

А.С. Сидорчук
Н.А. Богачик
Я.В. Венгловська

РОЛЬ СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ГРИПУ

Буковинський державний медичний
університет. м. Чернівці

Ключові слова: грип, імунокомпетентні клітини, цитокіновий шторм.

Резюме. У статті представлено сучасні погляди на роль цитокінової мережі у патогенезі грипу, зумовленого різними вірусами. Наведено аналіз даних літератури, насамперед результатів клінічних спостережень і експериментальних досліджень.

Грип є найбільш розповсюдженою інфекційною хворобою в усьому світі. Незважаючи на те, що багато спеціалістів займаються вивченням цієї проблеми, вона ще далека до вирішення. Ключову роль у клінічному перебігу грипу та ймовірності його ускладнень відіграє адекватність імунної відповіді [5, 6, 7, 19, 51]. Синергізм або антагонізм у процесі взаємодії цитокінів, залежно від ситуації, може призводити до домінування клітинного або гуморального типу імунної відповіді. При посиленні клітинного імунітету гуморальна ланка буде прямувати до нормалізації, завдяки чому досяга-

ється функціональний баланс між ланками імунної системи [9, 16, 20, 33].

Загальноприйнятим вважається розподіл цитокінів на родини: інтерлейкіни; колонієстимулювальні фактори; інтерферони; фактор некрозу пухлин; трансформуючий фактор росту [2, 6, 8, 18].

Ще на ранніх етапах вивчення одного з елементів цитокінової системи інтерферону (IFN) було знайдено кореляційний зв'язок між частотою виникнення гострих респіраторних захворювань і зниженням продукції IFN у зимово-весняний період, особливо в дітей та людей похилого віку [3,4].

© А.С. Сидорчук, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська Н.А. Рикало, 2008

Процеси запалення при грипі контролюють прозапальні (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IFN) та протизапальні (IL-4, IL-10, TGF) цитокіни. Прозапальні цитокіни володіють як локальними так і системними ефектами. Початковий локальний ефект характеризується ініціацією запалення за рахунок розширення судин, посилення місцевого кровотоку (жар, почервоніння), підвищення проникності судин.

Разом з місцевими локальними ефектами прозапальні цитокіни викликають також різні системні реакції. IL-1 та IL-6 є ендогенними пірогенами, що відповідають за розвиток гарячки.

Під час тканинної деструкції IL-1 та TNF індуюють синтез колонієстимулювального фактора (CSF, colony stimulating factor), який здатний підвищувати функціональну активність, фагоцитарну активність, мікробіцидність макрофагів та нейтрофілів у вогнищі запалення [38, 39].

Цитокіни, які вивільнюються на ранніх стадіях інфекційного ураження, допомагають визначити тип подальшої імунної відповіді. Залежно від переважання типу Th-лімфоцитів відбувається продукція певних цитокінів, формуються вторинні ефекти Т-клітинної активації. Th-лімфоцити окреслюють і специфічність, і ефекторний механізм клітинної відповіді.

За грипу диференціювання Th-лімфоцитів у бік Th₂-лімфоцитів призводить до пригнічення захисних функцій макрофагів [32, 45, 46].

За сучасними даними, IL-4 у комплексі з IFN- γ , IL-2 та IL-10 є ключовим фактором, який визначає тип імунної відповіді. Якщо в момент контакту з антигеном в оточенні Т-лімфоцитів переважають IL-2 та IFN- γ , то процес диференціації Th-лімфоцитів буде повернутий до Th₁-лімфоцитів. У цьому випадку мова йде про клітинну імунну відповідь, що відіграє вирішальну роль у захисті організму від вірусів та інших внутрішньоклітинних мікроорганізмів [5, 26, 34, 41].

З огляду на зростання інтересу до проблеми пташиного грипу, вважаємо за доцільне коротко зупинитися на нових даних про розвиток "цитокінового шторму" (ЦШ) в організмі при гриповій інфекції [1, 10, 11, 15, 25, 27-30].

У червні 2006 року науковцями Гонг-Конгу повідомлено про нові експериментальні дані, які вказують, що віруси пташиного грипу (штами H5N1 та H9N2) у культурі клітин людини ініціюють гіперреагування імунної системи деструктивного типу шляхом інтенсивнішої продукції хемокінів певних класів, ніж у відповідь на віруси грипу H3N2 та H2N2. Водночас, клітини дорослого організму, інфіковані штамом H5N1, продукують вищий рівень цитокінів, ніж клітини немовлят. Вище

вказане пояснює, чому внаслідок спалаху грипу H5N1 у 1997 році помирало 5 з 9 інфікованих дорослих, але тільки одне з 9 інфікованих дітей. Аутопсії жертв пташиного грипу H5N1 у В'єтнамі та інших країнах виявили "шокову легеню" з явищами надлишкового запалення, яке було запущено вірусом. Про подібне ураження легень в загиблих часто повідомлялося під час пандемії грипу H1N1 1918 року, яка нерівномірно забирала життя молодих здорових людей з найсильнішою імунною системою [12-14, 21, 23, 37, 43, 48-50].

Таким чином, "цитокіновий шторм" або гіперцитокінемія - це системний прояв високої активності імунокомпетентних клітин, що призводить до вивільнення більше 150 медіаторів запалення (цитокінів, радикалів вільного кисню і факторів коагуляції) [35, 36, 44, 47, 52, 54, 55]. Цей стан може виникати при численних інфекційних та неінфекційних захворюваннях, зокрема спостерігається при респіраторному дистрес-синдромі у дорослих, сепсисі, пташиному грипі, вітряній віспі, синдромі системної запальної відповіді. Первинними тригерними цитокінами є TNF- α та IL-6. У подальшому відбувається швидка проліферація природних кілерів та Т-клітин, які активуються інфікованими макрофагами. У більшості пацієнтів розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром у вигляді набряку легень, що не зумовлений перевантаженням об'ємом або пригніченою функцією лівого шлуночка. До летального наслідку призводить поліорганна недостатність, оскільки ЦШ є неконтрольованою та потенційно фатальною реакцією, що складається з позитивного зворотнього зв'язку між цитокінами та імунними клітинами. Початковими симптомами вищезгаданого синдрому є висока температура тіла, набряк та почервоніння обличчя, виражена слабкість і нудота. За відсутності своєчасного медичного втручання для купіювання ЦШ легенева тканина зазнає патологічних змін, несумісних з життям [22, 24, 53].

У 2003 році доповіддю у журналі "Experimental Medicine" ("Експериментальна медицина") дослідниками провідного коледжу Лондона (London Imperial College) продемонстровано можливість попередження гіперцитокінемії шляхом інгібування Т-клітинної імунної відповіді. Декілька днів активації Т-клітини продукують біологічно активну молекулу під назвою OX40, що утримує активовані Т-клітини для продукції цитокінів у місці запалення впродовж вірусемії організму. Молекула OX40 прикріплюється до рецепторів на поверхні Т-клітини, попереджуючи її апоптоз та стимулюючи до зростання продукції цитокінів. Комбінований протеїн OX40-Ig блокує рецептори Т-клітин, скорочуючи таким чином кількість

виділеніх цитокінів. Експерименти на мишах продемонстрували, що OX40-Ig сприяє регресії симптомів, асоційованих з імуногенною гіперреакцією, дозволяючи при цьому імунокомпетентним клітинам успішно боротися з вірусом. Наразі ліки, виготовлені на основі комбінованого протеїну, випробовують клінічно [31, 40].

Оскільки ангіотензин-перетворювальний фермент (АПФ) задіяний у процесі легеневого запалення, дослідниками припущено медіацію компонентів ренін-ангіотензинової системи в можливому розвитку гіперцитокінемії [17, 42]. Водночас, науковці опублікували результати досліджень, які підтвердили, що сироватковий АПФ дійсно є цінним маркером активності цитокін-опосередкованого запалення легень. З огляду на те, що прозапальний TNF- α потребує присутності ангіотензину II, доцільно припустити клінічну ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II у боротьбі з ЦШ [56-58].

Таким чином, рівень цитокінів у плазмі крові відображає дійсний стан імунної системи організму. Індукована продукція цитокінів дозволяє оцінити потенціальні можливості активації клітин, що є важливим для оцінки стану імунної реактивності. Штами вірусів грипу, патогенні для птахів та людини неоднаково активують Т-клітинну ланку імунної системи, провокуючи гіперцитокінемію у відповідь на інфікування штамами H5N1 та H9N2, що клінічно перебігає як респіраторний дистрес-синдром, а патоморфологічно виявляється змінами, описаними при "шоковій легені". Отже, цитокіни є важливими показниками імунної системи, вивчення яких має важливе прогностичне значення для об'єктивного уявлення про стан імунної системи, активність імунокомпетентних клітин та тяжкість запального процесу при грипі.

Література. 1. Каверин Н.В., Смирнов Ю.А. Межвидовая трансмиссия вирусом гриппа А и проблема пандемий // Вопр. вирусол. - 2003. - № 1. - С. 4-10. 2. Лебедев К.А., Полякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение). - М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. - 443 с. 3. Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии // Вопр. вирусол. - 2002. - Т. 47, № 1. - С. 44-47. 4. Мироненко А.П., Скуратовська О.С. Тенденції епідемічного процесу грипу та підходи до його контролю // Ліки України. - 2005. - № 10. - С. 85-87. 5. Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К. Сучасні уявлення про систему цитокінів. // Інфекційні хвороби. - 2007. - № 2. - С. 64-68. 6. Сетиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. - М.: Медицина. - Здоровье, 2003. - 240 с. 7. Серебрянский Ю.Е., Афанасьев С.С., Денисов Л.А., Рубальский О.В. Цитокины в иммунореабилитации инфекционных больных // Воен.-мед. журн. - 1999. - № 3. - С. 41-50. 8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т.3, №2. - С. 16-21. 9. Чекнев С.Б. Методология иммунологических исследований в свете тенденций развития экологической обстановки // Аллергология и иммунология. - 2003. - Т.4, №2. - С. 27-32. 10. Avian Flu Virus Linked to Human Conjunctivitis and Fatal ARDS Case // Proc. Natl. Acad. Sci.

USA. - 2004. - Vol. 101. - P. 1356-1361. 11. Avian influenza and human health. Report by the WHO secretariat EB114/6. Geneva, 2004. - 5 p. 12. Bendzen K., Hansen M.B., Ross Ch., Svenson M. High avidity autoantibodies to cytokines // Immunol. Today. - 1998. - Vol. 19, No 5. - P. 195-242. 13. Brownlee G.G., Fodor E. The predicted antigenicity of the haemagglutinin of the 1918 Spanish influenza pandemic suggests an avian origin // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. - 2001. - Vol. 356. - P. 1871-1876. 14. Cauthen A.N., Swayne D.E., Schultz-Cherry S., Perdue M.L., Suarez D.L. Continued Circulation in China of Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses Encoding the Hemagglutinin Gene Associated with the 1997 H5N1 Outbreak in Poultry and Humans // J. of Virol. - 2000. - Vol. 74, N 14. - P. 6592-6599. 15. Claas C.J. Pandemic influenza is a zoonosis, as it requires introduction of avian-like gene segments in the human population // Veterin. Microbiol. - 2000. - Vol. 74. - P. 133-139. 16. Croft M., Grey H.M., Rogers P.R. Peptide affinity as a major determinant for differentiation into Th1/Th2 phenotypes // Ibid. - The Immunologist. - 1998. - Suppl. 1. - P. 52. 17. Das M. Angiotensin-II behaves as an endogenous pro-inflammatory molecule. // Assoc Physicians India. - 2005. - Vol. 53. - P. 472-476. 18. De Bree G.J., van Leeuwen E.M., Jansen H.M., Jonkers R.E., van Lier R.A. Selective accumulation of differentiated CD8+ T cells specific for respiratory viruses in the human // Lung J Exp Med. - 2005. - Vol. 21, No 10. - P. 1433-1442. 19. Dinarello C. Inflammatory cytokine antagonist. Philadelphia, 1994. - P. 1-20. 20. Drago M., Mahmood K., Holmes T.H., Kemble G.W. T cell-dependent production of IFN-gamma by NK cells in response to influenza A virus // J Clin Invest. - 2004. - Vol. 114, No 12. - P. 1812-1819. 21. Dybing J. K., Schultz-Cherry S., Swayne D.E., Suarez D.L., Perdue M.L. Distinct Pathogenesis of Hong Kong-Origin H5N1 Viruses in Mice Compared to That of Other Highly Pathogenic H5 Avian Influenza Viruses // J. of Virol. - 2000. Vol. 74. - N 3. - P. 1443-1450. 22. Enserink M. Old drugs losing effectiveness against flu: could statins fill gap? // Science. - 2005. - Vol. 23, No 309. - P. 1976-1977. 23. Fanning T.G., Slemmons R.D., Reid A.H., Janczewski T.A., Dean J., Taubenberger J.K. 1917 Avian Influenza Virus Sequences Suggest that the 1918 Pandemic Virus Did Not Acquire Its Hemagglutinin Directly from Birds // J. of Virol. - 2002. - Vol. 76, N 15 - P. 7860-7862. 24. Ferrara J.L., Abhyancar S., Gilliland D.G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. // Transplant. Proc. - 1993. - Vol. 2. - P. 1216-1217. 25. Grunewald S.M., Hahn C., Wohleben G., Teufel M. Infection with influenza A virus leads to flu antigen-induced cutaneous anaphylaxis in mice // J Invest Dermatol. - 2002. - Vol. 118, No 4. - P. 645-651. 26. Haque A., Lucas B., Hober D. Influenza A/H5N1 virus outbreaks and preparedness to avert flu pandemic // Ann Biol Clin. - 2007. - Vol. 65, No 2. - P. 125-133. 27. Hatta M., Gao P., Halfmann P., Kawaoka Y. Molecular Basis for High Virulence of Hong Kong H5N1 Influenza A Viruses // Science. - 2001. - Vol. 293. - P. 1840-1842. 28. Hatta M., Kawaoka Y. The continued pandemic threat posed by avian influenza viruses in Hong Kong // Trends in Microbiol. - 2002. - Vol. 10, N 7. - P. 340-345. 29. Hoffmann E., Stech J., Leneva I., Krauss S., Scholtissek C. Characterization of the Influenza A Virus Gene Pool in Avian Species in Southern China: Was H6N1 a Derivative or a Precursor of H5N1 // J. of Virol. - 2000. - Vol. 74, N14. - P. 6309-6315. 30. Horimoto T., Rivera E., Pearson J., Senne D., Krauss S., Kawaoka Y., et al. Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico // Virology. - 1995. - Vol. 213 - P. 223-230. 31. Humphreys I.R., Walzl G., Edwards L., Rae A., Hill S., Husell T.A. Critical role for OX40 in T-cell-mediated immunopathology during lung viral infection // J Exp. Med. - 2003. - Vol. 198. - P. 1237-1242. 32. Ichiyama T., Morishima T., Isumi H., Matsufuji H. Analysis of cytokine levels and NF-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy // Cytokine. - 2004. - Vol. 27, No 1. - P. 31-37. 33. Karnitz L.M., Abraham R.T. Cytokine receptor signaling mechanisms // Curr. Opin. Immunol. - 1995. - Vol. 7. - P. 320. 34. Katz M., Xiuhua Lu, Tumpey T.M., Smith C.B., Shaw M.W., Subbarao K. Molecular Correlates of Influenza A H5N1 Virus Pathogenesis in Mice // J. of Virol. - 2000. - Vol. 74, N 22 - P. 10807-10810. 35. Lee D.C., Cheung C.Y., Law A.H., Mok C.K., Peiris M., Lau A.S. P38 mitogen-activated protein kinase-dependent hyperinduction of tumor necrosis factor alpha expression in response to avian influenza virus H5N1 // J Virol. - 2005. - Vol. 79, No 16. -

P.10147-10154. 36. Li K.S., Xu K.M., Peiris J.S., Poon L.L., Shortridge K.F., Webster R.G. Characterization of H9 Subtype Influenza Viruses from the Ducks of Southern China: a Candidate for the Next Influenza Pandemic in Humans? // J. of Virol. - 2003. - Vol. 77, N 12. - P. 6988-6994. 37. Lipatov A.S., Krauss S., Yi Guan, Peiris M., Rehg J., Perez D.R., Webster R.G. Neurovirulence in Mice of H5N1 Influenza Virus Genotypes Isolated from Hong Kong Poultry in 2001 // J. of Virol. - 2003. - Vol. 77, N 6. - P. 3816-3823. 38. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. - Oxford University Press, 1994. - 284 p. 39. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. - Academic Press, London, 2000. - 2015 p. 40. Osterholm M. Preparing for the Next Pandemic. // The New Engl. J of Med. - 2005. - Vol. 352. - P.1839-1842. 41. Pearson H. Controlling immune response may cut bird flu death rate // Nat Med. 2006. - Vol. 12, No 10. - P. 1105. 42. Peiris M. Pathogenesis of avian flu H5N1 and SARS // Novartis Found Symp. - 2006. - Vol. 279, No 60. - P.216-219. 43. Perdue M.L., Suarez D.L. Structural features of the avian influenza virus hemagglutinin that influence virulence // Veter. Microbiol. - 2000. - Vol. 74. - P. 77-86. 44. Rainsford K.D. Influenza ("Bird Flu"), inflammation and anti-inflammatory/analgesic drugs // Inflammopharmacol. - 2006. - Vol. 14, No 1-2. - P. 2-9. 45. Sairenji T., Nagata K. Viral infections in chronic fatigue syndrome // Nippon Rinsho. - 2007. - Vol. 65, No 6. - P. 991-996. 46. Sang H.S., Webster R.G. Cross-Reactive, Cell-Mediated Immunity and Protection of Chickens from Lethal H5N1 Influenza Virus Infection in Hong Kong Poultry Markets // J. of Virology. - 2001. - Vol. 75, N 6 - P. 2516-2525. 47. Shlag G., Redl H. eds. Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure. - Berlin: Springer-Verlag, 1993 XIX. - 1165 p. 48. Shortridge K.F., Gaob P., Guanc Yi., Itod T., Kawaokab Yo., Markwella D., Takadae A., Webster R.G. Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 virus and a Hong Kong SAR perspective // Veter. Microbiol. - 2000. - Vol.74. - P. 141-147. 49. Stallknecht E.D. Ecology and epidemiology of avian influenza viruses in wild bird populations: waterfowl, shorebirds, pelicans, cormorants, etc. // Proc. 4th International Symp. on Avian Influenza. - Athens, USA - 1997. - P.61-67. 50. Suarez D.L. Evolution of avian influenza viruses // Veterin. Microbiol. - 2000. - Vol. 74. - P. 15-27. 51. Suarez D.L., Schultz-Cherry S. Immunology of avian influenza virus: a review // Develop. and Compar. Immunol. - 2000. - Vol.24. - P. 269-283. 52. Toshihiro I., Hideo G., Yamamoto E., Hiroko T., Mutsuko T., Kuwayama M., Kawaoka Yo., Otsuki K. Generation of a Highly Pathogenic Avian Influenza A Virus from an Avirulent Field Isolate by Passaging in Chickens // J. of Virology. - 2001. - Vol. 75, N 9. - P. 4439-4443. 53. Tranpuz A., Prabhu R.M., Smith T.F. et al. Avian Influenza: a new pandemic

treating? // Mayo Clin. Proc. - 2004. - N 79. - P. 523-530. 54. Tumpey T.M., Suarez D.L., Perkins E.L., Senne D.A., Youn-Jeong Lee, In-Pil Mo, Haan-Woo Sung, Swayne D.E. Characterization of a Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza A Virus Isolated from Duck Meat // J. of Virol. - 2002. - Vol. 76, N12. - P. 6344-6355. 55. Tumpey T.M., Xiuhua Lu, Morken T., Zaki S.R., Katz M. Depletion of Lymphocytes and Diminished Cytokine Production in Mice Infected with a Highly Virulent Influenza A (H5N1) Virus Isolated from Humans // J. of Virol. - 2000 - Vol. 74, N 13 - P. 6105-6116. 56. Wang R., Alam G. et al. Apoptosis of lung epithelial cells in response to TNF-alpha requires angiotensin II generation de novo. // J Cell Physiol. - 2000. - Vol. 185. - P. 253-259. 57. Webster R.G. Influenza: An Emerging Disease // Emerging Infectious Diseases. - 1998. - Vol.4, N 3. - P. 436-441. 58. Zitzow L.A., Rowe T., Morken T., Wu-Ju Shieh, Zaki S., Katz M. Pathogenesis of Avian Influenza A (H5N1) Viruses in Ferrets // J. of Virol. - 2002 - Vol. 76, N 9 - P. 4420-4429.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГРИППА

А.С. Сидорчук, Н.А. Богачук, Я.В. Венгловська

Резюме. В статье представлены современные взгляды на роль цитокиновой сети в патогенезе гриппа, обусловленного разными вирусами. Приведены анализ данных литературы, в первую очередь результатов клинических наблюдений и экспериментальных исследований.

Ключевые слова: грипп, иммунокомпетентные клетки, цитокиновый шторм.

THE ROLE OF CYTOKINE SYSTEM IN PATHOGENESIS OF INFLUENZA

A.S. Sydorчук, N.A. Bogachyk, Ya.V. Venglovskya

Abstract. Up-to-date views pertaining to the role of cytokine system in pathogenesis of influenza caused by different viruses are presented in the article. The analysis of literature data, the results of clinical observation and experimental investigations in the first place, are adduced.

Key words: influenza, immunocompetent cells, cytokine storm.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol. 7, №2. - P.130-133.
Надійшла до редакції 21.04.2008

Рецензент - проф. В.Ф. Мислицький