

УДК 616.24-002.2

Т.М. Христич

Буковинська державна медична академія
м. ЧернівціХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ: СУЧАСНИЙ
ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧНУ РОЛЬ
ІНТЕРЛЕЙКІНІВ**Ключові слова:** *хронічний бронхіт, інтерлейкіни, адаптація.***Резюме.** *В огляді літератури вказана роль інтерлейкінів у виникненні та прогресуванні хронічного бронхіту, зважаючи на механізми адаптації, компенсації та декомпенсації.*

Уявлення про систему імунітету за останні десятиріччя зазнало суттєвих фундаментальних змін. На даний час є достатньо доказів про те, що система імунітету – це регуляторна система, яка пов'язана зі всіма системами організму, в тому числі з нервовою, ендокринною [9, 17] та бере участь у підтримці гомеостазу. Міжклітинна взаємодія відіграє ключову роль на різних етапах становлення та функціонування імунної системи, вона визначає розвиток імунітетів, направлення їх міграції, здійснення багатьох ефекторних функцій. До початку 90-х рр. сформувалися досить визначені уявлення про наявність та функціонування спеціалізованої цитокінової системи, що забезпечує міжклітинну взаємодію.

Цитокіни – спільна назва білкових гормоні-подібних імуномодуляторів, секретованих і синтезованих активованими лімфоцитами, моноцитами, макрофагами та іншими клітинами імунної системи. Вони виконують роль міжклітинних медіаторів у підтримці тканинного гомеостазу при фізіологічних та патологічних процесах у організмі людини [3].

Опубліковано праці про важливу роль молекул адгезії в становленні та стабілізації міжклітинних контактів, роль компонентів позаклітинного матриксу в процесах росту, диференціювання і міграції різних клітин та синтезу ними біологічно активних речовин.

Позаклітинний матрикс відіграє важливу роль в органогенезі, ембріогенезі, посттравматичному тканинному приживленні, канцерогенезі. Спеціалізованою формою міжклітинного матриксу є базальна мембрана клітин, яка безпосередньо впливає на диференціювання, міграцію і фенотипування клітин [4, 12].

Провідними медіаторами міжклітинної взаємодії є цитокіни. Цитокіни, зв'язуючись із специфічними рецепторами на клітині-продуценті, діють у двох формах: мембранно-асоційованій і дифузній. Адгезія клітин до різних компонентів міжклітинного матриксу і міжклітинна адгезія супроводжується індукцією синтезу різних цитокінів.

Незважаючи на численні спроби створення, єдиної класифікації цитокінів на даний час не існує. Їх прийнято ділити на групи залежно від галузі науки, в якій вони вивчаються, а також від особливостей дії на клітини. Цитокіни поділяють на ІЛ (імунологія), інтерферони (вірусологія), колонієстимулювальні фактори (гематологія), фактори росту (цитологія та клітинна біологія).

Залежно від направленості дії виділяють 6 груп цитокінів: першу групу становлять цитокіни, що опосередковують природній імунітет. Інтерферони, наприклад, захищають організм від вірусної інфекції, а ІЛ ініціюють неспецифічну запальну відповідь. Друга група включає цитокіни, що регулюють ріст, активацію та диференціювання лімфоцитів. До третьої групи відносять цитокіни, що активують клітини запального інфільтрату. У четверту групу включають цитокіни, що стимулюють гемопоез. П'ята група становить собою комбінацію численних факторів, що регулюють ріст резидентних клітин. У шосту групу зібрані цитокіни, пов'язані з позаклітинним матриксом, а також мембраноасоційовані цитокіни [4].

Окремо великою групою серед цитокінів виділяють родину інтерлейкінів (ІЛ), які отримали свою назву за здатність здійснювати внутрішні зв'язки між клітинами [1]. У світовій літературі описано приблизно 18 класів ІЛ, функції яких є ще недостатньо вивченими. Найбільш вивченими є ІЛ-1 і ІЛ-2.

ІЛ-1 – основний медіатор місцевих запальних реакцій [7]. Термін ІЛ – 1 вперше введений у медицину в 1979р. на міжнародних форумах, де обговорювалася номенклатурна класифікація лімфокинів. Дослідження довели, що існують два поліпептиди ІЛ-1а та ІЛ-2b. Обидва цитокіни мають однакову амінокислотну послідовність і володіють практично однаковим спектром біологічної дії, однак кодується різними генами.

ІЛ-1 продукується клітинами макрофагально-моноцитарного ряду [6], а також деякими спеціалізованими клітинами, до числа яких належать купферівські клітини в печінці, клітини Лангер-

ганса, фібробласти, Т- і В-лімфоцити, клітини епітелію, нейтрофільні лейкоцити. Однак основним джерелом ІЛ-1 в організмі є макрофаги і ендотеліоцити, бо саме з цих клітин отримані найбільші титри секретованого ІЛ-1 [18]. ІЛ-1 має широкий спектр імунологічної і не імунологічної активності. Перш за все, ІЛ-1 – це протизапальний цитокін, секреція якого виникає у відповідь на запальні стимули активованими клітинами імунної системи. ІЛ-1 є одним із координаторів запалення.

Водночас слід відзначити, що сприятливий вплив ІЛ-1 спостерігається при короткочасному збільшенні його вмісту, тоді як при тривалому і надмірному впливі визначається його негативна дія. У нормі регуляція продукції ІЛ-1 здійснюється при взаємодії стимуляторів та інгібіторів, і порушення рівноваги призводить до підвищення або зменшення рівня ІЛ-1 [2]. Біологічна дія ІЛ-1 пов'язана з його активним втягненням у розвиток комплексу захисних реакцій організму, направлених на обмеження розповсюдження інфекції, елімінацію мікроорганізмів, відновлення цілісності уражених тканин, що дуже важливо для перебігу хронічних бронхітів.

Так, при дії ІЛ-1 на кістковий мозок відзначається посилення проліферації поліпотентних попередників гемопоєзу. При взаємодії з ендотеліоцитами ІЛ-1 стимулює проліферацію, індукує прокоагуляційну активність (стимулює синтез простаглантину і таких факторів згортання, як тканинний прокоагуляційний фактор, інгібітор активації плазміногена, фактор, що активує тромбоцити), у фібробластах активує утворення простагландину Е-2 з арахідонової кислоти, сприяє синтезу протизапальних цитокінів; викликає підсилення процесів агресії різних клітин, підсилює експресію на поверхні ендотелію адгезивних молекул, які забезпечують прикріплення нейтрофільних лейкоцитів і лімфоцитів [10].

ІЛ-1 з різними біологічними ефектами впливає на кісткову і хрящову тканини, м'язи, печінку, мозок, клітини підшлункової залози, пухлинні клітини, має стимулювальний вплив на метаболізм сполучної тканини. ІЛ-1 може також керувати взаємовідносинами ендотеліальних клітин із системою згортання, коагуляції і активності тромбоцитів [21]. Сигналами продукції ІЛ-1 є антигени бактерій і вірусів, ультрафіолетове опромінення, фактори стресу, патологічна секреція інших цитокінів.

ІЛ-1 – один з основних медіаторів розвитку гострофазової відповіді.

Це поняття включає клініко- лабораторний симптомокомплекс, прояви якого – лихоманка, лейкоцитоз, підвищення ШОС, зміни концентрації сироваткових білків і двовалентних катіонів,

міалгія, артралгія, гіперглобулінемія [16]. При тканинному ураженні і неадекватності місцевих захисних механізмів приєднується системна дія ІЛ-1b. Вона направлена на підтримання сталості внутрішнього середовища організму і проявляється в активації нейроендокринної системи, перебудові імуноезу, зміні синтезу гострофазових білків печінки і циркулюючих лейкоцитів, стимуляції кістково-мозкового кровотворення. Важливим біологічним призначенням ІЛ-1 є забезпечення проведення інформації між центральною нервовою системою і системою імунітету.

Таким чином, ІЛ-1 є універсальним медіатором імунної системи і захисних запальних місцевих і системних реакцій із широким спектром біологічної активності і залучає в цей процес більшість органів та систем організму. Універсальна роль ІЛ-1 в імунологічних процесах відкриває можливість подальшого вивчення значення ІЛ-1 в патогенезі захворювань внутрішніх органів, взаємозв'язку між автоімунними запальними реакціями.

Враховуючи швидкий розвиток пізнавально-експериментальної та науково-технічної бази досліджень станів організму людини переконуються в тому, що існує маловідчутна межа між нормою та патологією. Переглядаючи морфологічну картину ХБ, її динаміку, біоритмологічне співвідношення з біохімічно-імунними, місцевогемодинамічними та нейроендокринними змінами, стає очевидним, що в більш абстрактному вигляді (з точки зору взаємодії макро- і мікросередовища) має місце загальна пристосувальна реакція організму. Вона направлена на пошук того адаптаційного рівня, на якому в структурі, що несе ознаки антигенності, гаптенності чи мімікрії на клітині макроорганізму, діятиме відносно стабільна динамічна рівновага процесів асиміляції та дисиміляції. Декомпенсація, що виникає на висоті пристосування, говорить про те, що при певному кількісному значенні дане пристосування стає недосконалим, а тому і недостатнім.

Виходячи з цього, можна запропонувати наступний механізм загострень хронічного бронхіту, що пов'язаний з інтерлейкіном-1. Після поглинання антигену активований макрофаг серед інших продукує ІЛ-1, одне з основних завдань якого заключається в тому, щоб “примусити” CD4+Т-лімфоцити (хелпери) продукувати ІЛ-2. Одночасно під впливом ІЛ-1 на поверхні лімфоцитів з'являється рецептор до ІЛ-2. У тому випадку, коли імунна відповідь йде клітинним шляхом, CD8+Т-лімфоцит (кілер) після розпізнавання чужорідного пептиду отримує додатковий сигнал у вигляді ІЛ-2 та почне проліферувати.

CD4+ лімфоцити виконують, головним чином, хелперну функцію, однак слід зазначити, що за деяких обставин CD4+ клітини можуть виконувати і кілерну функцію. Виконуючи свою основну хелперну функцію, вони допомагають, по-перше, В-клітинам перетворюватися в антитілпродукувальну плазматичну клітину, по-друге, CD8+ лімфоцитам — у зрілу цитотоксичну Т-клітину; по-третє, макрофагам здійснювати ефекти гіперчутливості уповільненого типу. Вказані функції Т-лімфоцитів-хелперів реалізуються за рахунок того, що вони, в свою чергу, підрозділяються на дві субпопуляції — 1-го та 2-го типу, виконуючи різні хелперні функції за рахунок продукції різних цитокінів — інтерлейкінів.

Т-лімфоцити-хелпери 1-го типу (Th1) продукують гамма-інтерферон, ІЛ-2 та тумор-некротизуючий фактор - альфа. Вказані цитокіни активують макрофаги, ЕК-клітини, дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів кілерів, забезпечуючи переважно розвиток клітинної імунної відповіді, в тому числі, при внутрішньоклітинній інфекції.

Навпаки, Т-лімфоцити-хелпери 2-го типу (Th2) продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 та ІЛ-13, що відповідають за розвиток гуморальної відповіді, в тому числі, за продукцію ІgE.

Реакція антиген-антитіло, що відбувається на мембрані базофілів, призводить до активації тканинних базофілів та вивільнення активних компонентів гранул у позаклітинне середовище (реакція дегрануляції). Таким чином запускається реакція гіперчутливості негайного типу. Базофіли є основним депо гістаміну, що міститься в спеціальних гранулах у комплексі з гепарином. Крім гістаміну та гепарину, базофільні гранулоцити та тканинні базофіли містять серотонін, повільно реагуючу речовину анафілаксії та фактори хемотаксису нейтрофілів.

Під впливом фагацитованих часточок або клітин, агрегованих імуноглобулінів, імунних комплексів, компонентів комплементу та інших мітогенів, відбувається активація нейтрофілів. Активовані нейтрофіли є продуцентами ферментів, що відповідають за безпосереднє пошкодження тканин при імунних запальних процесах.

Участь нейтрофілів у патогенезі гострого запалення обумовлена такими основними причинами: 1) багатим набором цитотоксичних факторів; 2) високою чутливістю до локальних змін гомеостазу; 3) властивістю ініціювати ланцюгову реакцію з виділенням цитотоксичних речовин та створювати локальну перевагу в балансі ефектор-інгібітор; 4) появленям при секреції нейтрофілів біологічно активних речовин, що активують попередників медіаторів запалення, в тому числі ІЛ-1.

Можливо, біологічно активний попередник ІЛ-1 β виконує функцію регулятора експресії різноманітних генів тому, що після синтезу він виявляється не тільки в цитоплазмі, але й в ядрі, де може прямо взаємодіяти з ДНК. ІЛ-1 β діє переважно системно і є сигналізатором ефективності бар'єрних процесів, що так важливо при хронічних бронхітах.

Прояв функції ІЛ-1 α та ІЛ-1 β пов'язаний з активністю ядерних факторів транскрипції NF- κ B та AP-1, представлених двома компонентами c-jun, i-xos, які стимулюють синтез цілого ряду молекул, що беруть участь у запаленні бронхів. Активація ядерного чинника транскрипції NF- κ B, що в неактивній формі пов'язаний із цитозольним білком І κ -B α , виникає при зв'язуванні ендотоксин-ліпополісахарид із рецептором CD 14 мононуклеарів. Спостерігається фосфорилування білка І κ -B α . Надалі білок NF- κ B пов'язується з регуляторними генами прозапальних цитокінів, спостерігається індукція TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6 і пептидів-хемоаттрактантів для нейтрофілів і моноцитів. До того ж, за рахунок конститутивної експресії своїх рецепторів ІЛ-1 дуже швидко активує практично всі типи клітин, що беруть участь у формуванні локальної запальної реакції. За рахунок дії на ендотелій судин ІЛ-1 індукує прокоагулянтну активність та експресію на поверхні ендотелію адгезійних молекул, що забезпечують прикріплення нейтрофілів та лімфоцитів. Тому дані клітини легко знаходять вогнище запалення та проникають у нього.

Запускаючи ліпооксигеназний шлях розпаду арахідонової кислоти, ІЛ-1 сприяє швидкому збільшенню лейкотрієнів і тромбоксанів, що призводить до активації інгібіторів протеаз та α_1 -антитрипсину. У процес включається еластаза, яка за таких біологічно-імунних перебудов стає надзвичайно активною, розчиняючи еластин бронхів та легеневої тканини. Такий міні-дефект швидко заповнюється колагеном, оскільки фібробласти є чутливими до появи ІЛ-1. Разом з активацією їх проліферації синтезу колагену та колагенази підсилюється резорбція хрящового каркаса бронхів. З часом пошкодження тканини зростає, запалення генералізується, ІЛ-1 починає себе проявляти на системному рівні через фракцію ІЛ-1 β . При цьому приєднуються інші механізми, які направлені на вироблення цитокінів, за допомогою яких організм ще може пристосуватися до "нових" умов. ІЛ-1, синтезований на периферії, у вогнищі запалення, стимулює синтез ІЛ-1 гліальними клітинами головного мозку, що являє собою ізольовану систему регуляції, тому що ІЛ-1 не проникає через гематоенцефалічний

бар'єр. Подальша передача активуючих та регуляторних сигналів до органів дихання і клітин імунної системи проходить через нейтральні зв'язки та синтез медіаторів у ділянці периферичних нервових закінчень. Таким чином, пул ІЛ-1 синтезований у головному мозку, прямо не пов'язаний з пулом даного цитокіну на периферії, хоча впливають один на одного. Надалі мозковий ІЛ-1 діє на нейрони особливої зони в ділянці терморегуляційного центру. Зростання температури тіла активує синтез інтерферону та гуморальних факторів імунітету.

Діючи на нейрогуморальні зв'язки гіпофіз-гіпоталамічного вузла, ІЛ-1 створює цілий ряд центральних ефектів, змінює поведінкові реакції, що досить характерно для загострення хронічного процесу в бронхолегеневому апараті. Цей факт може свідчити про те, що організм має на меті пристосування, кількісно та якісно змінюючи мікросередовище в зоні дизадаптації, реагує цілісно та поступово, перебуваючи у жорсткому контролі ЦНС. І хоча дана реакція не є специфічною, вона забезпечує життєдіяльність організму в цілому на певному етапі кількісно-якісних змін у бронхо-легеневому апараті.

Література. 1. *Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П.* Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства — К.: Наукова думка, 1998. — 313 с. 2. *Драчик Г.Н., Григоревич Ю. А.* Иммунооронные препараты. — К.: Здоров'я, 1999. — 285 с. 3. *Драчик Г.Н.* Современные представления о стрессе и функции иммунной системы // *Сучасні інфекції*. — 2000. — №2. — С.85–102. 4. *Кетменский С.А., Конусова В.Г., Симбирцев А.С. и др.* Получения и свойства интерлейкина-1 из моноцитов крови человека // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* — 1998. — Т.125, №11. — С.581–583. 5. *Кетменский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А.* Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб., 1992. — С.8–32. 6. *Пальцев В.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимодействия. — М.: Медицина, 1995. — 224 с. 7. *Петров Р.В., Павлюк А.С., Ковальчук Л.В. и др.* Интерлейкинзависимые иммунодефициты человека // *Иммунол.* — 1987. — №4. — С.20–24. 8. *Симбирцев А.С.* Биология семейства интерлейкина-1

человека // *Иммунол.* — 1998. — №3. — С.9–17. 9. *Симбирцев А.С., Конусова В.Г., Кетменский С.А.* Иммуноцитохимический анализ продукции интерлейкина-1-бета моноцитами человека // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* — 1991. — Т.112, №9. — С.278–290. 10. *Стопане Э.Ю., Павлюк А.С., Ковальчук Л.В.* Комплексная оценка трех вариантов интерлейкина-1 моноцитами периферической крови человека // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* — 1991. — Т.111, №6. — С.635–637. 11. *Щучкин В.И.* Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой / антицитокиновой терапии // *Иммунол.* — 1998. — №2. — С.9–12. 12. *Danielle C.A.* Inflammatory cytokines: interleukin and tumor necrosis factors as effector molecules in autoimmune diseases // *Curr. Opin. Immunol.* — 1991a. — Vol.3. — P.941–948. 13. *Dinarello G.A.* Interleukin-1 and interleukin-6 antagonism // *Blood.* — 1991b. — Vol.77. — P.1627–1652. 14. *Dinarello C.A., Clark B.D., Puren A.V. et al.* The interleukin-1 receptors // *Immunol. Today.* — 1987. — Vol.10, №2. — P.49–51. 15. *Llound A.R., Johnston J.* Cytokines and cytokine receptors in health and disease // *Cytokine.* — 1993. — Vol.5, №5. — P.399–406. 16. *Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al.* Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol.72, №6. — P.561–566. 17. *Muegge K., Durum S.K.* Cytokines and transcription factors // *Cytokine.* — 1990. — Vol.2. — P.1–8. 18. *Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.* Robbins Pathologic Basis of Disease. — 5th Ed. — Philadelphia, 1994.

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Т.М. Христинч

Резюме. В обзоре литературы указана роль интерлейкинов в возникновении и прогрессировании хронического бронхита в отношении механизмов адаптации, компенсации и декомпенсации.

Ключевые слова: хронический бронхит, интерлейкины, адаптация.

CHRONIC BRONCHITIS: A VIEW ON THE ROLE OF INTERLEUKINS IN PATHOGENESIS

Т.М. Khrystych

Abstract. The role of interleukins in the origin and progression of chronic bronchitis has been indicated in a bibliography, taking into consideration the mechanisms of adaptation, compensation and decompensation.

Key words: chronic bronchitis, cytokines, interleukins.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. — 2002. — Vol.1, №1. — P.89–92.

Надійшла до редакції 07.06.2002