

1942/2017

75



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

# Регуляция иммунного ответа, цитокины и их клиническое применение

***к.м.н., доц. Ищенко Ольга Петровна***

---

**Красноярск, 2020**

## План лекции

1. Механизмы взаимодействия клеток в ходе иммунного ответа
  2. Молекулы межклеточной адгезии
  3. Цитокины, классификация, общие свойства
  4. Регуляция иммунного ответа
  5. Клиническое применения цитокинов
-



# Механизмы взаимодействия клеток в ходе иммунного ответа

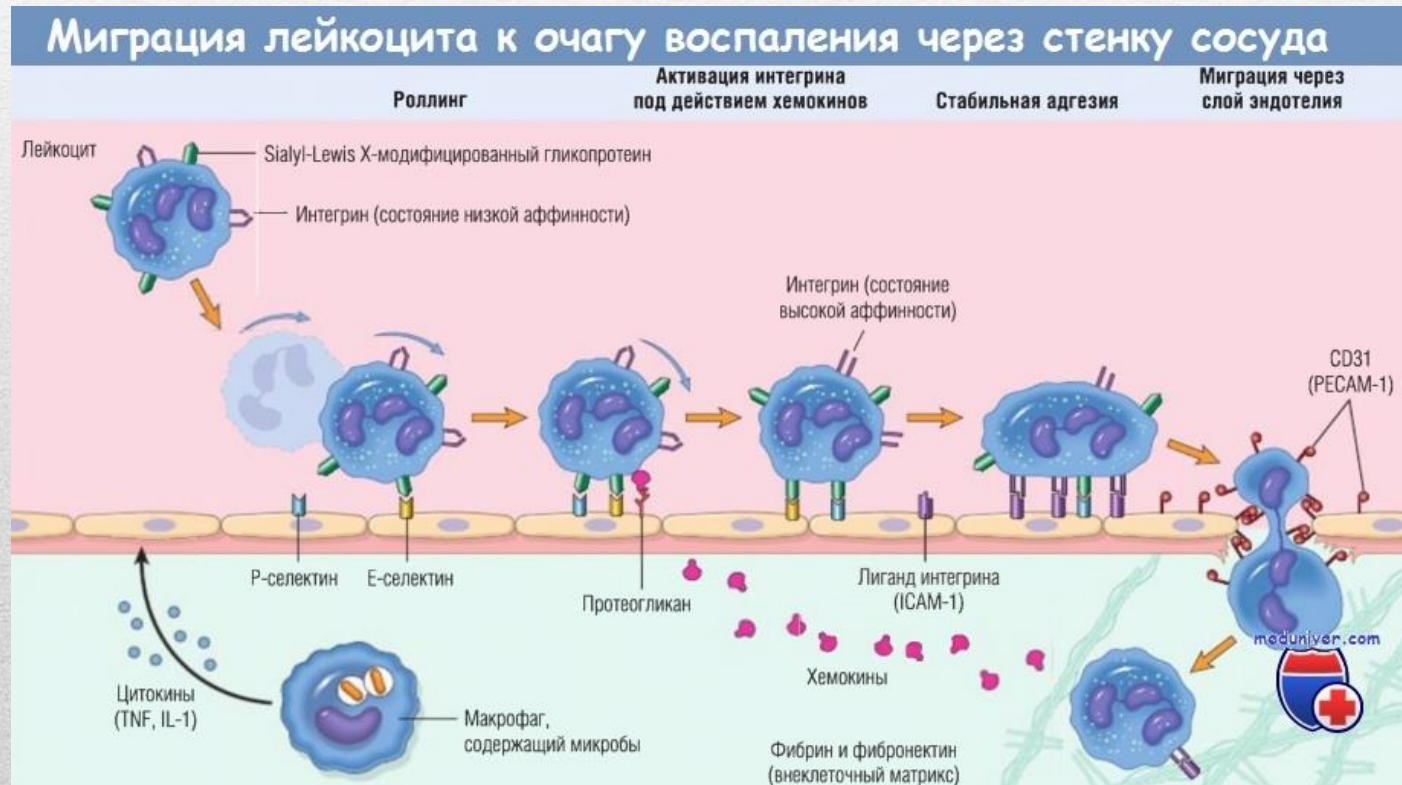
- **Межклеточная адгезия** (контактное взаимодействие): мембранные молекулы одной клетки комплементарно связываются с мембранными молекулами другой клетки, что приводит к образованию межклеточного контакта;
- **Взаимодействие при помощи медиаторов**: клетка секретирует особые растворимые молекулы (медиаторы), рецепторы к которым присутствуют на мембранах других клеток. При связывании рецептора с лигандом реализуется тот или иной биологический эффект. Медиаторы, участвующие в развитии иммунного ответа, называют цитокинами и хемокинами

1942/2017

75



# Молекулы межклеточной адгезии



- Селектины
- Адрессины
- Интегрины
- ICAM



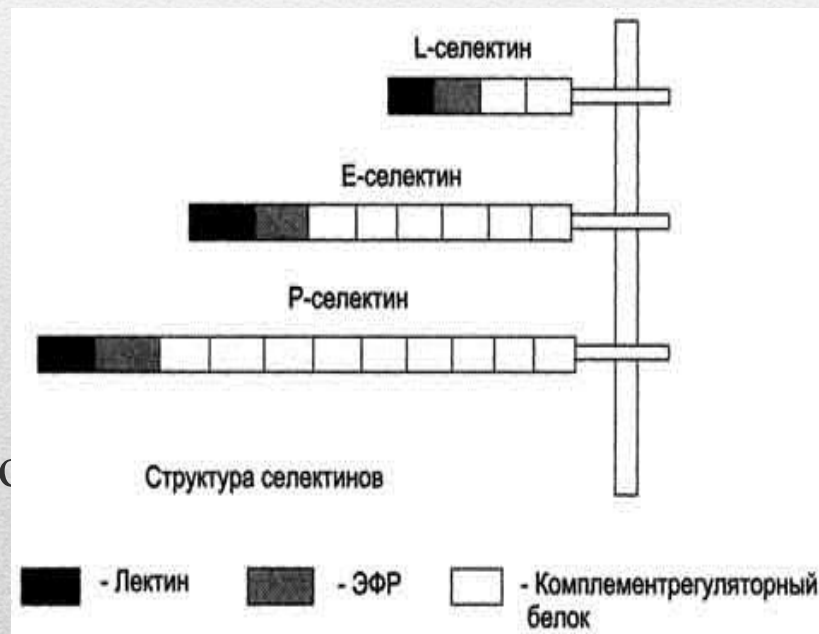
1942/2017

75



# Селектины

- Трансмембранные белки на поверхности лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов;
- Общим для них является наличие во внеклеточной части лектиноподобного домена, способного комплементарно связывать сахара



1942/2017

75



# Адрессины

- Муциноподобные молекулы на мембране эндотелиоцитов — лиганды для селектинов;
  - Селектины и адрессины обеспечивают селективную адгезию клеток к стенке сосуда, необходимую для их экстравазации и дальнейшего проникновения в очаг поражения
-



1942/2017

75



# Интегрины

- Гетеродимерные белки, состоящие из крупной  $\alpha$ -цепи и меньшей по размеру  $\beta$ -цепи
- LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated antigen – антиген ассоциированный с функцией лимфоцитов)-наиболее важный интегрин для активации любого Т-лимфоцита; Антитела к LFA -1 способны блокировать анализ врожденных генетических дефектов молекул адгезии показывает, что другие интегрины (CD2), способны ~~компенсировать отсутствие LFA-1~~

1942/2017

75



# Интегрины

VLA (Very Late Activation antigens – очень поздние антигены активации)

Эти интегрины экспрессируются Т-лимфоцитами на 2-4-е сутки после активации и имеют наибольшее функциональное значение для проникновения уже стимулированной Т-клетки в очаг воспаления, где ей принадлежит организовать элиминацию антигена

## Extracellular matrix: animals

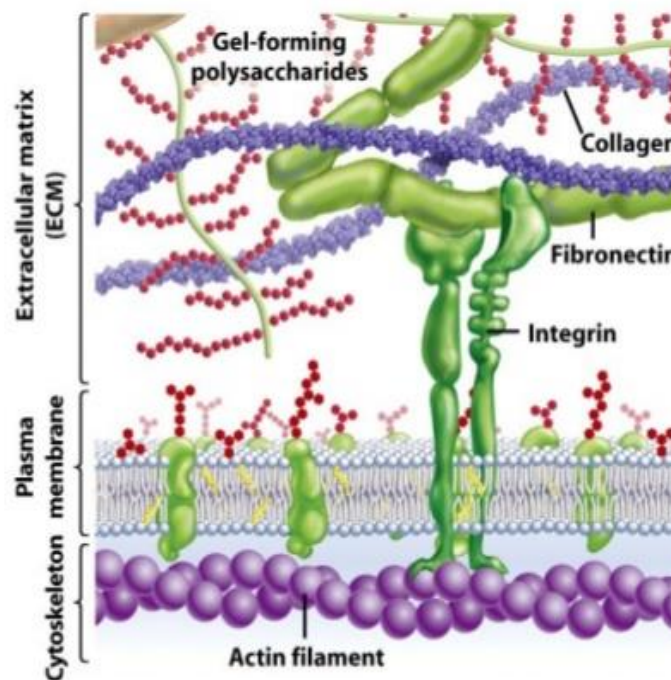
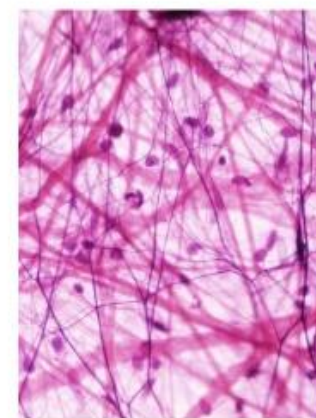


Figure 8-4 Biological Science, 2/e

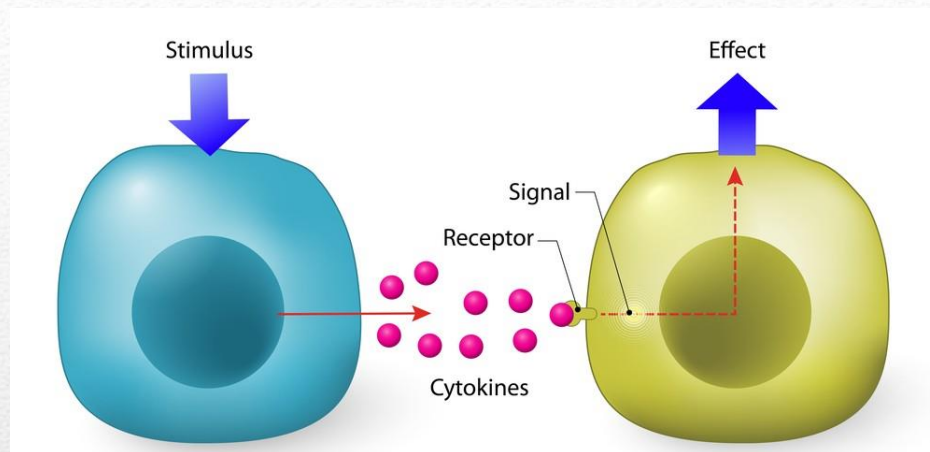
© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.



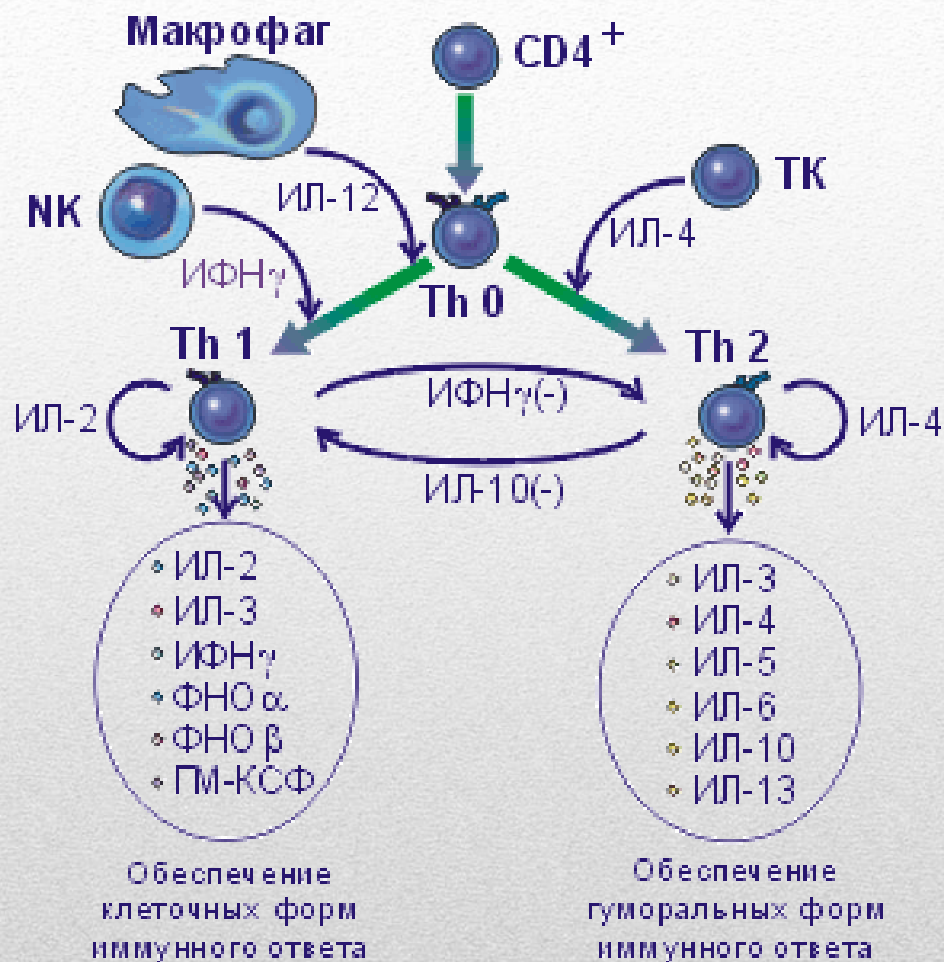
↑ Human connective tissue with fibroblasts (darker)



# Цитокины



- Белковые продукты клеток, выполняющие в организме важные регуляторные функции (молекулярная масса 8-80 кДа, чаще 30 кДа), секретируемые в экстрацеллюлярное пространство;
- рецепторами, они запускают каскад реакций, в результате которых инициируется экспрессия или угнетается транскрипция определенной группы генов



Такие цитокины как IL2, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha/\beta$  играют ключевую роль в иммунном ответе и активации клеток



1942/2017

75



# Общие свойства цитокинов

✓ Избыточность

✓ Синергизм

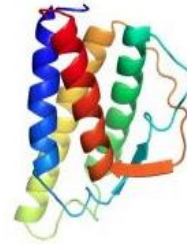
✓ Антогонизм

✓ Плейотропизм

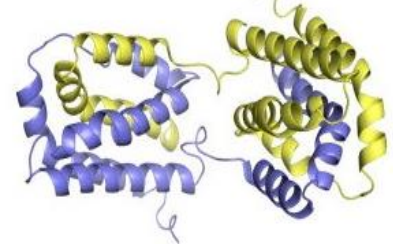
IL1 ( $\beta$  trefoil)



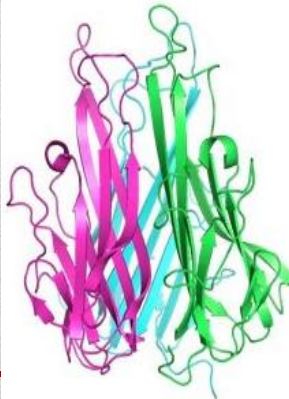
IL4 (4-helical)



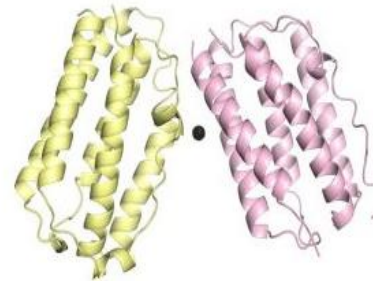
IL10 (4-helical)



TNF $\alpha$  (jelly roll)



IFN- $\beta$  (4-helical)



IFN- $\gamma$  (4-helical)



# **Избыточность** — эффекты одного цитокина перекрываются эффектами других цитокинов

- Способность проявлять сходные влияния на функции одних и тех же клеток;
  - Это позволяет избежать ИДС при недостаточности какого-либо цитокина или нарушения функции его рецептора;
  - Например: способностью стимулировать пролиферацию иммунокомпетентных клеток обладают IL-2, IL-4, IL-10, IL-15
-



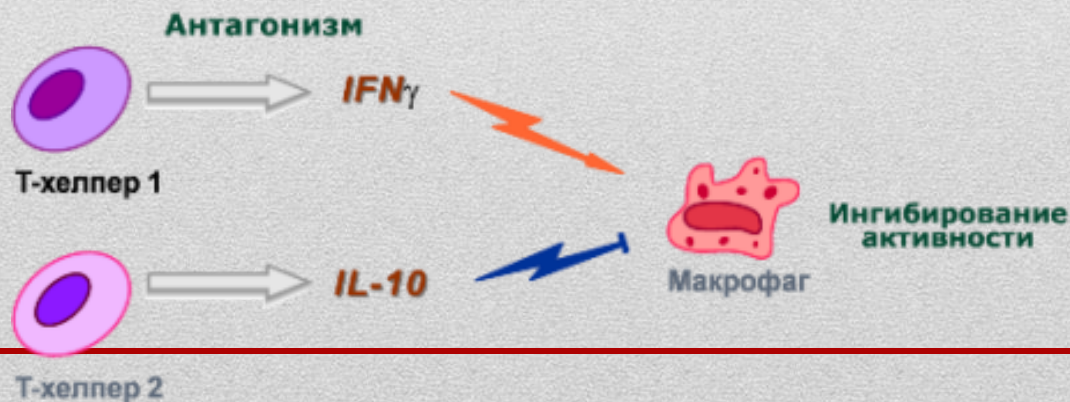
# Синергизм — усиление разными цитокинами эффекты друг друга



- Взаимоусиливающие эффекты IL-3, IL-5, GM-CSF совместно ускоряет созревание эозинофилов;
- TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 усиливают влияние друг друга на синтез белков острой фазы печеночными клетками;
- IL-2 помогает IL-15 в дифференцировки NK-лимфоцитов;

# Антагонизм — подавление одним цитокином эффекта другого цитокина

## Антагонистическое действие



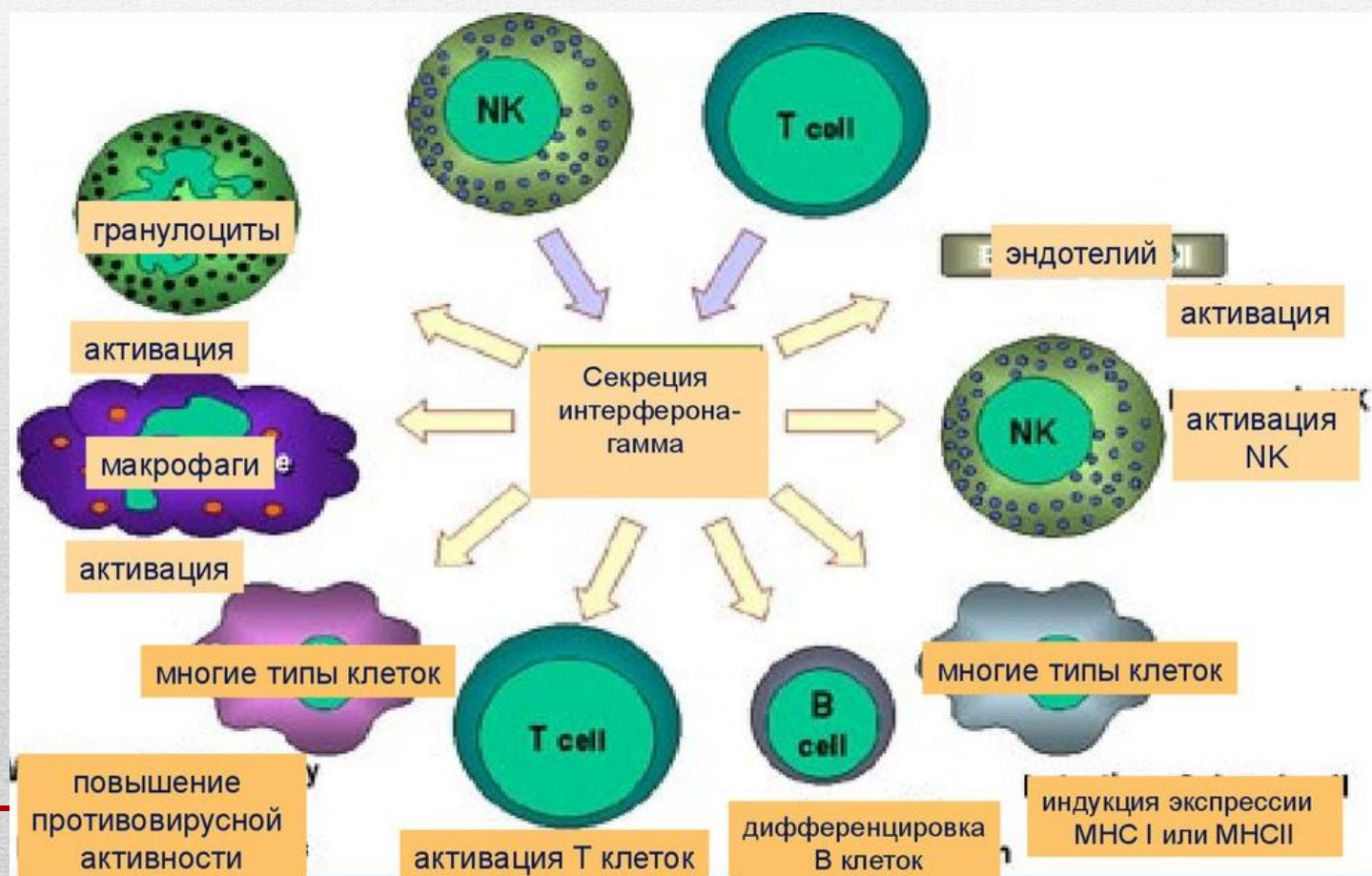


1942/2017

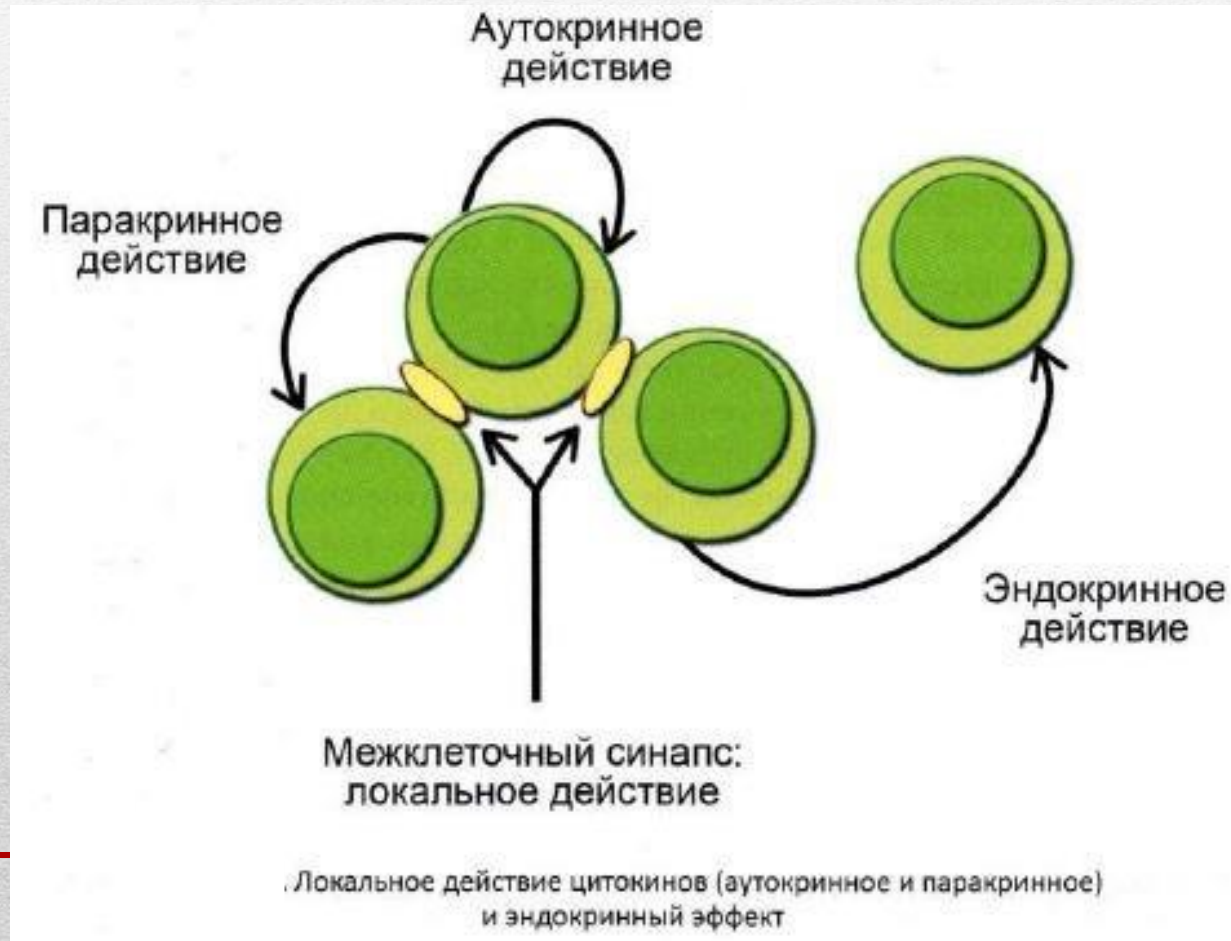
75



# Плейотропизм — одновременное воздействие на разные типы клеток



# Варианты цитокинового воздействия на клетки





# Варианты цитокинового воздействия на клетки

## Паракринная регуляция

(в большинстве случаев цитокины действуют местно, в очаге воспаления).

## Аутокринная регуляция

—цитокин производится клеткой, к нему клетка-производитель данного цитокина экспрессирует рецепторы, вследствие этого цитокин действует на клетку, его производящую.

## Эндокринная регуляция

—отставленное действие: интерлейкин 1 –бета –эндогенный пироген (действует на центр терморегуляции в головном мозге), интерлейкин 6 действует на гепатоциты, вызывая синтез белков острой фазы, ростовые факторы действуют на костный мозг, активируют гемопоэз и т.д.

1942/2017

75



# Классификация цитокинов

- 1) **Гемопоэтические факторы** — индукторы дифференцировки родоначальных клеток гемопоэза и размножения их потомства;
  - 2) **Интерфероны** — противовирусные и иммуномодулирующие агенты;
  - 3) **Хемокины** — регуляторы миграции клеток и воспалительных реакций;
-



1942/2017

75



# Классификация цитокинов

- 4) **Тумор-некротизирующие факторы (TNF)** – ингибиторы апоптоза, индукторы воспаления, регуляторы экспрессии других цитокинов;
  - 5) **Факторы семейства IL-1** – регуляторы воспалительных и адаптивных реакций;
  - 6) **Цитокины семейства TGF-  $\beta$**  – универсальные ингибиторы иммунного ответа, мощные индукторы регенерации
-

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ ЦИТОКИНОВ

### ✓ Провоспалительный профиль:

IL1 $\alpha$ / $\beta$ , IL6, IL8, IL12, IL17, IL18, IFN $\gamma$ ,  
TNF $\alpha$ / $\beta$ , GM-CSF

### ✓ Противовоспалительный профиль:

IL1ra, IL10, TGF $\beta$ , IFN $\alpha$ / $\beta$

### ✓ Ростовые факторы:

IL3, IL7, IL11, GM-CSF, G-CSF, M-CSF (гемопоез);  
IL2, IL7, IL9, IL12, IL15, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ / $\beta$  (Т-прайминг);  
IL2, IL5, IL6, IL10, IL13, IL14, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ / $\beta$   
(В-прайминг)

### ✓ Хемоаттрактанты (хемокины):

IL8, IL16, MCP-1 - MCP-5, MIP-1 - MIP-3, RANTES,  
Eotaxin-1/2 и др.





| Цитокины                                         | Продуценты                       | Основные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Интерлейкин 1                                    | Моноциты, макрофаги и др.        | Индукцирует лихорадку; повышает продукцию гепатоцитами острофазных белков, продукцию и секрецию других цитокинов теми же или другими клетками, пролиферацию фибробластов и др. клеток, экспрессию интегринов на эндотелиальных клетках, хемотаксис гранулоцитов.  |
| Интерлейкин 2                                    | Т-хелперы 1-го типа              | Основной активатор клеточного и гуморального иммунитета, стимулирующий рост и дифференцировку Т- и В-клеток                                                                                                                                                       |
| Интерлейкин 4                                    | Тучные клетки, Т-лимфоциты       | Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ФНО-альфа.                                                                                                                                                                                                |
| Интерлейкин 6                                    | Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты | Индукцирует синтез острофазных белков гепатоцитами, лихорадку; ингибирует пролиферацию и активацию макрофагов.                                                                                                                                                    |
| Интерлейкин 10                                   | Макрофаги, Т-лимфоциты           | Ингибирует функции моноцитов, макрофагов, продукцию ими супероксидных и нитроксидных радикалов, продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИФН-гамма разными клетками.                                                                          |
| Интерлейкин 12                                   | Моноциты, макрофаги. В-лимфоциты | Активирует естественные киллеры, их пролиферацию и продукцию ими ИФН-гамма.                                                                                                                                                                                       |
| Интерлейкин 13                                   | Т-лимфоциты                      | Ингибирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа моноцитами, макрофагами, усиливает антиген-презентирующую функцию моноцитов и макрофагов.                                                                                                                       |
| Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа)               | Моноциты, макрофаги и др.        | Индукцирует лихорадку, лейкоцитоз, анорексию, кахексию, септический шок, синтез острофазных белков гепатоцитами, продукцию и секрецию ряда цитокинов; активирует гранулоциты, моноциты, макрофаги; оказывает цитотоксическое действие на некоторые клетки-мишени. |
| Трансформирующий ростовой фактор бета (ТРФ-бета) | Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты | Ингибирует активацию моноцитов, макрофагов, пролиферацию естественных киллеров и их цитотоксическую функцию, но активирует фибробласты и способствует процессам заживления ран.                                                                                   |

# ХЕМОКИНЫ

**Хемокины** – основная функция регуляция движения клеток в организме;

Определяют поступление иммунцитов в зону развития воспаления, их перемещение в лимфоидные, а также не лимфоидные органы и ткани;

Усиливают экспрессию адгезивных молекул на поверхности лейкоцитов, определяют движение по градиенту концентрации;

Для разных типов клеток существует свой набор цитокинов, например для нейтрофилов IL-8.

---



## КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ (CSFs)

**GM (granulocyte/monocyte) -CSF** и **G (granulocyte) -CSF** секретируются CD4<sup>+</sup>T-клетками, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками как факторы, стимулирующие лейкопоз моноцитов-гранулоцитов или гранулоцитов соответственно. GM-CSF имеет также провоспалительную активность.

**M (monocyte) -CSF**, высвобождаемый моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, является лейкопозитическим фактором для моноцитов.

Как лейкопозитины CSFs действуют в синергизме с IL3, IL7, IL11.



# ИНТЕРФЕРОН- $\gamma$ (IFN $\gamma$ )

**Интерферон типа II или IFN $\gamma$ , гомодимер из 143 аминокислот, высвобождается CD4+ Т-клетками (Th0 и Th1), CD8+Т-клетками и активированными НК-клетками. IFN $\gamma$  играет роль почти на всех стадиях иммунного ответа и воспаления:**

- 1. Экспрессия HLA I/II**
- 2. Дифференцировка Th1**
- 3. Дифференцировка В- клеток (продукция антител)**
- 4. Активация цитотоксических CD8+Т-клеток, НК-клеток, макрофагов и нейтрофилов**
- 5. Противовирусная, антипролиферативная активность (слабее, чем у IFNs типа I)**







# ФАКТОРЫ НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- $\alpha$ и $\beta$ ( $\text{TNF}\alpha/\beta$ )

**Имеется две структурно и функционально сходных формы:**

**$\text{TNF}\alpha$  и  $\beta$**

**$\text{TNF}\alpha$  (кахектин)**, *тример из 157 аминокислот*, секретируется моноцитами, макрофагами и другими клетками, а  **$\text{TNF}\beta$  (лимфотоксин)**, *тример из 177 аминокислот*, высвобождается Т- и В-лимфоцитами.

**Локальное высвобождение  $\text{TNF}$**  стимулирует клеточную миграцию, фагоцитоз, продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию HLA I/II, дифференцировку Th1.

**Системное высвобождение  $\text{TNF}$** , аналогично IL1, приводит к лихорадке, тяжёлой потере веса, гипотонии и шоку. Это происходит при избыточной активации toll-рецепторов.

---

1942/2017

75



# ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА- $\beta$ (TGF $\beta$ )

TGF $\beta$  является многофункциональным цитокином, который секретируется лимфоцитами и моноцитами и оказывает влияние на клетки иммунной системы как **ключевой ингибирующий фактор**. Он подавляет пролиферацию Т- и В-клеток и функционирование моноцитов и гранулоцитов.

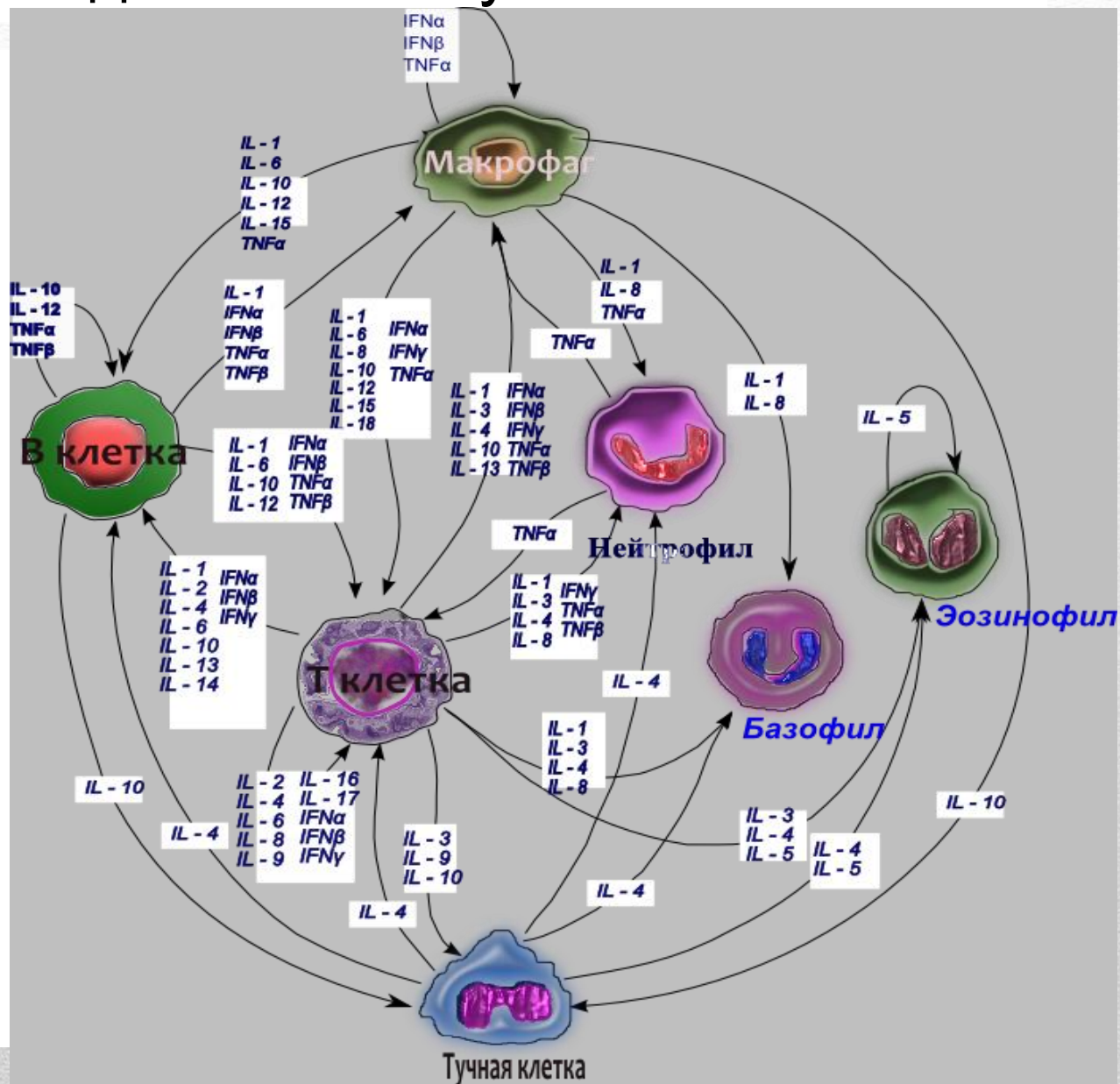
Интересно, что недавно описанные **субпопуляции Th3 и Tr1** характеризуются **высоким уровнем секреции TGF $\beta$** . Наконец, TGF $\beta$  представляет большой интерес как потенциальный иммуносупрессивный фактор в терапии.

---



# 1. Цитокины врожденного иммунитета

- Основные клетки-продуценты — клетки миелоидного происхождения.
- После активации образраспознающих рецепторов запускается внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к активации генов провоспалительных цитокинов и интерферонов 1 типа ( $\alpha$  ;  $\beta$  и др.).



## **Функциональная активность провоспалительных цитокинов в зависимости от их концентрации – местное и системное действие**

### **На местном уровне**

Самым ранним эффектом провоспалительных цитокинов является повышение адгезивных свойств эндотелия и привлечение активированных клеток в очаг воспаления из периферической крови.

Провоспалительные цитокины управляют местным воспалением с его типичными проявлениями (отек, покраснение, появление болевого синдрома).

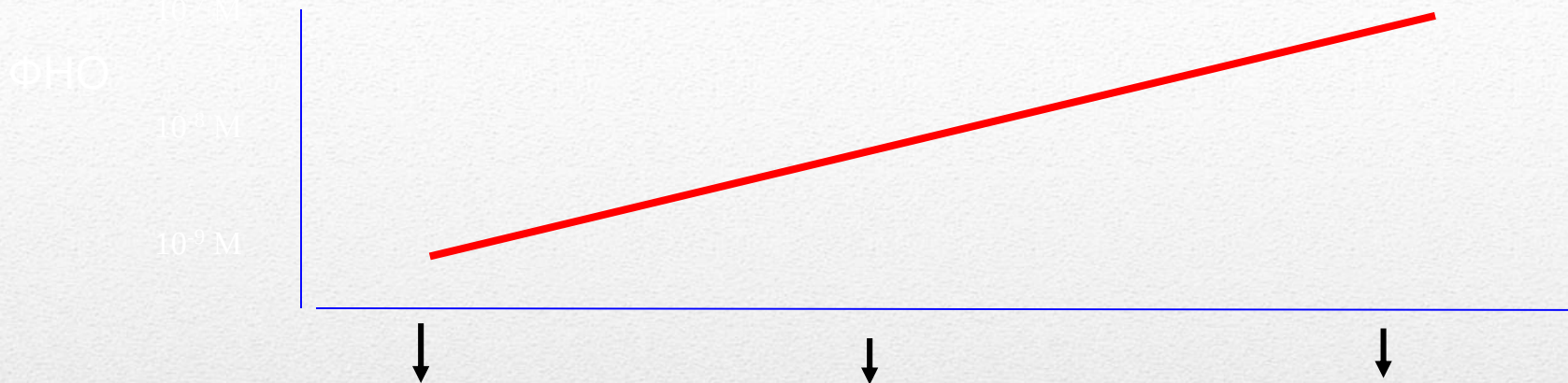
### **На системном уровне**

При повышении концентрации провоспалительных цитокинов в крови, они действуют практически на все органы и системы, участвующие в поддержании гомеостаза

Примером зависимости эффектов провоспалительных цитокинов от их концентрации в крови может служить фактор некроза опухолей-альфа



## УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ



### Местное воспаление

Активация фагоцитоза и продукции кислородных радикалов. Усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелии. Стимуляция синтеза цитокинов и хемокинов. Увеличение метаболизма соединительной ткани.

### Системная воспалительная реакция

Лихорадка.  
Увеличение уровней стероидных гормонов.  
Лейкоцитоз.  
Увеличение синтеза остро-фазовых белков.

### Септический шок

Снижение сократимости миокарда и гладкомышечных клеток сосудов. Увеличение проницаемости эндотелия. Нарушение микроциркуляции. Падение артериального давления. Гипогликемия.

Роль некоторых цитокинов в патогенезе воспалительных реакций:  
Усиление реакций врожденного иммунного ответа

| цитокин                                        | эффект                                                                                                                          |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ИЛ-6                                           | Острофазовый ответ (действие на гепатоциты)                                                                                     |
| ИЛ-8                                           | Фактор хемотаксиса нейтрофилов и других лейкоцитов                                                                              |
| Фактор некроза опухолей – альфа(ФНО $\alpha$ ) | Активирует нейтрофилы, клетки эндотелия, гепатоциты (продукция белков острой фазы), катаболический эффект – приводит к кахексии |
| Интерферон-альфа (ИФН $\alpha$ )               | Активирует макрофаги, клетки эндотелия, естественные киллеры                                                                    |



# Интерлейкин-1-бета: свойства

| Клетка - мишень                                        | Эффект                                                          |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Макрофаги,<br>фибробласты,<br>остеобласты,<br>эпителий | Пролиферация, активация                                         |
| Остеокласты                                            | Усиление процессов реабсорбции в костях                         |
| Гепатоциты                                             | Синтез белков острой фазы воспаления                            |
| Клетки<br><u>гипоталамуса</u>                          | Синтез простагландинов и последующий<br>подъем температуры тела |

# Интерлейкин-1-бета: свойства

| Клетка-мишень    | Эффект                                                                                                    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Т-лимфоциты      | Пролиферация, дифференцировка, синтез и секреция цитокинов, повышение уровня экспрессии рецепторов к ИЛ-2 |
| В-лимфоциты      | Пролиферация, дифференцировка                                                                             |
| Нейтрофилы       | Высвобождение из костного мозга, хемотаксис, активация                                                    |
| <u>Эндотелий</u> | <u>Активация экспрессии молекул адгезии</u>                                                               |



## Биологический смысл действия цитокинов при системном воспалении

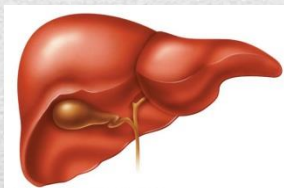
➤ На уровне целостного организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами регуляции гомеостаза и служат для их вовлечения в организацию единой защитной реакции.

➤ Цитокины обеспечивают «сигнал тревоги», означающий, что настало время включить все резервы, переключить энергетические потоки и перестроить работу всех систем для выполнения одной, но важнейшей для выживания задачи – борьбы с внедрившимся патогеном.

Примером множественности эффектов провоспалительных цитокинов в запуске системного воспаления может служить интерлейкин 1 бета

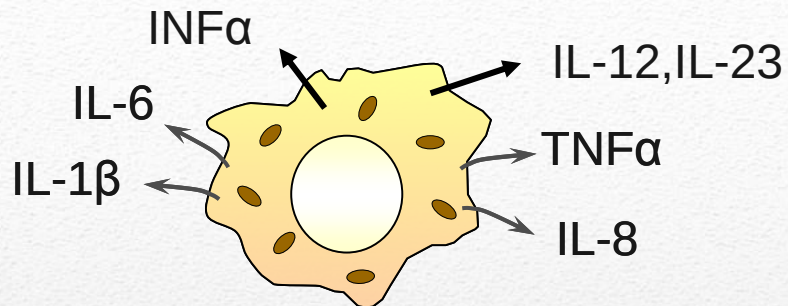


Регуляция температуры, поведения, синтеза гормонов

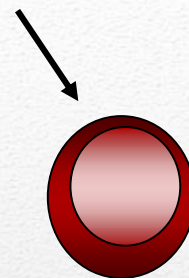


Продукция белков острой фазы воспаления

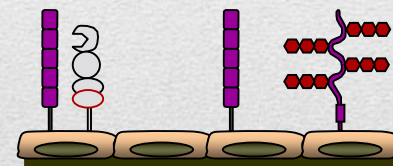
Активация кроветворения



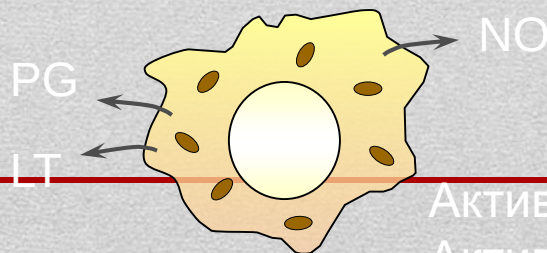
Синтез цитокинов



Активация лимфоцитов



Экспрессия молекул адгезии на эндотелиоцитах, прокоагулянтная активность, синтез цитокинов



Активация фагоцитоза  
Активация *iNOS* и метаболизма арахидоновой кислоты



# Ростовые факторы

| цитокин                                                                         | эффект                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <u>ГМ-КСФ</u><br>(гранулоцитарно-макрофагальный<br>колониестимулирующий фактор) | стимулируют рост и<br>дифференцировку<br>клеток- |
| <u>М-КСФ</u><br>(Макрофаг- колониестимулирующий<br>фактор)                      | предшественников<br>моноцитов и<br>полиморфно-   |
| <u>Г-КСФ</u><br>(Гранулоцит- колониестимулирующий<br>фактор)                    | ядерных лейкоцитов                               |
|                                                                                 |                                                  |

# Цитокины адаптивного иммунного ответа

Основные цитокины, определяющие тип иммунного ответа производятся АПК (ДК).

Основные продуценты цитокинов в адаптивном иммунитете – Т лимфоциты-хелперы (CD4+).

Покоящиеся Т лимфоциты-хелперы не производят цитокины.

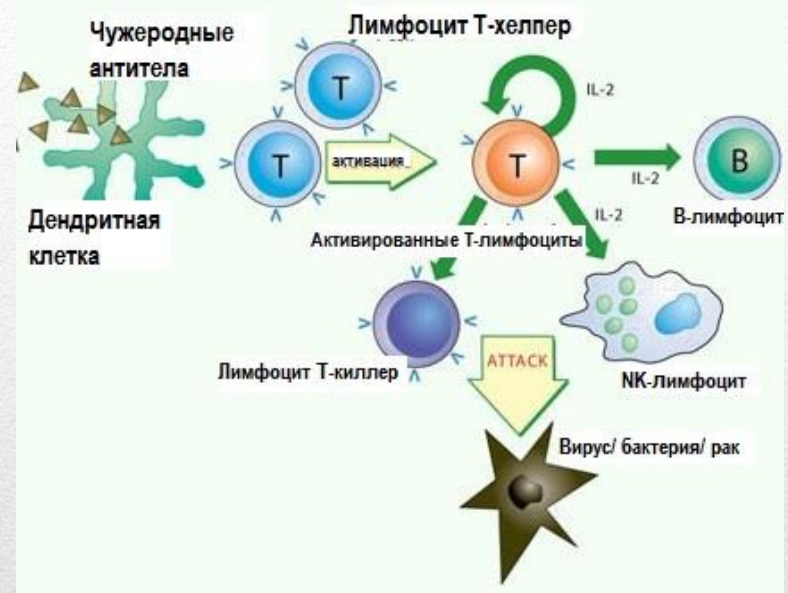
При распознавании антигена TCR (Т-клеточным рецептором) и взаимодействии костимулирующих молекул происходит активация синтеза цитокинов.

В запуске ответа цитотоксических Т-лимфоцитов участвуют:

1. Интерферон-гамма .
2. Интерлейкин-2.

Роль Интерлейкина-2:

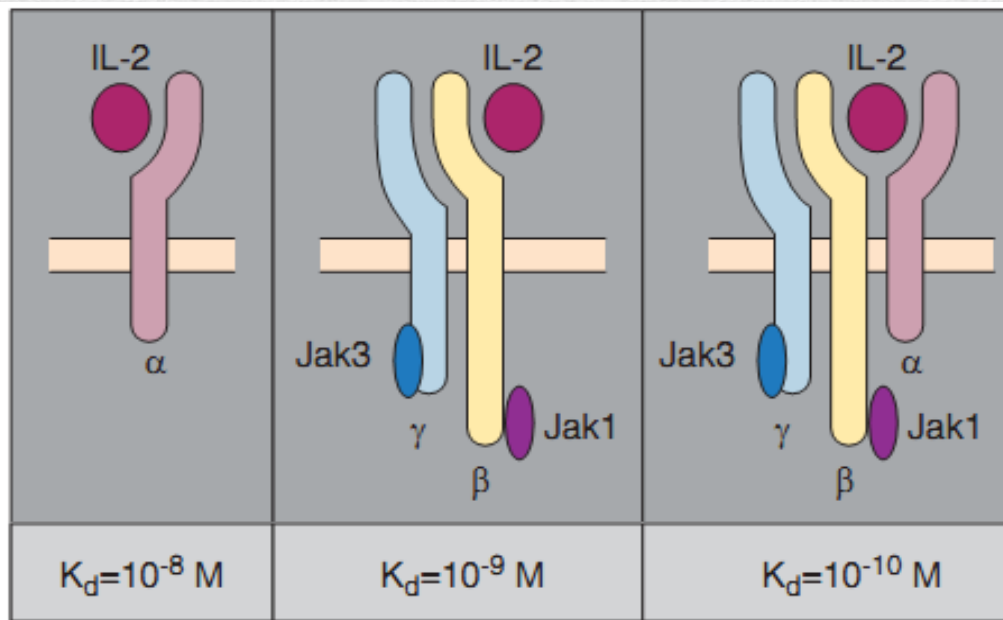
При связывании ИЛ-2 с рецептором к ИЛ-2 клетки получает сигнал к началу запуска процесса пролиферации (клонирования) .





# Механизм костимуляции Т клеток-роль ИЛ-2

- На покоеющихся Т клетках экспрессируются низкоаффинные рецепторы к интерлейкину -2 (IL 2 R) – его  $\beta$  и  $\gamma$  цепи, но не  $\alpha$ -цепь.
- После стимуляции Т лимфоцита, активируются гены, кодирующие  $\alpha$ -цепь.



- Экспрессия  $\alpha$ -цепи IL 2 R превращает IL 2 рецептор в высокоаффинную форму.
- Костимулирующие сигналы активируют ядерные факторы транскрипции, это приводит к повышению продукции интерлейкина -2 более, чем в 100 раз.
- Связывание IL 2 R с IL 2 запускает процесс пролиферации Т лимфоцитов, т.е. клональную экспансию.

## Роль цитокинов в усилении реакций адаптивного иммунного ответа: активация, пролиферация и дифференцировка лимфоцитов

| цитокин | эффект                                                                                                                                                                        |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ИЛ-2    | Пролиферация и созревание Т-клеток, повышение уровня экспрессии рецептора к ИЛ-2                                                                                              |
| ИЛ-4    | Повышение уровня экспрессии молекул МНС II класса, Fc-рецепторов и рецепторов к ИЛ-2 на поверхности Т- и В-лимфоцитов.<br>Способствует переключению классов Ig на IgE-изотип. |
| ИЛ-6    | Созревание и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов                                                                                                                                |

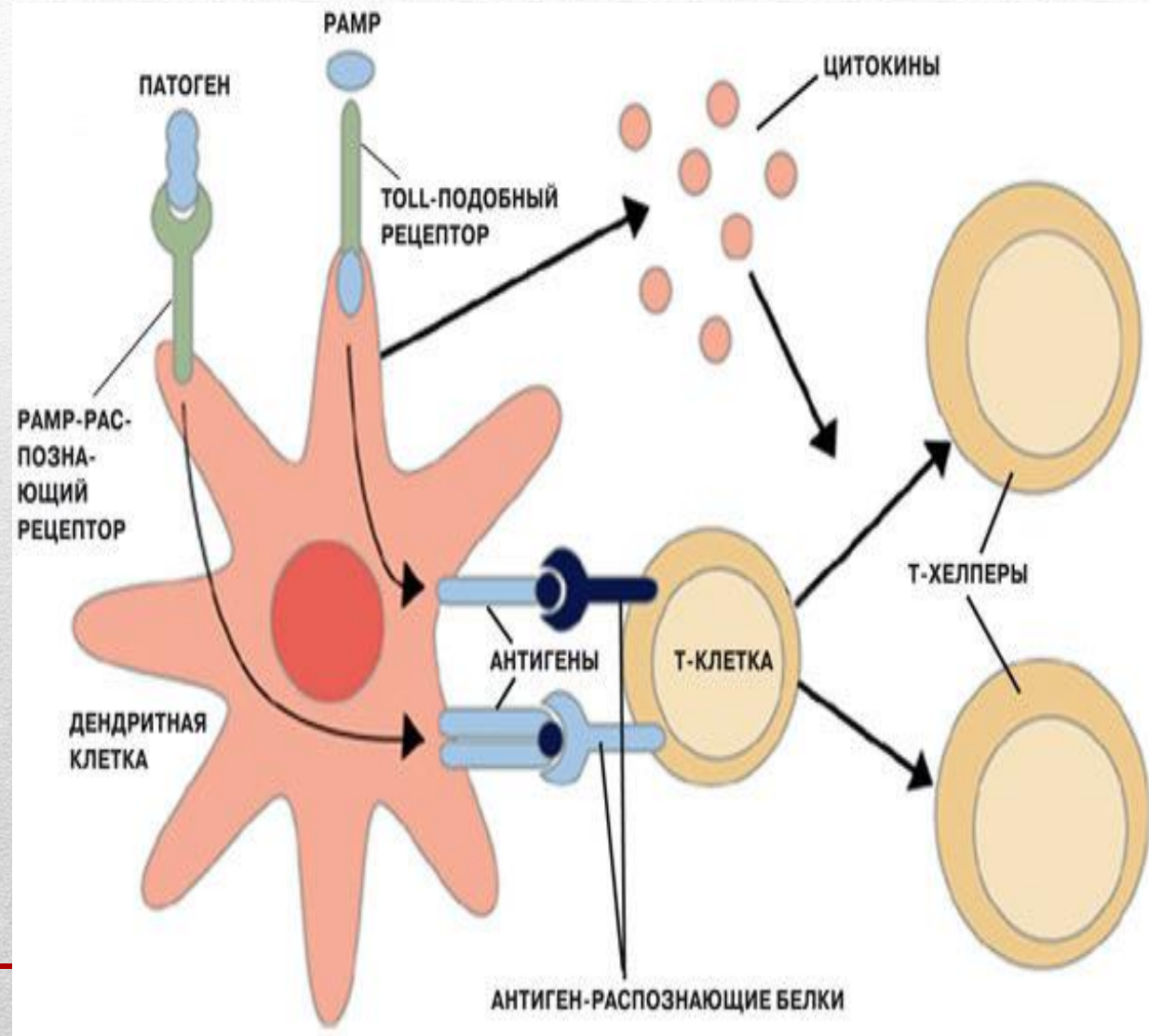
---



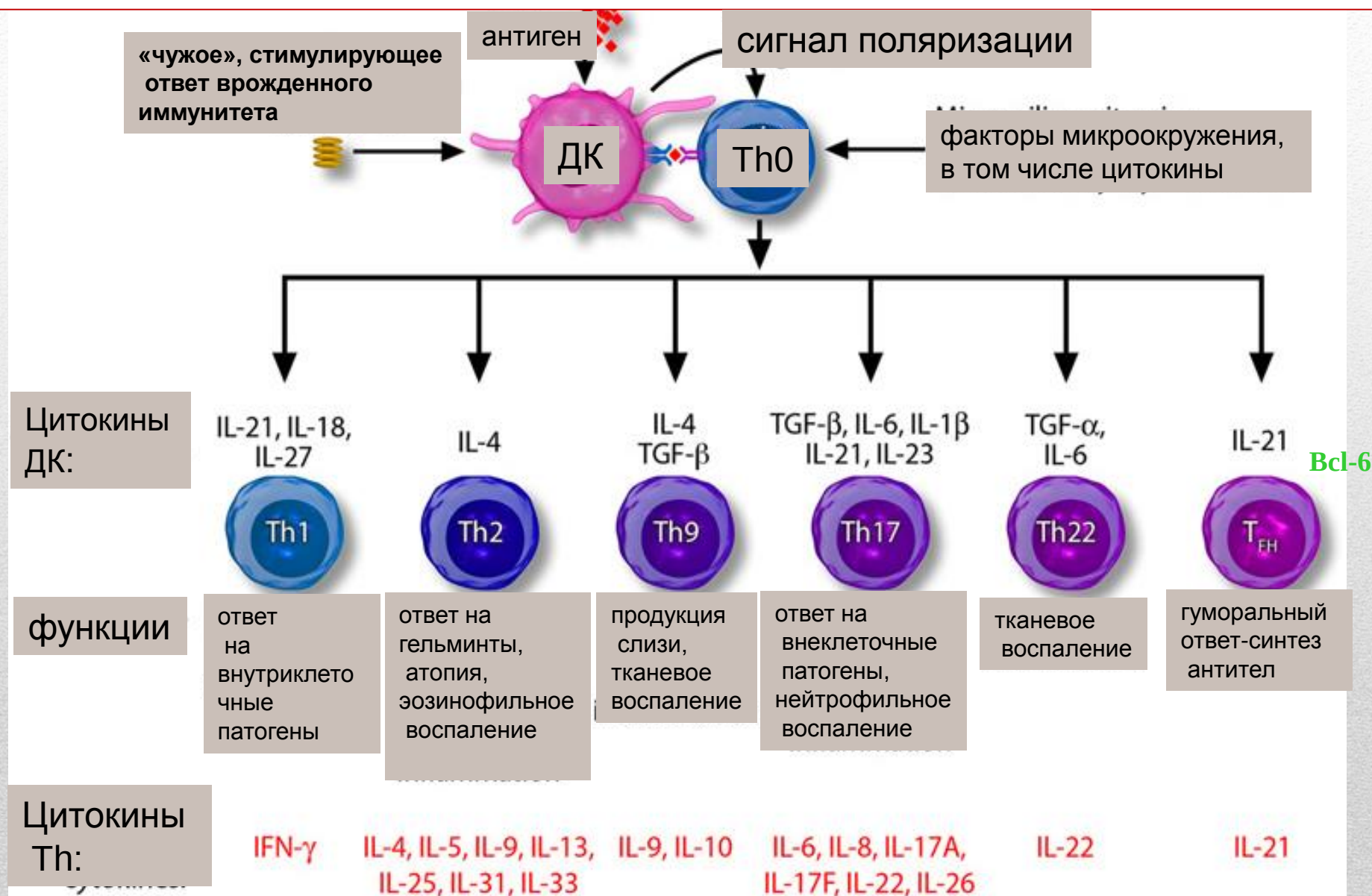
# Роль дендритных клеток в запуске и регуляции типа иммунного ответа

После миграции в подкапсулярный синус лимфоузла, ДК перемещаются в Т-клеточные зоны. Здесь они активно презентруют антиген Т-лимфоцитам в молекулах МНС I и МНС II

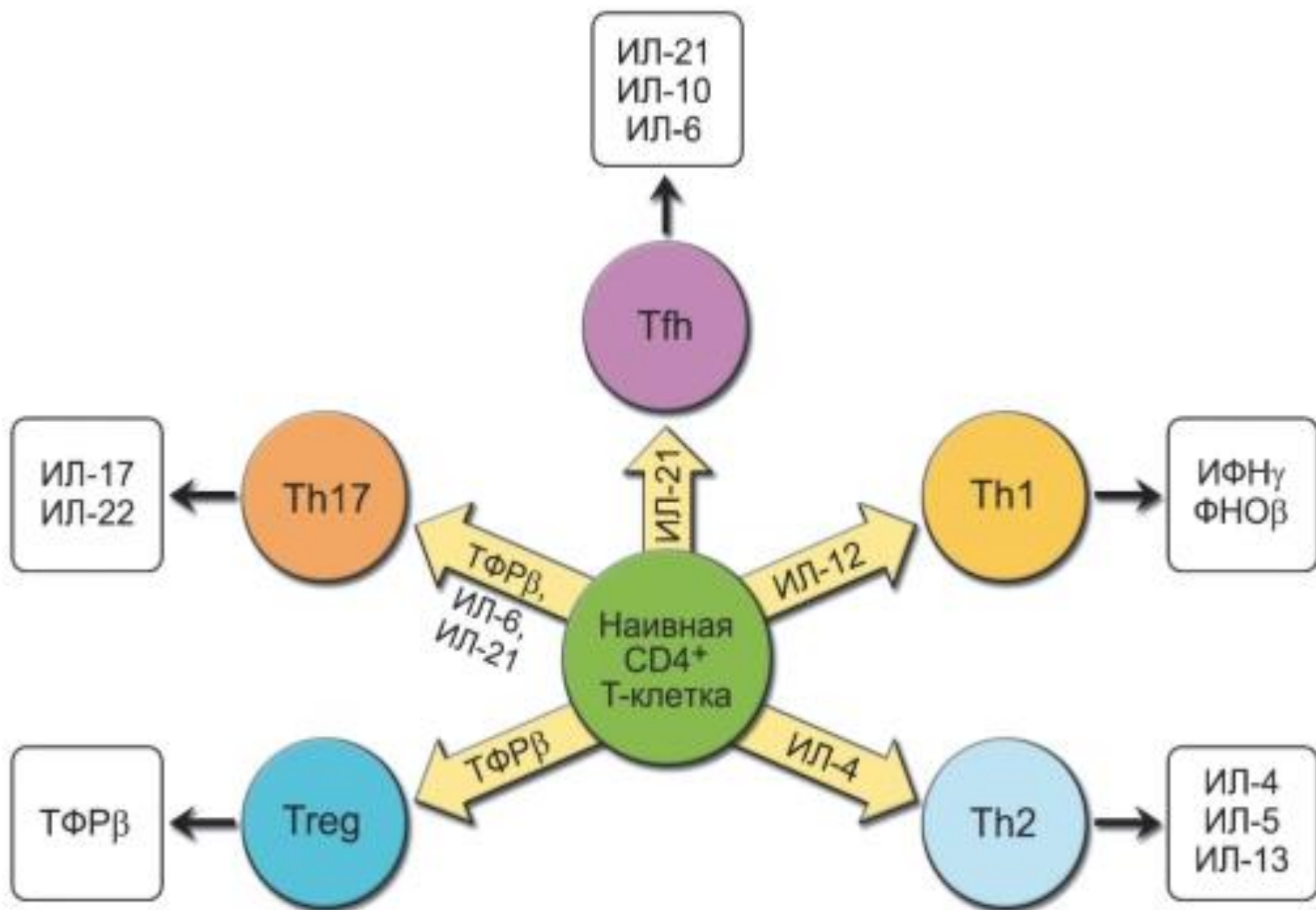
Таким образом осуществляется связь между врожденным и приобретенным иммунитетом.



# Цитокины ДК в регуляции функций Т-хелперов по Akdis M. et al., 2012

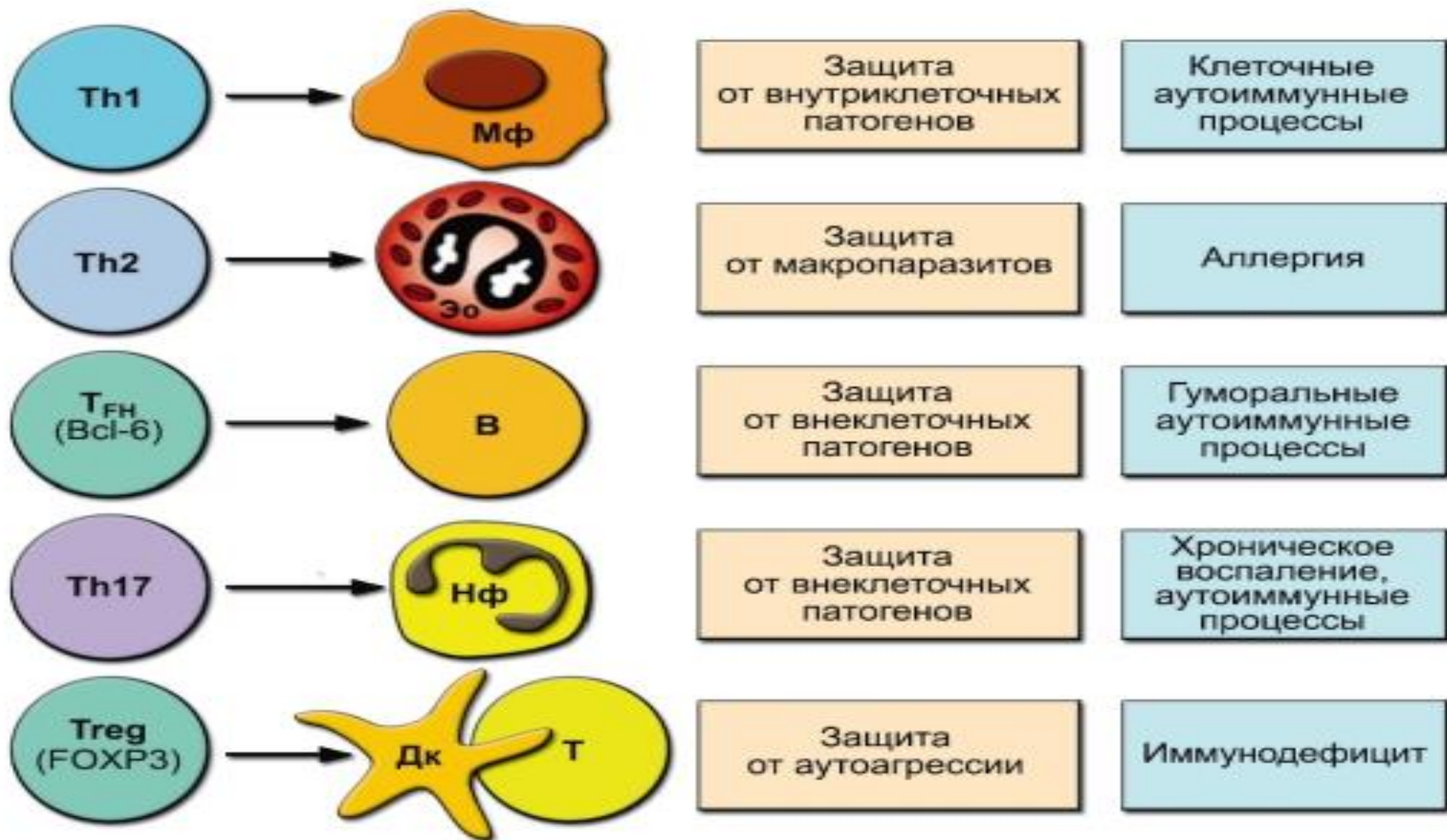






# Активация разных эффекторных клеток цитокинами разных субпопуляций Т-хелперов:

## ЗАЩИТА / ПАТОЛОГИЯ





## Основные направления современной цитокиновой терапии

### Цитокиновая терапия

Использование препаратов цитокинов с целью повышения их концентрации в организме:

Заместительная терапия – восполнение недостатка эндогенных цитокинов, в т.ч. генотерапия первичных иммунодефицитов.

Иммуностимулирующее действие – при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекциями.

Иммуномодулирующее действие - коррекция дисбаланса эндогенных цитокинов.

### Антицитокиновая терапия

Использование рецепторов цитокинов;  
моноклональных антител, блокирующих нежелательное действие цитокинов.

Удаление или блокирование действия эндогенных цитокинов.

# Разрешенные к применению и разрабатываемые препараты на основе рекомбинантных цитокинов человека

- **Эритропоэтин**
- **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)**
- **Интерферон альфа, лямбда, в т.ч. ПЕГилированный (ИФН 1 и 3 типа)**
- **Интерферон гамма**
- **Интерлейкин-1 бета**
- Интерлейкин-2
- Интерлейкин-7
- Интерлейкин-10
- Интерлейкин-15
- Интерлейкин-17
- Интерлейкин-21
- Эпидермальный ростовой фактор
- ~~Bone morphogenetic proteins (BMP-2, BMP-7)~~



# Области применения рекомбинантного эритропоэтина

## **НЕФРОЛОГИЯ**

Дефицит ЭПО у больных ХПН

## **ОНКОЛОГИЯ**

Анемия у больных, получающих радио-химиотерапию

## **ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**

Анемия вызванная применением ВААРТ у ВИЧ-пациентов

## **РЕВМАТОЛОГИЯ**

Анемия у больных ревматоидным артритом

## **ХИРУРГИЯ**

Применения ЭПО для уменьшения объема переливаемой крови

## **АКУШЕРСТВО**

Лечение анемии беременных

## **ПЕДИАТРИЯ**

лечение анемии недоношенных новорожденных,  
нейропротекторное действие

---

# Основные показатели оценки эффективности терапии ЭПО

## Гематологические:

- Коррекция анемии без переливания крови
- Исключение переноса вирусных заболеваний
- Улучшение гемостаза
- Уменьшение риска иммунизации при гемотрансфузиях

## Кардиологические:

- Уменьшение гипертрофии левого желудочка
- Увеличение толерантности к физическим нагрузкам

## Психо-социальные:

- Уменьшение усталости и утомляемости
- ~~Улучшение работоспособности~~



# **Механизмы защитного действия эритропоэтина при травмах**

- **Активация эритропоэза – компенсация кровопотери**
  - **Активация системы фактора роста сосудистого эндотеолия и его рецепторов (VEGF/VEGF receptor system), неоангиогенез**
  - **Непосредственное тормозящее действие на апоптоз клеток, активация Bcl-2, инактивация каспаз**
-

## **G-CSF: определение**

**Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, **G-CSF**) — ключевой регулятор выработки нейтрофилов.**

**G-CSF широко применяется в медицине для лечения нейтропений различной этиологии.**



**G-CSF действует  
только на те клетки, в которых экспрессируется соответствующий  
рецептор**

## **Клетки-«мишени»**



# Биологические функции G-CSF





# **G-CSF в онкологии**

**В настоящее время для применения в онкологии коммерциализированы**

**препарата:**

**4**

**Filgrastim (Neupogen) Amgen 5 мкг/кг/день**

**Lenograstim (Granocyte) Chugai 150 мкг/м<sup>2</sup>/день**

**Pegfilgrastim (Neulasta) Amgen 6 мг**

**Sargramostim GM-CSF (Leukine) Bayer 250 мкг/м<sup>2</sup>/день**

# Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)

## Клиническое применение

- Восстановление миелопоэза, подавленного в результате проведения химиотерапии рака
  - Мобилизация CD34+ стволовых клеток для последующей пересадки
  - Коррекция тяжелой наследственной нейтропении (синдром Костмана)
  - Лечение неонатального сепсиса и пневмонии
  - Лечение оппортунистических инфекций при СПИДе, особенно в случаях bacteriemia на фоне продолжительной нейтропении
-



# Главные результаты клинического применения препаратов Г-КСФ у больных раком, получавших курсы химиотерапии

- Снижение продолжительности и глубины лейкопении
  - Уменьшение частоты инфекционных осложнений, снижение сроков госпитализации и курсов антибиотикотерапии
  - Позволяет существенно увеличить интенсивность химиотерапии и противоопухолевое действие проводимых схем лечения
-

# Клиническое применение препаратов рекомбинантных интерферонов человека

| Интерфероны | Клиническое использование |
|-------------|---------------------------|
| ИФН альфа   | Вирусные инфекции         |
| ИФН бета    | Рассеянный склероз        |
| ИФН лямбда  | Вирусные инфекции         |
| ИФН гамма   | Хр. грануломатоз          |



# Рекомбинантный ИФН-α 2b

## **Острые вирусные инфекции:**

Грипп, ОРВИ, корь, эпидемический паротит, бешенство и др.

## **Хронические вирусные инфекции:**

Вирусные гепатиты В, С

Папилломавирусные заболевания (остроконечные кондиломы, папилломатоз гортани)

Различные герпетические поражения

## **Опухоли:**

Гемобластозы и лимфомы (волосато-клеточная лейкемия)

Солидные опухоли (меланома, рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы, яичников и др.)

Миома матки

---

# Вирусы, вызывающие ОРВИ, при которых показана клиническая эффективность применения интраназального ИФН альфа

- Риновирус (в т.ч. тип 13, тип 39)
- Вирус гриппа А (H1N1 и H3N2)
- Вирус гриппа В
- Вирус парагриппа
- Респираторный синцитиальный вирус
- Аденовирус
- Коронавирус

## Лекарственные формы:

Капли в нос

~~Спрей~~

Аэрозоль



# Интерлейкин – 1 бета

- Универсальный активатор воспаления
  - В норме – стимулятор противоинфекционного иммунитета
  - При генетических дефектах (первичные иммунодефицитные состояния или полиморфизм генов) – увеличение чувствительности к инфекционным агентам
  - Может быть использован для лечения вирусных и бактериальных инфекций
-

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЛ-1, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИКЕ



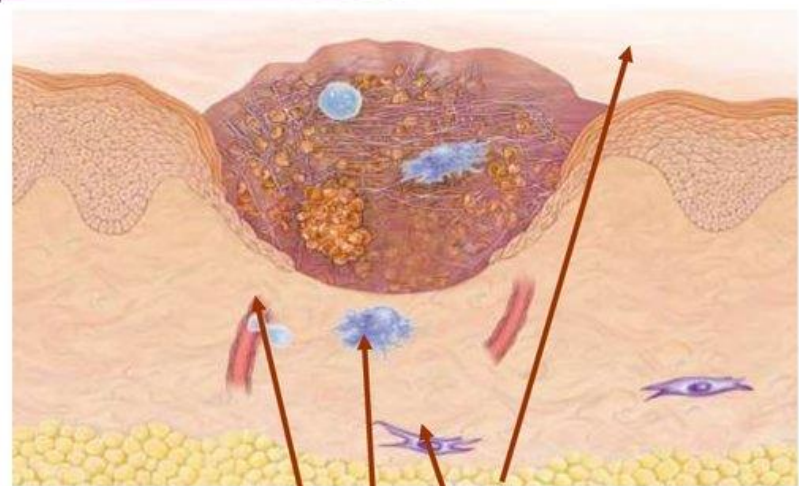


# Механизмы местного иммуностимулирующего и ранозаживляющего действия ил 1 b

**ИЛ-8 повышен**

↑  
↑  
↑  
↑  
↑

Функций нейтрофилов  
Числа макрофагов  
Роста грануляционной  
ткани  
Эпителизации  
Изменения продукции  
провоспалительных  
цитокинов



**ИЛ-1 $\beta$**

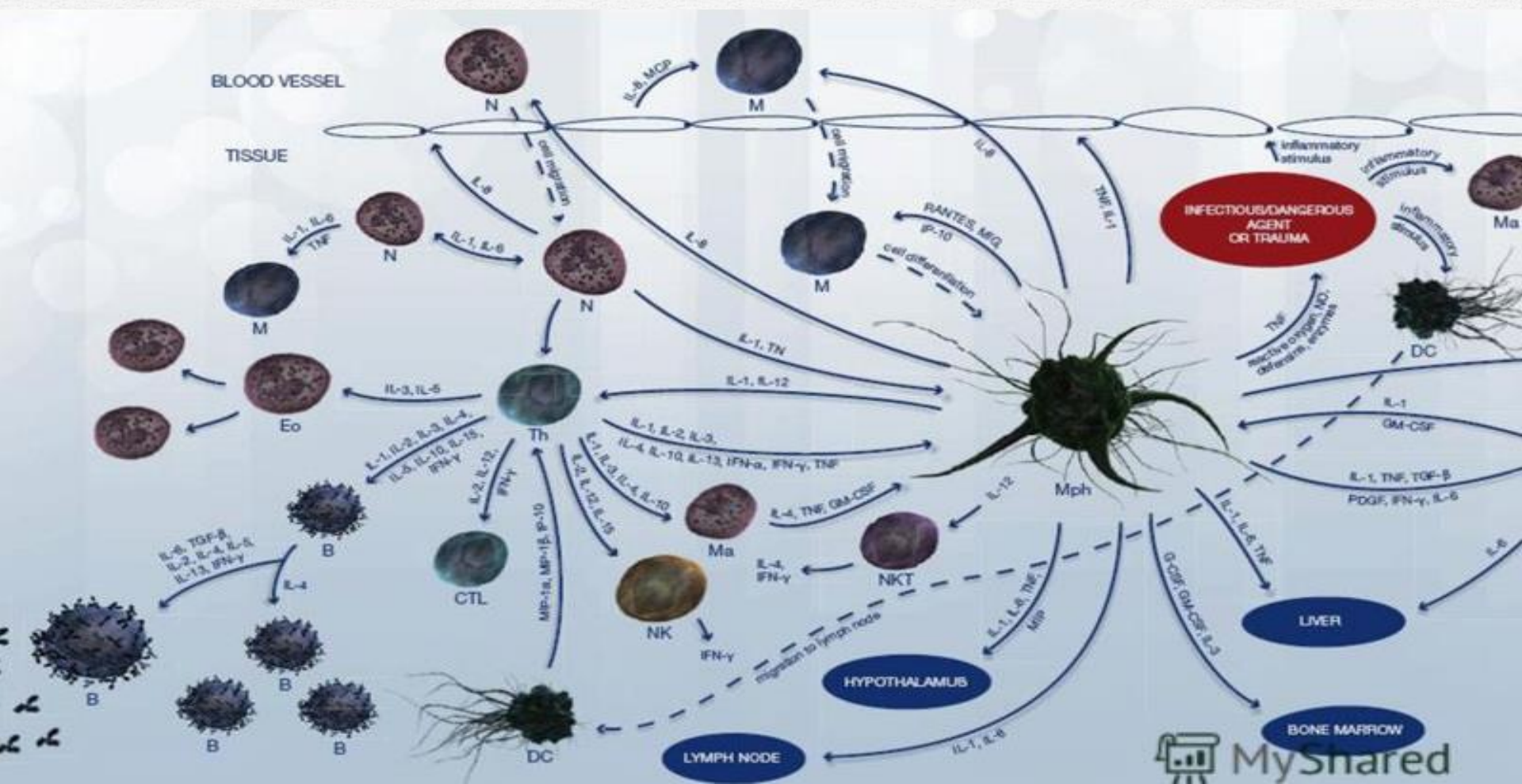
# Преимущества лечебного применения цитокинов

- Применения рекомбинантных препаратов идентичных эндогенным цитокинам
  - Полностью охарактеризованный механизм действия
  - Возможность сочетания с химиотерапией и терапией антибиотиками
  - Высокая эффективность лечения по сравнению с традиционными методами
-



# Цитокиновая сеть – взаимосвязанность биологического действия цитокинов

Удаление любого звена цепи – нарушение общей функции из-за разрыва взаимодействия звеньев



## Цитокиновая теория развития заболеваний [Dinarello, 1991; Tracey, 2007]

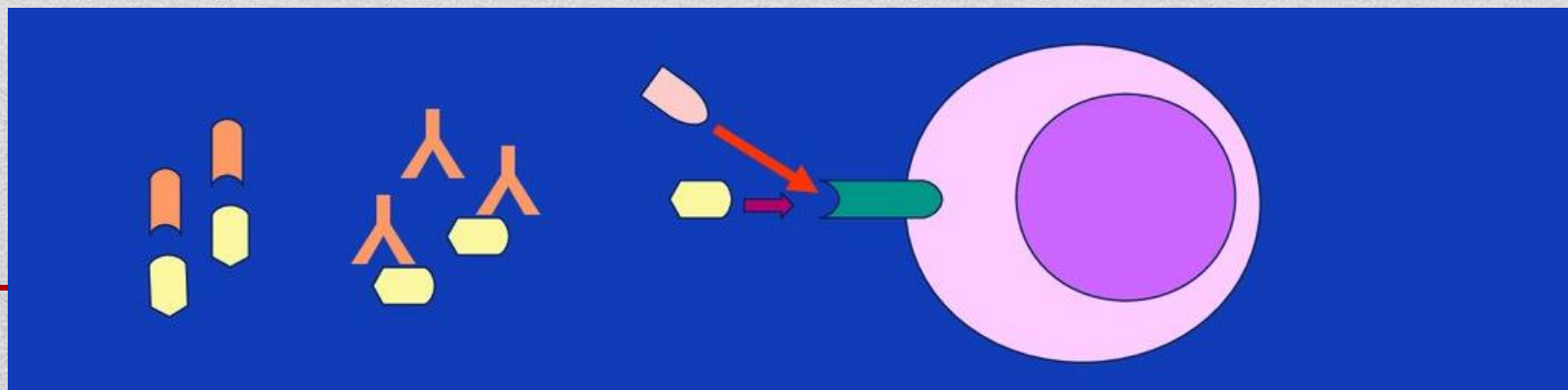
- Эндогенные цитокины вызывают симптомы патологических изменений в органах, оказывают повреждающее действие на ткани
  - Сформировалось направление терапии, названное антицитокиновой терапией, направленное на удаление из организма или блокирование биологической активности цитокинов при аутоиммунных, аллергических и инфекционных болезнях
-



# Антицитокиновая терапия

Удаление из организма, подавление синтеза или блокирование действия эндогенных цитокинов:

- 1) Естественные синтезируемые клетками ингибиторы, например, IL-1RA, IL-36RA, IL-18BP и др.;
- 2) Терапевтические моноклональные антитела к цитокинам или рецепторам;
- 3) Растворимые рецепторы в т.ч. Гибридные молекулы Fc фрагмента IgG человека и связывающих доменов рецепторов цитокинов;
- 4) Низкомолекулярные ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул для подавления синтеза цитокинов, например, ингибиторы Jak киназ;
- 5) Синтетические блокаторы рецепторов хемокинов



# Основные результаты антицитокиновой терапии заболеваний человека

- Значительное снижение клинических проявлений заболеваний
  - Патогенетическая направленность терапии
  - Известные механизмы действия препаратов
  - Существенное улучшение результатов при персонализированном подходе к терапии
-



# ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

## **1. Цитокины – это:**

1. Цитотоксические клетки
2. Иммунорегуляторные пептиды
3. Бактериальные токсины
4. Циркулирующие иммунные комплексы
5. Мембранные маркеры

## **2. Основными индукторами синтеза цитокинов клетками врожденного иммунитета являются:**

1. Комплемент
2. Иммуноглобулины
3. Активация образраспознающих рецепторов
4. Взаимодействие адгезионных молекул
5. Циркулирующие иммунные комплексы

### **3. Основными цитокинами врожденного иммунитета являются:**

1. ИЛ-2
2. ИЛ-3
3. ИЛ-4
4. Интерфероны I типа ( $\alpha\beta$ )
5. Провоспалительные цитокины

### **4. Цитокины воздействуют на клетку-мишень через:**

1. Молекулы CD 3 ; CD 4
2. Молекулы МНС I и II класса
3. Цитоплазматическую мембрану
4. Растворимые рецепторы цитокинов
5. Мембранные рецепторы цитокинов



# Рекомендуемая литература

- Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
  - Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.М. Земскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
  - Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
  - Царев В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология: учебник. – М.: Практическая медицина, 2010.
-



**Спасибо за внимание!**

