



ЦИТОКИНЫ

ПЕТРОВСКАЯ Юлия Аманжоловна
ЛЕОНОВ Вадим Вячеславович

Ханты-Мансийская государственная
медицинская академия

Цитокины: определение

- Цитокины (от греч. *cyto* – клетка, *kinos* – движение) – полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, участвующие в развитии иммунных реакций при внедрении патогенов, а также в регуляции важных физиологических функций (воспаление, гемопоэз, эмбриогенез, регенерация тканей, ангиогенез и др.),

Цитокины: определение

- контролируют разнообразные этапы жизненного цикла клеток (дифференцировка, пролиферация, функциональная активация, апоптоз)
- осуществляют связь между механизмами врожденного и адаптивного иммунитета
- обеспечивают взаимодействие с нервной, эндокринной и кроветворной системами

Классификация

- Интерлейкины (ИЛ1-ИЛ35) – взаимодействие между лейкоцитами
- Факторы некроза опухоли (ФНО α и лимфотоксины (ЛТ)) – цитотоксическое и регуляторное действие
- Интерфероны (ИНФ тип I – α, β, δ ; ИНФ тип II – γ ; интерфероноподобные цитокины – ИЛ 28, ИЛ29) – противовирусное и регуляторное

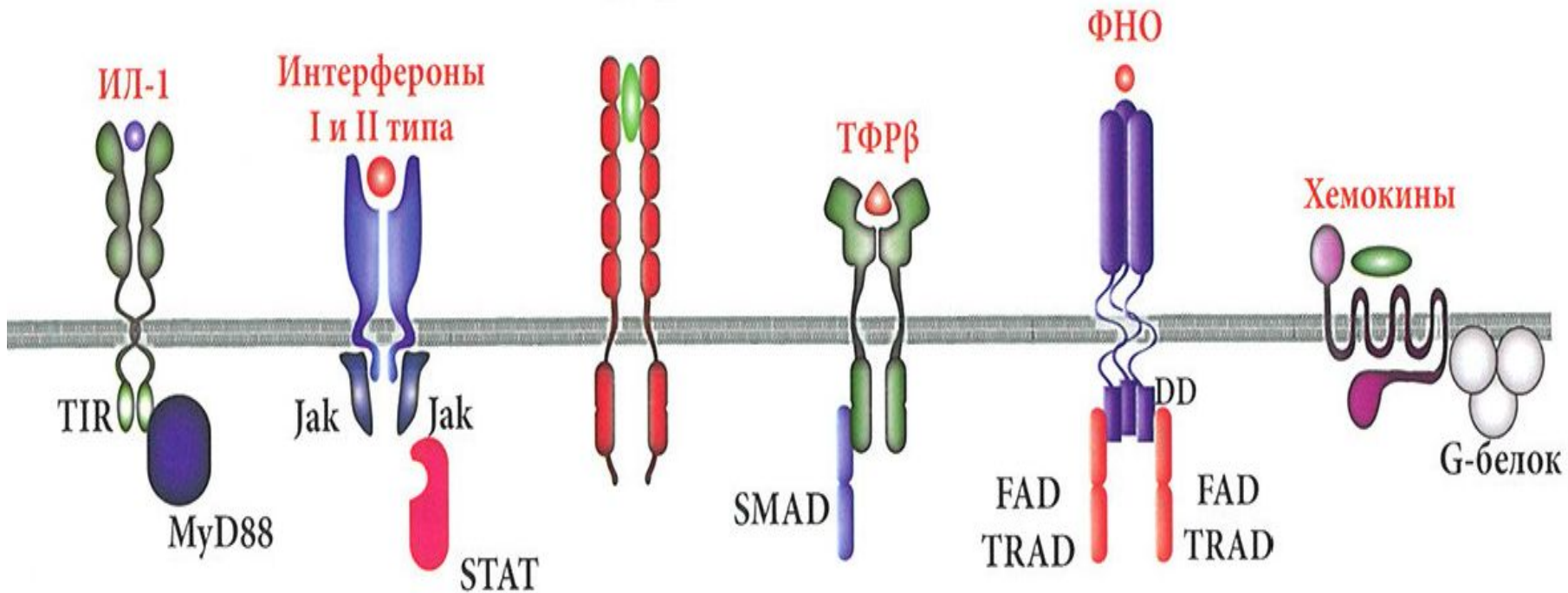
Классификация

- Хемокины (СС, СХС (ИЛ8), СХЗС, С) – хемотаксис различных клеток
- Факторы роста
гемопоэтических клеток (факторы роста стволовых клеток – ИЛ3, ИЛ7, ИЛ11, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ) – регуляция гемопоэза;
различных тканей (фибробластов, эндотелиальных клеток, эпидермиса);
трансформирующий фактор роста (ТФРβ)

Основные свойства

- Вырабатываются различными клетками, обычно, в ответ на активирующий стимул
- Синтезируются в низких концентрациях (пикограммы)
- Обычно действуют кратковременно и короткодистантно (*аутокринно, паракринно, реже – эндокринно*)

Факторы роста



Рецептор
ИЛ-1

Интерфероно-
вый рецептор

Рецептор
факторов
роста

Рецептор
ТФР- β

Рецептор
ФНО

Хемокиновый
рецептор

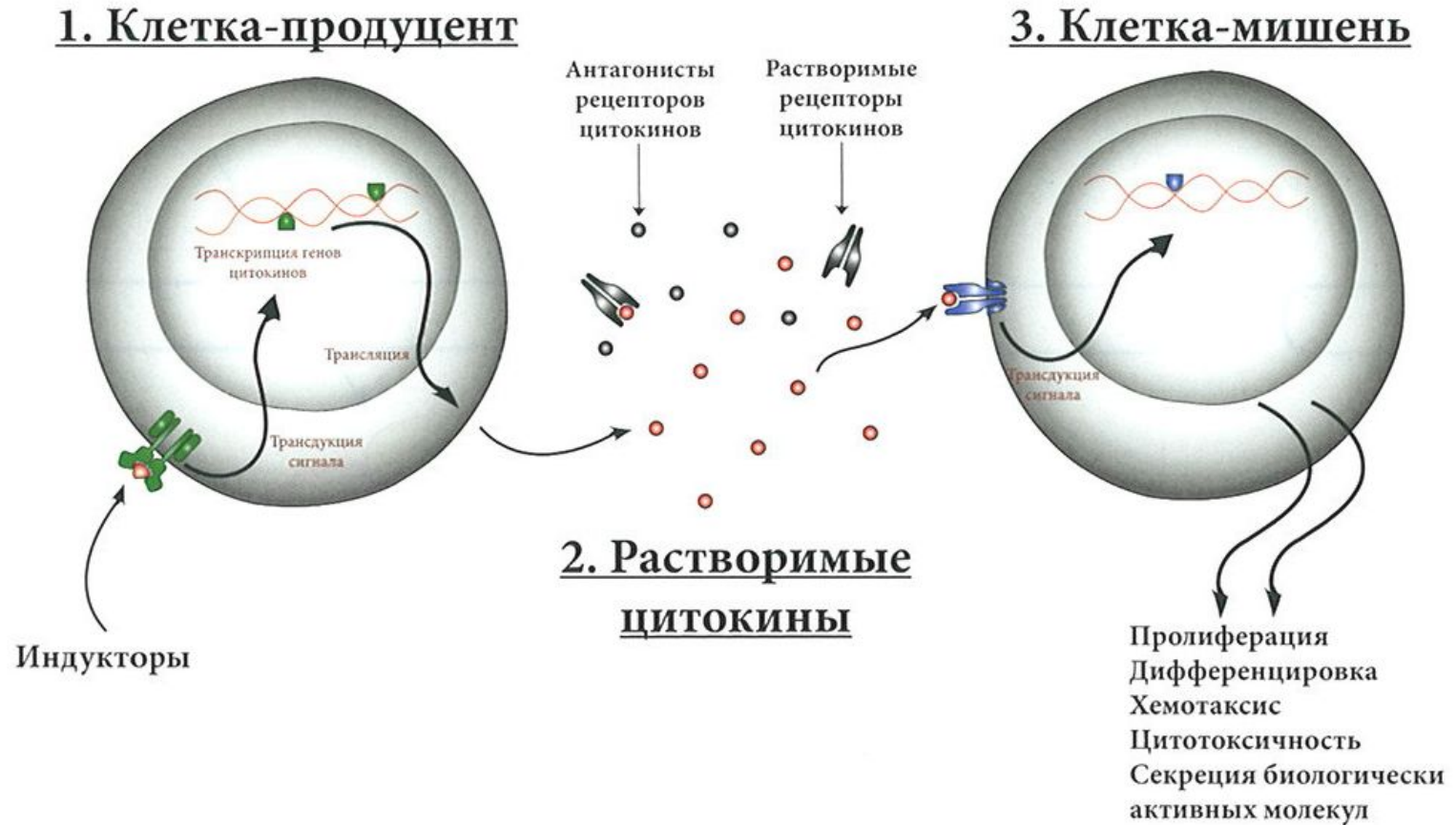
Основные свойства: рецепторы

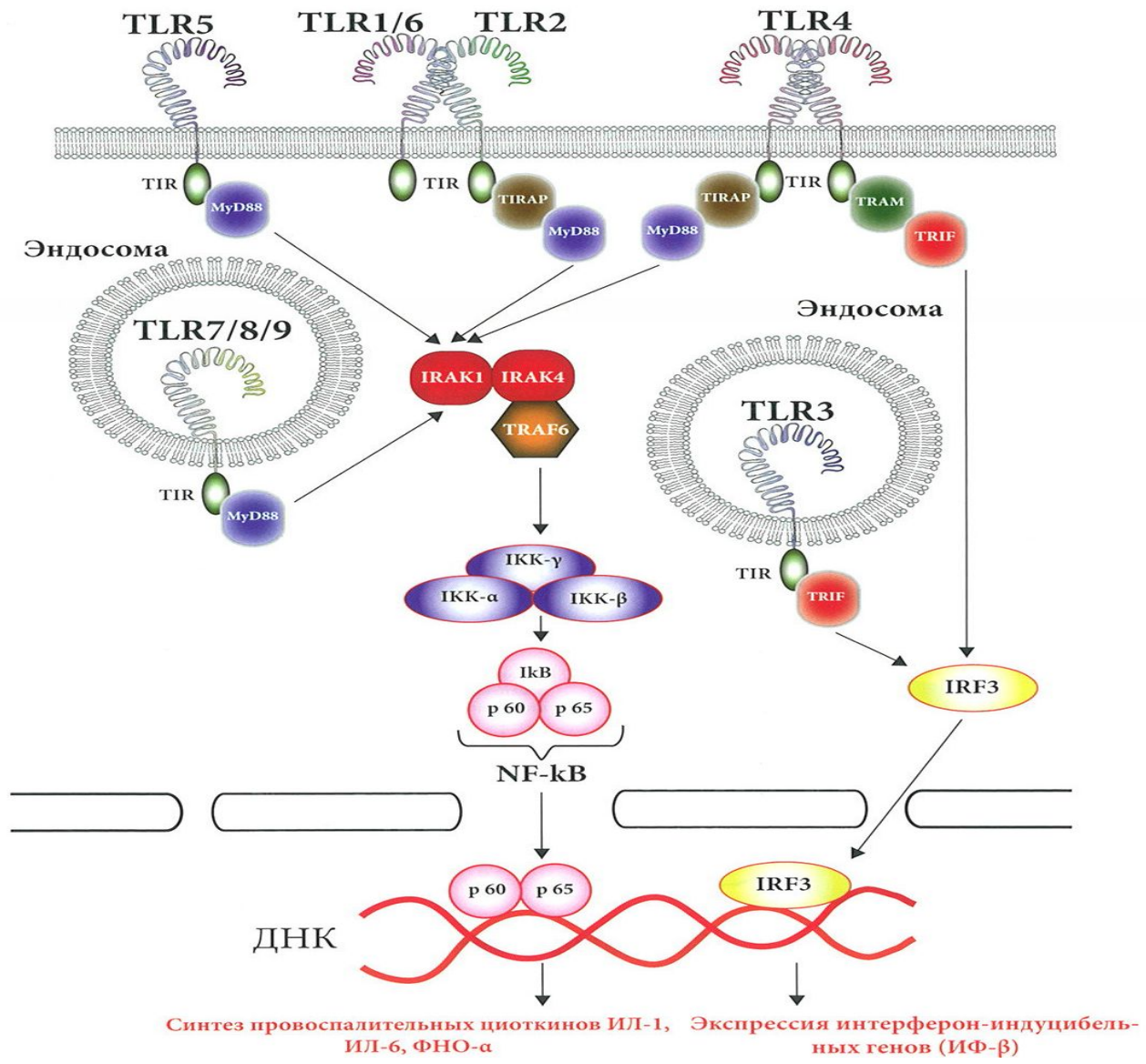
- На покоящихся клетках R представлены в малом количестве
- При активации число R возрастает в десятки раз, экспрессируются дополнительные субъединицы рецепторов

Основные свойства

- Избыточность и взаимозаменяемость
- Плейотропность
- Взаимовлияние (цитокиновая сеть)
- Отсутствие связи с антигенной специфичностью

Система цитокинов



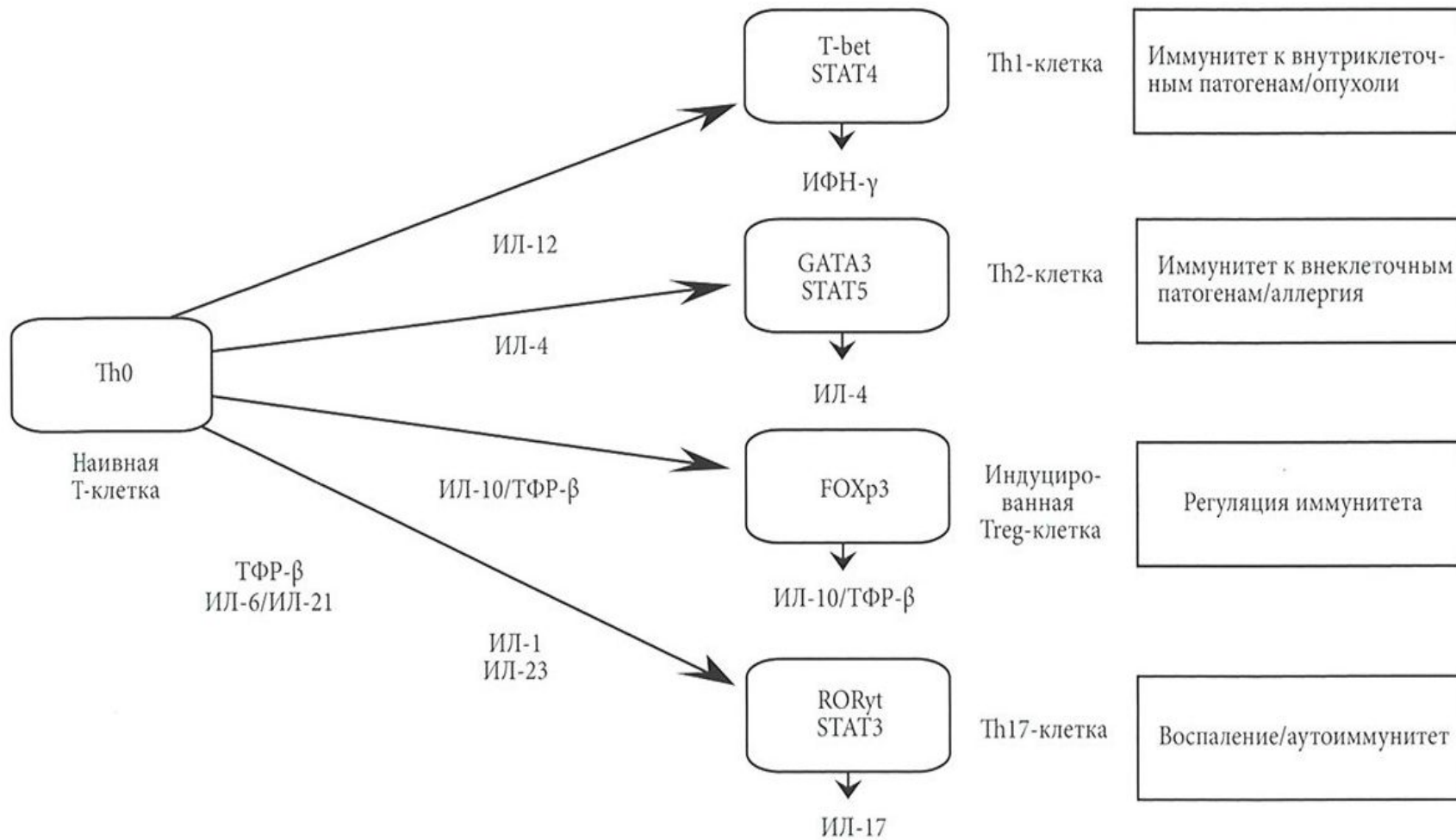


Система цитокинов: Th1

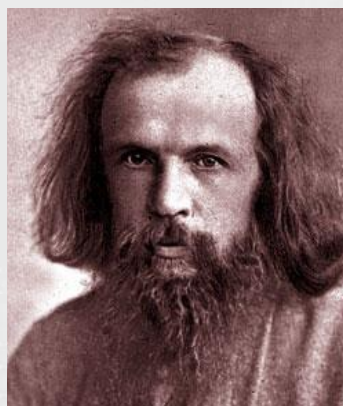
- В адаптивном иммунитете основные продуценты цитокинов – Тх (CD28 Тх и D80/86 ДК → ИЛ2
- ИЛ12 → **Th1** → ИНФ γ , ИЛ2, ИЛ3, ФНО- α , - β , ГМ-КСФ (усиливают клеточный ИО цитотоксического типа, направленный против вирусов, внутриклеточных патогенов и опухолей, избыток – при аутоиммунных заболеваниях)

Система цитокинов: Th2

- ИЛ4 → Th2 → ИЛ4, 5, 6, 9, 10, 13, 21, 23, ГМ-КСФ (индуцируют развитие гуморального ИО)
- При избытке ИЛ4, 5, 13 – аллергические реакции
- Th1 и Th2-клетки негативно регулируют активность друг друга



PERIODIC TABLE OF HUMAN CYTOKINES & CHEMOKINES



1 17.5, 26 157, 233 TNF-α Tumor Necrosis Factor Alpha TNF α (TNF) M.W. 17,500 pI 5.5	2 50 193 CD27L CD27 Ligand CD27 M.W. 50,000 pI 3.5	II/III	
4 25 171, 194 LT-α Lymphotactin LT α M.W. 25,000 pI 5.5	5 40 234 CD30L CD30 Ligand CD30 M.W. 40,000 pI 3.5	6 15-20 133 IL-2 Interleukin 2 IL-2 M.W. 15,000 pI 4.5	
13 33 244 LT-β Lymphotactin beta LT β M.W. 33,000 pI 5.5	14 39 261 CD40L CD40 Ligand CD40 M.W. 39,000 pI 3.5	15 20-28 152 IL-7 Interleukin 7 IL-7 M.W. 20,000 pI 4.5	
22 26, 40 155, 281 FasL Fas Ligand FasL M.W. 26,000 pI 3.5	23 40 250 APRIL Apolipoprotein A2 Induced Lipoxygenase-Related Inhibitor APRIL M.W. 40,000 pI 3.5	24 30-40 126 IL-9 Interleukin 9 IL-9 M.W. 30,000 pI 4.5	
40 32 281 TRAIL TNF-Related Inhibitor of Lipoxygenase TRAIL M.W. 32,000 pI 3.5	41 18, 32 152, 285 TALL-1 Tumor Associated Lipopolysaccharide Binding Protein 1 TALL-1 M.W. 18,000 pI 3.5	42 14-15 114 IL-15 Interleukin 15 IL-15 M.W. 14,000 pI 4.5	
58 45 177, 317 TRANCE Tumor Necrosis Factor-Related Costimulatory Molecule TRANCE M.W. 45,000 pI 3.5	59 254 4-1BBL 4-1BB Ligand 4-1BBL M.W. 254,000 pI 3.5	60 15-19 129 IL-4 Interleukin 4 IL-4 M.W. 15,000 pI 4.5	
76 29 240 LIGHT Lymphotactin LIGHT M.W. 29,000 pI 5.5	77 32 183 OX40L OX40 Ligand OX40L M.W. 32,000 pI 3.5	78 9, 17 112 IL-13 Interleukin 13 IL-13 M.W. 9,000 pI 4.5	
79 18, 30-35 157, 249 TWEAK Tumor Necrosis Factor-Induced Protein 1 TWEAK M.W. 18,000 pI 3.5	80 177 GITRL GITR Ligand GITRL M.W. 177,000 pI 3.5		

SELECTED CYTOKINES AND CHEMOKINES XVI

7 40-46 ^a 165 VEGF-A Vascular Endothelial Growth Factor A VEGF-A M.W. 40,000 pI 5.5	8 6 53 EGF Epidermal Growth Factor EGF M.W. 6,000 pI 3.5	9 19-23 86 HB-EGF Heparin-Binding Epidermal Growth Factor HB-EGF M.W. 19,000 pI 3.5	10 26 184 IL-6 Interleukin 6 IL-6 M.W. 26,000 pI 4.5	11 25-44 100-140 SCF Stem Cell Factor SCF M.W. 25,000 pI 3.5	12 30-38 ^d 100-140 BMP-2 Bone Morphogenetic Protein 2 BMP-2 M.W. 30,000 pI 3.5
16 46-60 ^a 167, 186 VEGF-B Vascular Endothelial Growth Factor B VEGF-B M.W. 46,000 pI 5.5	17 6 50 TGF-α Transforming Growth Factor alpha TGF- α M.W. 6,000 pI 3.5	18 25-45 ^a 296 SMDF Stromal Cell Derived Factor SMDF M.W. 25,000 pI 3.5	19 38-67 180 LIF Leukemia Inhibitory Factor LIF M.W. 38,000 pI 4.5	20 30, 36 245, 235 Fit-3L Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Ligand 3 Fit-3L M.W. 30,000 pI 3.5	21 25-42 ^a 96-134 GDNFs Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factors GDNFs M.W. 25,000 pI 3.5
34 125, 116 VEGF-C Vascular Endothelial Growth Factor C VEGF-C M.W. 125,000 pI 5.5	35 11 98 AR Arenaria AR M.W. 11,000 pI 3.5	36 23 178 IL-11 Interleukin 11 IL-11 M.W. 23,000 pI 4.5	37 21 205 CT-1 Carcinoma Tumor Associated Protein 1 CT-1 M.W. 21,000 pI 3.5	38 45-200 554 ^a M-CSF Macrophage Colony Stimulating Factor M-CSF M.W. 45,000 pI 3.5	39 14-28 ^b 115 ^a , 116 ^a Act1 Activin Type 1 Receptor Act1 M.W. 14,000 pI 3.5
49 13.6 119 NGF Nerve Growth Factor NGF M.W. 13,600 pI 3.5	50 34 166 Epo Erythropoietin Epo M.W. 34,000 pI 3.5	51 125 ^a , 109 ^b PDGF-AB Platelet-Derived Growth Factor AB PDGF-AB M.W. 125,000 pI 5.5	52 114 VEGF-D Vascular Endothelial Growth Factor D VEGF-D M.W. 114,000 pI 5.5	53 32 178 BTC Bovine Tumor Necrosis Factor-Related Cytokine BTC M.W. 32,000 pI 3.5	54 174, 177 G-CSF Granulocyte Colony Stimulating Factor G-CSF M.W. 174,000 pI 3.5
67 13.6 119 IL-12 Interleukin 12 IL-12 M.W. 13,600 pI 3.5	68 ~75 100 Ang-1-4 Angiopoietin 1-4 Ang-1-4 M.W. ~75,000 pI 3.5	69 25 ^a 109 PDGF-BB Platelet-Derived Growth Factor BB PDGF-BB M.W. 25,000 pI 5.5	70 46-50 ^a 202 note PIGF Placental Growth Factor PIGF M.W. 46,000 pI 5.5	71 -45 ^a , 93 230 ^b , 21 IR3 Interleukin Receptor 3 IR3 M.W. -45,000 pI 3.5	72 16 146 OB Osteonectin OB M.W. 16,000 pI 3.5
73 28-32 196 OSM Oncostatin M OSM M.W. 28,000 pI 3.5	74 18 136 PTN Pleiotrophin PTN M.W. 18,000 pI 3.5	75 140 ^a 535 MIS Mullerian Inhibiting Substance MIS M.W. 140,000 pI 3.5			

CYTOKINE FAMILY KEY

- I** TNF - contain highly conserved cysteine terminal domains; can induce receptor transmembrane influencing signaling pathways.
- II** γ c - receptors contain a common γ chain [5].
- III** IL 4 & IL 13 bind to shared heteromultimeric receptor complexes.
- IV** ILc - receptors contain a γ common γ chain [6].
- V** IL-1 - synthesized as glycosylated proform lacking signal peptides.
- VI** IGF - share sequence homology with the insulin family of proteins.
- VII** HGF & MSP - contain a kringle domain and a pseudo-serine protease domain that lacks enzymatic activity.
- VIII** FGF - heparin-binding polypeptides.
- IX** Neurotrophic Factors - induce signal transduction through ligand induced dimerization and activation of tyrosine receptors.
- X** Tpo & Epo - share sequence homology.
- XI** PDGF, VEGF, PIGF - dimeric angiogenic factors containing an 8-cysteine motif.
- XII** EGF - contains at least one extracellular EGF structural unit (conserved 6-cysteine motif that forms 3 disulfide bonds).
- XIII** gp130 - receptors are homologous to gp130 contain the gp130 subunit as the common signaling component.
- XIV** SCF, Flt-3L, M-CSF - contain a 4 helix bundle structure in the extracellular domain and 6 conserved cysteine receptors are tyrosine kinases.
- XV** NK & PTN - products of retinoblastoma tumor suppressor gene; developmentally regulated molecules.
- XVI** NGF-D Superfamily - contains a highly conserved 2-protein domain that forms a characteristic cysteine knot.

CHEMOKINE FAMILY KEY

- C** Lymphotactin - target populations include: lymphoid cells (T and NK cells).
- CX₃C** Fractalkine - target populations include: lymphoid cells (T and NK cells), monocytes and PMNs.
- CC** Subfamily - target populations include: multiple leukocyte subsets (neutrophils, eosinophils, mast cells, dendritic cells, NK cells, generally inactive on PMNs).
- CXC** Subfamily - target populations include: PMNs, T and B cells.

KEY

1	17.5, 26 157, 233	Molecular Weight (kDa) TNF α has two distinct subunits: TNF α_1 and TNF α_2 . Amino Acids TNF α_1 has 157 amino acids, TNF α_2 has 233 amino acids. Cytokine Abbreviation TNF α (TNF) Full Name Tumor Necrosis Factor Alpha Receptors [k_a (M)] TNF RI (p55) ^[7] TNF RII (p75) ^[8] Cytokine Family TNF family; TNF subfamily 1 member.
	TNF-α	
	Tumor Necrosis Factor Alpha	

83 7.8 69 PARC Protein Arginine Cysteine Domain PARC M.W. 7.8, 69 pI 3.5	84 8.4 74 Eot Eotaxin Eot M.W. 8.4, 74 pI 3.5	85 10.8 93 Eot-2 Eotaxin-2 Eot-2 M.W. 10.8, 93 pI 3.5	86 11.5, 12.0 99, 116 MPIF-1 Macrophage Inflammatory Protein 1 MPIF-1 M.W. 11.5, 12.0 pI 3.5	87 8.7 74 HCC-1 Hematopoietic Cell Motility Factor 1 HCC-1 M.W. 8.7, 74 pI 3.5	88 11 97 HCC-4 Hematopoietic Cell Motility Factor 4 HCC-4 M.W. 11, 97 pI 3.5	89 12 68 SCYA26 Stromal Cell Derived Factor 26 SCYA26 M.W. 12, 68 pI 3.5	90 7.5 64 MIP-1α Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha MIP-1 α M.W. 7.5, 64 pI 3.5	91 7.8 69 MIP-1β Macrophage Inflammatory Protein 1 beta MIP-1 β M.W. 7.8, 69 pI 3.5	92 10 68 MIP-1δ Macrophage Inflammatory Protein 1 delta MIP-1 δ M.W. 10, 68 pI 3.5	93 8.5 73 I-309 Interleukin-309 I-309 M.W. 8.5, 73 pI 3.5
94 12 111 6CKine 6-Cysteine Kinase 6CKine M.W. 12, 111 pI 3.5	95 7.8 68 RANTES Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted RANTES M.W. 7.8, 68 pI 3.5	96 8.7 76 MCP-1 Macrophage Chemoattractant Protein 1 MCP-1 M.W. 8.7, 76 pI 3.5	97 9 76 MCP-2 Macrophage Chemoattractant Protein 2 MCP-2 M.W. 9, 76 pI 3.5	98 9 76 MCP-3 Macrophage Chemoattractant Protein 3 MCP-3 M.W. 9, 76 pI 3.5	99 8.6 75 MCP-4 Macrophage Chemoattractant Protein 4 MCP-4 M.W. 8.6, 75 pI 3.5	100 8 71 TARC Tumor Associated Chemoattractant TARC M.W. 8, 71 pI 3.5	101 8 70 MIP-3α Macrophage Inflammatory Protein 3 alpha MIP-3 α M.W. 8, 70 pI 3.5	102 8.8 77 MIP-3β Macrophage Inflammatory Protein 3 beta MIP-3 β M.W. 8.8, 77 pI 3.5	103 127 TECK Tumor Necrosis Factor-Induced Chemokine TECK M.W. 127, 000 pI 3.5	104 8 69 MDC Macrophage-Derived Chemokine MDC M.W. 8, 69 pI 3.5
105 8, 8.9 72, 77 IL-8 Interleukin 8 IL-8 M.W. 8, 8.9 pI 3.5	106 8 75 GCP-2 Granulocyte Chemotactic Protein 2 GCP-2 M.W. 8, 75 pI 3.5	107 11.7 103 MIG Macrophage Inflammatory Protein 3 MIG M.W. 11.7, 103 pI 3.5	108 7.8, 8 ^a 68 ^b , 72 ^b SDF-1 Stromal Cell Derived Factor 1 SDF-1 M.W. 7.8, 8, 68, 72 pI 3.5	109 8.3 73 I-TAC Interleukin-1/Tumor Necrosis Factor-Induced Chemokine I-TAC M.W. 8.3, 73 pI 3.5	110 7.8 70 PF4 Platelet Factor 4 PF4 M.W. 7.8, 70 pI 3.5	111 8.4 78 ENA-78 Endothelin-Associated Chemokine ENA-78 M.W. 8.4, 78 pI 3.5	112 8.6 77 IP-10 Interleukin-10-Induced Protein 10 IP-10 M.W. 8.6, 77 pI 3.5	113 7.6 70 NAP-2 Neutrophil-Attracting Protein 2 NAP-2 M.W. 7.6, 70 pI 3.5	114 ~8 ^a , 8 ^b 68 ^b GRO Growth Related Oncogene GRO M.W. ~8, 68 pI 3.5	115 10.3 88 BLC/BCA-1 Biology Cell Adhesion Molecule 1 BLC/BCA-1 M.W. 10.3, 88 pI 3.5
116 8.8 77 BRAK Biology Cell Adhesion Molecule 2 BRAK M.W. 8.8, 77 pI 3.5										

...Фактор некроза опухоли представляется мне «водородом» всех цитокинов на Земле....(Д.И. Менделеев, из письма Л. Олду)

Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

												Hematopoietins								
I	II	III		IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII								
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily		Common γ chain	Common β chain	Common gp130	Common IL12R β	Epo family	PDGF family	TGF- β family	IL-17 family	7 TM								
IL-1 α	IFN- α	TNF	CD27L	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGF α	TGF- β (1,2,3)	IL-17A-F	LTN								
IL-1 β	IFN- β	LT α	CD30L	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGF α	BMP α		CC								
IL-18	IFN- γ	LT β	CD40L	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC								
IL-33	IL-10	FasL	APRIL	IL-9		CT-1			M-CSF	Inh		Fractalkine								
IL-1Ra		TRAIL	TALL-1	IL-15		OSM			Fit-3L											
		TRANCE	4-1BBL	IL-21		(G-CSF)			SCF											
		LIGHT	OX40L																	
		TWEAK	GITRL																	
IFN α family											Chemokines									
IFN- α	IFN- α 1	IFN- α 2	IFN- α 4	IFN- α 11				MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ	MPIF-1	HCC-1	HCC-4	SCYA26						
IFN- α 13	IFN- α A	IFN- α B2	IFN- α C	IFN- α D				PARC	Eot1,2	I-309	6Ckine	RANTES	MCP-1	MCP-2						
IFN- α F	IFN- α I	IFN- α J1	IFN- α K	IFN- α WA				MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 α	MIP-3 β	TECK	MDC						
IL-10 family											CXC									
IL-19	IL-20	IL-22					IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4								
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN λ)					ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK								

Семейство IL-1

- IL1 α , IL1 β и IL18, IL-33.
- Плейотропные цитокины.
- Рецепторы передают сигнал как TLR.

IL-1 α , IL-1 β

- IL1 α – мономер, 159 аа.
- IL1 β – мономер, 153 аа.
- МН/Мф, ДК, НК-клетки, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки.
- Действует на эндотелиальные клетки, гепатоциты, гипоталамус
- Индукция воспалительных, сосудистых реакций, секреция БОФ, лихорадка

IL-18

- IL18 – мономер, 157 аа.
- Мф, ДК, эпителиальные клетки.
- Действует на T_H1 , НК, В-лимфоциты.
- Активация клеточного иммунного ответа, индуктор синтеза $IFN\gamma$ Т-лимфоцитами и НК-клетками, стимулятор ангиогенеза

Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

Hematopoietins											
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily	Common γ chain	Common β chain	Common gp130	Common IL12R β	Epo family	PDGF family	TGF- β family	IL-17 family	7 TM
IL-1 α	IFN- α	TNF	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- β (1,2,3) BMPs Act Inh	IL-17A-F	LTN
IL-1 β		LT α	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGFs		CC	
IL-18		LT β	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27	EGF	CXC			
IL-33		IL-10	FasL	IL-9	CT-1	M-CSF	Fractalkine				
IL-1Ra		TRAIL	IL-15	OSM	Fit-3L						
		TRANCE	IL-21	(G-CSF)	SCF						
		LIGHT									
		TWEAK									
		4-1BBL									
		OX40L									
		GITRL									
IFN α family											Chemokines
IFN- α	IFN- α 1	IFN- α 2	IFN- α 4	IFN- α 11	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ	MPIF-1	HCC-1	HCC-4	SCYA26
IFN- α 13	IFN- α A	IFN- α B2	IFN- α C	IFN- α D	PARC	Eot1,2	I-309	6Ckine	RANTES	MCP-1	MCP-2
IFN- α F	IFN- α I	IFN- α J1	IFN- α K	IFN- α WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 α	MIP-3 β	TECK	MDC
IL-10 family											CXC
IL-19	IL-20	IL-22	IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4			
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN λ)	ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK			

Семейство IL-6

- IL-6, 11, 12, 31, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) and OSM (Oncostatin M).

IL-6

- Мф, эндотелиальные клетки и многие другие
- Действуют на гепатоциты, В-лимфоциты, плазмоциты, T_H и моноциты.
- Индукция синтеза БОФ, дифференцировка и выживание В-клеток, активация и дифференцировка в T_H 17-клетки Т-лимфоцитов, регуляция гемопоэза, участвует на завершающих стадиях воспаления

Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

				Hematopoietins									
I	II	III			IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily		Common γ chain	Common β chain	Common gp130	Common IL12R β	Epo family	PDGF family	TGF- β family	IL-17 family	7 TM	
IL-1 α	IFN- α	TNF	CD27L	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- β (1,2,3)	IL-17A-F	LTN	
IL-1 β		LT α	CD30L		IL-4		IL-5		IL-11				IL-23
IL-18	IFN- γ	LT β	CD40L	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC	
IL-33	IL-10	FasL	APRIL	IL-9		CT-1				M-CSF	Inh		Fractalkine
IL-1Ra			TRAIL	TALL-1	IL-15	OSM			Fit-3L				
		TRANCE	4-1BBL			(G-CSF)			SCF				
		LIGHT	Ox40L										
		TWEAK	GITRL										
												Chemokines	
												CC	
IFN α family													
IFN- α	IFN- α 1	IFN- α 2	IFN- α 4	IFN- α 11	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ	MIP-1 ϵ	MIP-1 ζ	HCC-1	HCC-4	SCYA26	
IFN- α 13	IFN- α A	IFN- α B2	IFN- α C	IFN- α D	PARC	Eot1,2	I-309	6Ckine	RANTES	MCP-1	MCP-2		
IFN- α F	IFN- α I	IFN- α J1	IFN- α K	IFN- α WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 α	MIP-3 β	TECK	MDC		
												CXC	
IL-10 family													
IL-19	IL-20	IL-22			IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4			
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN λ)			ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK			

ФНО- α

- МН/Мф, НК-клетки, T_h1 -клетки.
- Действует на гранулоциты, макрофаги.
- Активация Мф, гранулоцитов, ЦТЛ; усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиление лихорадки и кахексии, воспаления; индукция синтеза БОФ, противоопухолевая активность, апоптоз многих клеток, активация NO-синтазы, экспрессии МНСII. В высокой концентрации может участвовать в развитии ДВС-синдрома и септического шока.

ФНО- β (лимфотоксин)

- **Т- и В-л/ф, гладкомышечные клетки.**
- **Усиление секреции ИЛ1, ИЛ6, ГМ-КСФ, стимуляция ангиогенеза**

Таблица основных цитокинов (классификация по типу рецептора)

Hematopoietins											
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
TIR domain	IFN/IL-10 family	TNF superfamily	Common γ chain	Common β chain	Common gp130	Common IL12R β	Epo family	PDGF family	TGF- β family	IL-17 family	7 TM
IL-1 α	IFN- α	TNF	IL-2	IL-3	IL-6	IL-12	Epo	PDGFs	TGF- β (1,2,3)	IL-17A-F	LTN
IL-1 β		LT α	IL-4	IL-5	IL-11	IL-23	Tpo	VEGFs			BMPs
IL-18	IFN- γ	LT β	IL-7	GM-CSF	LIF	IL-27		EGF	Act		CXC
IL-33	IL-10	FasL	IL-9		CT-1			M-CSF	Inh		Fractalkine
IL-1Ra		APRIL	IL-15		OSM		Fit-3L				
		TRAIL	IL-21		(G-CSF)		SCF				
		4-1BBL									
		OX40L									
		GITRL									
											Chemokines
											CC
IFN α family											
IFN- α	IFN- α 1	IFN- α 2	IFN- α 4	IFN- α 11	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP-1 δ	MPIF-1	HCC-1	HCC-4	SCYA26
IFN- α 13	IFN- α A	IFN- α B2	IFN- α C	IFN- α D	PARC	Eot1,2	I-309	6Ckine	RANTES	MCP-1	MCP-2
IFN- α F	IFN- α I	IFN- α J1	IFN- α K	IFN- α WA	MCP-3	MCP-4	TARC	MIP-3 α	MIP-3 β	TECK	MDC
IL-10 family											CXC
IL-19	IL-20	IL-22	IL-8	GCP-2	MIG	SDF-1	I-TAC	PF4			
IL-24	IL-26	(IL28/29/IFN λ)	ENA-78	IP-10	NAP-2	GRO	BLC	BRAK			

Интерфероны

Классификация:

1. α -ИФН (лейкоцитарный)
2. β -ИФН (фибробластный)
3. γ -ИФН (иммунный)
4. τ, ε -ИФН (трофобластный)
5. λ -ИФН
6. κ -ИФН

Выделяют много подтипов

Эффекты:

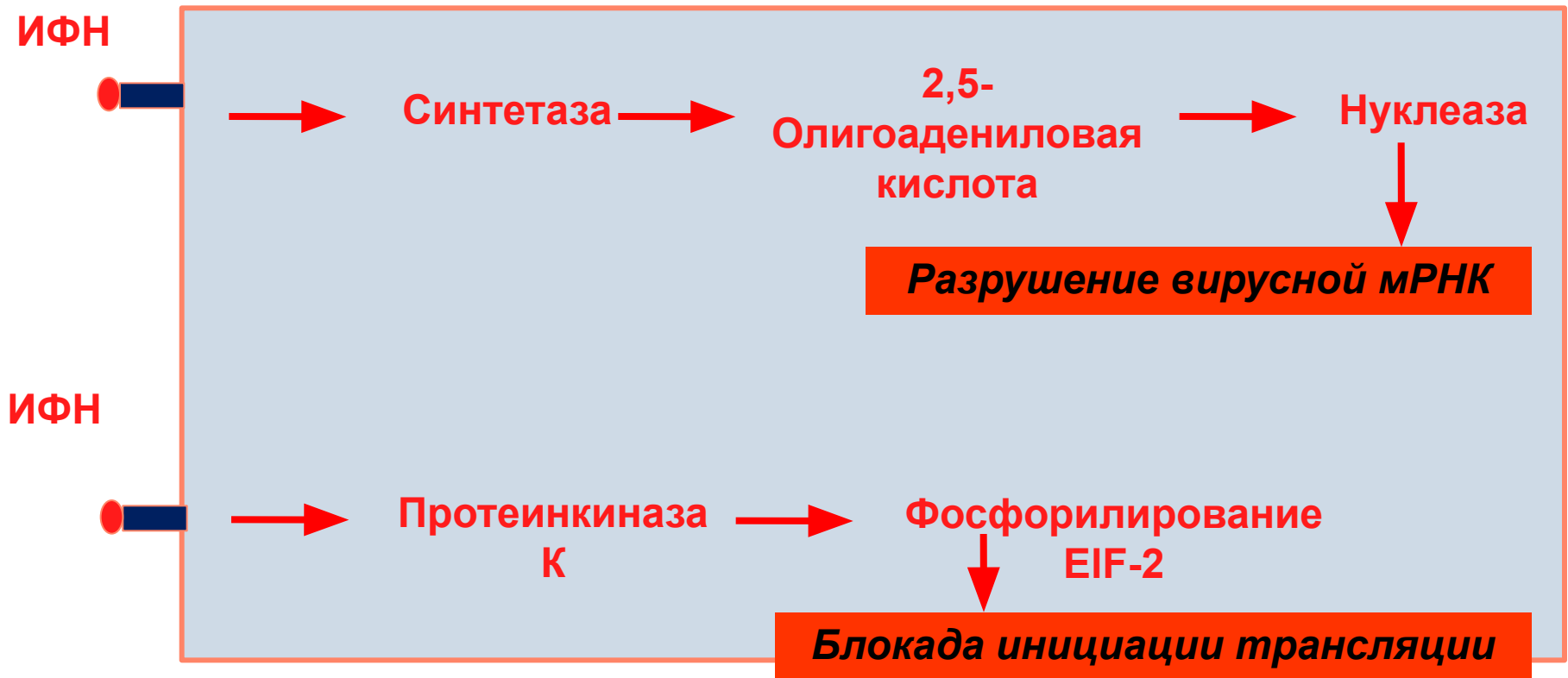
противовирусный
противоопухолевый

иммуностимулирующий
слабый
противовирусный



Интерфероны

Механизм действия:



ИФН непосредственно на вирус вне клетки не действует

Интерфероны: противоопухолевое действие

- Антипролиферативная активность (подавляет синтез РНК и протеинов, удлиняет время отдельных фаз клеточного цикла)
- Ингибирование онкогенов (механизм торможения канцерогенеза и опухолевой прогрессии)
- Реверсия трансформированного фенотипа опухоли (стимулирует опухолевые клетки к созреванию)

Интерфероны: противоопухолевое действие

- Индукция апоптоза опухолевых клеток
- Иммуномодулирующая активность
- Ингибирование ангиогенеза

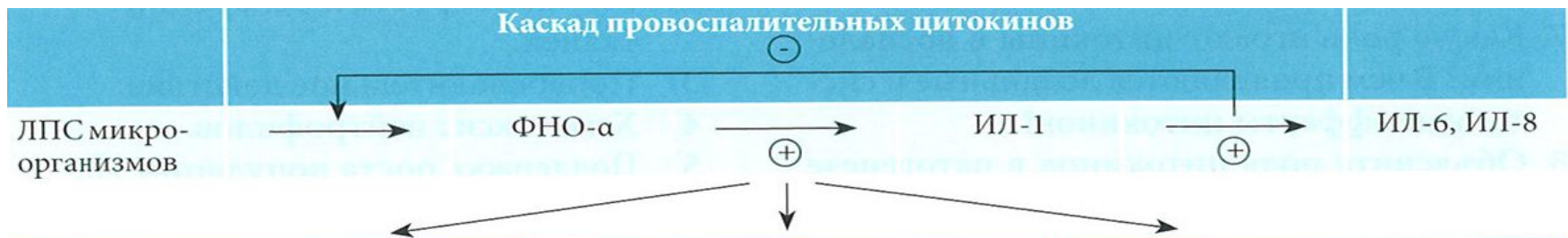
Интерфероны: антибактериальное действие

Повышают активность:

- фагоцитов
- NK-клеток
- процесса синтеза иммуноглобулинов

Цитокины и воспаление

- ПРОвоспалительные (ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , ИЛ17, ИЛ18)
- ПРОТИВовоспалительные (ИЛ4, ИЛ10, ТФР β)



Низкие концентрации	Средние концентрации	Высокие концентрации
Локальное воспаление	Системные эффекты	Септический шок
Расширение сосудов, отек, гиперемия	Повышение температуры тела	Тромбоз сосудов, гипогликемический шок
Увеличение экспрессии адгезивных молекул на эндотелии	Индукция синтеза белков острой фазы воспаления гепатоцитами	-
Миграция нейтрофилов и моноцитов из крови в ткани	Повышение уровня глюкокортикоидов	-
Активация фагоцитоза	Резорбция костной и хрящевой ткани	-
Генерация активных форм кислорода и NO-радикалов макрофагами	Протеолиз мышечной ткани	-
Увеличение синтеза простагландинов и других цитокинов	Изменение ионного состава плазмы крови (Fe ²⁺ :Zn ²⁺ :Cu ²⁺)	-
Активация Т-, В-лимфоцитов, НК	Лейкоцитоз	-
-	Индукция прокоагулянтной активности	-

**Спасибо за
внимание!**