

Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецький

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський державний медичний університет

Висвітлено роль цитокінів при деяких вірусних, бактерійних і паразитарних захворюваннях. Дослідження рівнів цих медіаторів у комплексі з імунологічними показниками сьогодні є необхідним і допомагає сучасному практикуючому лікарю уточнити патогенез алергічних, інфекційних, аутоімунних захворювань, контролювати ефективність призначеної терапії, прогнозувати перебіг недуги.

Ключові слова: цитокіни, патогенез, імунітет, інфекційні захворювання.

Останнім часом увагу дослідників привертають медіатори імунних реакцій – цитокіни. Цитокіни утворюються практично всіма клітинами організму для міжклітинної взаємодії та регуляції біохімічних процесів у самій клітині. Важливе значення в патогенезі інфекційних і неінфекційних захворювань надається порушенню балансу цитокінів [1-4].

Характерними особливостями цих медіаторів є: плейотропність дії, наявність дублюючих і перекриваючих ефектів, каскадність взаємодії в єдиній регуляторній мережі. При цьому створюються умови, коли один цитокін індукує продукцію іншого та підвищує або знижує експресію цитокінових рецепторів. У зв'язку з цим характер їх взаємодії може бути антагоністичним або, навпаки, синергічним [5-7].

Цитокіни беруть участь у процесі регуляції специфічної імунної відповіді. Від того, які з цитокінів перебувають в оточенні Т-лімфоцитів під час контакту з патогеном, залежить за яким типом (клітинним або гуморальним) відбуватиметься подальший процес імунної відповіді організму [2, 8-12].

Визначення рівнів цитокінів при різних захворюваннях людини базується на таких положеннях:

1) цитокіни є ключовими факторами імунопатогенезу запальних, інфекційних, аутоімунних та алергічних захворювань;

2) цитокіни можуть індукувати небажані системні ефекти у людей, які отримують цитокінову терапію;

3) поповнення відсутніх цитокінів може корегувати дисбаланс, який існує при різних імунодефіцитних станах;

4) нейтралізація ендогенних цитокінів у деяких випадках призводить до зменшення виразності клінічних проявів захворювання [3, 8, 9, 13].

Одним з ключових регуляторів імунної та запальної відповіді є інтерлейкін-1 (IL-1). Відомі два типи цього цитокіну – IL-1 β та IL-1 α , гомологія між якими складає менше 30 %. Якщо IL-1 α перебуває переважно в клітині, то IL-1 β в основному секретується клітиною назовні. IL-1 секретується макрофагами, моноцитами, кератиноцитами, Т- і В-лімфоцитами та іншими клітинами. IL-1 володіє понад 50 різними біологічними функціями. Мішенями для нього є клітини практично всіх органів і тканин. IL-1 β одним з перших включається до відповідної захисної реакції при дії патогенних факторів [5, 7, 13, 14]. Цей цитокін індукує продукцію IL-2, IL-3, IL-6, інтерферону- γ (IFN- γ) та фактору некрозу пухлин (TNF).

IL-1 є головним медіатором розвитку як місцевої запальної реакції, так і гострофазової відповіді на рівні організму. Дія IL-1 спрямована на стимуляцію комплексу захисних реакцій, що призводить до обмеження розповсюдження інфекції, елімінації патогенів, які проникли усередину організму, та відновлення цілісності ушкоджених тканин [1, 2, 6, 9].

Слід враховувати, що гіперпродукція IL-1 супроводжується симптомами запалення й може бути центральною ланкою патогенезу неінфекційних (ревматоїдний артрит, серцева недостатність) та інфекційних захворювань [9, 13, 14]. За результатами проведених досліджень, активація продукції IL-1 та TNF відіграє важливу роль у розвитку інфекційно-токсичного шоку, спричиненого ендотоксинами *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* та *Neisseria meningitidis*. Також встановлено підвищення концентрації IL-1, TNF та IL-6 у спинномозковій рідині при бактерійних менінгітах, яке залежало від тяжкості захворювання [1, 3, 15, 16].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Цікаві дослідження, згідно з якими IL-1 володіє прямою противірусною активністю та сприяє пригніченню реплікації РНК-вмісних вірусів, зокрема вірусу гепатиту С. Крім того, цей цитокін пригнічує активність позаклітинної регуляторної кінази та опосередковано стимулює синтез IFN. IL-1 також бере участь у механізмах формування фіброзної тканини в печінці хворих на вірусні гепатити за рахунок стимуляції продукції колагену [17-19].

Підвищення концентрації IL-1 та IL-8 відмічено у вогнищі деструкції у пацієнтів з флегмонами щелепно-лицевої ділянки. Високий вміст IL-1, TNF та IFN- α виявлено в слизній рідині та сироватці крові хворих на офтальмогерпес [13, 20, 21].

У літературі з'явилися неоднозначні дані, які стосуються вивчення концентрації IL-1 β у хворих на туберкульоз легень. Так, наведено дані про посилення продукції IL-1 β клітинами крові хворих, зниження здатності до синтезу цього цитокіну, відсутність змін його рівня при наявності туберкульозного процесу в легенях [13, 22, 23].

Одним з основних факторів регуляції захисних механізмів організму людини є IL-6. Хоча початково його вважали прозапальним цитокіном, то зараз відомі й протизапальні функції IL-6 [2, 5, 9].

IL-6 виробляється не лише клітинами імунної системи та допоміжними клітинами, що володіють імунною функцією (моноцити, макрофаги, лімфоцити, ендотеліоцити, астроцити, клітини мікроглії), а також іншими клітинами (остеобласти, клітини стромы кісткового мозку, кератиноцити, синовіальні клітини, епітеліоцити тонкої кишки, клітини Лейдига в яєчниках, клітини трофобласту, гладко-м'язові клітини кровеносних судин тощо), які не належать до імунної системи [5, 9, 24].

Особлива увага лікарів до IL-6 пов'язана з різноманітним характером дії цього цитокіну. Він має суттєвий вплив на різні органи і системи організму: кров, печінку, імунну, ендокринну системи, обмін речовин. IL-6 діє як активатор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозної системи, стимулює секрецію соматотропного гормону, пригнічує секрецію тиреотропного гормону та знижує концентрацію ліпідів у крові. Крім того, секреція IL-6 посилюється під впливом стресу. Підвищення рівня IL-6 у крові спостерігається при синдромі відміни кортикостероїдів, при тяжких запальних процесах, інфекціях, травмах, оперативних втручаннях, коли порушується секреція вазопресину [1, 2, 5, 9].

Введення IL-6 один раз на добу протягом 7 днів призводить до значного збільшення наднир-

кових залоз, подібно до того, що розвивається після тривалого активуючого впливу АКГ при хворобі Кушинга [1, 2, 9].

Підвищення концентрації IL-6 супроводжується клінічними та лабораторними ознаками – кахексія, гарячка, стомлення, розлад сну (з перевагою сонливості вдень), лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення в крові рівня білків гострої фази запалення, зниження рівня альбуміну. Виявлено, що введенням IL-6 можна знизити смертність при септичному та токсичному шоку. Висока концентрація IL-6 відмічена при ревматоїдному артриті, червоному вовчаку. Доведена роль IL-6 в патогенезі хвороби Педжета, мієломної хвороби, тиреотоксикозу, мезангіального проліферативного гломерулонефриту, при синдромі МакК'юна-Олбрайта тощо [9-11, 25-27].

IL-6 бере участь у процесах фіброзоутворення у хворих на хронічний гепатит В і С. Встановлено, що підвищення концентрації цього цитокіну у таких пацієнтів прямо пропорційне ступеню розвитку фіброзу в печінці [28-31].

IL-6 є одним з факторів росту при саркомі Капоші. Дослідження на лабораторних тваринах вказують на можливу роль цього цитокіну в розвитку нейродистрофії та гліоми, які характерні для енцефалопатії, обумовленої СНІДом, та хвороби Альцгеймера [1, 8, 9].

IL-8 є основним та найкраще вивченим α -хемокіном. IL-8 здатний «притягувати» нейтрофіли до вогнища запальної або імунної реакції, а також збуджувати їх бактерицидні властивості. Ця здатність IL-8 обумовлює його призначення як активного учасника гострої запальної реакції в місцях проникнення патогенів [4, 5, 9, 13].

IL-8 опосередковано через хемотаксис діє на деякі Т-лімфоцити, NK-клітини. Первинна функція IL-8 – активація виділення базофілами таких медіаторів анафілактичної реакції, як гістамін і лейкотрієн, залучення нейтрофілів до місця запалення. IL-8 продукується мононуклеарними фагоцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, ендотеліальними клітинами та іншими типами клітин, під впливом ендотоксину, IL-1, TNF та вірусів [3, 9, 13].

Підвищення концентрації IL-8 у біологічних рідинах виявлено при різних захворюваннях, які супроводжуються нейтропенією та/або нейтрофільною інфільтрацією тканин вогнища запалення. Описано високий вміст IL-8 у сироватці крові хворих на сепсис, абсцес легень, емпієму плеври. При сепсисі, спричиненому *Pseudomonas*

pseudomallei, високий рівень цього цитокіну вказує на несприятливий прогноз [25-27, 32].

Також IL-8 здатний активувати клітини у вогнищі запалення, посилювати адгезію та дегрануляцію нейтрофілів, активувати викид супероксидних радикалів, внаслідок чого зростає активність фагоцитозу. Можливо, за рахунок підвищення продукції IL-8 при терапії рекомбінантним IL-1 β у пацієнтів з гнійними захворюваннями відбувається швидше завершення фази запалення та перехід у фазу утворення грануляційної тканини [1, 4, 13].

Підвищений рівень IL-8 також відмічено у бронхо-альвеолярних лаважах у хворих на легеневу інфекцію, спричинену *Mycobacterium avium* [13, 33, 34].

IL-12 виділяється макрофагами, дендритними клітинами, кератиноцитами, гранулоцитами і мастоцитами. IL-12 спрямовує диференціацію CD4+ Т-лімфоцитів у бік Th1-лімфоцитів. IL-12 є стимулятором функцій NK-клітин, стимулює функціональне дозрівання CD8+ цитотоксичних лімфоцитів. IL-12 здатний опосередковано стимулювати синтез IFN- γ та TNF. Введення IL-12 спричиняє гранулоцитопенію, лімфопенію, анемію і тромбоцитопенію. Можливо, цей ефект обумовлений дією IFN- γ та TNF, які виробляються під впливом IL-12. Відомо, що IL-12 здатний активувати виділення деяких підкласів IgG та гальмувати виділення IgE. На моделях солідних пухлин лабораторних тварин встановлено протипухлинний механізм дії цього цитокіну [1, 9, 35].

TNF є одним з найяскравіших прозапальних цитокінів. Продукується макрофагами, моноцитами, опасистими клітинами, лімфоцитами, кератиноцитами, фібробластими, мастоцитами. Рецептори до TNF виявлено на поверхні всіх ядерних клітин організму. TNF має безпосереднє відношення до мобілізації клітин у вогнище інфекції. Цей цитокін розглядають як прототип родини молекул, які, з одного боку, відіграють важливу роль у регуляції нормальної диференціації, росту та метаболізму різних клітин, а з іншого – виступають в ролі медіаторів патологічних імунозапальних процесів при різних захворюваннях людини [1, 9, 13, 36].

Разом з IL-6, TNF посилює проліферацію та диференціацію В-лімфоцитів, а разом з IL-2 та IL-6 – проліферацію Т-лімфоцитів. TNF посилює цитотоксичність моноцитів і макрофагів, є одним з головних медіаторів цитотоксичності NK-клітин. Він активує нейтрофіли шляхом збільшення їх фагоцитарних властивостей та прискорює їх вивільнен-

ня з кісткового мозку [5, 37, 38].

TNF володіє широким спектром регуляторної активності. Наявність цього цитокіну в крові відмічено на ранішніх етапах розвитку патологічного процесу. Він володіє вираженою плейотропною дією, залучається як до ефекторної, так і до гуморальної ланки імунної реактивності людини [9, 39-41].

TNF індукує вивільнення багатьох цитокінів лімфоцитами та макрофагами. Цей елемент цитокінової мережі відіграє важливу роль у відторгненні алогенних трансплантатів, а також у регуляції «трансплантат проти хазяїна». Слід враховувати, що вплив TNF на імунну систему не є лише активуючим: у результаті багаторазового його введення відбувається супресія клітинної відповіді та зниження активності NK-клітин [9, 37, 42, 43].

Введення TNF людині призводить до розвитку септичного стану, гарячки, лейкопенії, збільшення активності печінкових ферментів і коагулопатії. TNF здатний викликати дисфункції внутрішніх органів, подібні до таких при сепсисі [13, 40, 41].

TNF є важливим елементом протиінфекційного захисту організму від деяких найпростіших, а також у противірусній резистентності (вірогідно, за рахунок стимуляції синтезу IFN- β та IFN- γ). Однак, при ряді інфекційних захворювань (малярія, менингококова інфекція) висока концентрація TNF у сироватці крові пацієнтів є ознакою несприятливого перебігу хвороби. TNF разом з іншими факторами відповідають за розвиток кахексії при ревматоїдному артриті, хронічних інфекційних захворюваннях і новоутвореннях [9, 14, 37, 41, 44].

Доведено роль TNF у патогенезі таких захворювань, як ревматоїдний артрит, інсулінозалежний цукровий діабет, системний червоний вовчак, мієломна хвороба, хронічний обструктивний бронхіт, при коронарному атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, хронічній нирковій недостатності. Встановлено підвищення рівня TNF при інфекційному ендокардиті та його зниження при застосуванні імунотекторів на фоні нормалізації показників імунного статусу [14, 39, 44-47].

Численними дослідженнями встановлено протипухлинну дію TNF. Вона здійснюється шляхом безпосереднього впливу цього цитокіну на клітини новоутворень; індукції змін у кровоносних судинах новоутвору; збудження протипухлинної імунної відповіді. TNF здатний індукувати апоптоз і диференціацію пухлинних клітин, пригнічувати їх проліферацію. Описано, що у міру прогресування

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

захворювання у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами концентрація TNF у сироватці крові підвищується [13, 42, 48].

TNF також бере участь в розвитку патологічного процесу при гепатиті В і С, у механізмах формування хронічного гепатиту. Низька концентрація TNF та IL-2 при хронічному гепатиті С свідчить про недостатню імунну відповідь, яка супроводжується тривалою циркуляцією вірусу та його активною реплікацією [30, 36, 43, 49-51].

У пацієнтів з бактерійними менінгітами встановлено пряму кореляційну залежність тяжкості недуги від концентрації TNF у цереброспінальній рідині [52, 53]. При вивченні різних форм лепри було встановлено, що моноцити, отримані від хворих з лепроматозною формою, продукують більше TNF порівняно з пацієнтами з іншими формами захворювання [13, 54, 55].

Високий рівень TNF відмічено й у хворих на рецидивну герпетичну інфекцію, у пацієнтів з мікром та при псоріазі [13, 42].

Якщо в сироватці крові хворого знайдено знижену концентрацію TNF, лікарю слід думати про розвиток тяжкого atopічного синдрому [13, 37, 42].

До групи протизапальних цитокінів належить IL-4. Відомо, що IL-4 виділяється збудженим антигеном або мітогеном, Th-лімфоцитами та опасистими клітинами. За сучасними даними, IL-4 у комплексі з IFN- γ є ключовим фактором, що визначає тип імунної відповіді [5, 9, 56]. Він бере участь у зміні класів синтезованих антитіл з IgM на IgE, а також деяких підкласів IgG. IL-4 посилює експресію основного комплексу гістосумісності (MHC) I та II класів на В-лімфоцитах, стимулює проліферацію Т-лімфоцитів. IL-4 активує макрофаги і моноцити, посилює їх цитотоксичність стосовно злоякісних клітин, здатний стимулювати фагоцитоз і знищення паразитів (наприклад, деяких різновидів *Trypanosoma cruzi*). IL-4 разом з IL-10 гальмує виділення IFN- γ Th1-лімфоцитами, і обидва ці цитокіни можуть пригнічувати деякі компоненти відповіді клітинного типу [1, 2, 5, 9, 13].

У крові здорових осіб IL-4 практично не визначається. Дисрегуляція секреції IL-4 є ключовою в розвитку алергопатології [13, 57, 58].

У хворих на гельмінтози встановлено підвищення рівня IgE, який корелює з підвищеною концентрацією IL-4 [13, 59].

Вміст IL-4 у периферичній крові також підвищується у хворих на хронічний гепатит В і С у період загострення захворювання. Під час ремісії рівень IL-4 знижується, особливо на фоні лікуван-

ня з використанням рекомбінантного IL-2 [60-62].

У дослідженнях ряду авторів відмічено підвищення рівня IL-4 в сироватці крові хворих на герпетичну інфекцію, при посттравматичному остеомиєліті довгих трубчастих кісток [13, 63, 64].

Зниження продукції IL-4 встановлено при хронічній нирковій недостатності та в онкологічних хворих на фоні підвищення рівня прозапальних цитокінів. Серед інших функціональних особливостей IL-4 *in vitro* стимулює згортання крові та активує фібриноліз [9, 44, 45].

IL-10 продукується Th1- та Th2-лімфоцитами, В-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами та опасистими клітинами. Володіє протизапальною, імуномодулюючою та імуносупресивною дією. IL-10 здатний гальмувати продукцію цитокінів Th1-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами. Одною з його функцій є стимуляція росту і диференціації активованих В-лімфоцитів, Тс-лімфоцитів та активація НК-клітин [1, 9, 65, 66].

Виявлено, що один з генів вірусу Епштейна-Барр подібний до гена для IL-10. Доведено, що IL-10 бере участь у механізмах фіброзування печінкової тканини. Висока концентрація цього цитокіну в сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити пов'язується з підвищеним ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми [36, 67, 68].

Трансформуючий фактор росту (TGF- β) належить до факторів, які зворотно регулюють імунну відповідь. Він виділяється, зокрема, збудженими Т- і В-лімфоцитами, макрофагами, нейтрофілами. TGF- β гальмує проліферацію В- і Т-лімфоцитів та НК-клітин, пригнічує виділення багатьох цитокінів. Також він гальмує експресію молекул MHC II класу. Встановлено терапевтичний ефект його дії при деяких експериментальних автоімунних хворобах. TGF- β відомий у трьох різновидах: β 1, β 2 та β 3. Виявлено зв'язок між збільшенням концентрації TGF- β й активацією фіброзу в печінці хворих на хронічні вірусні гепатити [1, 9, 36, 38, 69].

Таким чином, дослідження рівнів цитокінів у комплексі з імунологічними дослідженнями сьогодні є необхідним і допомагає сучасному практикуючому лікарю уточнити патогенез алергічних, інфекційних, автоімунних захворювань, контролювати ефективність призначеної терапії, прогнозувати перебіг недуги.

Література

1. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
2. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина. – Здоровье, 2003. – 240 с.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 443 с.
4. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.
5. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Каткова И.В., Дьякова В.В. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении // Терра Медика Нова. – 1996. – № 3. – С. 11-14.
6. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т.4, №2. – С. 5-14.
7. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford: University Press, 1994. – 284 p.
8. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-17.
9. Якобияк М. Імунологія: Пер. з польської. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
10. Dinarello C. Inflammatory cytokine antagonist. – Philadelphia, 1994. – P. 1-20.
11. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. – London: Academic Press, 2000. – 2015 p.
12. Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии // Вопросы вирусологии. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 44-47.
13. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-33.
14. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы (по материалам читательской конференции РМЖ) // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 3-25.
15. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 431-438.
16. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. – 1996. – V. 87. – P. 2095-2147.
17. Zhu H., Liu C. Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway // J. Virol. – 2003. – V. 77, N 9. – P. 5493-5498.
18. Fan X., Liu W., Li C. Determination of serum cytokines in individuals with HCV infection // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2001. – V. 14, N 12. – P. 145-147.
19. Tambur A.R., Ortel J.W., Ben-Ari Z. et al. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients // Transplantation. – 2001. – V. 71, N 10. – P. 1475-1480.
20. Franks W.A., Limb G.A., Standford M.R. et al. Cytokine in human intraocular inflammation // Curr. Eye Res. – 1992. – Suppl. 11. – P. 187-191.
21. Wakefield D., Mc Cluskey, Roche N. Aqueous humor cytokine profile in patient with chronic weits // Aus. Ocul. Immunol. Inflamm. – 1995. – V. 33. – P. 203-208.
22. Kurosawa T., Shimocala K. Cooperation on between accessory cells and T lymphocytes in patients with tuberculosis pleurisy // Chest. – 1991. – V. 100. – P. 1046-1052.
23. Friedland J.S., Hartley J.S., Hartley C.G. et al. Inhibition of ex vivo proinflammatory cytokine secretion in fatal Mycobacterium tuberculosis infection // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – V. 100. – P. 233-238.
24. Camargo C.A., Madden J.F., Gao W. et al. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia / reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 1513-1520.
25. Danner R.L., Suffredini A.F., Van Dervot A.L. et al. Detection of interleukin 6 (IL-6) and interleukin 8 (IL-8) during septic shock in humans // Clin. Res. – 1990. – V. 38. – P. 352A.
26. Friedland J.S., Suputtangkol Y., Remick D.G. et al. Plasma interleukin-6, interleukin-8 and mortality in systemic and localized Gram-negative infection // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – V. 100. – P. 233-238.
27. May L.T., Viguet H., Kenney J.S. et al. High levels of «complexed» interleukin 6 in human blood // J. Biol. Chem. – 1992. – V. 267. – P. 19698-19704.
28. Kido M., Kumagai N., Toda K. et al. Differential induction of serum interleukin-6 and -12 by interferon-alpha and -beta administration in chronic hepatitis C patients // Hepatol. Res. – 2003. – V. 27, N 2. – P. 101-108.
29. Koziel M.J. Cytokines in viral hepatitis // Semin. Liver. Dis. – 1999. – V. 19, N 2. – P. 157-169.
30. Song W., Zhang F., Li Z. A quantative analysis of IL-6 m RNA expression of peripheral blood monocyte cell in patients with chronic hepatitis B // Shonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2000. – V. 8, N 6. – P. 346-347.
31. Malaguarnera M., Di F., Romeo M.A. et al. Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus // J. Gastroenterol. – 1997. – V. 32. – P. 211-215.
32. Marty C., Misset B., Tamion F. et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failur of septic and nonseptic origin // Crit. Care Med. – 1994. – V. 22. – P. 673-679.
33. Friedland J.S., Shattock R.J., Johnson J.D. et al. Differential cytokine gene expression and secretion after phagocytosis by human monocytic cell line of Toxoplasma gondii compared with Mycobacterium tuberculosis // Clin. Exp. Immunol. – 1993. – V. 91. – P. 282-286.
34. Yamazaki Y., Kubo K., Sekiguchi M. et al. Analysis BAL fluid in Mycobacterium avium-intracellular infection in individuals

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- without predisposing lung diseases // *Eur. Respir. J.* – 1998. – V. 11. – P. 1227-1231.
35. Пичугина Л.В., Ильинская А.Н., Черноусов А.Д., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика Th1-зависимых иммунодефицитов // *Аллергология и иммунология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 17-18.
36. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Жуков Н.А. и др. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // *Гепатология.* – 2005. – № 1. – С. 4-7.
37. Недоспасов С.А., Туманов А.В., Гривенников С.И., Купраш Д.В. Физиологические функции фактора некроза опухоли и лимфотоксина, продуцируемых отдельными типами клеток иммунной системы – макрофагами, гранулоцитами и лимфоцитами // *Аллергология и иммунология.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 1-8.
38. Osawa Y., Nagaki M., Banno Y. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via NF-kappa B and phosphatidylinositol 3-kinase // *Infect. Immun.* – 2002. – V. 70, N 11. – P. 6294-6301.
39. Громова Е.Г. Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-2 при гемодиализе у больных с хронической почечной недостаточностью // *Иммунология.* – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 61-62.
40. Van der Poll T., Buller H.R., ten Cate H.T. Activation of coagulation after administration to TNF to normal subjects // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – V. 322. – P. 1622-1627.
41. Strieter R.M., Kunkel S.L., Bona R.C. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease after states and inflammation // *Crit. Care Med.* – 1993. – V. 21. – P. 447-463.
42. Кубанова А.А. и др. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли α при различных дерматозах // *Иммунология.* – 1998. – № 2. – С. 47-49.
43. Barrett S., Colins M., Kenney M. et al Polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection // *J. Med. Virol.* – 2003. – V. 71, N 2. – P. 212-218.
44. Тугуз А.Р. Динамика содержания TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка // *Иммунология.* – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 59-61.
45. Славянская Т.А. Особенности активности цитокинов у больных хроническим бронхитом (ХБ) // *Int. J. Immunorehabilitation.* – 1999. – V. 1, N 12. – С. 144.
46. Славянская Т.А., Чихладзе М.В. Цитокиновый статус у больных хроническим бронхитом // *Аллергология и иммунология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 81.
47. Оранский С.П. Содержание фактора некроза опухоли α - и β -интерферона у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью // *Там же.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 156.
48. Серебряная Н.Б., Новик А.А., Волошин С.В. и др. Клиническое значение некоторых цитокинов при злокачественных неходжкинских лимфомах // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 21-26.
49. Bozkaya H., Bozdayi M., Turkyilmaz R. et al. Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and activity of liver disease // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – V. 47, N 36. – P. 1675-1679.
50. Song le H., Binh V. Q., Duy D.N. et al. Serum cytokine profiles associated with clinical presentation in Vietnamese infected with hepatitis B virus // *J. Clin. Virol.* – 2003. – V. 28, N 1. – P. 93-103.
51. Гаврилова Н.И. Уровень ФНО- α в сыворотке крови у детей с моно- и сочетанными формами хронических вирусных гепатитов // *Аллергология и иммунология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 133.
52. Arditi M., Manogue K.R., Caplan M., Yogev R. Cerebrospinal fluid cachectin/tumor necrosis factor- α and platelet-activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. 162. – P. 139-147.
53. Mustafa M.M., Lebel M.H., Ramilo O. et al. Correlation in interleukin-1 β and cachectin in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis // *J. Pediatr.* – 1989. – V. 115. – P. 208-213.
54. Barnes P.F., Cattrerjee D., Brennan P. et al. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy // *Infect. Immun.* – 1992. – V. 60. – P. 1441-1446.
55. Silva C.L., Foss N.T. Tumor necrosis factor in leprosy patients // *J. Infect. Dis.* – 1989. – V. 159. – P. 787-789.
56. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология.* – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77-79.
57. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE // *Там же.* – 1993. – № 5. – С. 11-18.
58. Romagnani S. T cells, cytokines. and IgE regulation in allergic disease // *Progress in allergy and clinical immunology.* – Stockholm, 1994. – V. 3. – P. 5-13.
59. Rousset F., Robert J., Andary M. et al. Shifts in interleukin-4 and interferon-production by T cells of patients with elevation IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1991. – V. 87. – P. 58-69.
60. Дьяченко А.А. Пролиферативная активность лимфоцитов и цитокиновый профиль при хронических гепатитах // *Аллергология и иммунология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 108.
61. Курамшин Д.Х. Показатели эффекторного звена иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке при вирусном гепатите С и сочетанной форме инфекции С+В // *Там же.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 107.
62. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В. Цитокинотерапия рекомбинантным интерлейкином 2 (Ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом С // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 43-46.

63. Соловьева Ю.А. Продукция цитокинов у больных ВИД в динамике иммунокорректирующей терапии // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 34.

64. Хавинсон В.Х. Влияние тималина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 22-26.

65. Витковский Ю.А. и др. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro // Там же. – 2001. – Т. 22, № 1. – С. 43-46.

66. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.

67. Ji W., Wang H., Feng C. Interleukin-10 (IL-10) levels in serums and culture supernatants of peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 1999. – V. 7, N 4. – P. 211-213.

68. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H. et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma // Hum. Mol. Genet. – 2003. – V. 12, N 8. – P. 901-906.

69. Murawaki Y., Nishimura Y., Ikuta Y. et al. Plasma transforming growth factor beta-1 concentrations in patients with chronic viral hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – V. 13, N 7. – P. 680-684.

ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF INFECTIOUS DISEASES

Ye.V. Nikitin, T.V. Chaban, S.K. Servetsky

SUMMARY. *The role of cytokines is shown at some viral, bacterial and vermin diseases. Research of these mediators levels in complex with immunological indexes is necessary today and it helps modern practicing doctor to specify pathogenesis of allergic, infectious, autoimmune diseases, to control efficiency of the prescribed therapy, to forecast the course of disease.*

Key words: *cytokines, pathogenesis, immunity, infectious diseases.*

© Вяльцева Ю.В., 2006
УДК 616.9+616-018.1-092

Ю.В. Вяльцева

РОЛЬ АПОПТОЗУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБАХ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Висвітлено захисну функцію апоптозу проти багатьох інфекційних захворювань. Проте в деяких випадках цей механізм сприяє виживанню патогенів. Попри велику різноманітність механізмів впливу збудників на апоптоз, вони реалізуються переважно в двох напрямках – посилення або уповільнення апоптозу.

Стверджується, що вивчення ролі апоптозу в патогенезі різних інфекційних захворювань дозволить не тільки впливати на інфекційний процес, але й розробити цілеспрямовані ефективні терапевтичні дії.

Ключові слова: *апоптоз, патогенез, інфекційні хвороби.*

У сучасному уявленні апоптоз – це активна форма загибелі клітини, яка запрограмована генетично і вимагає витрат енергії та синтезу білка [1, 2]. Морфологічно він виявляється зменшенням розміру клітини, конденсацією і фрагментацією хроматину з подальшим розпадом клітини на оточені мембраною апоптозні тільця [3-6].

Вперше термін «апоптоз» (від грецького слова *apoptosis* – обпадання листя) був запропонований у 1972 р. онкологами J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie і A.R. Currie [4]. Про важливу роль апоптозу в життєдіяльності організмів свідчить те, що за дослідження в галузі генетичної регуляції апоптозу молекулярним біологам S. Brenner, J. Sulston і R. Horvitz у 2002 р. була присуджена Нобелівська премія [7].

У розвитку апоптозу виділяється 3 етапи: етап індукції, який викликається внутрішніми (пошкодження ДНК) або зовнішніми (TNF- α , ГКС, Fas-ліганд) чинниками; етап передачі сигналу до розвитку апоптозу та ефекторний етап, який представляє регульовану деградацію ДНК, зміну мембран і фрагментацію клітини [1, 5, 6, 8-11].

Останніми роками спостерігається зростаючий інтерес біохіміків і клініцистів до процесу запрограмованої загибелі клітини, що викликано взаємозв'язком більшості захворювань з порушеннями регуляції апоптозу клітини [12].