

Цитокиновая регуляция Т-хелперов **837**

Интерлейкины **839**

Хемокины **842**

Другие диагностически значимые цитокины **846**

Антагонист рецептора IL-1 (IL-1 Ra) / Антитела к IFN α / Гранзимы A и B / Интерлейкины 1-8, 10-13, 15-18, 20, 22, 23 / Интерфероны (IFN) / Колонистимулирующие факторы (CSF) / Макрофагальный белок воспаления-1 (MIP-1 α и -1 β) / Монокин, индуцируемый IFN- γ (MIG) / Моноцитарный хемоаттрактный белок-1 (MCP-1) / Предшественник интерлейкина 1 β (pre-IL-1 β) / Растворимые рецепторы CD23, CD14, TNF, IL-1, -2, -4, -6 / Секретируемый лейкоцитарный ингибитор протеиназы (SLPI) / Фактор активации В-клеток семейства TNF (BAFF) / Фактор некроза опухолей (TNF) / Фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1 α) / Эндоглин (CD105) / Эндотелиально-моноцитарный активирующий полипептид II (EMAP II) / APRIL (лиганд A, индуцирующий пролиферацию) / Flt-3/Flk-2 лиганд (FL) / IFN- γ -индуцибельный белок (IP-10) / RANTES/SIS

**МАРКЕРЫ,
ОПИСАННЫЕ
В I ТОМЕ
КАТАЛОГА**

сокращения раздела:

ХК – хемокин
IL – интерлейкин
IFN – интерферон

MMP – матриксная металлопротеиназа
TH – Т-хелпер

TGF – трансформирующий фактор роста

Цитокиновая регуляция Т-хелперов

Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Ранее было показано, что имеются по крайней мере два типа Т-хелперов (Th): Th1, которые опосредуют защиту организма от внутриклеточных инфекций и участвуют в аутоиммунных патологиях, и Th2, которые защищают организм от внеклеточных патогенов и инициируют аллергический иммунный ответ. Известно, что Th1 и Th2 отличаются между собой набором синтезируемых цитокинов (см. рисунок).

Недавно были получены доказательства, что Th1 продуцируют не только IFN- γ , но и цитокины, кото-

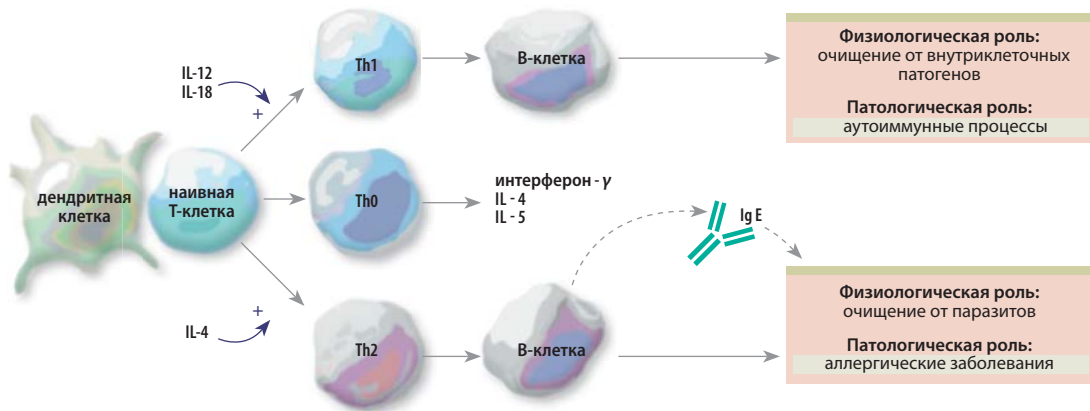
рые могут действовать на другие мишени, и что в составе Th существуют другие популяции клеток, которые могут быть агонистами или антагонистами Th1. Так, были открыты Th17, которые существенно отличаются по фенотипу и физиологии от Th1 и Th2.

На раннем этапе Th17 развиваются под воздействием цитокинов IL-1 и -6, а когда они приобретают способность продуцировать IL-17, появляется IL-23, который является ключевым в поддержке эффекторных функций Th17 и увеличивает продолжительность их существования. IL-23 активирует продукцию IL-17 Th17 в отсутствие IFN- γ и IL-4. Th17 предпочтительно экспрессируют транскрипционный фактор ROR- γ , который активирует продукцию IL-17. Сигналы, идущие от активированного Т-клеточного рецептора (TCR), являются критич-

ными в регуляции и контроле продукции IL-17. IL-6, -12 и -23 активируют транскрипционный фактор STAT3. Было показано, что комбинация TGF-β и IL-21 может индуцировать развитие Th17, однако TGF-β и IL-6 не способны инициировать дифференцировку Th17, при этом сам по себе TGF-β может супрессировать генерацию Th17 у человека. IL-1β,

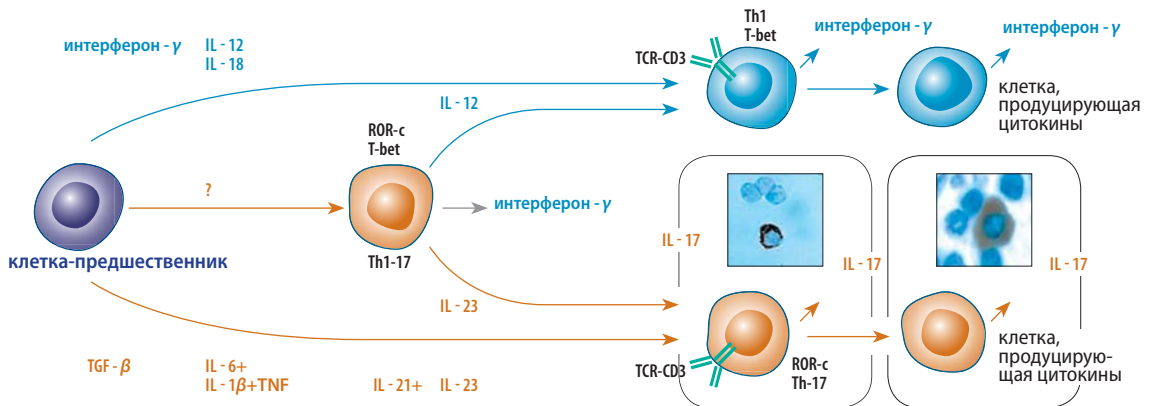
-6 и -23 способны управлять секрецией IL-17 короткоживущими CD4⁺ Т-клетками, изолированными из периферической крови человека, хотя факторы, требующиеся для дифференцировки наивных CD4 в Th17, пока не известны. Таким образом, IL-1β и IL-6, но не TGF-β, являются основными в дифференцировке IL-17-продуцирующих Th.

Субпопуляции Th1-Th2 (по Bieber, 2008)









Показано, что направление дифференцировки Th обусловлено типом дендритной клетки и микроокружением. При презентации антигена наивные Т-клетки подвергаются воздействию либо IL-12 и IL-18, либо IL-4, которые поляризуют их в Th1 или Th2, соответственно. Th1 продуцируют IFN-γ, в то время как Th2 синтезируют IL-4, IL-5 и IL-13. Th0 клетки продуцируют цитокины Th1 и Th2 типа, возможно, в ответ на менее выраженный поляризующий сигнал. Оба типа Th имеют различную физиологическую роль, и предполагается, что баланс между этими популяциями обеспечивает нормальные условия функционирования иммунной системы. Значительное преобладание Th2 приводит к развитию патологических условий, таких как сверхпродукция IgE и аллергические заболевания.

Дифференцировка Th17 клеток человека (Miossec et al., 2009)



Ключевые цитокины для развития Th17 клеток человека: TGF-β, IL-1β, -6, -21, -23. В дополнение к классическим Th1 и Th2, была идентифицирована смешанная подгруппа Th1-Th17, которая экспрессирует T-bet и ROR-c. При воспалении в тканях наблюдаются дифференцированные клетки, продуцирующие цитокины. На микротографиях показаны: окрашенная иммуногистохимически цитоплазма (антитела к IL-17 коричневым цветом) CD4⁺ Т-клеток, активированных *in vitro* в течение 24 ч; и клетка в препарате ревматоидного синовия. Эти клетки утратили Т-клеточный рецептор (TCR) и CD3 комплекс.

Типы Th и их эффекторные функции (Miossec et al., 2009)

Th группа	Продукты клеток	Клетка-мишень	Возбудители инфекций
Th1		Макрофаги Дендритные клетки 	Внутриклеточные бактерии Грибы Вирусы
Th17		Нейтрофилы 	Бактерии Грибы
Th2		Эозинофилы Базофилы 	Паразиты

Показано отличие Th17 от Th1 и Th2 в цитокиновом профиле. В ответ на IL-23 Th17 продуцируют IL-17A, -17F, -22, -26, IFN- γ и хемокин CCL20 (см. рисунок). Th17 можно отнести к Т-клеткам-памяти, т.к. они имеют фенотип CD4⁺CD45RO⁺. Они экспрессируют IL-23R и продуцируют IL-17 в количествах больших, чем все другие клетки. Продукция IL-17 происходит независимо от транскрипционных факторов STAT1, t-bet, STAT4 и STAT6.

IL-22 более сильно экспрессируется Th17, чем Th1 и Th2. Th17 являются основными продуцентами IL-22, а IL-23 и воспаление усиливают эту продукцию. IL-22, IL-17A и IL-17F совместно активируют продукцию антимикробных пептидов β -дефензина 2, S100A7 и S100A8.

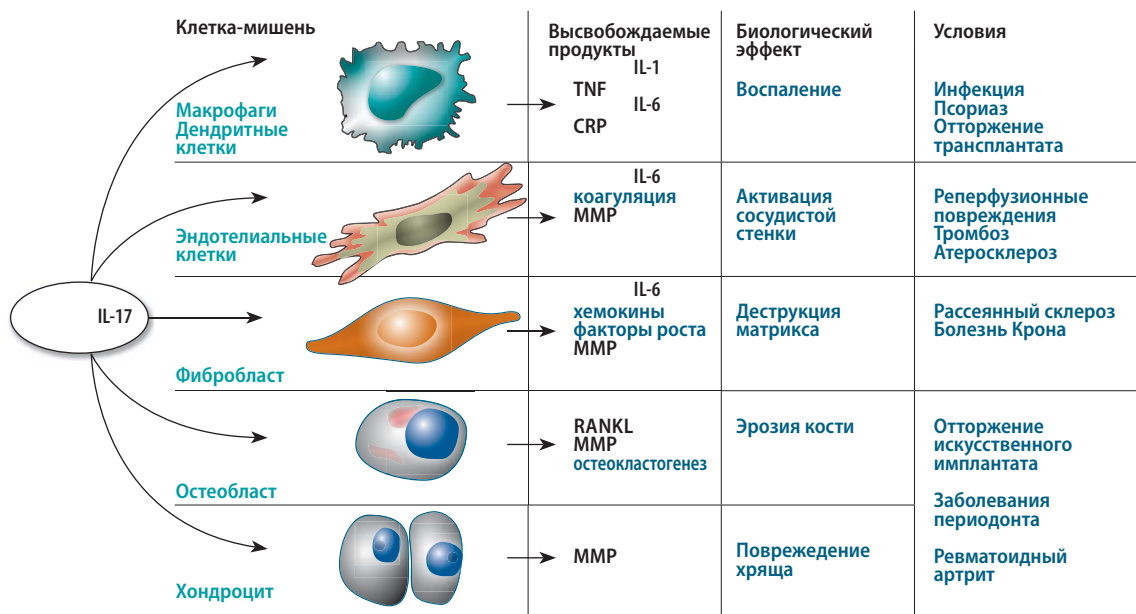
Псориазические поражения кожи инфильтрованы Th17, которые продуцируют IL-17A и IL-22. Было обнаружено, что кератиноциты человека, стимулированные супернатантом Т-клеток, взятых из псориазических повреждений, увеличивают продукцию кателицидина. Это увеличение было опосредовано через сигнал с IL-17R. *In vitro* IL-17, но не IL-22, усиливал синтез мРНК кателицидина. Можно сказать, что Th17 являются клетками, участвующими в воспалительных и аутоиммунных процессах, с одной стороны, а с другой – осуществляют защиту организма от внеклеточных бактерий и паразитов.

Интерлейкины

Интерлейкин-12/Интерлейкин-23 (IL-12/IL-23 p40)

IL-23 и IL-12 – гетеродимерные цитокины, состоящие из общей p40 субъединицы и оригинальных вторых субъединиц – IL-23p19 и IL-12p35. Соответственно, IL-12p70 – это гетеродимер, состоящий из 35-кДа субъединицы (IL-12p35) и 40-кДа субъединицы (IL-12p40), связывающейся с рецептором IL-12. Субъединица p40 продуцируется активированными дендритными клетками, макрофагами/моноцитами, микроглией, клетками костного мозга, культивируемыми в присутствии фактора стволовых клеток и кератиноцитами. Субъединица IL-23 – p19 не обладает самостоятельной биологической активностью. IL-23 передает сигнал через специфический рецептор (IL-23R) и осуществляет функции, которые могут и перекрываться, и отличаться от таковых у IL-12. При экспериментальной аутоиммунной энцефалопатии у мышей введение нейтрализующих антител к IL-17 снижало аутоиммунные повреждения, опосредованные популяцией Т-клеток, развившихся под действием IL-23. Это подтверждает важность цитокинового каскада с участием IL-23 и IL-17 при аутоиммунных заболеваниях. IL-23 может индуцировать вызванные опухолями цитотоксические Т-клеточные ответы.

Воздействие IL-17 на функции клеток и его роль в патофизиологии различных заболеваний (Miossec et al., 2009)



Интерлейкин-17A (IL-17A)

IL-17 охарактеризован как провоспалительный цитокин, основным продуцентом которого являются клетки-памяти, имеющие фенотип CD4CD45RO (Th17). Семейство IL-17 включает 6 молекул: IL-17A, -17B, -17C, -17D, -17E, -17F. Во врожденном иммунитете первый из открытых членов семейства IL-17A функционирует как фактор защиты организма от патогенов. Его продукция находится под контролем IL-23.

Получены данные о роли IL-17A в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, а также при раке. IL-17R экспрессируется на тучных клетках, фибробластах, эмбриональных гепатоцитах, пре-B-клетках и клетках эпителия кишечника. IL-17A опосредует связь между T-клетками и гемопоетической системой. Он усиливает пролиферацию частично активированных T-клеток и повышает продукцию оксида азота (NO) в хряще при остеоартрите. IL-17A может приводить к усилению антителозависимой гибели опухолевых клеток. Повышенные уровни IL-17A связаны с такими состояниями, как воспалительный процесс дыхательных путей, ревматоидный артрит, внутрибрюшинные абсцессы и спайки, воспалительные заболевания пищеварительного тракта, отторжение аллогенных трансплантатов, псориаз, рак и рассеянный склероз.

Интерлейкин 19 (IL-19)

IL-19 принадлежит к семейству IL-10, классу II α-спиральных цитокинов. Человеческий IL-19 секретируется в виде N-гликозилированного мономера с м.м. 35-40 кДа. Его аминокислотная последовательность на 69% схожа с последовательностью IL-19 мыши и крысы. В норме экспрессия IL-19 главным образом происходит в моноцитах. При воспалительной стимуляции он секретируется также кератиноцитами, гладкомышечными и эпителиальными клетками дыхательных путей. IL-19 вызывает высвобождение воспалительных медиаторов из моноцитов, дендритных клеток, легочных эпителиальных клеток, гепатоцитов или CD8⁺ T-клеток. Он управляет дифференцировкой Th, вызывая секрецию IL-10 после активации гетеродимерного комплекса, состоящего из рецепторов трансмембранных цитокинов класса II: IL-20Rα и -20Rβ.

IL-19 связывается с IL-20Rβ, который затем взаимодействует с IL-20Rα с образованием лиганд-рецепторного комплекса. Повышенный уровень IL-19 в сыворотке наблюдается при астме, уремии и септическом шоке. Он продуцируется в местах воспаления, таких как эпителий дыхательных путей при астме, базальных и надбазальных кераноцитах при псориазе и гладкомышечных клетках при сосудистых нарушениях. IL-19 играет защит-

ную роль при баллонной ангиопластике. Он вызывает инфильтрацию нейтрофилов и повреждения ткани при моделировании септического шока у мышей.

Интерлейкин 20 (IL-20)

Человеческий IL-20 относится к семейству цитокинов IL-10. По аминокислотному составу человеческий IL-20 на 28% гомологичен IL-10 и на 76% – мышинному IL-20. Уровень экспрессии IL-20 может регулироваться с помощью липополисахаридов. Существует два гетеродимерных рецептора, образующих комплекс с IL-20. Первый состоит из IL-20R α / β , второй – из IL-22R/IL-20R β . Было показано, что IL-20 инициирует каскады трансдукции, в которые вовлечен STAT3, и стимулирует индукцию провоспалительных генов, включая TNF- α и MCP-1. На моделях трансгенных мышей было обнаружено, что IL-20 участвует в регуляции развития кожи. Повышенная экспрессия как человеческого, так и мышинного IL-20 происходит при гиперпролиферации кератиноцитов, аномальной эпидермальной дифференцировке. У человека уровень IL-20 повышен при псориазе, а полиморфизм в гене IL-20 связан с язвенным псориазом. IL-20 также может играть роль в гемопоэзе. Он усиливает пролиферацию мультипотентных клеток-предшественников *in vitro*. Также было показано, что IL-20 подавляет COX-2 и продукцию PGE₂, а также действует как ингибитор ангиогенеза в модельных системах.

Интерлейкин-21 (IL-21)

IL-21 – недавно обнаруженный член семейства IL-1. По структуре IL-21 гомологичен IL-2, -4 и -15. Он имеет такую же γ -цепь, как и у этих трех цитокинов, в соединении с уникальной α -цепью, и активирует JAK/STAT путь.

IL-21 продуцируется, главным образом, активированными Т-клетками (Th17) и обладает плейотропным действием. Он способен регулировать врожденный и приобретенный иммунные ответы. IL-21 усиливает пролиферацию Т-клеток, участвует в регуляции дифференцировки В-клеток в клетки памяти, а также усиливает активность натуральных киллеров. И наоборот, IL-21 может быть проапоптогенным фактором для В- и NK-клеток. Регуляторная активность IL-21 модулируется со-

стоянием дифференцировки его клеток-мишеней, также как и другими цитокинами или костимулирующими молекулами.

IL-21 обладает целым рядом биологических свойств, делающих его привлекательным в плане возможного терапевтического применения. Во-первых, в экспериментах на животных продемонстрировано противоопухолевое действие IL-21, обусловленное активацией цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток. Во-вторых, способность избирательно подавлять синтез антител класса IgE делает этот цитокин потенциальным кандидатом для терапии аллергических заболеваний. В-третьих, способность контролировать гиперактивацию В-лимфоцитов позволяет использовать IL-21 для терапии аутоиммунных состояний, обусловленных образованием аутореактивных В-лимфоцитов и повышенной продукцией аутоантител.

Интерлейкин 22 (IL-22)

IL-22 (семейство IL-10) также известен как IL-10-подобный Т-клеточный индуцибельный фактор (IL-TIF). Рецептор IL-22 экспрессируется преимущественно в поджелудочной железе, и, в меньшей степени, других тканях ЖКТ, почек и кожи. Описан растворимый рецептор – IL-22-связывающий белок (IL-22BP), который может действовать как эндогенный ингибитор активности данного цитокина. Показано, что IL-22 активирует сигнальные пути Jak/STAT и MAPK и усиливает продукцию белков острой фазы. Он продуцируется в основном активированными Th1 и NK-клетками. Экспрессия мышинного IL-22 индуцируется в различных органах при инъекции ЛПС, что свидетельствует о возможном его участии в воспалительных ответах. Это подтверждается данными, полученными для пациентов с ревматоидным артритом, о том, что IL-22 продуцируется синовиальными фибробластами и макрофагами и может индуцировать провоспалительный ответ в синовиальных тканях. Показано, что IL-22 ингибирует продукцию IL-4 и увеличивает экспрессию IFN- γ . Выяснилось, что IL-22 стимулирует синтез ряда острофазовых белков, включая сывороточный амилоид А и гаптоглобин клетками печени. Более того, IL-22 стимулирует продукцию дефензинов 2 и 3, белков S100, профилагрина, кальмодулин-подобного белка 5

и калликреина 7 в кератиноцитах. Все они участвуют в терминальной дифференцировке этих клеток. IL-22 усиливает также экспрессию MMP-1 и -3. Было продемонстрировано, что кератиноциты, изолированные из псориазных повреждений, имеют высокий уровень IL-22. Эти факты показывают, что IL-22 играет большую роль в нарушении функций кератиноцитов при псориазе.

Интерлейкин-31 (IL-31)

IL-31, синтезируемый активированными Th2, входит в семейство IL-6. Одна из биологических функций IL-31 – участие в патогенезе аллергических и неаллергических дерматитов, а также псориаза. Значение IL-31 состоит, прежде всего, в том, что его рецептор постоянно экспрессируется эпителиальными клетками, а также нормальными кератиноцитами эпидермиса кожи человека. Под влиянием IL-31 в кератиноцитах происходит экспрессия генов хемокинов различных семейств, в связи с чем этот цитокин рассматривается как хемоаттрактант нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов и др. У трансгенных мышей с резко повышенной экспрессией IL-31 наблюдалось развитие воспалительного процесса в коже, нарушения дифференцировки кератиноцитов, гиперкератоз. К этому следует добавить, что у этих трансгенных мышей при патологических изменениях кожи (выпадение шерсти, зуд и др.) наблюдалось снижение уровня IgE и IgG1 в сыворотке, что предполагает способность IL-31 включаться в патогенез неатопических дерматитов. Имеются доказательства причастности IL-31 и к тем проявлениям высыпаний на коже и экземы, в патогенезе которых важную роль играют Т-лимфоциты.

Интерлейкин-33 (IL-33)

IL-33 – еще один член семейства IL-1, открытый путем анализа генетической базы данных по принципу родства с цитокинами этой группы. IL-33 вначале синтезируется в виде предшественника, состоящего из 270 аминокислотных остатков с м.м. около 30 кДа. Под действием каспазы-1 происходит расщепление предшественника с образованием биологически активной зрелой формы с м.м. 18 кДа. IL-33 синтезируется различными типами клеток во многих тканях. Оказалось, что

рецептором для IL-33 служит известный уже достаточно давно ST2, экспрессируемый преимущественно Th2 и тучными клетками. IL-33 инициирует NF-κB и MAP-киназы, стимулирует продукцию IL-4, IL-5 и IL-13. Несмотря на структурное сходство самого IL-33 и его рецепторов с соответствующими белками семейства IL-1, этот цитокин не обладает провоспалительной активностью, но избирательно стимулирует гуморальный иммунитет, усиливая синтез Th2-цитокинов и увеличивая содержание иммуноглобулинов в плазме крови.

Хемокины

Хемокины (ХК) – это группа, включающая не менее 40 низкомолекулярных цитокинов, участвующих в миграции, активации и хемотаксисе клеток. Они определяют, вид клеток, проникающих через эндотелий, и пути их миграции в ткани. У большинства ХК есть 2 связывающих сайта: для специфических рецепторов и для углеводных групп протеогликанов (таких как гепарансульфат), позволяющий циркулирующим ХК связываться с поверхностью эндотелия, что запускает механизм миграции.

ХК подразделяют на различные семейства на основании расположения консервативных остатков цистеина (С). В α-ХК или СХС-семействе первые два остатка цистеина разделены аминокислотой. В β-ХК или СС-семействе эти остатки цистеина сопряжены. Наиболее известными представителями семейства α-ХК являются: IL-8, GRO, фактор тромбоцитов 4, β-тромбоглобулин и IP-10. Семейство β-ХК включает: MIP-1α, MIP-1β, MCP-1 и I-309. Гены всех человеческих α-ХК расположены на хромосоме 4q, в то время как гены β-ХК расположены на хромосоме 17q.

ХК, главным образом, действуют на лейкоциты, регулируя их направленную миграцию. α-ХК преимущественно являются хемоаттрактантами и активаторами нейтрофилов, тогда как β-ХК – моноцитов и Т-клеток.

Все ХК действуют через рецепторы с 7-трансмембранными сегментами, соединенными с GTP-связывающими белками (G-белками), которые вызывают клеточную активацию. Большинство ХК взаимодействуют более чем с одним рецептором, и большинство рецепторов имеют несколько ХК-

лигандов. Рецепторы для α -ХК (СХС) получили название CXCR1, CXCR2 и т.д.; а для β -ХК (СС) – CCR1, CCR2 и т.д. Рецепторы ХК избирательно экспрессируются на отдельных популяциях лейкоцитов. Профиль рецепторов ХК на клетке зависит от типа и степени дифференцировки. Например, все Т-клетки экспрессируют CCR1; Th2 – преимущественно CCR3; Th1 – преимущественно CCR5 и CXCR3.

После активации в лимфатических узлах уровень CXCR3 на Т-клетке повышается таким образом, что клетка становится более восприимчивой к CXCL9-11, которые активируют данный рецептор. Вследствие этого антиген-активированные лимфоциты быстрее проникают в очаги воспаления, где эти ХК экспрессируются. Как только лимфоцит проходит через эндотелий, он способен отвечать на новый ХК-стимул, направляющий его миграцию внутрь ткани. Таким образом, клетки получают серию сигналов, что определяет их дальнейшее местонахождение.

Моноцитарный хемотаксический протеин 2 (MCP-2)

MCP-2 (ХК семейства СС), известный как CCL8, представляет собой специфический аттрактант для моноцитов *in vitro*. MCP-2 был выделен из стимулированных человеческих клеток остеосаркомы MG-63, из которой также были выделены IL-8 и MCP-1, MCP-3. Экспрессия мРНК MCP-2 в основном происходит в тромбоцитах, эритроцитах, лейкоцитах, дендритных клетках. Было показано, что синтез этого ХК повышен при различных инфекционных заболеваниях и сопряжен со стимуляцией эозинофилов и моноцитов. Внутривенная инъекция MCP-2 кроликам вызывает рекрутинг моноцитов в зону введения.

Моноцитарный хемотаксический протеин 3 (MCP-3)

MCP-3, известный также как CCL7, изначально был выделен из стимулированных человеческих клеток остеосаркомы MG-63. MCP-3 участвует в рекрутинге и активации различных типов лейкоцитов, что делает его одним из наиболее плюрипатентных ХК. Ген MCP-3 локализован в СС хемокиновом кластере на хромосоме 17. В отличие от многих ХК, MCP-3 не расщепляется и не инактивируется дипептидилпептидазой IV, однако

он может подвергаться воздействию MMP-2 (желатиназы А), в результате чего образуется пептид, состоящий из 71 аминокислоты, который сохраняет способность связываться с рецептором. Экспрессия мРНК MCP-3 в основном происходит в тромбоцитах, а также индуцируется рядом воспалительных цитокинов в моноцитах, других мононуклеарных клетках, фибробластах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках дыхательных путей (ASMCs), клетках миеломоноцитарного лейкоза THP-1, клетках остеосаркомы MG-63 и клетках промоноцитарного лейкоза U937. Экспрессия подавляется IL-4, -10 и -13 в моноцитах и дексаметазоном в ASMCs. MCP-3 связывается и передает сигнал через СС рецепторы: CCR1, CCR2A, CCR2B, CCR3, и, по-видимому, является антагонистом для CCR5. Такое широкое разнообразие рецепторов объясняется большим числом типов клеток, на которые может действовать этот ХК. MCP-3 вызывает высвобождение MMP-9 (желатиназа В) и гранзима А в моноцитах, Т-лимфоцитах и NK-клетках, которые, предположительно, способствуют разрушению внеклеточного матрикса с последующей тканевой инфильтрацией. MCP-3 в низких концентрациях препятствует или частично подавляет инфицирование некоторыми типами ВИЧ-1, в то время как более высокие концентрации усиливают репликацию вируса. Механизмы этих эффектов неясны, однако, несомненно, что это связано с комплексным взаимодействием MCP-3 и CCR2A, CCR3 и CCR5, которые являются ко-рецепторами для проникновения ВИЧ-1. Кроме того, MCP-3 может играть роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Уровень MCP-3 повышается при остром и хроническом рассеянном склерозе, астме, хроническом синусите, язвенном колите, билиарном циррозе и весеннем кератоконъюнктивите.

Макрофагальный хемокин (MDC)

MDC относится к подсемейству СС-ХК и в концентрации 1 нг/мл является хемоаттрактантом моноцитарных дендритных клеток, активированных NK-клеток и Th2 периферической крови. MDC обладает анти-ВИЧ-1 активностью. Изначально MDC был известен как STCP-1 (стимулирующий Т-клетки хемотаксический белок-1). Экспрессия мРНК MDC была обнаружена в макро-

фагах и дендритных клетках (преимущественно в тимусе). Моноциты и субпопуляции тимоцитов мигрируют под влиянием более высокой концентрации MDC (100 нг/мл). Дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги постоянно продуцируют MDC, в то время как NK-клетки, моноциты и CD4⁺ Т-лимфоциты продуцируют MDC в ответ на раздражение. Th2-цитокины IL-4 и IL-3 являются стимуляторами выработки MDC в моноцитах, тогда как IL-10 ингибирует секрецию этого ХК. INF- γ также может подавлять экспрессию MDC в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Биологическое действие MDC частично опосредовано через хемокиновый рецептор, сопряженный с G-белком – CCR4. CCR4 экспрессируется на Th2. Антиген-презентирующие клетки могут специфически вызывать экспрессию CCR4 на Th2 путем продукции MDC. Активация CCR4 ведет к избыточному выделению Ca²⁺. Макрофаги и дендритные клетки либо не экспрессируют CCR4, либо экспрессируют в небольшом количестве до тех пор, пока не начинают реагировать на MDC путем хемотаксиса.

Легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC, CCL18)

PARC (CCL18), также известен как альтернативный ассоциированный с активацией макрофагов СС-ХК 1 (AMAC-1), макрофагальный белок воспаления 4 (MIP-4) и ХК дендритных клеток (DC-CK1). Он обладает высокой гомологией с MIP-1 α . *In vivo* PARC активно экспрессируется в легких и плаценте, а рекомбинантный PARC является хемоаттрактантом для наивных Т-клеток, но не для моноцитов или нейтрофилов.*

Кожный Т-клетки аттрактирующий хемокин (STACK/CCL27)

STACK – СС-ХК, специфичный для клеток, экспрессирующих CCR10. Главным образом STACK экспрессируется в коже, где он аттрактирует Т-лимфоциты при участии кожного лимфоцит-ассоциированного антигена (CLA). CLA является лигандом для E-селектина, который играет существенную роль в рекрутинге Т-клеток к воспаленным участкам кожи, например, при атопическом дерматите, аллергическом контактном дерматите и псориазе. Экспрессия CCR10 обнаружена на по-

верхности CLA⁺ Т-лимфоцитов, эндотелиальных клеток капилляров кожи и фибробластов. Однако изучение экспрессии мРНК CCR10 выявило наличие рецептора и во многих других тканях. Несмотря на то, что экспрессия мРНК CCR10 широко распространена, продукция STACK происходит исключительно в коже, как в здоровой, так и при развитии воспаления. *In vitro* эспрессия может быть индуцирована IL-1 β или TNF- α , в то время как глюкокортикоиды обладают обратным эффектом. У здоровых мышей лимфоциты скапливаются в участках, где наблюдается экспрессия STACK. У мышей с контактной гиперчувствительностью рекрутинг лимфоцитов ослабляется при введении анти-STACK нейтрализующих антител. Совокупность данных, накопленных на сегодняшний день, показывает, что воспалительные процессы в коже зависят от взаимодействия STACK и CCR10.

Интерфероном- γ -индуцируемый альфа хемоаттрактант Т-клеток (I-TAC/CXCL11)

I-TAC является СХС-ХК. Предположительно, I-TAC связан с патологиями, характеризующимися наличием активированных Т-клеток. Первичная структура I-TAC на 36% гомологична последовательности IP-10 и на 37% – MIG. Аминокислотные последовательности I-TAC мыши и человека гомологичны на 68%. Рецептор I-TAC экспрессируется главным образом на активированных Т-клетках, однако он может быть обнаружен на эндотелиальных клетках. Наибольшая экспрессия рецептора наблюдается в Th1 субпопуляции. Кроме того, есть данные, что I-TAC может связывать рецептор как в свободной, так и в связанной форме. Уровень экспрессии I-TAC строго регулируется IFN- γ . Этот эффект резко усиливается при добавлении IL-1 β или TNF- α . мРНК I-TAC может быть индуцирована в астроцитах и моноцитах, эпителиальных клетках бронхов и желудка, кератиноцитах, макрофагах и нейтрофилах. Экспрессия I-TAC подавляется Th2-цитокинами IL-4 и IL-10. I-TAC может воздействовать на рекрутинг активированных Th1-лимфоцитов в местах воспаления. Есть данные, что I-TAC может играть важную роль в миграции различных субпопуляций зрелых тимоцитов в процессе лимфопозеза в тимусе. Также, I-TAC проявляет ангиостатический эффект, вероятно, путем секреции CXCR3 эндотелиальными клетка-

* см. главу «Заболевания легких» стр. 638

ми в S/G2-M фазе клеточного цикла. I-TAC вовлечен в различные процессы, такие как контактный дерматит, атеросклероз, грибовидный микоз (разновидность Т-клеточной лимфомы), иммунообусловленные нарушения центральной нервной системы (рассеянный склероз).

Хемоаттрактант В-лимфоцитов (CXCL13/BLC/BCA-1)

BLC, также известный как В-клетки-аттрактирующий хемокин 1 (BCA-1), относится к CXС-ХК. BLC особо важен для развития вторичной лимфоидной ткани, а также для движения лимфоцитов в микрокомпартаментах этой ткани. По аминокислотной последовательности человеческого BLC на 64% схож с мышинным аналогом. Он постоянно экспрессируется в фолликулах вторичных лимфоидных органов, и уровень его экспрессии зависит от активности лимфотоксина α/β . BLC также экспрессируется в плевральных и перитонеальных полостях, в эктопических лимфоидных фолликулах внутри синовиальной оболочки у пациентов с ревматоидным артритом. Основным рецептором BLC является CXCR5, также известный как рецептор 1 лимфомы Беркитта. Клетками, экспрессирующими CXCR5 и реагирующими на BLC, являются: В-лимфоциты Th фолликулов (T_{FH}), остеобласты, подоциты. CXCR3, также известный как рецептор IP-10, MIG и интерферон-индуцибельный альфа хемоаттрактант Т-клеток также активируются BLC *in vitro*. CXCL13^{-/-} и CXCR5^{-/-} нокаутные мыши обнаруживают различные нарушения, включая дефекты в развитии большинства периферических лимфоидных органов. У этих мышей наблюдалось увеличение числа периферических лимфатических узлов и пейеровых бляшек. BLC, вероятно, играет комплексную роль в антиген-индуцированном движении В-клеток в лимфоидных тканях и, предположительно, в регуляции гуморального иммунитета.

Фракталкин

Фракталкин – единственный представитель CX3С подсемейства ХК, с тремя АК остатками между С1 и С2 цистеинами в ХК-домене. Фракталкин является лигандом CX3CR1. Уникальность фракталкина по сравнению с другими ХК заключается в том, что он существует не только в растворимой,

но и в мембраносвязанной форме, где ХК-домен связан с муциновой частью молекулы. Растворимая форма фракталкина вызывает хемотаксис моноцитов, Т- и НК-клеток. Новые исследования показали, что фракталкин играет важную роль в патогенезе атеросклероза (в том числе на фоне сахарного диабета), при поражении сосудистого эндотелия и при отторжении трансплантированных органов. Показано, что антитела против фракталкина или CX3CR1 снижают риск развития атеросклероза или реакции отторжения трансплантата. Также показано, что мутантная (неактивная) форма CX3CR1 ассоциирована со сниженным риском возникновения сердечно-сосудистой дисфункции.

Гранулоцитарный хемотаксический протеин 2 (CXCL6/GCP-2)

Человеческий GCP-2 – CXС-ХК изначально был выделен из клеточной линии остеосаркомы MG-63 в виде белка с м.м. 5-6 кДа. Это мощный хемотаксический и активирующий фактор нейтрофилов, который имеет большое сходство с IL-8, GRO- α и ENA-78. GCP-2 может способствовать высвобождению MMP-9 из гранулоцитов, что говорит о его потенциальной роли как медиатора воспаления. Зрелый человеческий GCP-2 – это белок, состоящий из 75 аминокислот с предположительной м.м. 8 кДа, по аминокислотной последовательности гомологичный на 60 и 67% с мышинным и бычьим GCP-2, соответственно. Среди человеческих ХК GCP-2 имеет наибольшее сходство с ENA-78, они гомологичны на 77%. Подобно другим ELR⁺ CXС-ХК, GCP-2 активирует клетки-мишени путем связывания с CXCR1 и CXCR2. GCP-2 способствует миграции нейтрофилов, а также активации этих клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. Моноциты, эозинофилы и лимфоциты не реагируют на GCP-2. GCP-2 может способствовать сепсис-ассоциированному разрушению ткани, аллергическим реакциям, аутоиммунным заболеваниям и опухолевому росту.

Пептид альфа регулируемый ростом (CXCL1/GRO α)

CXCL1 является α -ХК. CXCL1 был первоначально обнаружен как продукт гена (MGSA) человеческой меланомной клеточной линии Hs294Т, отвечающего за стимуляцию клеточного роста. В онкогенных и нормальных пролиферирующих

клетках наблюдается постоянная повышенная экспрессия CXCL1. Он транскрибируется только в случае стимуляции роста. Кроме того, были идентифицированы 2 дополнительных гена CXCL1, названные GRO β (MIP-2 α) и GRO γ (MIP-2 β), которые имели гомологию с CXCL1 90 и 86%, соответственно. Экспрессия CXCL1 индуцируется PDGF и/или различными воспалительными медиаторами, такими, как IL-1 и TNF- α в моноцитах, фибробластах, меланоцитах, эпителиальных клетках молочной железы и венозных эндотелиальных клетках. CXCL1 также является одним из нейтрофил-активирующих факторов, полученных из человеческих псориатических чешуек.

CXCL1, подобно IL-8, является потенциальным хемоаттрактантом для человеческих нейтрофилов и способствует дегрануляции нейтрофилов. Эксперименты *in vivo* показали, что CXCL1 вызывает острую воспалительную реакцию при его инъекции в лапы мышам, невосприимчивым к эндотоксину. Также в синовиальных фибробластах и Hs294T клетках был открыт новый, специфичный к CXCL1, рецептор, который не связывает IL-8.

Эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 (ENA78)

ENA78 – это СХС-ХК, который впервые был выделен при индукции IL-1 α или TNF- α человеческой альвеолярной эпителиальной клеточной линии (A549) типа II. В ENA78 значительная доля аминокислотной последовательности приходится на NAP-2 (53%), GRO α , β и γ (25%), и IL-8 (22%). *In vitro* подобно другим СХС-ХК, ENA78 является аттрактантом нейтрофилов. Основываясь на экспериментах по перекрестной десенсибилизации, было высказано предположение, что активность ENA78 может быть опосредована через рецепторную систему IL-8. ENA78 экспрессируется в тромбоцитах, в нейтрофилах и моноцитах/макрофагах при стимуляции LPS. Кроме того, высокая экспрессия ENA78 индуцируется в эндотелиальных клетках, васкулярных гладкомышечных клетках, эпителиальных клетках и легочных фибробластах провоспалительными цитокинами IL-1 α или TNF- α . Было обнаружено, что повышение уровня экспрессии ENA78 связано с увеличением количества нейтрофилов при различных воспалительных процессах.

• см. главу
«Онкомаркеры»
стр. 691

Другие диагностически значимые цитокины

Програнулин

Програнулин, также известный как акрогранин и предшественник эпетелина/гранулина – это широко распространенный секреторный гликопротеин с м.м. 88 кДа. Было показано, что в периферических тканях внеклеточные протеазы, такие как эластаза, расщепляют програнулин до пептидов (гранулины A-F и парагранулин), которые, возможно, имеют различные функции. Структура человеческого програнулина на 75% имеет гомологию со структурой програнулина мыши и крысы. Програнулин участвует в клеточной пролиферации, дифференцировке и развитии патологических процессов. Было показано, что он является медиатором пролиферации хрящевой ткани, участвует в ответной реакции на повреждение и репарации ткани.* Высокие уровни экспрессии програнулина связаны с некоторыми видами рака человека и, как полагают, способствуют онкогенезу при раке молочной железы, инвазивной овариальной карциноме, глиобластоме, адипоцитной тератоме и плазмацитоме. В последнее время интерес к програнулину возрос из-за его роли в возникновении нейродегенеративных заболеваний. В эмбриогенезе нервной системы наблюдается значительная экспрессия програнулина. В дальнейшем, его экспрессия становится ограниченной кортикальными и гиппокампальными пирамидальными нейронами и клетками Пуркинье. Програнулин усиленно синтезируется в активированных микроглиоцитах, но не в астроцитах или олигодендроцитах. Последние исследования показали, что програнулин является нейротрофическим фактором с функциями, связанными с развитием нервной системы и нейродегенерацией. Повышенная экспрессия програнулина наблюдается в активированных клетках микроглии при болезни Крейцфельда-Якоба, боковом амиотрофическом склерозе и болезни Альцгеймера.

Преадипоцитарный фактор 1 (Pref-1)

Pref-1 более известен как ингибитор дифференцировки адипоцитов. Pref-1 также называют дельта-подобный гомолог 1, а также эмбриональный анти-

ген 1 (FA). Мышиный и человеческий Pref-1 на 86% имеют гомологию по аминокислотной последовательности. Активный Pref-1 образуется в результате расщепления двух крупных пробелков, связанных с мембраной. Только продукт с м.м. 38 кДа (у человека) или 50 кДа (у мыши), содержащий EGF-подобные домены, способен к диффузии и ингибированию дифференцировки адипоцитов. Фермент, ответственный за преобразование мембраносвязанного Pref-1 в биологически активную растворимую форму, называется TACE (преобразующий фермент фактора некроза опухолей α). Относительно большое количество различных сплайсированных и процессированных форм Pref-1 выявляется в зависимости от ткани или стадий развития.

У человека Pref-1 на эмбриональной стадии экспрессируется в гепатоцитах, дыхательных эпителиальных клетках, мезодермальных клетках почечного проксимального канальца, коре надпочечников, эмбриональных хондробластах, скелетных мышцах, клетках яичников и мужских половых желез. Уровень экспрессии Pref-1 снижается во время развития эмбриона и после родов окончательно прекращается. Опухоли с нейроэндокринными признаками, такие как нейробластома, феохромоцитомы и некоторые клеточные линии мелкоклеточного рака легкого экспрессируют Pref-1, предполагая тем самым роль Pref-1 в эндокринной регуляции. Кроме того, уровень Pref-1 возрастает в 10 раз у пациентов с почечной недостаточностью. Различные эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что основная функция Pref-1 заключается в ингибировании дифференцировки адипоцитов. Несмотря на то, что Pref-1 в большом количестве экспрессируется в преадипоцитах, во время их дифференцировки его экспрессия прекращается. У нокаутных по Pref-1 мышей выявляется фенотип, который имитирует mUPD14 синдром ожирения у человека, (синдром включает: замедление роста, скелетные дефекты, ожирение и увеличение липидных метаболитов в сыворотке вследствие повышенной дифференцировки адипоцитов и созревания жировых клеток). У трансгенных мышей с повышенной экспрессией Pref-1 в жировой ткани или печени наблюдается уменьшение массы жировой ткани и подавление экспрессии адипоцитокинов и маркеров адипоцитов, таких как SCD, C/EBP α , Fas и резистин.

Пентраксин 3 (PTX3)

Пентраксин 3, также известный как фактором некроза опухолей-стимулируемый ген 14 (TSG-14), является гликопротеином с м.м. 45 кДа, относящимся к суперсемейству пентраксина. Структура пентраксинового домена PTX3 имеет гомологию с доменами, найденными в классических коротких пентраксинах (CRP и SAP), которые продуцируются в печени. PTX3 образует декамеры и мультимеры более высокого порядка с помощью внутрицепочечных дисульфидных связей. Он синтезируется в ответ на провоспалительное воздействие и сигналы с Toll-подобных рецепторов. PTX3 секретируется клетками различных типов, включая макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, полученные из спинного мозга, клетки яичника, эндотелиальные клетки, фибробласты, адипоциты, почечные мезангиальные клетки, синовиальные клетки, гладкомышечные клетки, альвеолярные эпителиальные и глиальные клетки. PTX3 – острофазный белок, уровень которого в плазме возрастает при воспалении и различных инфекциях. Он обнаруживается при атеросклеротическом поражении, и иногда его уровень повышается вследствие инфаркта миокарда. Высоко специфичное связывание PTX3 с его растворимыми лигандами играет важную роль при некоторых физиологических процессах, например, при регуляции врожденного иммунитета и женской фертильности. PTX3 играет двоякую роль в регуляции врожденного иммунного ответа. С помощью C-терминального пентраксинового домена иммобилизованный PTX3 связывает компонент комплемента C1q и вызывает активацию комплемента по классическому пути. Наоборот, растворимая форма PTX3 ингибирует этот путь. PTX3 взаимодействует с вирусными, грибковыми и бактериальными компонентами, обеспечивая защиту от инфекции и действует подобно опсонину. Он связывает протеин A внешней мембраны (OmpA) энтеробактерий (например, KpOmpA из *Klebsiella pneumoniae*), помогая усилить воспалительный ответ. Несмотря на то, что PTX3 усиливает связывание C1q на апоптотических клетках и способствует комплемент-опосредованному фагоцитозу этих клеток, он может также связывать апоптотические клетки и ингибировать их по-

глощение дендритными клетками, предотвращая появление аутоиммунного ответа. РТХ3 может играть роль в васкуляризации. Показано, что его N-терминальная область связывает FGFb и ингибирует зависимый от этого фактора роста ангиогенез.

Рецептор Tie-2

Tie-2 (также известный как Tek) – рецептор тирозиновой киназы, который экспрессируется, главным образом, на эндотелиальных клетках и играет существенную роль в развитии сосудов. Ген Tie-2 кодирует белок, состоящий из 1122 аминокислот. Внутриклеточная часть Tie-2 содержит два тирозинкиназных домена, фосфорилирование которых приводит к связыванию Grb2, Grb7, Grb14, Shp2, p85 субъединицей фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и Dok-R. Удаление последних 16 аминокислот из внутриклеточной C-терминальной области приводит к увеличению уровня аутофосфорилирования рецептора. Tie-2 в целом только на 46% гомологичен с остальными членами семейства, в то время как цитоплазматические домены тирозинкиназы являются самыми высококонсервативными, проявляя 80% гомологии в аминокислотной последовательности.

Ряд исследований *in vivo* показывает важность Tie-2 в васкулярном развитии. Мыши, лишённые Tie-2, умирают в среднем через 10,5 дней эмбрионального развития и обнаруживают серьёзные васкулярные нарушения, включая аномальную дилатацию сосудистой системы головы, недостаточное прорастание сосудов в нейроэктодерму, упрощение структуры сосудов сердца и уменьшение числа эндотелиальных клеток. Более того, мутация Tie-2 приводит к увеличению активности рецептора в 6-10 раз, что связано с образованием васкулярного дисморфогенеза у человека. Исследования *in vitro* обнаружили некоторые сигнальные механизмы, которые могут лежать в основе регуляции васкулярного развития Tie-2. Активация Tie-2 ангиопоэтином 1 может стимулировать миграцию эндотелиальных клеток, формирование отростков и выживаемость. Было показано, что в Ang-1/Tie-2-опосредованную миграцию эндотелиальных клеток вовлечены два сигнальных пути. Первый требует стимуляции PI3K и активации FAK, а второй – рекрутинга белка Dok-R и актива-

ции p21-активированной киназы (Pak). Изначально ангиопоэтин 2 был описан как конкурентный ингибитор сигнальной системы Ang-1/Tie-2, хотя при некоторых условиях ангиопоэтин 2 также может и стимулировать активность рецептора. В дополнение, сигнальная система Ang-2/Tie-2 приводит к регрессии и смерти эндотелиальных клеток, однако при наличии VEGF может способствовать формированию новых сосудов. Ангиопоэтин 4, по-видимому, действует как агонист рецептора Tie-2. Tie-2 также экспрессируется некоторыми гемопозитическими стволовыми клетками и нейронами. У мышей Ang-1/Tie-2 в сочетании с VEGF индуцирует гемопоэз и ангиогенез. Исследования *in vitro* показали, что сигнальная система Ang-1/Tie-2 может защищать нейроны от апоптоза по PI3K-зависимому механизму.

Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP)

TSLP имеет массу 23 кДа и входит в семейство IL-7 α-спиральных цитокинов. Это мономерный гликопротеин, который синтезируется в виде предшественника, состоящего из 159 аминокислот. Рецептор для человеческого TSLP (TSLPR, более известный как CRLF2) относится к трансмембранным гликопротеинам I типа и состоит из двух субъединиц: низкоаффинной с м.м. 48 кДа и альфа-субъединицы IL-7 с м.м. 70 кДа (IL-7Rα). Несмотря на то, что TSLP R принадлежит к суперсемейству гемопоэтиновых (цитокин I типа) рецепторов, в его внеклеточной области не хватает одного из 8 обязательных остатков цистеина. Поэтому TSLP связывается с IL-7Rα с низкой аффинностью и при взаимодействии с TSLP-R активирует STAT5, но не Jaks. Предполагается, что вместо Jak системы для проведения сигнала с TSLP-R используются Tec протеиновые киназы.

Изначально сообщалось, что мышинный TSLP воздействует на NK- и В-клетки, но не проявляет этих свойств у человека. У человека TSLP продуцируется рядом клеток, выступающих в роли мишени для Т-лимфоцитов, моноцитов и/или стволовых клеток. Действуя на TCR-активированные Т-клетки, TSLP вызывает быстрое увеличение их количества. Сообщается, что, действуя на моноциты, TSLP вызывает экспрессию ХК, которые атакуют CCR4 (см. выше в этой же главе). Хорошо известно, что TSLP

непосредственно воздействует на субпопуляции стволовых клеток. В медуллярной области тимуса эпителиальные частицы Хассела продуцируют TSLP, который действует на постоянно находящиеся там CD11c⁺ стволовые клетки. Это вызывает экспрессию молекул семейства B7, которые затем превращают окружающие CD4⁺CD25⁺ аутореактивные Т-клетки в CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ регуляторные

Т-лимфоциты. Также известно, что кератиноциты продуцируют TSLP в коже, где он воздействует на клетки Лангерганса, которые затем поступают в окружающие лимфатические узлы и экспрессируют B7-2/CD86, CD83, MHC-II в высокой концентрации и TARC. TSLP-индуцированные Th2 являются продуцентами IL-5, IL-13 и TNF- α , вызывающих аллергическое воспаление.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование
BMS810FF	Bender Medsystems	Набор для определения 11 цитокинов методом проточной цитометрии 11plex (IFN-g,IL-1b,IL-2,IL-4,IL-5,IL-6,IL-8,IL-10, IL-12,TNF-a,TNF-b), 96
BMS813FF	Bender Medsystems	Набор для определения 6 хемокинов методом проточной цитометрии брplex (G-CSF, IL-8, MCP-1, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β), 96
BMS8420FF	Bender Medsystems	Набор буферов и конъюгатов для мультиплексного анализа
BMS8421FF	Bender Medsystems	Набор буферов и конъюгатов для мультиплексного анализа (с PE)
KAC1191	BCM Diagnostics	Интерлейкин-1 α , 96
KHC0011	BCM Diagnostics	Интерлейкин-1 β , 96
HK313	HBT	Растворимый рецептор IL-1 (RII), 192
KAC1181	BCM Diagnostics	Антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra), 96
KAC1201	BCM Diagnostics	Интерферон β , 96
KHC4021	BCM Diagnostics	Интерферон γ , 96
KHC0021	BCM Diagnostics	Интерлейкин-2, 96
KHR0021	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R, CD25), 96
KHC0031	BCM Diagnostics	Интерлейкин-3, 96
KHC0041	BCM Diagnostics	Интерлейкин-4, 96
KHC0051	BCM Diagnostics	Интерлейкин-5, 96
KHC0061	BCM Diagnostics	Интерлейкин-6, 96
KHR0061	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор интерлейкина-6, 96
KHC0071	BCM Diagnostics	Интерлейкин-7, 96
KHC0081	BCM Diagnostics	Интерлейкин-8/NAP, 96
KHC0101	BCM Diagnostics	Интерлейкин-10, 96
KHC0121	BCM Diagnostics	Интерлейкин-12 (p40+p70), 96
KAC1561	BCM Diagnostics	Интерлейкин-12 (p40), 96
KAC1568	BCM Diagnostics	Интерлейкин-12 (p70), 96
KHC0131	BCM Diagnostics	Интерлейкин-13, 96
KHC0151	BCM Diagnostics	Интерлейкин 15 (IL-15), 96
KHC0161	BCM Diagnostics	Интерлейкин 16 (IL-16), 96
KHC0231	BCM Diagnostics	Интерлейкин-23, 96
KHC1011	BCM Diagnostics	Моноцитарный хемотаксический фактор-1, (MCP-1), 96
ELH-MCP2	BCM Diagnostics	Моноцитарный хемотаксический фактор 2, 96
KAC2201	BCM Diagnostics	Макрофагальный белок воспаления (MIP-1 α), 96
BMS2029	Bender Medsystems	Макрофагальный белок воспаления (MIP-1 α), 96
KAC2291	BCM Diagnostics	Макрофагальный белок воспаления (MIP-1 β), 96

Кат.№	Производитель	Наименование
BMS2030	BCM Diagnostics	Макрофагальный белок воспаления MIP-1 beta, 96
KAC2361	BCM Diagnostics	IP-10 (Интерферон γ индуцибельный белок), 96
KHC1031	BCM Diagnostics	RANTES, хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, 96
BMS287	Bender Medsystems	RANTES, хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, 96
KHC3011	BCM Diagnostics	Фактор некроза опухолей (TNF)- α , 96
KAC1761	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор I к TNF (sTNF-RI/p55), 96
KAC1771	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор II к TNF (sTNF-RII/p75), 96
DRT100	BCM Diagnostics	Рецептор 1 фактора некроза опухоли альфа, 96
DRT200	BCM Diagnostics	Рецептор 2 фактора некроза опухоли альфа, 96
HK302	HBT	Растворимый рецептор II к TNF, 192
HK320	HBT	sCD14, 192
KHA0012	BCM Diagnostics	Белок амилоида А, сывороточный (SAA), 192
KAC2231	BCM Diagnostics	Эотаксин, 96
KHC2031	BCM Diagnostics	Колонистимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), 96
KHC2011	BCM Diagnostics	Колонистимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), 96
DMF00	BCM Diagnostics	Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), 96
HK312	HBT	Интерферон α , 192
HK309	HBT	Интерферон γ , 192
HK316	HBT	Секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов (SLPI), 192
BMS216	Bender Medsystems	Интерферон α , 96
BMS217	Bender Medsystems	Анти-интерферон α , 96
EK-IFNB	Buhlmann	Антитела к интерферону β IgG, 96
BMS228	Bender Medsystems	Интерферон γ , 96
BMS233	Bender Medsystems	Интерферон ω , 96
BMS243	Bender Medsystems	Интерлейкин-1 α , 96
BMS224	Bender Medsystems	Интерлейкин-1 β , 96
BMS221	Bender Medsystems	Интерлейкин-2, 96
BMS212	Bender Medsystems	Растворимый рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R), 96
BMS225	Bender Medsystems	Интерлейкин-4, 96
BMS278	Bender Medsystems	Интерлейкин-5, 96
BMS213	Bender Medsystems	Интерлейкин-6, 96
BMS214	Bender Medsystems	Растворимый рецептор интерлейкина-6, 96
BMS237	Bender Medsystems	Интерлейкин-7, Instant ELISA, 96
BMS204	Bender Medsystems	Интерлейкин-8/NAP, 96
BMS215	Bender Medsystems	Интерлейкин-10, 96
BMS238	Bender Medsystems	Интерлейкин-12 (p70), 96
BMS231	Bender Medsystems	Интерлейкин-13, 96
BMS2013	BCM Diagnostics	Интерлейкин-12/23 (p40), 96
BMS2017	BCM Diagnostics	Интерлейкин 17A (IL-17A), 96
BMS2037	BCM Diagnostics	Интерлейкин 17 F(IL-17F), 96
BMS267	Bender Medsystems	Интерлейкин-18, 96
BMS2047	BCM Diagnostics	Интерлейкин-22, 96
BMS2023	Bender Medsystems	Интерлейкин-23, 96
BMS223	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)- α , 96
BMS2034	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)- α , общий, 96
BMS202	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)- β , 96
BMS203	Bender Medsystems	Растворимый рецептор I к TNF (sTNF-RI/p60), 96
BMS211	Bender Medsystems	Растворимый рецептор II к TNF (sTNF-RII/p80), 96
BMS207	Bender MedSystems	HER-2 (sp185), 96

Кат.№	Производитель	Наименование
BMS227	Bender Medsystems	sCD23, 96
BMS235	Bender Medsystems	sCD26, 96
BMS286	BCM Diagnostics	sCD27, 96
BMS240	Bender Medsystems	sCD30, 96
BMS298	Bender Medsystems	sCD30L (sCD153), 96
BMS265	Bender Medsystems	sCD40, 96
BMS239	Bender Medsystems	sCD40 лиганд, 96
BMS293	Bender Medsystems	sCD40 лиганд, 96 (высококчувствительный)
BMS291	Bender Medsystems	sCD80 Instant ELISA, 96
BMS290	BCM Diagnostics	sCD28, 96
BMS292	BCM Diagnostics	sCD86, 96
BMS296	Bender Medsystems	sCD134 (OX40), 96
DOXL00	BCM Diagnostics	Лиганд OX40, 96
BMS289	Bender Medsystems	sCD137, 96
BMS276	BCM Diagnostics	sCD152 (sCTLA-4), 96
BMS269	Bender Medsystems	Эластаза полиморфонуклеарных гранулоцитов (PMN-Elastase), 96
BMS283	Bender Medsystems	Колонистимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), 96
BMS281	Bender Medsystems	Моноцитарный хемотаксический фактор-1, (MCP-1), 96
BMS284	Bender Medsystems	IP-10 (Интерферон γ индуцибельный белок), 96
BMS285	BCM Diagnostics	MIG (монокин, индуцируемый IFN γ), 96
BMS2026	BCM Diagnostics	Гранзим А, 96
BMS2027	BCM Diagnostics	Гранзим В, 96
BMS2008	BCM Diagnostics	APRIL (лиганд А, индуцирующий пролиферацию), 96
BMS2042	BCM Diagnostics	Белок Tie-2, 96
DMC00	BCM Diagnostics	Колонистимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), 96
900-067	BCM Diagnostics	Циклический AMP, 96
900-013	BCM Diagnostics	Циклический GMP, 96
D1100	BCM Diagnostics	Интерлейкин 11 (IL-11), 96
DL200	BCM Diagnostics	Интерлейкин 20 (IL-20), 96
DDN00	BCM Diagnostics	TARC/CCL17, 96
BMS2007	BCM Diagnostics	Фактор активации В-клеток семейства TNF (BAFF), 96
DFK00	BCM Diagnostics	Flt-3/Flk-2 лиганд (FL), 96
DSA00	BCM Diagnostics	Фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1 α), 96
DGP00	BCM Diagnostics	Растворимый гликопротеин 130 (sgp130), 96
ELH-001	BCM Diagnostics	Фракталкин, 96
ELH-PARC	BCM Diagnostics	PARC (легочный хемокин, регулируемый активацией), 96
DGR00	BCM Diagnostics	Хемокин CXCL1, 96
DCX110	BCM Diagnostics	Интерферон- γ -индуцируемый альфа хемоаттрактант Т-клеток, 96
DX000	BCM Diagnostics	Эпителиальный нейтрофил – активирующий пептид 78, 96
DLBP00	BCM Diagnostics	Проинтерлейкин-1 бета, 96
442-5500	Biomedica	EZ4U - тест оценки клеточной пролиферации и цитотоксичности, 10x96
DC3L10	BCM Diagnostics	Хитиназа-3-подобный белок 1, 96
ELH-MSP	BCM Diagnostics	Белок, стимулирующий макрофаги, 96
DX000	BCM Diagnostics	Эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78, 96

Хемокины и высококчувствительные наборы (HS) для определения цитокинов человека – по запросу