



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого  
Минздрава России  
Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО

# Регуляция иммунного ответа, цитокины и их клиническое применение

*д.м.н., проф. Собко Елена Альбертовна*

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

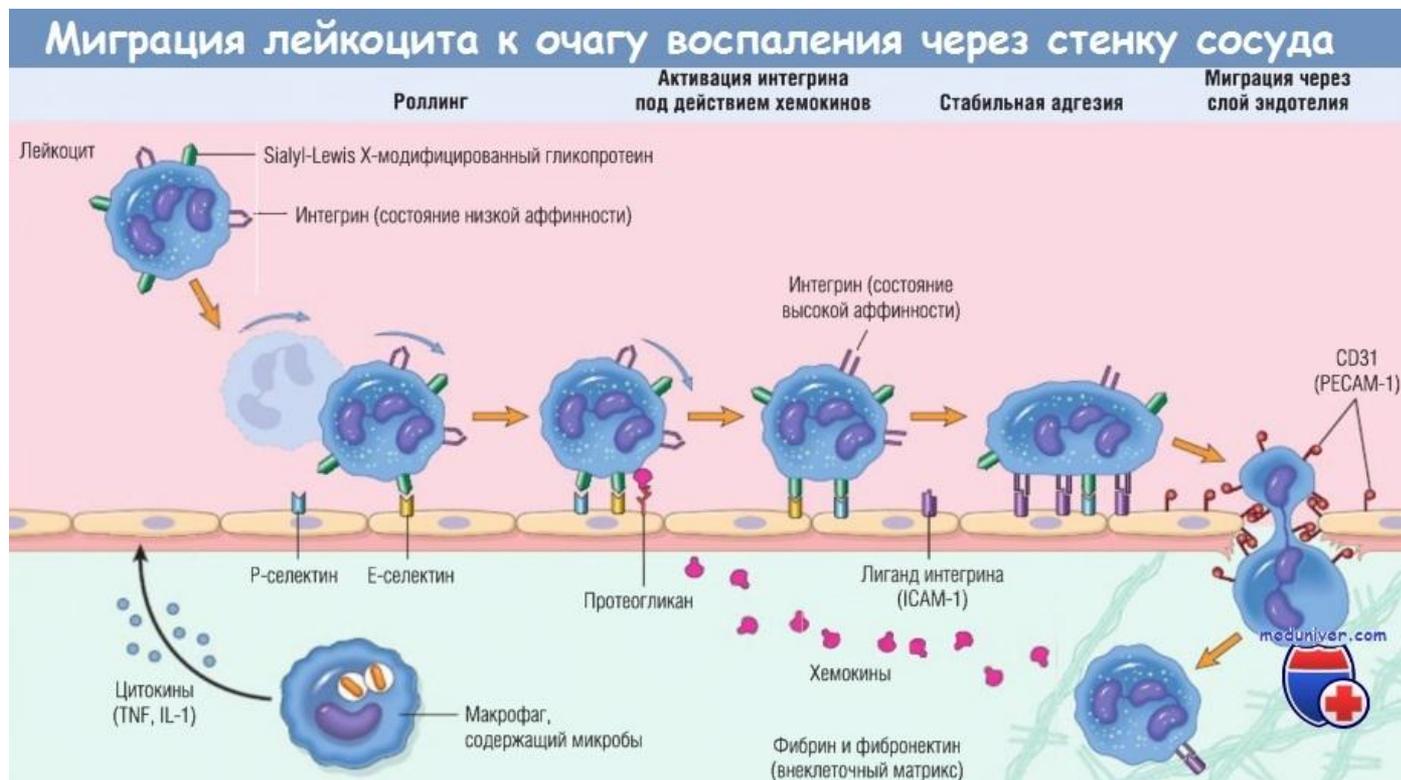


# Механизмы взаимодействия клеток в ходе иммунного ответа

- **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

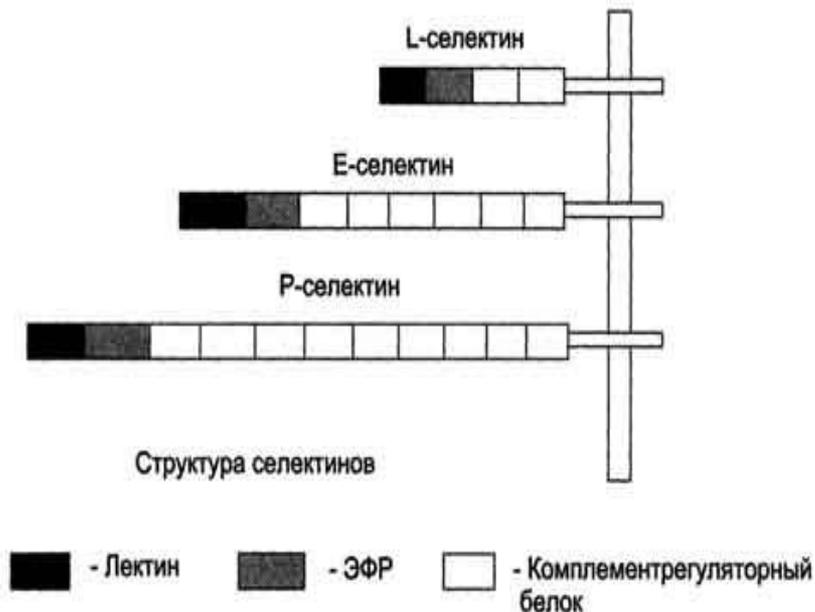
# Молекулы межклеточной адгезии

- Селектины
- Адрессины
- Интегрины
- ICAM



# 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

# 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

# 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

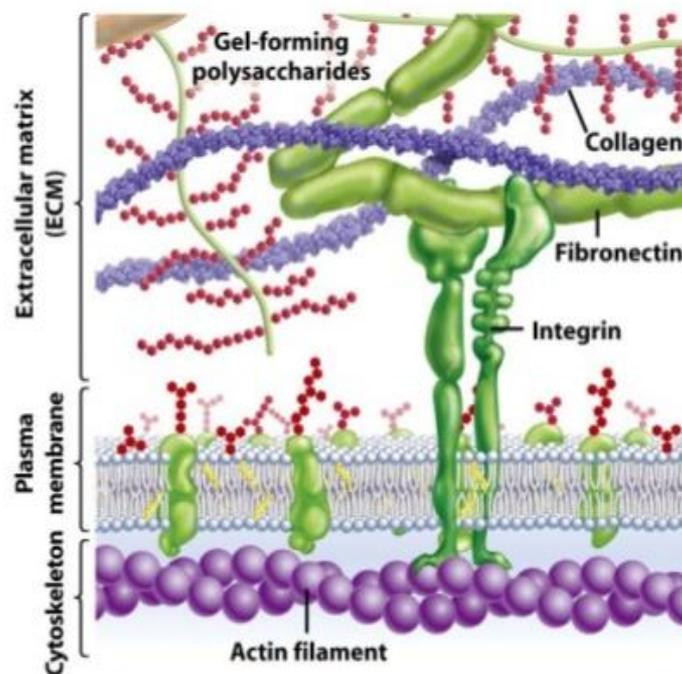
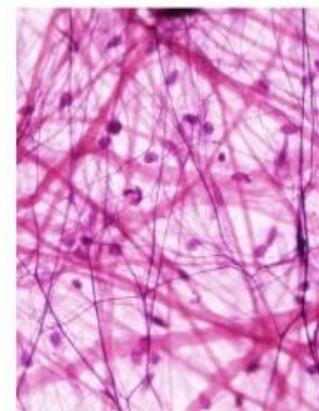


Figure 8-4 Biological Science, 2/e

© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.



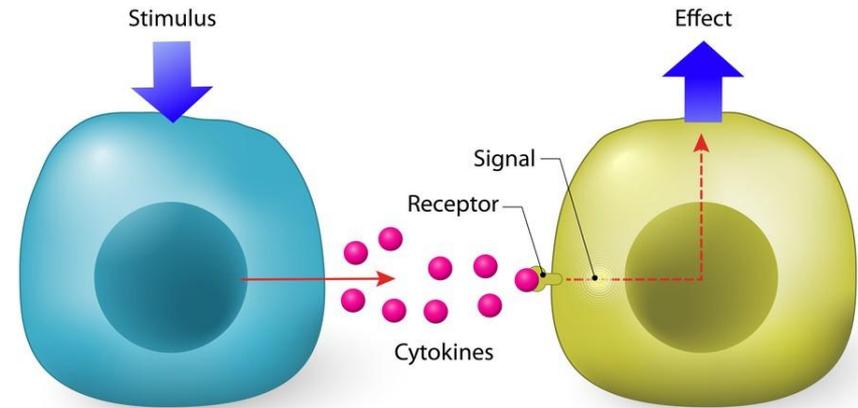
↑ Human connective tissue with fibroblasts (darker)

1942/2017

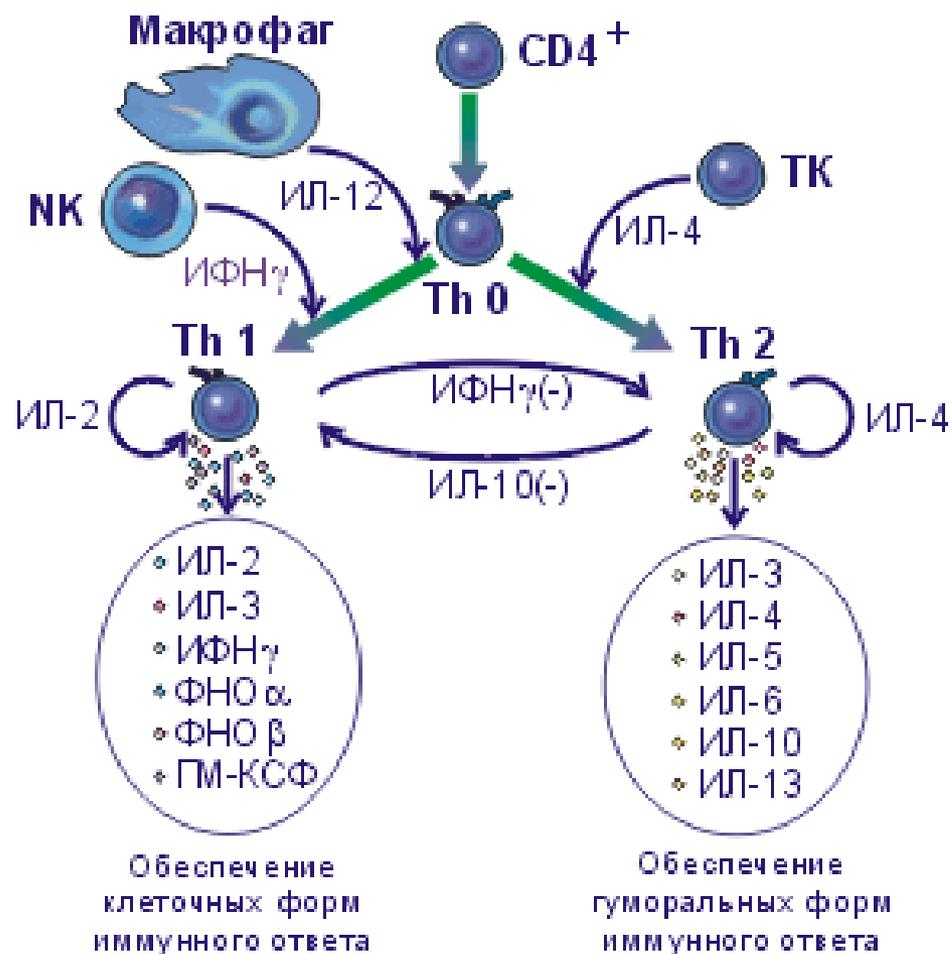
75



# 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

# Общие свойства цитокинов

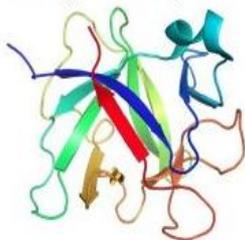
✓ Избыточность

✓ Синергизм

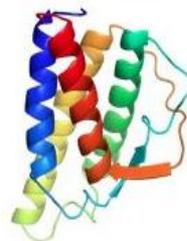
✓ Антогонизм

✓ Плейотропизм

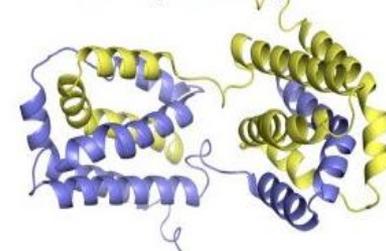
IL1 ( $\beta$  trefoil)



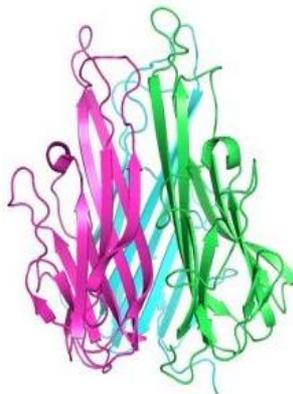
IL4 (4-helical)



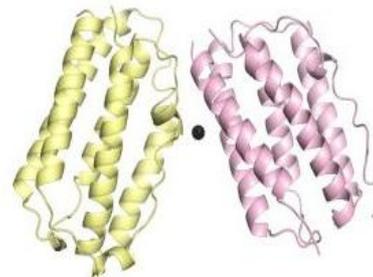
IL10 (4-helical)



TNF $\alpha$  (jelly roll)



IFN- $\beta$  (4-helical)



IFN- $\gamma$  (4-helical)

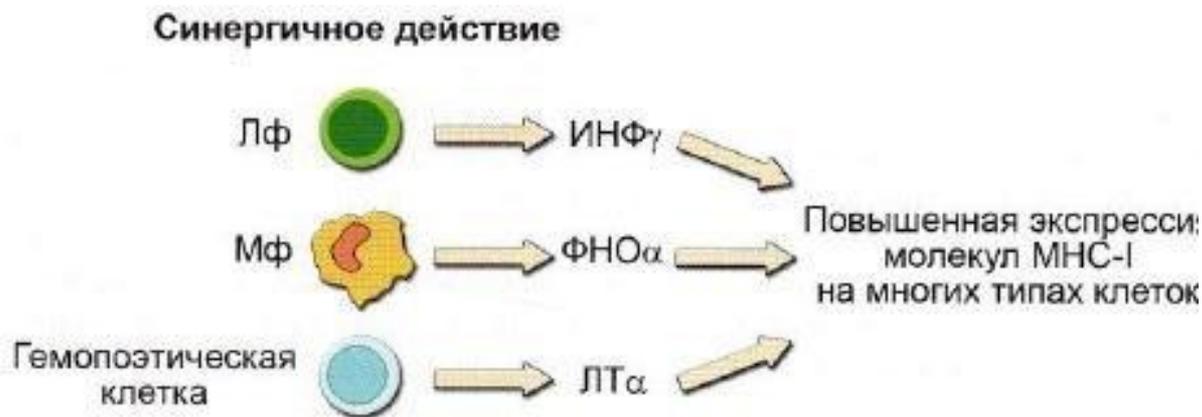




## Избыточность – эффекты одного цитокина перекрываются эффектами других цитокинов

- 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

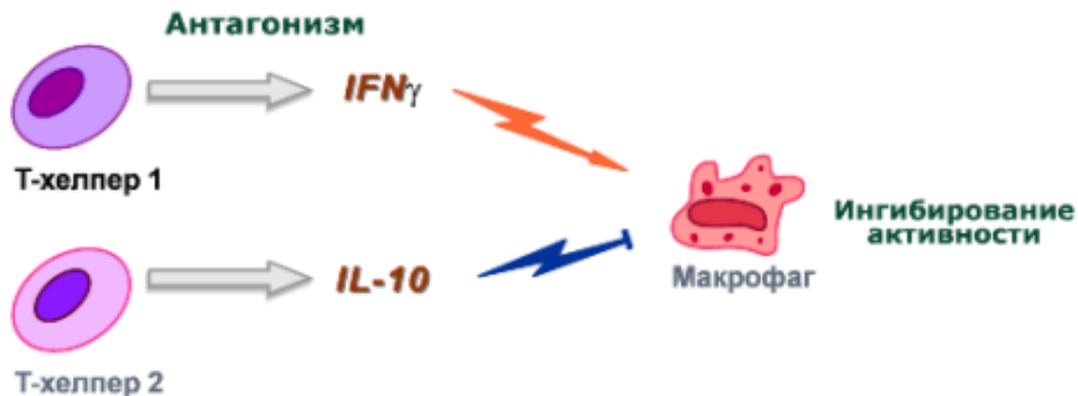


- Взаимоусиливающие эффекты IL-3, IL-5, GM-CSF совместно ускоряет созревание эозинофилов;
- TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 усиливают влияние друг друга на синтез белков острой фазы печеночными клетками;
- IL-2 помогает IL-15 в дифференцировки NK-лимфоцитов;
- IL-10 и TGF- $\beta$  участвуют в формировании толерантности

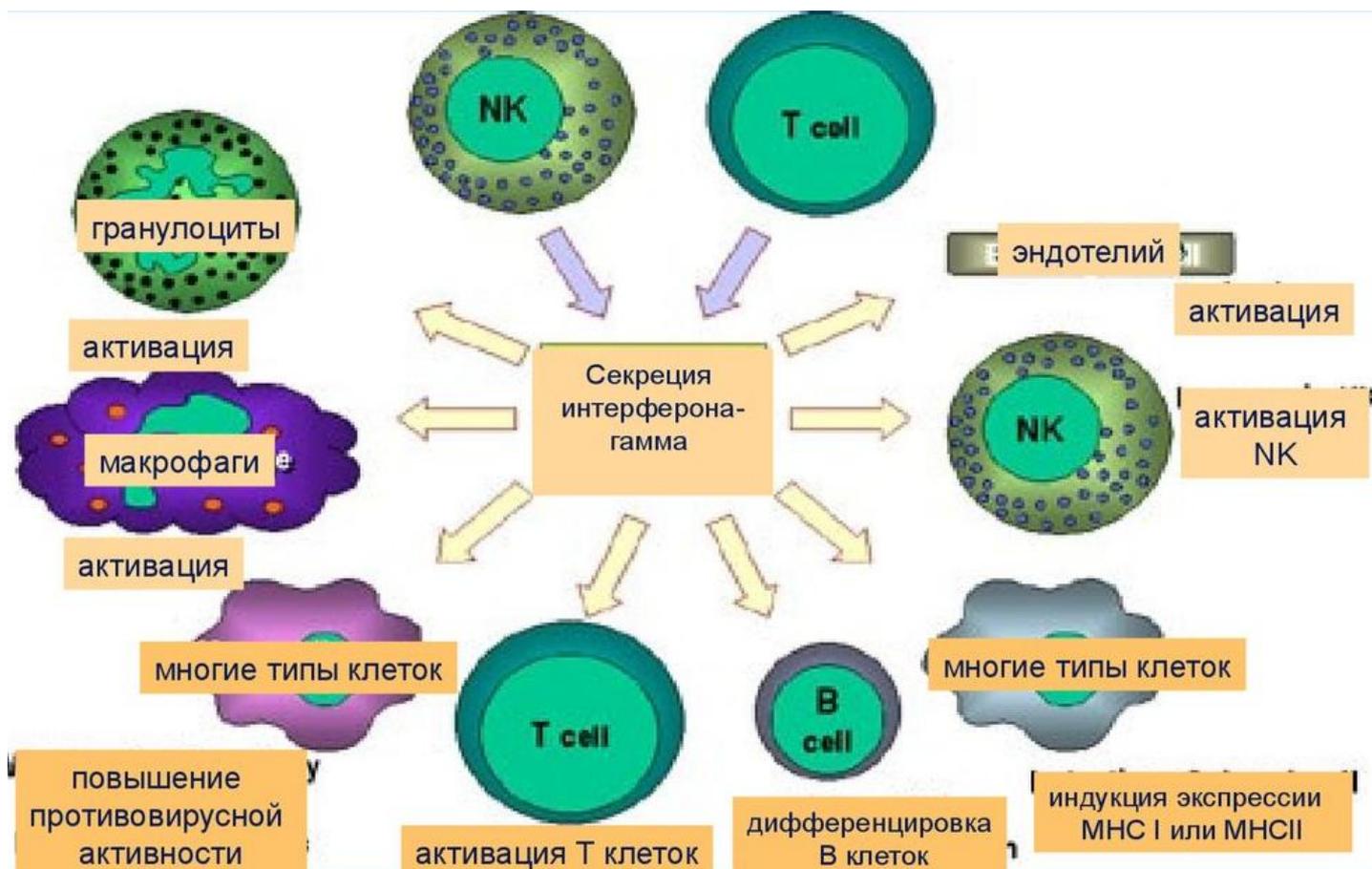


# АНТАГОНИЗМ – подавление одним цитокином эффекта другого цитокина

## Антагонистическое действие



## Плейотропизм – одновременное воздействие на разные типы клеток

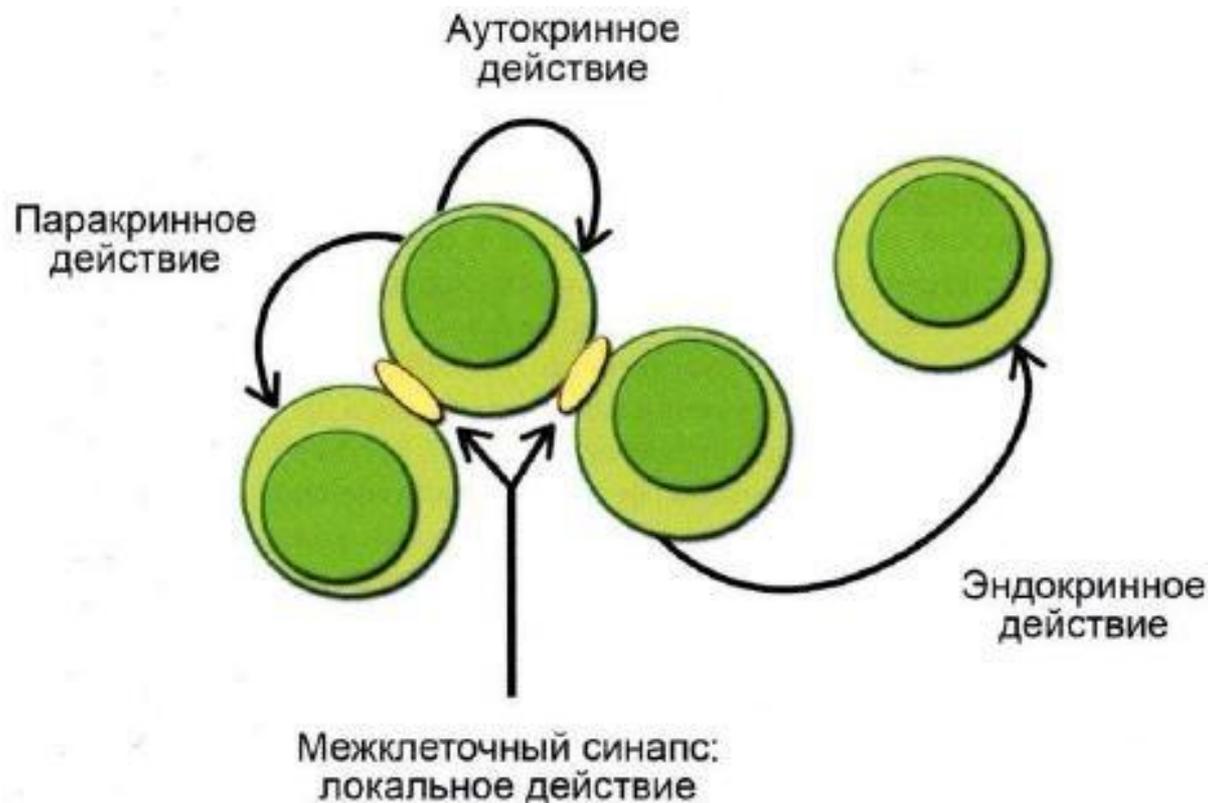


1942/2017

75



# Варианты цитокинового воздействия на клетки



Локальное действие цитокинов (аутокринное и паракринное) и эндокринный эффект

# 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	T-хелперы 1-го типа	Основной активатор клеточного и гуморального иммунитета, стимулирующий рост и дифференцировку T- и B-клеток
Интерлейкин 4	Тучные клетки, T-лимфоциты	Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ФНО-альфа.
Интерлейкин 6	Моноциты, макрофаги, T-лимфоциты	Индукцирует синтез острофазных белков гепатоцитами, лихорадку; ингибирует пролиферацию и активацию макрофагов.
Интерлейкин 10	Макрофаги, T-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. B-лимфоциты	Активирует естественные киллеры, их пролиферацию и продукцию ими ИФН-гамма.
Интерлейкин 13	T-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, T-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+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 лейкопоэтическим фактором для моноцитов.

Как лейкопоэтины 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)**



1942/2017

75



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

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

**TNF $\alpha$  и  $\beta$**

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

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

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

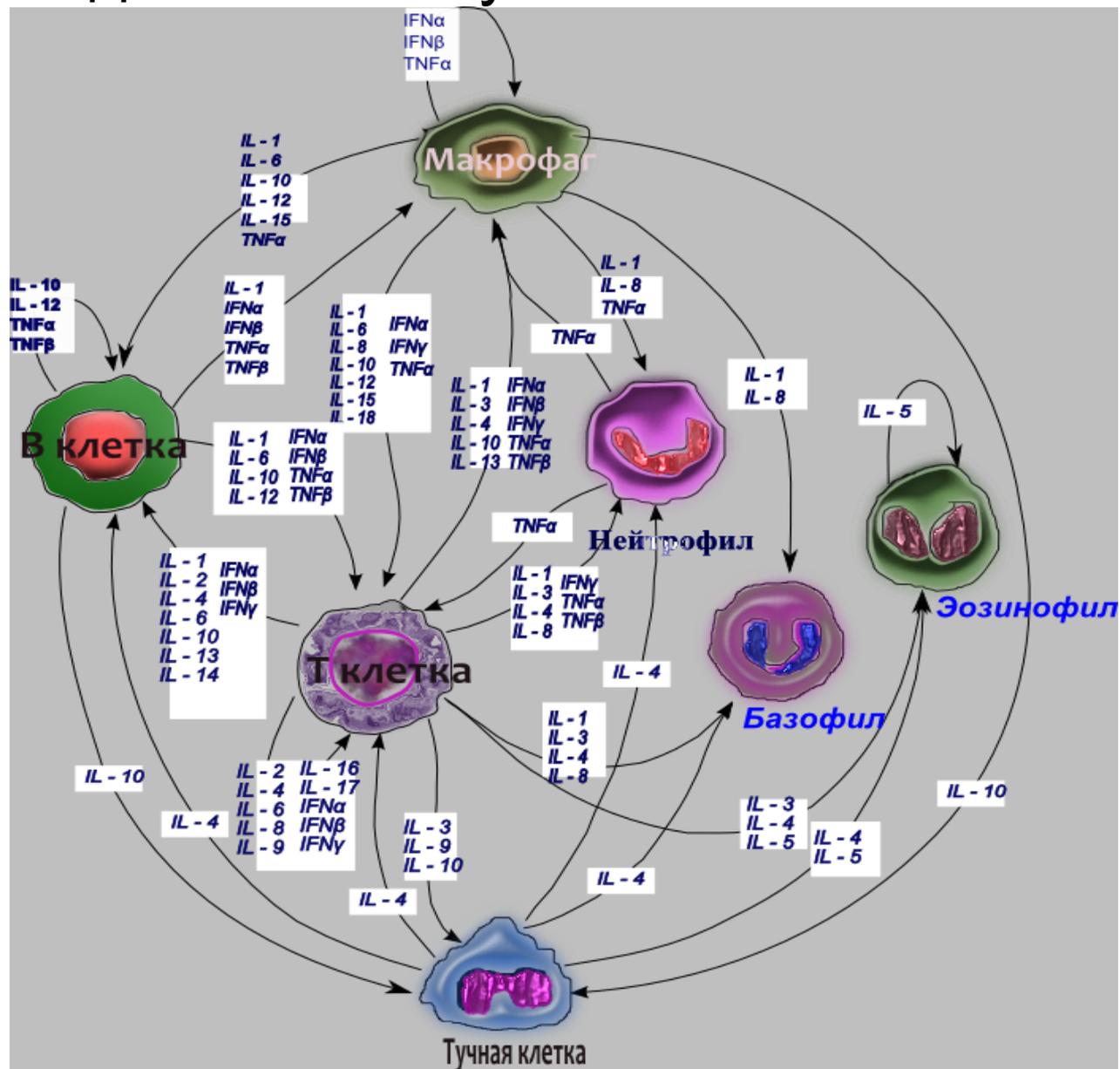
# ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА- $\beta$ (TGFB $\beta$ )

**TGFB $\beta$**  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 TGFB $\beta$** . Наконец, TGFB $\beta$  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.

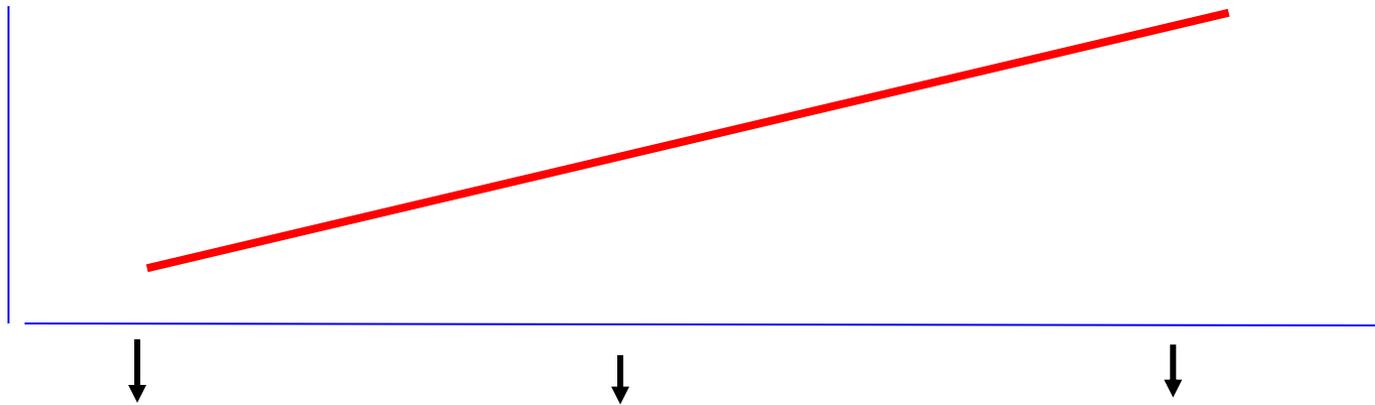
Провоспалительные цитокины управляют местным воспалением с его типичными проявлениями (отек, покраснение, появление болевого синдрома).

### 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, фибробласты, остеобласты, эпителий	Пролиферация, активация
Остеокласты	Усиление процессов реабсорбции в костях
Гепатоциты	Синтез белков острой фазы воспаления
Клетки гипоталамуса	Синтез простагландинов и последующий подъем температуры тела

# Интерлейкин-1-бета: свойства

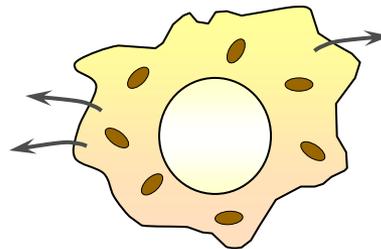
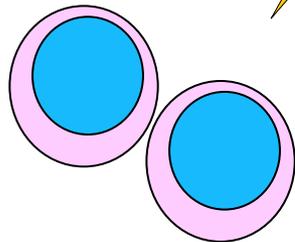
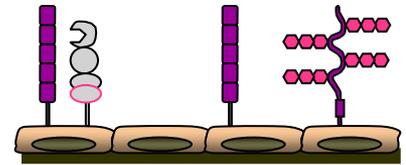
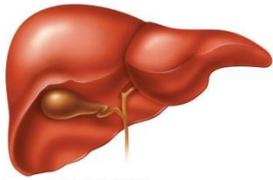
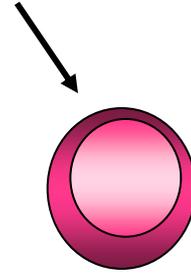
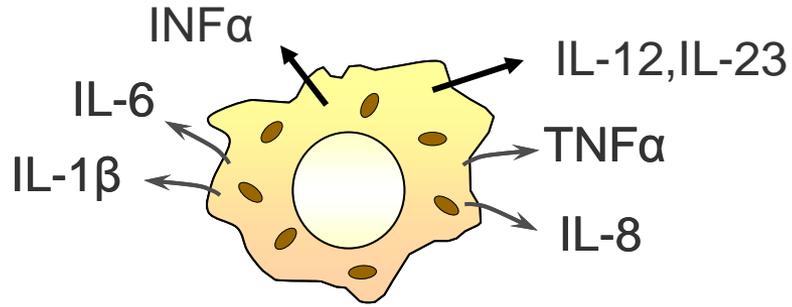
Клетка-мишень	Эффект
Т-лимфоциты	Пролиферация, дифференцировка, синтез и секреция цитокинов, повышение уровня экспрессии рецепторов к ИЛ-2
В-лимфоциты	Пролиферация, дифференцировка
Нейтрофилы	Высвобождение из костного мозга, хемотаксис, активация
Эндотелий	Активация экспрессии молекул адгезии

## 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



# Ростовые факторы

цитокин	эффект
<p data-bbox="523 406 784 464"><u>ГМ-КСФ</u></p> <p data-bbox="123 485 1188 621">(гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)</p> <p data-bbox="542 714 765 771"><u>М-КСФ</u></p> <p data-bbox="88 792 1222 928">(Макрофаг- колониестимулирующий фактор)</p> <p data-bbox="552 1021 755 1078"><u>Г-КСФ</u></p> <p data-bbox="142 1099 1164 1235">(Гранулоцит- колониестимулирующий фактор)</p>	<p data-bbox="1290 492 1845 1149">стимулируют рост и дифференцировку клеток- предшественников в моноцитов и полиморфно- ядерных лейкоцитов</p>

# 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.

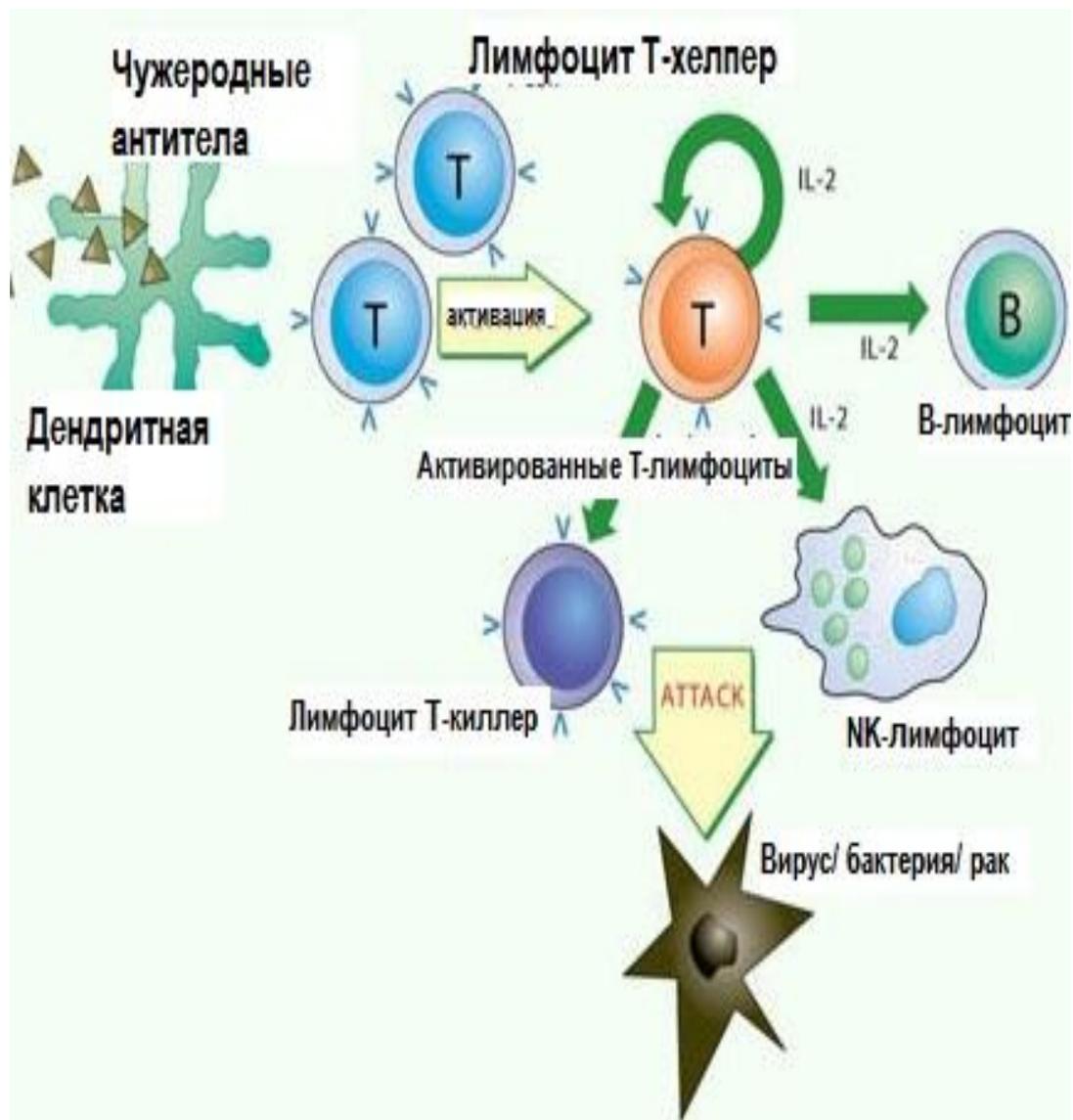
При распознавании антигена TCR (Т-клеточным рецептором) и взаимодействии костимулирующих молекул происходит активация синтеза цитокинов.

В запуске ответа цитотоксических Т-лимфоцитов участвуют:

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

Роль Интерлейкина-2:

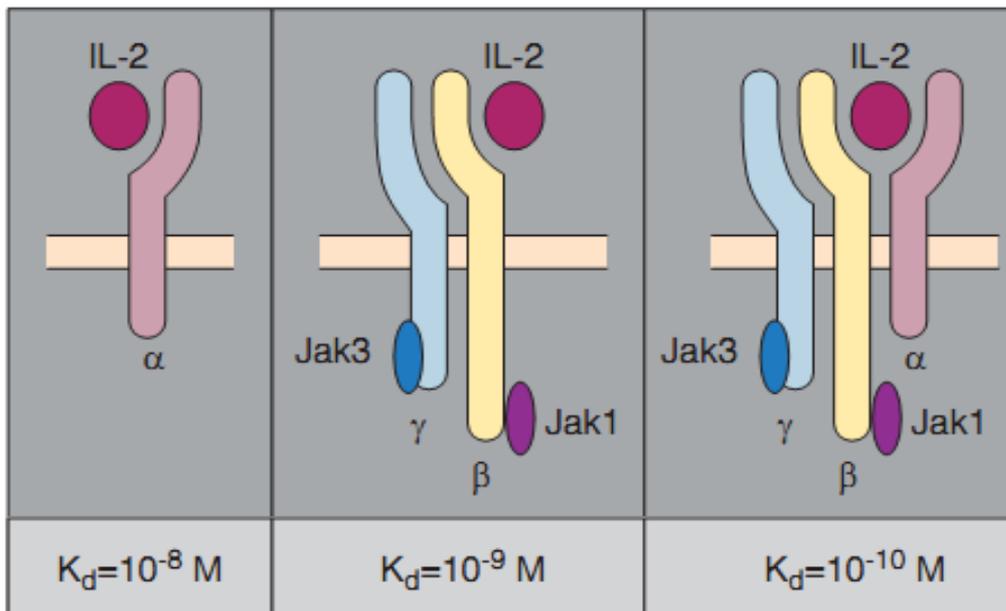
При связывании ИЛ-2 с рецептором к ИЛ-2 клетки получает сигнал к началу запуска процесса пролиферации (клонирования) .



# Механизм костимуляции Т клеток-роль ИЛ-2

- На покое 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

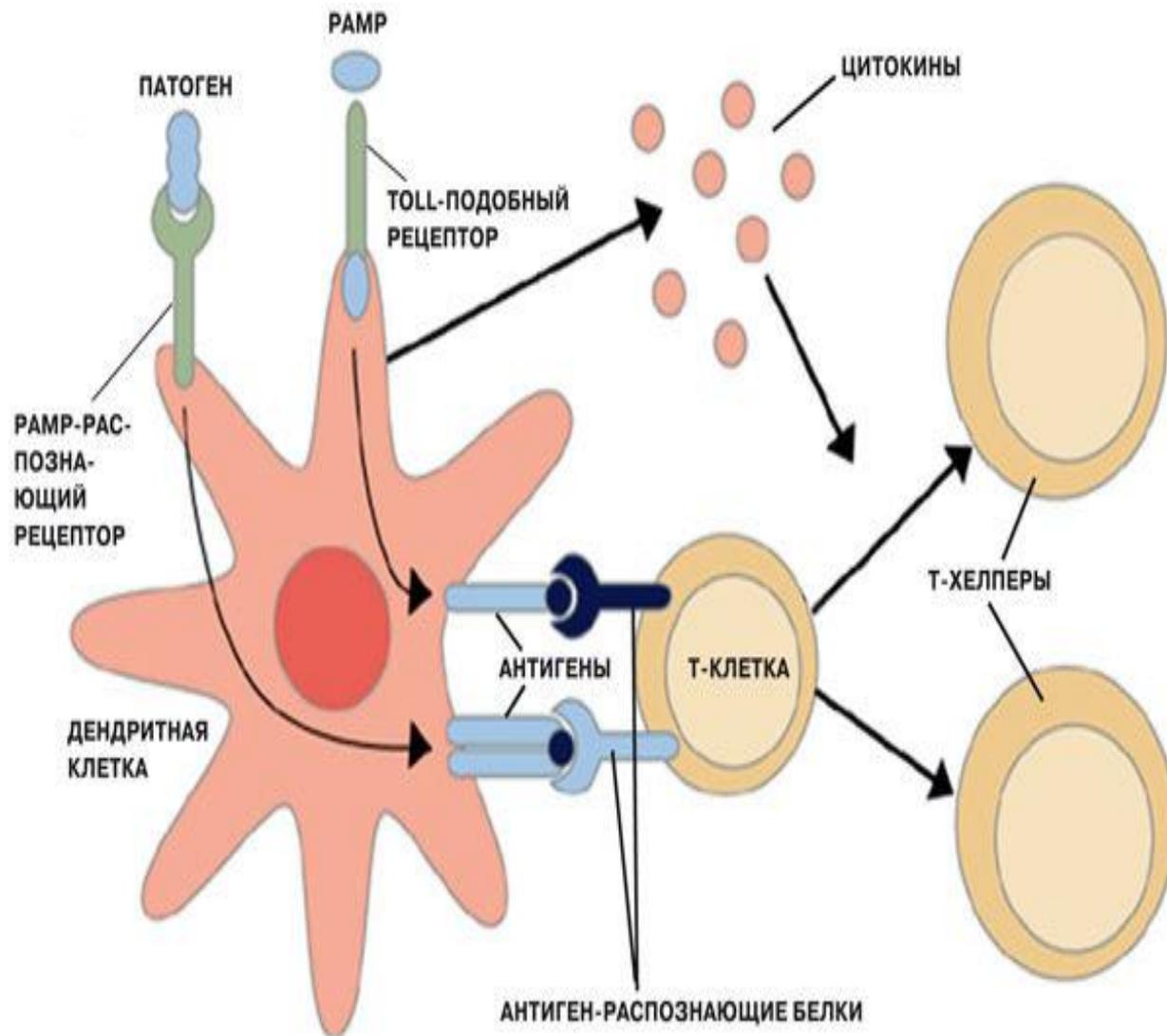
- |      |  |
|------|--|
| ИЛ-2 | Пролиферация и созревание Т-клеток, повышение уровня экспрессии рецептора к ИЛ-2   |
| ИЛ-4 | Повышение уровня экспрессии молекул МНС II класса, Fc-рецепторов и рецепторов к ИЛ-2 на поверхности Т- и В-лимфоцитов. Способствует переключению классов Ig на IgE-изотип. |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

# Роль дендритных клеток в запуске и регуляции типа иммунного ответа

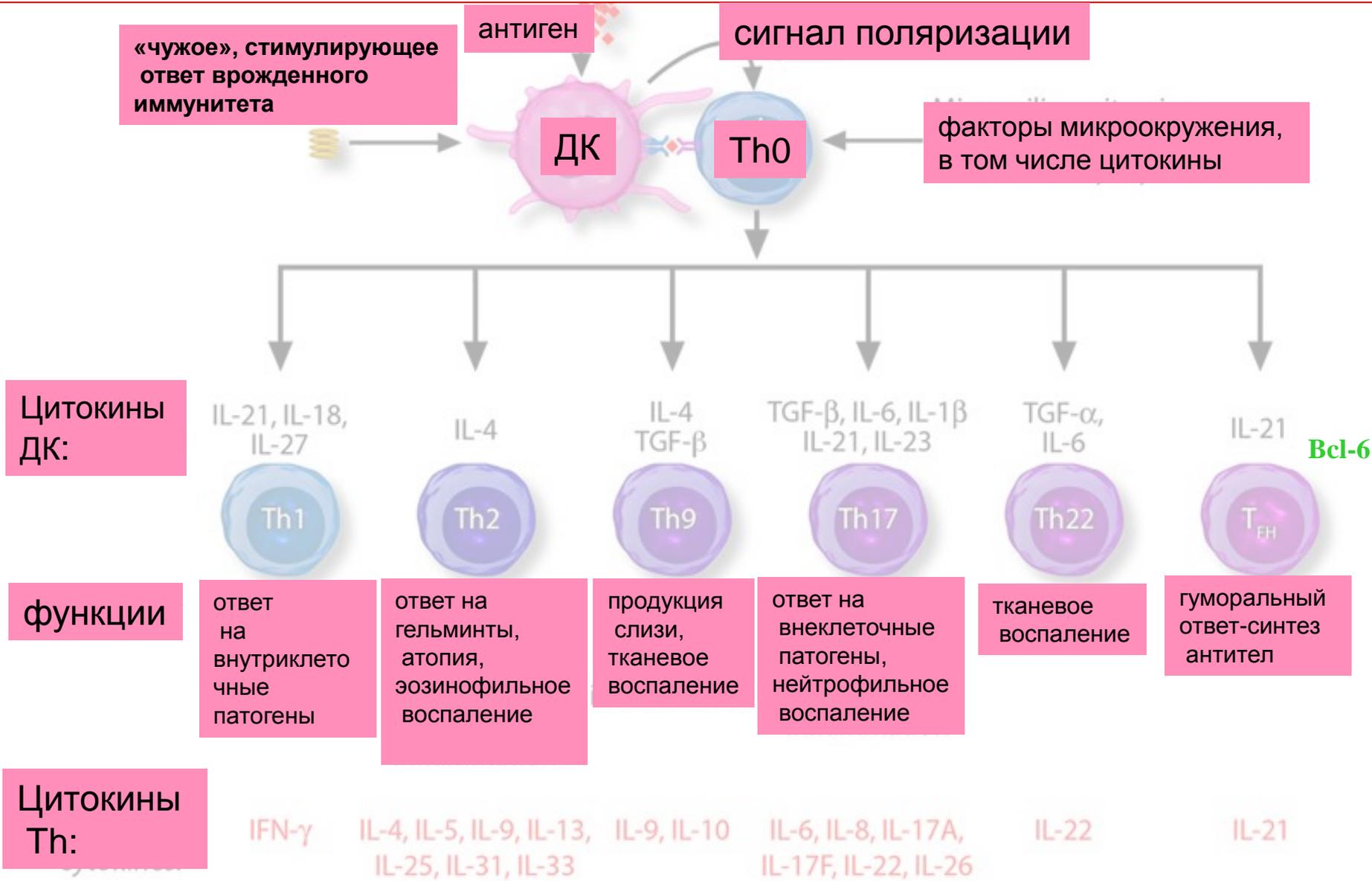
После миграции в подкапсулярный синус лимфоузла, ДК перемещаются в Т-клеточные зоны.

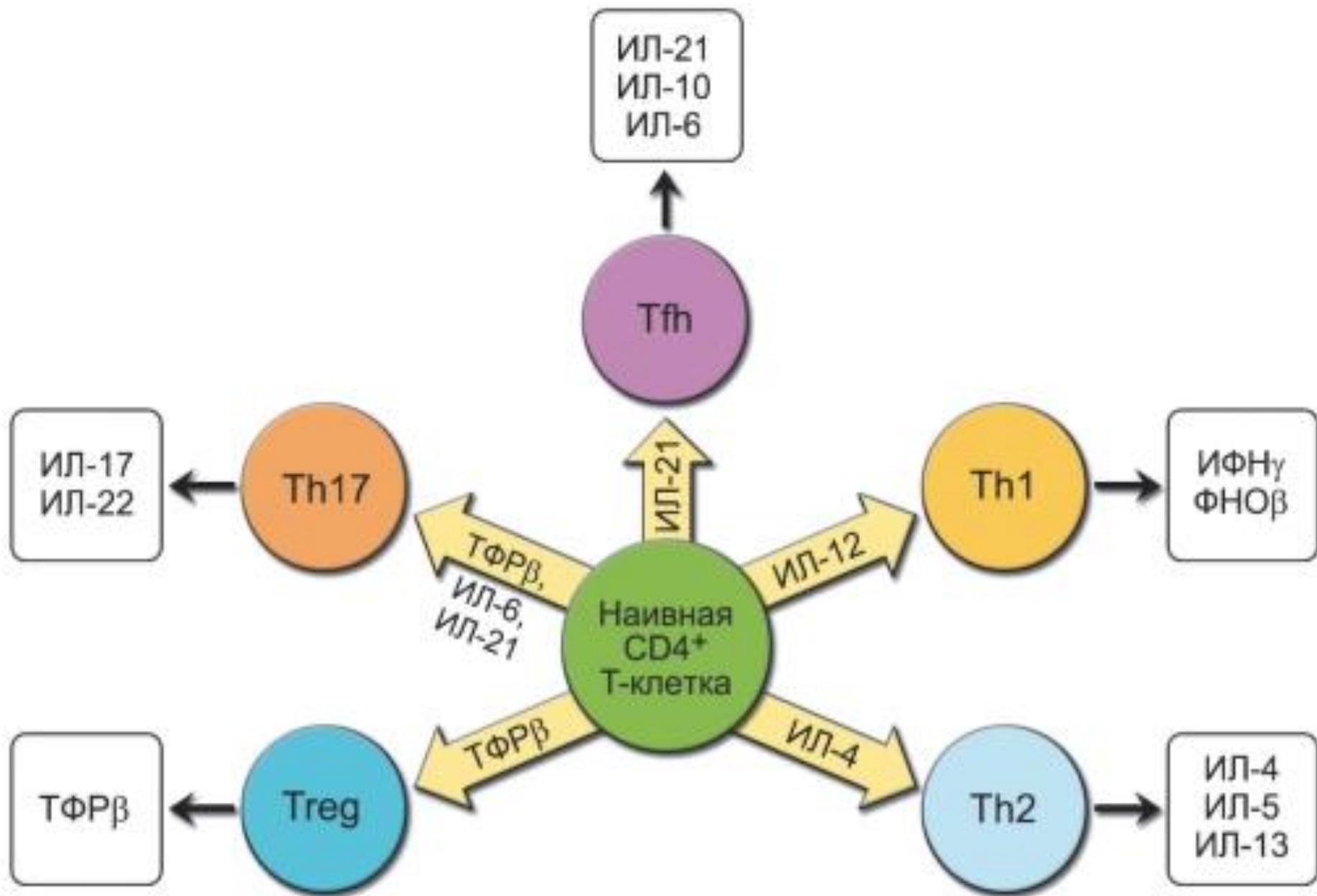
Здесь они активно презентуют антиген Т-лимфоцитам в молекулах МНС I и МНС II

Таким образом осуществляется связь между врожденным и приобретенным иммунитетом.



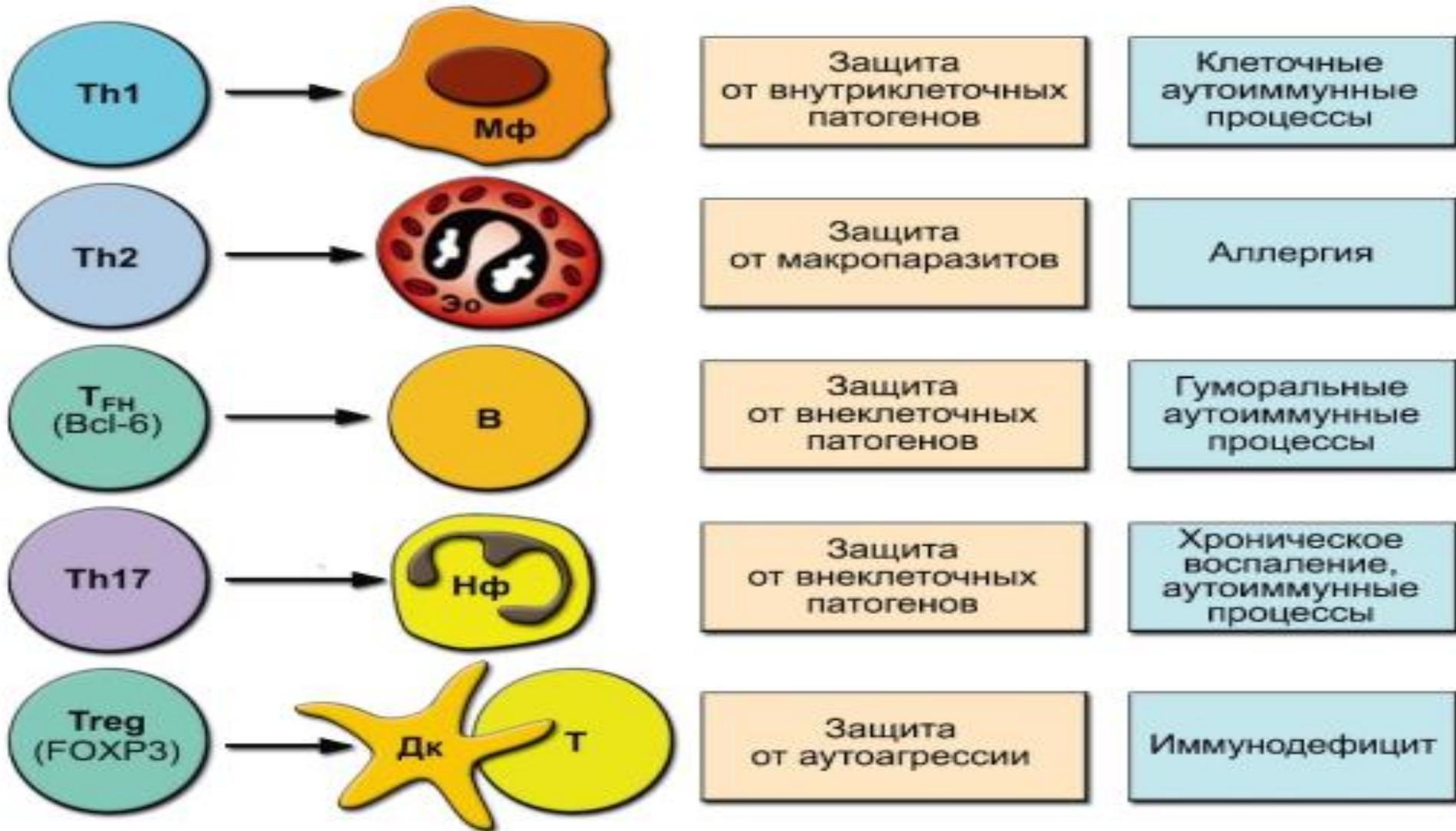
# Цитокины ДК в регуляции функций Т-хелперов по Akdis M. et al., 2012





# 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

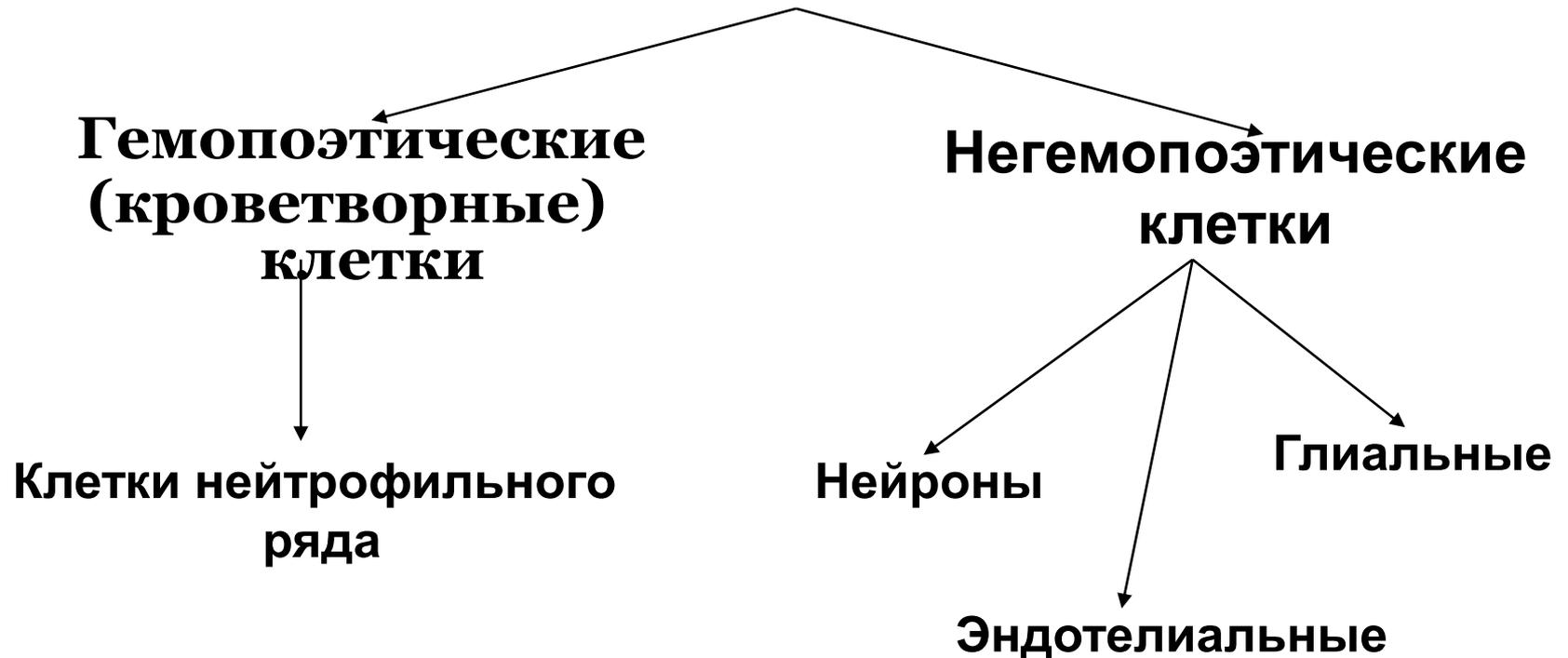
## **G-CSF: определение**

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

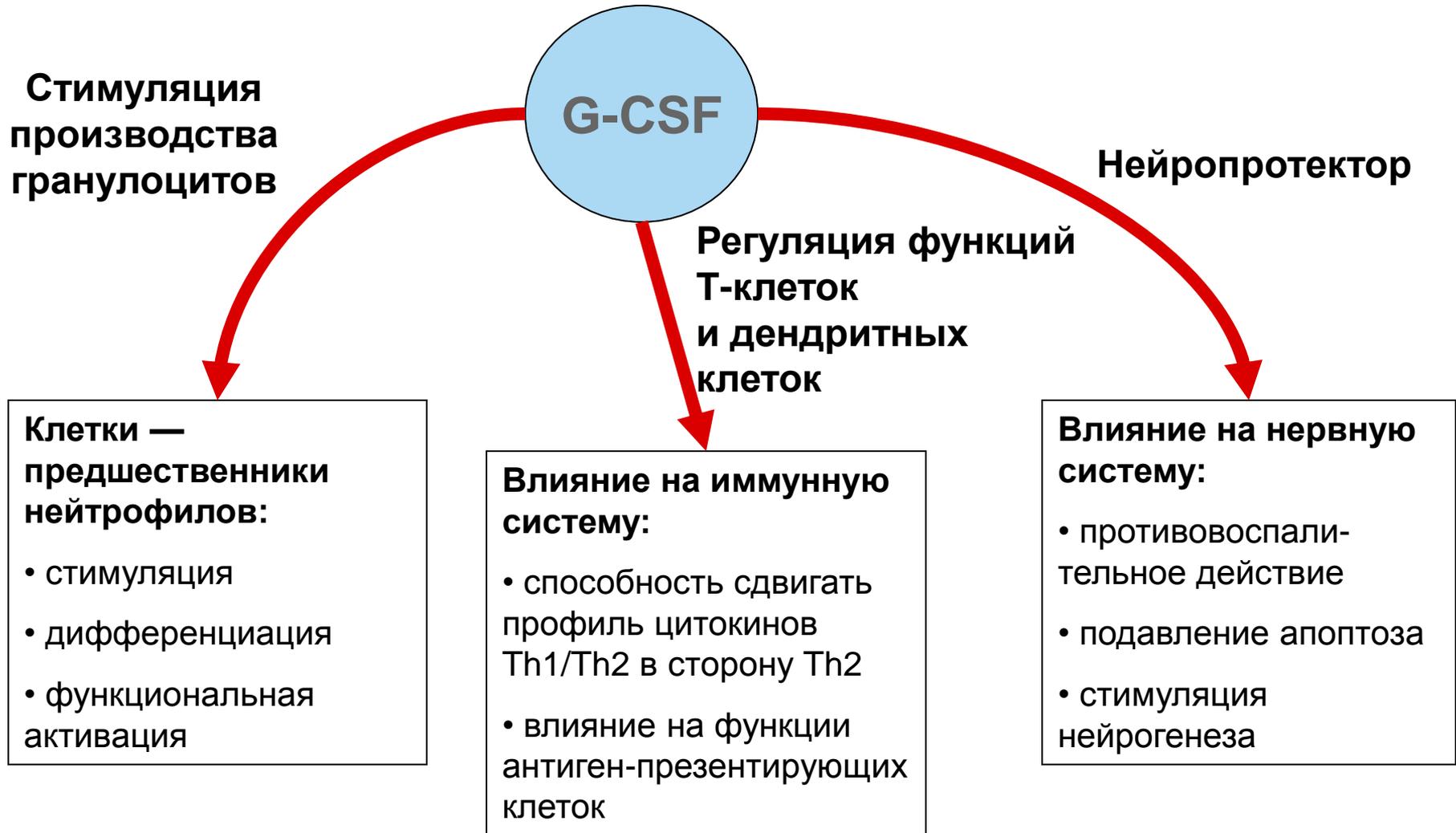
**G-CSF широко применяется в медицине для лечения нейтропений различной этиологии.**

**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 4 препарата:**

**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 мг/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 бактериемии 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

<b>Интерфероны</b>	<b>Клиническое использование</b>
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

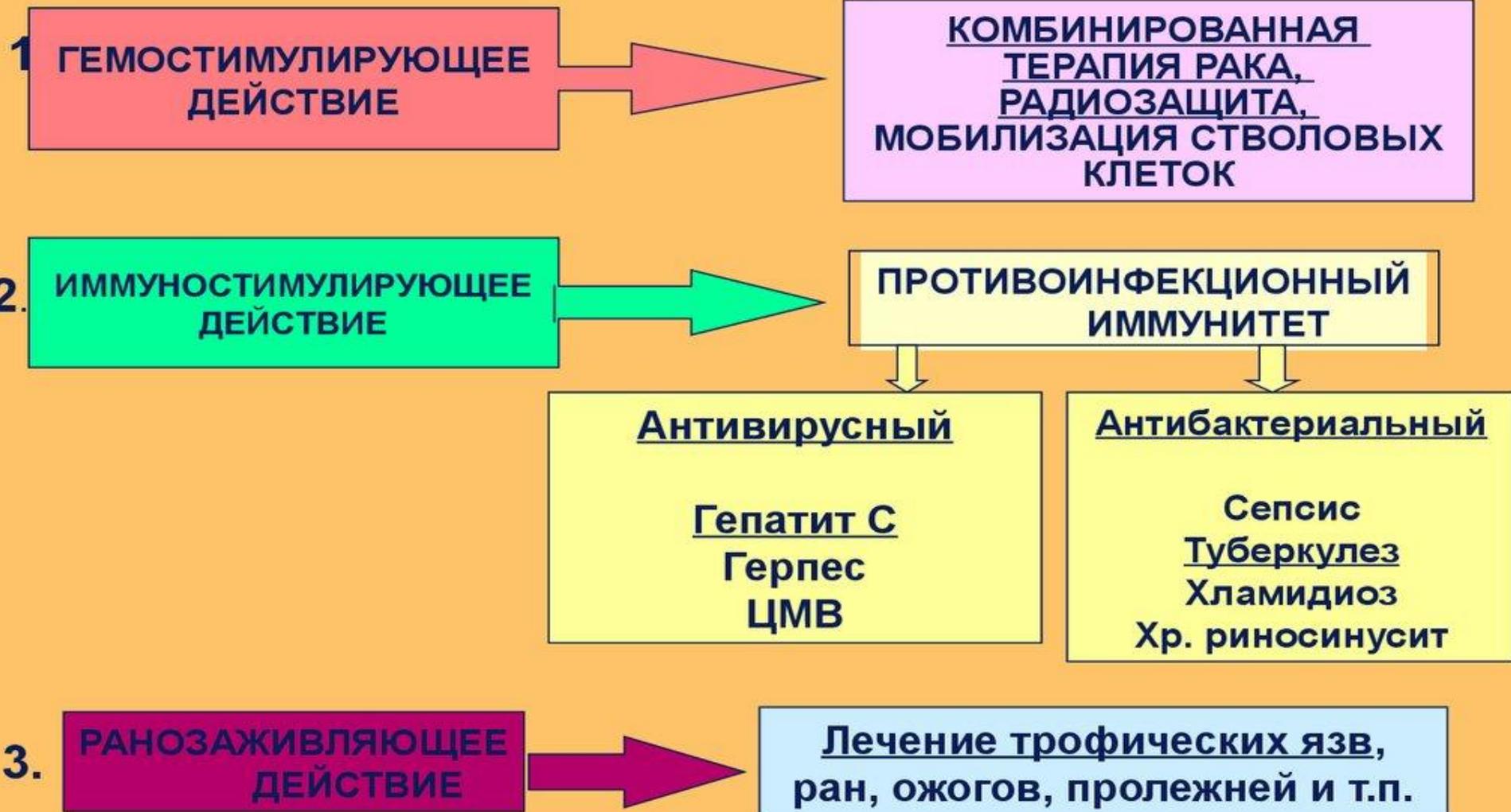
Спрей

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

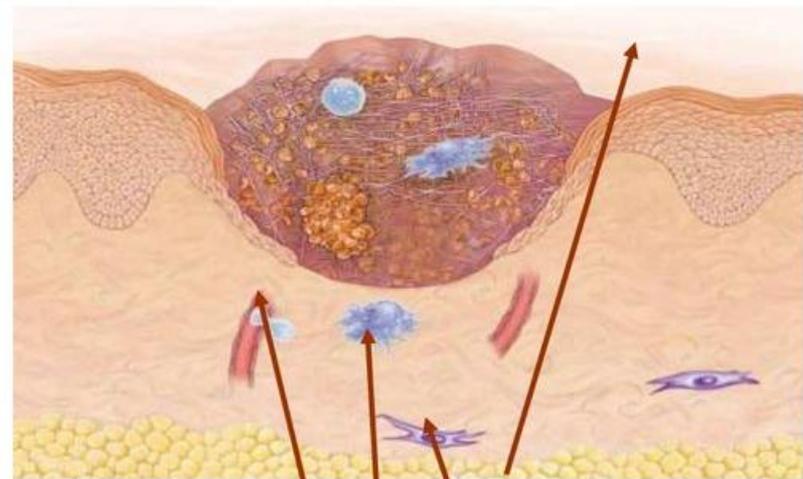
БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЛ-1,  
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИКЕ



# Механизмы местного иммуностимулирующего и ранозаживляющего действия ил 1 $\beta$

ИЛ-8 повышен

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



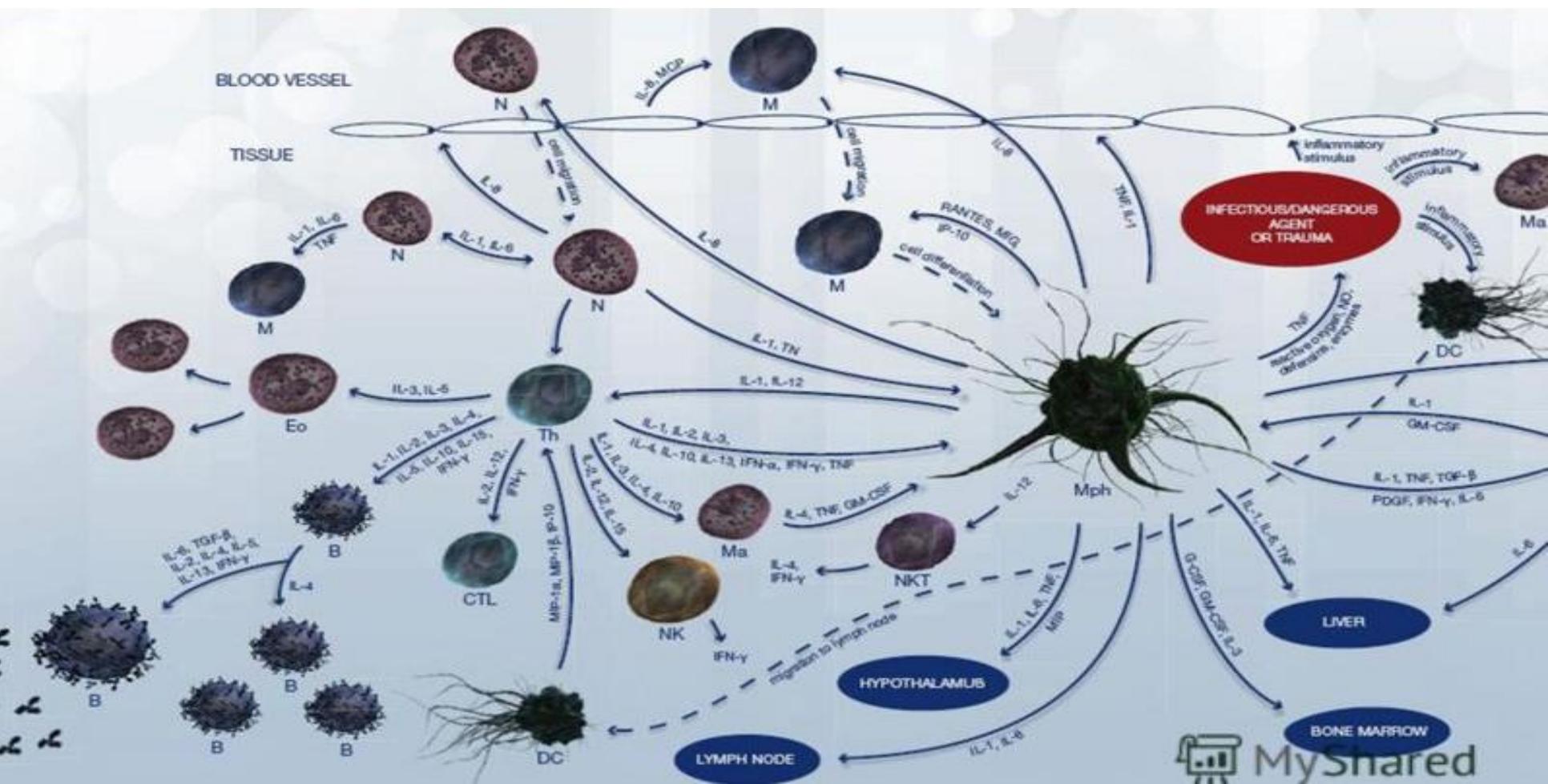
ИЛ-1 $\beta$

# 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



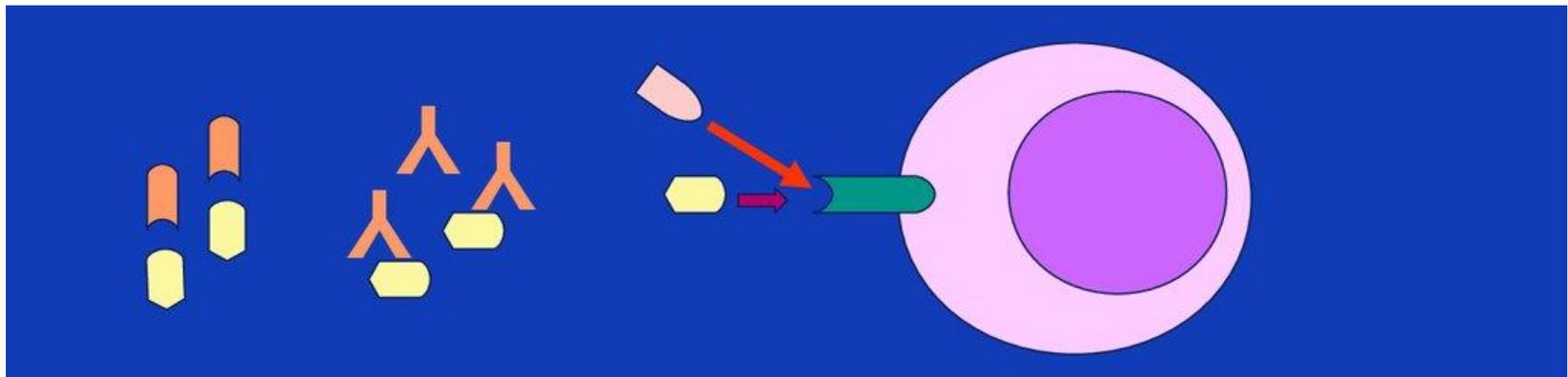
## Цитокиновая теория развития заболеваний [Dinarello, 1991; Tracey, 2007]

- 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 (выберите 1 правильный ответ)

### 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, 2016.
- 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.

**Спасибо за внимание!**

