

# ЦИТОКИНЫ И БИОРИТМЫ

Труфакин В.А. \*, Шурлыгина А.В. \*\*

\*НИИ Физиологии СО РАМН (группа иммуноморфологии),

\*\*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (лаборатория иммуноморфологии),  
Новосибирск.

**Резюме.** В обзоре приведены сведения о суточных и других биоритмах спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов у человека и экспериментальных животных в норме и при патологии. Показана связь цитокинов с регуляцией цикла сон-бодрствование и сделано предположение, что цитокины включены в регуляцию циркадианной временной структуры целостного организма. Анализ литературных сведений и результатов собственных исследований позволяет сделать заключение о наличии хроноэффективности как самих цитокинов, так и препаратов, влияющих на их синтез и секрецию. Эти данные являются базой для разработки хронотерапевтических режимов цитокиновой иммунокоррекции, что имеет большое значение для повышения ее эффективности и снижения побочных осложнений.

**Ключевые слова:** биоритмы, цитокины, лимфоциты, иммунная система.

Trufakin V.A., Shurlygina A.V.

## CYTOKINES AND BIOLOGICAL RHYTHMS

**Abstract.** This review contains information about diurnal and other rhythms of spontaneous and mitogen-induced production of cytokines in man and experimental animals under normal and pathological conditions. The connection of cytokines with the regulation of sleep-wake cycle has been revealed. Assumption that cytokines are included in the regulation of circadian time structure of the whole organism has been made. The review of literary data and the analysis of the results of our own investigations allowed us to make a conclusion about chronoefficacy of cytokines and of the preparations influencing their synthesis and secretion. These data can serve as a basis for the development of chronotherapeutic regimens for cytokine immunotherapy, increasing the efficacy of immunotherapy and decreasing its side effects. (*Med.Immunol.*, 2001, vol.3, N 4, pp 477-486)

В последние десятилетия все большую активность набирают исследования, посвященные выяснению механизмов действия и возможностей клинического применения цитокинов. Цитокины с полным основанием можно отнести к "внутрииммунным" регуляторным молекулам, с помощью которых осуществляются процессы авторегуляции функций иммунной системы. Продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками и их влияние на клетки-мишени отличается высокой специфичностью. Запуск и протекание того или иного иммунного процесса характеризуется определенным "цитокиновым каскадом" со строгой последовательностью синтеза данных регуляторных факторов и связывания их с клеточными рецепторами.

Показана важная роль цитокинов в патогенезе различных заболеваний, в первую очередь сопро-

вождающихся воспалительными реакциями. Особенно убедительно продемонстрирована значимость отдельных цитокинов в патогенезе тех или иных заболеваний в экспериментах на животных с использованием встроенных клонированных генов для суперпродукции цитокинов *in vivo*, а также, напротив, блокированием их продукции с использованием технологии "knockout" для удаления генов цитокинов на эмбрионально-клеточной стадии развития животного [3].

Цитокины уверенно завоевывают место в клинической иммунопатологии в качестве эффективных иммунокорректоров. К настоящему времени клонированы гены и получены рекомбинантные препараты 15 интерлейкинов, 3 интерферонов, 2 факторов некроза опухоли, 6 колониестимулирующих факторов и др. Выделяют следующие области применения цитокинов и их антагонистов в качестве иммунотерапевтических агентов: онкологические, воспалительные, инфекционные, аутоиммунные заболевания и трансплантация органов и тканей [3].

Исследование механизмов регуляции функций в норме и патологии, в том числе и цитокиновой регуляции иммунных функций, без учета фактора времени

### Адрес для переписки:

Шурлыгина Анна Вениаминовна

НИИ Клинической и Экспериментальной  
лимфологии СО РАМН

630117, Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2.

Тел.: 33-59-38. E-mail: A.V.Shurlygina@iph.ma.nsc.ru;

anna\_v\_s@mail.ru

Табл.1. БИОРИТМЫ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ (литературные данные)

Цитокин	Характеристики биоритма	Авторы
IL-2	Снижение в 08.00 ч Пик в середине ночи Повышен ночью	Palm et.al. 1996 [29]. Young et.al. 1995 [48] Lissoni et.al.,1998 [23]
TNF- $\alpha$ спонтанная секреция	Бифазная кривая: пики в 7.30 и 13.30 Пик ночью Пик ночью Снижен в лютеальную фазу менструально-овариального цикла	Young et.al. 1995 [48] Entzian et.al.,1996 [13] Zabel et.al.,1993 [49] Schwarz et.al., 2000 [37]
TNF- $\alpha$ LPS-индуцированная секреция	Пик ранним утром Пик в 04.00 ч	Petrovsky et.al. 1998 [31] Zabel et.al.,1993 [49]
IL-1 $\beta$	Повышен утром и снижен вечером Повышен во время спонтанного сна Пик спонтанной продукции ночью, пик LPS-стимулированной продукции в 20.00 (коррелирует с температурой тела)	McKinney et.al., 1998 [27] Covelli et.al.,1994 [11] Zabel et.al.,1993 [49]
IFN- $\gamma$	Пик ранним утром (LPS- стимулированная продукция)	Petrovsky et.al. 1998 [31]
IL-6	В крови пик в 01.00 ч, минимум в 10.00 ч, в моче пик в 17.30 ч, минимум в 23.30 ч Пик спонтанной продукции ночью, LPS-индуцированной – в 20.00 ч Пик в 02.03 ч Пик в 06.00 ч, минимум – с 12.00 ч до 24.00 ч ЛПС-индуцированная продукция повышена в лютеальную фазу менструально-овариального цикла	Sothorn et.al.,1995 [38] Zabel et.al.,1993 [49]  Kanabrocki et.al., 1999 [16]  Undar et.al.,1999 [44]  Konecna et.al.,1999 [18]
IL-10	Пики в 07.30 ч и 12.30-19.30 ч	Young et.al. 1995 [48]
GM-CSF	Пики в 13.30 и 19.30 ч В 20.00 ч концентрация в сыворотке крови выше, чем в 08.00ч	Young et.al. 1995 [48] Dinzel et.al., 2000 [12]
IL-12	LPS-стимулированная продукция максимальна ранним утром	Petrovsky et.al. 1998 [31]
IL-8	Выше летом, чем зимой	McKinney et.al., 1996 [27]
Th1-цитокины	Синтез Th1-цитокинов у макак-резус выше летом, чем зимой.	Mann et.al., 2000 [24]

Примечание: если нет специального указания, то сведения приводятся для периферической крови людей.