

Цитокины субпопуляций CD4 ⁺ Т-клеток	403
Цитокины и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях	404
Цитокины и приобретенный иммунитет	404
Цитокины и воспаление	404
Цитокины и сердечно-сосудистые заболевания	405
Цитокины и аутоиммунные заболевания	405

сокращения раздела:

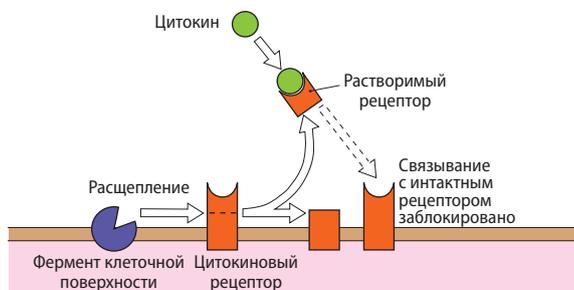
АГ – антиген
АКО – аминокислотные остатки
АПК – антиген-презентирующие клетки
АТ – антитела
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда

ИС – иммунная система
ЛАК – лимфокин-активированные киллеры
МНК – мононуклеары периферической крови
РА – ревматоидный артрит
СРБ – С-реактивный белок

СКВ – системной красной волчанке
СШ – синдром Шегрена
ТХ – Т-хелперы
ЦК – цитокины
IFN – интерферон
IL – интерлейкин

Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие коротко-дистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Белки, продукты активированных цитокинами генов, синтезируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы.

Цитокины (ЦК) – гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами.



Растворимые рецепторы для цитокинов

Все рецепторы ЦК представляют собой трансмембранные гликопротеины, у которых внеклеточная часть отвечает за связывание ЦК. Как правило, эти рецепторы состоят более чем из одной субъединицы, причем высокоаффинное связывание является следствием взаимодействия с разными субъединицами, каждая из которых сама способна связывать соответствующий ЦК, но с более низкой аффинностью. Одни субъединицы рецепторов реагируют только с определенным ЦК, в то время как другие способны формировать общие рецепторы для разных ЦК. Наличие общих структур в рецепторах может обуславливать функциональное сходство ряда ЦК. Кроме того, существуют общие групповые рецепторы, способствующие устранению избытка ЦК в очаге поражения. Синтез рецепторов протекает более интенсивно и длительно, чем синтез

соответствующих ЦК, что обуславливает их более полную и быструю элиминацию из сосудистого русла и реализацию биологического эффекта в очаге поражения. Растворимый рецептор, связывающийся с ЦК, – это отщепленный ферментом внеклеточный домен мембранного рецептора. Растворимые рецепторы сохраняют высокую аффинность в отношении своих лигандов и благодаря этому способны нейтрализовать ЦК, препятствуя их доступу к интактным мембранным рецепторам; их можно обнаружить в сыворотке и моче. Растворимые рецепторы могут выполнять функции конкурирующих антагонистов, а также участвовать в транспорте, доставке ЦК в очаг поражения и выведении их из организма. В результате взаимодействия ЦК с рецептором инициируется сигнал, передача которого в клетку обычно происходит либо по пути с участием янус-киназы (JAK)-STAT, либо по пути с участием киназы Ras-MAP.

В отличие от классических гормонов большинство ЦК является молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в тесной близости. Возможно и аутокринное действие ЦК, т.е. действие на ту же клетку, которая секретировала данный ЦК. После выделения клетками-продуцентами ЦК имеют короткий период полувыведения из кровотока. Выведение катаболизированных ЦК из организма осуществляется печенью и почками. Несмотря на короткий период жизни ЦК, в сыворотках даже здоровых доноров иногда определяются их низкие уровни. Секреция ЦК – краткосрочный процесс. Кодирующая ЦК мРНК нестабильна, что в сочетании с краткосрочностью транскрипции генов ЦК приводит к непродолжительности их биосинтеза.

К системе ЦК в настоящее время относят около 300 индивидуальных полипептидных веществ. Среди всех известных к настоящему времени секретлируемых клетками регуляторных факторов две группы ЦК являются наиболее хорошо изученными и, в связи с этим, наиболее часто используемыми в диагностических целях. Это факторы роста* и ЦК иммунной системы (ИС). ЦК ИС характеризуются следующими общими свойствами:

- синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета;
- проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10^{-11} М/л);
- служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью;
- обладают плейотропной (полифункциональной) активностью, т.е. один ЦК оказывает влияние на различные процессы;
- характеризуются последовательностью осуществления эффектов: один ЦК способен индуцировать

продукцию другого ЦК или экспрессию его рецепторов; наблюдается также синергизм и антагонизм действия различных ЦК.

Классификация ЦК может проводиться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов. В зависимости от того, какие клетки ИС преимущественно синтезируют тот или иной ЦК, различают интерлейкины (IL), монокины и лимфокины. В настоящее время 37 интерлейкинов имеют цифровые обозначения (IL-1-37), остальные ЦК буквенные: CSF (колониестимулирующие факторы), OSM (онкостатин M), LIF (фактор, ингибирующий лейкозные клетки), TGF (трансформирующие факторы роста), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), TNF (фактор некроза опухолей), интерфероны (IFN) и т.д. По механизму действия ЦК ИС можно условно подразделить на следующие группы:

1. Провоспалительные ЦК (IL-1, IL-6, IL-12, TNF α , IFN α , IFN β , IFN γ , хемокины – IL-8, MCP-1, RANTES и др.) продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Многие авторы отмечают, что высокий уровень этих ЦК является отражением активности и тяжести патологического процесса.
2. Противовоспалительные ЦК (IL-4, IL-10, TGF β и др.), регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления.
3. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими).

Спектры биологических активностей ЦК ИС в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним ЦК. Во многих случаях в действиях ЦК наблюдается синергизм. Антигенная (АГ) стимуляция приводит к секреции ЦК «первого поколения» – IL-1 и -6, TNF- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного ЦК: IL-2, а также IL-3-5, INF- γ и др. В свою очередь, ЦК «второго поколения» влияют на биосинтез ранних ЦК. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток. IL-2 появляется в цитоплазме Т-клеток через 2 ч после стимуляции; IL-4 через 4 ч, IL-10 через 6 ч, IL-9 через 24 ч. Пик выработки различных лимфокинов варьирует: 12 ч для IL-2, 48 ч для IL-4 и IL-5, 72 ч для IL-9 и INF γ .

Действие ЦК тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы ЦК является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы в ответ на стресс. Усиление продукции определенных ЦК

*См. соответствующую главу, стр. 386

воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда ЦК также способно провоцировать заболевание. Так, CSF играет ведущую роль в нормальном гемопоэзе, и уменьшение его продукции нарушает механизмы защиты против инфекций.

Поскольку ЦК являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях, например, в слезе, смывах из полостей, моче, спинномозговой жидкости и т.д. Уровни ЦК в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы, т.е. их синтез клетками *in vivo*. В норме в крови ЦК ИС не определяются. Выявление ЦК обычно отражает наличие воспаления. Определение уровней продукции ЦК мононуклеарами периферической крови (МПК) *in vitro* показывает функциональное состояние этих клеток. Спонтанная продукция ЦК МПК в культуре свидетельствует, что они уже активированы *in vivo*. Индуцированный (различными стимуляторами, митогенами) синтез ЦК отражает потенциальную, резервную способность клеток отвечать на АГ-стимул (в частности, на действие лекарственных препаратов). Сниженная индуцированная продукция ЦК *in vitro* может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния.

При оценке уровней ЦК необходимо помнить, что они являются АГ-неспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня тех или иных ЦК невозможна. Тем не менее, изучение уровней ЦК позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Тх1 и 2, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов; о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, определение уровней ЦК используется при применении новых иммуномодулирующих препаратов на основе рекомбинантных ЦК и их антагонистов для изучения фармакокинетики этих препаратов, а также их способности индуцировать синтез других ЦК.

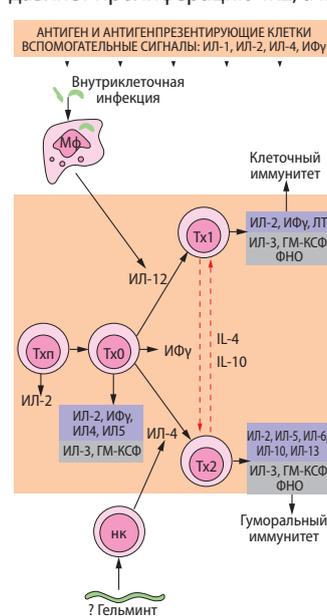
Однако необходимо учитывать то обстоятельство, что биологические эффекты многих ЦК, в частности ИЛ, имеют высокую степень идентичности, которая создает достаточно широкие возможности для компенсации недостаточности или дефицита одних медиаторов другими, а также то, что многие ЦК способны взаимодействовать со структурами одних и тех же рецепторных комплексов. Именно это обстоятельство объясняет нередко отсутствие корреляции между содержанием тех

или иных ЦК и клиническими особенностями течения патологического процесса. В равной степени это относится и к возможному отсутствию корреляции между уровнями ЦК и эффективностью терапии. Становится все более очевидным, что ориентация только на уже хорошо известные ЦК может не отражать истинного состояния цитокиновой регуляции, особенно если учесть, что в подавляющем большинстве случаев определение ЦК ограничено лишь несколькими из них.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает широкий спектр иммуноферментных тест-систем различных фирм-производителей: «Bender MedSystems» (Австрия), «Biosource» (Бельгия), «R&D» (Англия), для определения цитокинов в сыворотке, плазме и других биологических жидкостях, а также в супернатанте культуры клеток.

Цитокины субпопуляций CD4⁺ Т-клеток

Популяцию Т-хелперов (Тх) можно разделить на различные субпопуляции в зависимости от секретируемых ими ЦК. Тх0 секретируют ИЛ-2-5, INF-γ, CSF-GM и способны дифференцироваться в Тх1 или Тх2. Тх1 участвуют в процессах клеточного иммунитета, активируют макрофаги, продуцируют ИЛ-2 и -3, INF-γ и CSF-GM. Тх2 способствуют синтезу антител (АТ) В-клетками, секретируют ИЛ-4-6, ИЛ-10, ИЛ-13. ЦК, продуцируемые Тх1 и Тх2, оказывают взаимоингибирующее действие: INF-γ подавляет пролиферацию Тх2, а ИЛ-10 – Тх1 клеток.



Образование субпопуляций Тх1 и Тх2 из CD4⁺ Т-клеток (А. Рабсон, А.Ройт, П.Делвз, 2006)

В зависимости от того, с какими клетками взаимодействует АГ на ранней стадии иммунного ответа – с макрофагами, продуцирующими ИЛ-12, или с Т-клетками, секретирующими ИЛ-4, – определяется характер ответа: Тх1 или Тх2. Нарушение баланса ЦК-продуцирующей активности Тх1 и Тх2 играет значительную роль в развитии аутоиммунных состояний, хронизации и прогрессировании воспалительных заболеваний. Например, если при инфекциях, вызванных внутриклеточными микро-

организмами и вирусами, произойдет переключение клеточного иммунитета на гуморальный, то будет наблюдаться осложнение течения.

Цитокины и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях

При попадании микроорганизмов активируется альтернативный путь активации системы комплемента. Нейтрофилы и макрофаги, удаляют патогены с помощью фагоцитоза. В месте инфекции секретируются медиаторы воспаления, которые локально активируют экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина и L-селектина) кровеносных сосудов и обеспечивают адгезию и плотное связывание нейтрофилов и активированного эндотелия. В ответ на действие таких хемоаттрактантов, как IL-8 и MIP-1 α , нейтрофилы проникают в пространство между эндотелиальными клетками сосудов (диапедез). Хемоаттрактанты формируют в ткани градиент концентрации. Активированные нейтрофилы мигрируют вдоль этого градиента до места инфекции, где они разрушают патоген.

Некоторые макрофаги, называемые резидентными или фиксированными, постоянно находятся в тканях, другие мигрируют из кровотока. Активация различными медиаторами способствует уничтожению патогенов макрофагами. INF- γ , продуцируемый NK-клетками, повышает экспрессию молекул II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на поверхности клеток, усиливает фагоцитоз и механизмы уничтожения. Молекулы патогенов, такие как липополисахариды (ЛПС), в больших количествах присутствующие на поверхности грамотрицательных бактерий, вызывают гиперактивацию макрофагов, приводящую к секреции провоспалительных ЦК – IL-1, IL-6 и TNF- α , и усилению фагоцитоза.

При репликации вируса в клетке, двуспиральная вирусная РНК индуцирует продукцию INF- α и - β . Эти ЦК оказывают различные эффекты на продукцию INF- γ и вызывают прекращение синтеза белка в инфицированной клетке, тем самым не допуская продукцию вирусных белков. INF- α и - β способствуют активации NK-клеток, разрушающих инфицированные клетки с помощью специальных белков, таких как перфорин и протеазы гранзимы. При секреции в непосредственной близости от инфицированной клетки, перфорин образует поры в ее мембране, сквозь которые гранзимы попадают в клетку и индуцируют апоптоз. Это происходит путем расщепления каспаз, в особенности каспазы-3, которая, в свою очередь, активирует ДНК-Казу. Этот фермент вызывает деградацию ДНК, индуцирующую апоптотические каскады. Гранзим В также расщепляет внутриклеточный белок Bid, под действи-

ем которого белки Bax и Bak повышают проницаемость митохондриальной мембраны. Это приводит к выходу цитохрома С и образованию каспазы-9.

Цитокины и приобретенный иммунитет

Если активности врожденного иммунитета не достаточно для элиминирования патогена, АГ-презентирующие клетки (АПК), особенно дендритные, захватывают патоген и мигрируют к периферическим лимфоидным тканям, где активируют лимфоциты и иницируют адаптивный иммунный ответ. Важным этапом активации Т-клеток является индукция экспрессии белков клеточной поверхности, известных как костимуляторные лиганды и молекулы. К таковым относятся B7.1/CD80 и B7.2/CD86. Некоторые внутриклеточные патогены могут индуцировать секрецию IL-12 дендритными клетками и макрофагами. IL-12 способствует активации Th1, которые, в свою очередь, продуцируют IL-2, INF- γ и TNF- β , активируют цитотоксические Т-клетки и макрофаги, играя важную роль в иммунном ответе на вирусную и другую внутриклеточную инфекцию. Th1 также секретируют IL-3 и GM-CSF, стимулируя костный мозг к продукции большого количества лейкоцитов.

С другой стороны, активированные IL-4 Th2, секретируют IL-4-6, IL-10 и IL-13, которые стимулируют продукцию АТ В-клетками. АТ и активированные лимфоциты мигрируют к месту инфекции для элиминации патогена. Они нейтрализуют токсины и опсонизируют АГ для облегчения фагоцитоза. Th активируют макрофаги, повышая эффективность разрушения фагоцитированных патогенов, особенно тех, которые устойчивы к деструкции в фаголизосомах.

Цитокины и воспаление

Механизм процесса воспаления состоит из нескольких этапов. На третьем, заключительном этапе на поверхности эндотелиальных клеток, на внутренней стенке капилляров, активируются молекулы адгезии (E-и L-селектины, ICAM-1, VCAM-1). Через соответствующие молекулы лейкоциты прикрепляются к эндотелию и проскальзывают между клетками. Этот процесс называется диапедез. Эти события запускают и усиливаются большим количеством медиаторов воспаления. Активированные макрофаги и лейкоциты секретируют провоспалительные ЦК, такие как TNF- α , IL-6, IL-1, хемокины (IL-8). Эти ЦК циркулируют в кровотоке и стимулируют секрецию белков острой фазы, например, С-реактивного белка (СРБ, CRP). В норме воспаление очень тонко регулируется ЦК, проявляющими как провоспалительные свойства (INF- γ , IL-12),

так и действующими как отрицательные регуляторы, ингибируя воспаление (IL-10). Эта точная регуляция очень важна для предотвращения обширного разрушения ткани. Если агент, вызвавший воспаление, не удаляется, то воспалительный процесс продолжается, становится хроническим, приводя к значительному разрушению ткани. К воспалительным заболеваниям относятся ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, астма и др. Тяжелые системные инфекции могут приводить к развитию синдрома острой дыхательной недостаточности (ARDS), шоку, полиорганной недостаточности. Такой избыточный воспалительный ответ является синдромом системной воспалительной реакции (ССВР).

Цитокины и сердечно-сосудистые заболевания

IL-6, так же как IL-1, инициирует синтез белков острой фазы. Повышение уровней IL-1 и -6 ассоциируется с повторными коронарными событиями у больных ИБС. В ряде многочисленных исследований показано, что повышенный уровень IL-6 имеет более важное прогностическое значение по сравнению с hsCRP для развития сердечно-сосудистой смерти и других кардиоваскулярных осложнений. У больных ОКС отмечалось достоверное повышение уровней IL-1, -4 и -10 по сравнению со здоровыми лицами. Обнаружено существенное повышение уровней IL-2, -4, -6, -12 и -18 у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами, причем уровень IL-6 был еще выше у пациентов с ИМ. TNF α обладает в основном иммуномодулирующим и провоспалительным действием. Концентрация циркулирующего TNF α обычно очень низка, однако резко возрастает (максимум за 1,5 часа) при возникновении острой ситуации. Определение уровней TNF α и IL-6 играет немаловажную роль в диагностике застойной сердечной недостаточности.

Цитокины и аутоиммунные заболевания (АИЗ)

Главным в возникновении и развитии АИЗ является распознавание собственных структур организма иммунокомпетентными клетками и их последующая активация, пролиферация и индукция воспаления. Большая часть лимфоцитов, направленных к собственным АГ, удаляются в тимусе в результате апоптоза, но некоторые избегают этого процесса и находятся в периферической лимфатической ткани. В большинстве случаев они остаются наивными, неактивированными. Однако если подходящий собственный АГ будет представлен специфической АПК, может начаться

аутоагрессивная реакция. При презентации АГ, в том числе и собственного в качестве вторичного сигнала принимают участие так называемые костимуляторные молекулы – CD27, 28 и 30. Участие костимуляторных молекул подтверждается обнаружением повышенного уровня растворимого CD28 (sCD28) в крови пациентов с болезнью Бехчета. При болезни Грейвса появление аутоАТ ассоциировано с повышенной продукцией растворимого CD30.

Существуют данные, что развитию АИЗ, таких как рассеянный склероз, сахарный диабет I типа и др., способствуют T χ 1, и что в некоторых случаях снижение их ответа или переключение ответа на T χ 2 может ослабить заболевание. Однако известно множество исключений: данные о противоречивых эффектах IFN- γ (цитокина T χ 1) или о АИЗ, индуцированных T χ 2. Результаты измерений уровней хемокинов еще более усложняют картину, т.к. при многих АИЗ одновременно увеличены и T χ 1 (MIG/CXCL9), и T χ 2 (TARC/CCL17 и MDC/CCL22) хемотаксические факторы.

Принято считать, что ЦК, особенно TNF- α и IFN- α/β , являются необходимыми элементами развития АИЗ. Определение TNF- α в патогенезе РА и терапия антагонистами этого ЦК с успехом используется в иммунотерапии. IFN- α/β играют основную роль при системной красной волчанке (СКВ). Многие белки семейств TNF и его рецептора проявляют провоспалительные свойства в процессе активации иммунитета и участвуют в патогенных эффектах, наблюдаемых при АИЗ.

Белки семейства TNF-R, такие, как TNF-RI и II, CD134 (OX40) и CD137 (4-1BB) или их лиганды могут быть мишенями различных агентов, которые были специально разработаны для снижения клинических проявлений АИЗ. Данные доклинических исследований, особенно с использованием TNF-блокады, способствовали проведению клинических испытаний у пациентов с рассеянным склерозом и РА.

Метаболический путь CD40-CD40L участвует в развитии многих АИЗ, включая СКВ, РА и синдром Шегрена (СШ). Повышенные уровни CD40L в сыворотке связаны с активностью СКВ. Нарушения физиологии В-клеток и гуморального иммунитета, включая процессы с участием фактора активации В-клеток (BAFF), вовлечены в патогенез многих АИЗ. Нарушения регуляции экспрессии BAFF приводят к прогрессии болезни и сохранению гуморального аутоиммунитета. BAFF и его гомолог, индуцирующий пролиферацию лиганд (APRIL), выступают как мишени – кандидаты для терапии различных АИЗ. Повышенные уровни BAFF и sCD23, низкоаффинного рецептора IgE, экспрессируемого на В-клетках, обнаружены при различных АИЗ, включая СКВ, СШ и РА. АТ к аннексину V выявлены в связи со многими патологическими процессами, включая СКВ с/без антифосфолипидным синдромом, склеродермию и иммунные нейропатии.

Цитокины и трансплантация

После трансплантации васкуляризированные органы, особенно сердце и почки, подвергаются риску развития гиперострого отторжения трансплантата, особенно если у пациента уже присутствуют донор-специфические аллоАТ, появившиеся в результате предыдущей трансплантации, переливания крови или беременности. Гиперострое отторжение опосредовано активацией системы комплемента и секрецией различных ЦК воспаления, таких как TNF- α , инициацией фибринолитической и коагулирующей систем.

Основную роль при остром отторжении играют лимфоциты, активированные АГ трансплантата. Активация Т-клеток требует взаимодействия АГ с Т-клеточным рецептором (TCR), который обеспечивает специфичность иммунного ответа. Дополнительные сигналы костимуляторных молекул поддерживают и дополняют передачу сигнала TCR, улучшая пролиферацию и дифференцировку клеток. Наиболее хорошо охарактеризован путь костимуляции с участием CD28, экспрессируемого на Т-клетках, который связывает лиганды CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2), продуцируемые АПК. CD40L, CD27, CD30, интегрины тоже являются костимуляторами, взаимодействующими с соответствующими компонентами АПК: CD40, CD27L, CD30L и ICAM-1.

Прохождение первичного сигнала (обеспечиваемого TCR) в отсутствие вторичных сигналов (костимуляции) приводит к апоптозу или толерантности. Активированные лимфоциты инфильтрируют трансплантат под действием хемокинов и молекул адгезии: ICAM-1, VCAM-1, селектинов и интегринов. CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты индуцируют различные эффекторные механизмы трансплантационного иммунитета, такие как прямой цитотоксический эффект или гиперчувствительность замедленного типа. Она развивается с участием макрофагов и сопровождается секрецией IFN- γ , IL-4, IL-10, TNF- α . Хроническое отторжение характеризуется фиброзом, ишемией ткани и прогрессирующей потерей функциональной активности трансплантата. Патогенез этого осложнения на сегодняшний день не ясен. Возможно, это происходит при участии и клеточного и гуморального механизмов иммунитета.

Для подавления реакции отторжения используются иммуносупрессирующие препараты (циклоsporин, кортикостероиды). Циклоспорин блокирует транскрипцию IL-2, IL-4, IFN- α и IL-2R, тем самым ингибирует продукцию ЦК, индуцирующих активацию и дифференцировку аллореактивных Т-клеток. Кортикостероиды индуцируют лизис некоторых подтипов Т-клеток и блокируют транскрипцию генов IL-1, IL-6 TNF- α в макрофагах.

Цитокины и онкология

Особо важную роль ЦК играют в патогенезе опухолевых заболеваний ИС. Гены ЦК сопряженно активируются с онкогенами при хромосомных aberrациях и при ретровирусных инфекциях. Вследствие этого опухолевые клетки продуцируют ЦК, стимулирующие пролиферацию неопластических иммунокомпетентных клеток. Исследование роли IL в опухолевом процессе было начато с получения данных о том, что IL-2 является активным стимулятором функций различных цитотоксических клеток, которые экспрессируют рецепторы к этому ЦК. В последующем было установлено, что такой способностью обладают и другие IL, в частности IL-4, -15 и -18. В связи с этим изучение указанных ЦК при злокачественном росте параллельно с их активным применением для иммунотерапии рака было доминирующим в течение длительного периода времени.

К числу ЦК, которые могут принимать участие в противоопухолевой защите, относится IL-23 – член семейства IL-12, обладающий свойствами провоспалительных ЦК. Его биологические активности связаны со способностью усиливать пролиферацию Т-лимфоцитов на начальных этапах активации наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, усилением продукции IFN γ , секрецией IL-17, увеличением продукции IL-10 указанными клетками, усилением активности дендритных клеток и др. IL-23, подобно IL-12, может быть эффективным противоопухолевым воздействием, однако противоопухолевый эффект IL-23 осуществляется иными механизмами по сравнению с IL-12, т.к. в действии последнего основная роль принадлежит CD8⁺ Т-клеткам.

Цитокины и аллергические заболевания

Одним из основных патогенетических механизмов этой патологии является нарушение регуляции синтеза IgE на уровне продукции IL-4, что было положено в основу концепции о дисбалансе продукции ЦК Th1 и Th2 в патогенезе аллергии, во время которой происходит увеличение экспрессии генов IL-4, -5, -13 и усиление активности В-лимфоцитов. При этом IL-5 является хемоаттрактантом для эозинофилов, вызывает их дегрануляцию при паразитарных инвазиях, играет роль в патогенезе аллергического воспаления, атопии. IL-13 в В-клетках стимулирует секрецию IgG₄ и IgE. IL-17 способен индуцировать продукцию ЦК Th2 и вызывать развитие эозинофилии. Важное место в контроле секреции IgE уделяют sCD23, которая экспрессируется благодаря IL-4 и GM-CSF.

Функцию супрессоров IgE-ответа могут выполнять Th1, которые подавляют дифференцировку Th2

и секрецию ими IL-4. Эта активность T_H1 связана в основном с IFN- γ . В связи с этим любой фактор, способствующий дифференцировке T_H1, автоматически ингибирует развитие T_H2 и аллергических процессов. К таким факторам относятся IL-12 и IFN- γ .

Интерлейкин 1 (IL-1 α , IL-1 β)

IL-1 представляет собой систему из трех ЦК: IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra (антагонист рецептора IL-1), и двух рецепторов R1 и R2. IL-1 α и β кодируются разными (хотя и тесно сцепленными) генами и различаются по структуре и pI (α – 5,0; β – 7,0). Гомология их структуры составляет лишь 26%. Несмотря на незначительную гомологию, IL-1 α и β конкурируют за один и тот же рецептор. Преобладающей формой IL-1 является IL-1 β . Биологические свойства IL-1 α и β очень сходны, либо идентичны. IL-1 α активирует преимущественно Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием, в то время как IL-1 β – многофункциональный ЦК с широким спектром действия, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов.

Основными продуцентами IL-1 β являются макрофаги и моноциты. В синтезе данного ЦК также могут принимать участие лимфоциты, фибробласты. Клетки-мишени – иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласты и др. IL-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, ЦК (IL-2, -3, -6, TNF- α), молекул адгезии (Е-селектинов), прокоагулянтов, простагландинов. IL-1 β повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект и др.

IL-1 участвует в регуляции температуры тела, а его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки. Известны факторы, снижающие биологическую активность IL-1. К ним прежде всего относят глюкокортикоиды и простагландины. Из экзогенных факторов следует указать циклоспорин А. В сыворотке крови лиц, которым был введен эндотоксин, в моче лихорадящих больных, а также в культуральной жидкости моноцитов, активированных *in vitro*, может быть обнаружен полипептид, специфически снижающий активность IL-1. Повышение уровня IL-1 наблюдается при различных воспалительных и АИЗ, включая септический шок, воспалительное поражение кишечника, РА, сахарный диабет 1 типа. Сильное повышение уровня IL-1 приводит к гипотензии, анорексии, разрушению хрящей в суставах.

Эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием IL-1 α и β секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста. Эти полипептиды могут стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию и вызывать освобождение сосудистых медиаторов воспаления, что при значительном увеличении указанных ЦК может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

При множественных травмах в плазме наблюдается высокий уровень IL-1, -2, -6, и особенно резко увеличен уровень TNF. Отторжение почечного трансплантата сопровождается увеличением уровня IL-1, -6, TNF в плазме. Угроза прерывания беременности сопровождается увеличением продукции мононуклеарами периферической крови IL-1 и увеличением экспрессии рецептора IL-2 в субпопуляции Т-клеток. IL-1 β принадлежит существенная роль в патогенезе СПИДа. При псориазе синтез IL-1 α и β не снижается, но падает их функциональная активность. Низкая активность IL-1 может быть обусловлена генетически (возможно наследование аллеля гена IL-1, определяющего синтез IL-1 нормального содержания, но со слабой функциональной активностью). Повышенный уровень IL-1 отмечают при острым и хроническом миелоидном лейкозе. Увеличен уровень в плазме IL-1, -6, TNF при волосатоклеточном лейкозе. IL-1 стимулирует миелопоэз и ранние этапы эритропоэза (поздние – подавляет, будучи антагонистом эритропоэтина). IL-1 β подавляет развитие В-лимфоцитов, участвует в выборе направления гемопоэза между миело- и В-лимфопоэзом (в пользу первого).

Предшественник интерлейкина 1 β (пре-IL-1 β)

IL-1 синтезируется в форме предшественников макрофагами, эндотелиальными и мезенхимальными клетками, В-лимфоцитами, а также клетками других тканей. IL-1 β приобретает способность связываться с рецептором только после ферментативного расщепления, в результате которого образуется конечный продукт с м.м. 17,5 кДа. Этот процесс катализируется ферментом: IL-1 β -конвертирующим энзимом, совсем недавно переименованным в каспазу-1. Было показано, что в эндотелиальных клетках и клетках артерий стимуляция с помощью лиганда CD40 ведет к процессингу пре-IL-1 β и высвобождению биологически активного ЦК, тем самым, указывая как на механизм ICE-активации в воспалительном процессе при атерогенезе и других патологических состояниях, так и на новый механизм активации IL-1 β в клетках сосудов.

Рецептор интерлейкина 1 (IL-1R2)

Рецептор IL-1 типа (IL-1R1) экспрессируется на многих клетках: Т-лимфоцитах, тимоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, гепатоцитах и др. Тип 2 рецепторов (IL-1R2) характерен для В-клеток, макрофагов и моноцитов. Эти два рецептора имеют различные характеристики связывания с IL-1 α и β . Обычно IL-1 α лучше связывается с R1, а IL-1 β – лучше с R2. В сыворотке были выявлены растворимые формы обоих рецепторов. Кроме того, был обнаружен дополнительный белок-рецептор (IL-1R-АсР). IL-1R-АсР образует комплексы с IL-1R1, после чего он увеличивает аффинность этого рецептора к IL-1, связываясь либо с IL-1 α , либо с IL-1 β . Число рецепторов на клетках невелико и составляет, как правило, несколько десятков или сотен. Оба типа рецепторов представляют собой трансмембранные гликопротеины с Ig-подобной структурой внеклеточного участка молекулы. Между ними имеется 28% гомологии.

Антагонист рецептора IL-1 (IL-1 Ra)

IL-1Ra является мономерным гликозилированным белком с м.м. 25 кДа, который продуцируется моноцитами и другими клетками. Он связывается с IL-1 α R с той же аффинностью, что IL-1, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала. Таким образом, IL-1Ra выступает в качестве ингибитора и, по-видимому, является важным физиологическим регулятором экспрессии IL-1. Недавно проведенные исследования показали, что *in vivo* баланс между IL-1 и IL-1Ra играет важную роль в защите организма от инфекции и ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей. Для инфекционных заболеваний максимальное повышение уровня IL-1Ra наблюдается при сепсисе. При этом повышенные концентрации IL-1Ra коррелируют с благоприятным прогнозом. Недостаточная продукция IL-1Ra значительно ухудшает тяжесть поражения тканей при болезни Лайма, туберкулезе, саркоидозе. Другие исследования показали значимость IL-1Ra как эндогенного противовоспалительного агента при ишемических поражениях головного мозга, воспалительных заболеваниях кишечника, респираторном дистресс-синдроме, бронхиальной астме, пиелонефрите. IL-1Ra присутствует в высоких концентрациях в амниотической жидкости в третьем триместре, в моче больных с лихорадкой, в синовиальной жидкости при РА. В настоящее время закончены клинические испытания фармакологических препаратов на основе рекомбинантного IL-1Ra.

Интерлейкин 2 (IL-2)

Этот ЦК с м.м. 15 кДа играет исключительно важную роль в реализации механизмов иммунного ответа. Продукентами IL-2 являются Тх1. Помимо участия

IL-2 в дифференцировке и пролиферации Т-клеток, этот ЦК принимает непосредственное участие в реализации механизмов противоопухолевой защиты. Так, IL-2 повышает литическую активность NK-клеток, а также индуцирует клетки системы ЛАК (лимфокина-активированные киллеры). Кроме того, он усиливает секрецию IFN γ Т-лимфоцитами. Определение IL-2 является наилучшим показателем активации Т-клеток в *in vitro* тестах. Установлено, что IL-2 и IFN γ формируют эффекторные иммунологические механизмы, направленные на предотвращение пролиферации неотрансформированных клеток. У больных острым вирусным гепатитом в репликативный период регистрируется высокая спонтанная продукция IL-2.

Растворимый рецептор IL-2 (sIL-2R)

IL-2 связывается с высокоаффинным IL-2R, который состоит из трех субъединиц, включая IL-2R α (p55) и IL-2R β (p70). Субъединица IL-2R β является постоянным компонентом мембран лимфоцитов, а субъединица IL-2R α образуется при связывании IL-2. Эта субъединица соответствует низкоаффинному IL-2R, и увеличение ее количества указывает на активацию клеток. После активации часть субъединицы высвобождается из мембраны, превращаясь в sIL-2R, циркулирующий маркер клеточной активации. Определение уровня sIL-2R позволяет детектировать и контролировать активацию Т-клеток после трансплантации органов (пересадки почек и др.). Измерение концентрации sIL-2R в сыворотке крови может быть использовано для постановки точного диагноза. Увеличение уровня sIL-2R – диагностический признак гиперпролиферации лимфоцитов (лейкозы, аутоиммунные заболевания).

Интерлейкин 3 (IL-3)

IL-3 относится к семейству гемопоэтических ростовых факторов (м.м. 15-28 кДа). Клетками-продукентами IL-3 являются Тх1 и 2, а также ряд других клеток (В-лимфоциты, миелоидные и стромальные клетки костного мозга, кератиноциты). Активация гена IL-3 наблюдается через 4 ч после стимуляции клетки и поддерживается несколько суток. Секреция IL-3 подавляется циклоспорином А и глюкокортикоидами. IL-3 вместе с эритропоэтином поддерживает рост и дифференцировку клеток эритроидного ростка. В то же время IL-3 способен регулировать раннюю стадию дифференцировки В-лимфоцитов, поддерживает рост пре-В-клеток, а также усиливает секрецию IgG. IL-3, -4 и GM-CSF являются ростовыми факторами для тучных клеток. IL-3 усиливает продукцию гистамина клетками гемопоэтической

системы, но не влияет на активность гистамина в культуре клеток периферической крови взрослых доноров. IL-3 и GM-CSF вызывают формирование гранул эозинофилов.

Интерлейкин 4 (IL-4)

Этот ЦК (м.м. 15-20 кДа) продуцируется Тх2 и является фактором дифференцировки для Т- и В-клеток. Наиболее сильный эффект IL-4 оказывает на регуляцию образования других ЦК посредством участия в многочисленных биологических процессах, таких как иммунный ответ и воспалительные реакции. IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1 β , -6, -8, -12, TNF- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Кроме того, IL-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG₄. Известна способность IL-4 генерировать активность ЛАК и усилить противоопухолевую активность макрофагов. Дисрегуляция секреции IL-4 является ключевой в развитии аллергопатологии. Показано, что МНК больных atopическими заболеваниями имеют усиленный ответ на рекомбинантный IL-4 по сравнению с ответом МНК здоровых доноров. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию IL-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза ЦК тучными клетками, способными вырабатывать IL-4-6. При синдроме Сезари увеличено содержание IL-4. Уровень ЦК также заметно повышается у больных хроническим вирусным гепатитом С. В периоды обострения его количество увеличивается почти в 3 раза по сравнению с нормой, а во время ремиссии уровень IL-4 снижается, особенно на фоне проводимого лечения рекомбинантным IL-2.

Растворимый рецептор IL-4 (sIL-4R)

Высокоаффинный IL-4R представляет собой комплекс, состоящий, по крайней мере, из двух субъединиц: α -субъединицы, связывающей IL-4 с высоким сродством, и γ -субъединицы, вносящей дополнительный вклад в связывание. α -Цепь IL-4R входит в семейство ЦК-рецепторов. sIL-4R образуется в результате альтернативного сплайсинга. IL-4R экспрессируется в незначительном количестве на пре-В клетках, неактивированных зрелых Т- и В-лимфоцитах. Активация клеток приводит к росту числа IL-4R.

Интерлейкин 5 (IL-5)

Этот димерный белок с м.м. 50-60 кДа продуцируется Тх2. IL-5 усиливает пролиферацию активированных В-клеток, а также экспрессию на них рецептора

для IL-2 и синтез IgA. В нестимулированных В-клетках IL-5 индуцирует секрецию IgM и G. IL-5 является хемоаттрактантом для эозинофилов, вызывает их дегрануляцию при паразитарных инвазиях, играет роль в патогенезе аллергического воспаления, атопии. Противоопухолевая активность IL-5 связана со способностью участвовать в апоптозе.

Интерлейкин 6 (IL-6)

Этот мономер с м.м. 19-34 кДа является фактором дифференцировки В-лимфоцитов в АТ-продуцирующие клетки. IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем (также как и IL-1 и TNF) может быть отнесен к ЦК воспаления. Показано, что IL-6 вызывает значительное повышение уровня мРНК *c-sis* гена (β -цепь РФТ) в культивируемых эндотелиальных клетках человека, что может опосредовать воспалительные сосудистые эффекты. Повышение уровня IL-6 наблюдается при многих патологических состояниях, в том числе при АИЗ, сердечной микседеме, РА, болезни Кастлемана, псориазе, мезангиопролиферативном гломерулонефрите, саркоме Капоши, алкогольном циррозе, лимфоме, миеломе и карциноме почек. У ВИЧ-инфицированных лиц В-лимфоциты продуцируют увеличенное количество TNF α и IL-6. Есть данные об обнаружении повышенного уровня TNF- α и IL-6 в плазме крови при различных atopических реакциях, таких как аллергия и астма. Данный ЦК регулирует пролиферацию эпителиальных клеток желчных протоков, клеток печени, образование гранул, формирование фиброза при циррозе печени. Повышение концентрации IL-6 отмечено при обострениях язвенной болезни, панкреатита, глютенной энтеропатии, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, вирусного гепатита, первичного билиарного цирроза.

Растворимый рецептор IL-6 (sIL-6R)

Мембранный IL-6R содержит две цепи: IL-6R α , гликопротеин с м.м. 80 кДа и IL-6R β , гликопротеин с м.м. 130 кДа. Мембранный IL-6R расщепляется с образованием sIL-6R с м.м. 55 кДа. IL-6 первоначально связывается с IL-6R α и IL-6R β с образованием бинарного комплекса. Этот комплекс затем ассоциируется с двумя молекулами IL-6R β , и образовавшиеся молекулы фосфорилируются. Ответственным за сигнальную трансдукцию является гомодимер IL-6R β , который активируется также LIF, CNTF, онкостатином М и IL-11. sIL-6R принимает участие в процессах, происходящих в печени при остром и хроническом воспалительном процессе. Высокие уровни наблюдаются у ВИЧ-инфицированных лиц и у пациентов с множественными миеломами и В-лимфоцитарными лейкозами.

Интерлейкин 7 (IL-7)

IL-7 – ЦК, стимулирующий гемопоэз. Является пептидом с м.м. 20-40 кДа; продуцируется фибробластами и стромальными костномозговыми клетками. IL-7 стимулирует пролиферацию, но не дифференцировку пре- и про-В-клеток и не обладает активностью в отношении дифференцированных В-клеток. Также IL-7 стимулируется пролиферация незрелых и дифференцированных активированных Т-клеток. Он эффективен и в иммуноотерапевтическом разрушении опухолевых клеток CD4⁺ Т-клетками. Совместно с IL-2 он может применяться в консолидационной иммунотерапии злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации костного мозга. IL-7 может индуцировать апоптоз опухолевых клеток, вызывает дифференцировку клеток подгруппы острого миелобластного лейкоза.

Интерлейкин 8 (IL-8)

IL-8 – низкомолекулярный ЦК воспаления; принадлежит к семейству хемокинов. Продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и ЦК, главным образом TNF и IL-1. Образуясь из общего для различных хемокинов предшественника, состоящего из 99 аминокислотных остатков (АКО), IL-8 содержит 72 АКО и существует в растворе в виде димера. Он известен как NAP-1 (активирующий нейтрофилы пептид-1), NAF (фактор активации нейтрофилов), GCF (хемотактильный фактор гранулоцитов) и NCF (хемотактильный фактор нейтрофилов). Активирует нейтрофилы, в меньшей мере другие гранулярные лейкоциты, вызывает их хемотаксис в очаг воспаления. Точно такой же эффект оказывается IL-8 на моноциты. Повышенный уровень IL-8 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов при РА, с язвенным колитом. IL-8, появляясь после IL-1 и TNF в местах воспаления, играет важную роль при псориазе.

Интерлейкин 10 (IL-10)

IL-10 с м.м. 17-21 кДа, продуцируемый Th2, может рассматриваться как антагонист ряда ЦК. Так, IL-10 подавляет продукцию IFN γ Th1. Кроме того, он тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на АГ и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 β , IL-6 и TNF. В то же время IL-10 стимулирует секрецию Ig В-клетками. IL-10 может стимулировать синтез IgE. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен с IL-4. При различных опухолях отмечено повышение уровня IL-10, при этом считается, что это повышение является плохим

прогностическим признаком и сочетается с выраженной прогрессией опухолевого роста. IL-10 является родоначальником семейства ЦК, в которое входят IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 и IL-26.

Интерлейкин 11 (IL-11)

NEW

IL-11 синтезируется стромальными клетками костного мозга. Клетки-мишени – гемопоэтические предшественники остеокластов. Аминокислотная последовательность IL-11 человека и приматов идентична на 94%, а человеческого и мышиного – на 88%. IL-11 действует синергически с IL-3, -4, -7, -12, -13, SCF, Flt-3 лигандом и GM-CSF, стимулируя пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников. Он стимулирует мегакариопоэз и тромбоцитопоэз совместно с IL-3, тромбопоэтином и SCF; эритропоэз, миелопоэз и лимфопоэз, модулирует гемопоэтическое микроокружение. Альвеолярные и бронхиальные эпителиальные клетки продуцируют IL-11 в ответ на воспалительные ЦК. IL-11 регулирует рост GI клеток эпителия. Он стимулирует развитие остеокластов, и ингибирует липогенез. Подобно IL-1 и -6, принимает участие в индукции синтеза белков острой фазы.

Интерлейкин 12 (IL-12)

IL-12 является гликопротеином с м.м. 70 кДа, который состоит из двух гликозилированных субъединиц: p40 и p35, связанных между собой дисульфидными мостиками. Дисульфидные связи играют важную роль в биологической активности IL-12. Субъединицы кодируются двумя различными, независимыми друг от друга генами. Помимо обладающего биологической активностью p70-гетеродимера, клетки, продуцирующие IL-12, секретируют в большом количестве субъединицу p40, которая не является биологически активной. p40 секретирруется с большим избытком по сравнению с биологически активным гетеродимером. Она участвует в связывании с рецептором, но p35 необходима для трансдукции сигнала. IL-12 секретирруется, прежде всего, активированными макрофагами и влияет на иммунные клеточные реакции. IL-12 повышает литическую активность системы ЛАК. IL-12 действует как ростовой фактор при активации Т- и НК-клеток. При этом он действует в качестве индуктора секреции IFN- γ и ингибитора синтеза IgE, индуцированного IL-4. IL-12 активирует и цитотоксичность макрофагов, а дефицит его продукции макрофагами может значительно снижать противоопухолевую активность. IL-12 оказывает противоопухолевый эффект при раке легкого. Усиление роста опухоли, в частности, рака прямой кишки, ассоциируется со снижением продукции IL-12 и усилением продукции IL-10. Важным свойством IL-12 яв-

ляется усиление экспрессии FasL и индукция апоптоза. IL-12 ингибирует ангиогенез. Антиангиогенное действие IL-12 реализуется на уровне рецепторов протеинкиназы, адгезивных молекул, интегринов и других поверхностных структур, усиления продукции IFN- γ . В последние годы установлено, что IL-12 является ключевым ЦК в развитии Tх1. Было показано, что Tх1 способствуют патогенезу различных органоспецифических заболеваний с иммуновмешательством (аллергический энцефаломиелит, инсулин-зависимый диабет). IL-12 играет основную роль при АИЗ, резистентности к бактериальной или паразитической инфекции, антивирусном ответе, включая ВИЧ. Было показано, что IL-12 является мощным адьювантом при вакцинации.

Интерлейкин 13 (IL-13)

IL-13 является белком, который продуцируется преимущественно в негликозилированной форме (10 кДа) активированными Т-клетками и мастоцитами. Функции IL-13 подобны биологической активности IL-4. Он является мощным модулятором активности моноцитов и В-клеток, но, в отличие от IL-4 и IL-13, не имеет прямого биологического влияния на Т-клетки. IL-13 оказывает ингибирующий эффект на продукцию других ЦК, стимулирующих начало воспалительного процесса при сепсисе или РА, причем в отличие от IL-4 его концентрация не снижается. IL-13 совместно с IL-4 и IL-10 принимает участие в иммунных реакциях Tх2. У В-клеток он стимулирует секрецию IgG4 и IgE.

Интерлейкин 15 (IL-15)

NEW IL-15 – это недавно открытый ЦК, который обладает многими биологическими свойствами IL-2. IL-15 был открыт как ЦК (IL-T), продуцируемый линией Т-клеточного лейкоза взрослого человека (HuT-102) и стимулировавший пролиферацию Т-клеток. Высокоаффинные IL-15R были выявлены на различных клетках, включая Т-, В- и NK-клетки, а также клетки нелимфоидного ряда. IL-15R состоит из трех субъединиц; специфической к IL-15R α , β - и γ -цепи, аналогичных рецепторной системе IL-2. Показано, что IL-15R стимулирует рост NK-клеток, активированных периферических Т-клеток, лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs), и В-клеток. Показано, что IL-15 является хемоаттрактантом для Т-лимфоцитов человека и индуцирует активность ЛАК и образование цитолитических эффекторных клеток. По-видимому, IL-15 также оказывает влияние на клетки, не связанные с иммунным ответом. Клетки скелетных мышц экспрессируют мРНК IL-15 и IL-15 R. Содержание IL-15 увеличивается при воспалительных заболеваниях желудка, тонкой и толстой кишки.

Интерлейкин 16 (IL-16)

NEW IL-16 (лимфоцитарный хемотаксический фактор – LCF) – это провоспалительный цитокин, хемоаттрактант CD4⁺ Т-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Он может усиливать экспрессию IL-2R и HLA-DR, ингибировать Т-клеточный рецептор (TcR)/CD3-зависимую активацию и способствовать подавлению транскрипции HIV-1. IL-16 – уникальный регулятор, не обладающий значительной гомологией с какими-либо другими охарактеризованными ЦК. Впервые IL-16 был идентифицирован как гомотетрамер, состоящий из отдельных мономеров с м.м. 14 кДа (130 АКО). У приматов его последовательность более чем на 90%. CD4 служит рецептором сигнальной трансдукции IL-16, поэтому данный ЦК способен взаимодействовать с CD4. Область молекулы CD4, с которой связывается IL-16, расположена внутри домена D4, перекрывая структуры, участвующие в формировании димеров CD4.

Источниками IL-16 служат эндотелиальные и тучные клетки, лимфоциты, макрофаги, синовиальные фибробласты и эозинофилы. IL-16 может секретироваться активированными CD8⁺ клетками в ответ на гистамин или серотонин. Экспрессия IL-16 связана с воспалительными процессами при астме, РА, СКВ, колитах, атопическом дерматите и рассеянном склерозе. Например, продукция IL-16 прямо пропорциональна количеству инфильтрирующих CD4⁺ Т-клеток в эпителии больных астмой. У пациентов с III-IV стадией рака молочной железы, кишечника, почки, мочевого пузыря, матки, яичника в сыворотке крови обнаруживают повышенный уровень IL-16.

Интерлейкин 17 (IL-17)

NEW IL-17, впервые описанный как мышинный цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-8 (CTLA-8), продуцируется в первую очередь активированными Т-клетками памяти. Основываясь на исследованиях клеточных линий, предполагается, что IL-17R экспрессируется на тучных клетках, фибробластах, эмбриональных гепатоцитах, пре-В-клетках и клетках эпителия кишечника. IL-17 опосредует связь между Т-клетками и гемопоэтической системой. ЦК Т-клеточного происхождения индуцирует фибробласты, которые, в результате, продуцируют IL-6, -8, ICAM-1 и G-CSF, предположительно по NF- κ B-опосредованному механизму. IL-6, в свою очередь, способствует развитию колоний гранулоцитов/макрофагов, а G-CSF направляет развитие нейтрофилов. IL-17 усиливает пролиферацию частично активированных Т-клеток и повышает продукцию оксида азота (NO) в хряще при остеоартрите. IL-17 может приводить к усилению AT-зависимой гибели опухолевых клеток.

Интерлейкин 18 (IL-18)

IL-18 – негликозилированный полипептид, у которого нет классической сигнальной последовательности. Он синтезируется в виде неактивного пропептида с м.м. 24 кДа. После протеолитического расщепления под воздействием ICE (интерлейкин-1 β преобразующего энзима) или другой каспазы образуется зрелый активный пептид с м.м. 18 кДа. IL-18, также известный как IFN- γ -индуцирующий фактор (IGIF), первично был охарактеризован как потенциальный индуктор синтеза IFN- γ Т и НК клетками. Независимо от IL-12, IL-18, влияя на секрецию IFN- γ , быстро активирует клетки моноцитарно/макрофагальной системы, что ведет к активации множества антибактериальных, антиопухолевых и противовирусных ответных реакций. Сам IL-18 индуцируется стрессовыми сигналами (нейрогенными или бактериального происхождения). Считается, что индуцированное стрессом высвобождение IL-18 может вести к усилению цикла IFN- γ /IL-18: вслед за первой волной образования IFN- γ лимфоцитами, индуцированного IL-18, вновь синтезированный IFN- γ , в свою очередь, стимулирует моноциты/макрофаги, что ведет к увеличению их ICE-активности которая, в частности, приводит к образованию IL-18. IL-18 не только стимулирует синтез IFN- γ , но и модулирует его функциональную активность. Показано, что экспрессия Fas-лиганда T α 1 и НК-клетками также происходит под влиянием IL-18. С другой стороны, показано, что IFN- γ участвует в активации экспрессии самого Fas. Таким образом, можно сделать вывод, что IL-18 самостоятельно (FasL) или посредством IFN- γ (Fas) стимулирует инициализацию процессов апоптоза.

Интерлейкин 20 (IL-20)

NEW IL-20 принадлежит семейству ЦК IL-10. Его аминокислотная последовательность приблизительно на 28% идентична IL-10 и на 76% идентична IL-20 мышей. Экспрессия IL-20 может повышаться под воздействием ЛПС. Показано, что этот ЦК инициирует каскады трансдукции с участием STAT3 и стимулирует индукцию провоспалительных генов, включая TNF- α и MCP-1. Первоначально функциональные исследования на трансгенных мышах показали, что IL-20 способен регулировать развитие кожи. Сверхэкспрессия IL-20 как у людей, так и у мышей, приводит к гиперпролиферации кератиноцитов, абнормальной эпидермальной дифференцировке и неонатальной гибели. У людей уровни IL-20 и его рецепторов повышены при псориазе. Возможно, IL-20 участвует в гемопоэзе. Он усиливает пролиферацию мультипотентных клеток-предшественников *in vitro*. На модельных системах показано, что IL-20 подавляет COX-2 и PGE2 и является ингибитором ангиогенеза.

Интерлейкин 22 (IL-22)

NEW IL-22 (семейство IL-10) также известен как IL-10-подобный Т-клеточный индуцибельный фактор (IL-TIF). Рецептор IL-22 экспрессируется преимущественно в поджелудочной железе, и, в меньшей степени, других тканях ЖКТ, почек и кожи. Описан растворимый рецептор – IL-22-связывающий белок (IL-22BP), который может действовать как эндогенный ингибитор активности ЦК. Показано, что IL-22 активирует сигнальные пути Jak/STAT и MAPK и усиливает продукцию белков острой фазы. IL-22 продуцируется в основном активированными T α 1 и НК-клетками. Экспрессия мышино IL-22 индуцируется в различных органах при инъекции ЛПС, что свидетельствует о возможном его участии в воспалительных ответах. Это подтверждается данными у пациентов с РА о том, что IL-22 продуцируется синовиальными фибробластами и макрофагами и может индуцировать провоспалительный ответ в синовиальных тканях. Кроме того, он стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и дефензинов в кератиноцитах человека.

Интерлейкин 23 (IL-23)

NEW IL-23 – это недавно открытый ЦК, который участвует в созревании Т-клеток памяти. Как и близкие к нему цитокины IL-12 и IL-27, IL-23 это гетеродимерный белок, субъединицы которого (p19 и p40) с м.м. ~70 кДа связаны дисульфидными связями. p19 обладает гомологией с IL-6, G-CSF и субъединицей p35 IL-12. p40, общая для IL-23 и IL-12, также обладает гомологией с рецепторами IL-6 и цилиарного нейротрофического фактора. p19 продуцируется активированными дендритными клетками, макрофагами и эндотелиальными клетками, уровень ее экспрессии повышается в ответ на бактериальные продукты. Изучение p19 показало роль IL-23 в генерации гуморального и клеточного иммунного ответа, зависящего от Т-клеток памяти. p40 продуцируется активированными дендритными клетками, макрофагами/моноцитами, микроглией, клетками костного мозга, культивируемыми в присутствии фактора стволовых клеток (c-kit лиганд) и кератиноцитами. p40 находится под контролем многих факторов транскрипции, таких как IRF-1, c-Rel, Ets-2 и Ets-подобных компонентов. При взаимодействии с перитонеальными макрофагами IL-23 стимулирует продукцию IL-1 и TNF, играя роль аутокринного воспалительного ЦК.

В настоящее время изучается роль IL-23 в патогенезе АИЗ. Показано, что IL-23 способствует образованию популяции патогенных CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих IL-6, -17 и TNF, а также других провоспалительных ЦК. При экспериментальной аутоиммунной энцефалопатии у мышей введение нейтрализующих АТ к IL-17 снижало аутоиммунные повреждения, опосредованные

популяцией Т-клеток, развившихся под действием IL-23. Это подтверждает важность ЦК-каскада с участием IL-23 и IL-17 при АИЗ.

Колонистимулирующие факторы (CSF)

CSF – это ЦК, стимулирующие гемопоэз. В настоящее время описано 3 ЦК этой группы: **G-CSF** (гранулоцитарный), **GM-CSF** (гранулоцитарно-макрофагальный), **M-CSF** (моноцитарно/макрофагальный). CSF – полипептиды с м.м. 20–40 кДа. GM-CSF, M-CSF, G-CSF продуцируются мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами, соответственно. GM-CSF индуцирует рост и дифференцировку незрелых костно-мозговых клеток в разные типы клеток миелоидного ряда, при этом ускоряет процесс созревания предшественников гранулоцитов и мононуклеарных макрофагов. Высокий уровень GM-CSF, секретируемого опухолевыми клетками, обуславливает нейтрофилию у больных со злокачественным процессом. M-CSF вызывает дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников в мононуклеарные фагоциты, G-CSF – в нейтрофилы. CSF относятся к провоспалительным ЦК, их уровни в плазме увеличиваются при воспалении различной этиологии.

Flt-3/Flk-2 лиганд (FL)

NEW

FL – это трансмембранный гликопротеин I типа с м.м. 30–35 кДа. FL не очень тесно связан с другими ЦК, но обладает некоторой гомологией с SCF и M-CSF. Хотя идентичность аминокислотной последовательности между FL, SCF и M-CSF менее 15%, положения 4 цистеиновых остатков и 4 α -спиральных участков очень консервативны для этих трех белков. В результате альтернативного сплайсинга гена FL образуются растворимая и связанная с мембраной формы. Растворимая форма FL существует в виде нековалентно связанного гомодимера и определяется в норме в крови с концентрациями пг/мл. Мембраносвязанная форма FL встречается намного чаще, чем любая из растворимых, и считается наиболее биологически значимой. Известно, что FL экспрессируется кератиноцитами, фибробластами и Т-клетками. Функционально он непосредственно связан со многими событиями на ранних этапах лимфо- и миелопоэза. В процессе лимфопоэза FL способствует самоподдержанию тимусных клеток-предшественников, продлевает срок существования предшественников В-клеток, способствует пролиферации ранних предшественников В-клеток и, совместно с IL-7, индуцирует их дифференцировку. В процессе миелопоэза, FL оказывает положительное влияние на развитие и последующую дифференцировку GM-CSF. И наоборот, эффект FL на развитие тучных клеток и мегакариоцитопоэза очень незначителен или отсутствует.

Фактор некроза опухолей (TNF)

В группу факторов некроза опухолей включают **TNF α** и **β** (лимфотоксин). Они представляют собой полипептиды с м.м. ~17 кДа. TNF α является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, ЛАК, клеток нейроглии, в особых случаях – активированных Т-лимфоцитов. Последние являются основными продуцентами TNF β , который образуется при действии на Т-клетки АГ и митогенов значительно позже, чем TNF α (2–3 сутки после активации). Противоопухолевое действие, связанное с геморрагическим некрозом и давнее название семейства, однако не ограничивает спектр действий данных ЦК. Существует три основных направления действия TNF:

- цитотоксическое, направленное на клетки опухоли либо клетки, пораженные вирусами;
- иммуномодулирующее и противовоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток;
- влияние на метаболизм, способное привести к гипергликемии, резорбции кости и увеличению мышечного гликогенолиза, т.е. кахексии, наблюдаемой при некоторых паразитарных инфекциях.

В результате высвобождения TNF повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз. Концентрация циркулирующего TNF α обычно очень низка (<5 пг/мл), однако она резко возрастает (максимум за 90 мин.) после введения ЛПС и возвращается к норме в течение 4 ч. Высокие уровни TNF α (>300 пг/мл) обнаруживают во время септического шока. Сохранение высоких уровней указывает на возможность возникновения нежелательных последствий. Было показано, что у ВИЧ-инфицированных лиц в начальный период заболевания значительно увеличиваются концентрации TNF α и IFN- γ . Повышенный уровень TNF α при СПИ-Де индуцирует репликацию вируса в инфицированных клетках по ауто- или паракринному пути. Кроме того, TNF, осуществляя киллинг клеток, пораженных вирусом, вызывает вирусемию и заражение новых лимфоцитов. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц приводят к дополнительной продукции TNF α и IL-1, и это тоже вызывает увеличение количества клеток, содержащих вирус иммунодефицита.

Растворимый рецептор TNF I типа (sTNF-RI)

TNF проявляет свою биологическую активность при связывании со специфическими высокоаффинными мембранными рецепторами. TNF-RI, известный также как CD120a, является белком с м.м 55–60 кДа (p55). Он экспрессируется клетками большинства типов тканей. Активация различных типов клеток приводит к протектолитическому расщеплению мембранных рецепторов

и образованию их растворимых форм. sTNF-RI стабилизирует циркулирующий TNF и увеличивает период полураспада данного ЦК. Он принимает участие в апоптозе и образовании герминативного центра, а также обладает антивирусной активностью. Уровень sTNF-RI повышен в сыворотке пациентов с онкологическими заболеваниями, хронической почечной недостаточностью и в бронхо-альвеолярном лаваже пациентов, страдающих ARDS (респираторный дистресс-синдром у взрослых). Уровень sTNF-RI также коррелирует со степенью тяжести паразитемии и малярии у человека.

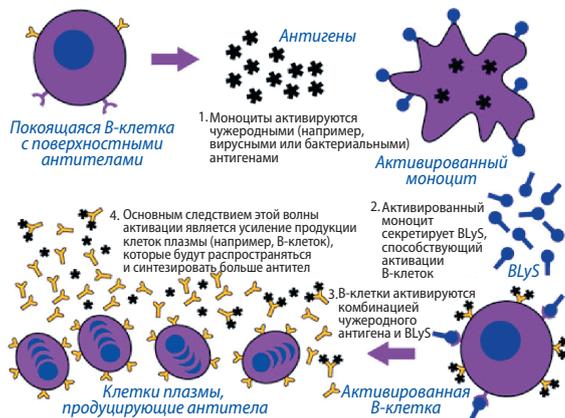
Растворимый рецептор TNF II типа (sTNF-RII)

TNF-RII (CD120b) является белком с м.м. 75-80 кДа (p75). Он экспрессируется клетками большинства типов тканей. При активации клеток происходит протеолиз мембранных рецепторов, в результате чего образуются растворимые формы. sTNF-RII стабилизирует циркулирующий TNF и увеличивает период полураспада данного ЦК в сыворотке крови. Определение sTNF-RII позволяет оценить состояние ИС.

Фактор активации В-клеток семейства TNF (BAFF)

NEW

BAFF (BlyS или TALL1) – это цитокин, экспрессируемый в основном клетками иммунной системы: нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, фолликулярными дендритными клетками, активированными Т- и некоторыми злокачественно трансформированными В-клетками.



BAFF связывается тремя различными рецепторами (BAFFR, TAC1 и BCMA), главным образом экспрессируемыми на В-клетках, хотя активированные Т-клетки также экспрессируют BAFFR. BAFF является главным регулятором выживаемости периферических В-клеток, участвует в различных процессах, таких как пере-

ключение синтеза иммуноглобулинов с одного изотипа на другой или костимуляция В-клеток.

Кроме своей основной роли в биологии В-клеток, BAFF ко-стимулирует активированные Т-клетки. Ослабление регуляции экспрессии этого мембраносвязанного белка, который легко может переходить в растворимую форму при протеолитическом расщеплении, приводит к АИЗ у мышей. У людей повышенные уровни растворимого BAFF выявляются у пациентов с различными АИЗ, такими как РА, СШ, СКВ. Уровень BAFF повышен у больных множественной миеломой и хроническим В-клеточным лимфолейкозом.

Показания к применению:

- Аутоиммунные заболевания – повышение уровня BAFF
 - Ревматоидный артрит
 - Системная красная волчанка
 - Синдром Шегрена
- Иммунодефициты – снижение уровня BAFF
 - дефицит IgA
 - HIV

APRIL (лиганд А, индуцирующий пролиферацию)

NEW

APRIL входит в семейство TNF. Экспрессия APRIL усилена в опухолях различного генеза и очень низка в нормальных клетках. Аналогично BlyS/BAFF, APRIL использует два рецептора TAC1 и BCMA для реализации своей активности. Для обоих белков показано, что они играют важную роль и в АИЗ, и при злокачественных опухолях. APRIL участвует в Т-независимом ответе и выживании Т-клеток, но также может индуцировать выживаемость/пролиферацию клеток нелимфоидного ряда. Локальная продукция APRIL была показана в суставах пациентов с воспалительными артритами. Биологически активные гетеротримеры BlyS/BAFF и APRIL экспрессируются у пациентов с системными ревматоидными заболеваниями. Растворимые формы высокоаффинного рецептора BCMA ингибируют индуцирующую пролиферацию активность APRIL *in vitro*, таким образом, снижая пролиферацию опухолевых клеток. Это подтверждает вовлеченность APRIL в регуляцию роста опухолевых клеток.

Эндоглин (CD105)

NEW

Эндоглин – это гомодимерный корецептор белков семейства TGF с м.м. 180 кДа. Этот большой интегральный мембранный гликопротеин I типа может играть роль в гемопоэзе, сердечно-сосудистом развитии и ангиогенезе. Экспрессия эндоглина очень высока в клетках сосудистого эндотелия, хондроцитах, синцитиотрофобластах плаценты.

Он также обнаруживается в моноцитах, эритроидных предшественниках и субпопуляции гемопоэтических стволовых клеток. Хотя его функции остаются неизвестными, уровень циркулирующего растворимого эндоглина повышен у пациентов при атеросклерозе и различных опухолях, включая рак молочной железы, колоректальный рак, миелоидные опухоли.

Эндоглин связывается с различными белками семейства TGF- β , включая TGF- β 1 и - β 3, BMP-2 и -7, активин A. *In vitro*, эндоглин усиливает фосфорилирование эффектора TGF- β , Smad2. При подавлении экспрессии эндоглина в клетках HUVEC, воздействие TGF- β 1 на пролиферацию и миграцию значительно повышается. Кроме того, сверхэкспрессия эндоглина подавляет активность TGF- β 1.

Эндоглин был использован как маркер для определения долгосрочной репопуляции гемопоэтических стволовых клеток. *In vitro* дифференцировка эндоглин(-/-) мышинных эмбриональных стволовых клеток в клетки миело- и эритропоэтического рядов была нарушена. Нокаутированные мыши погибали внутриутробно на 10-11 день, с характерной недостаточностью развития сосудов вне желточного мешка, недоразвитостью эмбриональной сосудистой сети, ведущей к потере целостности эндотелия и кровотечениям. У эндоглин(-/-) мышей также выявляются пороки развития сердца, включая увеличенное сердце, некроз, дефекты формирования клапана и перегородки. У людей, мутации гена эндоглина ответственны за наследственную геморрагическую телеангиэктазию 1 типа (ННТ1), заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся развитием множественных легко кровоточащих расширенных сосудов слизистых оболочек ЖКТ, пороком артериовенозного развития различных органов, включая мозг, легкие, печень. Многие исследования показали усиление экспрессии эндоглина эндотелием, связанное с ангиогенезом при различных опухолях. Ограничение эндоглина в сосудистой сети опухоли является потенциальной мишенью противоопухолевой антиангиогенной терапии.

Интерфероны (IFN)

Эти белки обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В зависимости от происхождения и, соответственно, строения IFN человека делятся на 3 основных типа: IFN- α , продуцентами которого преимущественно являются макрофаги и В-клетки; IFN- β , продуцируемый фибробластами, и IFN- γ , который синтезируют главным образом активированные Тх1. Т-клетки продуцируют IFN- γ в результате стимуляции митогенами, АТ против CD3, специфическими вирусными АГ.

IFN- γ является плейотропным ЦК, эффекты которого можно суммировать следующим образом:

- обладает большим спектром противовирусного, противопаразитарного и противоопухолевого действия;
- имеет многочисленные иммуномодулирующие эффекты, включая стимуляцию экспрессии АГ тканевой совместимости классов I и II;
- оказывает необратимое цитотоксическое действие на трансформированные клетки, тогда как его цитостатическое влияние на нормальные клетки обратимо;
- усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и НК-клетками;
- одновременно селективно повышает резистентность нормальных клеток к цитопатическим эффектам НК-клеток.

Снижение продукции IFN- γ установлено при синдроме Сезари, остром лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах, хроническом лимфолейкозе. У ВИЧ-инфицированных лиц в большей степени нарушена функция Тх1 (продуцирующих IL-2 и IFN- γ , снижающих функциональную активность НК-клеток), чем Тх2 (продуцирующих IL-4 и -5, усиливающих АТ-образование). Было показано, что у больных СПИДом в начальный период заболевания значительно увеличивается концентрация IFN- γ . Также IFN- γ повышается в плазме при тяжелой цитомегаловирусной инфекции. IFN- γ и IFN- β повышаются в плазме при болезнях ЦНС, рассеянном склерозе.

IFN- α существует, как минимум, в 20 вариантах с м.м. 19-26 кДа. IFN- α обладает выраженной антивирусной, антипаразитарной и антипролиферативной активностью. IFN- α продуцируется макрофагами, моноцитами, лимфобластами и фибробластами, а также различными типами вирус-активированных клеток. Он используется при лечении карциномы почки и саркомы Капоши. IFN- α повышается в плазме при АИЗ, СПИДе, миастении.

NEW IFN- ω выделяется лейкоцитами в месте вирусных инфекций и опухолей. Определение IFN- ω используется в мониторинге лечения различных заболеваний, в частности, при лечении хронического гепатита С. IFN- ω проходит II фазу клинических испытаний в качестве препарата Biomed 510.

Антитела к IFN α

NEW Образующиеся естественным образом или индуцированные проводимой терапией АТ к IFN, TNF, IL и различным факторам роста, в общем случае ингибируют функции ЦК, и появление таких АТ, следовательно, должно приводить к дефициту этих регуляторов. Образование аутоАТ к аутоАГ или лекарственным препаратам всегда нежелательно. Такие АТ ингибируют фармакологический эффект лекарств, включая экзогенно вводимые ЦК. АТ к IFN α

выявлены у пациентов при различных АИЗ. Имеются сведения о присутствии АТ к IFN- α у пациентов при инфекции опоясывающим герпесом и ветряной оспой. Спонтанное образование АТ к IFN- α показано в сыворотке у пациентов с различными злокачественными опухолями. Нейтрализующие IFN- α АТ были также обнаружены в спинно-мозговой жидкости и сыворотках пациентов при остром вирусном менингите, а также у пациентов при хронических полиартритах. Опубликованы данные от нескольких групп исследователей, свидетельствующие о том, что повышенные уровни АТ к IFN- α ассоциированы со стадией заболеваний и отражают дисбаланс иммунной системы. Соответственно, АТ к IFN- α обнаружены у пациентов, проходящих гемодиализ, после трансплантации почки, и у ВИЧ-инфицированных больных, где развитие этих АТ происходит параллельно с прогрессией заболевания.

Антитела, индуцированные терапией. Иммунногенный потенциал, определяемый как способность эпитопов индуцировать образование АТ к используемым в лечении людей препаратам, содержащим нативный или рекомбинантный IFN- α , привлекает постоянно увеличивающийся интерес в клинических исследованиях. Формирование АТ к IFN- α было отмечено у пациентов после лечения всеми доступными препаратами человеческого IFN. Все больше и больше отчетов указывают на то, что рецидивы после успешного лечения IFN- α совпадают с образованием нейтрализующих АТ к ЦК. Образование АТ зависит от многих факторов, включая тип препарата IFN- α , режим лечения, длительность терапии и тип заболевания.

Лейкемия/лимфома. Клиническая резистентность и АТ к IFN- α были выявлены у пациентов с волосатоклеточным лейкозом, хроническим миелолейкозом, лимфолейкозом, множественной миеломой, тромбоцитозом, предлейкозом и саркомой Капоши.

Солитарные опухоли. Лечение пациентов с солитарными опухолями также может индуцировать образование АТ к IFN- α , как это было показано для злокачественной меланомы, рака почки, карциномы носоглотки, рака груди, различных опухолей на поздних стадиях, рака мочевого пузыря и гениталий, а также респираторным папилломатозом.

Кроме того, нейтрализующие АТ к IFN- α формируются в ответ на терапию хронического гепатита В и С.

Секретируемый лейкоцитарный ингибитор протеиназы (SLPI)

NEW SLPI является противовоспалительным ЦК с м.м. 12 кДа. Он ингибирует эластазу и препятствует высвобождению гистамина из тучных клеток. Кроме того, он играет определенную роль при возникновении ряда легочных и кожных заболеваний.*

* См. главу «Диагностика заболеваний легких», стр. 94

Гранзимы А и В

NEW Гранзимы – это экзогенные сериновые протеиназы, высвобождение которых происходит из цитоплазматических гранул цитотоксических лимфоцитов (CTLs) и NK-клеток. Само название «гранзимы» происходит от словосочетания: «гранулы + энзимы». Эти гранулы, содержат наряду с гранзимами и другие белки, включая порообразующий белок – перфорин. После связывания CTL с клеткой-мишенью содержимое гранул высвобождается в межклеточное пространство, откуда, после воздействия перфорина, который «пробивает» мембрану клетки-мишени, гранзимы затем могут попадать в цитоплазму. Гранзим В активирует внутриклеточный каскад активации каспаз, приводя в итоге к гибели клетки-мишени. Гранзим А тоже способен индуцировать апоптоз в клетках-мишенях, но вовлекаемые при этом молекулярные механизмы пока не ясны. Гранзимы поступают в клетку-мишень не полностью, частично «вытекают» в периферический кровоток и другие биологические жидкости. Определяемые количества гранзимов обнаруживаются циркулирующими в крови. Эти циркулирующие гранзимы могут быть измерены методом ИФА.

Вирусные инфекции. Повышение уровня растворимых гранзимов было показано у пациентов, у которых ожидается повышенное содержание NK-клеток и CTL-ответ, вызванный системными вирусными инфекциями, такими как EBV, HIV, CMV, гепатит А и лихорадка Денге.

Лимфомы и карциномы. Показано, что присутствие большого процента гранзим В-положительных CTL в лимфоузлах пациентов с болезнью Ходжкина коррелирует с плохим прогнозом.

Ревматоидный артрит (РА). Концентрация растворимых гранзимов А и В повышена в синовиальной жидкости при РА и достоверно выше, чем у пациентов при остеоартрозе.

Трансплантация. Предполагается, что гранзимы участвуют в остром отторжении при трансплантации почки, т.к. в инфильтрирующих лимфоцитах отторгаемой почки их экспрессия повышена. Повышенный уровень растворимых гранзимов в плазме у пациентов с пересадкой почки свидетельствует о системной вирусной инфекции, в частности об инфицировании CMV.

Эндотелиально-моноцитарный активирующий полипептид II (EMAP II)

NEW EMAP II – провоспалительный ЦК и хемоаттрактант макрофагов и полиморфноядерных лимфоцитов. EMAP II синтезируется в виде предшественника с м.м. 34 кДа, от которой отщепляется сигнальный пептид с образованием зрелой

формы с м.м. 22 кДа. Данная форма белка обладает биологической активностью: индуцирует выделение тканевого фактора на поверхности эндотелиальных клеток, что придает прокоагулянтные свойства; стимулирует секрецию TNF- α и миелопероксидазы моноцитами. EMAP II активирует нейтрофилы, индуцирует воспалительные реакции и деградацию опухолей. Нейтрофилы, активированные EMAP II, характеризуются увеличенной концентрацией свободного кальция в цитозоле, повышенной продукцией пероксидазы и усиленным хемотаксисом. EMAP II ингибирует процесс неоваскуляризации тканей, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток, вероятно, по каспаза-3-зависимому механизму. Поскольку EMAP II обладает прокоагулянтным свойством, он может быть причиной ишемии у онкологических больных. Кроме того, EMAP II вызывает экспрессию ангиостатических пептидов (ангиостатина и тромбоспондина), которые подавляют ангиогенные факторы, например, в опухоли, поэтому антиангиогенные свойства EMAP II интересны для онкологии.

Растворимая форма sCD14

CD14 – поверхностный мембранный гликопротеид. Экспрессируется в основном моноцитами и макрофагами, а также клетками Лангерганса и дендритными клетками. CD14 определяется более чем на 95% моноцитов периферической крови и костного мозга. Сильная экспрессия CD14 наблюдается при острых миелобластных лейкозах. При острых и хронических лимфобластных лейкозах экспрессии этого АГ не наблюдается.

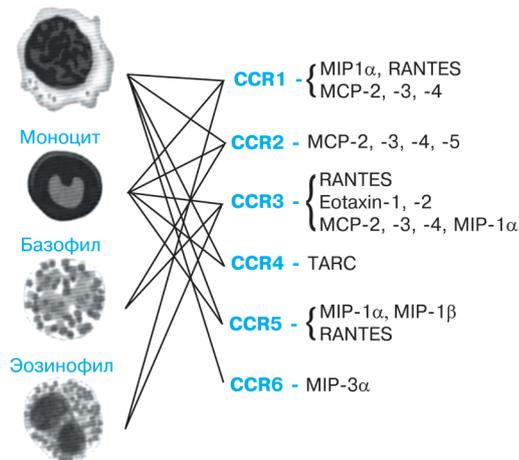
Растворимая форма CD23 (sCD23)

Важное место в контроле секреции IgE уделяют sCD23. Находясь на поверхности клеток, CD23 выполняет роль низкоаффинного рецептора для IgE. Этот С-лектиновый рецептор присутствует на поверхности 30% В- и 1% Т-клеток и моноцитов (у больных с аллергией этот процент существенно повышается). Под влиянием IL-4 CD23 начинает продуцироваться В-клетками и моноцитами в растворимой форме. sCD23 взаимодействует с рецепторным комплексом В-клеток, содержащим CD19-CD21. При этом запускается сигнал к переключению изотипов иммуноглобулинов на С_ε, к усилению пролиферации IgE⁺ В-клеток и секреции ими IgE. Он также стимулирует широкий спектр биологических эффектов в других типах клеток. Высокие уровни sCD23 в сыворотке крови обнаружены при В-хроническом лимфолейкозе, после пересадки костного мозга и при гипер-IgE синдроме. Очень высокие уровни sCD23 в синовиальной жидкости наблюдаются при РА.

Хемокины

Наряду с традиционными ЦК ИС, такими как TNF α , IFN и IL, описан новый класс регуляторов – хемокины.

актив. Т-клетка



Это семейство секретируемых факторов с малой м.м. отнесено к суперсемейству белков тромбоцитарного фактора 4 и регулирует иммуновоспалительные реакции. Хемотаксические молекулы, которых насчитывается более 60, подразделяются на ряд групп – CXС, СС, СХЗС. В основном это малые ЦК, полипептиды с м.м. 8-10 кДа. Все полипептиды суперсемейства имеют четыре цистеиновых остатка. Ветвь С-Х-С, в которой два первых цистеиновых остатка разделены между собой, включает такие молекулы, как PF4, IL-8, IP-10, MIG, SDF-1, GRO- α , GCP-2, I-TAC. Эти хемокины, как правило, служат хемоаттрактантами для нейтрофилов, иногда для других клеток. Кроме того, многие СХС хемокины способны активировать клетки эндотелия и тем самым влияют на ангиогенез. Такой способностью обладают белки с последовательностью Glu-Leu-Arg (IL-8, GRO- α/β , MIP-2), если же вышеуказанные АКО отсутствуют (IP-10), то такие хемокины обладают ангиостатической активностью. Ветвь С-С, где первые два остатка находятся рядом, включает полипептиды, объединенные названием «RANTES/SIS». К ним относятся: RANTES, I-309, MCP-1-5, MIP-1 α , -1 β , -3 α , -3 β , а также Eotaxin-1-3, TARC, MDC, LARC, PARC, TECK, MPIF, STACK, 6Ckine, SCL. Хемокины этой группы служат хемоаттрактантами преимущественно для моноцитов и макрофагов, а также Т-лимфоцитов. Использование рекомбинантных ЦК RANTES/SIS позволило получить данные о важной роли С-С подсемейства в хроническом воспалении.

Отличительной чертой этих молекул является их «индуцибельность», т.е. они практически не экспрессируются в нестимулированных клетках. Это свойство и малая м.м. секретируемого продукта обусловили использование термина «Small Inducible Secreted» (SIS).

В настоящее время известно более 25 рецепторов к хемокинам с различной степенью аффинности. Рецепторами хемокинов служат белки, 7 раз пронизывающие мембрану (аналогично другим членам семейства родопсинов, к которому они относятся). Согласно современной номенклатуре рецепторы СХС-хемокинов обозначаются как CXCR, СС-хемокинов – CCR, CX₃C – CX₃CR. Кроме того, на поверхности эритроцитов, клеток эндотелия, глии головного мозга обнаружен DARC-рецептор, специфически связывающийся с некоторыми хемокинами. Следует также отметить, что некоторые вирусы способны продуцировать белки, специфически связывающиеся с молекулами хемокинов. Все эти рецепторы связаны с белком G, который служит передаточным фактором для запуска сигнала в клетку и для ее активации. При этом существенно изменяется метаболизм фагоцитов, усиливается секреторный процесс, повышается восприимчивость клеток к действию других активирующих агентов.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает иммуноферментные тест-системы компаний «R&D» (Англия) и «Bender Medsystems» (Австрия) для определения хемокинов. Предлагаемые тест-системы выделены более жирным шрифтом в тексте (см. выше).

RANTES/SIS

RANTES/SIS играют важную роль в регуляции движения лимфоцитов, в частности миграции различных популяций лейкоцитов в место повреждения или внедрения инфекционного агента. Кроме того, эти ЦК вовлечены в регуляцию развития различных гемопоэтических клеток-предшественников. Синтез RANTES осуществляется, главным образом, циркулирующими Т-клетками, активированными IL-1 и TNF α . Он также связан с процессом высвобождения гистамина и с адгезией моноцитов на клетках эндотелия. RANTES принадлежит к главным ВИЧ-супрессивным факторам.

Моноцитарный хемоаттрактивный белок-1 (MCP-1)

MCP-1 был охарактеризован как моноцит-специфический хемоаттрактант, но позже было показано, что он взаимодействует и с Т-лимфоцитами и NK-клетками. В основном MCP-1 экспрессируется макрофагами в ответ на широкий спектр ЦК (IL-6, TNF- α , IL-1 β), но может при стимуляции также продуцироваться фибробластами, эндотелиальными или опухолевыми клетками. MCP-1 играет роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая атеросклероз, РА и аллергическую реакцию. Повышенные уровни

MCP-1 были также выявлены в связи с воспалением кости и болезнью Альцгеймера (AD), а также при ишемии миокарда и вирусной инфекции. При остром и хроническом рассеянном склерозе (MS) иммунореактивность MCP-1 повышена, тогда как было показано, что MCP-1 заметно снижается в спинномозговой жидкости (CSF) и хронических поражениях пациентов с MS. MCP-1 играет важную роль в процессах тканевой инфильтрации моноцитами, а также при большинстве хронических воспалительных процессов. MCP-1 принадлежит к главным ВИЧ-супрессивным факторам.

Макрофагальный белок воспаления-1 – MIP-1 α и -1 β

NEW

MIP-1 относится к СС подсемейству хемокинов и представлен двумя формами α и β . Обе формы продуцируются стимулированными лейкоцитами и другими типами клеток, например, опухолевыми. Зрелая форма MIP-1 β размером 69 АКО показывает 70% гомологию с MIP-1 α . MIP-1 β – лиганд хемокиновых рецепторов CCR3, CCR5 и CCR8. MIP-1 α и MIP-1 β имеют следующие эффекты на моноциты и Т-клетки: хемотаксис, повышение концентрации внутриклеточного кальция, усиление экспрессии интегринов и адгезивной способности к эндотелиальным клеткам. Оба хемокина важны для активации Т-клеток, поскольку усиливают их пролиферацию, а также секрецию IL-2 и экспрессию его рецептора. MIP-1 α и MIP-1 β обладают хемотаксическим и дегранулярным действием на NK-клетки. Оба ЦК вызывают хемотаксис и увеличение концентрации кальция у дендритных клеток. MIP-1 α и -1 β задействованы в различных воспалительных процессах, например, они играют роль в CD8⁺ Т-обусловленной супрессии ВИЧ.

Монокин, индуцируемый IFN- γ (MIG)

NEW

MIG принадлежит подсемейству СХС-хемокинов. Основной функцией этого растворимого белка является обеспечение миграции лейкоцитов в место инфицирования и воспаления. MIG связывается с рецептором, который избирательно экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и является основным медиатором миграции этих клеток при Т-клеточном иммунном ответе. Этот факт говорит об антивирусной активности MIG. MIG также связывается с рецептором хемокинов CXCR3 при Тх1 иммунных реакциях и проявляет ингибиторные функции при неоваскуляризации. Является ингибитором гемопоэтических стволовых клеток, обладает противоопухолевыми свойствами. Существуют данные, что MIG играет важную роль в активации и миграции клеток, необходимых для воспаления и заживления поврежденных тканей, например при заболеваниях печени.

IFN- γ -индуцибельный белок (IP-10)

IP-10 – белок, гомологичный тромбоцитарному фактору-4 (PF-4). IFN- γ и TNF α индуцируют экспрессию IP-10 различными типами клеток – моноцитами, эндотелиальными клетками, кератиноцитами, фибробластами. Индукция синтеза IP-10 может быть использована как тест на активность IFN- γ . IP-10 определяется при различных реакциях ИС и при активации кератиноцитов. В норме кератиноциты эпидермиса не продуцируют IP-10. В опытах *in vivo* у мышей было показано, что основной синтез IP-10 происходит в печени и почках после внутривенной инъекции воспалительного агента или IFN- γ . Следовательно, IP-10 может играть важную роль в реакции печени и почек на системные воспаления.

Было показано, что IP-10 принимает участие в механизме развития гиперчувствительности замедленного типа. Уровень белка повышен при псориазе, характеризующимся инфильтрацией нейтрофилов. Однако IP-10 не влияет на активацию нейтрофилов. Возможно, он принимает участие в регуляции роста гематопоэтических клеток-предшественников. *In vitro*, в присутствии фактора роста стволовых клеток (SCF), SCF + эритропоэтин и GM-CSF этот ЦК подавляет образование колоний CD34⁺ клеток. IP-10 можно рассматривать и как потенциальный эндогенный ингибитор ангиогенеза.

Фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1 α)

NEW

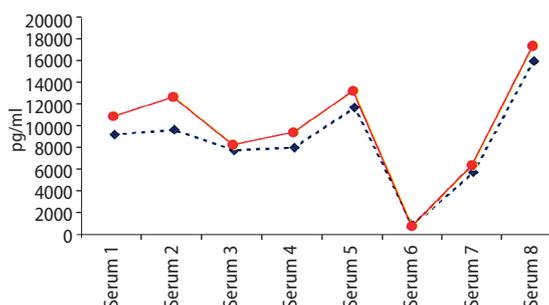
SDF-1 входит в подсемейство CXC хемокинов и обладает необычными характеристиками. Его гомология с остальными CXC и с хемокинами подсемейства CC(β) очень низкая; он как бы представляет собой дополнительное подсемейство. В отличие от других генов хемокинов, локализованных на 4 или 17 хромосомах, ген SDF-1 находится на 10 хромосоме. Среди других хемокинов SDF-1 наиболее консервативен: последовательности мышинового и человеческого белков идентичны на 99%. При активации рецептора SDF-1 происходит димеризация, взаимодействие с Gai (α -субъединицей ингибиторного белка G), фосфорилирование JAK2/JAK3 (Янус-киназа) и STAT. SDF-1 конститутивно экспрессируется стромальными клетками костного мозга и присутствует во многих других тканях. Это сильный хемоаттрактант лимфоцитов и моноцитов, он усиливает пролиферацию В-клеток. Предполагают, что он может быть фактором иммунного надзора, а не медиатором воспалительного ответа. Возможно, он играет роль в транспорте или хоминге лимфоцитов и гемопоэтических клеток.*

Instant ELISA

Технология Instant ELISA делает проведение анализа более удобным за счет сокращения времени

проведения анализа до 80 мин. и позволяет сэкономить средства, т.к. практически все реагенты, необходимые для проведения анализа, включая стандарты, уже нанесены на плашку в лиофилизированном виде.

Требуется только одна промывка. Считывание результатов проводится при 450 нм.



ЗАО «БиоХимМак» предлагает иммуноферментные тест-системы компании «BenderMedSystems» (Австрия) для определения цитокинов в сыворотке, плазме, культуре клеток и других биологических жидкостях в формате Instant.

EZ4U – тест оценки клеточной пролиферации и цитотоксичности

NEW

Пролиферативный анализ – широко используемый метод в области биологии клетки для исследования факторов роста, ЦК, различных питательных, цитотоксических и хемотерапевтических веществ. Тест EZ4U и цитотоксический анализ основаны на способности живых клеток восстанавливать в митохондриях соли тетразолия в производные формазана, при этом развивается характерная интенсивная окраска. Формазан секретируется в культуральную жидкость, окраска водного раствора формазана измеряется колориметрическим ридером.

EZ4U тест-система подходит для различных исследований, где необходимо установить жизнеспособность клетки. Анализ имеет ряд преимуществ относительно метода стандартного окрашивания и 3Н-тимидинового метода. Благодаря растворимости конечных продуктов реакции постановка анализа проще и быстрее любого другого нерадиоактивного метода для определения жизнеспособности клеток. Кроме того, поскольку процедура анализа идентична с процедурой 3Н-тимидинового метода, не требуется изменений в протоколе анализа. Важным преимуществом анализа является нетоксичный субстрат, что позволяет продолжать культивирование после ряда определений, и дает возможность адаптировать время инкубации под тестируемое вещество.**

• Информацию о эотоксинах и TARC см. главы

«Маркеры воспаления и окислительный стресс», стр. 355 и «Патология кожи», стр. 352

•• Определение цитокинов

с помощью тест-систем компании «BenderMedSystems» (Австрия) методом проточной цитометрии см. главу «Проточная цитометрия», стр. 498

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
BMS810FF	Bender Medsystems	Набор для определения 11 цитокинов методом проточной цитометрии 11plex (IFN- γ , IL-1 β , IL-2, -4-6, -8, -10, -12, TNF- α и - β), 96
KAC1191	Biosource	Интерлейкин-1 α , 96
KHC0011	Biosource	Интерлейкин-1 β , 96
HK313	HBT	Растворимый рецептор IL-1 (RII), 192
KAC1181	Biosource	Антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra), 96
KAC1201	Biosource	Интерферон β , 96
KHC4021	Biosource	Интерферон γ , 96
KHC0021	Biosource	Интерлейкин-2, 96
KHR0021	Biosource	Растворимый рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R, CD25), 96
KHC0031	Biosource	Интерлейкин-3, 96
KHC0041	Biosource	Интерлейкин-4, 96
KHC0051	Biosource	Интерлейкин-5, 96
KHC0061	Biosource	Интерлейкин-6, 96
KHR0061	Biosource	Растворимый рецептор интерлейкина-6 (sIL-6R), 96
KHC0071	Biosource	Интерлейкин-7, 96
KHC0081	Biosource	Интерлейкин-8/NAP, 96
KHC0101	Biosource	Интерлейкин-10, 96
KHC0121	Biosource	Интерлейкин-12 (p40+p70), 96
KAC1561	Biosource	Интерлейкин-12 (p40), 96
KAC1568	Biosource	Интерлейкин-12 (p70), 96
KHC0131	Biosource	Интерлейкин-13, 96
KHC0151	Biosource	Интерлейкин 15 (IL-15), 96
KHC0161	Biosource	Интерлейкин 16 (IL-16), 96
KAC1591	Biosource	Интерлейкин 17 (IL-17), 96
KHC0231	Biosource	Интерлейкин-23, 96
KHC1011	Biosource	Моноцитарный хемотаксический фактор-1, (MCP-1), 96
KAC2201	Biosource	Макрофагальный белок воспаления (MIP-1 α), 96
BMS2029	Bender Medsystems	Макрофагальный белок воспаления (MIP-1 α), 96
KAC2291	Biosource	Макрофагальный белок воспаления (MIP-1 β), 96
KAC2361	Biosource	IP-10 (Интерферон γ индуцибельный белок), 96
KHC1031	Biosource	RANTES, 96
KHC2031	Biosource	Колонистимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), 96
KHC2011	Biosource	Колонистимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), 96
KHC1581	Biosource	EMAP-II, 96
KAC1761	Biosource	Растворимый рецептор I к TNF (sTNF-R1/p55), 96
KAC1771	Biosource	Растворимый рецептор II к TNF (sTNF-RII/p75), 96
HK302	HBT	Растворимый рецептор II к TNF, 192
HK320	HBT	sCD14, 192
HK312	HBT	Интерферон α , 192
HK309	HBT	Интерферон γ , 192
HK316	HBT	Секретируемый лейкоцитарный ингибитор протеиназы (SLPI), 192
BMS216	Bender Medsystems	Интерферон α , 96
BMS217	Bender Medsystems	Анти-интерферон α , 96
EK-IFNB	Buhlmann	Анти-интерферон β BAV, 96
BMS228	Bender Medsystems	Интерферон γ , 96
BMS233	Bender Medsystems	Интерферон ω , 96
BMS243	Bender Medsystems	Интерлейкин-1 α , 96
BMS224	Bender Medsystems	Интерлейкин-1 β , 96
BMS221	Bender Medsystems	Интерлейкин-2, 96
BMS212	Bender Medsystems	Растворимый рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R), 96

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
BMS225	Bender Medsystems	Интерлейкин-4, 96
BMS278	Bender Medsystems	Интерлейкин-5, 96
BMS213	Bender Medsystems	Интерлейкин-6, 96
BMS214	Bender Medsystems	Растворимый рецептор интерлейкина-6, 96
BMS237	Bender Medsystems	Интерлейкин-7, Instant ELISA, 96
BMS204	Bender Medsystems	Интерлейкин-8/NAP, 96
BMS215	Bender Medsystems	Интерлейкин-10, 96
BMS238	Bender Medsystems	Интерлейкин-12 (p70), 96
BMS261	Bender Medsystems	Интерлейкин-12 (p40+p70), 96
BMS231	Bender Medsystems	Интерлейкин-13, 96
BMS267	Bender Medsystems	Интерлейкин-18, 96
BMS2023	Bender Medsystems	Интерлейкин-23, 96
BMS223	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)- α , 96
BMS202	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)- β , 96
BMS203	Bender Medsystems	Растворимый рецептор I к TNF (sTNF-RI/p60), 96
BMS211	Bender Medsystems	Растворимый рецептор II к TNF (sTNF-RII/p80), 96
BMS207	Bender MedSystems	sp185(HER-2), 96
BMS226	Bender MedSystems	sCD8, 96
BMS227	Bender Medsystems	sCD23, 96
BMS235	Bender Medsystems	sCD26, 96
BMS286	Bender MedSystems	sCD27, 96
BMS290	Bender MedSystems	sCD28, 96
BMS240	Bender Medsystems	sCD30, 96
BMS298	Bender Medsystems	sCD30L (sCD153), 96
BMS265	Bender Medsystems	sCD40, 96
BMS239	Bender Medsystems	sCD40 лиганд, 96
BMS291	Bender Medsystems	sCD80 Instant ELISA, 96
BMS292	Bender Medsystems	sCD86, 96
BMS296	Bender Medsystems	sCD134 (OX-40), 96
BMS289	Bender Medsystems	sCD137, 96
BMS276	Bender MedSystems	sCD152 (sCTLA-4), 96
BMS269	Bender Medsystems	Эластаза полиморфнонуклеарных гранулоцитов (PMN-Elastase), 96
BMS2001	Bender Medsystems	Колонистимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), Instant 96
BMS283	Bender Medsystems	Колонистимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), 96
BMS281	Bender Medsystems	Моноцитарный хемотаксический фактор-1, (MCP-1), 96
BMS2029	Bender Medsystems	Макрофагальный белок воспаления (MIP-1 α), 96
BMS284	Bender Medsystems	IP-10 (Интерферон γ индуцибельный белок), 96
BMS285	Bender MedSystems	MIG, 96
BMS2026	Bender MedSystems	Гранзим А, 96
BMS2027	Bender MedSystems	Гранзим В, 96
BMS2008	Bender MedSystems	APRIL, 96
DMC00	R&D	Колонистимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), 96
D1100	R&D	Интерлейкин 11 (IL-11), 96
DL200	R&D	Интерлейкин 20 (IL-20), 96
D2200	R&D	Интерлейкин 22 (IL-22), 96
DDN00	R&D	TARC/CCL17, 96
BMS2007	Bender MedSystems	Фактор активации В-клеток семейства TNF (BAFF), 96
DFK00	R&D	Человеческий Flt-3/Flk-2 лиганд (FL), 96
DSA00	R&D	Человеческий фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1 α), 96
900-067	BCM Diagnostics	Циклический AMP, 96
900-013	BCM Diagnostics	Циклический GMP, 96
442-5500	Biomedica	EZ4U - тест оценки клеточной пролиферации и цитотоксичности, 10x96

Цитокины мыши, крысы, обезьяны, свиньи, а также рекомбинантные пептиды, антитела – по запросу
Высокочувствительные наборы (HS) для определения цитокинов человека – по запросу