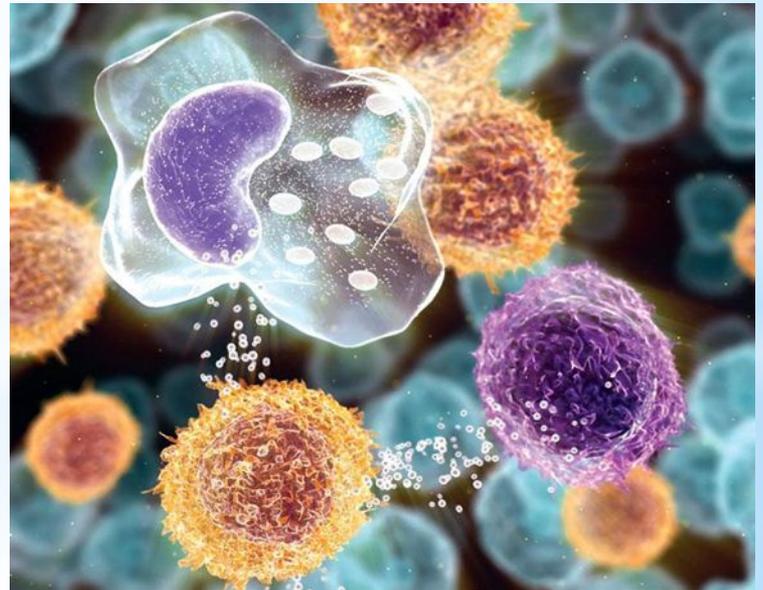


ГОРМОНЫ И МЕДИАТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА



В развитии иммунного ответа важную роль играют **ЦИТОКИНЫ.**

- 1. Они действуют на малых и больших расстояниях*
- 2. Обеспечивают взаимодействие между разными категориями иммунокомпетентных клеток*
- 3. Выполняют роль эффекторных молекул иммунных реакций.*
- 4. Обеспечивают связь иммунной системы:
с гемопоэзом (стволовыми кроветворными клетками)
с эндокринной системой
с нервной системами.*

Через них

иммунная система оказывает регуляторное влияние на различные органы и ткани, может активировать или подавлять их функции, регулировать метаболизм, процессы физиологической и репаративной регенерации.

Цитокины – это низкомолекулярные белки с регуляторными свойствами:

- *интерлейкины – макромолекулы, продуцируемые лимфоцитами;*
- *монокины, продуцируемые моноцитами/ макрофагами;*
- *интерфероны;*
- *факторы некроза опухоли;*
- *хемокины, которые способны регулировать хемотаксис и активность лейкоцитов, а также воспалительные реакции.*

Многие цитокины принадлежат к семейству гемопоэтинов:

ГМ-КСФ, Г-КСФ, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-11,
ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15.

К цитокинам относят:

- интерфероны,
- колониестимулирующие факторы (КСФ),
- хемокины, трансформирующие ростовые факторы;
- фактор некроза опухолей (ФНО);
- интерлейкины со сложившимися исторически порядковыми номерами
- некоторые другие эндогенные медиаторы.

Интерлейкины, имеющие порядковые номера, начиная с 1, не относятся к одной подгруппе цитокинов, связанных общностью функций.

Они могут быть разделены на *провоспалительные* цитокины, *ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов*, отдельные *регуляторные цитокины*.

Ил-1 продуцируется:
главным образом **макрофагами**

в меньшей степени:

**дендритными клетками,
эндотелиоцитами,
фибробластами,
NK,
кератиноцитами,
некоторыми клонами Th2.**

ИЛ-1 (провоспалительный)

- ❖ *стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2,*
- ❖ *способствует проявлению рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах, влияет на созревание В-лимфоцитов,*
- ❖ *стимулирует образование молекул МНС,*
- ❖ *оказывает пирогенное действие,*
- ❖ *стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы,*
- ❖ *усиливает функции нейтрофилов, НК,*
- ❖ *обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем,*

Ил-2 **вырабатывается**

Т-лимфоцитами (главным образом Th1)
цитотоксическими лимфоцитами (CD8⁺) 1 порядка.

Активирует дифференцировку Th1 и Т-киллеров,
стимулирует НК и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Ил-3 **вырабатывается**

Т-лимфоцитами, стволовыми клетками.

Является ростовым фактором **стволовых и ранних**
предшественников гемопоэтических клеток.

Ил-4 **продуцируется** главным образом Th2.

Стимулирует дифференцировку Th0 в Th2,
синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами,
подавляет генерацию цитотоксических лимфоцитов, НК,
продукцию ИФН-γ,
противоопухолевую активность макрофагов.

Ил-5 синтезируется Th2.

Способствует пролиферации и дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов,

усиливает продукцию IgA,

активирует эозинофилы.

Ил-6 синтезируется макрофагами, Т- и В-лимфоцитами.

Стимулирует пролиферацию тимоцитов, В-лимфоцитов,

активирует предшественников цитотоксических

лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов,

стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы,

обеспечивает взаимосвязь иммунной,

нервной и эндокринной систем.

ИЛ-7 продуцируется стромальными клетками костного мозга.

Является ростовым фактором пре-В- и пре-Т-лимфоцитов.

ИЛ-8 синтезируется моноцитами, макрофагами, фибробластами.

Вызывает миграцию нейтрофилов

и базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию, выделение

супероксидного радикала.

Стимулирует ангиогенез.

ИЛ-9 продуцируется главным образом Т-лимфоцитами.

Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, активирует тучные клетки, усиливает эффекты эритропоэтина.

ИЛ-10 синтезируется Th2,

цитотоксическими Т-лимфоцитами второго порядка, макрофагами.

Стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов,

подавляет синтез ИЛ-2 и ИФН- γ клетками Th1,

угнетает продукцию провоспалительных цитокинов.

ИЛ-11 продуцируется стромальными клетками костного мозга.

Стимулирует деление и дифференцировку предшественников

гемопоэза, колониобразование мегакариоцитов,

увеличивает количество тромбоцитов и эритроцитов

в периферической крови.

Угнетает продукцию провоспалительных цитокинов.

ИЛ-12 продуцируют моноциты, макрофаги и, в меньшей степени, В-лимфоциты и дендритные клетки.

Стимулирует рост и дифференцировку Th (Th0 => Th1), Т-киллеров, НК.

Индукцирует продукцию ИФН- γ Т-лимфоцитами и НК, **угнетает** апоптоз Th1, синтез IgE.

Вместе с ИЛ-4 **регулирует** баланс Th1 и Th2.

ИЛ-13 синтезируется Th2.

Стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов, **подавляет** функцию моноцитов/макрофагов, в частности секрецию провоспалительных цитокинов.

ИЛ-14 продуцируется в основном Т-лимфоцитами.

Усиливает пролиферацию В-лимфоцитов, **подавляет** продукцию иммуноглобулинов.

ИЛ-15 вырабатывается моноцитами, эпителиоцитами и гладкомышечными клетками. По действию на Т-лимфоциты ИЛ-15 сходен с ИЛ-2, что объясняется способностью специфически связываться с ИЛ-2-рецепторами.

Активирует НК и В-лимфоциты.

ИЛ-16 синтезируется эозинофилами и CD8⁺ Т-лимфоцитами.

Является хемоаттрактантом для CD4⁺ лимфоцитов.

ИЛ-17 продуцируется активированными CD4⁺ Т-лимфоцитами.

Основными клетками-мишенями цитокина являются эпителиоциты, эндотелиоциты и фибробласты.

Усиливает выработку ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного КСФ, простатландина E2, **увеличивает** экспрессию ICAM-1 (CD54), **стимулирует** активность фибробластов.

ИЛ-18 образуется активированными макрофагами, а также гепатоцитами. **Стимулирует** синтез Т-лимфоцитами ИФН- γ , макрофагами - ИЛ-1, ИЛ 8 и ФНО. **Активирует** НК.

ИЛ-18 образуется активированными макрофагами, а также гепатоцитами. Стимулирует синтез Т-лимфоцитами ИФН- γ , макрофагами - ИЛ-1, ИЛ 8 и ФНО. Активирует НК.

- ❖ Основными антигенпредставляющими клетками являются дендритные клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки зародышевых центров лимфатических узлов, интердигитирующие клетки тимуса.
- ❖ Касаясь значимости клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы в развитии межклеточного взаимодействия на фоне антигенной стимуляции, необходимо отметить не только их фагоцитарную и антигенпредставляющую функции, но и способность к продукции комплекса биологически активных соединений - монокинов.
- ❖ Монокины - гетерогенная группа соединений с различной биологической активностью. К числу монокинов относятся следующие группы веществ:
- ❖ Медиаторы воспаления и иммуномодуляции (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты системы комплемента C1, C2, C3, C5, а также интерлейкины -3, 6, 8, 10, 12, 15).
- ❖ Факторы свертывающей системы крови, активаторы и ингибиторы фибринолиза (активатор плазминогена, ингибиторы плазминогена и плазмина, V, VII, IX, X плазменные факторы свертываемости крови).
- ❖ Факторы роста, в частности, различные колониестимулирующие факторы, активизирующие гемопоэз в костном мозге, фактор роста фибробластов.

- ❖ Моноциты и тканевые макрофаги являются ведущими клетками иммунного ответа организма, обеспечивая переработку антигенов и их презентацию (особенно при вторичном иммунном ответе) Т-хелперам в комплексе с Ia-антигеном. Последний является продуктом Ir генов II класса МНС. Подобная презентация необходима для запуска иммунного ответа на многие Т-зависимые антигены.
- ❖ Продуцируемый клетками моноклеарной фагоцитирующей системы цитокин-интерлейкин-I в комплексе с антигеном, ассоциированным с I-а белками, стимулирует продукцию Т-хелперами интерлейкина-II.
- ❖ Связь между Т-хелперами и макрофагами обеспечивается при участии адгезивных молекул, синтез которых, в свою очередь, зависит от интенсивности продукции макрофагами ИЛ-I, ИЛ-6, ФНО.

Роль интерферонов в иммунном ответе

Интерферон α - это собирательное название для целой группы белков, которых уже известно не менее 15; синтез этих белков индуцируют вирусы, бактерии и опухолевые клетки.

Интерферон- α синтезируется в основном макрофагами и В-лимфоцитами. Синтез интерферона происходит в фибробластах, макрофагах и эпителиальных клетках и запускается вирусами и другими чужеродными нуклеиновыми кислотами.

Интерферон γ вырабатывается преимущественно Т-лимфоцитами в ответ на антигены и митогены; по-видимому, он оказывает скорее иммуномодулирующее, чем противовирусное действие. Этот интерферон сильнее, чем другие интерфероны, подавляет внутриклеточно паразитирующих бактерий (например, некоторых риккетсий, листерий).

Противовирусное действие интерферонов опосредовано по меньшей мере двумя механизмами:

- 1) разрушением вирусной РНК путем активации рибонуклеазы L
- 2) подавлением синтеза белка в зараженной клетке путем индукции синтеза протеинкиназы.

Иммуномодулирующее действие интерферонов заключается в регуляции синтеза иммуноглобулинов, цитокинов и экспрессии антигенов HLA. Кроме того, интерферон стимулирует макрофаги.

Регуляция иммунного ответа

Уровни регуляции работы иммунной системы могут быть генетическими, клеточными и медиаторными.

Генетический уровень обеспечивается через Т-клетки, при этом активируются гены иммуноглобулинов, которые определяются многообразием специфических антител, и гены, определяющие высоту иммунного ответа.

Клеточный уровень обеспечивают Т-хелперы, которые стимулируют В-лимфоциты на образование антител.

При медиаторном типе регуляции включаются медиаторы костно-мозгового происхождения, которые обеспечивают созревание Т- и В-лимфоцитов.