

# ИММУНОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ: РОЛЬ ЦИТОКИНОВ

Черешнев В.А., Гусев Е.Ю.

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь

**Резюме.** Вовлечение в процесс воспаления многих типов клеток, субклеточных элементов и органических систем предопределяет формирование сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности как на местном, так и на организменном уровне. Центральное место среди них занимает цитокиновая сеть. Цитокины контролируют процессы миграции в очаг воспаления эффекторных клеток, активируют их функциональную активность и регулируют процессы восстановления повреждённых тканей. Некоторые цитокины IL-1, IL-6, TNF и IFN- $\gamma$  оказывают системные эффекты, присущие развитию выраженного воспаления. Ассоциированная с цитокинами функциональная пластичность Th и макрофагов позволяет гибко реализовывать различные варианты воспалительной реактивности с одной стороны и адаптировать к ним развитие иммунного ответа – с другой.

**Ключевые слова:** воспаление, цитокины, Th, макрофаги.

Chereshnev V.A., Gusev E.Yu.

## IMMUNOLOGY OF INFLAMMATION: THE ROLE OF CYTOKINES

**Abstract.** Involvement of many types of cells and organic systems into the process of inflammation predetermines the formation of complex mechanisms for the regulation of inflammatory and immune reactivity both at the local and at the organism levels. Cytokine network takes a central place among them. Cytokines control the process of migration of effective cells into the center of inflammation, trigger their functional activity and regulate the processes of recovery of the damaged tissues. Some of the cytokines, IL-1, IL-6, TNF and IFN- $\gamma$ , produce system effects, which are characteristic of the development of well-pronounced inflammation. Cytokine-associated functional plasticity of Th and macrophages makes it possible to take a flexible approach: on the one hand, it allows various options of the inflammatory reactivity to be realized and, on the other hand, the development of the immune response can be adapted to them. (*Med.Immunol.*, 2001, vol.3, N 3, pp 361-368)

Протективные для организма факторы иммунитета генерируются в иммунокомпетентных органах, но реализуют свою эффекторную активность, в конечном итоге, в очаге воспаления. Воспаление есть универсальная, генетически запрограммированная реакция организма на повреждения различной природы. Большинство заболеваний человека, так или иначе, связано с развитием воспаления.

Биологическая роль воспаления заключается в концентрации фагоцитов и других защитных факторов в зоне повреждения, в ликвидации там биологически агрессивного материала, а также в восстановлении структуры и функции повреждённой ткани.

Как правило, воспаление развивается локально, но в его реализации участвуют, в той или иной степени, практически все системы организма, прежде всего иммунная и нейроэндокринная.

---

**Адрес для переписки:** Гусев Евгений Юрьевич,  
Екатеринбургский филиал института экологии  
и генетики микроорганизмов УрО РАН,  
Тел. (3432) 49-34-67, факс – (3432) 74-13-16.  
E-mail: Gusev@cranium.uran.ru

Атрибутными участниками воспаления выступают реагирующие на повреждение микрососуды, особенно посткапиллярные венулы, стромальные клетки повреждённого органа, мигрирующие в очаг воспаления лейкоциты, а также факторы системы комплемента, гемостаза и многие другие плазменные белки. Задействование в воспалительном процессе факторов иммунного ответа – антител и Т-эффекторов характерно при альтерации со стороны биологического материала, несущего признаки генетически чужеродной информации.

Воспаление включает в себя ряд хорошо известных внешних признаков и микроструктурных изменений. К первым можно отнести – отёк, боль, гиперемию, локальное или системное повышение температуры, динамические изменения структуры и функции повреждённого органа. Ко вторым – экссудативно-сосудистую реакцию, миграцию в очаг воспаления лейкоцитов с образованием клеточных инфильтратов, а на завершающем этапе этого процесса – фибробластов и других клеток, участвующих в процессе поствоспалительной репарации или склерозировании повреждённых тканей.

По динамике развития острого, неосложненного развитием инфекции воспаления можно выделить несколько последовательных его стадий, которые четко фиксируются в экспериментах на животных:

1) Тканевая альтерация инициирует реакцию мастоцитов, других стромальных клеток, а также эндотелия посткапиллярных венул (ПКВ) и системы гемостаза, что в течение нескольких минут провоцирует развитие экссудативно-сосудистой реакции.

2) Воздействие микробного антигена (АГ) способствует миграции и последующей активации нейтрофилов: начало - через 25-40 минут, максимум - через 3-6 часов. Эти процессы протекают при задействовании системы комплемента, Ig, многих острофазных белков и некоторых других сывороточных факторов. Действие этих механизмов направлено на элиминацию АГ.

3) На пике нейтрофилзависимой фазы начинается миграция мононуклеаров - моноцитов и лимфоцитов; моноциты дифференцируются в очаге воспаления в "воспалительные" макрофаги, и примерно через сутки мононуклеары становятся доминирующими клеточными элементами инфильтрата. Эта стадия завершается окончательной стерилизацией очага воспаления, его очистка от продуктов тканевого распада. На этой же стадии развиваются репаративные процессы, а на завершающей стадии (4-й) эти процессы приобретают доминирующее значение.

4) Миграция в очаг воспаления фибробластов начинается через 1-3 суток от момента альтерации, ещё через 2-3 суток происходит активное формирование ими коллагеновых волокон и других составляющих экстраклеточного матрикса. Эта стадия завершается полной регенерацией или рубцеванием повреждённой ткани.

Продолжительность и выраженность отдельных фаз воспалительного процесса относительно и сильно зависят от характера повреждения и сопутствующих ему условий, включая развитие иммунодефицитного состояния.

Несмотря на универсальность основополагающих механизмов воспаления, в каждом конкретном случае этот процесс уникален по своим проявлениям. Индивидуальные особенности воспаления зависят от его органной локализации, характера этиологического фактора, фенотипических и генетических свойств макроорганизма, соотношения длительности и выраженности отдельных фаз и частных механизмов, лежащих в его основе.

По степени задействования различных провоспалительных механизмов этот процесс можно подразделить на два альтернативных варианта: во-первых, экссудативно-деструктивное воспаление (ЭДВ), а во-вторых, продуктивное или пролиферативно-клеточное воспаление. Главной движущей силой воспаления в первом случае являются обладающие выра-

женным флогогенным потенциалом нейтрофилы, а также функционально связанные с ними система комплемента и Ig, особенно IgG. Во втором случае отмечается гораздо менее выраженная экссудативно-сосудистая реакция, а преобладающим клеточным элементом инфильтрата являются мононуклеары, а в некоторых случаях - эозинофилы, например, при реакции ткани на воздействие гельминтов или их личинок.

Развитие ЭДВ, как правило, ассоциируется с агрессивней быстроразмножающихся во внеклеточной среде гноеродных бактерий. В свою очередь, на заражение облигатно внутриклеточными патогенами, как правило, протективной и доминирующей формой ответа является развитие продуктивного воспаления при преимущественном задействовании "воспалительных" макрофагов и функционально кооперирующихся с ними Т-лимфоцитов и нормальных киллеров.

Вовлечение в процесс воспаления многих типов клеток, субклеточных элементов и органных систем предопределяет формирование сложных механизмов регуляции воспалительной и иммунной реактивности как на местном, так и на организменном уровне, центральное место среди них занимает цитокиновая сеть.

## Общие закономерности действия ЦИТОКИНОВ

Цитокины - это гормоны белковой природы, приоритетно регулирующие процессы иммуногенеза и воспаления. Они включают в свой состав около 100 отдельных представителей и их изоформ, условно подразделяемых на ряд групп: IL, CSF, ростовые факторы, TGF, хемокины, IFN и др., включающих в свой состав представителей различных молекулярно-генетических семейств. Относительность этого подразделения определяется полифункциональностью большинства цитокинов.

*Зависимость биосинтеза цитокинов от функционального состояния клеток.* Цитокины являются маркерами тканевого повреждения, особенно связанного с воздействием на организм АГ. В нормальных условиях секреция отдельных типов цитокинов осуществляется только в небольших количествах.

*Локальность действия.* У цитокинов доминируют паракринные и аутокринные эффекты, реализующиеся преимущественно на территории реагирующих лимфоидных органов и в очаге воспаления. Однако при выраженном воспалении происходит накопление некоторых цитокинов в крови, достаточное для реализации их длиннодистантных эффектов. При этом выраженные эндокринные эффекты способны оказывать относительно узкий спектр цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, MIF, IFN- $\gamma$  (при вирусных инфекциях).