

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА. ГОРМОНЫ И ЦИТОКИНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Ассистент кафедры, к.м.н. Юсан Н.В.

Контроль иммунного ответа

Включает 2 компонента:

- 1) Комплекс факторов, определяющих состояние иммунной системы (проявляются вне зависимости от специфичности антигенов);
- 2) Звено регуляции иммунного ответа (факторы специфичны в отношении конкретных

Контроль состояния иммунной системы

- 1) Генетический контроль;
- 2) Эндокринный контроль;
- 3) Нервный контроль;
- 4) Цитокиновый контроль.

Генетический контроль состояния иммунной системы

Осуществляется генами главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex), которые кодируют синтез молекул системы НЛА (Human Leukocyte Antigen – антигены лейкоцитов человека), широко представленных на лимфоцитах.

Эндокринный контроль состояния иммунной системы

Факторы с
ингибирующим
действием:

- кортизол,
- АКТГ,
- адреналин,
- андрогены,
- эстрогены,
- гестагены.

Факторы со
стимулирующим
действием:

- СТГ,
- тироксин,
- инсулин.

Нервный контроль состояния иммунной системы

Влияние гормонов и медиаторов вегетативной нервной системы реализуется через взаимодействие со специфическими рецепторами клеток иммунной системы.

Влияние может быть прямым и опосредованным



При связывании с рецепторами лимфоцитов и макрофагов

При действии гормонов и нейромедиаторов на клетки стромы органов иммунной системы

Факторы нейроэндокринной регуляции

| Характер факторов | Нейроэндокринные факторы | Характер действия |
|---|---------------------------------|---|
| Факторы, стимулирующие иммунные механизмы | Гормон роста (СТГ) | Усиливает пролиферацию Т-клеток (через специфический рецептор); повышает синтез гормонов тимуса |
| | Инсулин | Усиливает пролиферацию Т-клеток (через специфический рецептор) |
| | Тироксин | Усиливает пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов |
| | Пролактин | Стимулирует выработку гормонов тимуса |
| | Прогестерон | То же |
| | α -эндорфин | Усиливает гуморальный иммунный ответ |
| | Холинергические нервные стимулы | Усиливают пролиферацию лимфоцитов, особенно тимоцитов |

Факторы нейроэндокринной регуляции

| | | |
|--|--------------------------------------|---|
| Факторы, угнетающие иммунные механизмы | Кортикостероиды | Индукцируют апоптоз и эмиграцию тимоцитов; вызывают апоптоз и подавляют пролиферацию зрелых лимфоцитов, усиливают дифференцировку Т-клеток, их миграцию в костный мозг; снижают секрецию цитокинов, гормонов тимуса |
| | АКТГ | Действуя через повышение синтеза кортикостероидов и непосредственно, снижает содержание лимфоцитов в циркуляции и их функциональную активность |
| | Катехоламины (особенно норадреналин) | Подавляют пролиферацию, усиливают дифференцировку лимфоцитов (особенно CD4 ⁺), их миграцию в лимфатические узлы; действуют через β-адренергические рецепторы |
| | Андрогены | Снижают число лимфоцитов и их реакцию на антиген, способствуют возрастной атрофии тимуса |
| | Эстрогены | То же, а также действуют на лимфоциты слабее, чем андрогены, но сильнее подавляют активность супрессорных Т-клеток |
| | β-эндорфин | Подавляет гуморальный, усиливает клеточный ответ |
| | Адренергические нервные стимулы | То же, что катехоламины |

Основные тимические гормоны

| Гормон | Биологическая активность |
|---|---|
| Тимонин | Индукцирует экспрессию маркеров Т-клеток |
| Тимопоэтин I и II | Индукцирует экспрессию Т-клеточных маркеров, увеличивает цАМФ в лимфоцитах |
| Тимусный гуморальный фактор | Ускоряет размножение специфически стимулированных лимфоцитов, индуцирует появление Т-маркеров |
| Активный фактор вилочковой железы АФТ-6 | Ускоряет экспрессию Т-маркеров, стимулирует синтез ДНК, оказывает противоопухолевый эффект |
| САП - стимулятор антитело продуцентов | Обеспечивает нормальное созревание В-лимфоцитов |

Регуляция иммунного ответа

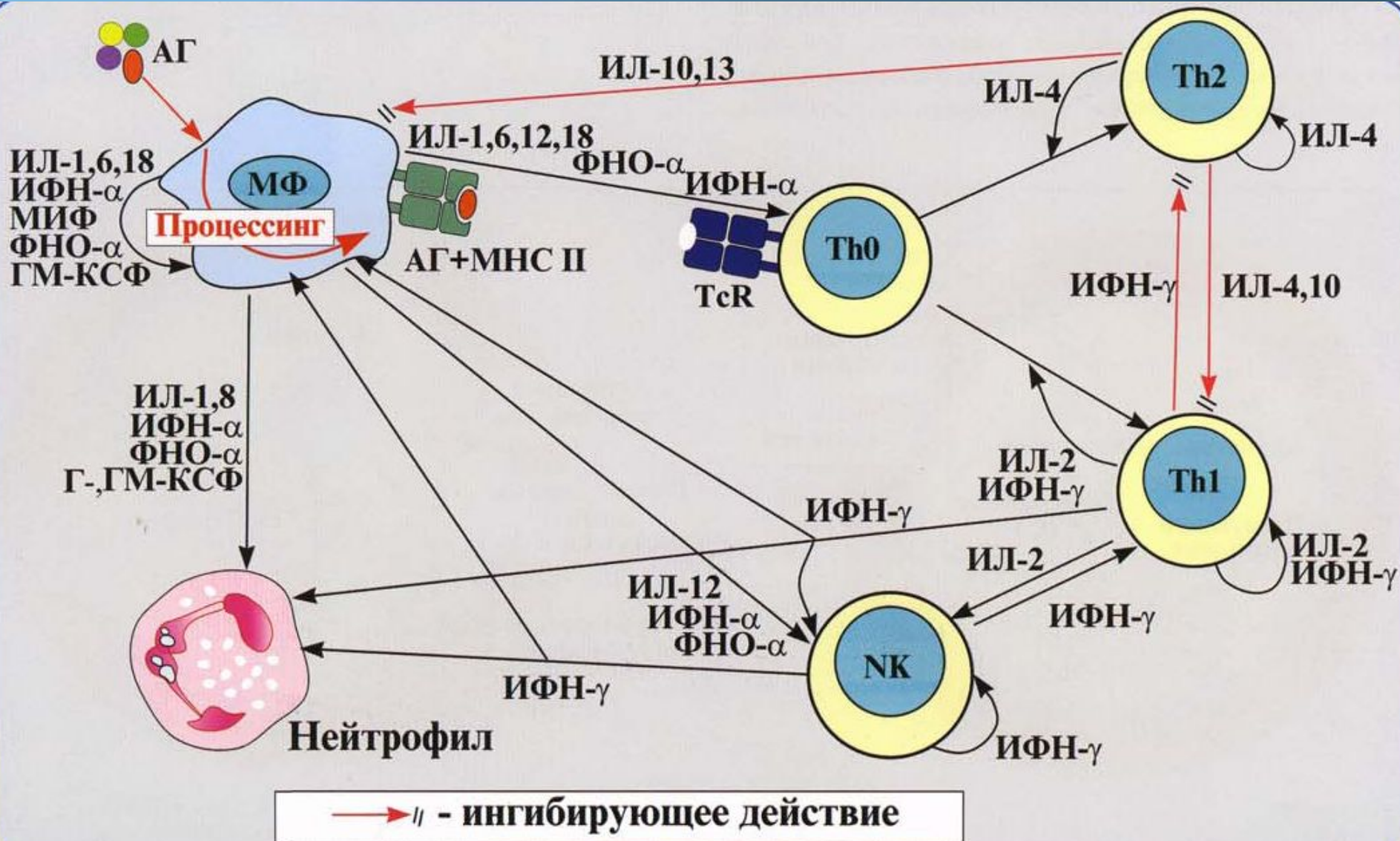
Факторы:

- 1) Ранние – определяют направление иммунного ответа, действуют на начальных стадиях реакции на антиген;
- 2) Поздние – ограничивают развитие иммунных реакций и обуславливают завершение иммунного ответа.

Механизмы регуляции иммунного ответа

- 1) Изотипическая регуляция иммунного ответа (роль антигена и антитела в регуляции иммунного ответа);
- 2) Идиотипическая регуляция иммунного ответа;
- 3) Работа супрессорных клеток (супрессорную функцию выполняют преимущественно CD8+ Т-лимфоциты);
- 4) Цитокиновая регуляция.

Аутокринно-паракринная регуляция ИММУННОГО ОТВЕТА



Идиотипическая регуляция иммунного ответа

Идиотип – антигенсвязывающие участки антител обладающие специфичностью к определенному антигену.

В организме человека существуют антитела к идиотипам – антиидиотипические антитела, осуществляющие регуляторную функцию.

РАСТВОРИМЫХ КЛЕТОЧНЫХ
ПЕПТИДНЫХ МЕДИАТОРОВ,
ПРОДУЦИРУЮЩИХСЯ РАЗНЫМИ
КЛЕТКАМИ ОРГАНИЗМА И
ИГРАЮЩИХ ВАЖНУЮ РОЛЬ В
ОБЕСПЕЧЕНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ В НОРМЕ И ПРИ
ПАТОЛОГИИ.

Биологическая роль цитокинов

регуляция иммунного ответа на всех его этапах: процессинга и презентации антигена, пролиферации, дифференцировки, переключении синтеза антител, созревания эффекторных клеток, индукции цитотоксичности у макрофагов.

Классификация цитокинов

- **Интерлейкины (ИЛ1-ИЛ18)** – секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и связь ее с другими системами организма.
- **Интерфероны (ИФН α , β , γ)** – противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием.
- **Факторы некроза опухолей (ФНО α , ФНО β)** – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием.
- **Факторы роста (ФРФ, ФРЭ, ТФР β)** – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток.
- **Колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ)** – стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток.
- **Хемокины (RANTES, MCP-1, MIP-1a)** – хемоаттрактанты для лейкоцитов.

Классификация цитокинов по биологической активности

1. Цитокины – регуляторы воспалительных реакций:
 - *провоспалительные цитокины* (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ и др.);
 - *противовоспалительные* (ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13 и др.).
2. Цитокины – регуляторы клеточного антигенспецифического иммунного ответа (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-10, ИФН γ и др.).
3. Цитокины – регуляторы гуморального антигенспецифического иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН γ и др.).

Классификация цитокинов по строению рецепторов

| Название классов рецепторов | Цитокины |
|---|--|
| Класс I Гемопоэтиновые рецепторы | IL-2, -3, -4, -5, -6, -7, -9, EPO, TPO, GM-CSF, G-CSF, пролактин, гормон роста |
| Класс II Семейство рецепторов интерферона | IFN, IL-10 |
| Класс III Семейство рецепторов фактора некроза опухолей | Цитокины семейства TNF |
| Класс IV Семейство рецепторов интерлейкина-1 | IL-1, IL-18 |
| Суперсемейство иммуноглобулиновых рецепторов | M-CSF, c-kit, flt-3, EGF, PDGF |
| Рецепторы хемокинов | Хемокины |
| Другие рецепторы цитокинов | IL-2, IL-15, TGFβ |

Классификация цитокинов по функциональной активности

| Семейства цитокинов | Цитокины | Основные биологические функции |
|--|---|---|
| Интерферон 1-го типа | IFN α , β , δ , κ , ω , τ , IL-28, IL-29 (IFN λ) | Противовирусная активность, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие |
| Факторы роста гемопоэтических клеток | Фактор роста стволовых клеток (kit-ligand, steel factor), Flt-3 ligand, IL-3, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-7, IL-11, эритропоэтин, тромбопоэтин | Стимуляция пролиферации и дифференцировки предшественников различных типов лейкоцитов |
| Семейство интерлейкина 1 (F1-F10) | IL-1 α , IL-1 β , рецепторный антагонист IL-1, IL-18, фактор роста фибробластов | Провоспалительное действие, активация специфического иммунитета |
| Семейство фактора некроза опухолей | TNF, LT и др. (см. табл. 4) | Провоспалительное действие, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток |
| Семейство интерлейкина 6 (лиганды gp130) | IL-6, IL-11, IL-31, онкостатин-M, кардиотропин-1, Leukemia inhibitory factor, Ciliary neurotrophic factor | Иммунорегуляторное действие |

Классификация цитокинов по функциональной активности

| | | |
|--|---|--|
| Хемокины | CC, CXС (IL-8), CX3С, С (см. табл. 5) | Регуляция хемотаксиса различных типов лейкоцитов |
| Семейство интерлейкина 10 | IL-10, +19, +20, +22, +24, +26 | Иммunosuppressивное действие |
| Семейство интерлейкина 12 | IL-12, +23, +27 | Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов |
| Цитокины Т-хелперных клонов | Т-хелперы 1-го типа: IL-2, IL-15, IL-21, TNF, IFN γ | Активация клеточного иммунитета |
| | Т-хелперы 2-го типа: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 | Активация гуморального иммунитета |
| Семейство интерлейкина 17 | IL-17A, B, C, D, E, F | Активация синтеза провоспалительных цитокинов |
| Семейство трансформирующих ростовых факторов | TGF β , Bone morphogenetic proteins, Mullerian inhibitory substance | Регуляция воспаления и регенерации тканей |

Свойства цитокинов:

- ✓ полипептиды средней молекулярной массы (< 30 кД);
- ✓ регулируют силу и продолжительность реакций иммунитета и воспаления;
- ✓ секретируются локально;
- ✓ действуют паракринно, аутокринно и эндокринно;
- ✓ свойство избыточности (одни и те же цитокины вырабатываются разными клетками);
- ✓ взаимодействуют с высокоаффинными рецепторами к цитокинам на мембранах клеток;
- ✓ плеiotропность (одни и те же цитокины действуют на различные клетки-мишени);
- ✓ каскадность («цитокиновая сеть»);
- ✓ синергизм, антагонизм.

Цитокиновая сеть

- ▣ Один цитокин может продуцироваться более чем одним типом клеток;
- ▣ Одна клетка может продуцировать более чем один цитокин;
- ▣ Один цитокин может действовать на более чем один тип клеток;
- ▣ Более чем один цитокин может индуцировать одинаковую функцию у конкретного типа клеток.

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ

- ✓ *клетки продуценты*
- ✓ *растворимые цитокины и их антагонисты*
- ✓ *клетки-мишени и их рецепторы*

Клетки-продуценты цитокинов

1 группа: Лимфоциты: Th0, Th1, Th2

2 группа: Моноциты / макрофаги

3 группа: Клетки, не относящиеся к иммунной системе: клетки соединительной ткани, эпителиальные, эндотелий и др.

Продуценты цитокинов

| Клетки-продуценты цитокинов. | Спектр цитокинов. | Биологические эффекты. |
|------------------------------|---|--|
| I. Лимфоциты: | | |
| Т-хелперы (CD4+) Th0 | ИЛ-2, ИФН γ , ИЛ-3, ФНО β , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 | |
| Th1 | ИЛ-2, ИФН γ , ИЛ-3, ФНО β | Т-клеточный иммунный ответ (на вирусные и внутриклеточные антигены) |
| Th2 | ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-3, ИЛ-10, ИЛ-13 | Гуморальный иммунный ответ (на антигены, аллергены, паразиты и некоторые бактериальные антигены) |
| Т-цитотоксические (CD8+) | ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО γ | Цитотоксическая активность |
| В-лимфоциты | ИЛ-1, ИЛ-12 | |
| Естественные киллеры | ФНО β , ИЛ-1, ИФН γ , ГМ-КСФ | Цитотоксическая активность |

Продуценты цитокинов

| | | |
|---|---|--|
| II. Фагоциты и дендритные клетки. | ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН α , ТРФ β , М-КСФ, ИЛ-12, ГМ-КСФ, Г-КСФ | Индукция иммунного ответа, воспаления, регенерации |
| III. Клетки, не относящиеся к иммунной системе : | | |
| 1. Клетки соединительной ткани | ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-11, М-КСФ, ГМ-КСФ, Г-КСФ | Пролиферация и дифференцировка гемопоэтических клеток. |
| 2. Эндотелий | ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО α , | |
| Ведущей формой ИЛ-1 является ИЛ-1 β , который выявляется в секреторной форме. ИЛ-1 β действует локально и системно. | | |

Действие цитокинов на клетки мишени

- ▣ аутокринное
- ▣ паракринное
- ▣ эндокринное
- ▣ синергизм Th2 → секреция Ил4, ИЛ-5, ИЛ-13 → В клетки → активация синтеза IgE
- ▣ антагонизм
Th2 → ИФН γ → В-л → подавление синтеза IgE
- ▣ каскадность («цитокиновая сеть»)

Характеристика отдельных ЦИТОКИНОВ

ИЛ-1 (эндогенный пироген, лимфоцитактивирующий фактор) - иммунорегуляторный медиатор, выделяемый при воспалительных реакциях, тканевых повреждениях и инфекциях;

- под его влиянием Th 1 типа начинают продуцировать ИЛ-2, а на поверхности T-лимфоцитов начинает экспрессироваться рецептор к ИЛ-2, таким образом создаются условия для пролиферации лимфоцитов и созревания клона специфически активированных клеток («провоспалительный» цитокин);

Характеристика отдельных ЦИТОКИНОВ

- работает в синергизме с ИЛ-4 (усиление пролиферации В-лимфоцитов и продукции антител);
- вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы;
- способствует развитию сонливости, анорексии;
- Повышает продукцию простагландина E2 и фосфолипазы A2 (лихорадка);
- Усиливает экспрессию адгезивных молекул (повышение адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам);
- Повышает продукцию других

Характеристика отдельных ЦИТОКИНОВ

ИЛ-2 (фактор роста Т-клеток) - ключевой цитокин иммунного ответа, фактор роста Т, В, НК-клеток, стимулирует синтез других цитокинов Т-клетками (ИФН, ФНО); способствует созреванию антигенспецифических лимфокинактивированных киллеров (ЛАК-клеток);

ИЛ-4 (В-клеточный стимулирующий фактор) – ростовой и дифференцировочный фактор В-клеток, стимулирует синтез IgE, противовоспалительный цитокин; способствует пролиферации эозинофилов; антагонист

Характеристика отдельных ЦИТОКИНОВ

ИЛ-5 - фактор роста и дифференцировки эозинофилов, индуцирует их хемотаксис и повышает жизнеспособность;

ИЛ-6 - усиливает терминальную дифференцировку В-клеток и продукцию антител, мощный стимулятор синтеза белков острой фазы в печени, кортикотропина, индуцирует лихорадку, провоспалительный

Характеристика отдельных ЦИТОКИНОВ

ИЛ-8 – хемокин, вызывающий хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, подавляет функцию Th1, НК-клеток, моноцитов, угнетает выработку цитокинов Т-хелперами 1 типа (ИНФ γ , ФНО, ИЛ-1, ИЛ-8); определяет направленность иммунного ответа: подавляет клеточный иммунный ответ,

Характеристика отдельных ЦИТОКИНОВ

ИЛ-12 – регулятор клеточного иммунитета (стимулирует дифференцировку Th0 в Th1);

ИЛ-13 – ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, вызывает образование IgE, IgG4; усиливает все эффекты ИЛ-4.

Интерфероны

ИФ- α (лейкоцитарный), ИФ- β
(фибробластный), ИФ- γ (иммунный)

Основные биологические функции ИФ- α и ИФ- β :

- ✓ ограничение вирусной инфекции в организме (ингибируют репликацию вирусов);
- ✓ ингибируют пролиферацию клеток (используют в качестве антипролиферативного агента при некоторых видах опухолей);
- ✓ усиливают литическое действие НК-клеток;
- ✓ увеличивают экспрессию молекул ГКГС класса I на клетках инфицированных вирусом, что способствует более

Основные биологические свойства ИФ- γ

- ✓ активирует мононуклеарные фагоциты;
- ✓ увеличивает экспрессию молекул ГКГС класса I и класса II на различных клетках;
- ✓ вызывает дифференцировку наивных CD4⁺ T-клеток в Th1 и ингибирует пролиферацию Th2, необходим для созревания – CD8⁺-цитолитических T-клеток;
- ✓ активирует нейтрофилы;
- ✓ стимулирует цитолитическую активность НК-клеток;
- ✓ является активатором эндотелиальных клеток сосудов, усиливает адгезию CD4⁺ T-лимфоцитов;
- ✓ усиливает действие, оказываемое ФНО на эндотелиальные клетки.

ФНО (α , β)

Клетки продуценты: активированные Т-лимфоциты и моноклеарные фагоциты

Системное действие ФНО:

- ✓ эндогенный пироген, действуя на гипоталамус, вызывает лихорадку;
- ✓ действует на моноклеарные фагоциты, вызывая секрецию ИЛ-1, ИЛ-6 и повышение уровня этих цитокинов в крови;
- ✓ действует на гепатоциты, увеличивает синтез некоторых сывороточных белков (например, сывороточного амилоида А);
- ✓ активирует систему свертывания крови.
- ✓ супрессирует деление стволовых клеток костного мозга

Локальное действие ФНО:

- ✓ вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, способствуя адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов на поверхности этих клеток;
- ✓ активирует лейкоциты, участвующие в воспалительной реакции;
- ✓ стимулирует продукцию медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) мононуклеарными фагоцитами и другими клетками;
- ✓ вызывает увеличение экспрессии молекул ГКГ на клетках, инфицированных внутриклеточными паразитами, что приводит к усилению лизиса этих клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами

Цитокин-зависимая иммунопатология

1. Дефицит выработки цитокинов (недоношенные дети)
2. Снижение активности цитокинов (под действием ингибиторов рецепторов цитокинов, аутоантител к цитокинам и др.): СКВ, онкологические заболевания.
3. Избыточность выработки цитокинов (РА, септический шок, неспецифический язвенный колит, туберкулез, саркоидоз)
4. Дефект рецепторов цитокинов (тяжелый комбинированный иммунодефицит –ТКИН)
5. Дисбаланс Th1/Th2 (лейшманиоз, лепра, аутоиммунные болезни, аллергические болезни)

Диагностика нарушений в системе ЦИТОКИНОВ

1.Биоанализ

2.Количественное определение
цитокинов с помощью МКА
(ИФА, проточная цитометрия)

3.ПЦР

Клиническое применение ЦИТОКИНОВ

| Цитокины | Основные направления использования |
|---------------------------------------|---|
| Интерлейкин 1 | Восстановление кроветворения при химиотерапии опухолей, радиозащита, инфекционные болезни, заживление ран |
| Рецепторный антагонист IL-1, анти-TNF | Ревматоидный артрит, септический шок |
| Интерлейкин 2 | Иммунотерапия рака, инфекционные заболевания, сепсис |
| Интерлейкин 3 | Тромбоцитопения, анемия |
| Интерлейкин 4 | Солидные опухоли |
| Интерлейкин 10 | Иммуносупрессия при воспалительных процессах |
| Интерлейкин 11 | Тромбоцитопения, воспалительные заболевания кишечника |
| Интерлейкин 12 | Рак, гепатит, вирусные заболевания |
| Колонистимулирующие факторы | Нейтропения, инфекционные заболевания |
| Интерферон α | Рак, вирусный гепатит, СПИД |
| Интерферон β | Множественный склероз |
| Интерферон γ | Лейшманиаз, инфекционные болезни |
| Эритропоэтин | Анемия при почечной недостаточности |
| Тромбопоэтин | Тромбоцитопения |

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**