

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПНЕВМОНИЙ

Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Недобыльский О.В.

Владивостокский Государственный медицинский университет

Резюме. В последние десятилетия открытие цитокинов и их регулирующей роли в иммунном ответе определили приоритеты их исследования при различных патологических процессах. В представленном обзоре обобщены данные о многоплановой роли цитокинов при острой патологии легких: прямом и опосредованном действии на возбудителей пневмонии; регуляции формы специфического иммунного ответа; их роли в качестве посредников повреждающего действия на ткань легкого. Показана диагностическая и прогностическая значимость уровня цитокинов в сыворотке крови, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, супернатантах культур клеток крови в зависимости от природы этиологического фактора, тяжести и распространенности патологического процесса.

Ключевые слова: цитокины, пневмония.

Markelova E.V., Prosekov E.V., Nedobylskiy O.V.

THE ROLE OF CYTOKINES IN PNEUMONIA PATHOGENESIS.

Abstract. The discovery of cytokines and of their regulating role in immune response has promoted the researches into cytokine role in different pathological states. In this review we summarize the data on cytokines multifunctional role in acute injury. We discuss direct and indirect influences of cytokines on pneumonia pathogens, specific immune response type regulation, the role of cytokines as mediators of lung tissue injury. The data shows diagnostic and prognostic importance of cytokine level measurement in blood serum, bronchoalveolar lavage fluid, and blood cells culture supernatants, concerning etiologic factors, injury conditions and severity of pathological process. (*Med.Immunol.*, 2000, vol.2, N 4, pp 369-375)

Развитие клинической пульмонологии, ее поступательное движение ко все более глубокому познанию сущностей болезней зависят от успехов морфологии, физиологии, иммунологии. Фундаментальные науки, обеспечивая полноту знаний о структуре и функции легких, создают реальные предпосылки для понимания исчерпывающего патогенеза заболеваний дыхательной системы [7].

В развитии респираторного инфекционного процесса существенную роль играет состояние защитных свойств слизистых верхних дыхательных путей. Механизмы резистентности в первую очередь обеспечиваются клеточными факторами: макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами, взаимодействие которых осуществляется посредством цитокинов.

В последние десятилетия открытие цитокинов и их регулирующей роли в иммунном ответе определили приоритеты их исследования при различных

патологических процессах. Свойства цитокинов и функционирование цитокиновой сети подробно описаны в публикациях последних лет [2, 10, 16, 21, 32, 46, 68], среди которых значительное место занимают исследования роли цитокинов при болезнях органов дыхания [3, 12, 39, 56, 65, 66]. Цитокины вовлекаются в инфекционно-воспалительный процесс на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, во многом определяя направление, тяжесть и исход патологического процесса.

Спектр и уровень синтезируемых цитокинов связаны с природой этиологического фактора, тяжестью и распространенностью патологического процесса.

Роль цитокинов в защите от возбудителей пневмонии

Рядом исследователей убедительно доказано, что цитокины могут оказывать прямое и опосредованное бактерицидное действие [53,56]. В частности, TNF α оказывает подавляющее действие на рост стафилококков или нейтрализует их бактериальные токсины [11]. П.Г.Назаров [8] установил, что TNF α и

Адрес для переписки:

Маркелова Елена Владимировна, доцент кафедры патфизиологии Владивостокский государственный медицинский университет, 690600, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тел.: 42-74-50

IFN γ обладают токсин-связывающей активностью в отношении порообразующих экзотоксинов грамположительных бактерий – стрептолизина О и тетанолизина. Механизм их ингибирующего эффекта автор объясняет возникновением электростатических и гидрофобных контактов, обеспечиваемых со стороны цитокинов группами отрицательно заряженных и неполярных аминокислот.

D.P.O'Brien с соавторами [56], изучая патогенетическую роль цитокинов при пневмонии, вызванной грамотрицательной бактериальной флорой в эксперименте на мышах, доказали, что TNF α является решающим компонентом защиты, эта роль TNF α опосредуется через рецептор p55 на клетках-мишенях [56].

В другом эксперименте установлено, что TNF α и IFN γ обладают защитным эффектом при пневмониях, этиологическим фактором которых является легионелла [59].

Одним из примеров опосредованного влияния цитокинов в усилении антибактериальной защиты является то, что они служат мощными стимуляторами синтеза IL-12 макрофагами, который в свою очередь вызывает активацию лимфоцитов. При этом естественные киллеры продуцируют IFN γ , а Т-клетки дифференцируются в Th1-клетки, также продуцирующие IFN γ и усиливающие воспалительную реакцию с участием макрофагов [20,37]. Для продукции IFN γ NK-клетками достаточно одного сигнала: активация IL-2 или IL-12 [19]. IL-12 костимулирует пролиферацию активированных антигеном Th1 и продукцию ими IFN γ , который оказывает активирующее воздействие на макрофаги, усиливая продукцию IL-12 и супрессируя продукцию IL-10 [24,30,44]. Для индукции синтеза IFN γ Th1 необходимо два сигнала: контакт с макрофагами через адгезионные молекулы и действие цитокинов: IL-12, TNF α , IFN β . Th2 не способны ответить активацией на действие IL-12 [25]. В работе S.Anderson с соавторами [34] установлено, что IL-12 активирует Th1-клетки с повышением уровней мРНК TNF γ и TNF α в легких и клетки дыхательных путей секретируют IFN γ . С. Vona с соавторами [32] зафиксировали у больных с пониженной продукцией IL-12 повышенную частоту вторичных пневмоний. M.J.Greenberger с соавторами отметили заметную роль эндогенного IL-12 в антибактериальной защите при интратрахеальном заражении *Klebsiella pneumonia* [41]. Протективные эффекты IL-12 при инфекциях обусловлены IFN γ зависимыми механизмами: усиленной продукцией оксида азота и Т-клеточной инфильтрацией, стимуляцией цитотоксической активности [19,30,32]. М. Kobayashi с соавторами [50], изучая действие IFN γ и IL-4 на пролиферацию эпителиальных клеток бронхов, установили, что IFN γ вовлекается в процесс репарации эпителия слизистой дыхательных путей при повреждении легких. Функциональным дублером и синерги-

стом IL-12 является IL-18 [19, 33, 35]. Отсюда вытекает, что тяжесть течения и прогноз многих респираторных заболеваний зависит от способности возбудителя или его токсинов индуцировать синтез IL-12, IL-18 и IFN γ .

Активированные цитокинами и бактериальными эндотоксинами альвеолярные макрофаги усиливают синтез индуцированной NO синтазы и, соответственно, секрецию NO [57, 71]. Синтез NO увеличивается за счет активации индуцированной изоформы NOS и в других клетках, имеющих в легких, включая нейтрофилы, тучные клетки, гладкие миоциты, эпителиальные клетки и эндотелиальные [9, 28, 42]. Это происходит под влиянием воспалительных цитокинов, эндотоксинов (липополисахаридов), вероятно, через активацию транскрипции ядерного фактора NF-kB [26, 43, 63, 71]. Продуцируемый в результате активации, индуцированной NOS, оксид азота прежде всего предназначен для неспецифической защиты организма и имеет антимикробную активность против широкого спектра патогенов [7, 57]. Выделяемый макрофагами, NO быстро проникает в бактерии, грибы, где ингибирует три жизненно важные группы ферментов: Н-электротранспортирующие, цикла Кребса и синтеза ДНК. NO вовлекается в защиту организма на последних этапах иммунного ответа и образно рассматривается как “карающий меч” иммунной системы [5]. Однако оксид азота, накапливаясь в клетке в неадекватно большом количестве, может вызывать повреждение ДНК [7]. Считается, что таким образом NO участвует в цитотоксическом эффекте при воспалительных заболеваниях легких [9, 67].

Цитокины в качестве посредников повреждающего действия возбудителей пневмонии

Как оказалось, действие цитокинов на бактерии неоднозначно. Так, IL-2 оказывает стимулирующее действие на стафилококки [11], IL-1 β дозозависимо стимулирует размножение *S.aureus* и *Acinetobacter spp.*, IL-6 активирует рост *Ps.aeruginose* [68], IL-10 усиливает рост легионеллы пневмонии в альвеолярных макрофагах [59]. С другой стороны, инфекционные агенты сами могут вызывать дефекты цитокиновой сети. Так, геном вируса Эпштейна-Барр кодирует белок с выраженной гомологией с IL-10 – vIL-10, который проявляет многие его супрессивные свойства, в частности, супрессирует Th1 – эффекторные функции [16, 18]. Инфицированные HTLV-1 Т-лимфоциты усиленно продуцируют TGF β , обладающий иммуносупрессивными свойствами, угнетающий пролиферацию Т и В лимфоцитов [16, 36], следовательно, нарушающий специфический иммунный ответ.