

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

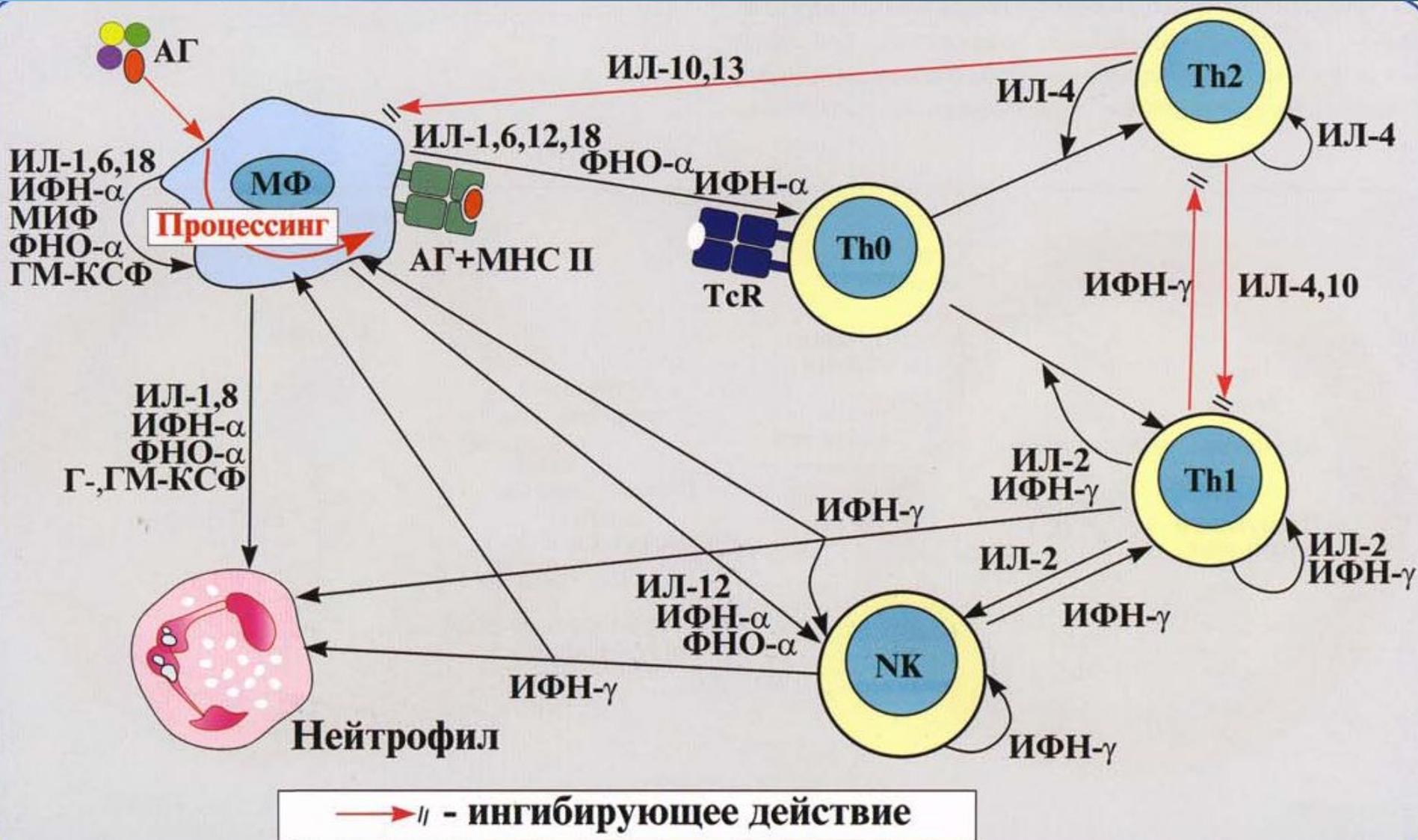
Факторы:

- 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.
- **Колонистимулирующие 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	Иммуносупрессивное 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.

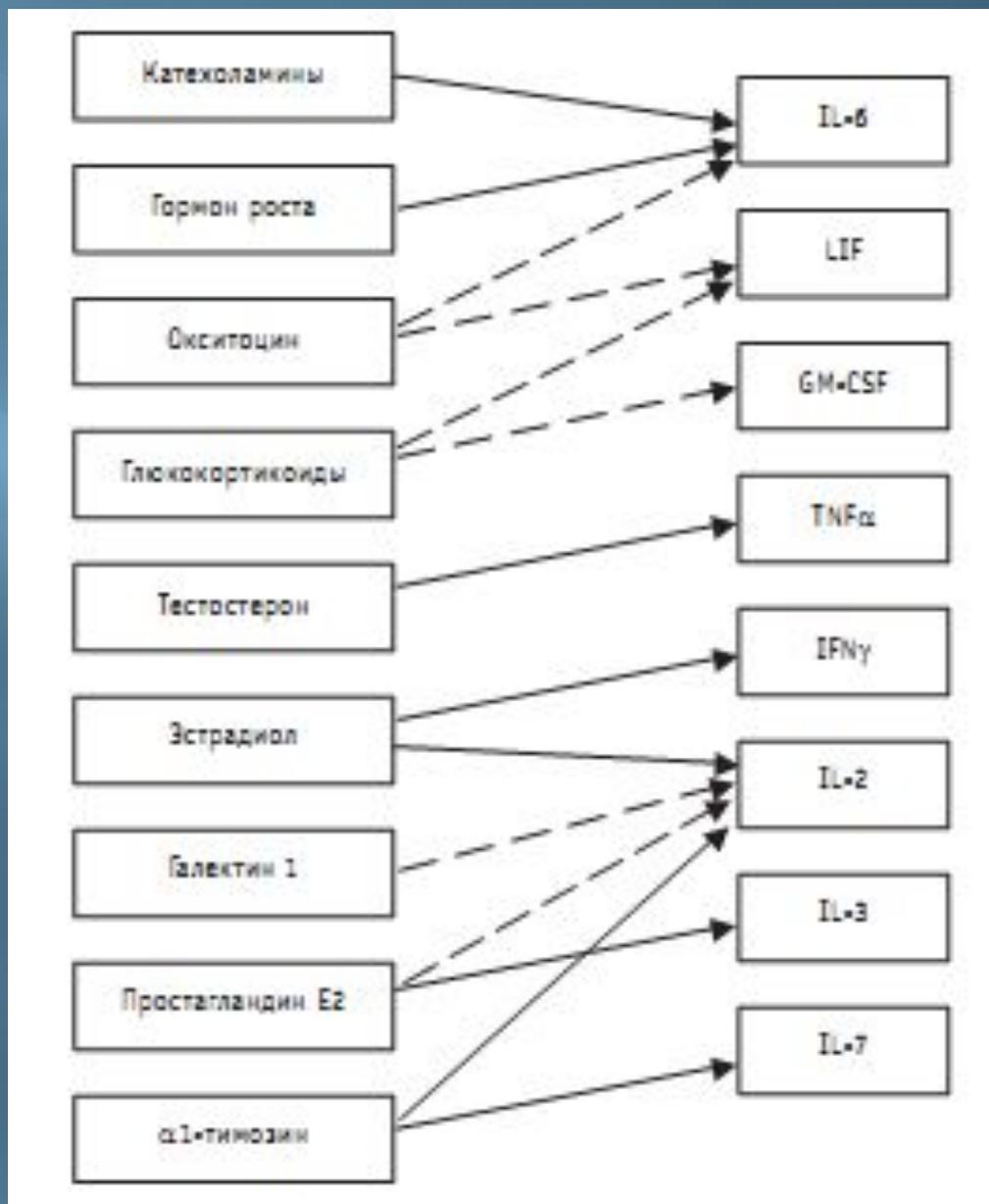
Продуценты цитокинов

Клетки-продуценты цитокинов.	Спектр цитокинов.	Биологические эффекты.
I. Лимфоциты:		
T-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	T-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)
T-цитотоксические (CD8+)	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО γ	Цитотоксическая активность
B-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.		

Влияние гормонов и других эндогенных факторов на выработку цитокинов в тимусе.
Сплошными стрелками обозначены положительные, штриховыми – отрицательные влияния



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 NK-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
Колониестимулирующие 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**