее 7 хемокинов действуют через единый рецептор – CXCR2 и не менее 5 хемокинов, соответственно, через CCR4 и т.д.

Тотальность и избирательность продукции. Продуцировать те или иные типы цитокинов способен

очень широкий круг активированных клеток организма. Однако с наибольшей интенсивностью и широтой спектра их представителей цитокины продуцируют Th и "воспалительные" макрофаги. Следом за ними в качестве цитокинопродуцентов идут другие типы лейкоцитов, а также эндотелиоциты 2-го типа, выстилающие ПКВ. Способны продуцировать относительно широкий спектр цитокинов активированные мастоциты, кератиноциты и, как правило, в меньшей степени другие типы эпителиоцитов, клетки макроглии, фибробласты, дендроциты и некоторые другие стромальные клетки.

Необходимо учитывать, что обозначенные закономерности и конкретные регуляторные механизмы цитокиновой регуляции необходимо принимать с определённой долей относительности. Так, различные цитокины, обладая широким спектром функциональной активности, могут дублировать свои эффекты по одним позициям и конкурировать по другим. Кроме того, многие цитокины проявляют свои конкретные регуляторные эффекты только в определённой дозовой зависимости и комбинации с другими регуляторными факторами (и не только цитокиновыми). В целом анализ цитокиновой сети требует многофакторного системного подхода и дальнейшей расшифровки отдельных её звеньев, в условиях их взаимосвязи друг с другом и иными регуляторными механизмами.

Влияние цитокинов на развитие воспаления

По времени активное образование цитокинов в зоне тканевого повреждения на несколько часов отстаёт от продукции "воспалительными" клетками эйкозаноидов, тромбоцитарного фактора, гистамина и некоторых других медиаторов воспаления небелковой природы. При этом вначале в активную секрецию цитокинов включаются активированные эндотелиоциты ПКВ и некоторые стромальные клетки, а ещё через несколько часов – мигрирующие в очаг воспаления лейкоциты.

Цитокины усиливают адгезивную и прокоагуляционную активность эндотелия ПКВ (IL-1, TNF, INF- γ и др.), активируют тромбоциты (IL-1, IL-8);

- стимулируют миграцию нейтрофилов (IL-1, IL-2, GM-CSF, IL-8, PF4, NAP-2, GRO, ENA-78, GCP-2, MIP-1, MIP-2, I-309 ...), моноцитов (RANTES, IL-13, IL-16, IP-10, MCAF, MCP-1, MCP-4, MSP, MIP-1, GM-CSF, MIG, MDC, TARC, I-309, HCC...), Th (IL-8, MIG, IL-16, IP-10, RANTES, MCP-1-4, MIP-1-3, MDC, TARC, LAPC, PARC, SCL...), эозинофилов (IL-5, IL-16, GM-CSF, PF4, RANTES, MCP-1-4, ...) и других участвующих в развитии воспаления клеток;

- потенцируют эффекторные функции макрофагов (INF- γ , IL-1, IL-6, TNF, GM-CSF...), нейтрофи-

лов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, GM-CSF, IFN- α ...), эозинофилов (IL-5, IL-3, GM-CSF...) и других эффекторных клеток.

Цитокины также оказывают регуляторное влияние практически на все другие события, ассоциированные с воспалением, включая и процессы поствоспалительной регенерации.

Влияние цитокинов на процессы воспалительной регенерации

Некоторые цитокины (TGF β , IL-7, IL-11, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, LIF) могут в умеренных количествах генерироваться стромальными клетками костного мозга и регулировать там процессы кроветворения. При воспалении их секреция возрастает, и к ним присоединяется большое число индуцибельных цитокинов, секретируемых преимущественно активированными макрофагами и лимфоцитами.

Многие цитокины регулируют пролиферативную активность полипотентной стволовой кроветворной клетки, дифференцировку и созревание различных её колониобразующих потомков. При этом их действие может саморегулироваться по механизму отрицательной обратной связи. Например, стимулируя миелопоэз, IL-1 и GM-CSF одновременно инициируют образование в костномозговых макрофагах PGE₂ и MIP-1 α , которые миелопоэз ограничивают. При пролонгации воспалительного процесса на территорию костного мозга могут мигрировать Th. Они продуцируют цитокины, активно влияющие на процессы лейкоцитопоэза, а именно: IL-3, GM-CSF, а также IL-6, IL-13, TGF β (Th2) или MIP-1 α , MIP-1 β , IFN- γ (Th1) и др.

Полифункциональный IL-6, наряду со специализированным мегакариоцитарным колониестимулирующим фактором, активирует процесс тромбоцитопоэза.

Влияние провоспалительных цитокинов на систему эритрона носит неоднозначный характер. Так, IL-1 и TNF, с одной стороны, стимулируют пролиферативную активность полипотентной стволовой кроветворной клетки, но с другой стороны, тормозят процесс эритропоэза.

Многие цитокины, определяющие развитие воспалительного процесса, инициируют развитие тканевой поствоспалительной регенерации, а также АГ-независимые этапы воспроизводства Т-клеток и В-лимфоцитов.

В очаге воспаления необходимым условием для реализации репаративных эффектов цитокинов является их относительно умеренная концентрация в среде, особенно IL-1, TNF, IL-8 и отсутствие деструктивного воздействия со стороны свободных радикалов и лизосомальных протеиназ. Осуществление этого условия возможно только после утилизации нейтрофилами и макрофагами основной массы

антигенного материала. В условиях хронического воспаления паракринные эффекты цитокинов в его эпицентре могут провоцировать флогогенный эффект, а по его периферии – репаративный. Кроме того, в зависимости от характера повреждения и сопутствующих ему условий, одни и те же цитокины могут инициировать в качестве альтернативы процессы фиброза или тканевой регенерации, что имеет немаловажное значения в отношении отдалённых последствий воспалительного процесса.

Среди полифункциональных цитокинов, активно влияющих на процессы репарации повреждённых тканей, можно выделить их следующих представителей:

IL-1 - стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, кератиноцитов, астроцитов, пролиферацию и дифференцировку фибробластов и синтез ими коллагена;

IL-4 - стимулирует пролиферацию и дифференцировку мастоцитов;

IL-6 - стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, гепатоцитов, кератиноцитов, пролиферацию и дифференцировку остеобластов, рост нервов (через фактор роста нервов), усиливает синтез коллагена фибробластами;

IL-8 - стимулирует пролиферацию кератиноцитов, гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов.

TNF - стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, фибробластов и синтез ими коллагена, потенцирует дифференцировку остеокластов;

TGF β - способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги, пролиферации эндотелиоцитов, пролиферации и дифференцировке фибробластов и синтеза ими коллагена, угнетает пролиферацию кератиноцитов, но одновременно усиливает их дифференцировку.

Эндокринные эффекты цитокинов

Как уже отмечалось, существенными длиннодистантными эффектами обладают лишь некоторые цитокины, прежде всего IL-1, IL-6, TNF- α . Основными их органами-мишенями в этом случае являются гипоталамус, печень и костный мозг. Кроме того, прямо действуя на жировую ткань и мышцы, провоспалительные цитокины способствуют мобилизации из них, соответственно, жирных кислот и глюкостероидных аминокислот. Эрготропному изменению метаболизма способствует также спровоцированная цитокинами симпатотония, гиперпродукция АКГГ и другие проявления стрессорной реактивности нейроэндокринной системы.

В норме концентрация в крови IL-1 β и TNF- α обычно не превышает 20 пкг/л. При неосложнённом местном воспалении их концентрация повышается не более чем в 2-5 раз. В то время как превышение

исходного уровня более чем на порядок, как правило, сопровождается генерализованными проявлениями воспалительной реакции - лихорадкой, изменением лейкограммы и уровня в крови белков острой фазы.

При этом для вышеобозначенных цитокинов характерна различная динамика их накопления в крови. Так, уже через 3-6 часов после начала выраженной тканевой альтерации в кровь поступают IL-1 и TNF- α , через 8-15 часов после первичного стимула их биосинтез в примированных клетках может достигнуть максимальных значений и выйти на плато длительностью от 48 ч и более. Таким образом, TNF и IL-1 являются цитокинами первой волны и обуславливают развитие целого комплекса клинических симптомов:

- психастенический синдром;
- лихорадка;
- боли в мышцах (при вирусной инфекции за все эти симптомы больше ответствен IFN- γ);
- а также выход нейтрофилов из сосудистого и костно-мозгового депо, через зависимое от этих цитокинов повышение в крови глюкокортикоидов и адреналина.

Одновременно IL-1 и TNF аутокринно потенцируют секрецию IL-6 в макрофагах и некоторых других "воспалительных" клетках. Динамика накопления в крови последнего отстаёт от IL-1 и TNF на 2-4 часа и примерно совпадает с появлениями первых клинических симптомов острого воспалительного процесса.

Далее провоспалительные цитокины, и прежде всего IL-6, запускают секрецию острофазных белков в печени; заметное увеличение в крови их отдельных представителей запаздывает от соответствующей динамики IL-6 примерно от 3 до 24 часов.

Индукция острофазных белков является ключевым эндокринным действием IL-6. Продукция их отдельных представителей, в первую очередь С-реактивного белка, усиливается уже через 5-6 часов от начала активного воспалительного процесса. Накопление острофазных белков в крови существенно опережает позитивную динамику там АГ-специфичных факторов иммунного ответа. Действие острофазных белков направлено не только на укрепление барьерных функций очага воспаления, но и на предотвращение системных осложнений, связанных с действием флогенных факторов во внутрисосудистой среде.

Объектами регуляторных эффектов иммунной системы являются все важнейшие органы, но наиболее тесный и многоплановый контакт она имеет с нейроэндокринной системой и интегрируется с ней в единую иммунонейроэндокринную суперсистему. Влияние иммуноцитов на нервную систему осуществляется не только через цитокины, но и многие другие факторы, включая большинство тропных гор-

монов гипофиза, эндорфины, некоторые другие гормоны и нейромедиаторы, которые способны продуцировать активированные лимфоциты. В свою очередь, иммуотропными эффектами обладают, в той или иной степени, почти все гормоны и многие нейромедиаторы, выделяющиеся периферическими нервами. В небольших количествах ряд провоспалительных цитокинов могут непосредственно продуцироваться нейронами и клетками макроглии и микроглии непосредственно в ЦНС. Толчком для их продукции может являться не только существенное тканевое повреждение, но даже сильная психогенная травма.

Действие цитокинов Th в очаге воспаления

Основными факторами иммунного ответа, действующими в очаге воспаления, являются антитела, Т-киллеры и Th. Последние из них через цитокины и АГ-специфичные факторы одновременно контролируют процессы антителогенеза на территории реагирующих лимфоидных органов.

Антитела и Th функционируют как в кооперации друг с другом, так и с различными АГ-неспецифичными факторами плазмы крови, из которых особо важную роль играют белки системы комплемента. В конечном итоге действие всех этих факторов направлено прежде всего на активацию фагоцитарной и АГ-утилизирующей функции фагоцитов. При этом нейтрофилы в большей степени зависят от наличия комплемента и высоких доз IgG, в то время как макрофаги при инфекционном процессе предпочитают взаимодействовать с Th, а Ig они используют гораздо экономнее нейтрофилов. При этом "меченные" IgG и С3b-фактором комплемента микробы распознаются фагоцитами с помощью рецепторов, связывающих Fc-участки IgG (Fc γ R) и комплементсвязывающих рецепторов (CR).

Цитокиновая "поддержка" нейтрофилов (IL-1, IL-8, TNF, IFN- α , MIP-1, G-CSF, GM-CSF и др.) осуществляется прежде всего "воспалительными" макрофагами, а также, отчасти, аутокринно самими нейтрофилами очага ЭДВ и эндотелиоцитами ПКВ, а другими клетками в ещё меньшей степени. Мигрирующие в очаг воспаления Th1 также могут участвовать в активации нейтрофилов, но их главной функцией всё же является информационная поддержка макрофагов через IFN- γ и другие цитокины, некоторые из них, но не IFN- γ , вырабатываются самими макрофагами и действуют аутокринно.

Таким образом, можно без преувеличения сказать, что центральной регуляторной клеткой иммунной системы является Th. Основными клетками информационного обмена с Th, с одной стороны, являются А-клетки и В-клетки лимфоидной ткани, а с другой - фагоциты: "воспалительные" макрофаги

(для Th1) или эозинофилы (для Th2). В последнем случае Th должны мигрировать из лимфоидных органов в очаг воспаления. При этом информационное взаимодействие между иммунными клетками системы палеоиммунитета в том и другом случае имеет в своей основе единые базисные АГ-специфичные и АГ-неспецифичные механизмы.

Важным обстоятельством является то, что продукция цитокинов различными субпопуляциями Th осуществляется избирательно. Так, основными цитокинами Th1 являются $IFN\gamma$ и IL-2. Они также в значительных количествах способны секретировать TNF- α/β , MIP-1, MSP, MCAF, а также лейкотриен- B_4 . В свою очередь, Th2 продуцируют – IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, TGF- β , в низких дозах – TNF- α и MIP-1. Такие цитокины, как IL-3, IL-14, IL-16 и GM-CSF, MCP, оба типа Th могут продуцировать примерно в сопоставимых количествах. Это же характерно и для RANTES, этот хемокин способен продуцировать различные типы мигрирующих Т-клеток.

Однако в целом цитокиновые эффекты Th1 и Th2 носят антагонистический характер и являются взаимными супрессорами в отношении друг к другу, хотя в лимфоидных органах и очаге продуктивного воспаления способны дополнять друг друга по отдельным позициям.

Общими предшественниками Th1 и Th2 являются Th0, которые могут продуцировать в больших количествах IL-2 и, кроме того, в небольших количествах многие цитокины, присущие как Th1, так и Th2. Кроме того, Th2 могут генерироваться непосредственно из пре-Th. В последнем случае в качестве А-клеток выступают В-лимфоциты. Они способны представлять пре-Th растворимые белковые АГ, находящиеся в минимальных количествах в среде.

Как правило, селективный Th2 ответ связан с продукцией IgE и развитием повышенной чувствительности немедленного типа (ПЧНТ). В свою очередь, действие Th2 непосредственно в очаге воспаления направлено на усиление миграции и активацию эозинофилов, а в некоторых случаях и базофилов, а также на потенцирование пролиферативной и функциональной активности мастоцитов. Через эти механизмы Th2 ответственны за позднюю или, иначе, клеточно-опосредованную фазу ПЧНТ при пролонгировании атопических реакций, а кроме того, за формирование аллергических эозиноцитарных гранулём слизистых оболочек и не ассоциированных с продукцией IgE некоторых форм аллергических дерматитов. В то же время, зависимые от Th2 клеточно-опосредованные проявления иммунного ответа являются протективным механизмом защиты от метазойной инвазии.

В свою очередь, Th1 как главные продуценты $IFN\gamma$ и некоторых других провоспалительных ци-

токинов ответственны за развитие классических реакций гиперчувствительности замедленного типа туберкулинового типа. Эти процессы связаны с формированием агрессивных мононуклеарных инфильтратов с высокоактивными “воспалительными” макрофагами. Такой тип продуктивного воспаления особенно эффективен в борьбе с бактериальными, внутриклеточными инфекциями. В этих случаях лимитирующим защитным фактором является способность зараженных МФ уничтожать инфекты с помощью гидролаз, свободных радикалов и других флогогенных факторов.

В лимфоидных органах Th1, через гиперпродукцию $IFN\gamma$, способствуют ориентации антителогенеза на генерацию основного опсонизирующего субкласса IgG – IgG₁, хотя в целом влияние Th1 на развитие антителогенеза проявляется менее заметно, чем у Th2. Следует также отметить, что с функцией Th1 связывают развитие целого спектра тяжёлых аутоиммунных осложнений воспалительного характера.

Селективное формирование пула Th1 или Th2 скорее является феноменом *in vitro*, чем *in vivo*. Реально в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов могут появляться Т-клетки, продуцирующие в тех или иных количествах соотношения оппозитные типы цитокинов, например, $IFN\gamma$ и IL-10 или IL-2 и IL-4. Кроме того, даже “классические” Th1 или Th2 могут изменять интенсивность продукции отдельных цитокинов. Например, могут выявляться Th2 с высокой продукцией IL-6, но низкой IL-4 или наоборот.

Таким образом, можно предположить то, что во многих случаях стратегией развития иммунного ответа является *не выбор между двумя крайними вариантами Th, а поиск золотой середины между ними*. Возможно, ключом к решению этой задачи является как одновременное наличие в очаге воспаления разных типов Th, так и их функциональный дрейф к тому или другому альтернативному полюсу.

Примером кооперативного взаимодействия различных типов Th в очаге воспаления является метазойная инфекция. При ней доминирующую протективную роль играют Th2. Цитокины Th2, особенно IL-5, способствуют образованию в костном мозге, затем миграции в очаг воспаления и активации там эозинофилов – как главных эффекторов противометазойного иммунитета. Распознают эозинофилы свои клетки-мишени преимущественно с помощью Fc ϵ RII (CD23), фиксирующие агрегированные антигеном IgE. В то же время, в уничтожении личинок гельминтов в некоторых случаях должны принимать участие и макрофаги, у которых экспрессия CD23 индуцируется IL-4, а эффекторная активность – $IFN\gamma$.

В очаге воспаления Th и макрофаги находятся в тесной кооперативной взаимосвязи и как бы подстраиваются друг под друга. Так, при индукции клас-

сической реакции ГЗТ макрофаги потенцируют дифференцировку CD4⁺ Т-клеток в направлении Th1 и продукцию у них IFN- γ с помощью IL-12 и IL-18 (инициатор). В свою очередь, IFN- γ стабилизирует продукцию макрофагального IL-12 как основного индуктора IFN- γ у Th1.

“Воспалительные” макрофаги ЭДВ обладают несколько иной направленностью своих эффекторных и регуляторных эффектов. Они отличаются высокой фагоцитарной активностью, выраженной продукцией провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-8, TNF- α , IFN- α , MIP-1 α и IL-6, а последний из них - особенно при хронизации воспалительного процесса. Они меньше, чем нейтрофилы, но всё же в значительных количествах секретируют лейкотриен-V₄ и тромбоцитаактивирующий фактор.

В условиях функциональной декомпенсации у “воспалительных” макрофагов резко усиливается продукция, наряду с PGE₂, “тормозного” цитокина - IL-10. Он может в значительных количествах секретироваться не только депрессивными макрофагами, но также и АГ-неспецифичными CD8⁺ Т-супрессорами. Последние клетки, в свою очередь, могут являться продуктами терминальной дифференцировки гиперактивированных CD4⁺ Th2 или функционально декомпенсированных CD8⁺ Т-киллеров.

При более благоприятном течении воспалительного процесса в очаге воспаления накапливаются Т-клетки с высокой продукцией IL-6. Они одновременно могут секретировать, в том или ином количестве, и ключевые медиаторы Th1: IFN- γ , IL-2, TNF, MIP-1, лейкотриен-V₄. При этом IL-6 предотвращают функциональное “перегревание” макрофагов и, следовательно, их декомпенсацию.

В условиях хронизации продуктивного воспаления, особенно при формировании инфекционных гранулём, выявляются Т-клетки с относительно высокой продукцией IL-4 и TGF- β (цитокины Th2), но низкой - ключевых провоспалительных медиаторов. При этом IL-4 способствует ингибированию АГ-утилизирующей активности макрофагов и их комплементзависимого и Ig-зависимого фагоцитоза, но одновременно усиливает неспецифический фагоцитоз, ассоциированный с рецепторами адгезии. Этот тип фагоцитоза менее эффективен, но с другой стороны, и менее травматичен для собственных тканей, поскольку не провоцирует у макрофагов выделение флогогенных факторов. Одновременно такие макрофаги образуют прочные адгезивные контакты с каркасными элементами внеклеточного матрикса и могут также легко агрегироваться друг с другом, формируя ложные или истинные симпласты.

При этом отмечается существенная продукция макрофагами и Т-клетками MIF и относительно высоких доз TGF- β . Ранее считалось, что MIF типичен только для Th1, поскольку он способствует образованию клеточного инфильтрата при ГЗТ. В

дальнейшем было показано то, что Th1 выделяют в очаге воспаления этот цитокин кратковременно и далее переключаются на продукцию IFN- γ , который функционально перекрывает основные регуляторные эффекты MIF. Напротив, Th2 и функционально близкие к ним Т-клетки могут синтезировать и продуцировать MIF в очаге воспаления длительно.

В свою очередь, TGF- β на начальных этапах воспаления способствует дифференцировке мигрирующих моноцитов в “воспалительные” макрофаги.

В этом случае он может в значительных количествах выделяться из гранул активированных тромбоцитов. В очаге хронического воспаления этот фактор больше способствует ограничению провоспалительной активности макрофагов (но не так существенно, как IL-10) и развитию склеротических изменений, связанных с пролиферацией фибробластов и синтезом коллагена.

Значение рассматриваемого варианта продуктивного воспаления может заключаться в переходе макрофагов от наступательной тактики к позиционной обороне. Это переход, естественно, не приводит к достижению быстрой победы над инфекцией, но позволяет её изолировать при относительно минимальной травматизации поражённого органа и умеренной провоспалительной реактивности на уровне целостного организма.

Таким образом, ассоциированная с цитокинами функциональная пластичность Th и макрофагов позволяет гибко реализовывать различные варианты воспалительной реактивности и адаптировать к ним развитие иммунной реактивности, как и системных изменений на уровне целостного организма.

Список литературы

1. Беклемишев Н.Д. Положительные обратные связи в механизмах иммунного ответа // Иммунология. - 1998. - №5. - С. 15-23.
2. Василенко А.М., Захарова Л.А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Успехи совр. биологии. - 2000. - Т.120, №2, - С. 174-189.
3. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) // Клини. лаб. диагностика. - 1998. - №11. - С. 21-32.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьёв А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. - СПб, 1992.
5. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. - 1995. - №3. - С. 30-44.
6. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Ганковская Л.В., Соколова Е.В. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов: цитокин, гормон, иммуномодулятор? // Иммунология. - 2000. - №4. - С. 4-9.

7. Малышев В.В., Васильева Л.С., Кузменко В.В. Взаимосвязь воспаления и стресса - общебиологическая закономерность, определяющая принцип оптимизации воспалительного процесса // Успехи соврем. биологии. - 1997. - Т. 117, вып. 4. - С. 405 - 418.
8. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. - М.: Медицина, 1991.
9. Медуницин Н.В. Цитокины и аллергия // Иммунология. - 1999. - №5. - С. 5-10.
10. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р: роль в иммунорегуляции // Иммунология.-1999.-№4.-С. 4-11.
11. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология. - 1995. - №4. - С. 34-41.
12. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. - 1998. - №3. - С. 9-17.
13. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. - 1998. - №6 - С. 3-9.
14. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. - 1999. - №4. - С. 9-15.
15. Фонталин Л.Н. Происхождение антигенраспознающей системы позвоночных. Сравнительно-иммунологические и эволюционные аспекты // Иммунология - 1999.- №6.- С. 4-11.
16. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 - ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. - 1999. - №4. - С. 5-10.
17. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник, - М.: Медицина, 2000, - 432 с.
18. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии // Иммунология. - 1997. - №5. - С. 7-14.
19. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа. - Иммунология. - 1999. - №1. - С. 17-25.
20. Ярилин А.А. Интерлейкин-7 и другие лимфопоэтины // Иммунология. - 2000. - №1. - С. 4-13.
21. Bazan J.F. Structural design and molecular evolution of cytokine receptor superfamily // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1990. - V.87, N8. - p. 6934-6938.
22. Eds S.B. Interferon: Principles and Medical Applications. - Galveston, 1992.
23. Kozlov I.G., Yemelyanov A.Yu. CD Antigens: Review of Data Obtained by April' 98 // Russian Journal of Immunology. - 1998. - V.3, N2. - p. 108-132.
24. Orme I.M. Immunity to mycobacteria // Curr. Opin. Immunol.- 1993. - V.5. - p. 497-502.
25. He Y. M., Malek T.R. The structure and function of gamma c-dependent cytokines and receptors: regulation of T-lymphocyte development and homeostasis // Crit. Rev. Immunol. - 1998. - V.18, N6. - p. 503-524.
26. Lefer A.M., Ma X.L. Cytokines and growth factors in endothelial dysfunction // Crit. Care Med. - 1993. - V.21. - p. 9-14.
27. Nicola N.A. Guidebook to Cytokines and their Receptors. - Oxford, 1994.
28. Tedgui A., Bernard C. Cytokines, immuno-inflammatory response and atherosclerosis // Eur. Cytokine Netw. - 1994.- V.5. - p.263-270.

*поступила в редакцию 11.05.2001
принята к печати 02.07.2001*