

УДК 612.112:611.018.5

ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

© 2015 г. В. П. Патракеева

Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск

Цель исследования – изучить влияние различных цитокинов на пролиферацию лейкоцитов периферической крови. Было проведено иммунологическое обследование 234 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 50 лет, которое включало изучение иммунограммы, гемограммы, нейтрограммы, моноцитогаммы и лимфоцитогаммы. В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли содержание онкомаркеров: раково-эмбрионального антигена (РЭА) и альфа-фетопротеина (АФП), а также цитокинов: IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α и IFN- γ . Показана однотипность ингибиторного влияния повышенных концентраций цитокинов, механизмом которого, вероятно, является индукция экспрессии тирозинкиназ. В результате исследования установлено, что цитокины при концентрациях, не превышающих физиологических норм и близких к средним содержаниям, увеличивают пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, стимулируя таким образом клеточно-опосредованные и антителозависимые иммунные реакции. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов приводят к резкому сокращению числа клеток периферической крови с маркерами как ранней, так и поздней активации пролиферации без дальнейшего развития клеточно-опосредованных и антителозависимых реакций. Повышение концентраций цитокинов IL-6 и TNF- α в сыворотке крови более 20 пг/мл приводит к снижению содержания РЭА и АФП соответственно.

Ключевые слова: цитокины, пролиферация, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, митогены

CYTOKINE REGULATION OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD CELLS

V. P. Patrakeeva

Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The purpose of the research was to study effects of various cytokines on proliferation of peripheral blood white cells. There has been carried out an immunological examination of 234 healthy people aged 20 to 50 years, which included a study of immunograms, hemograms, neutrograms, monocytograms and lymphocytograms. In serum with use of ELISA method, there was determined content of tumor markers: carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP), as well as cytokines: IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α and IFN- γ . The same type of inhibitory effect of elevated concentrations of cytokines, the mechanism of which is probably the induction of expression of tyrosine kinases has been shown. It has been shown that cytokines in concentrations that did not exceed the physiological norms and were close to the average content increased proliferation and differentiation of T and B-lymphocytes thus stimulating cell-mediated and antibody-dependent immune responses. High concentrations of proinflammatory cytokines lead to a sharp reduction in the number of peripheral blood cells with markers of both early and late activation of proliferation without further development of cell-mediated and antibody-dependent responses. Increased concentrations of IL-6 and TNF- α in blood serum more than 20 pg / ml reduced content of CEA and AFD, respectively.

Keywords: cytokines, proliferation, T- and B-lymphocytes, neutrophils, monocytes, mitogens

Библиографическая ссылка:

Патракеева В. П. Цитокиновая регуляция пролиферативной активности клеток периферической крови // Экология человека. 2015. № 12. С. 28–33.

Patrakeeva V. P. Cytokine Regulation of Proliferative Activity of Peripheral Blood Cells. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 12, pp. 28-33.

Цитокиновая сеть обеспечивает всеобщую взаимосвязь систем организма посредством своих рецепторов, расположенных на мембране практически всех клеток. Цитокины, в том числе провоспалительные, секретируются любыми клетками. Многие цитокины имеют общие рецепторы, в связи с чем оказывают синергичное действие или дублируют друг друга. Цитокины регулируют пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток, активируя Т- и В-лимфоциты посредством экспрессии гена рецепторов к цитокину и самого цитокина [6, 7, 9, 14, 15, 18, 20]. Провоспалительные цитокины могут и снижать функциональную активность клеток, возможно, путем индукции экспрессии ингибиторных молекул

или посредством активизации тирозинкиназ [1, 10, 12, 16, 20]. Механизмы прямо противоположного влияния цитокинов по принципу обратной связи в достаточной степени не ясны. Известно, что IFN- γ и IL-4 индуцируют экспрессию циклинзависимой киназы (Cdk) ингибитора p21Waf1, который требуется для IL-4-зависимой ингибиции пролиферации макрофагов. IL-4 ингибирует M-CSF-зависимую Cdk-2 и Cdk-4 активацию, которые необходимы для прохождения S-фазы клеточного цикла [11]. IL-4 макрофагов, увеличивая продукцию противовоспалительных цитокинов натуральными киллерами Т-происхождения, обеспечивает противовоспалительное действие [19]. Повышенные концентрации провоспалительных ци-

токинов установлены при воспалительных процессах, опухолях, гиперчувствительности замедленного и немедленного типов, метаболическом синдроме и аутосенсбилизации [7, 12, 20].

Таким образом, цитокины могут оказывать различное влияние на иммунокомпетентные клетки. Однако не установлено, что является определяющим в направлении развития пролиферативных реакций, уровень цитокина в крови, способ его влияния на клетки местный или системный, либо способность выполнять роль посредника для каких-либо других факторов активизации.

Методы

Проведено изучение иммунологического статуса и пролиферативной активности лейкоцитов периферической крови у 234 практически здоровых людей в возрасте от 20 до 50 лет. Забор крови для исследования проводился из локтевой вены в утренние часы. Определяли содержание фенотипов лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD71⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺, CD23⁺) методом непрямой иммунопероксидазной реакции с применением моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр» и ООО «Сорбент», г. Москва). Количество и соотношение клеток гемограммы, нейтрограммы, моноцитограммы [3] и лимфоцитограммы [5] подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского – Гимза. Содержание цитокинов (IL-6, IL-4, IL-10, TNF-α и IFN-γ), онкомаркеров (раково-эмбриональный антиген – РЭА и альфа-фетопротеин – АФП) определяли в сыворотке и плазме крови иммуноферментным методом с использованием тест-наборов производства Bender MedSystems, Fujirebio Diagnostics. Inc, измерение оптической плотности проводили на фотометре Multiscan MS.

Результаты исследования для каждого цитокина были разделены на группы. Первая и вторая группы выделены относительно медианы содержания цитокинов в выборке, третья – с повышенными их концентрациями. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Statistica 10. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q1–Q3). Статистическая значимость различий определялась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни и медианного теста. Корреляционный анализ проведен с использованием ранговой корреляции Спирмена (p < 0,05). Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты

Для изучения влияния IL-6 на пролиферативную активность лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов результаты исследования были разделены на три группы: первая – с содержанием IL-6 в сыворотке крови менее 8 пг/мл (3,21–4,79–6,98), вторая – с

содержанием IL-6 до 20 пг/мл (9,35–10,74–13,26) и третья – с повышенной концентрацией цитокина более 20 пг/мл (25,19–26,76–31,41). В возрастном аспекте группы статистически не различаются ($\chi^2 = 3,83$, $df = 2$, $p = 0,15$), средний возраст в выборке составил $(34,11 \pm 1,97)$ года.

Показано, что повышение концентрации провоспалительного цитокина IL-6 более 20 пг/мл не связано с увеличением общего содержания лейкоцитов в периферической крови: 6,40 (5,10–7,70) – в первой группе; 7,50 (6,30–10,10) $\times 10^9$ кл/л – в третьей. Концентрации нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов статистически значимых различий не имели. Структуры моноцитограммы и нейтрограммы были также практически одинаковыми у лиц обследуемых групп.

Увеличение концентрации IL-6 ассоциировано с более высоким содержанием малых лимфоцитов, концентрация которых фактически в 2 раза выше у лиц третьей группы, и значительным сокращение средних форм (табл. 1). Повышение уровня малых лимфоцитов под влиянием IL-6 косвенным образом свидетельствует об усилении выхода лимфоцитов из депо.

Таблица 1

Структура лимфоцитограммы при различных концентрациях IL-6 Me (Q1–Q3)

Лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	Содержание IL-6			Значимость различий
	<8 пг/мл (1)	до 20 пг/мл (2)	>20 пг/мл (3)	
Малые	0,89 (0,59–1,34)	0,76 (0,51–1,32)	1,56 (0,63–2,04)	$p_{2-3}=0,01$ $p_{1-3}=0,02$
Средние	0,88 (0,56–1,44)	0,86 (0,57–1,23)	0,61 (0,44–0,91)	$p_{1-3}=0,01$
Большие	0,32 (0,21–0,52)	0,27 (0,17–0,36)	0,20 (0,17–0,37)	$p>0,05$

Влияние IL-6 на пролиферативную активность Т-лимфоцитов связано с активизацией механизмов, опосредованных трансферрином. Содержание CD71⁺ практически в 2 раза выше на фоне концентраций цитокина более 20 пг/мл: в среднем у лиц первой и второй групп уровень содержания Т-клеток с рецептором к трансферрину составил соответственно 0,39 (0,27–0,57) и 0,38 (0,24–0,59) $\times 10^9$ кл/л; в третьей группе обследуемых людей – 0,63 (0,41–0,75) $\times 10^9$ кл/л ($p_{2-3} = 0,02$). Известно, что сразу после экспрессии рецептора к трансферрину клетка начинает продуцировать IL-2. Число клеток с рецептором к IL-2 (CD25⁺) в первой группе составило 0,52 (0,35–0,76), во второй – 0,40 (0,32–0,57), в третьей – 0,59 (0,43–0,82) $\times 10^9$ кл/л, $p_{2-3} = 0,04$. Анализ уровня различных фенотипов лимфоцитов свидетельствует о дозозависимом влиянии IL-6 на содержание клеток, обеспечивающих антителозависимую цитотоксичность CD23⁺. Их концентрация составила в первой группе 0,56 (0,38–0,80), во второй – 0,49 (0,30–0,70), в третьей – 0,37 (0,26–0,48) $\times 10^9$ кл/л ($p_{1-3} = 0,004$). Повышение концентрации IL-6 способствует активизации антителозависимых реакций, о чём

свидетельствует значительное повышение уровня IgE с 23,74 (14,81–75,62) в первой группе до 148,4 (76,89–307,20) Me/мл – в третьей ($p = 0,005$).

Итак, более высокие концентрации IL-6 способствуют увеличению содержания лимфоцитов, вероятно, за счёт их перераспределения, а также стимулирования энергозависимого механизма активизации лимфопролиферации и механизма, опосредованного IL-2. Таким образом, данный цитокин, обеспечивающий стресс-реакции в организме и развитие воспалительного процесса, способствует повышению энергетического потенциала лимфоцитов. Установлена обратная зависимость содержания IL-6 и РЭА ($r = -0,20$; $p < 0,05$). Уровни РЭА у лиц с высокими концентрациями цитокина снижаются с 1,24 (0,66–1,99) до 0,72 (0,15–1,48) нг/мл ($p = 0,05$; $U = 399,5$), вероятно, за счёт ингибиции шединга мукополисахарида со слизистых.

Пределы колебания концентраций IL-10 были незначительными; влияние IL-10 на пролиферацию клеток периферической крови определяли в двух группах с концентрацией цитокина менее 2 пг/мл (0,90–1,24–1,70) и более 3,5 пг/мл (3,62–4,41–5,20). Не удалось установить значимого различия в уровне пролиферации нейтрофильных гранулоцитов. Содержание палочкоядерных нейтрофилов в первой группе составило в среднем 0,35 (0,24–0,54), во второй – 0,34 (0,18–0,64) $\times 10^9$ кл/л. В структуре нейтрограммы также не выявлено статистически значимых различий. Концентрация моноцитов в обеих группах была практически одинаковой и составила соответственно 0,45 (0,33–0,62) и 0,44 (0,25–0,66) $\times 10^9$ кл/л. Содержание лимфоцитов при концентрации IL-10 менее 2 пг/мл в среднем составило 2,25 (1,76–2,97), при повышении уровня цитокина более 3,5 пг/мл – 2,13 (1,71–2,47) $\times 10^9$ кл/л. Таким образом, противовоспалительный цитокин IL-10 в концентрациях 0,9–5,20 пг/мл не оказывает существенного ингибиторного влияния на уровни пролиферации лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов. Мнение о возможном ингибиторном воздействии IL-10 основывается на его способности подавлять рецепторную активность клеток. Остается предполагать, что подавление активности клеток и её пролиферативной способности IL-10 происходит при более высоких его концентрациях.

Влияние IL-4 изучено в трех группах обследуемых лиц: с концентрацией интерлейкина менее 6 пг/мл (1,48–2,58–4,10) и до 50 пг/мл (7,14–10,26–11,08); в третьей группе содержание цитокина было выше физиологических норм, более 50 пг/мл (71,22–76,31–91,57). Влияние IL-4 дозозависимо: высокие концентрации подавляют пролиферацию лимфоцитов, не влияя на пролиферативные способности моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов. Изучение структуры нейтрограммы и моноцитограммы подтверждает отсутствие взаимосвязей изменения количества палочкоядерных нейтрофилов и промоноцитов при различной концентрации IL-4 в крови.

Установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи общего содержания лимфоцитов и IL-4 ($r = -0,26$), также уровня содержания больших лимфоцитов и данного цитокина ($r = -0,26$). Низкие концентрации IL-4 значительно повышают пролиферацию Т-клеток с маркером CD25: 0,50 (0,38–0,74) $\times 10^9$ кл/л – в первой группе и 0,32 (0,27–0,56) $\times 10^9$ кл/л во второй ($p = 0,02$, $U = 260$). При уровне IL-4 более 50 пг/мл пролиферация клеток, обусловленная IL-2, также снижается относительно уровня в первой группе – 0,34 (0,24–0,47) $\times 10^9$ кл/л ($p = 0,02$, $U = 148$). Аналогичное влияние установлено и для клеток с рецептором к главному комплексу гистосовместимости класса HLA-DR⁺ ($r = -0,41$). Показано, что более низкие физиологические концентрации IL-4 стимулируют активизацию лимфоцитов путем экспрессии HLA-DR: в первой группе содержание данных Т-клеток в среднем составило 0,61 (0,41–0,81) $\times 10^9$ кл/л; во второй и третьей соответственно – 0,38 (0,25–0,60) и 0,33 (0,20–0,47) $\times 10^9$ кл/л, ($p_{1,2} = 0,01$, $p_{1,3} = 0,001$). Таким образом, IL-4 способен влиять как на раннюю активацию Т-клеток, так и на позднюю. Не установлено влияния физиологических концентраций IL-4 на пролиферацию клеток путем экспрессии гена рецептора к трансферрину CD71⁺.

Низкие концентрации IL-4, способствуя лимфопролиферации, преимущественно стимулируют активизацию CD16⁺ и CD23⁺; высокие, напротив, способствуют снижению концентрации этих клеток с рецепторами к Fc-фрагментам иммуноглобулинов. Так, содержание CD16⁺ и CD23⁺ составило соответственно 0,43 (0,33–0,66) и 0,58 (0,38–0,77) $\times 10^9$ кл/л при низких концентрациях цитокина; при повышенных уровнях содержания цитокина концентрации активированных клеток были в 2 раза ниже (соответственно 0,25 (0,22–0,44) $\times 10^9$ кл/л, $p = 0,01$, $U = 139$) и 0,30 (0,20–0,38) $\times 10^9$ кл/л, $p = 0,001$, $U = 100$).

Влияние IFN- γ изучали при концентрациях в крови менее 10 пг/мл, до 50 и более 50 пг/мл. Общее содержание лейкоцитов статистически значимо было выше в первых двух группах и составило соответственно 6,20 (4,90–7,50) и 7,40 (6,00–9,20) $\times 10^9$ кл/л, в третьей группе концентрация лейкоцитов снижается до 4,75 (4,10–5,65) $\times 10^9$ кл/л ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 17,82$). Влияние низких концентраций IFN- γ на пролиферацию нейтрофилов проявляется увеличением числа палочкоядерных форм до 0,33(0,18–0,53) $\times 10^9$ кл/л по сравнению с уровнями содержания во второй и третьей группах – 0,24 (0,10–0,35) и 0,23 (0,13–0,37) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1,2} = 0,004$). Физиологические концентрации IFN- γ до 50 пг/мл стимулируют лимфопролиферацию, что сопровождается как увеличением общего числа циркулирующих лимфоцитов (1-я группа 2,20 (1,69–2,71), 2-я – 2,35 (1,86–2,89), 3-я – 1,39 (1,21–1,52) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1,3} = 0,001$, $p_{2,3} < 0,0001$), так и бластных форм (соответственно 0,26 (0,16–0,41), 0,25 (0,19–0,39), 0,13 (0,11–0,17) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1,3} = 0,010$, $p_{2,3} = 0,004$).

Увеличение уровня содержания IFN- γ в пределах физиологических норм способствует повышению активизации лимфоцитов посредством IL-2 с увеличением концентраций CD25⁺ (1-я группа 0,40 (0,27–0,65), 2-я – 0,53 (0,37–0,71), 3-я – 0,28 (0,21–0,29) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1-2} = 0,02$; $p_{2-3} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,020$). Подобная закономерность наблюдается относительно содержания клеток CD71⁺ (соответственно 0,45 (0,26–0,64), 0,38 (0,28–0,54) и 0,26 (0,22–0,36) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1-3} = 0,030$; $p_{2-3} = 0,02$). IFN- γ обуславливает подобную зависимость относительно В-лимфоцитов: при низких концентрациях цитокина увеличивается количество В-клеток с маркерами ранней активизации (CD10⁺), при увеличении содержания цитокина более 50 пг/мл уровень концентрации CD10⁺ снижается в 2 раза (соответственно 0,51 (0,27–0,74) и 0,25 (0,17–0,32) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1-3} = 0,010$; $p_{2-3} = 0,001$).

Влияние TNF- α на пролиферацию клеток периферической крови изучали в трех группах обследуемых лиц: первая группа с концентрацией TNF- α в крови менее 10 пг/мл; вторая – до 20 пг/мл; третья – более 20 пг/мл. TNF- α не оказывает влияния на пролиферацию моноцитов; не установлено изменения в общем содержании данных клеток, а также в структуре моноцитогаммы. Взаимосвязь пролиферации нейтрофилов и концентрации TNF- α проявляется значительным снижением в 2 раза числа палочкоядерных нейтрофилов (с 0,37 (0,24–0,55) до 0,19 (0,12–0,30) $\times 10^9$ кл/л; $p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,0001$) и повышением общего количества сегментированных клеток (с 2,70 (2,10–3,89) до 3,71 (3,10–5,51) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1-2} = 0,01$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{1-3} < 0,0001$). В структуре сегментогаммы не установлено различий между первой и второй группами, однако в третьей группе отмечается значительное увеличение всех форм нейтрофилов (табл. 2).

Таблица 2

Структура нейтрограммы при различных концентрациях TNF- α Ме (Q1–Q3)

Количество сегментов ядра, 10^9 кл/л	TNF- α			Значимость различий
	<10 пг/мл (1)	до 20 пг/мл (2)	>20 пг/мл (3)	
Два	0,76 (0,47–1,24)	0,73 (0,48–1,33)	0,97 (0,72–1,27)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,05$
Три	1,24 (0,97–1,71)	1,48 (0,83–2,21)	1,90 (1,49–2,31)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,001$
Четыре	0,54 (0,38–0,74)	0,69 (0,36–1,15)	0,90 (0,52–1,67)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,005$
Пять и более	0,04 (0,01–0,11)	0,10 (0,03–0,30)	0,16 (0,08–0,27)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,0001$

Не выявлено статистически значимых различий в содержании лимфоцитов (соответственно группам исследования – 2,14 (1,77–2,87); 2,35 (2,02–2,80)

и 2,34 (1,86–2,88) $\times 10^9$ кл/л). Изучение морфологии лимфоцитов показало, что повышенные концентрации TNF- α связаны со снижением числа больших лимфоцитов (с 0,36 (0,23–0,54) до 0,23 (0,6–0,35) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1-2} = 0,008$; $p_{1-3} = 0,004$) и средних по размеру клеток (с 1,00 (0,79–1,51) до 0,63 (0,48–0,83) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1-2} = 0,03$; $p_{2-3} = 0,02$; $p_{1-3} < 0,0001$). Содержание малых лимфоцитов соответственно растет (с 0,64 (0,40–1,05) до 1,43 (1,08–1,78) $\times 10^9$ кл/л, $p_{1-2} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,05$; $p_{1-3} < 0,0001$). Концентрации данного цитокина менее 10 пг/мл усиливают пролиферацию В-клеток с повышением содержания CD10⁺ с 0,45 (0,35–0,55) до 0,55 (0,37–0,90) $\times 10^9$ кл/л ($p = 0,04$). При этом число клеток, обеспечивающих антителозависимую клеточную цитотоксичность CD23⁺, значительно повышается при концентрации TNF- α более 20 пг/мл с 0,45 (0,32–0,77) до 0,66 (0,49–0,79) $\times 10^9$ кл/л – третья группа ($p = 0,02$). Влияния TNF- α на Т-клеточную лимфопролиферацию в данных обследуемых группах не установлено. При изучении соотношения содержания клеток с маркерами ранней активизации CD25⁺ и CD71⁺ показано, что доли энергодифицитных пролиферирующих клеток, требующих дополнительного энергетического ресурса от общего количества зрелых Т-клеток, в первых двух группах одинаковы – 20,41 и 24,00 %, а при ингибции пролиферации отмечается резкое её снижение до 7,01 %. Это может свидетельствовать о снижении активизации клетки посредством IL-2, так как доля клеток с рецептором к трансферрину от общего содержания зрелых Т-лимфоцитов во всех группах остается одинаковой (соответственно 73,47; 76,00; 78,95 %).

Повышение концентрации TNF- α ассоциирует со снижением содержание АФП с 3,48 (1,83–7,17) до 0,97 (0,59–1,76) Ме/мл ($p < 0,0001$). В первой группе доля лиц с повышенными концентрациями онкомаркера (более 5 Ме/мл) составила 27,54 %, во второй – 15,62 %, в третьей – 3,03 %.

Обсуждение результатов

Таким образом, физиологические концентрации цитокинов, в том числе и относительно низкие, обуславливают пролиферацию клеток врожденного иммунитета – нейтрофилов (TNF- α) и натуральных киллеров (IL-4, IFN- γ), а также Т- и В- лимфоцитов-клеток, обеспечивающих адаптивный иммунитет. Повышенные концентрации цитокинов, напротив, подавляют процессы активации и пролиферации. Такое влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6) обеспечивает адекватное клеточное взаимодействие и регуляцию иммунного гомеостаза. Ингибция активности повышенными концентрациями не связана с инициацией апоптоза, так как активность апоптоза иммунокомпетентных клеток нарастает на фоне пролиферации, а в случаях ингибции активность апоптоза снижается. Нет оснований считать, что процесс подавления активности клетки большими дозами цитокина связан с дефицитом энергетического ресурса,

поскольку содержание CD71⁺ в этой ситуации не повышается, а, напротив, снижается. Возможно, что в подавлении активности клеток большими дозами провоспалительных цитокинов играет роль снижение содержания ядерного фактора активации, стимулирующего продукцию IL-2. Ещё одним из механизмов ингибции активности иммунокомпетентных клеток большими концентрациями цитокина может быть активизация шеддинга — слущивания с поверхности клетки рецепторов. Повышение концентраций в крови АФП и РЭА — гликопротеидов муцинового типа — является отражением повышенного уровня их шеддинга эпителиоцитами слизистых. Физиологическая роль этих гликопротеинов связана с пролиферацией.

Пролиферативное влияние проявляется увеличением концентраций CD25⁺, CD71⁺, HLADR⁺, CD10⁺, которое приводит к повышению содержания дифференцированных иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих клеточно-опосредованную защиту, а также антителообразование. Доказано, что лимфопродиферация под влиянием IL-6 ассоциирована с увеличением содержания IgE; влияния IFN- γ , TNF- α и IL-4 на концентрации иммуноглобулинов не установлено. Есть основание считать, что активизация дифференцировки иммунокомпетентных клеток соразмерна с уровнем их апоптоза [2, 8]. Данная закономерность влияния на пролиферацию цитокинов подтверждается относительно активации пролиферативных реакций IFN- γ , что, возможно, объясняется более значимой ролью этого цитокина в дифференцировке иммунокомпетентных клеток, чем в их активации. Вероятно, для активизации клеток требуются значительно меньшие концентрации цитокинов, чем для их дифференцировки [4], что подтверждается снижением в лизате клеток концентрации ядерного фактора активации NFATc1 при высоких концентрациях IFN- γ .

Повышенные концентрации цитокинов, напротив, подавляют пролиферативную способность лимфоцитов, что проявляется снижением содержания натуральных киллеров, лимфоцитов с рецепторами к Fc-фрагменту Ig, цитотоксических лимфоцитов и клеток, ориентированных на дифференцировку В-лимфоцитов. И в этих условиях закономерность четкого соответствия уровней активности иммунной реакции и апоптоза подтверждается относительно влияния IFN- γ . Накоплению цитокинов способствует дефицит энергетического ресурса (АТФ), что подтверждается увеличением уровня лактата у обследуемых людей с повышенным содержанием цитокинов. В литературе имеются единичные сведения об активации пролиферативных процессов провоспалительными цитокинами путем стимуляции проведения митогенного сигнала, изменения метаболизма для получения дополнительной энергии, увеличения активности липолиза и окисления жиров [13, 17]. Ингибиторное влияние повышенных концентраций провоспалительных цитокинов на пролиферацию вряд ли можно объяснить подавлением экспрессии

рецепторов, ибо концентрации IL-10, ингибиторный эффект которого определяется именно снижением рецепторной активности клетки, не оказывает существенного влияния на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз иммунокомпетентных клеток. Однотипность влияния повышенных концентраций цитокинов указывает на единый механизм ингибиторного действия, которым может быть индукция экспрессии ингибиторных молекул активизации тирозинкиназ.

Список литературы

1. *Александрова Н. П., Исаев Г. Г.* Проблема утомления дыхательных мышц // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 1992. Т. 78, № 10. С. 1–9.
2. *Балашова С. Н., Ставинская О. А., Сергеева Е. В., Карякина О. Е.* Взаимосвязь апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов с параметрами иммунологической реактивности у практически здоровых людей // Российский аллергологический журнал. 2013. № 2(2). С. 24–26.
3. *Григорова О. П.* Роль моноцитарной системы в реактивности человека. М.: Медицина, 1956. 189 с.
4. *Добродеева Л. К., Самодова А. В., Карякина О. Е.* Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. С. 8.
5. *Кассирский Н. А., Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970. 799 с.
6. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Цитокины. СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. 552 с.
7. *Рыдловская А. В., Симбирцев А. С.* Функциональный полиморфизм гена TNF α и патология // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 3. С. 1–10.
8. *Ставинская О. А., Патракеева В. П., Добродеева Л. К.* Апоптоз лимфоцитов периферической крови у больных сахарным диабетом // Российский аллергологический журнал. 2011. № S4. С. 355–356. URL: <http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1197082>.
9. *Фрейдлин И. С.* Иммунная система и ее дефекты. СПб.: ИТФФ «Полисан», 1998. С. 114.
10. *Ablamunits V., Bisikirska B., Herold K. C.* Acquisition of regulatory function by human CD8⁺ T cells treated with anti-CD3 antibody requires TNF // European Journal of Immunology. 2010. Vol. 40, iss. 10. P. 2891–2901.
11. *Arpa L., Valledor A. F., Lloberas J., Celada A.* IL-4 blocks M-CSF-dependent macrophage proliferation by inducing p21Waf1 in a STAT6-dependent way // European Journal of Immunology. 2009. Vol. 39, iss. 2. P. 514–526.
12. *Hodge D. R., Hurt E. M., Farrar W. L.* The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer // European Journal of Cancer. 2005. Vol. 41, N 16. P. 2502–2512.
13. *Liu Na, Liu Juntian, Ji Yuanyaun, Lu Peipei, Wang Chenjing, Guo Fang* C-reactive protein induced TNF- α secretion by p38MAPK-TLR4 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells // Inflammation. 2011. Vol. 34, N 4. P. 283–290.
14. *Maeda K., Mehta H., Drevets D. A., Coggeshall K. M.* IL-6 increases B-cell IgG production in a feed-forward proinflammatory mechanism to skew hematopoiesis and elevate myeloid production // Blood. 2010. Vol. 115, N 23. P. 4699 – 4706.
15. *Melani C., Mattia G. F., Silvani A., Care A., Rivoltini L., Parmiani G., Colombo M. P.* Interleukin-6 Expression in Human Neutrophil and Eosinophil Peripheral Blood Granulocytes // Blood. 1993. Vol. 81, N 10. P. 2744–2749.
16. *Reid M. B., Lännergren J., Westerblad H.* Respiratory

and limb. Musklweakness induced du tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 166, N 4. P. 479–484.

17. Steensberg A., Febbraio M. A., Osada T. IL-6 production in contracting human skeletal muscle is by pre-exercise glycogen content // *The Journal of Physiology*. 2001. Vol. 537. P. 633–639.

18. Torgils J., Vaage J. T., Reynolds C. W., Reynolds D., Fossum S., Rolstad B. The proliferation and life-span of rat large granular lymphocytes: effects of cytokines // *European Journal of Immunology*. 1989. Vol. 19, iss. 10. P. 1895–1902.

19. Zeng M. Y., Pham D., Bagaitkar J., Liu J., Otero K., Shan M., Wynn T. A., Brombacher F., Brutkiewicz R. R., Kaplan M. H., Dinanuer M. C. An efferocytosis - induced IL-4 - dependent macrophage - iNKT cell circuit suppresses sterile, inflammation and is defective in murine CGD // *Blood*. 2013. Vol. 121, N 17. P. 3473–3483.

20. Zhang L., Yang J., Qian J., Li H., Romaguera J. E., Kwak L. W., Wang M., Yi Q. Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells // *Blood*. 2012. Vol. 120, N 18. P. 3783–3792.

References

1. Aleksandrova N. P., Isaev G. G. The problem of fatigue of the respiratory muscles. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova / Rossiiskaia akademiia nauk*. 1992. 78 (10), pp. 1-9. [in Russian]

2. Balashova S. N., Stavinskaya O. A., Sergeeva E. V., Karyakina O. E. Correlation of apoptosis of neutrophils and lymphocytes with the parameters of immunological reactivity in healthy people. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Allergology]. 2013, 2 (2), pp. 24-26. [in Russian]

3. Grigorova O. P. *Rol' monocitarnoj sistemy v reaktivnosti cheloveka* [The role of monocyte system in human reactivity]. Moscow, Meditsina, 1956, 189 p.

4. Dobrodeeva L. K., Samodova A. V., Karyakina O. E. *Vzaimosvyazi v sisteme immuniteta* [The relationship in the immune system]. Yekaterinburg, 2014, p. 8.

5. Kassirskii N. A., Alekseev G. A. *Klinicheskaya gematologiya* [Clinical haematology]. Moscow, Meditsina, 1970, 799 p.

6. Ketlinskii S. A., Simbirtsev A. S. *Tsitokiny* [Cytokines]. Saint Petersburg, 2008, 552 p.

7. Rydlovskaya A. V., Simbircev A. S. Functional polymorphism of TNF α gene and pathology. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2005, 4 (3), pp. 1-10. [in Russian]

8. Stavinskaya O. A., Patrakeeva V. P., Dobrodeeva L. K. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with diabetes. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Allergology]. 2011, S4, pp. 355-356. URL: <http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1197082>. [in Russian]

9. Freidlin I. S. *Immunnaya sistema i ee defekty* [The immune system and its defects]. Saint Petersburg, 1998, p. 114.

10. Ablamunits V., Bisikirska B., Herold K.C. Acquisition of regulatory function by human CD8+ T cells treated with anti-CD3 antibody requires TNF. *European Journal of Immunology*. 2010, 40 (10), pp. 2891-2901.

11. Arpa L., Valledor A.F., Lloberas J., Celada A. IL-4 blocks M-CSF-dependent macrophage proliferation by inducing p21Waf1 in a STAT6-dependent way. *European Journal of Immunology*. 2009, 39 (2), pp. 514-526.

12. Hodge D. R., Hurt E. M., Farrar W. L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *European Journal of Cancer*. 2005, 41 (16), pp. 2502-2512.

13. Liu Na, Liu Juntian, Ji Yuanyaun, Lu Peipei, Wang Chenjing, Guo Fang C-reactive protein induced TNF- α secretion by p38MAPK-TLR4 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Inflammation*. 2011, 34 (4), pp. 283-290.

14. Maeda K., Mehta H., Drevets D. A., Coggeshall K. M. IL-6 increases B-cell IgG production in a feed-forward proinflammatory mechanism to skew hematopoiesis and elevate myeloid production. *Blood*. 2010, 115 (23), pp. 4699-4706.

15. Melani C., Mattia G. F., Silvani A., Care A., Rivoltini L., Parmiani G., Colombo M. P. Interleukin-6 Expression in Human Neutrophil and Eosinophil Peripheral Blood Granulocytes. *Blood*. 1993, 81 (10), pp. 2744-2749.

16. Reid M. B., Lännergren J., Westerblad H. Respiratory and limb. Musklweakness induced du tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002, 166 (4), pp. 479-484.

17. Steensberg A., Febbraio M. A., Osada T. IL-6 production in contracting human skeletal muscle is by pre-exercise glycogen content. *The Journal of Physiology*. 2001, 537, pp. 633-639.

18. Torgils J., Vaage J. T., Reynolds C. W., Reynolds D., Fossum S., Rolstad B. The proliferation and life-span of rat large granular lymphocytes: effects of cytokines. *European Journal of Immunology*. 1989, 19 (10), pp. 1895-1902.

19. Zeng M. Y., Pham D., Bagaitkar J., Liu J., Otero K., Shan M., Wynn T. A., Brombacher F., Brutkiewicz R. R., Kaplan M. H., Dinanuer M. C. An efferocytosis - induced IL-4 - dependent macrophage - iNKT cell circuit suppresses sterile, inflammation and is defective in murine CGD. *Blood*. 2013, 121 (17), pp. 3473-3483.

20. Zhang L., Yang J., Qian J., Li H., Romaguera J. E., Kwak L. W., Wang M., Yi Q. Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells. *Blood*. 2012, 120 (18), pp. 3783-3792.

Контактная информация:

Патракеева Вероника Павловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета и экологической иммунологии ФГБУН Институт физиологии природных адаптации УРО РАН

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Ломоносова, 249
E-mail: repina-veronika@yandex.ru