

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА (ГОРМОНЫ, ЦИТОКИНЫ, ФАКТОРЫ РОСТА)

Система цитокинов объединяет :

- клетки продуценты;
- растворимые цитокины и их антагонисты;
- клетки мишени, экспрессирующие рецепторы цитокинов.

Цитокины- **белково-пептидные молекулы**, продуцируемые различными клетками организма и участвующие в **межклеточных и межсистемных взаимодействиях**.

К **общим главным свойствам** цитокинов, объединяющим их в самостоятельную систему регуляции, относятся:

1. **плейотропизм** (способность оказывать влияние на разные типы клеток) и **взаимозаменяемость** биологического действия;
2. **индуцибельный** (в основном) характер синтеза;
3. **отсутствие антигенной специфичности** действия;
4. **саморегуляция** продукции и формирование цитокиновой сети.
5. **эффекты цитокинов** опосредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы.

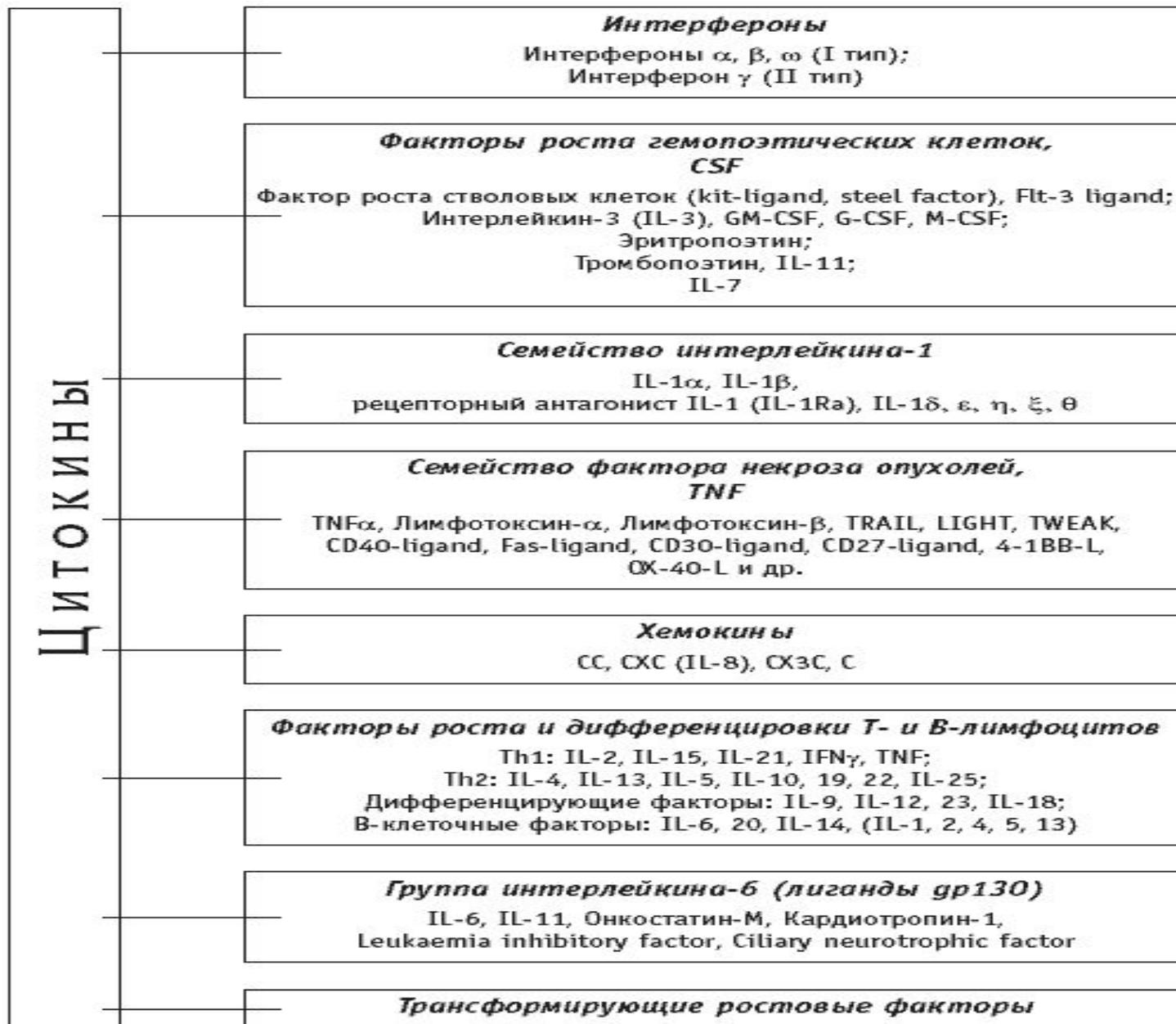
Цитокины

- регуляторы врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивают их взаимосвязь.
- контролируют гемопоэз;
- воспаление;
- заживление ран;
- образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и др.

К цитокинам относятся:

- интерфероны (ИФН),
- колониестимулирующие факторы,
- интерлейкины,
- хемокины,
- трансформирующие ростовые факторы,
- группа фактора некроза опухолей

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОКИНОВ



Классификация основанная на биологических эффектах цитокинов:

Цитокины

Функция

Интерлейкины	Секреторные регуляторные белки, медиаторы иммунной системы и взаимосвязи с другими системами.
Интерфероны	Противовирусные белки, иммунорегуляторное действие
Факторы некроза опухоли	Цитолитическая и регуляторная
Факторы роста гемопоэтических кл.	Фактор роста стволовых клеток
Хемокины	Регуляторы хемотаксиса различных клеток
Факторы роста	Регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток

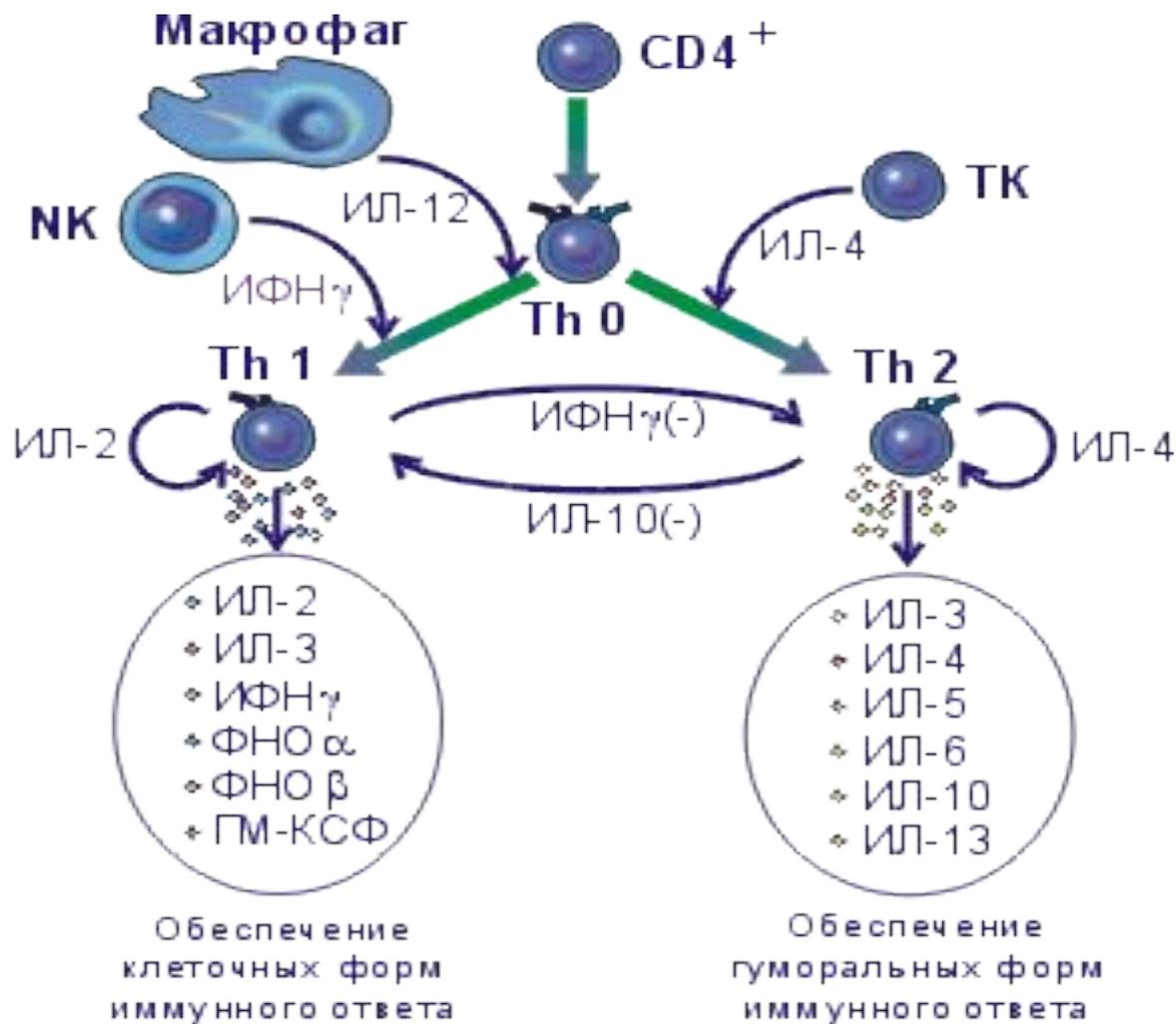
Общие свойства цитокинов, объединяющие их в самостоятельную систему регуляции.

1. ЦТ – полипептиды или белки ММ от 5 до 50 кДа (в сравнении: ММ IgG 160 кДа).
2. ЦТ не имеют антигенной специфичности биологического действия. Они влияют на функциональную активность клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Тем не менее, воздействуя на Т- и В-л, ЦТ способны стимулировать АГ-зависимые процессы в иммунной системе.
3. Синтез ЦТ является индуцибельным процессом. Большинство ЦТ не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа. Экспрессия генов ЦТ начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей. Индукторы синтеза ЦТ – компоненты клеточных стенок бактерий: ЛПС, пептидогликаны и мурамилдипептиды.
4. ЦТ синтезируются в ответ на стимуляцию через короткий промежуток времени. Синтез прекращается за счет разнообразных механизмов ауторегуляции и существования отрицательных обратных связей, опосредуемых простагландинами, кортикостероидными гормонами и другими факторами.
5. Один и тот же ЦТ может продуцироваться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток организма в разных органах.
6. ЦТ обладают плеiotропностью биологического действия. Один и тот же ЦТ может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток мишеней.
7. Для ЦТ характерна взаимозаменяемость биологического действия. Несколько разных ЦТ могут вызывать один и тот же биологический эффект либо обладать похожей активностью.
8. Биологические эффекты ЦТ опосредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы, связывающие цитокины с очень высокой аффинностью.
9. ЦТ индуцируют либо подавляют синтез самих себя, других ЦТ и их рецепторов, участвуя в формировании **цитокиновой сети**.
10. ЦТ могут быть ассоциированными с мембранами синтезирующих их клеток, обладая в виде мембранной формы полным спектром биологической активности.
11. ЦТ могут влиять на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней.
12. ЦТ действуют на клетки различными путями: аутокринно — на клетку, синтезирующую и секретирующую данный ЦТ; паракринно — на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например, в очаге воспаления или в лимфоидном органе; эндокринно — дистантно на клетки любых

Основные типы клеток — продуцентов цитокинов

Клетки-продуценты	Индукторы цитокинов	Кинетика выработки	Продуцируемые цитокины
Клетки, не относящиеся к иммунной системе: стромальные клетки (фибробласты, эндотелиальные клетки)	Контактные взаимодействия, бактериальные продукты	В пределах часа мРНК, через 3-4 ч пик секреции цитокинов	ГМ-, Г-, М-КСФ; ИНФβ ИЛ-6,7,8,11
Клетки миелоидного ряда: моноциты/макрофаги, нейтрофилы	Бактерии и их продукты, полиэлектролиты, форболовые эфиры	В пределах часа мРНК, через 6-14 ч пик секреции цитокинов	ИЛ-1,6; ФНОα, ИЛ-8,10,12,15; ГМ-, Г-, М-КСФ, ТФРβ, ИНФα, хемокины.
Th1	Связывание антигена/митогена через TCR-CD3/CD28+ИЛ-12	Через 5-8 часов мРНК, через 10-48 ч пик секреции цитокина	ИЛ-2, ИНФγ, ФНОα и β, ИЛ-3, ГМ-КСФ, хемокины
Th2	Связывание антигена/митогена+ИЛ-4	Через 5-8 часов мРНК, через 24-48 ч пик секреции цитокинов	ИЛ-4,5,6,9,10,13,3; ГМ-КСФ, хемокины
ЦТЛ (CD8+), В-лимфоциты, естественные киллеры (NK, NKT)			Слабые продуценты различных цитокинов (ИЛ-6, 10, 13, 14, 16, 17; ИНФγ, ТНФβ)

Цитокины, регулирующие развитие иммунного ответа через Th1 и Th2.



Выбор пути дифференцировки по Th1 или Th2 определяется природой АГ, типом ДК в тканях, действием ИЛ-12 или ИЛ-4

Типы Т-хелперов и их связь с системой ЦИТОКИНОВ

Тип Т-хелперов	Ответ Th на действие цитокинов	Секретируемые цитокины	Эффект
Th0	ИЛ-12 и ИФНγ индуцирует развитие в направлении Th1, ИЛ-4 и ТФРβ — в направлении Th2	ИЛ-2, слабо — ИЛ-3,4,5,6,10,13, ИФН γ , ФНО α и β , ГМ-КСФ	Дифференцируется в определенную субпопуляцию хелперных клеток (Th0, Th1, Th17, Treg)
Th1	ИЛ-2 - фактор роста, ИЛ-12 и ИФНγ ; ИЛ-10 - ингибитор	ИФН γ , ИЛ-2, ФНО α и β , ИЛ-3, ГМ-КСФ, хемокины	Защита от внутриклеточных патогенов (вирусов, бактерий), противоопухолевый иммунитет
Th2	ИЛ-2 и ИЛ-4 — факторы роста, ИФН γ и ИЛ-10 — ингибиторы	ИЛ-4,5,6,9,10,13,3; ГМ-КСФ, хемокины	Защита от внеклеточных патогенов, аллергия
Th17	ИЛ-1 β , ИЛ-23	ИЛ-17	Воспаление (защита от внеклеточных патогенов)/аутоиммунитет
Treg	ИЛ-10, ТФР β	ИЛ-10, ТФР β	Супрессия иммунного ответа

Клетки мишени цитокинов. Рецепторы.

Каждый цитокин связывается со своим специфическим рецепторным комплексом. Типы рецепторов:

1. Рецепторы гемопоезиновые - 2 экстраклеточных домена, один из которых содержит общую последовательность аминокислотных остатков WSXWS (наиболее распространены).
2. Рецепторы к интерфероновому семейству - 2 внеклеточных домена с большим количеством консервативных цистеинов.
3. Рецепторы цитокинов, относящихся к группе ФНО.
4. Рецепторы цитокинов, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулиновых рецепторов, имеющих внеклеточные домены, напоминающие строение доменов молекул иммуноглобулинов.
5. Рецепторы, связывающие молекулы семейства хемокинов, представлен трансмембранными белками, пересекающими клеточную мембрану в 7 местах.
6. Рецепторы цитокинов могут существовать в растворимой форме (рецепторы-ловушки), сохраняя способность связывать лиганды. Обладают способностью нейтрализовать цитокины, участвовать в их транспорте в очаг воспаления и выведении из организма (в т.ч. устраняют избыток цитокинов в патологическом очаге).

Варианты проявления биологической активности.

Зависят от участия различных внутриклеточных систем в передаче сигнала от рецептора, что связано с особенностями конкретных клеток-мишеней.

- **Сигнал к апоптозу** проводится с участием специфического участка рецепторов группы ФНО (TNF), так называемого домена «смерти» (*death domain*).
- **Дифференцировочный сигнал**, приводящий к выбору пути развития либо терминальной дифференцировки клеток, осуществляется с участием внутриклеточных белков *STAT* (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции).
- **G-белки** участвуют в передаче **сигнала от хемокинов**, что приводит к усилению миграции и адгезии клеток.
- Цитокины оказывают антиапоптотическое действие посредством проведения сигнала с участием *bcl2* **и связанных с ним белков** (поддержание жизнеспособности и длительного роста клеток).
- Митогенное действие с активацией синтеза ДНК осуществляется с участием *c-Myc*, *mTOR*, *Cdk* (поддержание жизнеспособности и длительного роста клеток).

Воспаление

Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиев. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими проявлениями: развитием отека, покраснением, появлением болевого синдрома и нарушением функции. Воспаление развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся IL-1, TNF, IL-6, хемокины и некоторые другие цитокины. Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей. Они вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагулянтной активности. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме. Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами увеличивают их функциональную активность: фагоцитоз и продукцию кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогена. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани.

Таким образом, на местном уровне цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция.

Провоспалительные цитокины

При внедрении патогена продукция ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α начинается в *месте первого контакта клеток-продуцентов* с микроорганизмами, т.е. в области повреждения кожи и слизистых и региональной лимфоидной ткани. Первые проявления биологического действия цитокинов сводятся к **активации** местных защитных реакций. За счет конститутивной экспрессии своих специфических рецепторов очень быстро вовлекаются в локальный воспалительный процесс многие типы клеток, включая **фибробласты, эндотелиоциты**, все типы **лейкоцитов**.

Эти **цитокины** повышают проницаемость кровеносных сосудов и обеспечивают направленную миграцию клеток из крови в зону проникновения патогена. Это происходит в результате повышения экспрессии на эндотелиальных клетках адгезинов под влиянием **ИЛ-1, ФНО α , ЛПС**, а также этих молекул **на лейкоцитах** крови. Для **НГ** наиболее активным хемоаттрактантом является **ИЛ-8**.

ИЛ-1
ИЛ-6
ИЛ-8
ФНО
α
ИЛ-1
2

- **ИЛ-1** продуцируется гл. обр. **Мф** и в меньшей степени ДК, эндотелиоцитами, фибробластами, НК, кератиноцитами, некоторыми клонами Th2. Он **стимулирует** продукцию **Th** ИЛ-2, способствует появлению рецепторов к ИЛ-2 на Т-л, влияет на созревание В-л, стимулирует образование молекул МНС, а также оказывает провоспалительное и пирогенное действие. Стимулирует образование гепатоцитами БОФ, усиливает функции НГ, НК, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.
- **ИЛ-6** вырабатывается Мф, Т- и В-л. Стимулирует пролиферацию тимоцитов, В-л, активирует предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и Мф, стимулирует образование гепатоцитами БОФ, оказывает провоспалительное действие, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.
- **ИЛ-8** синтезируется Мон/Мф, фибробластами. Вызывает миграцию НГ и базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию, выделение супероксидного радикала. Стимулирует ангиогенез.
- **ИЛ-12** продуцируют Мон, Мф и, в меньшей степени, В-л и ДК. Стимулирует рост и дифференцировку Th (Th0 => Th1), Т-киллеров, НК. Индуцирует продукцию ИФН γ Т-л и НК,

ФНО

Многofункциональные цитокины с цитотоксическими, провоспалительными и иммунорегуляторными свойствами. Вырабатываются **Мон/Мф, Т-л, ТК**.

Существует 2 структурно сходных цитокина: **ФНО α** и **ФНО β** (лимфотоксин α). На клетках для них существует **общий рецептор**, относящийся к суперсемейству ФНО-рецепторов.

ФНО α синтезируется преимущественно **Мон/Мф, ТК**. Благодаря способности этого белка вызывать быструю некротическую регрессию некоторых опухолей, он получил название фактора некроза опухоли – ФНО (TNF).

Индукторы его выработки являются Грамм (-) бактерии, компонент их клеточной стенки **ЛПС**. **ЛПС** в низких концентрациях стимулирует функцию фагоцитов, является митогеном В-л.

Секреция ФНО α **усиливается** под влиянием **ИНФ γ** , продуцируемого Th. Секреторная форма ФНО α продуцируется во внеклеточную среду в виде гомотримера (51 кД). **Связывание** его со специфическими Re клеток приводит их к гибели через механизм апоптоза или некроз.

ФНО α способен **стимулировать** активность **лейкоцитов**, участвующих в воспалении, повышать экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов (повышает прилипание НГ, Мон и Лф к поверхности этих клеток), **стимулирует** продукцию цитокинов – **ИЛ-1, ИЛ-6**, усиливает **экспрессию** молекул **МНС** на клетках, инфицированных внутриклеточными паразитами, что способствует развитию более эффективного клеточного иммунитета и цитолиза пораженных клеток. При высоких концентрациях **ФНО α** в крови он оказывает действие на гипоталамус как эндогенный пироген, вызывая лихорадку. Под его влиянием клетками гипоталамуса усиливается синтез простагландинов (НПВС подавляют этот эффект ФНО α и ИЛ-1). **ФНО α** вместе с ИЛ-1 β участвует в регуляции стадий сна. **ФНО α** увеличивает синтез некоторых сывороточных белков в печени, активизирует систему свертывания крови, способен подавлять деление стволовых клеток костного мозга.

ФНО β продуцируется **активированными Th1-клетками** и **ЦТЛ (CD8+)**.

Этот цитокин вызывает **цитолиз** опухолевых клеток и клеток-мишеней в клеточном иммунитете.

Активирует функциональную активность **Мф** и **НГ**.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

ИЛ-4
ИЛ-1
0
ИЛ-1
3
ТФР
β

Контроль за эффектами провоспалительных цитокинов осуществляют противовоспалительные цитокины. Они способны:

- **подавлять транскрипцию генов** провоспалительных цитокинов в клетках-продуцентах
- **индуцировать синтез рецепторных антагонистов интерлейкинов (РАИЛ)**
- **усиливать образование растворимых рецепторов**
- посредством down-регуляции (обратной регуляции) **снижать плотность провоспалительных рецепторов** на клетках. Так, **ИЛ-4 и ИЛ-10 в Мон/Мф подавляют** продукцию ПГЕ 2, супер- и нитроксидных радикалов, респираторный взрыв, а также **блокирует** образование ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα в лимфоцитах ингибирует синтез ИЛ-2, ИНФγ.

ИЛ-10 угнетает антигенпредставляющую функцию АПК, усиливает шейддинг рецепторов ФНО, активирует продукцию РАИЛ, снижает экспрессию на Т-л TCR (ТКР) и ИЛ-2R, реакцию ГЗТ.

Трансформирующий фактор роста β - ТФРβ (TGF β) подавляет гемопоэз, синтез провоспалительных цитокинов, ответ Лф на ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, обладает способностью подавлять пролиферативную и функциональную активность Т-л и НК.

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами является важным моментом в регуляции воспалительной реакции, и от него во многом зависит характер течения болезни и ее исход. Баланс цитокинов в воспалительный период определяет последующую форму иммунного ответа, будет ли это преимущественно **клеточный или гуморальный иммунный ответ**.

Цитокиновый **дисбаланс** является основой для развития **острых и хронических воспалительных заболеваний**.

ХЕМОКИНЫ

К семейству хемокинов относятся белки, способные регулировать направленное движение лейкоцитов в крови и тканях. Описано около 30 хемокинов. Они распределены в 4 семейства в зависимости от положения в молекуле первых 2-х цистеиновых остатков (C, CC, CXC, CXXXC).

Продуцентами хемокинов являются лейкоциты, тромбоциты, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки и многие другие.

Действие хемокинов реализуется через специализированные рецепторы, которые экспрессируются на клетках.

Различают 4 типа хемокинов:

- α -хемокины – молекулы, имеющие два цистеиновых остатка, разделенных любым аминокислотным остатком (-C-X-C). Представителями этого семейства являются ИЛ-8, GRO α , β , γ , IP-10. Участвуют в регуляции острого воспаления, являются сильными хемоаттрактантами для НГ. Продуцируются под влиянием провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-17.
- β -хемокины – молекулы, имеющие два цистеиновых остатка рядом (-C-C-). К этой группе хемокинов относятся RANTES, MIP-1, MCP-1, -2, -3, -4 и др. Не действуют на НГ, но активируют Мон, Лф, Баз, участвуют в хроническом воспалении и аллергическом воспалении.
- γ -хемокины – молекулы этой группы имеют в своем составе один цистеиновый остаток (-C-). Представителем этой группы является **лимфотактин**. Хемокин является специфичным фактором для Т-л (ЦТЛ) и НК, он не оказывает влияния на Мф и НГ.
- σ -хемокины – молекулы, в которых два цистеиновых остатка разделены тремя аминокислотными остатками (CXXXC). К этой группе хемокинов относится **фракталкин**, который проявляет специфичность в отношении Т-л (ЦТЛ) и НК -клеток. Этот хемокин регулирует миграцию клеток и их адгезию.

Интерфероны

Гликопротеины, вырабатываемые клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимулы.

Функция: блокируют репликацию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы.

Различают две серологические группы интерферонов: I типа - **ИНФ-α** и **-β** и II типа - **ИНФ-γ**. Интерфероны I типа оказывают противовирусные и противоопухолевые эффекты, в то время как интерферон II типа регулирует специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность.

ИНФ-α и **ИНФ-β** отличаются по структуре и клеткам-продуцентам, обладают практически одинаковым механизмом действия.

В норме **ИНФ-α** продуцируется М/Мф ("лейкоцитарный ИФН"), а **ИНФ-β** - фибробластами ("фибробластный ИФН"). Под воздействием патогена секретируются многими клетками. Усиливают продукцию ИФН пирогенное действие ИЛ-1 и понижение рН в межклеточной жидкости на фоне повышения температуры.

Защитное действие ИНФ I типа :

- ингибирование репликации РНК или ДНК под воздействием олигоденилат-синтетазы, которую продуцируют ИФН-содержащие клетки.
- ИНФ I типа, связываясь со здоровыми клетками, защищает их от вирусов;
- антивирусное действие ИНФ I типа – способен угнетать клеточную пролиферацию, препятствуя синтезу аминокислот (триптофана);
- угнетение клеточной пролиферации и способность индуцировать апоптоз некоторых опухолей, лежат в основе противоопухолевого действия ИФН I типа;
- ИНФ I типа усиливает литическое действие НК на клетки-мишени, в том числе трансформированные клетки;
- индуцирует экспрессию антигенов МНС I и, наоборот, подавляет формирование тех же антигенов МНС II.

ИНФ-γ ("иммунный ИФН") продуцируется Т-лимфоцитами и НК.

Защитное действие ИНФ II типа :

- стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов;
- усиливает экспрессию молекул МНС I, МНС II;
- стимулирует дифференцировку Th0 в Th1 и вместе со своим антагонистом ИЛ-4 поддерживает баланс Th1/Th2;
- регулирует апоптоз целого ряда нормальных, а также некоторых инфицированных и трансформированных клеток. Так, он индуцирует запрограммированную клеточную гибель активированных макрофагов, кератиноцитов, гепатоцитов, клеток костного мозга, эндотелиоцитов и подавляет апоптоз периферических моноцитов и герпес-инфицированных нейронов.

Колониестимулирующие факторы (КСФ)

Цитокины, регулирующие деление, дифференцировку костно-мозговых стволовых клеток и предшественников клеток крови. Кроме того, они могут стимулировать дифференцировку и функциональную активность некоторых клеток вне костного мозга.

Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) продуцируется в основном Мф, а также фибробластами.

Стимулирует деление и дифференцировку стволовые клетки, в некоторой степени усиливает активность нейтрофилов и эозинофилов.

Макрофагальный КСФ (М-КСФ) вырабатывается МоП, в меньшей степени эндотелиальными клетками и фибробластами.

Активирует пролиферацию предшественников макрофагов в костном мозге.

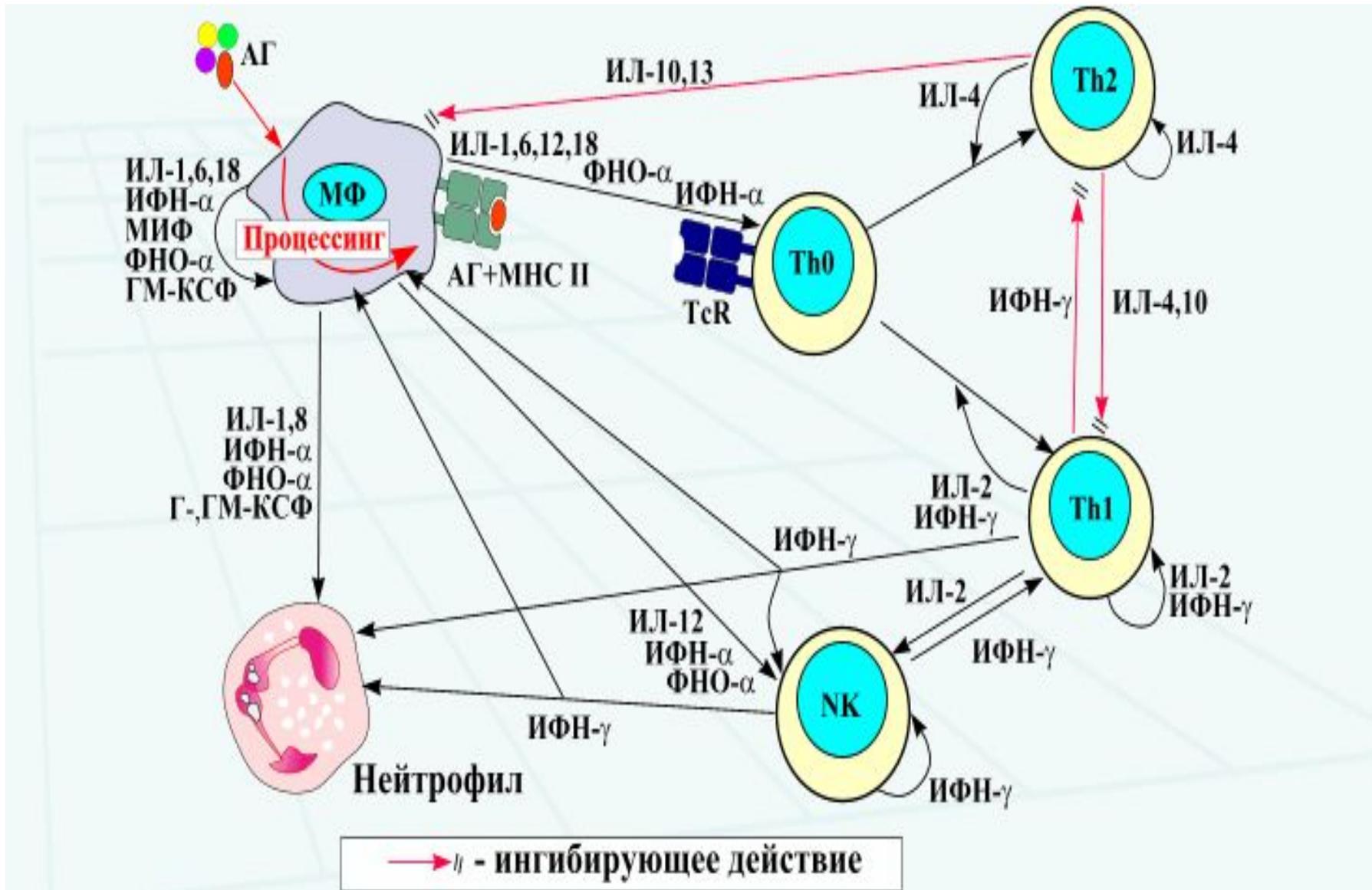
Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ) продуцируется Мф и Т-л, а также фибробластами и эндотелиоцитами.

Стимулирует деление и дифференцировку предшественников гранулоцитов и Мф, активирует функцию Мф и гранулоцитов, пролиферацию Т-клеток. Участвует в

Механизмы действия цитокинов

- 1. Интракринный механизм** - действие цитокинов внутри клетки-продуцента; связывание цитокинов со специфическими внутриклеточными рецепторами.
- 2. Аутокринный механизм** - действие секретируемого цитокина на саму секретирующую клетку. Например, интерлейкины-1, -6 -18, ФНО α являются аутокринными активирующими факторами для моноцитов/макрофагов.
- 3. Паракринный механизм** - действие цитокинов на близкорасположенные клетки и ткани. Например, ИЛ-1, -6 -12 и -18, ФНО α , продуцируемые макрофагом, активируют Т-хелпер (Th0), распознающий антиген и МНС макрофага (Схема аутокринно-паракринной регуляции иммунного ответа).
- 4. Эндокринный механизм** - действие цитокинов на расстоянии от клеток-продуцентов. Например, ИЛ-1, -6 и ФНО α , помимо ауто- и паракринных воздействий могут оказывать дистантное иммунорегуляторное действие, пирогенный эффект индукцию выработки белков острой фазы гепатоцитами, симптомы интоксикации и мультиорганные поражения при токсико-септических состояниях.

Аутокринно-паракринная регуляция ИММУННОГО ОТВЕТА



Единая нейро-иммуно-эндокринная система организма

На клетках иммунной системы есть рецепторы к гормонам и биологически активным веществам:

- кортикостероиды
- инсулин
- соматотропный гормон
- тестостерон
- эстрадиол
- β -адренергические агенты
- ацетилхолин
- эндорфины, энкефалины и др.
- Ряд интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6) в ЦНС могут выполнять функцию нейромедиаторов
- Глюкокортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции
- Соматотропный гормон, тироксин и инсулин их стимулируют влияние на состояние иммунной системы стресса и циркадных ритмов.

Появление цитокинов в кровотоке сразу обуславливает **увеличение** синтеза **глюкокортикоидов**, причём ИЛ-1 и другие провоспалительные цитокины не только вызывают усиление синтеза рилизинг-факторов, но и стимулируют образование гормонов клетками **коры надпочечников**. **Стероидные гормоны** известны как один из наиболее сильных **иммуносупрессоров**.

Они **блокируют синтез цитокинов** и не позволяют их уровню превысить предельных значений.

Это служит эффективным механизмом отрицательной обратной связи для контроля

Роль гормонов в воспалительных реакциях

Появление цитокинов в кровотоке сразу обуславливает **увеличение** синтеза **глюкокортикоидов**, причём ИЛ-1 и другие провоспалительные цитокины не только вызывают усиление синтеза рилизинг-факторов, но и стимулируют образование гормонов клетками **коры надпочечников**. **Стероидные гормоны** известны как один из наиболее сильных **иммуносупрессоров**.

- Они **блокируют синтез цитокинов** и не позволяют их уровню превысить предельных значений.
- Это служит эффективным механизмом отрицательной обратной связи для контроля гиперпродукции цитокинов.

Заключение

Являясь продуктами клеток иммунной системы (ИС), цитокины, играют важную роль в ее функционировании. Воспалительная реакция, формирующаяся с участием цитокинов, служит основой развития иммунного ответа (ИО). В еще большей степени и с большим разнообразием эффекты цитокинов проявляются на антигенспецифической фазе иммунного процесса.

Ключевые позиции, отражающие роль цитокинов в иммунном ответе.

- Способствуют распознаванию АГ, увеличивая экспрессию молекул МНС, которые их презентуют Т-л. Экспрессия молекул МНС повышается под влиянием ИФН, причем ИФН γ проявляет это действие особенно сильно и стимулирует экспрессию молекул МНС как I, так и II класса.
- Способствуют экспрессии на клетках ИС молекул адгезии, ответственных за межклеточные взаимодействия (ИЛ-1 и 6, ФНО α , ИФН).
- Влияют на миграцию иммуноцитов. Так, миграцию ДК стимулируют ГМ-КСФ и ФНО α . Хемотаксис Мф и Лф осуществляют разные цитокины (ИЛ-1), но в первую очередь β -хемокины.
- Способны активировать Мон и Мф. Это все те цитокины, которые участвуют в развитии воспалительной реакции: ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6, ГМ-, Г- и М-КСФ, хемокины. Наиболее мощным активатором Мф является ИФН γ .
- Цитокины сами по себе не способны вызывать активацию лимфоцитов (исключение составляют ИЛ-2 и 4, которые в высоких концентрациях активируют соответственно Т- и В-лимфоциты). Они являются кофакторами антигенов при активации и последующей пролиферации лимфоцитов. Для Т-клеток основным фактором роста является ИЛ-2. Пролиферацию активированных Т-клеток самостоятельно могут вызвать ИЛ-4, 7 и 9, в сочетании с другими факторами — ИЛ-1, 6 и 12, ФНО α . Факторами роста В-лимфоцитов служат ИЛ-4, 13, 10, 2, 1, 5 и 6 (последний действует также на стадии плазматических клеток). Кофакторами роста В-клеток могут быть все интерфероны, ФНО, ИЛ-3 и 7.
- Обуславливают дифференцировку цитотоксических клеток (ИФН γ , ИЛ-2 и 12). Они определяют также дифференцировку Т-хелперов на субпопуляции Th1 и Th2: Th1 поддерживается ИЛ-12 и ИФН γ , Th2 — ИЛ-4. Дифференцировочное действие цитокинов в отношении В-клеток проявляется главным образом в переключении изотипов иммуноглобулинов: переключение на IgG1 и IgE вызывает ИЛ-4, на IgG2a и IgG3 — ИФН γ , на IgG2b и IgA — ТФР β 1.
- Выполнение эффекторных иммунологических функций лишь в малой степени обусловлено активностью цитокинов. Полагают, что определенный вклад в осуществление цитотоксического эффекта Т- и НК-киллеров вносят выделяемые ими цитокины, обладающие способностью вызывать апоптоз — ФНО α и β , а также ИФН γ .

Таким образом, значение цитокинов является определяющим в индуктивной фазе ИО, когда они обуславливают развитие базовых реакций Мф и антигенспецифических клеток: взаимодействие этих клеток с лимфоцитами, активацию и пролиферацию последних, в определенной степени — формирование клеток-эффекторов. На поздних этапах иммунного ответа, в период реализации эффекторных иммунологических функций роль цитокинов становится менее значительной.