

# *Цитокины: от теории к практике*

*Керимбекова Г.Р.*

*Врач-лаборант Больницы МЦ УДП РК*



# Цитокины-важные медиаторы защитной реакции организма на различные инфекции

## Классификация цитокинов

**По биологическому эффекту:**

**Провоспалительные цитокины** - обеспечивает возникновение и поддержание воспалительной реакции.

**Противовоспалительные**-ограничивающие развитие воспаления

Цитокины, регулирующие **клеточный и гуморальный иммунитет**

**По эффекторным функциям: противовирусными, цитотоксическими**

# Классификация цитокинов

- ▶ **Интерлейкины (ИЛ1-ИЛ18)**- секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и связь ее с другими системами организма
- ▶ **Интерфероны (ИФН  $\alpha, \beta, \gamma$ )**- противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием.
- ▶ **Факторы некроза опухолей (ФНО $\alpha$ , ФНО $\beta$ )**- цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием.
- ▶ **Факторы роста (ФРФ, ФРЭ, ТФР $\beta$ )**- регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток.
- ▶ **Колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ)**- стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток.
- ▶ **Хемокины (RANTES, MCP-1, MIP-1a)**- хемоаттрактанты для лейкоцитов

# Биологические эффекты

- ▶ Синтез белков острой фазы-общие эффекты воспаления
- ▶ Стимуляция всех реакции иммунитета
- ▶ Лихорадка
- ▶ Артериальная гипертензия
- ▶ Анорексия
- ▶ Распад мышц и хрящей
- ▶ Активация эндотелиев
- ▶ Увеличение проницаемости сосудов
- ▶ Хематаксис
- ▶ Стимулирует фагоцитоз

**Многие цитокины являются плеiotропными-  
проявляют более чем один эффект**

# Фактор некроза опухоли- $\alpha$

## (ФНО- $\alpha$ , Tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )

- ▶ Продуцируется преимущественно **активированными** моноцитами и/или макрофагами, Т-хелперами-1, В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, нейтрофилами и лимфоцитами.

### Спектр биологического действия ФНО- $\alpha$ очень широк:

- ▶ Увеличение размеров клетки
- ▶ Инициация апоптоза, иммунные реакции при вирусных инфекциях, аллергических реакциях
- ▶ Развитие артрита, аутоиммунных заболеваний
- ▶ Вызывает септический и ожоговый шок
- ▶ Регуляция обменных процессов

**ФНО- $\alpha$  – может быть как важным медиатором защитной реакции организма на различные виды инфекции, так и белком, обладающим пагубным для организма свойствами.**

**Биологические эффекты TNF зависят от его концентраций**

### **При низкой концентрации:**

- ▶ 1. стимулирует миграцию и хемотаксис лейкоцитов
- ▶ 2. способность вызывать гибель опухолевых клеток
- ▶ 3. стимулирует ИЛ-1, ИЛ-6 тем самым оказывает противовирусный эффект
- ▶ 4. В комплексе с ИЛ-1, стимулирует пролиферацию фибробластов и эндотелия, что является важным элементом заживления.
- ▶ **Эффект ФНО- $\alpha$  критичны при воспалительном ответе на опухоли и микробы.**
- ▶ При недостатке ФНО – организм не способен справиться с подавлением инфекции

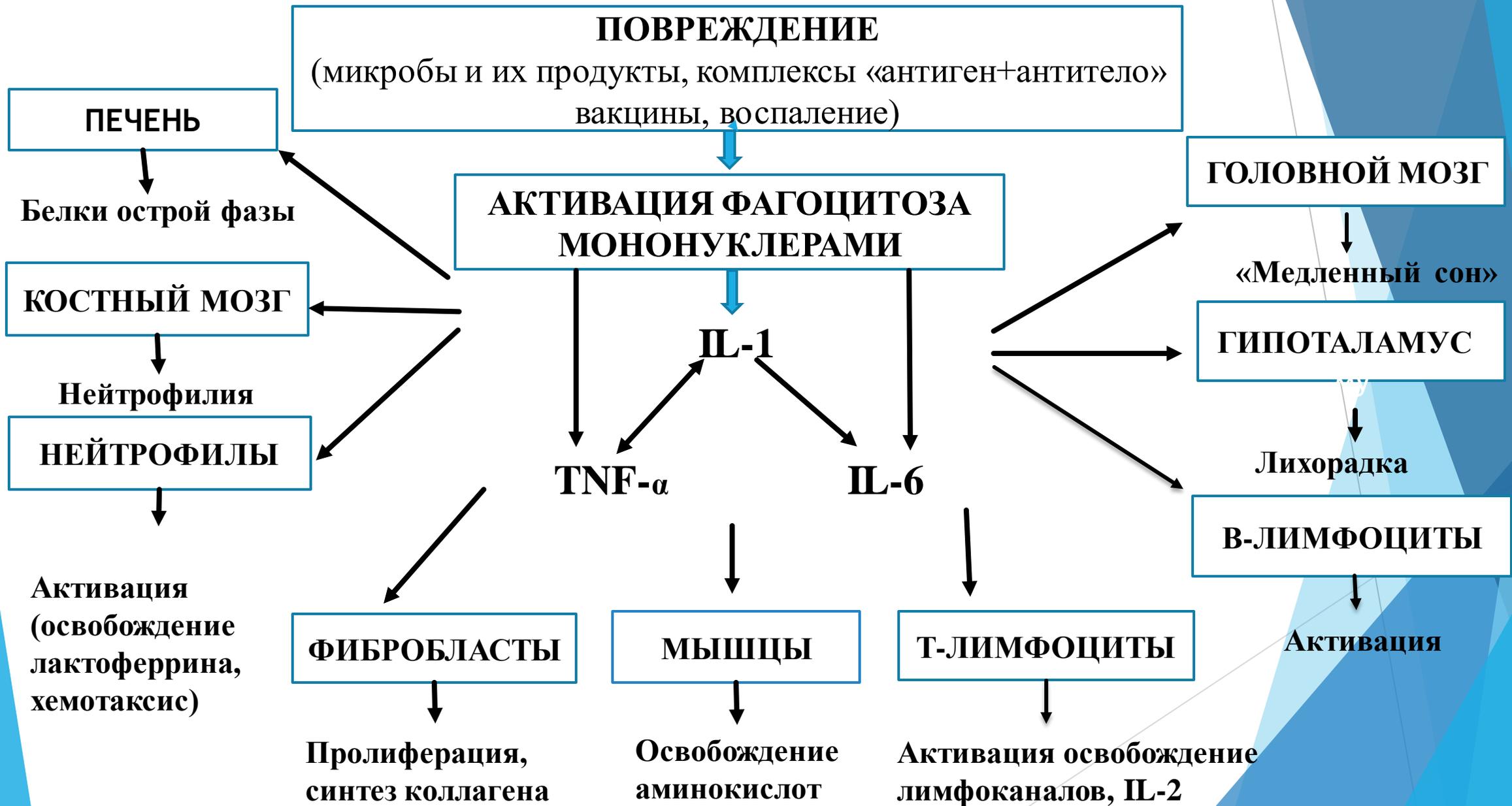
## **При средних концентрациях:**

- ▶ **Как эндокринный гормон оказывает системный эффект**
- ▶ **Повышает температуру**
- ▶ **стимулирует выработку интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6**
- ▶ **Увеличивает синтез острофазных белков.**
- ▶ **Активирует коагуляцию.**
- ▶ **подавляет деление стволовых клеток.**

▶ **Высоких концентрациях:**

- ▶ определяемый при грамотрицательном сепсисе, является важнейшим фактором возникновения септического шока
- ▶ снижается тканевая перфузия
- ▶ снижается АД
- ▶ Внутрисосудистый тромбоз
- ▶ резкое падение уровня глюкозы несовместимой с жизнью

# Механизм действия провоспалительных цитокинов

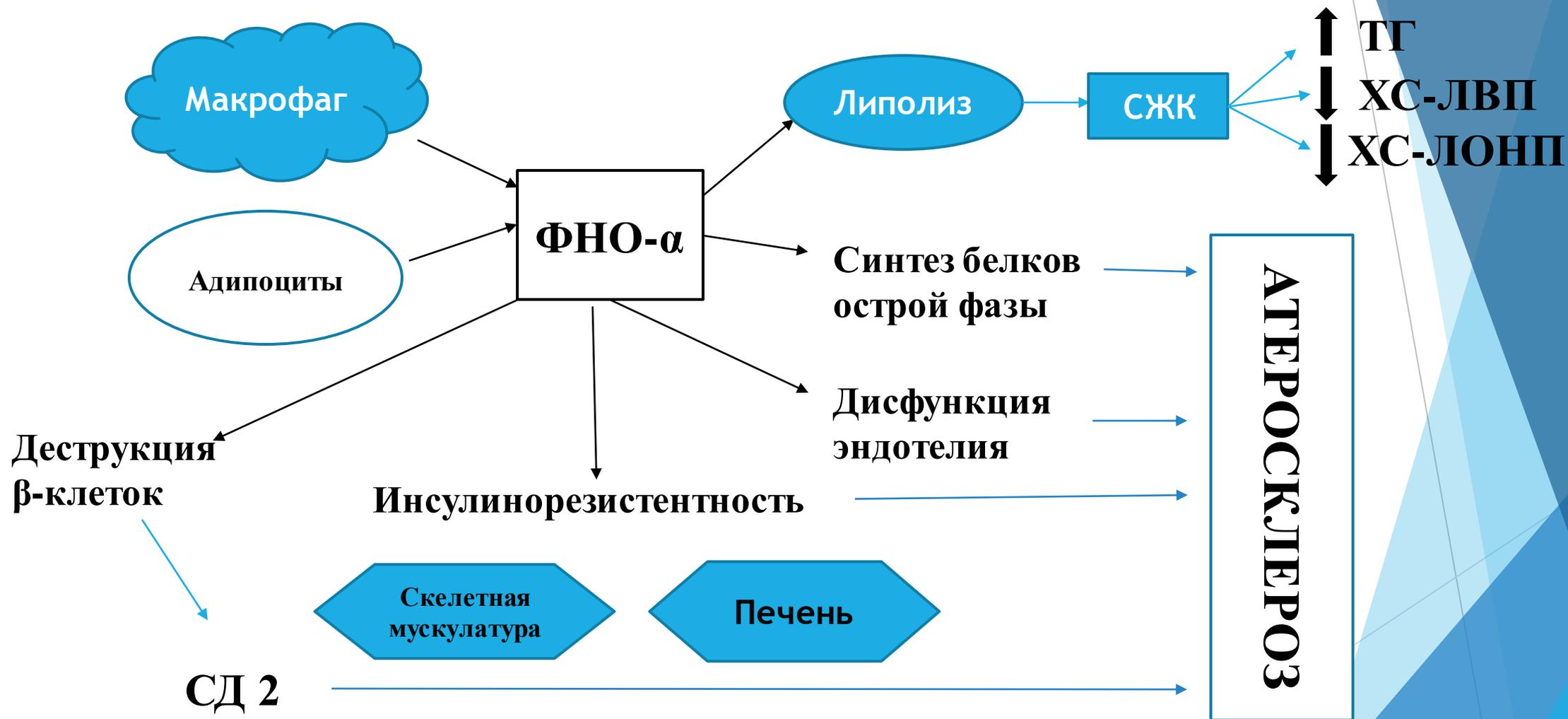


## **Хроническое воспаление:**

- ▶ Увеличивает риск развития и являются важным фактором в развитии сахарного диабета 2 типа;
- ▶ Индуцирует развитие сахарного диабета 1 типа;
- ▶ Нарушение липидного обмена (гипертриглицеридемией и обратно пропорционально – с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП))
- ▶ Хроническая обструктивная болезнь легких и астма увеличивают развитие СД 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы.
- ▶ У больных с Ревматоидным артритом, подагрой высокий риск развития СД 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы
- ▶ Увеличивает риск развития системных аутоиммунных заболеваний

**Проспективное популяционное исследование EPIC (Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Potsdam Study)**

# Влияние ФНО- $\alpha$ на обменные нарушения





- ▶ **Смертность от атеросклероза составляет в среднем 58%, умирает каждый третий житель планеты (Острая сердечная недостаточность, стенокардия, нарушения мозгового кровообращения, инфаркты, инсульты не щадят сегодня ни пожилых, ни молодых), хотя в некоторых странах она достигает 69%. Понятно, что не каждый человек, заболевший атеросклерозом умирает от него, поскольку прежде он может завершить свою жизнь от рака, сахарного диабета.**
- ▶ **Сейчас в мире насчитывается около 250 млн. больных сахарным диабетом и их число постоянно растет**
- ▶ **Во всем мире лекарства против атеросклероза по применению являются медикаментами номер один.**
- ▶ **Множество фармкомпаний, как фармацевтических гигантов, так и небольших стартапов, заняты разработкой лекарств от рака, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.**

**КАК РАСПОЗНАТЬ  
САХАРНЫЙ  
ДИАБЕТ?**



# Применение «антицитокиновых» препаратов

- ▶ Снижение воспалительной активности в эндотелиях (снижение эндотелиального фактора роста который инициирует развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза)
- ▶ Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  привело к существенному изменению стратегии терапии и прогноза при РА, системной красной волчанке, системных васкулитах, подагре
- ▶ псориатическом артрите, анкилозирующем спондилоартрите,
- ▶ воспалительных заболеваниях кишечника, Болезни Крона, язвенном колите
- ▶ Значительное снижения уровней СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 приводило к восстановлению секреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, уменьшению инсулинорезистентности, снижению уровней гликемии и гликированного гемоглобина и нормализации липидного обмена
- ▶ разнообразие клинических эффектов ингибиторов ФНО- $\alpha$  может иметь важное значение не только для снижения активности РЗ, и аутоиммунных заболеваний но и для профилактики у них атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

## Лабораторное комплексное исследование цитокинов направлены:

- ▶ Дополнять современные критерий в прогнозе течения заболевания
- ▶ Оценке прогрессирования воспалительного процесса
- ▶ Оценка тяжелых вариантов течения заболевания
- ▶ Оценка эффективности и чувствительности терапии
- ▶ Могут быть использованы для осуществления дифференцированного подхода и «персонифицированного» назначения лекарственной терапии

Заболевание	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Цитокины
<b>Ревматоидный артрит</b>	<b>РФ-IgM, Anti-МСV, АССР</b>	<b>АНФ (ANA screen, Detect) СРБ (эффективность терапии), АСЛ-О</b>	TNF-a, IFN-γ, IL-4, IL-10, IL-5, IL-12 IL-13, GM-CSF
<b>Системные васкулиты</b>	<b>ANCA (PR3, MPO) GBM</b>	<b>ANCA (PR3, MPO) GBM</b>	TNF-a, IFN-γ, IL-1, IL-10, IL-5, IL-6, IL-12 GM-CSF
<b>Сахарный диабет</b>	<b>Глюкоза, гликированный гемоглобин, Инсулин, С –пептид</b>	<b>IA, A-GAD, Антитела к В клеткам поджелудочной железы.</b>	TNF-a, IFN-γ, IL-1, IL-10, IL-5, IL-6, IL-12 IL-13, GM-CSF
<b>Воспалительные заболевания кишечника, Болезнь Крона, НЯК, СРК</b>	<b>A–гликопротеин -2, Кальпротектин, Антитела к глиадину, A-париетальным клеткам, Витамины B12, Железо</b>	<b>ANCA (PR3, MPO), Анти-ASCA</b>	TNF-a, IFN-γ, IL-1, IL-10, IL-5, IL-6, IL-12 IL-13, GM-CSF
<b>Оценка жирового обмена</b>	<b>Общий холестерин, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, Индекс атерогенности</b>	<b>Липаза, лептин,</b>	TNF-a, IFN-γ, IL-1, IL-10, IL-5, IL-6, IL-12 IL-13, GM-CSF

*Спасибо за внимание!*