

# 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
	$\alpha$ -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 <sup>+</sup> ), 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

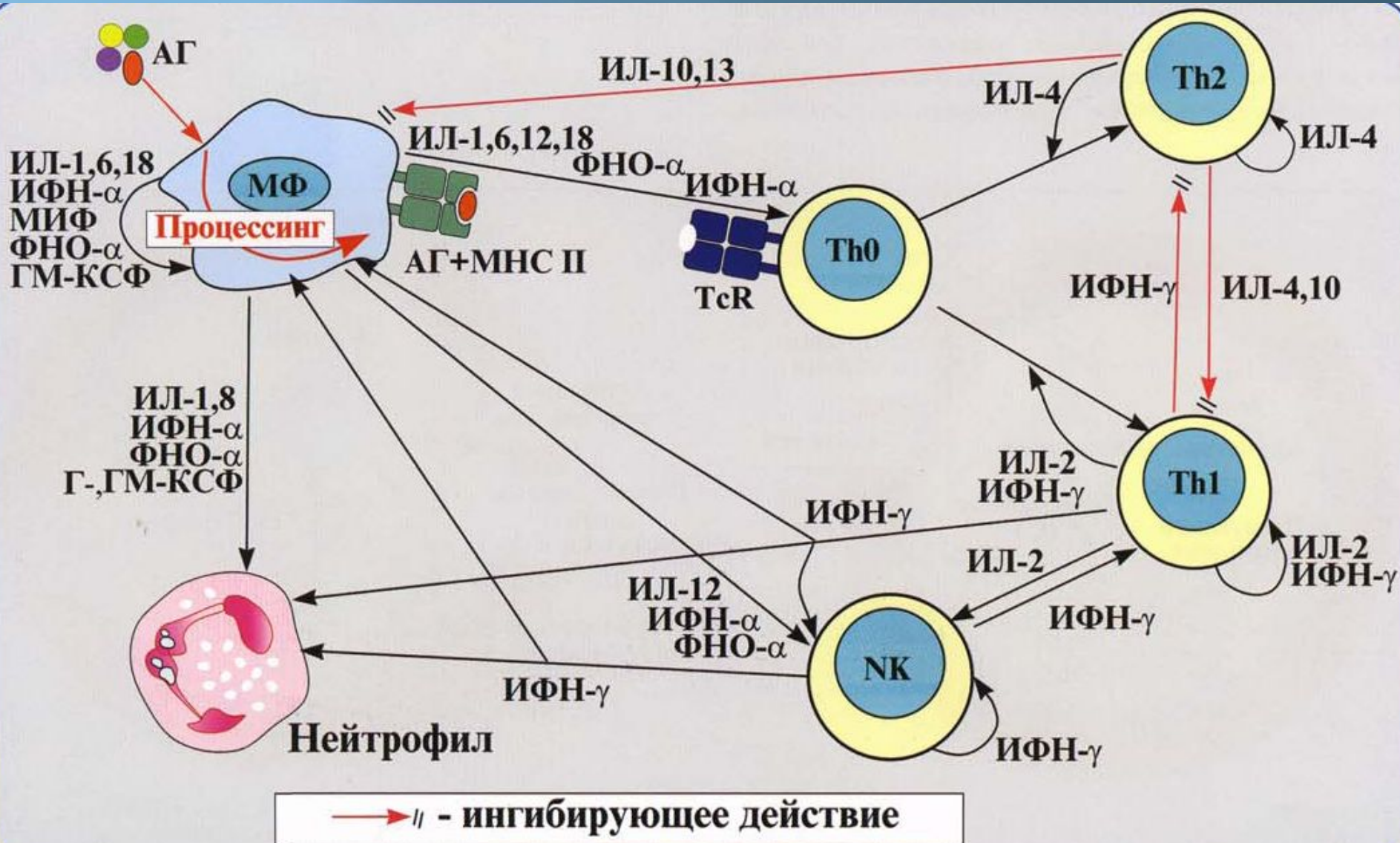
## Факторы:

- 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 $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )** – противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием.
- **Факторы некроза опухолей (ФНО $\alpha$ , ФНО $\beta$ )** – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием.
- **Факторы роста (ФРФ, ФРЭ, ТФР  $\beta$ )** – 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 $\alpha$ , ИФН $\gamma$  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 $\gamma$  и др.).
3. Цитокины – регуляторы гуморального антигенспецифического иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН $\gamma$  и др.).

# Классификация цитокинов по строению рецепторов

Название классов рецепторов	Цитокины
<b>Класс I</b> Гемопозитиновые рецепторы	IL-2, -3, -4, -5, -6, -7, -9, EPO, TPO, GM-CSF, G-CSF, пролактин, гормон роста
<b>Класс II</b> Семейство рецепторов интерферона	IFN, IL-10
<b>Класс III</b> Семейство рецепторов фактора некроза опухолей	Цитокины семейства TNF
<b>Класс IV</b> 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 $\alpha$ , $\beta$ , $\delta$ , $\kappa$ , $\omega$ , $\tau$ , IL-28, IL-29 (IFN $\lambda$ )	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 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 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 $\gamma$	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 $\beta$ , 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.



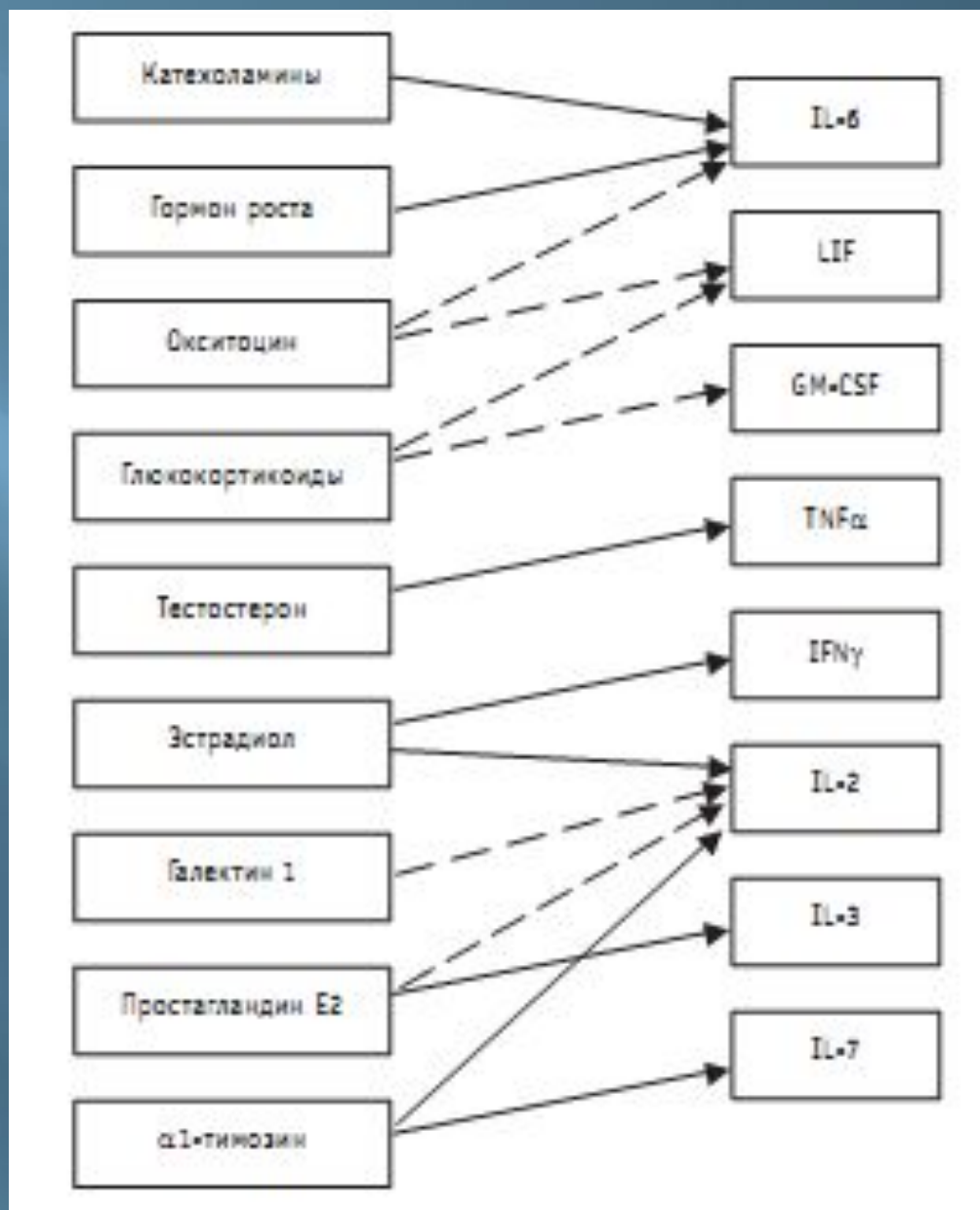
# Продуценты цитокинов

Клетки-продуценты цитокинов.	Спектр цитокинов.	Биологические эффекты.
<b>I. Лимфоциты:</b>		
T-хелперы (CD4+) Th0	ИЛ-2, ИФН $\gamma$ , ИЛ-3, ФНО $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13	
Th1	ИЛ-2, ИФН $\gamma$ , ИЛ-3, ФНО $\beta$	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 $\gamma$ , ФНО $\gamma$	Цитотоксическая активность
B-лимфоциты	ИЛ-1, ИЛ-12	
Естественные киллеры	ФНО $\beta$ , ИЛ-1, ИФН $\gamma$ , ГМ-КСФ	Цитотоксическая активность

# Продуценты цитокинов

II. Фагоциты и дендритные клетки.	ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН $\alpha$ , ТРФ $\beta$ , 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 гемопозитических клеток.
2. Эндотелий	ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО $\alpha$ ,	
Ведущей формой ИЛ-1 является ИЛ-1 $\beta$ , который выявляется в секреторной форме. ИЛ-1 $\beta$ 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 $\gamma$  → 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 $\gamma$ , 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- $\alpha$  (лейкоцитарный), ИФ- $\beta$   
(фибробластный), ИФ- $\gamma$  (иммунный)

## Основные биологические функции ИФ- $\alpha$ и ИФ- $\beta$ :

- ✓ 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- $\gamma$

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

# ФНО ( $\alpha$ , $\beta$ )

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- $\alpha$ ) 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	Иммunosupрессия при воспалительных процессах
Интерлейкин 11	Тромбоцитопения, воспалительные заболевания кишечника
Интерлейкин 12	Рак, гепатит, вирусные заболевания
Колониестимулирующие факторы	Нейтропения, инфекционные заболевания
Интерферон $\alpha$	Рак, вирусный гепатит, СПИД
Интерферон $\beta$	Множественный склероз
Интерферон $\gamma$	Лейшманиаз, инфекционные болезни
Эритропоэтин	Анемия при почечной недостаточности
Тромбопоэтин	Тромбоцитопения

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ**