

ТЕМНИКОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

К.М.Н., ДОЦЕНТ

ЛЕКЦИЯ №3



Антигены

Основные вопросы:

Антигены. Определение, основные свойства.

Типы антигенной специфичности.

Антигены гистосовместимости.

Процессинг антигенов.

Цитокины .

Характерные особенности специфического иммунитета

Специфичность

Синтез антител и формирование клонов лимфоцитов, способных взаимодействовать только с одной из множества чужеродных антигенных детерминант.

Память

Способность сохранять память о первой встрече с антигеном и при повторной встрече с ним реагировать по усиленному типу.

Индукцибельность

Усиленную продукцию соответствующих антител, а также нарастание и функциональное созревание специфического клона Т-клеток провоцирует контакт с *антигеном*.

Признаки врожденного и адаптивного иммунитета

Адаптивный иммунитет

- Распознавание и элиминация патогенов **несколько дней**— нужна предварительная активация клеток врожденного иммун-та.
- Клоны лимфоцитов- в *организме постоянно циркулируют 10 млн вариантов Т-лимфоцитов и 1 000000 вариантов В-лимфоцитов.*
- распознавание **антигенов** через рецепторы МНС, экспрессированные на клетках – узнавание «чужого в контексте своего».

Врожденный иммунитет

- распознавание и элиминация патогенов в **первые минуты или часы** после их проникновения в организм.
- **Отсутствие клональности** - не образуют клонов, каждая клетка действует индивидуально.
- распознавание **патогенов** через рецепторы, экспрессированные на клетках (рецепторы - «мусорщики», маннозные, лектиновые, комплемента, Toll-подобные и др.). принцип узнавание – **«БЕЗУСЛОВНО ЧУЖОГО»**

Признаки врожденного и адаптивного иммунитета

Адаптивный иммунитет

- Рецепторы постоянно подвергаются мутагенезу (*соматические рекомбинации в генах*) приводят к беспрецедентному разнообразию клонов АГ распознающих клеток.
- Клетки адаптивного иммунитета реагируют на антиген избирательно:
активируются; пролиферируют и выполняют свои эффекторные функции только те Т и В лимфоциты, у которых рецептор комплементарен к проникшему в организм антигену (все остальные лимфоциты в это время не активируются, рециркулируют).

Врожденный иммунитет

- Рецепторы системы врожденного иммунитета эволюционно законсервированы и «узнают» только свой лиганд.
- Все клетки врожденного иммунитета активируются и реагируют на агрессию как единая популяция,
- так как у всех клеток врожденного иммунитета примерно одинаковый набор рецепторов, распознающих «образы чужого» –т.е. те консервативные структуры патогенов, которые ТОЧНО отсутствуют в организме-хозяине⁴.

Признаки врожденного и адаптивного иммунитета

Адаптивный иммунитет

- **Корецепторное взаимодействие**- для развития имм. ответа лимфоциту необходимо получить сигналы по «ДВУМ КАНАЛАМ» - это приводит к стимуляции и пролиферации клеток.

Врожденный иммунитет

- Врожденный иммунитет необходим для запуска адаптивного ответа (презентация антигена) и для его завершения (система комплемента, фагоцитоз, антителозависимая клеточная цитотоксичность и др.).

Клеточные «ЗВЕЗДЫ» специфического иммунитета



**Т-
Лимфоцит**

**Распознавание чужеродных
макромолекул и
непосредственное
реагирование**



**В-
Лимфоцит**

**Распознавание чужеродных
макромолекул и выработка
защитных белковых молекул
(антител)**

АНТИГЕНЫ- генетически чужеродные для данного организма макромолекулы (чаще всего белки), распознающиеся В- и Т-клетками и способные вызывать специфический иммунный ответ.

Основные характеристики антигена

Антигенная
специфичность

способность взаимодействовать с
предсуществующими специфическими
антителами или рецепторами Т-клеток.

*За специфичность антигена отвечает гаптенная часть,
за иммуногенность – носитель.*

Иммуногенность

способность индуцировать иммунный
ответ с направленным синтезом
антител и образованием клеток-
эффекторов.

Факторы иммуногенности:

Чужеродность

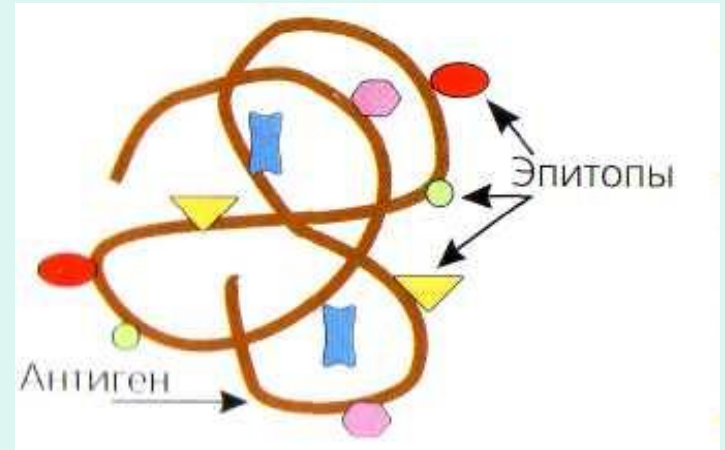
Молекулярная масса

Химические особенности

Генотип организма (гены
МНС)

Доза антигена

Способ введения антигена



Сравнение понятий

Антигенность - способность вызывать иммунный ответ в конкретном организме.

Антигенность зависит от:

- размера и структуры молекулы АГ;
- числа эпитопов;
- степени чужеродности;
- вторичной и третичной структурой молекулы АГ.

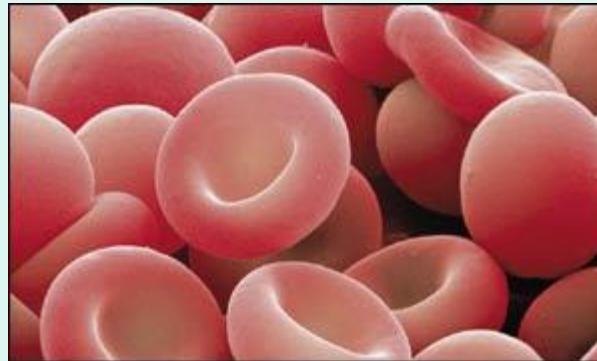
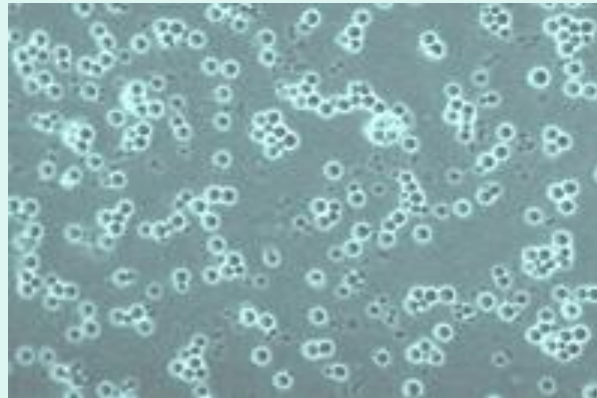
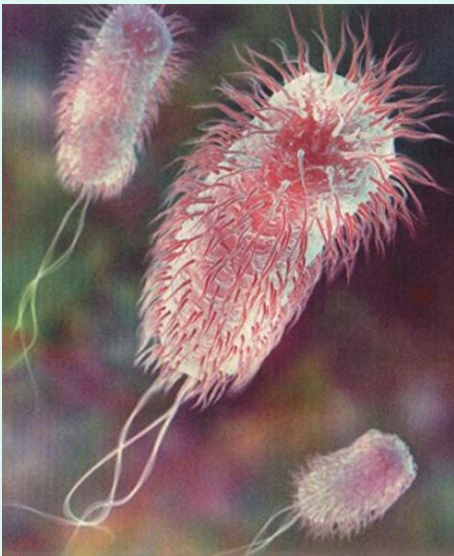
Иммуногенность — это способность антигена формировать в организме иммунитет (иммунологическую память).

Иммуногенность антигенов зависит не только от структуры молекулы АГ, но и от:

- пути введения АГ в организм;
- режима введения АГ;
- дополнительных воздействий (например, использование адъювантов — усилителей иммунного ответа).

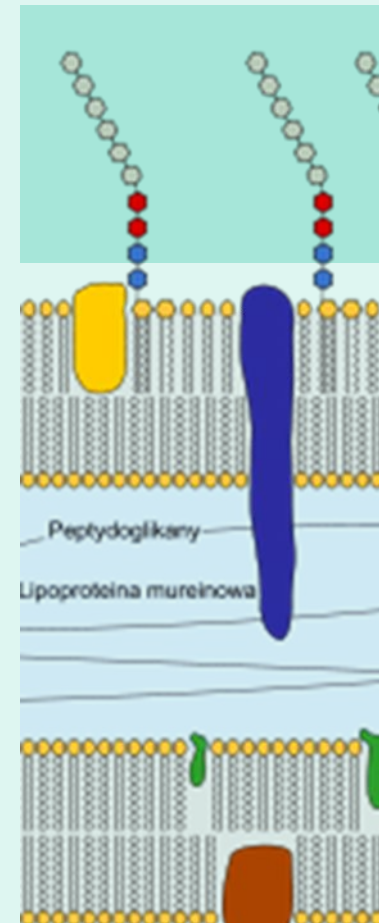
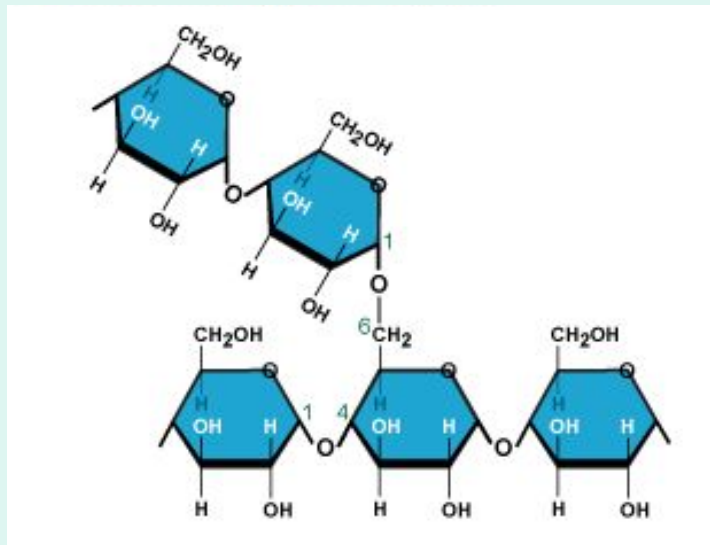
Общепринятые названия антигенов

Корпускулярные антигены – различные клетки и крупные частицы.



Общепринятые названия антигенов

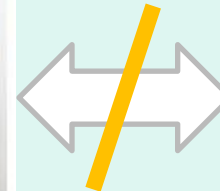
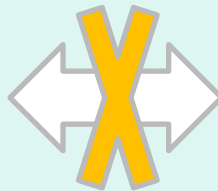
Растворимые антигены - белки, полисахариды, липополисахариды.



Общепринятые названия антигенов

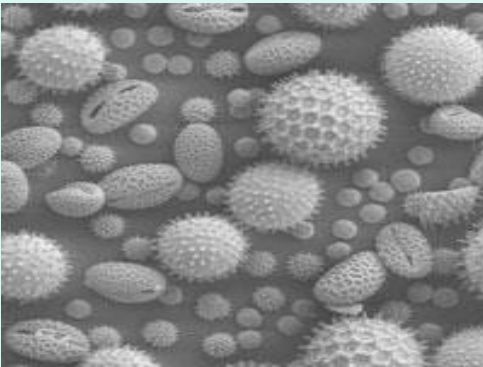
Ксеноантигены – антигены тканей и клеток организмов разных видов.

Аллоантигены – антигены тканей и клеток разных организмов одного вида.



Общепринятые названия антигенов

Аутоантигены – антигены собственных клеток, полимерных молекул организма.



Общепринятые названия антигенов

Толерогены -

антигены с очень низкой молекулярной массой – они не захватываются АПК ; не процессируются и не предоставляются лимфоцитам; соответственно, не вызывают иммунный ответ.

(Толерантность – терпимость; неответчаемость).

Толерогены – антигены клеток, белков, полисахаридов, вызывающие при определенных условиях введения в организм специфическую неответчаемость (анергию) или иммунную толерантность

Вследствие генетического полиморфизма –т.е. генетического разнообразия организмов , чужеродное вещество для одного организма может быть иммуногеном, для другого –это же вещество может быть толерогеном.

ГАПТЕН (Г) – НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, НЕ ОБЛАДАЮЩЕЕ ИММУНОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ, НО ВЫЗЫВАЮЩЕЕ ВЫРАБОТКУ АНТИТЕЛ **только !!!!!** ПРИ КОНЪЮГАЦИИ С БЕЛКАМИ.

Таким образом **Г** не в состоянии запускать иммунный процесс, демонстрируя тем самым отсутствие иммуногенных свойств.

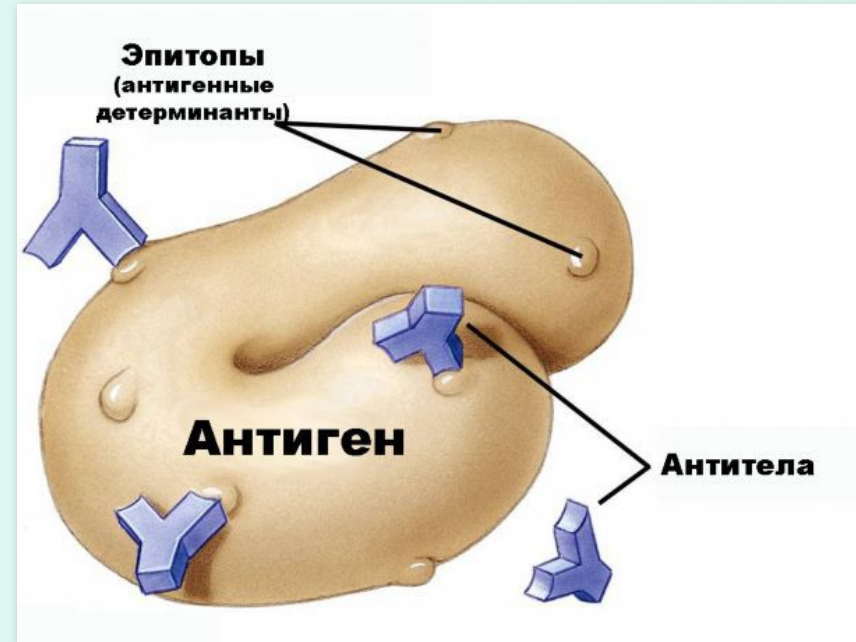
Пример: Белки человека, образуя комплексы с некоторыми лекарственными средствами (молекулы лекарственного вещества выступают в роли гаптенов) приобретают новую антигенную специфичность.

Этим объясняется лекарственная аллергия, в том числе и аллергические реакции на антибиотики (антибиотики сами по себе неантигенны).

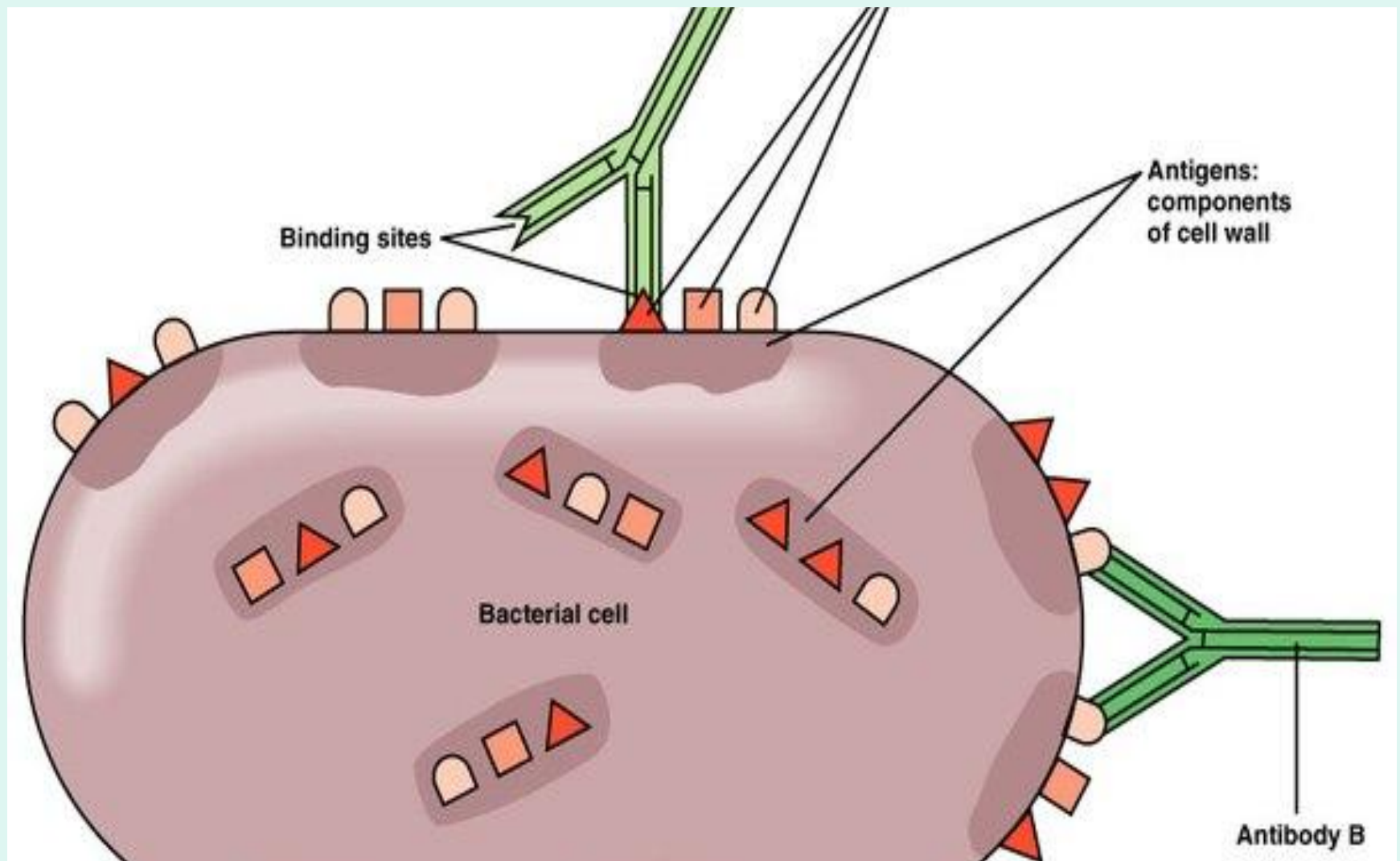
Хром и никель, связываясь с белками кожи, способны вызвать аллергический контактный дерматит, развивающийся при повторных соприкосновениях кожи с хромированными или никелированными предметами.

На молекуле антигена могут находиться разные по специфичности эпитопы

- Крупномолекулярные соединения (белки, полисахариды) могут нести на себе несколько **гаптенов (антигенных детерминант)**.
- Поэтому понятие валентности – это количество молекул антител, которые могут присоединиться молекуле антигена.
- Чем крупнее молекула белка (больше его молекулярная масса), тем больше на нём антигенных детерминант (иначе эпитопов) и тем больше его валентность



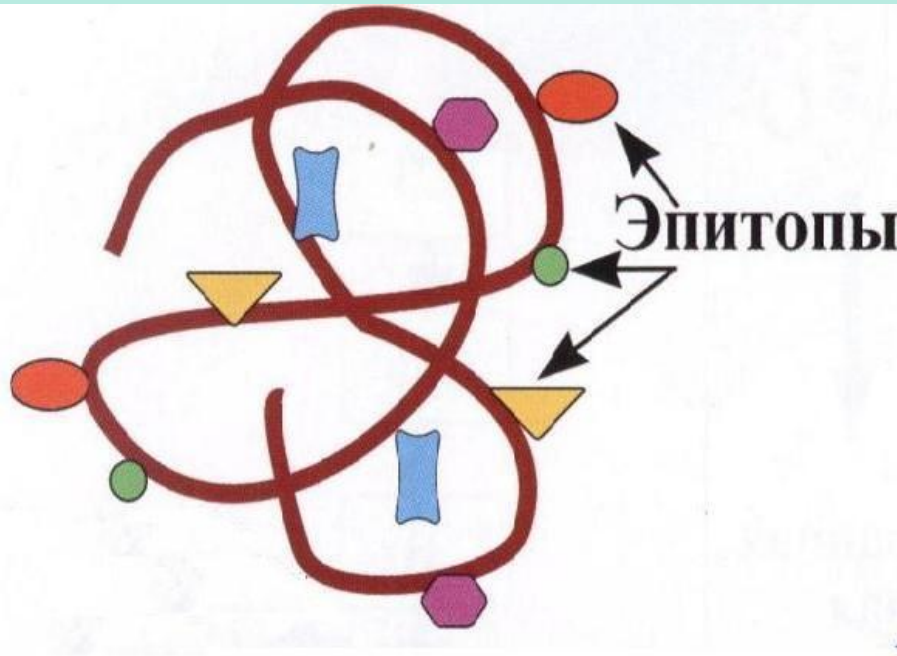
ЭПИТОПЫ



Понятия эпитоп и паратоп

Эпитоп —

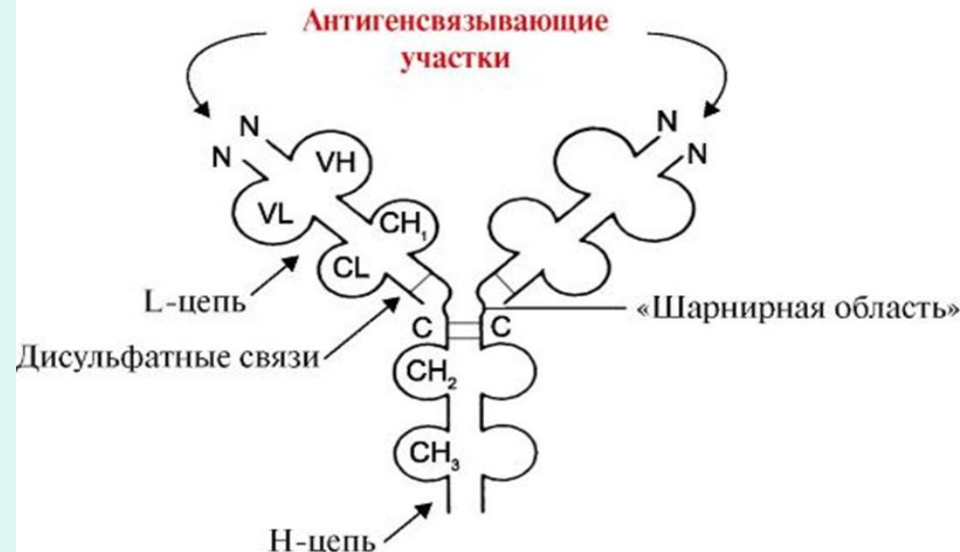
наименьшая часть
антигена, способная
вызвать иммунный ответ.



Паратоп —

участок молекулы антитела,
плотно связывающий эпитоп
антигена.

Эпитоп образуют
вариабельные участки
тяжелых и легких цепей Ig.

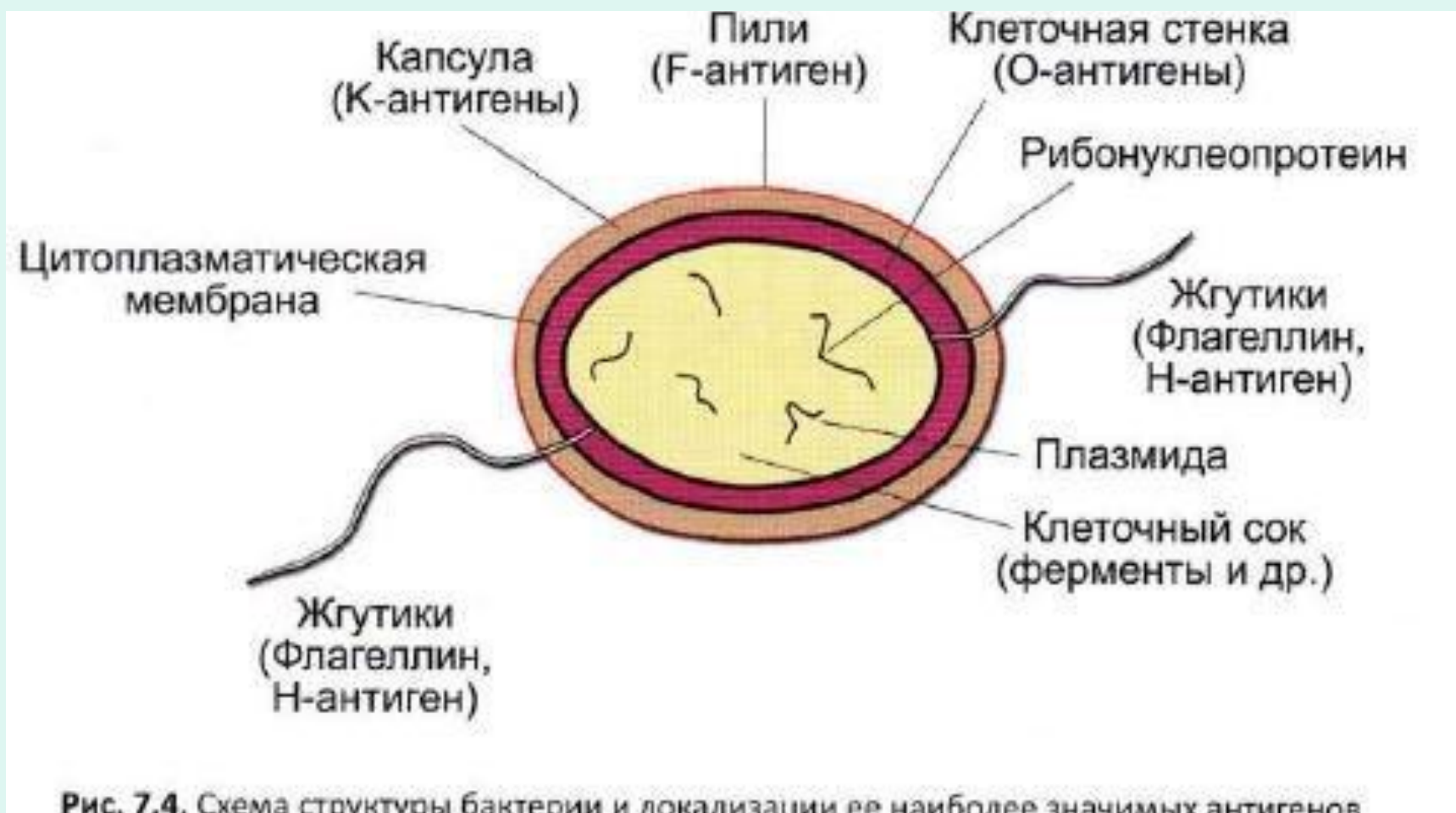


по происхождению А:

Антигены микроорганизмов (бактерий):

- **гомологичные (видо- и типоспецифические);**
Высокоспецифичны, на них в организме вырабатываются только такие антитела, которые реагируют с антигенами определенного вида патогена.
- **гетерогенные (групповые и межвидовые)**
Общие или межвидовые (сходные по специфичности) антигены. Общие ан. антигены обнаружены у эритроцитов человека и гноеродных кокков, энтеробактерий, вирусов оспы, гриппа др. микроорганизмов. (опыты Э. Дженера)
Антигенная мимикрия – сходство антигенной структуры у различных видов клеток (пример

АНТИГЕНЫ БАКТЕРИЙ (схема расположения)



Нормальные антигены

Белки органов и тканей, отделенные от кровотока гематоэнцефалическим и гематотестикулярным барьерами. К таким органам относятся мозг, семенники, хрусталик глаза.

*Патологические антигены: **Аутоантигены** – собственные (тканевые) антигены организма*

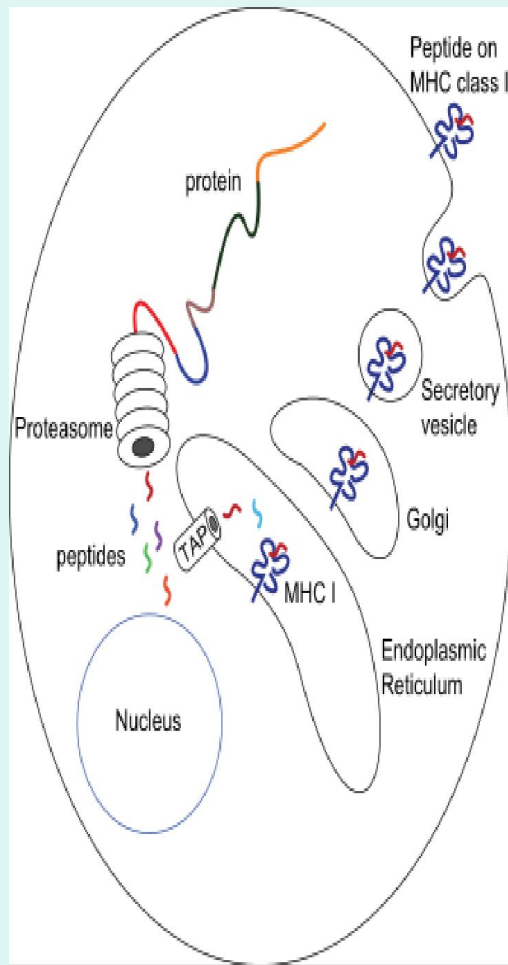
Возникают в организме при некоторых инфекционных и соматических заболеваниях. Различают «ожоговые», «лучевые» антигены, на которые в организме вырабатываются аутоантитела.

Главный комплекс гистосовместимости (HLA или МНС)

*Major histocompatibility
complex*

Human Leucocyte Antigen

Презентация АГ при участии МНС I



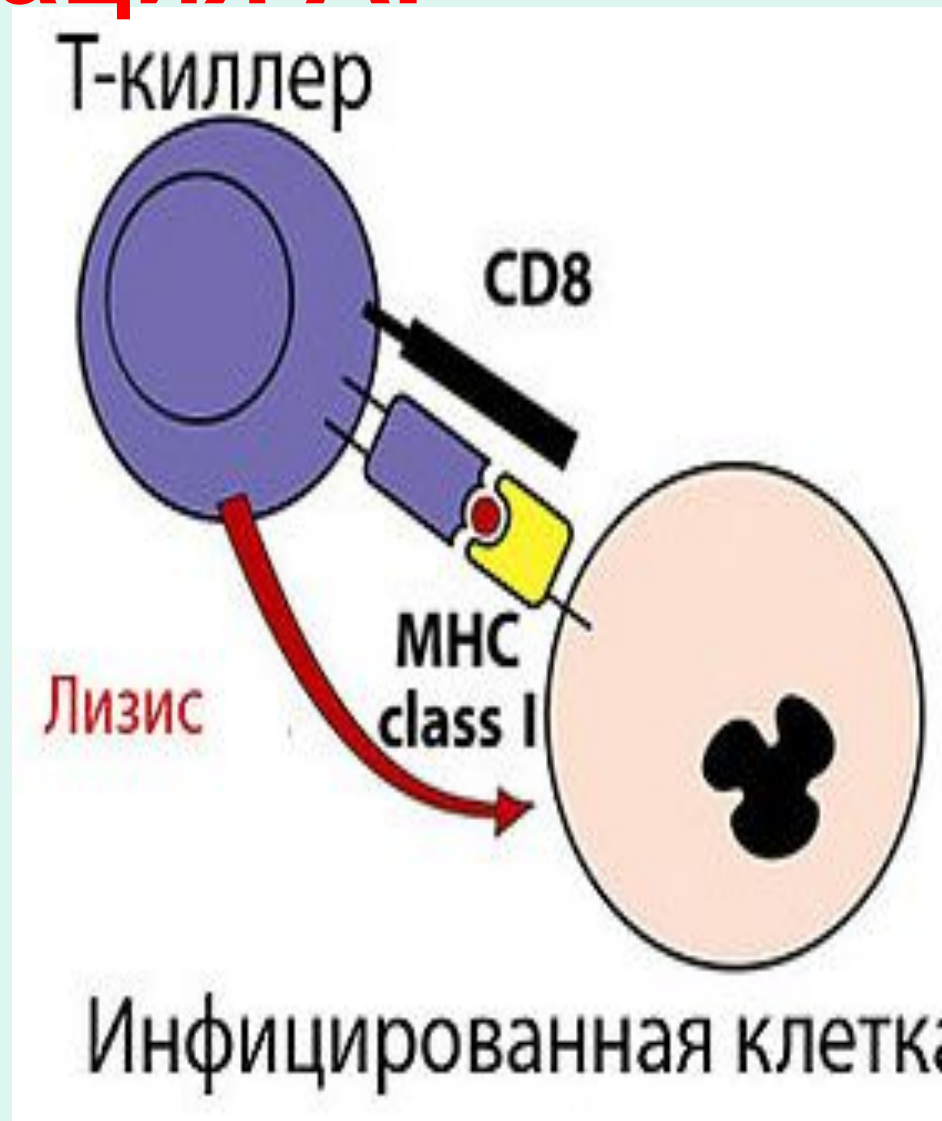
МНС-I рецепторы «обслуживают» зону цитозоля, сообщаящегося через ядерные поры с содержимым ядра. Здесь происходит принятие правильной формы белковыми молекулами.

Поэтому при возникновении ошибок (в том числе и при синтезе вирусных белков) эти белковые продукты всегда расщепляются в мультипротеазных комплексах (протеосомы). Образующиеся пептиды связываются с молекулами МНС-I, которые представляют Т-лимфоцитам.

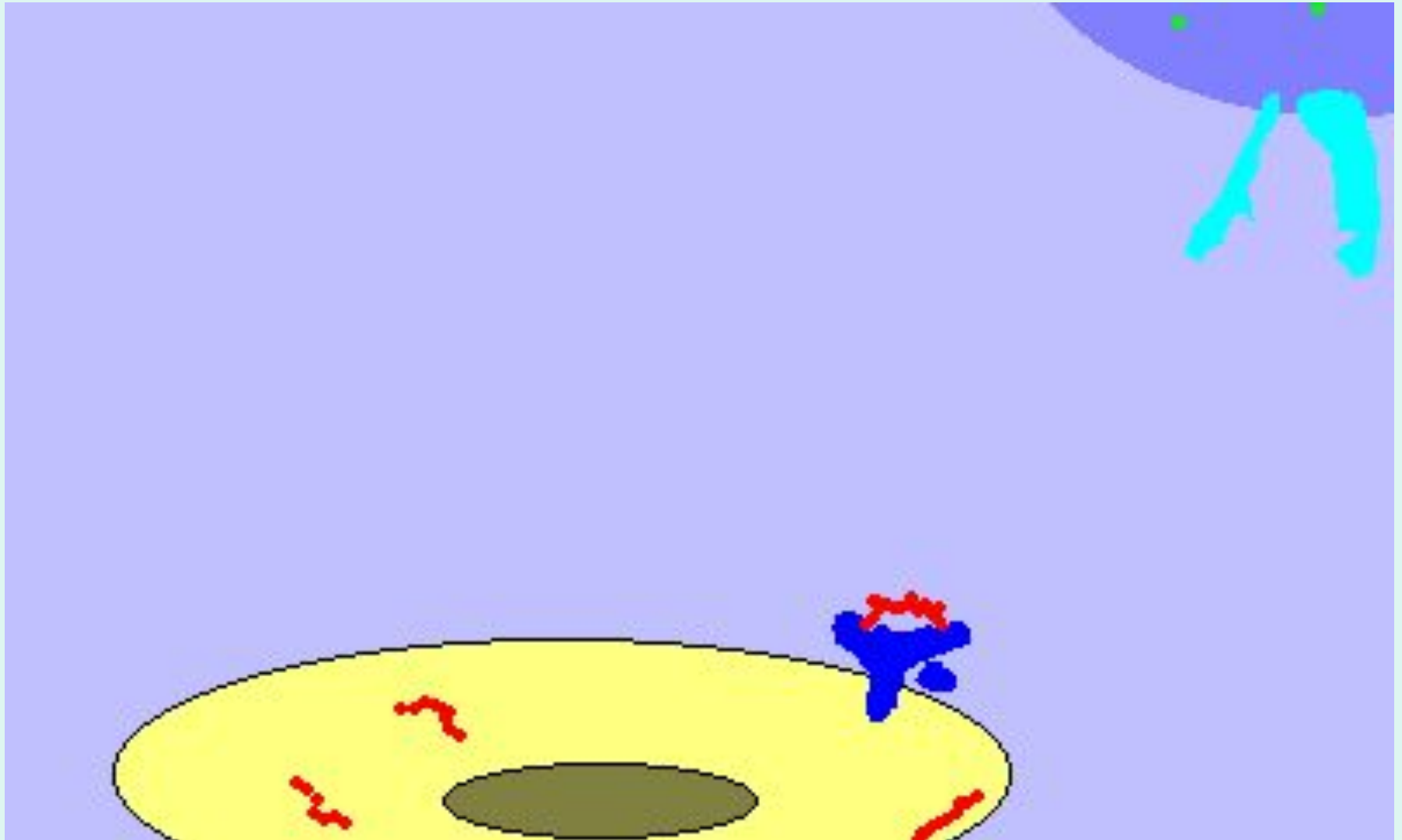
Поэтому CD8+ Т-лимфоциты, которые распознают комплексы **АГ с МНС-I**, участвуют в первую очередь в защите от вирусных, а также внутриклеточных бактериальных инфекций.

Презентация АГ

- Вирусный или другой пептид в комплексе с молекулой I класса МНС становится доступным (иммуногенным) для его распознавания Т-лимфоцитами....

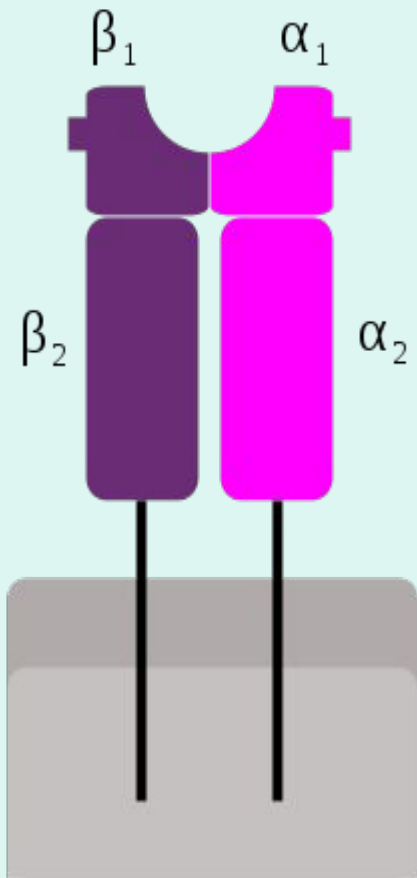


Т-киллер убивает клетку, на поверхности которой презентируется ассоциированный с МНС-I антиген, к которому комплементарен Т-клеточный рецептор киллера



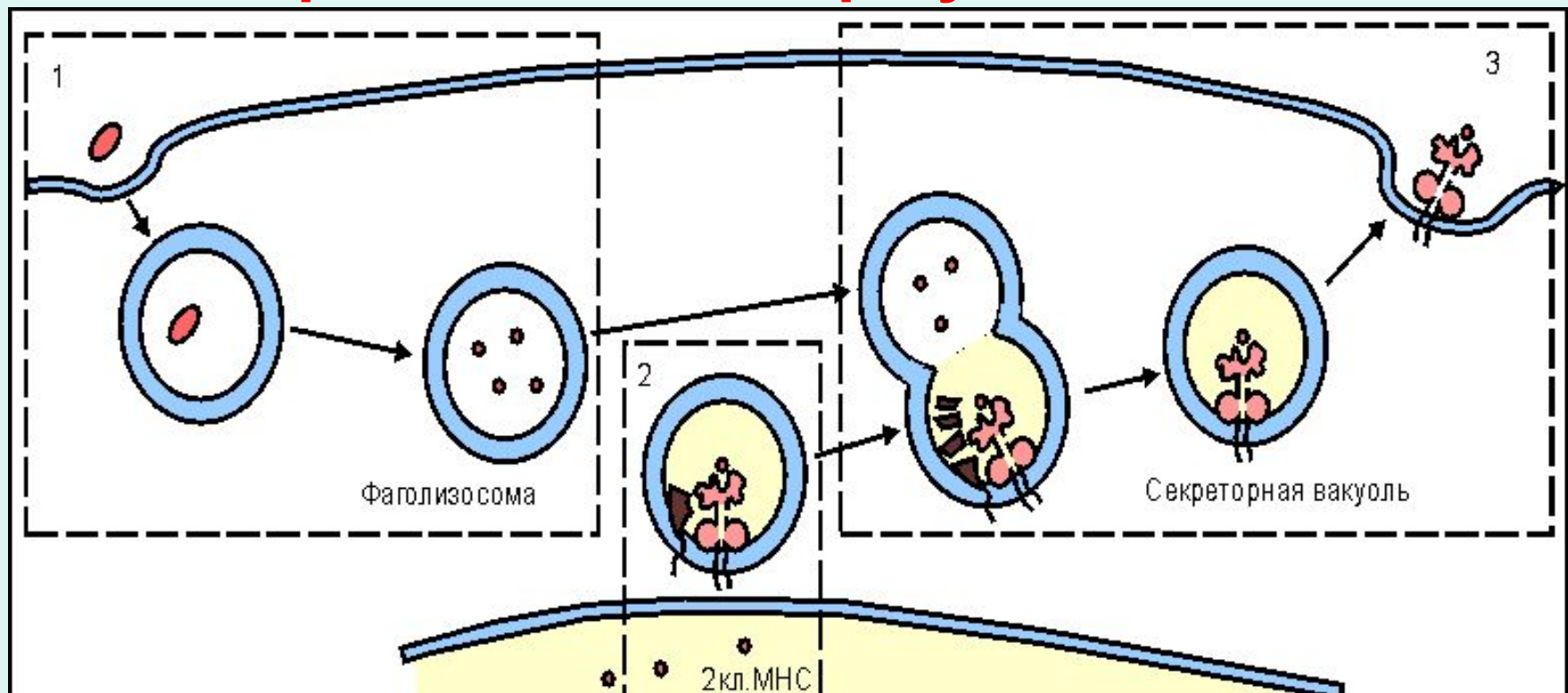
МНС II класса

Структура МНС II класса



- Презентация бактериальных антигенов
- Состав: 4 домена и связывающая щель больше чем у МНС-1.
- Экспрессия на антиген-презентирующих клетках (макрофаги , дендритные кл)
- распознаются рецептором Т-хелперов
- CD4 –рецептор к МНС II

Презентация АГ при участии МНС II



Зона обслуживания – лизосомы, фагосомы... Пептиды в этой зоны ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ по происхождению...

Комплекс пептид + МНС II в составе секреторной вакуоли перемещается к мембране.

Результат – экспрессия АГ пептида в комплексе с МНС II класса на клеточной поверхности.

Это обеспечивает доступность АГ пептида для Т-клеточного рецептора (TCR) Т-клеток.

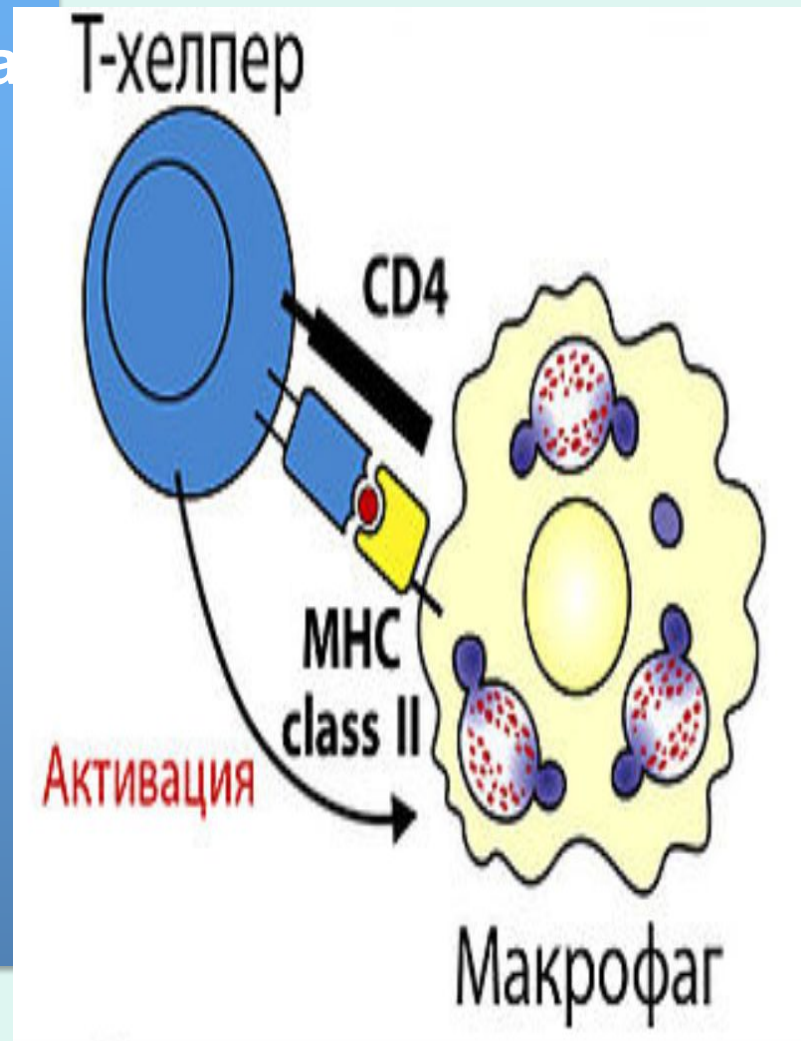
Экспрессия и функции МНС II класса

Экспрессия

Рецепторы представлены на макрофагах, В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах.

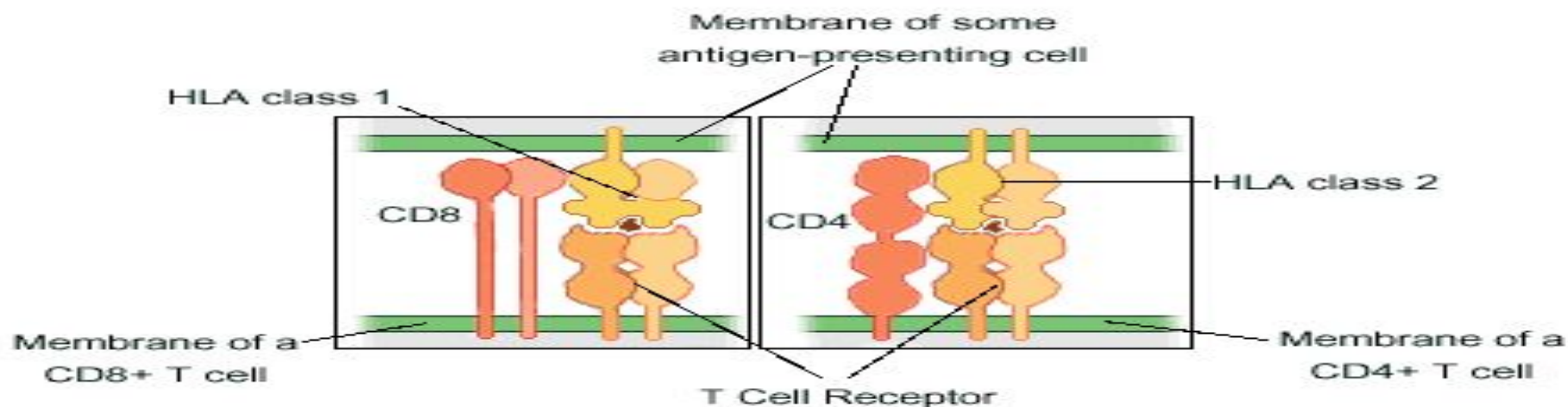
Функции

Реакция трансплантат против хозяина.
Взаимодействие АПК и Т-хелпер



Классы МНС или HLA (резюме)

Характеристика	Класс I	Класс II
Генетические локусы хромосома 6	А, В, С	DP, DQ, DR
Презентация пептидов для Т-лимфоцитов	Для Т-киллеров (CD8+)	Для Т-хелперов (CD4+)
Связывание с поверхностными молекулами Т- лимфоцитов	С молекулой CD8	С молекулой CD4
Распределение в тканях	Все ядродержащие клетки	В-лимфоциты, макрофаги, дендр. кл и эндотелиальные клетки



Сравнение 2-х типов презентации АГ

Экзогенные антигены	Эндогенные антигены
Внеклеточные бактерии, паразиты, токсины	Внутриклеточные бактерии, вирусы, опухоли
Хемотаксис, эндоцитоз антигенов АПК	Внутриклеточное размножение, прогрессия опухоли
Разрушение АГ в эндоцитарном пространстве АПК	Антиген разрушается в цитозоле (в протеосомах)
Пептиды АГ упаковываются в молекулы МНС II класса	Пептиды АГ упаковываются в молекулы МНС I класса
Активация CD 4+ лимфоцитов	Активация CD 8+ лимфоцитов

Биологическая роль МНС

Распознавание «свой – чужой»
– реакция отторжения трансплантата,
РТПХ (реакция трансплантат против
хозяина)

Регуляция взаимодействий клеток
иммунной системы – вовлечения в
иммунный ответ лимфоцитов, через
презентацию АГ

Функциональная активность Т- и В-лимфоцитов, киллерная активность НК, поглотительная активность фагоцитов, уровень Ig

являются наследственными факторами и находятся в ассоциативной связи с МНС-антигенами.

Клиническая значимость МНС

Трансплантология

*Гены HLA связаны с
предрасположенностью к определенным
заболеваниям.*

*Нормальное развитие плода обусловлено
степенью антигенного различия
родителей.*

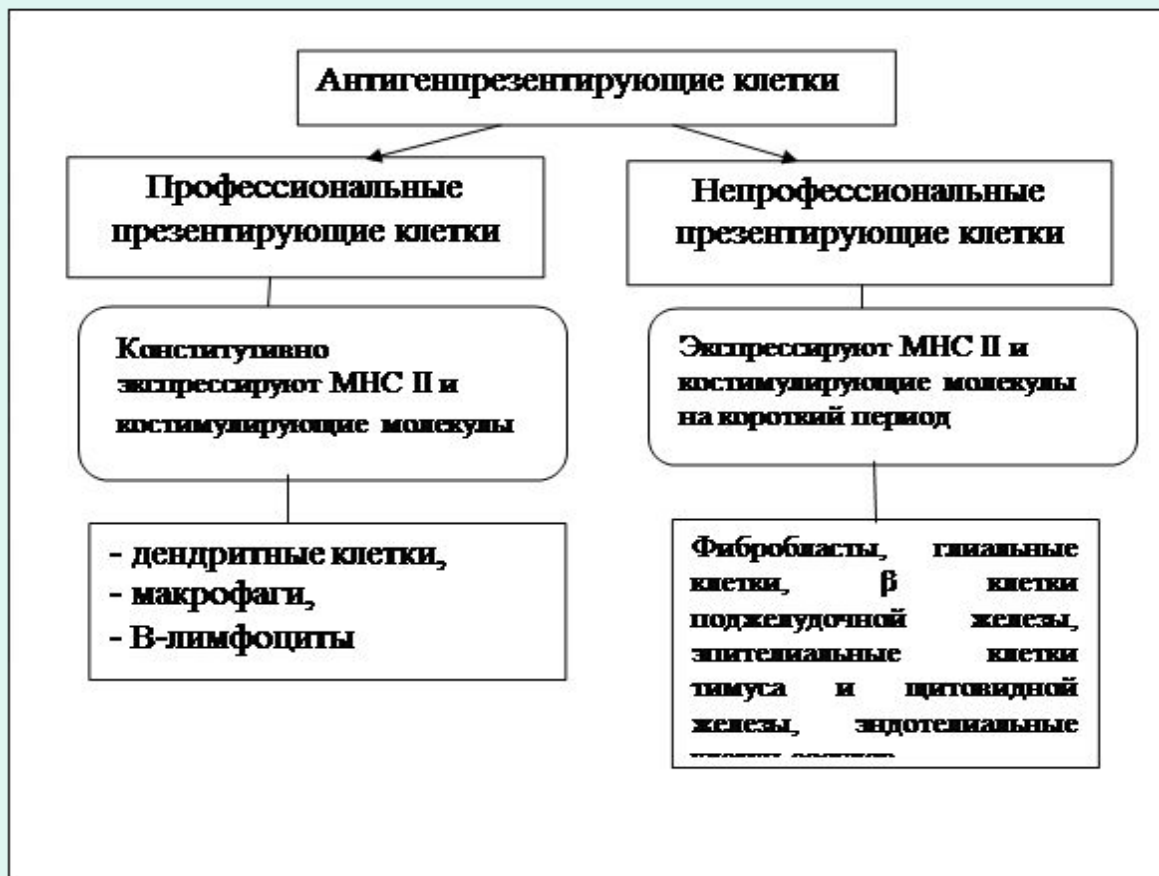
Процессинг АГ

Процессинг Ag

- ЭТО переработка антигена, в результате которой пептидные фрагменты антигена (эпитопы), необходимые для представления, отбираются и связываются с белками МНС 2 (или 1).
- В таком комплексном виде антигенная информация передается лимфоцитам.
- В процессинге, наряду с макрофагами, участвуют В- лимфоциты, дендритные клетки- это антигенпрезентирующие клетки - АПК.

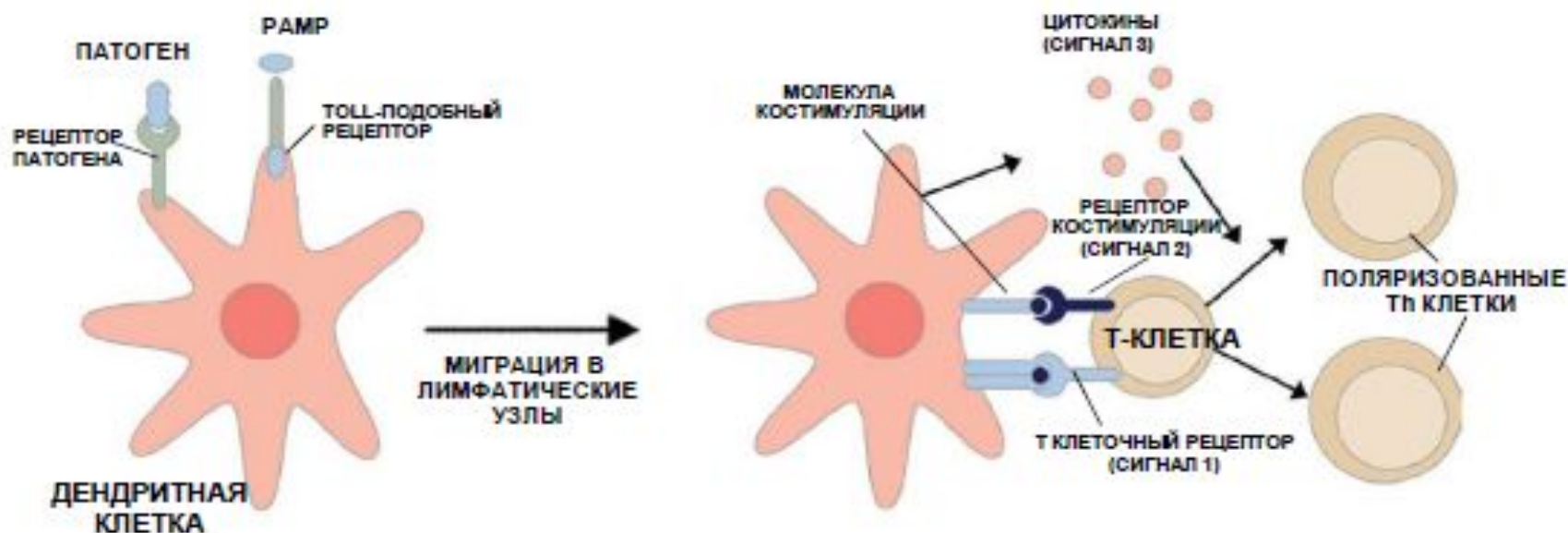
Антиген-презентирующие клетки (АПК)

- Макрофаги
- Дендритные клетки
- В-лимфоциты



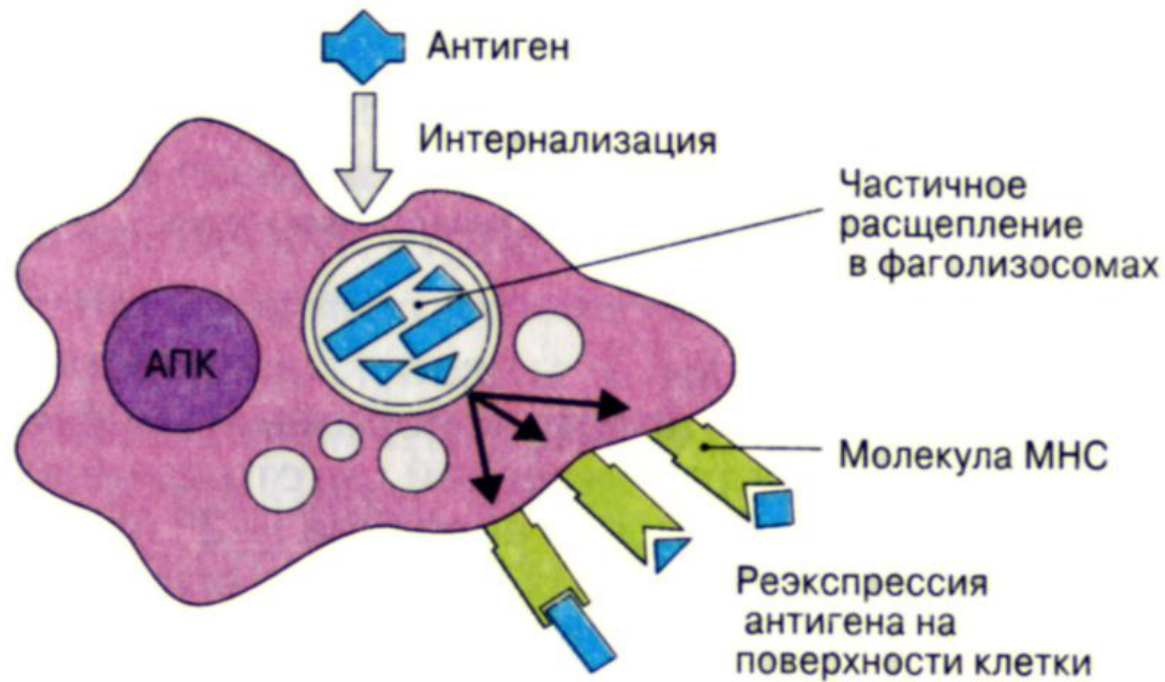
Ключевой игрок в активации иммунного ответа на патоген: дендритная клетка.

Приносит сигнал с периферии – в лимфатический узел



Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. J Exp Med. 1973, 137:1142-1162.

Презентация антигена



Эффекторные механизмы презентации антигена

- Цитотоксическое действие Т-клеток CD8+ или NK-лимфоцитов на клетку-мишень.
- Активация макрофагов, регулируемая Т-хелперами(Th1)
- Синтез антител, стимулируемый Т-хелперами (Th2)

Эффекторные механизмы презентации антигена

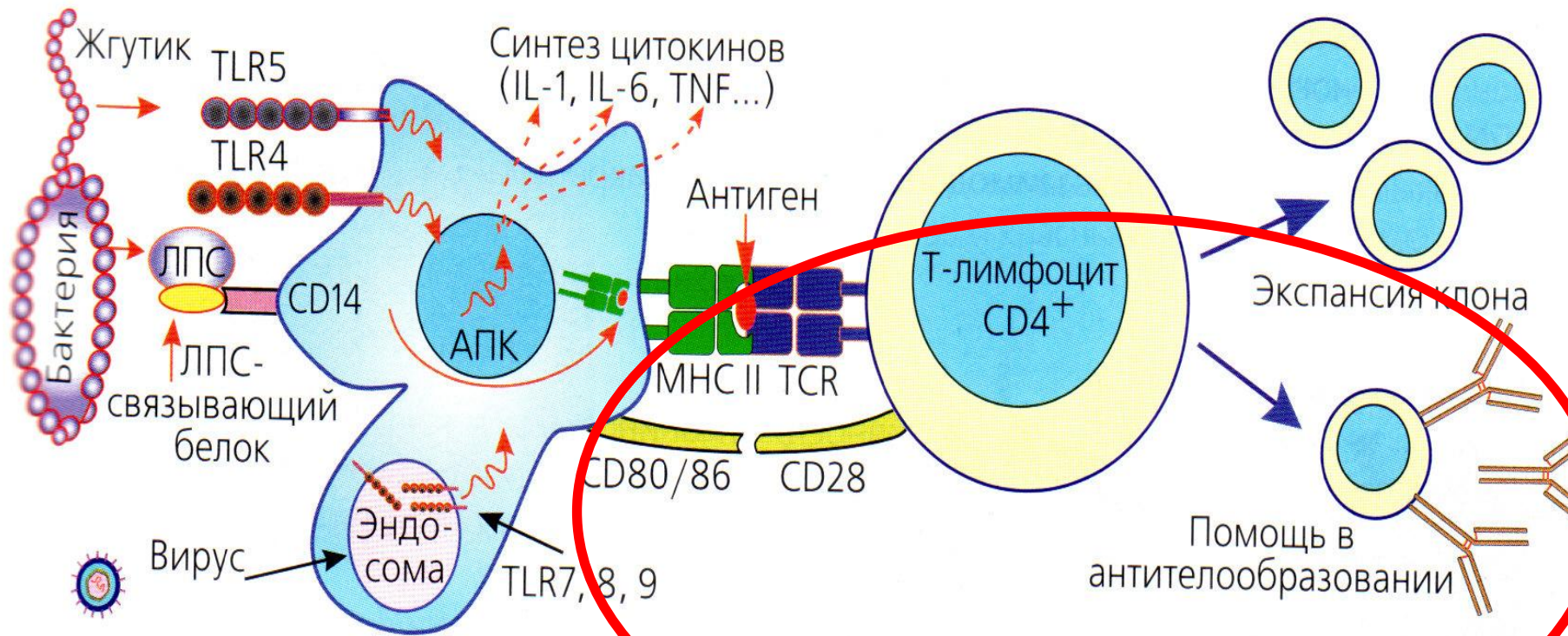


Рис. 1.26. Участие рецепторов, распознающих «образ» микробов (PRR) во врожденном и приобретенном иммунитете; активация АПК приводит к пролиферации Т-лимфоцитов (экспансия клона) и их помощи В-лимфоцитам в антителообразовании

Типы патогенов и типы ответов

Проникшие в организм патогены или носители генетически чужеродной информации должны быть элиминированы иммунной системой.

Тип иммунного ответа зависит от вида паразитирования патогена:

внеклеточные патогены (большинство бактерий), либо внутриклеточные патогены (вирусы, внутриклеточные бактерии).

- На **внеклеточные патогены** развивается гуморальный иммунный ответ.
тип презентации антигена:
в карманах молекул МНС II класса CD 4+ Т лимфоцитам - хелперам)
- На **внутриклеточные патогены** развивается клеточный иммунный ответ
(тип презентации антигена:
в карманах молекул МНС I – класса CD 8+ Т цитотоксическим лимфоцитам)

Суперантиген

Суперантиген

- антиген, способный вызывать массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов.
- Суперантигены отличаются от всех остальных антигенов тем, что они активируют Т-клетки в свободном виде без необходимости предварительного процессинга и презентации на АПК
- Суперантигены способны одновременно связывать молекулы МНС II на поверхности АПК и фрагмент Т-клеточного рецептора на поверхности Т-клетки, имитируя таким образом узнавание антигена Т-клеточным рецептором.
- *Суперантиген, таким образом, может вызывать активацию 2—20 % всех Т-клеток. Большую часть этих клеток обычно составляют CD4-положительные Т-хелперы, которые начинают выделять большие количества цитокинов. Избыток цитокинов приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа, что выгодно для патогенного микроорганизма*

Т-лимфоцит

TCR

βC αC
 βV αV

Суперантиген

МНС II класса

$\beta 2$ $\alpha 2$

Антигенпрезентирующая
клетка (АПК)

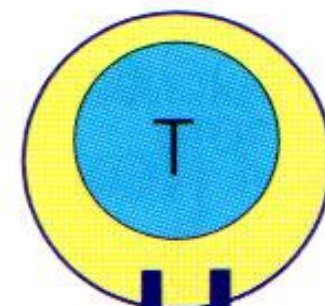


Рис. 1.13. Взаимодействие суперантигена с

Цитокины

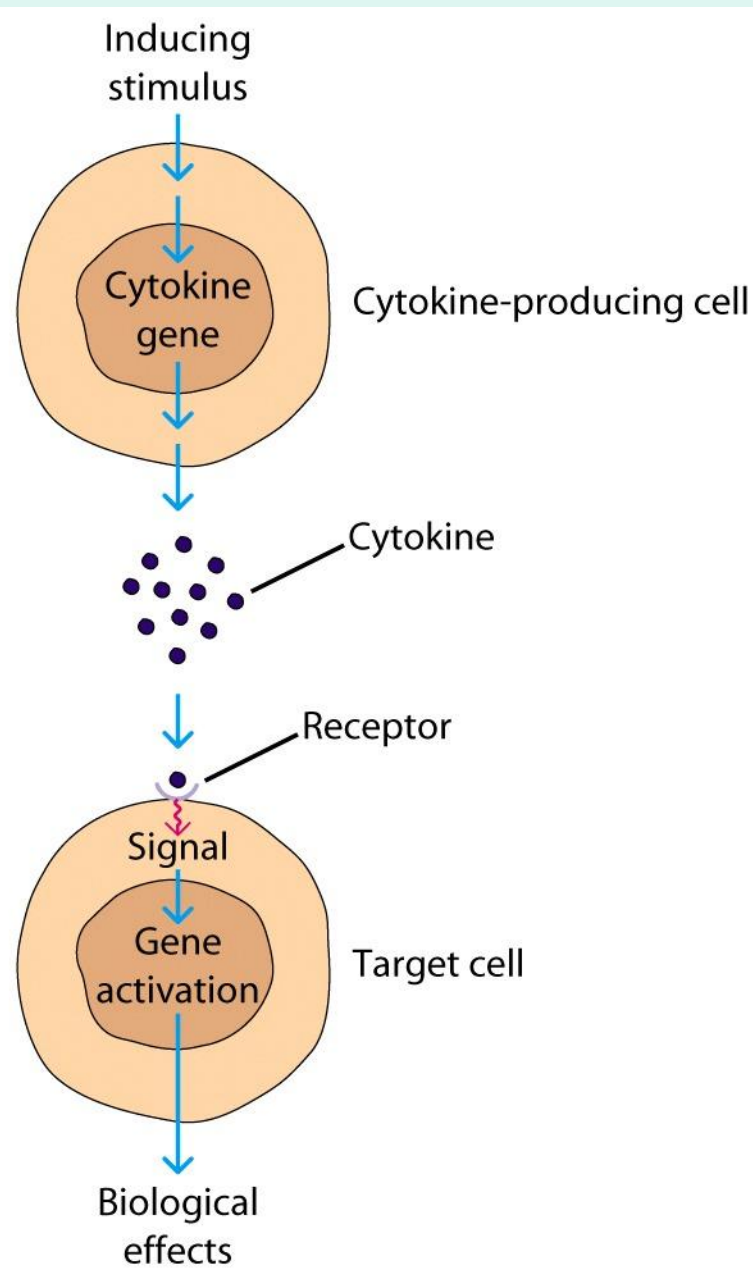
Цитокины

Цитокины – небольшие белки (8-80 кДа), действующие аутокринно или паракринно.

- Интерлейкины
- Интерфероны
- Колониестимулирующие факторы
- Факторы некроза опухолей
- Факторы роста
- Хемокины

Функции цитокинов

- регуляция гемопоэза
- регуляция иммунного ответа и воспалительных процессов
- участие в ангиогенезе
- апоптоз
- хемотаксис
- эмбриогенез

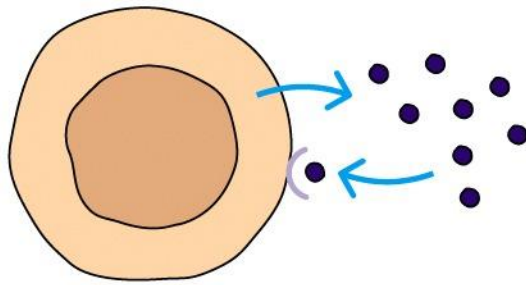


Механизмы действия цитокинов

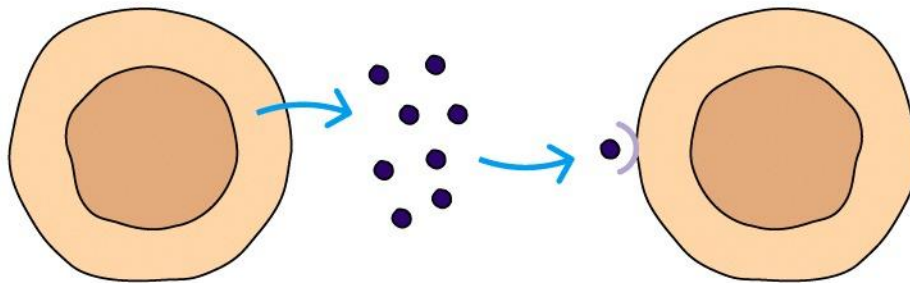
- **Интракринный механизм** - действие цитокинов внутри клетки-продуцента; связывание цитокинов со специфическими внутриклеточными рецепторами.
- **Аутокринный механизм** - действие секретируемого цитокина на саму секретирующую клетку. *Например, интерлейкины-1, -6 -18, ФНО α являются аутокринными активирующими факторами для моноцитов/макрофагов.*

Механизмы действия цитокинов

- **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.
- **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.

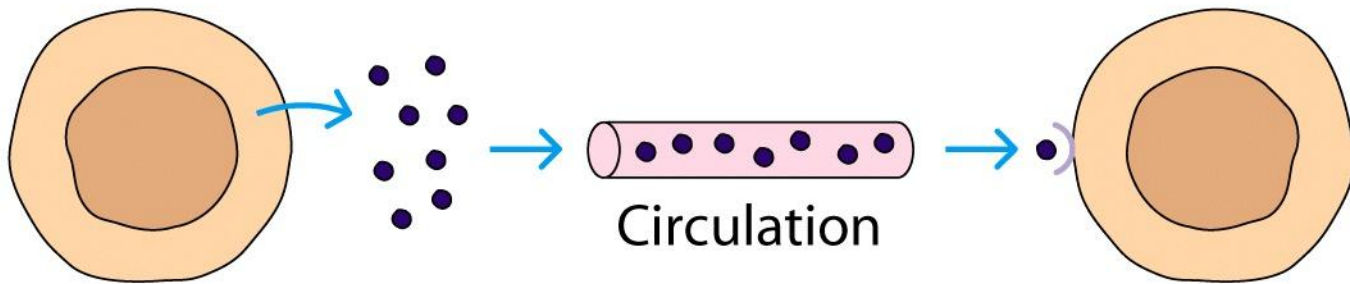


Autocrine action



Paracrine action

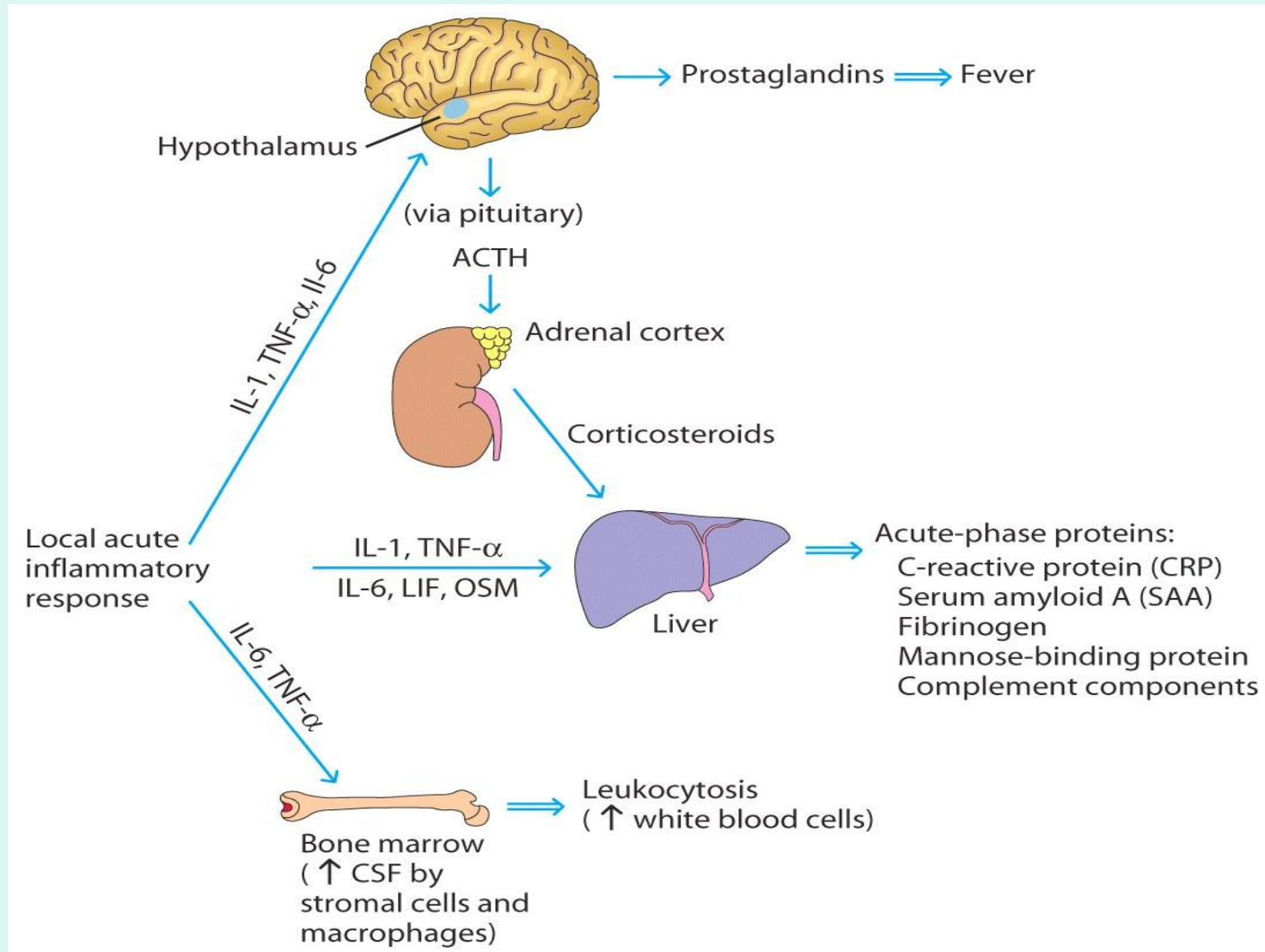
Nearby cell



Endocrine action

Distant cell

Эндокринный механизм действия ИЛ-1, ИЛ-6,....



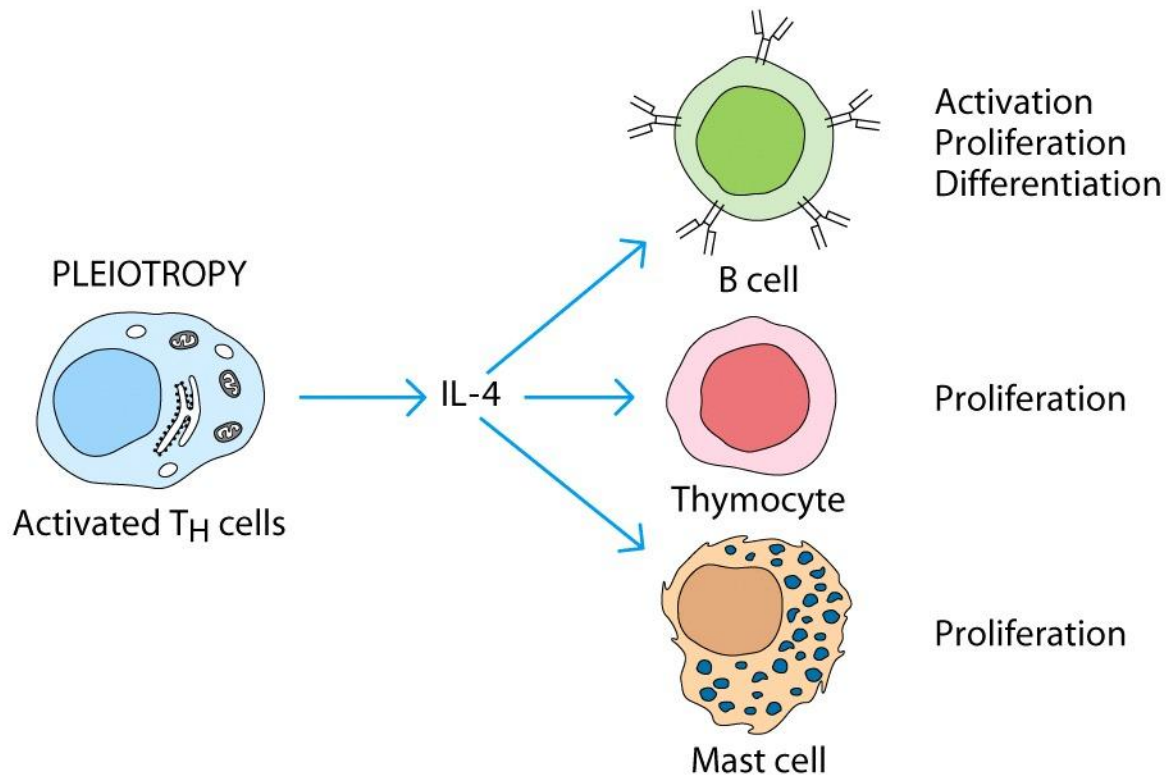
Черты действия цитокинов

Плотропность, синергизм,
антагонизм.

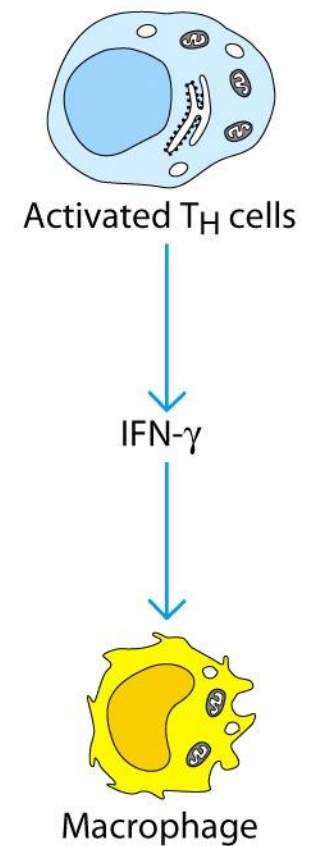
(a)

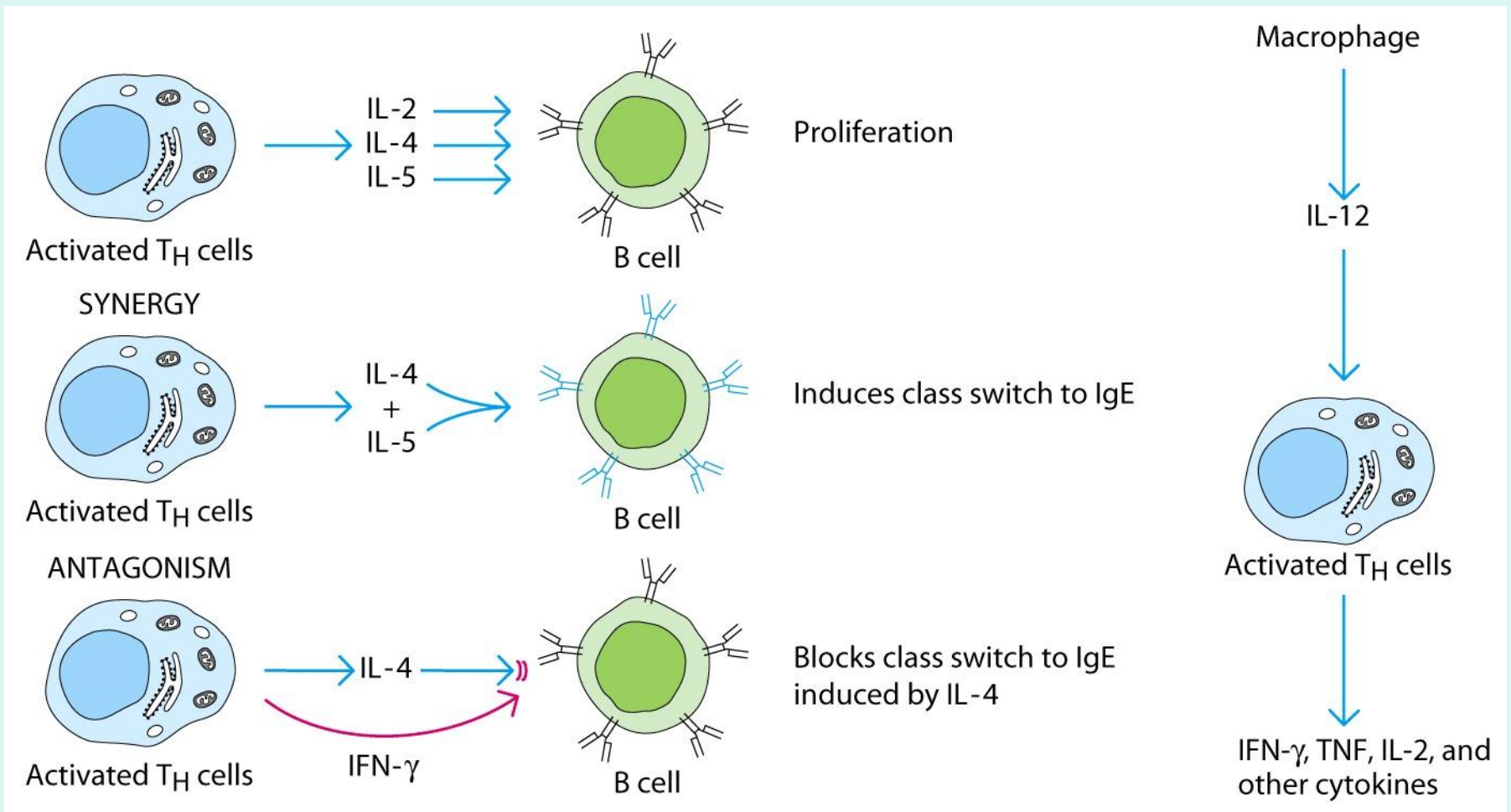
Target Cell

Effect



(b) CASCADE INDUCTION





Интерлейкины

- Цитокины, ответственные за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами.

Интерлейкины

- ИЛ-1 продуцируется гл. обр. макрофагами и в меньшей степени дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, НК, кератиноцитами, некоторыми клонами Th2.
- ИЛ-1 стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, способствует проявлению рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах, влияет на созревание В-лимфоцитов, стимулирует образование молекул МНС, а также оказывает провоспалительное и пирогенное действие.
- Стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы, усиливает функции нейтрофилов, НК, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.
- Оказывает провоспалительное и пирогенное действие, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.

Интерлейкины

- **ИЛ-2** вырабатывается Т-лимфоцитами, гл. обр. Th1, а также цитотоксическими лимфоцитами (CD8+). Он активирует дифференцировку Th1 и Т-киллеров, стимулирует NK и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами.
- **ИЛ-3** продуцируется Т-лимфоцитами и стволовыми клетками. Является ростовым фактором стволовых и ранних предшественников гемопоэтических клеток.
- **ИЛ-4** продуцируется гл. обр. Th2. Он стимулирует дифференцировку Th0 в Th2, стимулирует синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, подавляет генерацию цитотоксических лимфоцитов, NK, а также продукцию ИФН- γ и противоопухолевую активность макрофагов.
- **ИЛ-5** синтезируется Th2. Способствует пролиферации и дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов, усиливает продукцию IgA, активирует эозинофилы.

Интерлейкины

- **ИЛ-6** вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Стимулирует пролиферацию тимоцитов, В-лимфоцитов, активирует предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов, стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы, оказывает провоспалительное действие, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.
- **ИЛ-8** синтезируется моноцитами, макрофагами, фибробластами. Вызывает миграцию нейтрофилов и базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию, выделение супероксидного радикала. Стимулирует ангиогенез.
- **ИЛ-10** синтезируется Th2 а также цитотоксическими Т-лимфоцитами второго порядка и макрофагами. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, подавляет синтез ИЛ-2 и ИФН-у клетками Th1, угнетает продукцию провоспалительных цитокинов.

Интерфероны

- **Интерфероны** - гликопротеины, вырабатываемые клетками в ответ на вирусную инфекцию и другие стимулы. Блокируют репликацию вируса в других клетках и участвуют во взаимодействии между клетками иммунной системы.

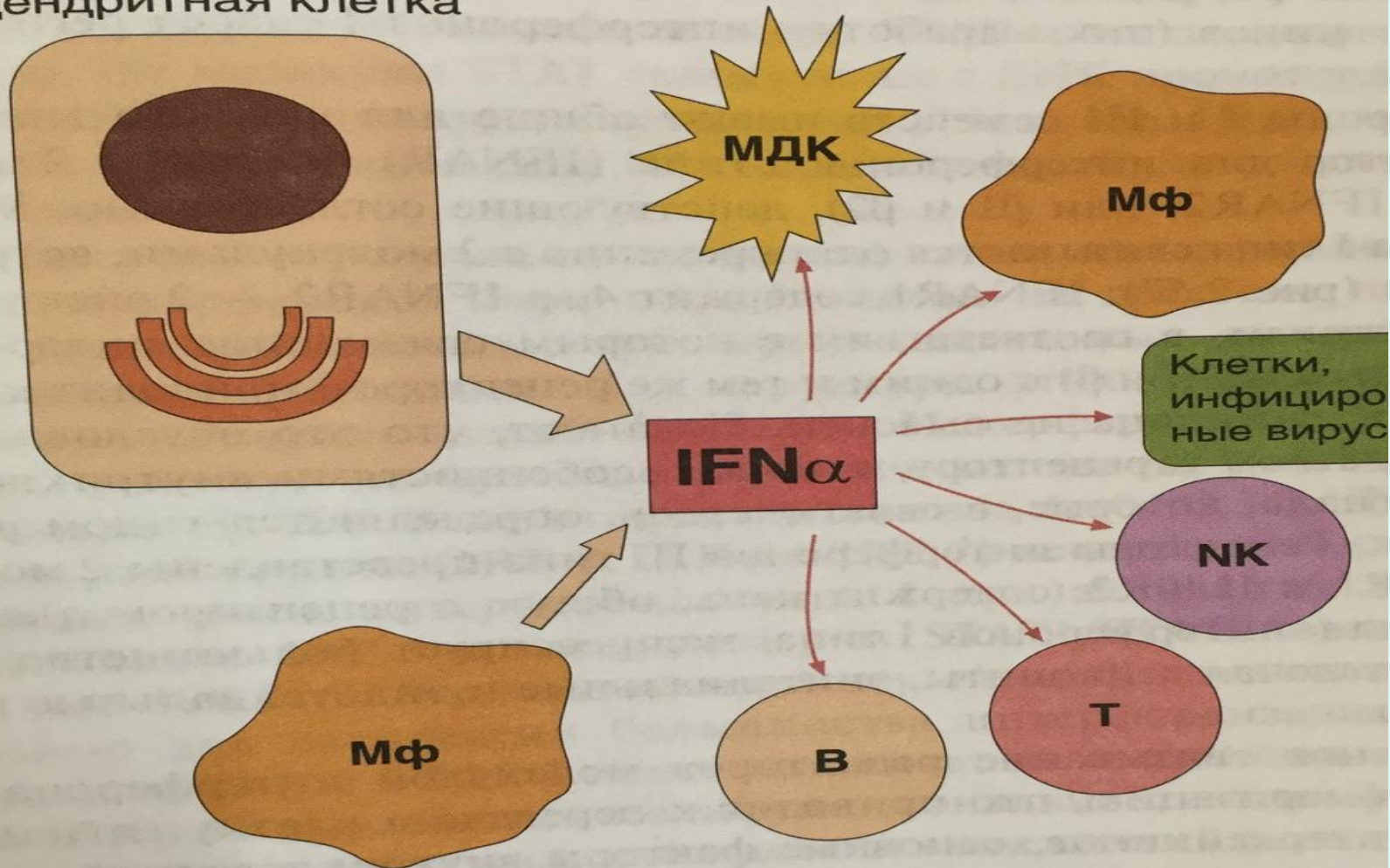
Интерфероны

- Различают две серологические группы интерферонов:
- I тип - ИНФ- α и $-\beta$ - оказывают противовирусные и противоопухолевые эффекты
- II тип - ИНФ- γ - регулирует специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность.

Интерфероны I типа

- **ИНФ- α** - продуцируется мононуклеарными фагоцитами (отсюда одно из названий - "лейкоцитарный ЛФН"),
- **ИНФ- β** – продуцируется фибробластами ("фибробластный ИФН")
- Усиливают продукцию ИФН пирогенное действие ИЛ-1 и понижение pH в межклеточной жидкости на фоне повышения температуры.
- Защитное действие ИНФ I типа реализуется посредством ингибирования репликации РНК или ДНК.
- ИНФ I типа, связываясь со здоровыми клетками, защищает их от вирусов. Антивирусное действие ИНФ I типа может обуславливаться и тем, что он способен угнетать клеточную пролиферацию, препятствуя синтезу аминокислот, например триптофана.
- Индуцирует апоптоз некоторых опухолей.
- Усиливает литическое действие нормальных киллеров на клетки-мишени, в том числе трансформированные клетки.

Плазмоцитоидная
дендритная клетка



56. Основные клетки-продуценты и клетки-мишени интерферона

Интерфероны II типа

- ИФН- γ ("иммунный ИФН") продуцируется Т-лимфоцитами и NK.
- Стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов.
- Усиливает экспрессию молекул МНС I, МНС II.
- Стимулирует дифференцировку Th0 в Th1.
- Вместе со своим антогонистом 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.

Факторы некроза опухоли

- $\text{ФНО}\alpha$ - продуцируется макрофагами, а также тучными клетками и лимфоцитами. обуславливает развитие токсического шока и кахексии (старое название кахектин), индуцирует острофазные белки и стимулирует ангиогенез. Может индуцировать апоптоз. Способен вызывать геморрагический некроз ряда опухолей.
- $\text{ФНО}\beta$ - продуцируется Т- и В-лимфоцитами, обладает аналогичным действием.
-

Колониестимулирующие факторы

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

Колониестимулирующие факторы

- **Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ)** продуцируется в основном макрофагами, а также фибробластами. Стимулирует деление и дифференцировку стволовых клеток, в некоторой степени усиливает активность нейтрофилов и эозинофилов.
- **Макрофагальный КСФ (М-КСФ)** вырабатывается моноцитами, в меньшей степени эндотелиальными клетками и фибробластами. Активирует пролиферацию предшественников макрофагов в костном мозге.
- **Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ)** продуцируется макрофагами и Т-лимфоцитами, а также фибробластами и эндотелиоцитами. Стимулирует деление и дифференцировку предшественников гранулоцитов и макрофагов, активирует функцию макрофагов и гранулоцитов, пролиферацию Т-клеток. Участвует в стимуляции дифференцировки кроветворных предшественников в антиген-презентирующие дендритные клетки.

•

Хемокины

- Хемокины (хемотаксические цитокины) - низкомолекулярные цитокины, ответственные за хемотаксис клеток (привлекают в очаг воспаления лимфоциты и лейкоциты).
- Продуценты - эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты, нейтрофилы и моноциты.