

УДК 616.248: 576.8-092

Л. Д. Тодоріко
К. В. Рихліцька

Буковинська державна медична
академія, м. Чернівці

ЦИТОКІНИ – НОВА СИСТЕМА РЕГУЛЯЦІЇ ЗАХИСНИХ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ, ЇХ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЗАПАЛЕННЯ

Ключові слова: імунне запалення,
цитокіни, інтерлейкіни, регуляція.

Резюме. Цитокіни можуть бути виділені в нову самостійну систему регуляції основних функцій організму, роль якої полягає в підтриманні гомеостазу при попаданні в організм чужорідних агентів і порушенні цілісності тканин.

Безсумнівною є нині важливість проблеми цитокінів (ЦК) [18,30,31]. Патогенез, діагностика і терапія більшості захворювань внутрішніх органів не може розвиватися без знань ролі кожного цитокіну зокрема, або їх асоціацій, в процесі формування захворювання [8]. Означаючи ЦК, як біологічно активний фактор, необхідно особливо підкреслити, що вони є продуктами синтезу багатьох клітин різних тканин та органів і виробляються в процесі їх життєдіяльності у відповідь на зовнішню дію. Тільки окремих ЦК синтез носить конститутивний характер [15].

Цитокіни виступають у ролі регуляторів усіх основних етапів життєдіяльності будь-якої клітини організму, модулюючи процеси проліферації, диференціації, міграції, спеціалізованого функціонування, апоптозу. Стимуляторами утворення ЦК можуть бути біологічні, фізичні та хімічні подразники [29,32]. Цитокіни представляють собою не розрізнені пептиди, а цілісну систему, основними компонентами якої є: клітини-продуценти, сам білок-цитокін, сприймаючий його рецептор і клітина-мішень. Взаємодіючи один з одним по агоністичному або антагоністичному принципу, вони змінюють функціональний стан клітин-мішеней і формують цитокінову мережу. Отже, реалізація їх дії відбувається за мережним принципом - інформація, яка передається клітиною міститься не в одному індивідуальному пептиді, а в наборі регуляторних цитокінів [22,24,26].

Термін „цитокіни”, від “cito” - клітинний та „kinesis”- рух, спочатку використовувався в якості загальної назви медіаторів, які брали участь у розвитку імунної відповіді та запалення [6]. Накопичення даних про те, що продукція та область дії цих медіаторів не обмежується імунною системою та запальним процесом, дозволило розширити тлумачення терміну „цитокіни”. Під

рухом слід розуміти не тільки механічне переміщення клітин і цитокінез, як заключні фази мітозу, але й безперервну кінетику каскаду регуляторних реакцій, індукованих в організмі. Слово „kin” означає також „родинний”, „подібний”, що вказує на синтез різними клітинними популяціями споріднених, але не ідентичних медіаторів. Обидві інтерпретації перекладу „kin” є адекватними для відображення основного принципу організації регуляторного континіуму – безперервність структурної і функціональної взаємодії на різних рівнях, які забезпечують інтегративну діяльність організму в широкому діапазоні фізіологічних та патологічних умов [3].

Таким чином, ЦК - це ендогенні, біологічно активні поліпептидні медіатори, що представляють собою обширну гетерогенну групу низькомолекулярних, неспецифічних у відношенні антигенів, білків-глікопротеїнів, які продукуються активованими клітинами різних типів (лімфоцитами, моноцитами, тканинними макрофагами та ін.) у відповідь на зовнішній, позаклітинний стимул і беруть участь у формуванні і регуляції захисних реакцій організму. Виконуючи, функції медіаторів імунної системи, вони регулюють силу і тривалість імунної відповіді та запального процесу, забезпечуючи міжклітинні взаємодії, позитивну та негативну імунорегуляцію і є факторами росту та диференціації лімфоїдних та інших клітин [5].

Достатньо велика кількість цитокінів, а також яскраво виражена поліфункціональність багатьох з них, змушують акцентувати увагу на їх систематиці та класифікації. Особливо це стосується цитокінів, які беруть участь в імунній відповіді і визначають її об'єм. Поняття, які використовуються на даний час: цитокін, фактор росту, лімфокін, монокін, інтерлейкін – відображають їх клітинне походження і окремі сторони функціональної активності. Позитивна роль у цьому

питанні відводиться поділу окремих ЦК на дві групи: про- і протизапальну. Частина цитокінів володіє здатністю ініціювати і стимулювати запальні реакції (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-11, ІЛ-12, ІЛ-16, ІЛ-18, ФНП-альфа, ІФ-альфа, ІФ-гама), тоді як інша - пригнічує їх (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, трансформувальний фактор росту-альфа). Однак, останні визначення, імовірно відображають кінцевий етап зміни їх продукції, коли порушені механізми її регуляції.

Сучасні знання ефекторних функцій імунної системи в організмі, дозволяють зробити висновок про її суттєву роль у патогенезі основних захворювань людини, в зв'язку з цим необхідним є, щоб основа класифікації цитокінів враховувала функціонування основних імунокомпетентних клітин-ефекторів: 1) специфічних – антилоутворювальних клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів (Т-кіллерів); 2) неспецифічних – макрофагів і клітин природних кіллерів. У цьому відношенні цитокіни можуть бути розподілені на підгрупи: 1) цитокіни, які визначають формування клону специфічних і активацію неспецифічних клітин-ефекторів; 2) цитокіни, які відображають ступінь активності останніх, являючись продуктами їх життєдіяльності. Окрему позицію повинні займати цитокіни, що мають відношення до регуляції активності поліпотентних стовбурових кровотворних клітин, які є попередниками всіх імунокомпетентних клітин. Повинні бути розглянуті й інші рубрики в класифікації, які передбачали б плеiotропність дії цитокінів та їх активну участь у регуляції взаємовідносин між імунною та іншими гомеостатичними системами організму в нормі та патології [31].

Одна з класифікацій цитокінів ґрунтується, в основному, на їх біологічних властивостях. Згідно неї, вони діляться на три великі групи (залежно від структури та функції):

- росткові фактори: колонійстимулювальні фактори (викликають розмноження і диференціацію клітин-попередників різних ростків гемопоєзу на різних етапах їх дозрівання), епідермальний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту і т.і.;

- сімейство фактора некрозу пухлин (ФНП);

- спіральні цитокіни: інтерлейкіни (ІЛ) з сформованими історично порядковими номерами, інтерферони (велика група протівірусних поліпептидів), хемокіни (хемотаксичні цитокіни, які забезпечують активацію процесів міграції різних типів лейкоцитів і деяких інших клітин) [27].

Між індивідуальними ЦК або їх групами існує невелика схожість на рівні ДНК та амінокис-

лотної послідовності, однак по гомології вони поділяються на три сімейства: до складу першого входять не менше ніж 15 альфа-інтерферонів, до другого – більше ніж 50 хемокінів і третє включає ЦК, які зв'язуються з рецепторами до ФНП. Однак, найбільш раціональною є класифікація ЦК за характером їх тримірної структури і такий поділ чітко відображає внутрішню групову подібність (за конформацією та амінокислотною послідовністю) клітинних цитокінових рецепторів. Найбільш чисельне суперсімейство цитокінових рецепторів характеризується наявністю в своєму складі молекул позаклітинних ділянок з гомологічною послідовністю довжиною приблизно 200 амінокислотних залишків. До цього суперсімейства відносять рецептори до ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-12, гранулоцитарного колонійстимулювального фактору та гранулоцитарно-макрофагального фактору (ГМКСФ). Друге за величиною сімейство об'єднує рецептори до інтерферонів усіх типів, а також до рецепторів ІЛ-1альфа, ІЛ-1бета і МКСФ. Це сімейство входить до суперсімейства імуноглобулінподібних молекул, як його складова частина. Цитокінові рецептори третього сімейства зв'язують ФНП-альфа та ФНП-бета, лімфотоксин, фактор росту нервів. Сюди ж відноситься молекула Fas (CD95), зв'язування якої з лігандом FasL є тригером програмованої клітинної загибелі (апоптозу) [28].

Однією з найчисельніших груп цитокінів є інтерлейкіни. Вони відрізняються між собою за клітинами-продуцентами, молекулярними характеристиками і функціональною активністю, і в свою чергу поділяються на лімфокіни і монокіни, тобто медіатори, які продукуються відповідно лімфоцитами та клітинами моноцитарно-макрофагальної системи [30]. ІЛ, які мають порядкові номери від 1 до 25, не відносяться до однієї підгрупи цитокінів, а можуть бути розділені на прозапальні цитокіни, росткові і диференціюючі фактори лімфоцитів, окремі регуляторні цитокіни. ІЛ забезпечують взаємодію клітин у середині органу і зв'язок між органами як у фізіологічних умовах, так і при дії різних патогенних факторів. У здорових осіб вміст ІЛ є мінімальним, контролюється відповідними інгібіторами. В умовах патології загальна кількість і вміст окремих ІЛ суттєво зростає. ІЛ володіють широким спектром біологічних властивостей: регулюють інтенсивність запальних, імунних, метаболічних процесів, апоптоз, гемопоєз, проліферацію клітин, регенерацію тканин та ін. ІЛ можуть стимулювати або гальмувати вказані

процеси, діяти як синергісти та антагоністи, викликаючи каскад ланцюгових реакцій, як місцевих, так і загальносистемних. ІЛ багатofункціональні, універсальні, плейотропні. Кінцевий результат біологічного ефекту ІЛ визначається їх вмістом, хронологічною послідовністю синтезу різних ІЛ, мікрооточенням, взаємодією ІЛ між собою та іншими біологічно активними речовинами, такими як: гормони, фактори росту. У комплексі з останніми, ІЛ утворюють біологічну мультисистему, яка реалізує міжклітинні комунікації на різних рівнях [27].

Біологічні ефекти ЦК опосередковуються через специфічні рецепторні комплекси, що розташовані на цитоплазматичних мембранах, за участі каскадних реакцій, які призводять до індукції, посилення чи пригнічення активності ряду генів, які вони регулюють. Більшість ЦК рецепторів – це мембранні глікопротеїни І типу, які складаються з одного трансмембранного домену. Однак, дійсно функціональні рецептори складаються з двох або більшого числа субодиниць, які можуть мати однакову структуру навіть для різних за специфічністю рецепторних комплексів. Зазвичай, рецептор містить „приватну” високо специфічну субодиницю, яка здатна зв’язувати певний ЦК у „загальну” субодиницю, що зустрічається в рецепторах для інших ЦК. Схожа функціональна активність деяких ЦК пояснюється, зокрема, наявністю однакових субодиниць на їх клітинних рецепторах [7,32].

Частина ЦК, яка бере участь у регуляції запальних реакцій, має високий ступінь структурної гомології та схожі біологічні властивості, а саме, здатність стимулювати хемотаксис різних типів лейкоцитів, об’єднується в окреме сімейство – хемокіни (ХК). Це – низькомолекулярні – від 8 до 12 кД, структурно схожі білки (від 20% до 80% гомології в первинній амінокислотній послідовності), що регулюють активність та рухливість клітин в осередку запалення. Основним завданням ХК є активація лейкоцитів для боротьби з інфекцією. Особливістю ХК є наявність дисульфідних зв’язків між залишками цистеїну. Ці містки формують унікальну просторову конфігурацію молекул, яка необхідна для взаємодії зі специфічними рецепторами і проявів біологічної активності. На основі положення залишків цистеїну в молекулах всі ХК ділять на чотири основні групи: альфа-хемокіни, бета-хемокіни, гама-хемокіни, дельта-хемокіни. ХК це група ендогенних хемоатрактантів, які відрізняються від інших екзогенних та ендогенних речовин з аналогічними властивостями, зокрема,

такими як: С5а-фрагмент комплементу, лейкотрієн В4, тромбоцитаактивувальний фактор, бактеріальний пептид форміл-метіоніл-лейцил-фенілаланін. Останні є менш специфічними, діють як на гранулоцити так і на моноцити, не використовують ХК рецептори для зв’язування з клітинами–мішенями. Дія ХК є вибірковою. Так, альфа-хемокіни діють в основному на нейтрофільні гранулоцити і на деякі типи мононуклеарних клітин, але не на моноцити. бета-хемокіни є хемоатрактантами головним чином для моноцитів, володіють також активністю відносно інших мононуклеарів [7, 24].

Таким чином, ХК як сімейство молекул діють практично на всі типи лейкоцитів, але кожен з них має ще свої індивідуальні особливості. Всі ХК зв’язуються рецепторами окремого класу, які об’єднуються на основі їх унікальної структури під загальною назвою сім трансмембранних глікопротеїнів. Деякі з них настільки специфічні, що зв’язують тільки один певний ХК, тоді як інші володіють спорідненістю до цілого ряду ХК. Існує тільки один рецептор (він відомий як груповий еритроцитарний антиген Даффі), який без розбору зв’язує багато ХК та бере участь у ліквідації надлишку цих медіаторів, утвореного у вогнищі запалення. ХК можуть зв’язуватися з бета-рецепторами. Це є одним із свідчень перехресної взаємодії системи ЦК та інших сигнальних мережевих систем, які утворюються розчинними медіаторами [4,12].

ЦК в першу чергу регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах за участі різних типів клітин крові, ендотелію, спітелію, сполучної тканини. Гіперпродукція ЦК призводить до розвитку системної запальної реакції і може стати причиною розвитку цілого ряду патологічних станів. ЦК здатні існувати не тільки у формі циркулюючих молекул, але й у зв’язаній формі (ІЛ-1альфа, ФНП-альфа) [23,26,29,32]. За останні два десятиріччя клоновані гени більшості ЦК, розроблені методи дослідження та визначення їх кількісного складу і отримані рекомбінантні аналоги, які повністю повторюють біологічні властивості природних молекул, що дозволяє використовувати їх з терапевтичною метою [2,16].

Сучасна уява про біологічну роль ЦК ґрунтується на даних структурного аналізу їх молекул та вивченні механізмів внутрішньоклітинної передачі сигналів, які викликані їх дією. Загальновідомо, що перша стадія цитокінової сигналізації – це агрегація субодиниць рецептора, викликана приєднанням ЦК. Цитоплазматичні „хвости” цих субодиниць, взаємодіючи між

собою, запускають низхідний каскад сигналізації. Всі цитокінові рецептори, які відносяться до першого сімейства, асоційовані з молекулами, які названі Янус-кіназами (ЯК). Активація цитокінових рецепторів викликає активацію ЯК, зокрема кіназ, які фосфорилують тирозин (ТК). У подальшому під дією ЯК проходить спряжене з приєднанням цитокіну фосфорилування залишків тирозину в складі сигнальних білків, в т.ч. передавачів сигналу і активаторів транскрипції. Димери білків транскрипції переміщуються до ядра клітини і зв'язуються безпосередньо з ДНК. Кожен цитокін індукуює різні механізми внутрішньоклітинної передачі сигналу залежно від того, яку з активностей він проявляє – спільну з іншими цитокінами чи специфічну, індивідуальну. Як специфічна, так і плейотропна дія ЦК в кінцевому результаті впливає на переміщення клітини, але це є складним процесом: услід за приєднанням ЦК до рецептора відбувається передача сигналу на G-білки, які мобілізують внутрішньоклітинні посередники, реорганізують цитоскелет, утворюють обмежені адгезивні контакти, прилипання та відлипання клітинної поверхні, витягування та скорочення псевдоподій – всі ці етапи є необхідними для направленої міграції [6,31].

Отже, поступово область досліджень цитокінів перетворюється з запутаного клубка множинних активностей в усе більш зрозумілу систему білків-регуляторів зі своїми рецепторами і чіткими шляхами мережевої внутрішньоклітинної сигналізації.

Таким чином, аналізуючи літературні джерела [1,6,9,10,11,12,14,15,18,19,32] присвячені вивченню питання про роль ЦК у життєдіяльності організму в нормі та патології, можна сформулювати притаманні їм загальні властивості, що об'єднують їх в самостійну систему регуляції.

1. Цитокіни є поліпептидами або низькомолекулярними білками, часто глікозурованими, з молекулярною масою від 5 до 50 кД. Вони беруть участь у процесах ендогенної регуляції міжклітинних взаємодій різних ланцюгів гемопоєзу; виступають в якості міжсистемних модулаторів у нервовій та ендокринній системах; мають імуномодулюючу дію на клітинний та гуморальний ланцюги імунітету.

2. Наразі є відомими функціональні властивості і амінокислотна послідовність більше 20 різноманітних ЦК. Гени цитокінів спряжено активуються з онкогенами при хромосомних абераціях і при ретровірусних інфекціях. Експресія генів ЦК вар'ює залежно від функціонального стану клітини.

3. Цитокіни не мають антигенної специфічності біологічної дії. Вони впливають на функціональну активність клітин, які беруть участь у реакціях уродженого і набутого імунітету. До того ж, діючи на Т- і В-лімфоцити, ЦК здатні стимулювати антигензалежні процеси в імунній системі.

4. При формуванні імунної відповіді індукуються синтез цілого ряду цитокінів імунокомпетентними клітинами, при цьому кількісні та якісні параметри експресії цитокінів визначають тип імунної реакції. Клітини Тх1- субпопуляції CD4+, що продукують ІЛ-2 та ІФ-гама, сприяють здійсненню клітинних імунних реакцій. Клітини Тх2- субпопуляції CD4+, які продукують ІЛ-4, сприяють розвитку гуморальних реакцій. Суттєва роль у формуванні гуморального імунітету належить цитокінам ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-11, ІЛ-14.

5. Синтез ЦК є індукцибельним процесом. Більшість ЦК не синтезується клітинами за умов відсутності запальної та імунної реакції. Експресія генів ЦК починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення чи пошкодження тканин. Одними з найбільш сильних індукторів синтезу ЦК є компоненти клітинних стінок бактерій: ліпополісахариди, пептидоглікани і мураміддипептиди. ЦК взаємодіють з рецепторами на поверхні клітини-мішені. Через внутрішньоклітинні елементи сигнал передається в ядро, де активуються відповідні гени, що стимулюють синтез білків, які і регулюють клітинні процеси.

6. Цитокіни синтезуються у відповідь на стимуляцію через достатньо короткий проміжок часу. Синтез припиняється за рахунок різноманітних механізмів авторегуляції, включаючи підвищену нестабільність РНК, та існування від'ємних зворотніх зв'язків, які опосередковуються простагландинами, кортикостероїдними гормонами та іншими факторами. Надмірна чи недостатня продукція цитокінів може бути одним з ланцюгів формування патогенезу багатьох захворювань.

7. Один і той же цитокін може продукуватися різними по гістогенетичному походженню типами клітин організму в окремих органах.

8. Цитокіни володіють плейотропністю біологічної дії. Один і той же цитокін може діяти на багато типів клітин, викликаючи різні ефекти залежно від виду клітин-мішеней.

9. Для цитокінів є характерною взаємозамінність біологічної дії. Декілька різних цитокінів можуть викликати один і той же біологічний ефект або володіють схожою активністю.

10. Біологічні ефекти цитокінів опосередковуються через специфічні клітинні рецепторні

комплекси, які зв'язують цитокини з дуже високою афінністю, причому окремі цитокини можуть використовувати спільні загальні субодиниці рецепторів. Кожен цитокін зв'язується зі своїм специфічним рецепторним комплексом, однак, всі рецептори цитокінів, представляють собою трансмембранні комплекси, які можуть бути розподілені на п'ять основних типів. Найбільш розповсюдженим є так званий 1-й тип рецепторів, який має два позаклітинних домена, один з яких містить спільну послідовність амінокислотних залишків WSXWS. Другий тип рецепторів також має два позаклітинних домена з великою кількістю консервативних цистеїнів. Третій тип представлений рецепторами ЦК, що відносяться до групи фактора некрозу пухлин. Четвертий тип рецепторів ЦК належить до суперсімейства імуноглобулінових рецепторів, які мають позаклітинні домени, що нагадують будову доменів молекул імуноглобулінів. Нарешті, п'ятий тип рецепторів, який зв'язує молекули сімейства ХК, представлений трансмембранними білками, які перетинають клітинну мембрану в семи місцях. Рецептори ЦК можуть існувати в розчинній формі, зберігаючи здатність зв'язувати ліганди.

11. Цитокини індуюють або пригнічують синтез самих себе, інших цитокінів та їх рецепторів, беручи участь у формуванні цитокінової мережі.

12. Цитокини можуть бути асоційовані з мембранами синтезуючих їх клітин, володіючи у вигляді мембранної форми повним спектром біологічної активності.

13. Цитокини можуть впливати на проліферацію, диференціацію і функціональну активність клітин-мішеней. Існує декілька варіантів проявів біологічної активності залежно від участі різних внутрішньоклітинних систем у передачі сигналу від рецептора, що пов'язується з особливостями конкретних клітин-мішеней. В міжклітинних контактах беруть участь протеїнази плазматичної мембрани, які регулюють процесінг та деградацію цитокінів. Цитокини володіють антиапоптотичною дією шляхом проведення сигналу за участі BCL-2 і зв'язаних з ним білків. Мітогенна дія з активацією синтезу ДНК здійснюється за участі c-MYC, mTOR, CdK. Обидва описаних сигнали призводять до підтримки життєздатності і тривалого росту клітин. Навпаки, сигнал до апоптозу формується за участі специфічної ділянки рецепторів групи фактора некрозу пухлин, так званого домену „смерті” (death domain). Диференційований сигнал, який призводить до вибору шляху розвитку або кінцевої диференціації клітин, здійснюється за участю внутрішньоклітинних білків STAT

(сигнальні трансдуктори і активатори транскрипції). G-білки беруть участь у передачі сигналу від хемокінів, що призводить до посилення міграції і адгезії клітин.

14. Цитокини діють на клітини різними шляхами: автокринно – на клітину, яка синтезує і секретує даний цитокін; паракринно- на клітини, які розташовані поблизу клітини-продуцента (наприклад, у вогнищі запалення або лімфоїдному органі); ендокринно – дистантно на клітини різних органів і тканин після попадання цитокину в циркуляторне русло. В останньому випадку дія цитокінів нагадує дію гормонів.

Описані за останні роки, механізми експресії генів, які беруть участь у реалізації ефектів факторів росту і цитокінів - при наявності синтезу самих цих факторів в тих же клітинах, розширили уяву про види регуляторних механізмів, якими оперують в організмі біологічно активні молекули (в доповнення до раніше відомих автокринних і паракринних) [9,20]. Вважають, що при паракринній регуляції, клітини секретують розчинний регуляторний фактор, який взаємодіє зі специфічними рецепторами, які експресуються на тих же самих клітинах. Формується ефективна автогенна регуляторна дуга, де синтезований продукт формує механізм зворотнього зв'язку по відношенню до клітини, яка його продукувала. Результатом такої взаємодії є тривала відповідь клітини на зовнішню регуляторну дію. Автогенна регуляторна дуга працює за принципом залежності ефекту від концентрації зовнішнього індуючого агента, при низькій концентрації якого клітина синтезує продукт, який зв'язується з його власним рецептором на тій же клітині і тим самим стимулює його проліферацію. Високі концентрації того ж агента подавляють експресію рецепторів до продукту, що обумовлює пригнічення проліферації клітини в результаті зниження кількості рецепторів. Функціонування автогенної регуляторної дуги може реалізовуватися декількома шляхами: через індукцію одного фактора і його взаємодію з відповідними рецепторами або через індукцію двох і більше факторів і їх взаємодію зі своїми рецепторами [4]. Свого роду різновидністю автокринних механізмів є інтракринові шляхи регуляції. В цьому випадку передбачається, що цілий ряд цитокінів утворює комплекс білок/рецептор, який швидко інтерналізується клітинами і транслокується в ядро без деградації. По суті, тут формується внутрішньоклітинна автогенна регуляторна дуга, яка потребує наявності біологічно активних внутрішньоклітинних рецепторів [24]. Механізми інтра-

кринової регуляції невідомі, але, можливо, вони включають модуляцію реплікації ДНК і або/транскрипцію у відповідь на проникнення в ядро комплексу білок/рецептор. В деяких цитокинах визначається послідовність ядерного транспорту в амінотермінальному кінці, яка опосередковує транспорт цього фактора в ядро. Делеція цього секвенса визначає варіант фактора без мітогенної активності (наприклад, FGFb) при збереженні інших факторів його активностей (фосфорилування тирозину, індукції генів раннього синтезу) [21,23,26].

Існує інша термінологія для визначення вище означених видів регуляції: для аутокринного механізму – загальна (public) аутокринна дуга; для інтракринового – приватна (private) аутокринна дуга. Окрім перших двох видів, передбачається наявність механізмів, де регуляція здійснюється шляхом взаємодії з клітинними рецепторами ЦК, які зв'язані з мембранами в нерозчинній формі – з аналогічним кінцевим ефектом [24]. При цьому відсутність мембранозв'язаних ЦК при наявності їх розчинних форм може призвести до патологічних наслідків. Мембранозв'язані форми ЦК можуть бути результатом як неповного процесування біологічно активних прекурсорів секретованих форм, так і альтернативного сплайсінга. У даному процесі можуть брати участь ЦК, які зв'язані з матриксом. Також передбачається існування механізмів ретрокринної регуляції, які ґрунтуються на взаємодії розчинних форм рецепторів ЦК та інших молекул, які є компонентами клітинної мембрани, з ЦК та іншими лігандами, які розташовані на клітинних мембранах [25,32]. В основі паракринних механізмів лежить дія ЦК, які синтезовані одним видом клітин на інші клітини, які розташовані поблизу [31]. Враховуючи попадання багатьох цитокінів у циркуляторне русло і можливість реалізації їх дії на клітини багатьох органів, імовірно, можна сказати також і про ендокринний вид у механізмі дії ЦК.

Цілком очевидним є те, що цитокини відіграють важливу роль у нормальній та патологічній фізіології людини. Вивчення їх біологічної ролі знаходиться на вершині свого розвитку. Постійно публікуються дані про відкриття нових членів сімейства, відомості про їх невідомі раніше біологічні функції та їх значення в патології, про можливості впливу на цитокини та їх рецептори з терапевтичною метою. Розвиток досліджень у цій царині може дати безцінну інформацію про механізми регуляції захисних реакцій організму в умовах розвитку захворювань та шляхи їх корекції.

Література. 1. *Бакіров А.Б., Шагаліна А.У., Фукалова Л.А.* Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление. - 2002. - №2. - С.92-93. 2. *Бойчук С.В., Мустафін І.Г.* // Иммунология. - 2001. - №3. - С.24-29. 3. *Василько А., Захарова Л.А.* Цитокины в сочсанной регуляции боли и иммунитета // Успехи соврем. биол. - 2000. - Т.120. - №2. - С.174-189. 4. *Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейзе И.Э.* Цитокины // Гематология и трансфузиол. - 2000. - Т.45. - №4. - С.45-49. 5. *Лузырь О.В., Клисак В.А., Шкатова А.Н.* Особенности цитокинового профиля у пациентов с аллергическим ринитом. // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.2. - №2. - С.93-94. 6. *Луциш И.С.* Аллергия: аллергены, индукция и регуляция синтеза IgE // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1999. - №1. - С.24-32. 7. *Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Иммунология. - 2003. - Т.2. - №3. - С.20-35. 8. *Дрыгина Л.Б., Алхутова П.А.* Продуция иммуноглобулина класса IgE у пациентов с atopической аллергией // Мед. иммунология. - 2002. - Т.4. - №2. - С.175. 9. *Диел Ф.* Цитокины у больных с atopией и без atopии – влияние факторов внешней среды // Мед. иммунология. - 2001. - Т.3. - С.15-19. 10. *Кобальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубикова Э.И.* Система цитокинов. - М.: РГМУ, 1999. - 234 с. 11. *Кетлинский С.А.* Современные аспекты изучения цитокинов // Иммунология. - 1999. - №4. - С.46-52. 12. *Козлов В.А.* Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. - 2002. - №1. - С.23-33. 13. *Нестерова И.В., Колесникова И. В.* Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гематол. и трансфузиол. - 1999. - №2. - С.43-47. 14. *Огородова Л.М., Кобякова О.С., Лузырь В.И. и др.* Роль ИЛ-5 в регуляции воспаления у больных бронхиальной астмой // Аллергология. - 2000. - №3. - С.3-6. 15. *Сенников С.В., Сияков А.Н., Козлов В.А.* Алельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний. // Иммунология. - 2002. - №4. - С.243-247. 16. *Сибиряк С.В.* Цитокины как регуляторы цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты // Цитокины и воспаление. - 2003. - №2. - С.45-49. 17. *Симбирцев А.С.* Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - 2002. - №1. - С.35-47. 18. *Суровенко Т.И., Невзорова В.А., Овчинникова О.В., Маркелова Е.В.* Системная и локальная секреция интерлейкина-4 и иммуноглобулина E при бронхиальной астме и аллергическом рините // Мед. иммунология. - 2002. - Т.4. - №4-5. - С.559-564. 19. *Маршалкина Т.В., Орманцев К.С., Беляев Н.Н.* Уровень ИЛ-2 и ИЛ-4 у детей с хроническими заболеваниями легких // Мед. иммунология. - 2002. - Т.4. - №2. - С.179. 20. *Медушица И.В.* Цитокины и аллергия // Иммунология. - 1999. - №5. - С.5-9. 21. *Потанин М.П.* Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. - 2002. - №4. - С.237-243. 22. *Христич Т.М.* Хроничний бронхіт: сучасний погляд на патогенетичну роль інтерлейкінів // Клініч. та експерим. патологія. 2002. - т.2. - №1. - С.89-92. 23. *Фрейдлін І.С.* Інтерлейкін-12 – ключовою цитокіном імунорегуляції // Иммунология. - 1999. - №4. - С.5-8. 24. *Фрейдлін І.С.* Клетки імунної системи: регуляція, активація, ефекторні функції // Иммунология. - 1999. - №4. - С.220-224. 25. *Ярилін А.А.* Контактні міжклеточні взаємодії при імунній відповіді // Мед. иммунология. - 1999. - №4. - С.46-52. 26. *Ahmed S., Ihara K., Sasaki Y.* Cytokines and cytokine receptors in health and disease // Exp. Clin. Immunogenet. - 2000. - Vol.17. - P.18-22. 27. *Bagli M., Papassotropoulos A., Knapp M.* Cytokines and transcription factors // Neurosci. Lett. - 2000. - Vol.283. - P.109-112. 28. *Fallarino F.* Role of tumor necrosis factor and interferon gamma in endotoxin-induced E-selectin expression // Int. J. Cancer. - 2000. - Vol.18. - P.324-333. 29. *Gessani S., Bellardelli F.* Cytocin Grows Factor // Rev J. Immunol. - 1999. - Vol.9. - P.117-123. 30. *Isler P.* Effect of TNF-альфа, TNF-gama and IL-6-beta on normal bronchial epithelial cells // Amer. J. Resp. cell. Mol. Biol. - 2002. - Vol.20. - P.270-278. 31. *Kondo S., Jimbow K.* Cytokines in induced sputum during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // J. Cell. Physiol. - 1999. - Vol.177. - P.493-498. 32. *Mohan K., Sam H., Stevenson M.* The locus of tumor necrosis factor-альфа actin in lung inflammation // Infect. and Immun. - 2001. - Vol.67. - P.513-519.

**ЦИТОКИНЫ – НОВАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ
ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА, ИХ РОЛЬ В
ФОРМИРОВАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ**

Л. Д. Тодорико, К. В. Рыхлицкая

Резюме. Цитокины могут быть выделены в отдельную систему регуляции основных функций организма, роль которой состоит в поддержании гомеостаза при попадании в организм чужеродных агентов и нарушении целостности тканей.

Ключевые слова: иммунное воспаление, цитокины, интерлейкины, регуляция.

**CYTOKINS – A NEW SYSTEM OF THE REGULATION
OF DEFENSE BODY REACTIONS, ITS ROLE IN
INFLAMMATION FORMATION**

L. D. Todoriko, K. V. Rykhlytska

Abstract. Cytokins may mark into a new independent system of regulating the basic functions of the organism. Its role is to support homeostasis in case of penetrating into organism heterogenic agents and lesions of the tissue integrity.

Key words: immune inflammation, cytokins, interleikins, regulation.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2004. - Vol.3, №1. - P.89-95.

Надійшла до редакції 02.01.2004