

Гормоны и медиаторы иммунной системы.

Основные тимические гормоны.

Гормон	Биологическая активность
Тимозин	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
Тимарин	?
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

Цитокины - группа растворимых клеточных пептидных медиаторов, продуцирующихся различными 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 по биологической активности.

1. Цитокины – регуляторы воспалительных реакций:

- *провоспалительные цитокины* (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ , МИФ)
- *противовоспалительные* (ТРФ β , ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13).

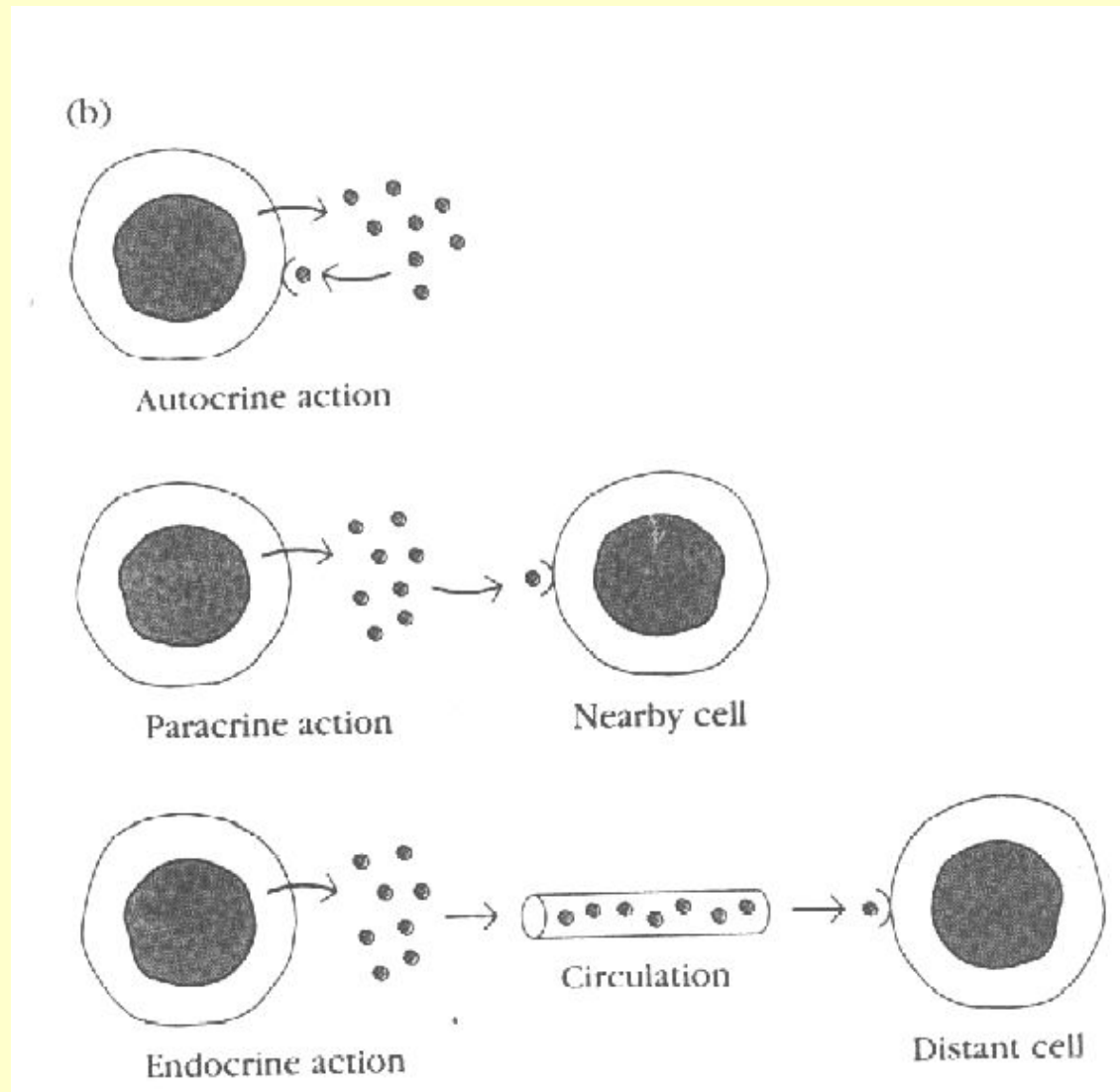
2. Цитокины – регуляторы клеточного антигенспецифического иммунного ответа (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-10, ИФН γ , ТРФ β).

3. Цитокины – регуляторы гуморального антигенспецифического иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН γ , ТРФ β).

Свойства цитокинов:

- ✓ полипептиды средней ММ (< 30 кД)
- ✓ регулируют силу и продолжительность реакций иммунитета и воспаления
- ✓ секретируются локально
- ✓ действуют как паракринные и аутокринные факторы
- ✓ 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

Биологическое действие цитокинов.



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.

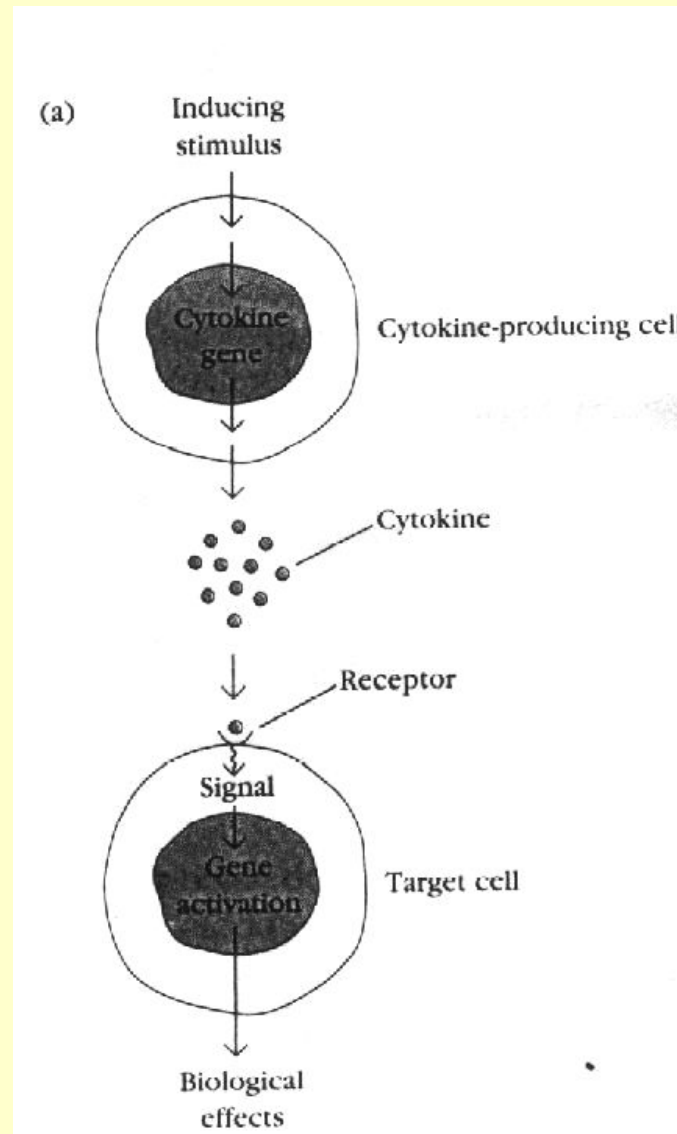
Продуценты цитокинов.

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 (CDS)	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 ,	
3. Эпителий		
Ведущей формой ИЛ-1 является ИЛ-1 β , который выявляется в секреторной форме. ИЛ-1 β действует локально и системно.		

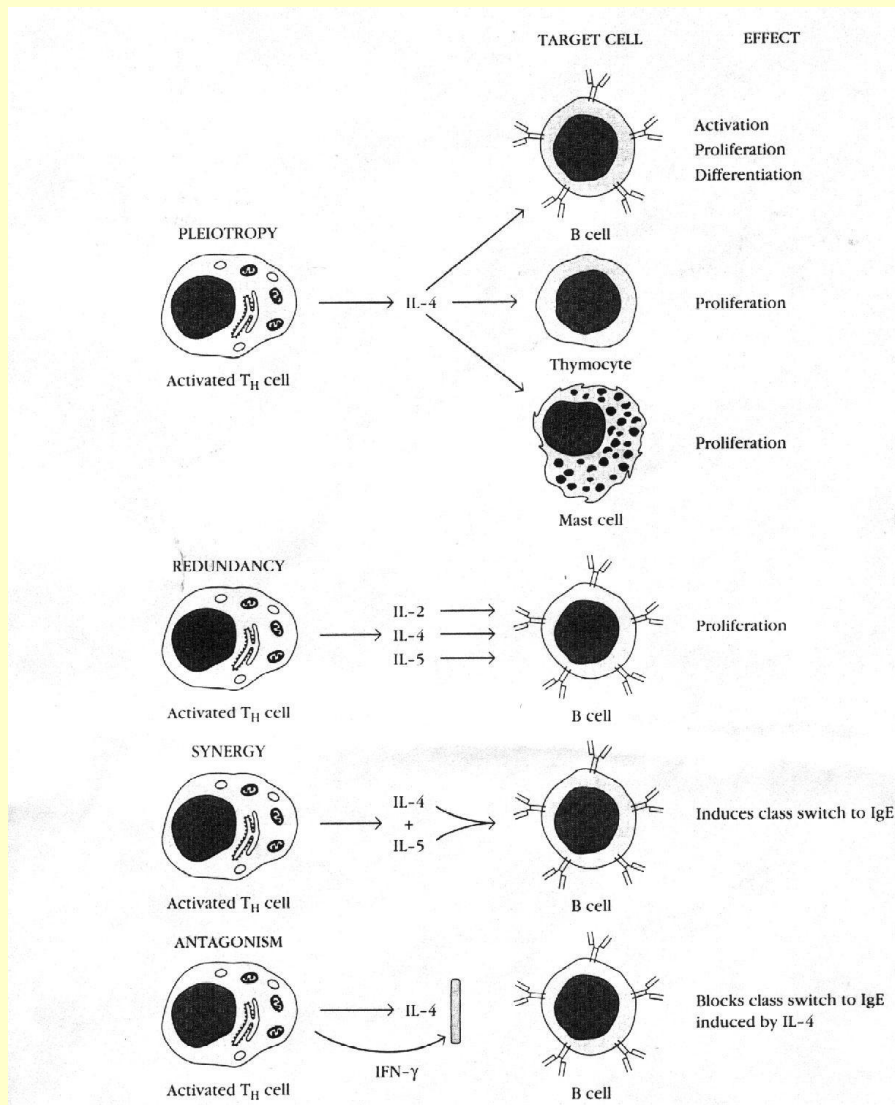
Действие цитокинов на клетки мишени.



Действие цитокинов на клетки мишени

- аутокринное
- паракринное
- эндокринное
- синергизм (Th2 → секреция Ил4, ИЛ-5, ИЛ-13 → В клетки → активация синтеза IgE)
- антагонизм
 - +
Th2 → ИЛ-4 → В-л синтез IgE
 - Th2 → ИФНγ → В-л синтез IgE
- каскадность («цитокиновая сеть»)

Биологическое действие цитокинов.



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.

ИЛ-1 - иммунорегуляторный медиатор, выделяемый при воспалительных реакциях, тканевых повреждениях и инфекциях («провоспалительный» цитокин)

ИЛ-2 - ключевой цитокин иммунного ответа, фактор роста Т, В, НК, стимулирует синтез других цитокинов Т-клетками (ИФН, ФНО)

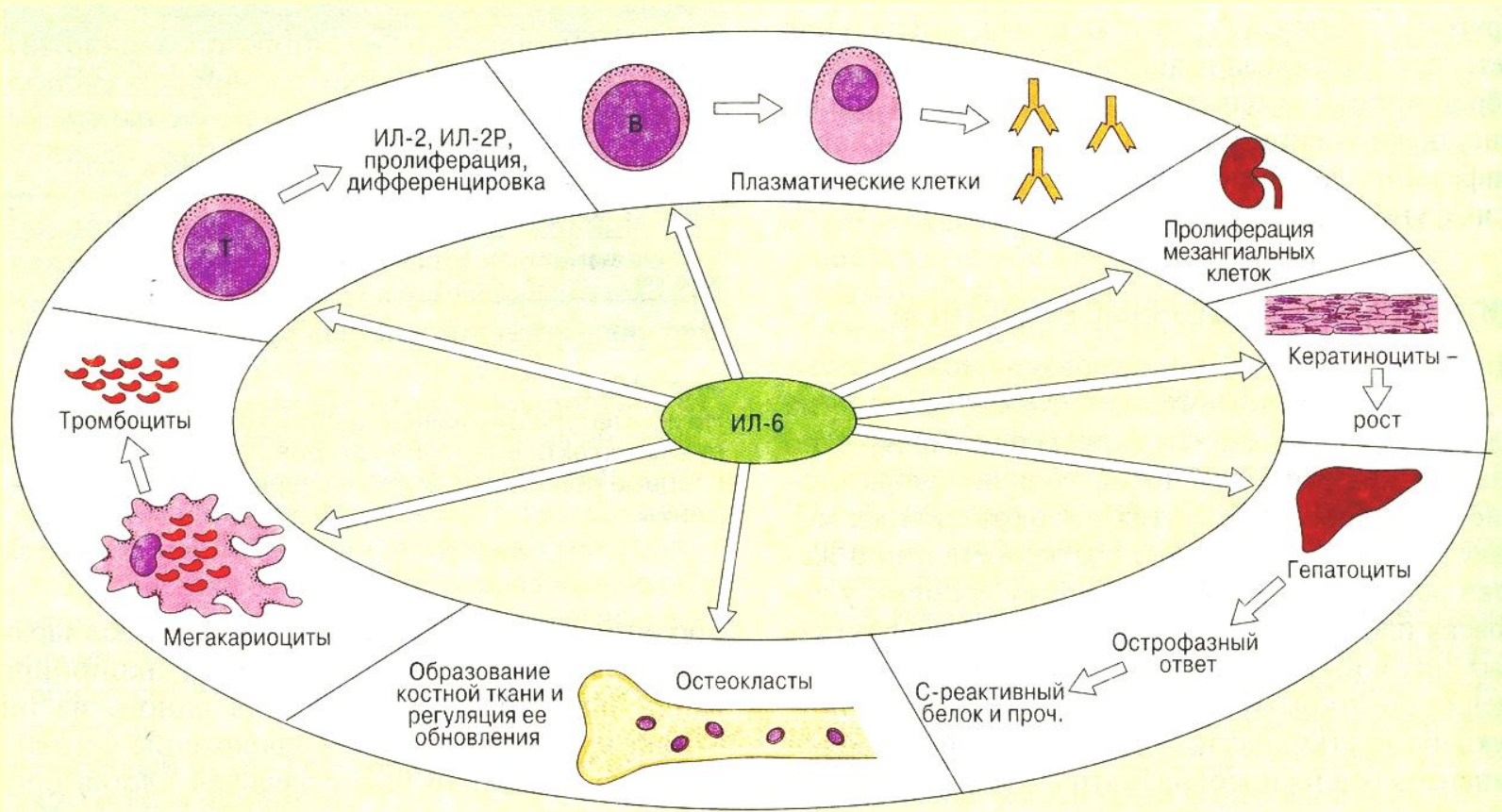
ИЛ-3 – гемопоэтический фактор роста

ИЛ-4 – ростовой и дифференцировочный фактор В-клеток, стимулирует синтез IgE, противовоспалительный цитокин.

ИЛ-5 - фактор роста и дифференцировки эозинофилов.

ИЛ-6 - индуктор конечного звена дифференцировки В-клеток и макрофагов, мощный стимулятор синтеза белков острой фазы в печени, провоспалительный ЦИТОКИН

Функциональная активность интерлейкина-6



ИЛ-7 - цитокин, секретируемый стромальными клетками костного мозга, необходим для ранних этапов развития Т- и В- лимфоцитов.

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

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, угнетает выработку цитокинов Th1 и активированными макрофагами

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

ИЛ-13 – ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, вызывает образование IgE, IgG4

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 эффективному лизису этих клеток-мишеней цитотоксическими Т-клетками.

Основные биологические свойства ИФ- γ :

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

ФНО (α , β)

Клетки продуценты: активированные Т-лимфоциты и мононуклеарные фагоциты.

Системное действие ФНО:

- ✓ эндогенный пироген, воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку;
- ✓ действует на мононуклеарные 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