УДК 612.017.1
ББК 52.54

Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. — СПб : Фолиант, 2018. — 512 с.

ISBN 978-5-93929-283-2

Цитокины представляют собой эволюционно древнюю уникальную систему эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих развитие, физиологические функции и защитные реакции организма. Смысл существования данной системы в норме — организация взаимодействия между клетками различного происхождения и с разными функциональными свойствами на местном и системной уровне. Цитокины, будучи главными медиаторами иммунной системы, участвуют в патогенезе аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических состояний, объединенных понятием иммуновоспалительные заболевания, а также патологических состояний, где воспаление играет важную роль в патогенезе: опухолей, метаболического синдрома и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таким образом, цитокины предстали медиаторами большинства социально значимых заболеваний человека.

В монографии приведены сведения по роли цитокинов в регуляции физиологических процессов, защитных реакций организма и в патогенезе иммунопатологических синдромов. Многие разделы ориентированы на практических врачей и посвящены клиническим результатам лечебного использования цитокинов для терапии заболеваний человека. Лекарственные препараты на основе цитокинов повсеместно входят в клиническую практику. Их применение на основе глубокого изучения иммунопатогенеза инфекционных, иммуновоспалительных, опухолевых и других заболеваний является новым перспективным направлением современной медицины.

Книга рассчитана на специалистов в области клинической и экспериментальной иммунологии, физиологии, патологии, а также на широкий круг врачей различных специальностей.

УДК 612.017.1
ББК 52.54

Права на данное издание принадлежат ООО «Издательство ФОЛИАНТ».
Воспроизведение и распространение в каком бы то *ни было виде части или целого издания*
не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО «Издательство ФОЛИАНТ»

ISBN 978-5-93929-283-2

©А. С. Симбирцев, 2018
© ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список основных сокращений..... 6

Введение..... 7

Глава 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩИЕ СВОЙСТВА ЦИТОКИНОВ..... 10
1.1. Цитокины как система регуляторных молекул..... 10
1.2. Классификация цитокинов..... 11
1.3. Общие свойства и основные принципы функционирования системы цитокинов . . 14
1.4. Рецепторы цитокинов..... 16
1.5. Основные семейства цитокинов..... 19
1.5.1. Семейство интерлейкина-1..... 20
1.5.2. Семейство фактора некроза опухолей..... 29
1.5.3. Семейство интерлейкина-6..... 34
1.5.4. Семейство интерлейкина-12..... 37
1.5.5. Семейство интерлейкина-10..... 39
1.5.6. Семейство интерлейкина-17..... 44
1.5.7. Хемокины..... 45
1.5.8. Цитокины—лиганды γ-цепи рецепторного комплекса IL-2..... 55

Глава 2. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ..... 63
2.1. Цитокины в процессе созревания яйцеклетки..... 63
2.2. Роль цитокинов в регуляции ранних этапов эмбриогенеза..... 64
2.3. Роль цитокинов семейства TGF в регуляции репродуктивной функции..... 67
2.4. Участие цитокинов в регуляции эмбриогенеза, закладки и развития органов иммунной системы..... 69
2.5. Роль цитокинов в обеспечении иммунологического парадокса беременности ... 70
2.6. Цитокины в патогенезе осложнений беременности и преждевременных родов. . . 74

Глава 3. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ..... 83
3.1. Регуляция ранних стадий кроветворения..... 83
3.2. Регуляция эритропоэза..... 86
3.3. Клиническое применение эритропоэтина..... 89
3.4. Регуляция тромбоцитопоэза..... 91
3.5. Регуляция миелопоэза..... 92
3.6. Клиническое применение препаратов колониестимулирующих факторов..... 102
3.7. Регуляция лимфопоэза..... 107
3.8. Основные принципы регуляция кроветворения цитокинами..... 110

Глава 4. ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА..... 120
4.1. Рецепторы врожденного иммунитета и распознавание патогенов..... 120
4.2. Механизмы активации врожденного противовирусного иммунитета..... 124
4.3. Интерфероны..... 128
4.4. Противоинфекционное действие интерферонов..... 136

4.5. Механизмы ускользания вирусов от врожденного противовирусного иммунитета (применительно к системе цитокинов)..... 142
4.6. Синтез цитокинов при воспалении..... 146
4.7. Роль IL-1 и инфламмасом в развитии воспаления..... 150
4.8. Цитокины в регуляции местной воспалительной реакции и системного воспалительного ответа..... 153
4.9. Цитокиновая регуляция разрешения воспаления..... 159
4.10. Роль цитокинов в регенерации тканей..... 160
4.11. Цитокины — медиаторы функций лимфоидных клеток врожденного иммунитета. 166
4.12. Регуляция цитокинами приобретенного противоинфекционного иммунитета . . . 170
4.12.1. Интерлейкин-2..... 171
4.12.2. Интерлейкин-15..... 174
4.12.3. Интерлейкин-21..... 176
4.13. Цитокины в регуляции дифференцировки антиген-специфических Т-хелперных клонов лимфоцитов..... 177
4.14. Цитокины в регуляции функций В-лимфоцитов..... 188
4.15. Регуляция цитокинами мукозального иммунитета..... 191
4.16. Первичные иммунодефицитные состояния, связанные с нарушениями цитокиновой регуляции..... 195
4.17. Функциональный полиморфизм генов цитокинов — разновидность наследственных нарушений регуляции иммунитета..... 207
4.17.1. Фактор некроза опухолей..... 208
4.17.2. Цитокины семейства интерлейкина-1..... 212
4.17.3. Интерлейкин-6..... 214
Глава 5. ЦИТОКИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ..... 229
5.1. Вирусные инфекции..... 229
5.1.1. Вирусный гепатит В..... 229
5.1.2. Вирусный гепатит С..... 234
5.1.3. Цитокины в иммунопатогенезе тяжелого гриппа..... 241
5.1.4. Интерфероны и другие цитокины в защите от кишечных вирусных инфекций 244
5.2. ВИЧ-инфекция и СПИД..... 246
5.2.1. Количественные и функциональные изменения основных популяций лимфоцитов при ВИЧ-инфекции..... 248
5.2.2. Взаимодействие ВИЧ с макрофагами и дендритными клетками..... 252
5.2.3. Роль врожденного противовирусного иммунитета и интерферона в патогенезе ВИЧ-инфекции..... 253
5.2.4. Роль провоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции . . 255
5.2.5. Влияние АРТ на иммунную систему ВИЧ-инфицированных лиц..... 262
5.2.6. Перспективы терапевтического использования цитокинов при ВИЧ-инфекции 263
5.2.7. Антихемокиновая терапия у больных СПИДом..... 269
5.3. Сепсис..... 270
5.3.1. Клинико-иммунологическая характеристика сепсиса..... 270
5.3.2. Изменения синтеза цитокинов при сепсисе — главная составляющая дисрегуляции врожденного иммунитета..... 273
5.3.3. Неудачи и перспективы антицитокиновой терапии при сепсисе..... 280
5.3.4. Роль цитокинов в развитии иммуносупрессии при сепсисе..... 283
5.3.5. Перспективные направления терапии сепсиса препаратами цитокинов . . . 288
5.4. Туберкулез..... 291
5.4.1. Иммунопатогенез туберкулезной инфекции..... 291
5.4.2. Роль цитокинов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции..... 293

5.4.3. Роль генетических дефектов в системе цитокинов IL-12 — IFN-γ человека в патогенезе туберкулеза....304
Глава 6. ЦИТОКИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ....327
6.1. Синтез цитокинов эпителиальными клетками в начальной стадии аллергии 327
6.1.1. Тимический стромальный лимфопоэтин....328
6.1.2. Интерлейкин-25 330
6.1.3. Интерлейкин-33 330
6.2. Роль цитокинов Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа в иммунопатогенезе аллергического воспаления....331
6.2.1. Интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13)....331
6.2.2. Интерлейкин-5 (IL-5)....335
6.2.3. Интерлейкин-9 (IL-9)....337
6.3. Цитокины в иммунопатогенезе бронхиальной астмы....338
6.4. Цитокины в иммунопатогенезе атопического дерматита....346
6.5. Цитокины в регуляции наследственного аллергического статуса....347
6.6. Изменения синтеза цитокинов при проведении аллерген-специфической иммунотерапии....348
6.7. Цитокины — мишень иммуномодулирующей терапии аллергии....350
Глава 7. ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ....359
7.1. Ревматоидный артрит....359
7.2. Системная красная волчанка....369
7.3. Рассеянный склероз....371
7.4. Псориаз....374
7.4.1. Антицитокиновая терапия псориаза....378
7.5. Иммуновоспалительные заболевания кишечника....380
7.6. Аутовоспалительные синдромы....389
7.7. Антицитокиновая терапия иммуновоспалительных заболеваний....398
Глава 8. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ....420
8.1. Адипокины — медиаторы развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний....421
8.2. Миокины — регуляторы энергетического обмена....428
8.3. Цитокины в патогенезе диабета....434
8.4. Цитокины семейства фактора роста фибробластов — эндокринные регуляторы метаболизма....441
8.5. Цитокины в патогенезе атеросклероза....445
8.6. Цитокины и функция сердечной мышцы....448
8.7. Цитокины при инфаркте миокарда....450
8.8. Роль цитокинов в развитии воспаления и патологических изменений тканей при ишемическом инсульте головного мозга....462
Глава 9. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ И В ИММУНОТЕРАПИИ РАКА ... 479
9.1. Иммунологический надзор при раке....479
9.2. Клетки иммунной системы и цитокины, участвующие в противоопухолевом иммунитете, развитии и прогрессии опухолей....481
9.3. Продукция цитокинов как механизм прогрессии опухолей....486
9.4. Участие цитокинов в регуляции противоопухолевого иммунитета....491
9.5. Диагностическое значение цитокинов при раке....495
9.6. Перспективы клинического применения цитокинов в онкологии....498
Заключение....510