

Огляди

УДК 612.35.3+612.017

И.Н.Алексеева

Острофазные белки крови: роль в поддержании гомеостаза организма и механизмы индукции их синтеза в печени

У статті розглядаються питання про механізми індукції та фізіологічну роль острофазних білків крові. Відомо, що на порушення гомеостазу, викликане гострими інфекціями, пошкодженням тканин або ростом пухлин, організм відповідає гострою фазою, яка характеризується комплексом місцевих та системних реакцій. Частина острофазної відповіді характеризується різкими змінами синтезу в печінці деяких білків плазми крові. Для більшості острофазних білків характерно збільшення синтезу (позитивні білки), для іншої їх частини — зменшення (негативні білки). В огляді наведені дані про роль у підтримці гомеостазу організму важливіших позитивних острофазних білків крові: С-реактивного білка, третього компонента комплементу, α_1 -антитрипсину, сироваткового амлоїду, гаптоглобіну, гемопексину та інших, а також дані про можливу роль негативних острофазних білків, таких як аполіпротеїн А-І, трансферин, альбумін. Зміни синтезу острофазних білків індуються трьома важливішими запальними цитокінами: інтерлейкіном-1, інтерлейкіном-6, фактором некрозу пухлин, які продукуються головним чином імункомпетентними клітинами, та глюкокортикоїдами. Розглянуті питання про особливості ефектів кожного із запальних цитокінів та їх взаємодію в індукції острофазних білків. Проаналізовані дані літератури про регуляцію дії запальних цитокінів в організмі. На підставі наведених даних робиться висновок про тісний зв'язок печінки та імунної системи у забезпеченні гомеостазу організму.

Введение

На нарушение физиологического гомеостаза, вызванного инфекциями, травмами, неопластическим ростом, организм млекопитающих отвечает острой фазой, характеризующейся комплексом местных и системных реакций. Это — лихорадка, лейкоцитоз, иммиграция нейтрофилов и макрофагов, расширение сосудов, изменение кровотока и свертываемости крови, увеличенный мышечный протеолиз, изменения углеводного, жирового и минерального обмена и др. [6, 46]. Часть ответа острой фазы характеризуется резкими изменениями синтеза некоторых плазменных белков в печени [6, 34, 46]. При этом для большей части острофазных белков характерно резкое увеличение синтеза и поступления в кровь. К этим позитивным острофазным белкам относятся: С-реактивный белок, третий компонент комплемента (С3), α_1 -антитрипсин, α_1 -антихимотрипсин, сывороточный амилоид А, фибриноген,

© И.Н.АЛЕКСЕЕВА, 1994

α_1 -кислый гликопротеин, гаптоглобин, гемопексин, церулоплазмин и др. Для другой группы белков острой фазы характерно снижение синтеза в печени и уменьшение содержания в плазме крови. К таким негативным белкам острой фазы относятся альбумин, преальбумин, аполипротеин А-1 трансферрин и др. [6, 8, 11, 16, 34, 36, 43, 45, 46].

Известно, что гепатоциты синтезируют три вида белков: структурные белки, необходимые для жизнедеятельности клетки, белки, необходимые для клеточного деления и роста, продукция которых незначительна у нормальных взрослых животных, но запускается во время регенеративных процессов после частичной гепатэктомии и печеночно-специфические белки, которые представлены, главным образом, плазменными белками [10]. Во время острой фазы, когда синтез ряда печеночно-специфических плазменных белков (позитивных острофазных белков) увеличивается, синтез гепатоцитами других белков уменьшается. Острофазные белки синтезируются гепатоцитами за счет других белков и, таким образом, общая белок-синтезирующая способность гепатоцитов может не превышать определенного уровня. Показано [10], что в условиях острого воспаления, вызванного турпентином, регенерация печени у крыс после частичной гепатэктомии замедлялась, так как синтез острофазных белков преобладал над синтезом белков, необходимых для клеточной пролиферации. Одним из возможных механизмов торможения регенерации печени при воспалении может быть конкуренция между синтезом различных белков на уровне транскрипции и трансляции.

РОЛЬ ОСТРОФАЗНЫХ БЕЛКОВ

Белки плазмы крови выполняют множество функций. Они поддерживают достаточное онкотическое давление, сравнимое с давлением в цитоплазме клеток. Основную роль при этом играют альбумины. Транспортную функцию выполняют альбумины, трансферрин, церулоплазмин, транскортин и другие белки, являясь переносчиками различных метаболитов, железа, меди, фосфолипидов, стероидных гормонов и других веществ. Иммуноглобулины, α_1 -антитрипсин, более десятка факторов свертывания крови, белки системы комплемента несут защитные функции. Гормоны, многие из которых являются белками, присутствуют в крови в момент их переноса к органам-мишеням. Функции целого ряда других плазменных белков недостаточно ясны.

Позитивные белки острой фазы

В течение первых же часов после действия фактора, вызывающего острофазный ответ организма, в плазме крови увеличивается концентрация позитивных острофазных белков, в частности С-реактивного белка и сывороточного амилоида — более чем в 100 раз, сывороточных гликопротеинов (фибриногена, гаптоглобина, α_1 -гликопротеина и др.) — в 3 раза и более [33]. Увеличению концентрации этих белков в сыворотке предшествует увеличение экспрессии их мРНК на гепатоцитах.

С-реактивный белок считается основным острофазным белком. Его содержание в сыворотке крови резко возрастает при хирургических вмешательствах, травмах, воспалительных процессах. Хотя точная физиологическая роль этого повышения не ясна, исследования *in vitro* показали, что С-реактивный белок потенциально обладает и про-, и противовоспалительным действием. Есть основания полагать, что этот белок может быть регулятором функций нейротрофилов. Показано [33], что очищенный С-реактивный белок при инкубации с нейтрофилами тормозит их спонтанную и вы-

званную хемотаксическим фактором миграцию. Показано также, что в сыворотке крови людей с респираторным дистресс-синдромом повышено содержание С-реактивного белка и снижена хемотаксическая активность нейтрофилов. Обработка сыворотки крови больных людей антителами к С-реактивному белку приводит к значительному увеличению хемотаксической активности нейтрофилов. Добавление же высокоочищенного С-реактивного белка и нормальной крови значительно снижает миграционные способности нейтрофилов. По данным Kushner [36], стремительное повышение концентрации С-реактивного белка в первые 24-48 ч воспалительной реакции происходит одновременно с активацией и привлечением в очаг воспаления нейтрофилов и моноцитов. Функциональная активность С-реактивного белка связана не только с его нативной молекулой, но и с продуктами ее протеолиза, осуществляющегося в очаге воспаления [36].

Третий компонент комплемента (С₃) является одним из 20 взаимодействующих белков системы комплемента — важнейшего составляющего иммунной системы организма. Большинство этих белков неактивны вплоть до «запуска» системы в момент образования комплекса антиген — антитело. После активации комплемента его действие носит каскадный характер и представляет собой серию протеолитических реакций. Комплемент приводит к лизису клеток и к активации лейкоцитов, поглощающих чужеродные клетки в результате фагоцитоза. Кроме того он индуцирует освобождение хемотаксических факторов, которые обеспечивают миграцию нейтрофилов [2]. Участием С₃ и фрагментов его протеолиза опосредованы многие биологические функции системы комплемента, в результате их взаимодействия со специфическими к ним рецепторами, находящимися на клетках различных типов. В то же время некоторые молекулы, осуществляющие регуляцию активации комплемента, мишенью своего действия имеют молекулу С₃. Именно поэтому молекула С₃ снабжена множеством участков связывания и играет ключевую роль в активации всей системы комплемента [20, 21]. Повышение содержания острофазного белка С₃ в плазме крови способствует фагоцитозу, развитию и регуляции иммунных реакций, транспортировке иммунных комплексов.

α_1 -Антитрипсин блокирует действие множества сериновых протеаз, в том числе эластазы и нейтральной протеазы, выделяющихся из лизосомальных гранул нейтрофилов в очаге воспаления. У людей с наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина отсутствует инактиватор хемотаксического фактора [1]. Концентрация α_1 -антитрипсина в плазме крови повышается при сепсисе, остром некротическом процессе. В отличие от других острофазных белков, его содержание меняется при большинстве хронических воспалительных процессов, в то время как при остром и хроническом гепатите концентрация α_1 -антитрипсина возрастает, концентрация других острофазных белков не изменяется [51]. Показано [30], что α_1 -антитрипсин ингибирует ответ лимфоцитов на митогены Кон А и ФГА, их киллерную активность, тормозит синтез иммуноглобулинов в культуре иммунокомпетентных клеток. Механизм иммуносупрессорного действия α_1 -антитрипсина связывают с тем, что он соединяется с поверхностью лимфоцитов и нарушает их функциональную активность.

α_2 -Макроглобулин инактивирует эндопептиды четырех классов, включая сериновые протеазы, пепсин, катепсин и др. Он функционирует как ловушка для многих эндопептидаз, образуя с ними комплексы, быстро элиминирующиеся из циркуляции. α_2 -Макроглобулин может принимать участие в разрушении вазоактивных пептидов. Важно то, что следствием связывания

α_2 -макроглобулина с эндопептидами является освобождение из него пептида, который может действовать как посредник в инициации синтеза печенью острофазных белков [51].

Гаптоглобин образует стабильные комплексы со свободным гемоглобином, появляющимся в кровеносном русле в результате лизиса эритроцитов. Образование таких комплексов — основная функция гаптоглобина. Комплексы препятствуют потере железа с мочой, способствуют возвращению его в печень, где оно может реутилизироваться. Их образование предотвращает повреждение почечных канальцев свободным гемоглобином [51]. Есть данные о том, что гаптоглобин обладает иммуносупрессивным действием [30]. Он уменьшает ответ лимфоцитов на митогены Кон А и ФГА, однако в меньшей мере, чем α_1 -антитрипсин. В отличие от α_1 -антитрипсина, гаптоглобин соединяется не с поверхностью лимфоцитов, а с лектином.

α_1 -*Кислый гликопротеин* относится к числу плазменных белков с недостаточно идентифицированными функциями. Известно, что он оказывает супрессивное действие на функции лимфоцитов, в частности на синтез иммуноглобулинов в культуре иммунокомпетентных клеток, и на активность клеток-киллеров [30]. Механизмы его иммуносупрессивного действия отличны от таковых α_1 -антитрипсина и гаптоглобина.

Гемопексин β — глобулин, обладающий специализированной функцией связывать свободный гем и возвращать его в печень для реутилизации железа. Он может также связывать различные порфирины, но не интактный гемоглобин. Концентрация гемопексина в плазме крови является надежным индикатором гемолиза [51].

Церулоплазмин — главный белок, связывающий медь. Более 90 % меди, в плазме крови связано с этим белком. Его функция состоит в транспорте меди, поддержании ее гомеостаза в организме. В опытах с блокадой удаления меди из организма (гипофизэктомия или адреналэктомия) наблюдали увеличение содержания церулоплазмينا в плазме крови [51]. У больных же болезнью Вильсона, когда происходит накопление меди в тканях и увеличенное выведение ее с мочой, содержание церулоплазмينا в плазме крови оказывается низким [1]. Церулоплазмин обладает также ферментативными свойствами. В частности, он катализирует окисление двухвалентного железа в трехвалентное, что необходимо для присоединения железа к трансферрину.

Сывороточный амилоид А, как показано Shainkin-Kestenbaum и соавт. [50], при введении мышам с вызванными цитокинами (см. ниже) острофазными реакциями оказывает защитное действие, препятствуя развитию лихорадки, а при добавлении в культуру клеток гипоталамуса ингибирует продукцию простагландинов в ответ на введение воспалительных цитокинов.

Фибриноген является субстратом как коагуляции, так и фибринолиза. Превращение фибриногена в фибрин — последняя стадия в комплексе коагуляционного каскада, в котором принимают участие около 20 различных белков. Баланс между синтезом этого белка в печени и его деградацией и, следовательно, его концентрация в плазме являются важнейшими показателями состояния гомеостаза в организме.

Металлотионеин, будучи цитоплазматическим белком, также может быть отнесен к острофазным белкам. Он принимает участие в метаболизме цинка, связывая этот металл и выступая в роли стабилизатора его внутриклеточной концентрации. Увеличение синтеза этого белка вызывает перераспределение цинка между плазмой (уменьшение содержания) и печенью, костным мозгом и тимусом (увеличение содержания). Поскольку цинк необходим для стабилизации мембран, металлотионеин как донор цинка в

клетке играет роль цитопротектора. Показано, что культивируемые крысиные гепатоциты под влиянием медиаторов острофазного ответа (см. ниже) экспрессирует мРНК металлотионеина [48].

Негативные острофазные белки

Альбумин является главным негативным острофазным белком. Его концентрация в сыворотке крови снижается не только при острых патологических процессах в организме, но и при некоторых хронических, что приводит к нарушению транспорта многих низкомолекулярных веществ, изменению осмотического давления и другим нарушениям. По-видимому, снижение концентрации альбумина в сыворотке при острофазных состояниях является выражением переключения синтеза негативных белков в печени на синтез позитивных.

Трансферрин — гликопротеин, специфически связывающий железо плазмы крови и внеклеточной жидкости. Этот белок переносит железо крови, всасывающееся из тонкой кишки, в ткани различных органов и в первую очередь в костный мозг, где происходит его утилизация. Печень — главное, но не единственное место синтеза трансферрина. Он может синтезироваться в лимфоузлах, периферических лимфоцитах, селезенке, в легочных и перитониальных макрофагах. Повышение содержания трансферрина в плазме крови наблюдается при беременности, не сопровождающейся дефицитом железа, при гипоксии у крыс, при дефиците железа и геморрагической анемии [51]. Механизмы снижения содержания трансферрина в плазме крови при ответе организма острой фазой и патофизиологическое значение этого снижения недостаточно ясны.

Аполипротеин А-1 — белок, входящий в состав липопротеинов крови. Он активный стабилизатор дискообразных мицелл фосфолипидов в водной среде. Важное свойство липидных мицелл — способность растворять в себе те вещества, которые в отсутствие мицелл в среде нерастворимы [2]. Снижение содержания этого белка в плазме крови в период острой фазы является, по-видимому, отражением развития патологического состояния в организме.

Суммируя данные о роли острофазных белков в организме животного и человека можно сказать, что повышение содержания большинства из них в плазме крови свидетельствует о мобилизации реакций организма, включающих иммунные механизмы, действие ингибиторов протеаз, запуск ограничителей воспалительного процесса и т.д. Однако не исключена возможность превращения этих белков из факторов защиты и регуляции в факторы патогенеза в зависимости от многих условий, в первую очередь, от силы острофазного фактора. Недостаточно ясна роль снижения содержания негативных острофазных белков в плазме крови — является ли это только следствием переключения их синтеза на синтез позитивных острофазных белков или может иметь какое-то компенсаторно-защитное значение.

МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ СИНТЕЗА ОСТРОФАЗНЫХ БЕЛКОВ

Данные, полученные к настоящему времени, позволяют считать, что основными индукторами синтеза в печени острофазных белков крови являются два важнейших медиатора клеточного взаимодействия в иммунных реакциях — интерлейкин-1 (Ил-1) и интерлейкин-6 (Ил-6), фактор некроза опухолей (ФНО) и глюкокортикоиды. Помимо индукции синтеза острофазных белков, эти вещества вызывают и другие реакции острой фазы организма местного и системного характера. Происхождению этих медиаторов, механизму их действия на печень, последовательности включения в индукцию синтеза острофазных белков посвящено большое число работ.

Участие Ил-1, Ил-6, ФНО и глюкокортикоидов в индукции синтеза острофазных белков

Ил-1 продуцируется макрофагами, В-лимфоцитами, эндотелиальными и другими клетками. Он влияет на синтез и позитивных, и негативных острофазных белков. Показано [46, 47], что при воздействии на первичную культуру мышинных гепатоцитов рекомбинантным или высокоочищенным человеческим Ил-1 увеличивается синтез сывороточного амилоида А, С₃ и уменьшается синтез альбумина. Показано также, что вмешательство Ил-1 происходит на уровне претрансляции. Его эффект тормозится антителами к Ил-1. В целом ряде исследований показано увеличение синтеза Ил-1 при развитии воспаления, механических травмах и других острофазных состояниях. По данным, представленным Hasegowa Т. и Hasegowa А. [27], у кошек с инфекционным перитонитом на ранней стадии воспаления обнаружено большое число моноклеарных клеток, экспрессирующих мРНК Ил-1; число этих клеток уменьшалось в разгар воспаления. После нанесения механической травмы головного мозга через 24-48 ч возрастало содержание Ил-1 в 15 раз [59]. Некоторые исследователи [41] считают, что освобождение Ил-1 может иметь существенное значение для инициирования и прогрессирования воспаления в центральной нервной системе.

ФНО является одним из основных продуктов макрофагов, моноцитов, лимфоцитов и других клеток, активированных токсинами микроорганизмов. Вначале он был известен как фактор, вызывающий опухолевую кахексию и носил название «кахексин». Позже было показано, что этот цитокин обладает целым рядом функций, обеспечивающих его участие в стрессово-адаптационных реакциях [3, 37]. Рецепторы к ФНО обнаружены на различных типах клеток, в связи с чем он вызывает разнообразные биологические эффекты. Идентифицировано два клеточных рецептора, которые опосредуют разные ответы на цитокин в различных клетках [37]. ФНО активирует разнообразные виды обмена веществ, усиливает прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток, усиливает прилипание нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их накоплению в тканях. Он является модулятором Т- и В-клеточных иммунных реакций и пр. Этот цитокин рассматривается как защитный фактор организма, однако может проявлять высокую токсическую активность при многих заболеваниях [57]. Показано [18], что при экспериментальных инфекциях ФНО ускоряет удаление патогенного агента, вызывает ангиогенез и улучшает состояние раны. В то же время ФНО опосредует шок, вызванный бактериями и липополисахаридами [54]. По данным представленным Vassalli [57], при некоторых гиперострых инфекционных заболеваниях ФНО быстро поступает в кровь и может привести к летальному исходу. Если немедленно ввести антитела против этого цитокина, то можно лишь отдалить летальный исход. В то же время инъекция ФНО перед инфицированием может уменьшить или предотвратить септисемию. Имеется целый ряд доказательств участия ФНО в индукции острофазных белков. Показано, что он регулирует экспрессию в печени мРНК многих из этих белков [44], стимулирует синтез α_1 -кислого гликопротеина и угнетает синтез альбумина [6], индуцирует синтез С₃, церрулоплазмينا и α_1 -антитрипсина [47].

Ил-6 считается ключевым цитокином в острофазных реакциях, иммунных реакциях и гемопоэзе [24, 25, 26]. Ранее этот цитокин был известен как гепатоцитстимулирующий фактор, В-клеточностимулирующий фактор, гибридома - плазмацитома ростовой фактор, интерферон- β . Он синтезируется макрофагами, моноцитами, кератиноцитами, фибробластами и други-

ми клетками [12, 40]. При инкубации первичной культуры гепатоцитов человека с рекомбинантным Ил-6 повышается синтез С-реактивного белка, фибриногена и α_1 -антитрипсина, в то время как синтез альбумина снижается. Показано, что динамика исчезновения острофазных белков из клеток и их появления в среде не зависела от наличия Ил-6, т.е. цитокин проявлял свое регулирующее действие на синтез острофазных белков на претрансляционном уровне [13]. Показано наличие рецепторов к Ил-6 на клетках гепатомы Нер G2 [39]. При черепно-мозговых травмах обнаружена временная зависимость между содержанием Ил-6 в плазме и содержанием острофазных белков в плазме [42]. У больных с воспалительным артритом, в отличие от остеоартрита, концентрация Ил-6 в синовиальной жидкости и в плазме крови повышена. При этом отмечается выраженная корреляция между концентрациями Ил-6 и С-реактивного белка [31]. У больных с инфекционной патологией после различных оперативных вмешательств уровень Ил-6 в плазме выше, чем у пациентов без инфекции и у здоровых лиц. Максимальное содержание Ил-6 зарегистрировано в крови больных с последующим летальным исходом [35]. В то же время есть данные о выраженном противовоспалительном действии Ил-6. Показано также, что Ил-6 обеспечивает цитопротективный эффект при повреждении печени четыреххлористым углеродом в результате стимуляции синтеза внутриклеточного белка металлотионеина, связывающего цинк, который необходим для стабилизации клеточных мембран [48].

Сходство и различие действия индукторов синтез острофазных белков, взаимодействие индукторов

Существование трех цитокинов, инициирующих синтез острофазных белков в печени, ставит вопрос о сходстве и различии в их действии. Показано, что ФНО- α вызывает комплекс реакций местного и системного характера, приводящих к одинаковым и разным с Ил-1 эффектам [32]. По данным, представленным некоторыми авторами [17, 38], Ил-1 и ФНО часто продуцируются одними и теми же клетками в ответ на одни и те же стимулы. Проведено изучение действия Ил-1 β , ФНО- α и Ил-6 на синтез альбумина, С $_3$, церулоплазмينا и α_1 -антитрипсина *in vivo* и *in vitro* [47], показавшее, что эффекты этих трех цитокинов качественно и количественно сравнимы. В то же время есть данные о том, что синтез различных острофазных белков регулируется дифференцированно различными медиаторами воспаления. В крысиных гепатоцитах линии Фао Ил-6 является основным медиатором индукции синтеза β -фибриногена, а Ил-1 α и ФНО- α преимущественно стимулируют синтез α_1 -кислого гликопротеина [6]. Все три индуктора инициируют снижение синтеза альбумина. По данным, представленным Ваутом и соавт. [7], Ил-1 и Ил-6 модулируют синтез разных групп острофазных белков, названных белками групп I и II. Высказывается мнение, что синтез острофазных белков при различных патологических состояниях регулируется различными цитокинами [23].

Очень большой интерес представляют данные о взаимодействии индукторов в индукции синтеза острофазных белков. Установлено [8], что для того, чтобы достичь максимальной регуляции синтеза некоторых белков требуется комбинированное действие Ил-1, Ил-6 и глюкокортикоидов. Показано [40], что в течение 24 ч после введения Ил-6 и глюкокортикоидов взрослым крысам концентрация в плазме α_2 -макроглобулина, фибриногена и гемопексина повышалась почти до такого уровня, как и у животных с острофазным ответом. Считается, что Ил-1 и ФНО могут либо прямо стимулировать синтез острофазных белков гепатоцитами, либо опосредованно,

усилением синтеза Ил-6 фибробластами [14, 19], а также увеличением выделения кортикостероидов [9]. Показано, что появление в плевральном экссудате у крыс с экспериментальным плевритом Ил-1 является сигналом для образования Ил-6, его поступления в кровь и воздействия на печень, что приводит к синтезу острофазных белков [56]. По данным, представленным Schroeder и соавт. [48], инкубация гепатоцитов с Ил-6 приводит к дозозависимому увеличению мРНК металлотионеина. Ответ на Ил-6 требовал добавления синтетического глюкокортикоидного гормона дексаметазона, но не нуждался в Ил-1 α . При исследовании роли дексаметазона и цитокинов в регуляции синтеза сывороточного амилоида А и С-реактивного белка клетками гепатомы человека Нер 3В установлено [23], что дексаметазон не вызывал индукцию синтеза острофазных белков, но потенцировал стимулирующий эффект комбинации Ил-6 и Ил-1 α . Индуцирующее действие ФНО- α на синтез сывороточного амилоида А наблюдается только при совместном применении ФНО- α с Ил-6.

Поскольку Ил-1, ФНО и Ил-6 продуцируются в основном клетками ретикулоэндотелиальной системы в местах воспаления или травмы, затем попадают в кровь, а оттуда в печень, где индуцируют синтез острофазных белков, то их действие относят к разряду эндокринной регуляции. Однако в последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что Ил-6 экспрессируют многие ядросодержащие клетки в культуре. Показано, что и культивируемые гепатоциты человека и гепатомные клетки, стимулированные Ил-1, могут синтезировать Ил-6 [25]. На основании этих данных возник вопрос о возможности не только эндокринной, но и аутокринной регуляции синтеза белков острой фазы в печени. Тем не менее, дальнейшие исследования показали, что в организме ни в норме, ни в условиях ответа организма острой фазой гепатоциты не экспрессируют Ил-6 [25]. Только при помещении в культуральную среду и особенно при неблагоприятных условиях (отсутствие кортикостероидов) клетки печени, гепатоциты и купферовские клетки, могут экспрессировать Ил-6. Вопрос о биологической роли экспрессии гена Ил-6 в различных культивируемых клетках представляет самостоятельный интерес. По-видимому, это явление можно рассматривать как стресс-ответ клеток *in vitro*.

Контроль в организме за действием индукторов острофазных белков
Синтез воспалительных цитокинов Ил-1, ФНО и Ил-6 и их модулирующее действие в отношении синтеза острофазных белков и других стресс-адаптационных реакций находится под контролем в организме. Возможны различные механизмы регуляции содержания и активности цитокинов при патологическом процессе: влияние на их индукцию и продукцию, стимуляция латентных цитокинов, связывание или нейтрализация лигандов, регуляция лигандных рецепторов, изменение чувствительности клеток-мишеней [15]. Идентифицирован антагонист рецептора Ил-1 (Ил-1 ρ), который является важным регуляторным компонентом опосредованного Ил-1 воспаления и иммунного ответа. Структура молекулы Ил-1 ρ подобна молекуле Ил-1, а различия заключаются в путях взаимодействия агониста и антагониста с рецептором. Показано [52], что содержание Ил-1 ρ в крови возрастает при местных и системных воспалительных реакциях и что рекомбинантный антагонист уменьшает или предотвращает воспаление у животных в эксперименте и при некоторых заболеваниях у человека. Одним из проявлений противовоспалительного действия Ил-1 ρ является способность уменьшать поток нейтрофилов в поврежденные ткани. Полагают, что Ил-1 ρ может

играть важную роль в ограничении воспаления, индуцированного липополисахаридом и опосредованного Ил-1 [56].

Для двух известных рецепторов ФНО на клетках также идентифицированы антагонисты. В сыворотке крови обнаружен белок, связывающий ФНО и действующий как его ингибитор. Показано [37], что этот белок представляет собой фрагмент клеточных рецепторов к ФНО и они-то, связывая в сыворотке ФНО, выступают в роли его ингибиторов. Из культуральной жидкости свинных лейкоцитов и перевиваемых клеток мышей, индуцированных вирусом, выделено вещество, способное подавлять цитотоксический эффект ФНО в культуре фибробластов человека [5].

В качестве ингибиторов цитокинов могут выступать и аутоантитела к ним [15]. Интерлейкины других классов могут оказывать влияние на синтез воспалительных цитокинов. Показано, что Ил-2 индуцирует экспрессию гена ФНО на клетках. Недавно установлено, что Ил-10, продуцируемый разнообразными клетками (некоторыми активированными популяциями Т-клеток, В-клетками, моноцитами, макрофагами, кератиноцитами, клеточными линиями меланом) тормозит продукцию Ил-1 α , ФНО, Ил-6 и других цитокинов, продуцируемых моноцитами в ответ на липополисахарид. В то же время Ил-10 усиливает продукцию Ил-1 α [58].

Анализируя роль белков, синтезирующихся печенью в период острофазной реакции, и их регуляцию цитокинами, следует особо выделить интерлейкин-8 (Ил-8). Ил-8 можно считать главным медиатором участия нейтрофилов в воспалительном процессе, для которых он выступает в роли хемотаксического и активирующего фактора. Рецепторы для Ил-8 экспрессируются исключительно на нейтрофилах. Основные продуценты Ил-8 — макрофаги, моноциты, фибробласты, Т-лимфоциты, синтезирующие и секретирующие его после стимуляции Ил-1 β , ФНО- α и липополисахаридами [22, 28]. Возможна продукция этого цитокина и эндотелиальными клетками [28]. Установлено, что Ил-8 может существовать в двух формах, что в значительной мере определяется видом клеток, его синтезирующих. Показано также, что Ил-8, синтезируемый эндотелиальными клетками, тормозит адгезию нейтрофилов к активированным цитокинами («воспалительным») клеткам, т.е. может обладать противовоспалительным действием [29]. Недавно получены данные о том, что клетки человеческой гепатомы (линии Нер G2, 3В) после воздействия на них Ил-1 и ФНО могут экспрессировать мРНК Ил-8 и секретировать этот цитокин [53]. Если окажется, что и в организме гепатоциты могут продуцировать Ил-8, то это можно будет рассматривать как один из механизмов опосредованных нейтрофилами воспалительных процессов в печени при ее патологии.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что изменение синтеза печенью ряда белков плазмы крови в ответ на нарушение гомеостаза, вызванного острыми инфекциями, повреждением тканей или ростом опухоли, является частью острофазной реакции организма. Для большей части острофазных белков характерно увеличение синтеза (позитивные острофазные белки), для некоторых же — уменьшение (негативные острофазные белки). Повышение содержания в крови позитивных острофазных белков может рассматриваться как мобилизация защитных сил организма, хотя не исключена возможность превращения этих белков из факторов защиты в фактор патогенеза. Изменения синтеза в печени белков острой фазы индуци-

рується трьома цитокинами — Ил-1, Ил-6 и ФНО, а также глюкокортикоидами. Указанные цитокины синтезируются в основном иммунокомпетентными клетками и играют важнейшую роль в иммунных реакциях. Регуляция синтеза печенью острофазных белков медиаторами иммунных реакций свидетельствует о тесной взаимосвязи иммунной системы и печени в обеспечении гомеостаза организма.

I.N.Alexeyeva

ACUTE PHASE BLOOD PROTEINS: THEIR ROLE IN MAINTAINING HOMEOSTASIS AND MECHANISMS OF THEIR SYNTHESIS INDUCTION IN THE LIVER

Role of acute phase proteins (APP) and mechanisms that regulate their synthesis in the liver are considered. It is known that acute infection, trauma and neoplastic growth cause the acute phase response characterized by a complex of local and systemic reactions of the organism. Production of some acute phase plasma proteins increases (positive APP) while concentration of the others decreases (negative APP). In this review the role of the most important positive APP, such as C-reactive protein, the third component of the complement, α_1 -antitrypsin, serum amyloid haptoglobin, hemopexin and some others and of negative APP such as albumin, transferrin, apolipoprotein A-1 is discussed. Synthesis of APP in hepatocytes is regulated by three main inflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, TNF, produced mainly by immunocompetent cells, and by glucocorticoids. Peculiarities of each cytokine effect, their interaction during APP synthesis as well as their regulation by receptors-antagonists and by autoantibodies are discussed. The data described provide evidence for the close relation which exists between the immune system and the liver and is required to maintain homeostasis.

A.A.Bogomoletz of Physiology,
Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мецлер Д. Биохимия. — Т. 2. — М.: Мир, 1980. — 606 с.
2. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. — М.: Просвещение. — 1987. — 815 с.
3. Персидский Ю.В., Барштейн Ю.А. Биологические проявления действия факторов некроза опухоли и его роль в патогенезе ряда болезней // Арх. патологии. — 1992. — 54, № 2. — С. 5—10.
4. Полевицков А.В., Назаров П.Г. Усиление кислородного метаболизма фагоцитов крови человека под действием тафсиноподобных пептидов и молекул С-реактивного белка // Бюлл. эксперим. биологии. — 1993. — 65, № 1. — С. 55—56.
5. Тихонова Т.А., Парфенов В.В., Амзенова А.М., Нароявленский А.Н. Ингибиторы цитокинов как регуляторы их биологических эффектов // Матер. 5 объед. съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов Казахстана. — Т. 5. — Алма-Ата, 1991. — С. 164—165.
6. Andus T., Geiger T., Hirano T. et al. Action of recombinant human interleukin 6, interleukin 1 β and tumor necrosis factor on the mRNA induction of acute-phase proteins // Eur. J. Immunol. — 1988. — 18. — P. 739—746.
7. Baumann H., Onorato V., Gaudie G., Jahres G.P. Distinct sets of acute phase plasma proteins are stimulated by separate human hepatocyte-stimulating factors and monokines in rat hepatoma cells // J. Biol. Chem. — 1978. — 262. — P. 9756—9801.
8. Baumann H., Richards C., Gaudie J. Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin-1, and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (Hep G2) cells // J. Immunol. — 1987. — 139, № 12. — P. 4122—4128.
9. Berkenbosch F., Van Oers J., Del Rey A. et al. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in rat activated by interleukin 1 // Science. — 1987. — 238. — P. 524—529.
10. Bernuau D., Rogier E., Moreau A. et al. Inhibitory effect of the acute inflammatory reaction on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat // Gastroenterology. — 1986. — 90. — P. 268—275.
11. Beznau D., Rogier E., Feldmann G. Decreased albumin and increased fibrinogen secretion by single hepatocytes from rats with acute-inflammatory reaction // Hepatology. — 1983. — 3. — P. 29—33.
12. Billiau A. Interferon β_2 as a promoter of growth and differentiation of B cells // Immunol. Today. — 1988. — 8. — P. 84—87.
13. Castel J.V., Gomor-Lechou M.J., Martina D. et al. Acute-phase response of human hepatocytes:

- regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6 // *Hepatology*. — 1990. — 12, № 5. — P. 1179—1186.
14. Content J., L. de Wit, Poupart P. et al. Induction of a 26 KDa protein mRNA in human cells treated with an interleukin-1 related, leukocyte-derived factor // *Eur. J. Biochem.* — 1985. — 152. — P. 255—264.
 15. Dayed J.M., Roux-Lombard P. The determination of cytokines in vivo // Symposium. The role of endogenous immune mediator in physiology and pathology. — Paris, 1993. — P. 28—29.
 16. Dickson P.W., Howlett G.J., Schreiber G. Metabolism of prealbumin in rats and changes induced by acute inflammation // *Eur. J. Biochem.* — 1982. — 129. — P. 289—295.
 17. Dinarello C.A. Interleukin-1 and biologically related cytokines // *Adv. Immunol.* — 1989. — 44. — P. 153—159.
 18. Echtenacher B., Falk W., Mannel D.N., Krammer P.H. Requirement of endogenous tumor necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis // *J. Immunol.* — 1990. — 145, № 11. — P. 3762—3766.
 19. Elias J.A., Lents V. IL-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate fibroblast IL-6 production and stabilise IL-6 messenger RNA // *J. Immunol.* — 1990. — 145, № 1. — P. 161—166.
 20. Fishelson Zvi. Complement C5: a molecular mosaic of binding sites // *Mol. Immunol.* — 1991. — 28, № 4—5. — P. 545—552.
 21. Fischer E., Couturier C., Weiss L., Kasatchkine M.D. Structure et fonctions des recepteurs pour les fragments du composant C5 du complement // *Nephrologie*. — 1991. — 12, № 4. — P. 169—178.
 22. Fischer D.C., Haubech H.D., Graeve L. et al. Synthesis and secretion of interleukin-8 in human chondrocytes is induced by interleukin-1 β , tumor necrosis factor α and lipopolysaccharide // 11th Eur. Immunol. Meet., Ispoo, 9—12 June, 1991: Abstr. / *Eur. Fed. Immunol. Soc.* — Helsinki, 1991. — P. 36.
 23. Ganapathi M.K., Rzewinicki D., Samols D. et al. Effect of combination of cytokines and hormones on synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in HEP 3P cells // *J. Immunol.* — 1991. — 147, № 4. — P. 1261—1265.
 24. Gauldie J., Richards C., Harnish D. et al. Interferon beta 2/ B cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocytederived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1987. — . — P. 7251—7259.
 25. Gauldie J., Northemann W., Fey G.H. IL-6 functions as an exocrine hormone in inflammation. Hepatocytes undergoing acute phase responses require exogenous IL-6 // *J. Immunol.* — 1990. — 144, № 10. — P. 3804—3808.
 26. Goitsuka R., Ohashi T., Ono K. et al. IL-6 activity in feline infectious peritonitis // *Ibid.* — № 7. — P. 2599—2603.
 27. Hasegawa T., Hasegawa A. Evidence of role for interleukin 1 α in inflammatory response: Abstr. 5th Int. Conf. Immunopharmacol., Tampa, Fla, 26—30 May 1991 // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1991. — 13, № 6. — P. 753.
 28. Hebert C.A., Luscinkas F.W., Kiely J.-M. et al. Endothelial and Leukocyte forms of IL-8. Conversion by thrombin and interaction with neutrophils // *J. Immunol.* — 1990. — 145, № 9. — P. 3033—3040.
 29. Hechtman D.H., Cybulsky M.J., Fuchs H.J. et al. Intravascular IL-8: inhibitor of polymorphonuclear leukocyte accumulation at sites of acute inflammation // *Ibid.* — 1991. — 147, № 3. — P. 883—892.
 30. Hideo Okubo M.D. Serum proteins and bioregulation // Symposium on mechanisms of host defense from fundamental and clinical medicine // *Jap. J. Med.* — 1985. — 24, № 2. — P. 181—187.
 31. Holt I., Cooper R.G., Hopkins S.U. Relationships between local inflammation, interleukin 6 concentration and the acute phase protein response in arthritis patients // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1991. — 21, № 5. — P. 479—484.
 32. Kats Y., Strunk R.C. IL-1 and tumor necrosis factor. Similarities and differences in stimulation of expression of alternative pathway of complement and IFN- β 2/IL-6 genes in human fibroblasts // *J. Immunol.* — 1989. — 142, № 11. — P. 3862—3867.
 33. Kew R.R., Hyers T.M., Webster R.O. Human C-reactive protein inhibits neutrophil chemotaxis in vitro: Possible implications for the adult respiratory distress syndrome // *J. Lab. Clin. Med.* — 1990. — 115. — P. 339—345.
 34. Koj A. Acute-phase reactants. Their synthesis, turnover and biological significance // Structure and function of plasma proteins. — London: Plenum, 1974. — Vol. 1. — P. 73—125.
 35. Kristiansson M., Saraste L., Soop M., Sundqvist K.G. Plasma interleukin-6 levels in traumatised and infected patients // *Acta anaesthesiol. Scand.* — 1991. — 35, Suppl. № 96. — P. 197.
 36. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1982. — 389. — P. 39—48.

37. *Lcetscher H., Banner D., dArcy A. et al.* TNF-receptors and antagonist // Symposium. The role of endogenous immune mediators in physiology and pathology. — Paris, 1993. — P. 25—26.
38. *Lee J., Vilceh J.* Biology of disease tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities // *Lab. Invest.* — 1987. — 56. — P. 234—239.
39. *Lens D., Dufhues G., Fleischer D. et al.* Studies on the structure and function of interleukin-6 and its hepatic receptor // 11th Eur. Immunol. Meet., Espoc 9—12 June, 1991. — P. 26.
40. *Marinkovich S., Jahreis G.P., Wong G.G., Baumann H.* IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo // *J. Immunol.* — 1989. — 142, № 3. — P. 808—812.
41. *Martiney G.A., Litwak M., Berman J.W. et al.* Pathophysiologic effect of interleukin-1 β in rabbit retina // *Fvtr. J. Pathol.* — 1990. — 137, № 6. — P. 1411—1423.
42. *McClain C., Cohen D., Rence P. et al.* Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury // *J. Lab. and Clin.* — 1991. — 188, № 3. — P. 225—231.
43. *Northemann W., Andus T., Gross V. et al.* Messenger RNA activities of four acute phase proteins during inflammation // *FEBS Lett.* — 1983. — 161. — P. 319—322.
44. *Perimutter D., Dinarello C., Punsal P., Colten H.* Cachetin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression // *J.Clin. Invest.* — 1986. — 78. — P. 1349—1354.
45. *Princen J.M.C., Nieuwenhuizen W.* Direct evidence of transcriptional control of fibrinogen and albumin aynthesis in rat liver during the acute phase response // *Biochem. et Biophys. Res. Commun.* — 1981. — 102. — P. 717—723.
46. *Ramadori G., Sipe J., Dinarello C. et al.* Pretranslational modulation of acute phase hepatic protein synthesis by murine recombinant interleukin 1 (IL-1) and purified human IL-1 // *J. Exp. Med.* — 1985. — 162. — P. 930—942.
47. *Ramadori G., Jo Van Damme, Rieder H., Meyer zum Buschenfelde K.-H.* Interleukin-6, the third mediator of acute-phase reaction, modulates hepatic protein synthesis in human and mouse. Comparison with interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α // *Eur. J. Immunol.* — 1988. — 18. — P. 1259—1264.
48. *Schroeder J.J., Cousins R.* Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 87. — P. 3137—3141.
49. *Sehgal P.B., May L.T., Tamm I., Vilcek J.* Human β_2 interferon and B-cell differentiation factor BSF-2 are identical // *Science.* — 1987. — 235. — P. 731—733.
50. *Shainkin-Kestenbaum R., Berline G., Zimlichman S. et al.* Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1 and THF-induced fever and hypothalamic PGE₂ in mice // *Scand. J. Immunol.* — 1991. — 34, № 2. — P. 179—183.
51. *Tavill A.S., Swain C.P.* The protein secretory activities of the liver // *Sci. Basic Gastroenterol.* / Ed. Duthie H.L., Wormsley K.G. — Edinburg. — 1979. — P. 249—287.
52. *Thompson R.C.* IL-1 receptor antagonist as a probe and a treatment for IL-1 mediated disease // Symposium. The role of endogenous immune mediator in physiology and pathology. — Paris, 1993. — P. 15—16.
53. *Thornton A.J., Strieter R.M., Lindley I. et al.* Cytokine-induced gene expression of a neutrophil chemotactic factor/IL-8 in human hepatocytes // *J.Immunol.* — 1990. — 144, № 7. — P. 2609—2613.
54. *Tracey K.J., Fong Y., Hesse D.G. et al.* Anticachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia // *Nature.* — 1987. — 330. — P. 662—664.
55. *Ulich T.R., Yin Songmei, Thompson R.C.* The intratracheal administration of endotoxin and cytokins. III. The interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist inhibits endotoxin and IL-1-induced acute inflammation // *Amer. J. Pathol.* — 1991. — 138, № 3. — P. 521—524.
56. *Utsunomiya I.Ku, Nagai Susumu, Oh-Iski Sachiko.* Sequential appearance of IL-1 and IL-6 activities in rat carrageenin-induced pleurisy // *J. Immunol.* — 1991. — 147, № 6. — P. 1803—1809.
57. *Vassalli P.* Tumor necrosis factor in experimental model // Symposium. The role of endogenous immune mediators in physiology and pathology. — Paris, 1993. — P. 23—24.
58. *Vries J.E.* The biology of human IL-10 // *Ibid.* — P. 15—16.
59. *Woodroffe M.N., Sarna G.S., Wadhwa M. et al.* Detection of interleukin-1 and interleukin-6 in adult brain, following mechanical injury, by in vivo microdialysis: evidence of a role for microglia in cytokine production // *J. Neuroimmunol.* — 1991. — 33, № 3. — P. 227—236.

Ин-т Физиологии им.А.А.Богомольца
АН Украины, Киев

Материал поступил
в редакцию 07.04.93