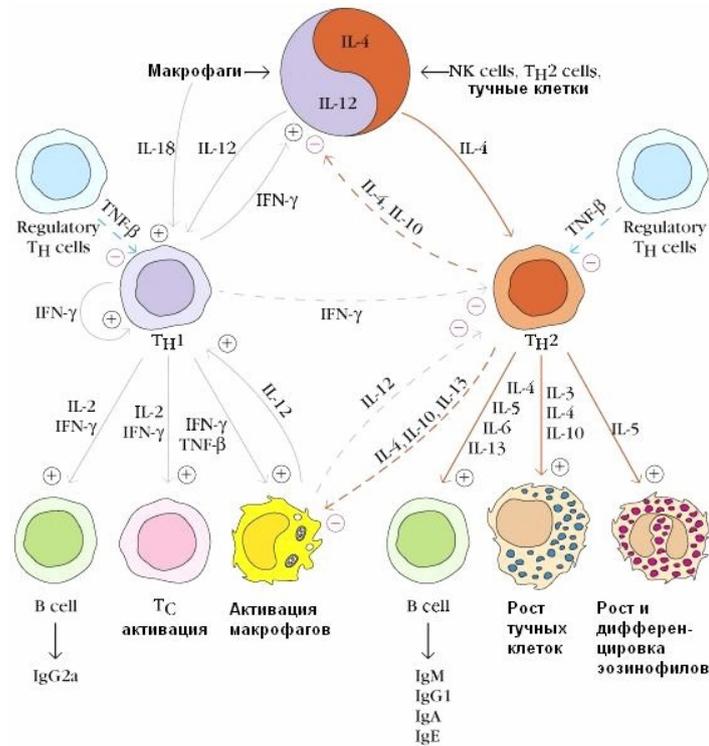


ГОРМОНЫ И МЕДИАТОРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА.



Учебно-методическое пособие по общей иммунологии. Тверь 2008.

Учебно-методическая пособие для практических занятий по общей иммунологии для студентов 5 курса лечебного и педиатрического, 3 курса стоматологического факультетов, а также для клинических ординаторов и врачей, интересующихся вопросами иммунологии. Составлена доцентом Ю.И.Будчановым.

Методическая рекомендация обсуждена и утверждена на методическом совещании кафедры клинической иммунологии с аллергологией. Заведующий кафедрой, профессор А.А.Михайленко

Методическая рекомендация утверждена на цикловой методической комиссии ТГМА по преподаванию специальных дисциплин 02 октября 2001 г., на ЦКМС ТГМА 26 октября 2001 г.

© Ю.И.Будчанов 2008

Epo (erythropoietin) – эритропоэтин.

G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor);

GM-CSF (granulocyte-monocyte colony-stimulating factor);

IFN = interferon; - интерферон.

IL (interleukin) - интерлейкин;

LIF - lymphocyte inhibition factor;

M-CSF (monocyte colony-stimulating factor);

MHC II (major histocompatibility complex class II antigen)

MIF (migration inhibiting factor) – макрофаг ингибирующий фактор

NK cells = natural killer cells;

TGF (transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста.

Th cells = helper T cells;

TNF (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли.

Мотивация

Важным являются знания о большой группе цитокинов, гормонах и медиаторах иммунной системы, так как именно они обеспечивают регуляцию иммунного ответа. Именно они наряду с молекулами адгезии определяют межклеточные взаимодействия, усиливают или ингибируют иммунный ответ. Необходимо уметь применить препараты цитокинов, пептидов тимуса и костного мозга в направленной иммунокоррекции.

Цель занятия.

1. Студент должен знать:

- А. Современное представление о цитокинах, их различные группы и классификацию, цитокиновая сеть.
- Б. Интерфероны, интерлейкины, ФНО, колониестимулирующие факторы.
- В. Гормоны тимуса, их биологический эффект.
- Г. Пептиды костного мозга, основные свойства.
- Д. Регуляцию иммунного ответа.

2. Студент должен уметь:

Применить полученные знания в клинической практике;

Для усвоения темы необходимо вспомнить, повторить:

Предыдущие темы по общей иммунологии.

Вопросы для самоподготовки по теме занятия:

1. Цитокины. Современное представление, классификация, химическая природа. Понятие о системе цитокинов: клетки продуценты, мишени, рецепторы цитокинов.
2. Характеристика отдельных групп цитокинов: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы и др. Провоспалительные цитокины. Механизмы действия.
3. Цитокины 1-го (продукты Th1) и 2-го (продукты Th2) типов. Факторы роста и дифференцировки клеток. Трансформирующий фактор роста бета, значение в иммунологических процессах.
4. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (МИФ), современные представления о природе и действии фактора.
5. Цитокины в развитии и взаимодействии клеток иммунной системы. Цитокиновая сеть, характеристика. Роль цитокинов в межсистемных связях, в иммунопатогенезе заболеваний человека. Методы тестирования цитокинов в биологических жидкостях.
6. Иммунологически активные факторы тимуса (гормоны): тимозин, тимопоэтин, тимический гуморальный фактор, тимический сывороточный фактор и др. Возрастные изменения. Тимические экстракты (тактивин, тималин и др.). Получение, структура, механизмы действия.
7. Пептиды костного мозга: миелопид, супрессорный фактор, получение, основные свойства, оценка, механизмы действия.
8. Регуляторная функция моноцитарно-макрофагальных клеток. Понятие об антигенпредставляющих клетках, их природа. Механизмы переработки и представления эндо- и экзоантигенов. Роль молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) классов I и II. Клиническое значение иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, взаимосвязь между ними в норме и при различных патологических состояниях.
9. Адгезивные молекулы, классификация, характеристика интегринов, селектинов, молекул иммуноглобулинового суперсемейства и др. Значение в межклеточных взаимодействиях.

СМОЖЕТЕ ЛИ ВЫ ОТВЕТИТЬ?



1. Какие клетки презентуют антиген в иммуногенной форме Т-лимфоцитам ?
2. Какие клетки участвуют в регуляции иммунного ответа?
3. Какими клетками продуцируются : лимфокины -, монокины -
4. Каким основным биологическим эффектом обладают:
ИЛ-1
- ИЛ-2
5. Интерфероны, какие Вы знаете и какими клетками они вырабатываются?

6. Какие интерфероны обладают иммуномодулирующим действием?
7. Какие цитокины стимулируют гемопоэз?
8. Перечислите гормоны тимуса
9. Что обозначает сокращение МИФ, его роль в процессе иммунного ответа? Какой реакцией он выявляется?
10. Укажите цитокины с выраженным пирогенным эффектом
11. Какой гормон желез внутренней секреции подавляет пролиферацию лимфоцитов, активирует их апоптоз и поэтому широко применяется как иммунодепрессант?
12. Какой цитокин является гуморальным фактором супрессии иммунного ответа?
13. Какие пептиды продуцируются клетками костного мозга?,,,,,
14. Какой пептид костного мозга обладает противоопухолевыми свойствами? **МП-**
15. Применяется ли α -интерферон в противоопухолевой терапии? почему?
16. Продуцируют ли цитокины не активированные клетки иммунной системы?
17. В каких областях медицины применяются цитокины?
18. Какие колониестимулирующие факторы Вы знаете?

ЗАДАЧИ:

1. Какой гормон иммунной системы (фарм-препараты) можно назначить больному со сниженной функцией тимуса?
2. Какой лимфокин применяется с целью замещения функции Т-хелперов (и в частности при СПИДе, опухолях)? Как называются активированные им клетки?
3. Какой гормон иммунной системы можно назначить больному с низкой выработкой антител? Как называется лекарственный препарат? Какие компоненты в него входят?
4. Применение каких цитокинов показано при недостаточности клеточного иммунитета?
5. Какой цитокин применяется с целью стимуляции гранулоцитопоза?
6. Какой цитокин стимулирует образование тромбоцитов? И поэтому его применение будет показано при, (Назвать заболевания).

ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 320с. – [с. 56 – 64].
2. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. Учебник. – 3-е изд., М., Медицина, 2010. – 752 с. – [].
3. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М., 1999, с. 230-295, 362-381.
4. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования. Иммунология, 1997, №5, с. 7-14.
5. И.С.Фрейдлин Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции. Иммунология, 1999, №4, с. 5-9.
6. Д.К.Новиков и соавт. Медицинская иммунология. Минск-Витебск, 1999.
7. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. Клини. лаб. Диагност., 1998, № 11, с. 21-32.
8. Методическая разработка. 9. Лекции.

📖📖📖 Справочные и теоретические материалы



Иммунный ответ зависит от ряда факторов, к которым относятся 1) вид антигена, его доза и путь поступления, 2) презентация антигена дендритными клетками и костимулирующие воздействия, 3) иммунокомпетентные клетки, 4) нейроэндокринные воздействия и 5) генетическая индивидуальность организма.

В регуляции иммунного ответа важную роль играют клетки участвующие в иммунном ответе (в первую очередь Т-ХЕЛПЕРЫ, АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ, МАКРОФАГИ), которые продуцируют **ЦИТОКИНЫ** - МЕДИАТОРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, т.н. низкомолекулярные медиаторы межклеточных взаимодействий, а также **ГОРМОНЫ** центральных органов иммунной системы и адгезивные молекулы на поверхности иммунокомпетентных клеток.

❖ **ГОРМОНЫ ТИМУСА** – это группа пептидов продуцируемых эпителиоидными и стромальными клетками тимуса. Они обладают разными биологическими эффектами, но общим у них является свойство влиять на функциональную активность и созревание Т-лимфоцитов. Стимулируют экспрессию различных маркеров дифференцировки Т-клеток.

ТИМОЗИН —состоит из большого количества компонентов. Наибольшей биологической активностью обладает 5-я фракция тимозина. Под действием тимозина стимулируется лимфопоэз и пролиферация лимфоцитов в тимус-зависимых зонах периферических органов иммунной системы, повышается генерация киллеров. Стимулирует подавленную цитостатиками и кортикостероидами функцию Т-лимфоцитов.

ТИМОПОЭТИН (син. тимин) — способствует дифференцировке Т-лимфоцитов, в частности появлению на их поверхности рецепторов и превращению предшественников в кортикальные Т-лимфоциты. Тимопоэтин состоит из двух фракций (тимопоэтин I и тимопоэтин II), первая из них оказывает так же блокирующий эффект на нервно-мышечную возбудимость. Биологическая активность тимопоэтина связана с пятью аминокислотами, которые называют **тимопентин** (ТР-5).

Искусственно синтезирован пептид из шести аминокислот, который близок к структуре ТР-5 и получил название **тимогексин** фармпрепарат - иммунофан.

ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЙ ГОРМОН ТИМУСА – гликопептид, который обладает антагонистическим действием по отношению к адренкортикальному, тиреотропному, гонадотропному гормонам гипофиза и синергическим действием по отношению к соматотропному гормону на лимфопоэз.

ТИМИЧЕСКИЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ФАКТОР – состоит из 31 аминокислоты, индуцирует миграцию Т-лимфоцитов из селезенки в лимфатические узлы, где способствуют образованию хелперов. Есть данные о том, что этот фактор способствует превращению кортикальных лимфоцитов в медулярные (в тимусе). Впервые он испытан в клинике у больных с опухолями.

Лечебные препараты тимических гормонов получают из экстрактов тимуса животных и в настоящее время применяются как природные, так и синтетические аналоги, в частности **тимоген, тимозин альфа-1, тактивин, тимактид, вилозен, тимоптин, тимостимулин**. Основной их эффект направлен на Т-лимфопоэз. Но также среди них есть препараты оказывающие влияние на гуморальный иммунный ответ. Так вилозен вызывает гиперлимфоцитоз, подавляет продукцию IgE-антител. Подробно о препаратах тимуса вы узнаете на занятиях по клинической иммунологии.

❖ **В костном мозге** образуются различные пептиды, оказывающие влияние на гемопоэз, в том числе и на лимфопоэз. Они открыты российскими учеными Р.В.Петровым и А.А.Михайловой. Ими из костного мозга были выделены пептиды, вызывающие значительное увеличение синтеза антител на пике иммунного ответа. Кроме того, они обладали и другими биологическими эффектами. Этим пептидным биорегулятором костномозгового происхождения дали название - **СТИМУЛЯТОР АНТИТЕЛОПРОДУЦЕНТОВ (САП)**. В настоящее время он выпускается как лекарственный препарат — **МИЕЛОПИД**. Помимо фактора усиливающего иммунный ответ, пролиферирующие клетки костного мозга синтезируют медиатор, подавляющий синтез антител, снижающий пролиферативную активность антителопродуцентов.

Миелопид эффективно используется в клиниках России при лечении заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играют нарушения иммунного или гемопоэтического статуса. Он эффективен при лечении некоторых форм лейкозов, а также для иммунореабилитации лиц, пострадавших от радиационного облучения или прошедших курс химио- и радиотерапии. Миелопид действует мягко, физиологично, не вызывая побочных эффектов (А.А.Михайлова, 1999).

В последние годы были выделены, структурно охарактеризованы и синтезированы 6 отдельных **миелопептидов (МП)**. Они обозначаются МП-1, МП-2, МП-3, МП-4, МП-5, МП-6. Каждый из них воспроизводит одну из активностей комплексного препарата (нативной смеси) - **МИЕЛОПИДА**.

МП-1 – гексапептид (содержит 6 аминокислот), обладающий иммунокорректирующими свойствами - он восстанавливает уровень антителообразования у животных, подвергнутых облучению, воздействию цитостатиков. Клеткой-мишенью для МП-1 является CD4⁺-клетка, т.е. Т-хелпер. Иммунокорректирующее действие МП-1 связано с его нормализующим влиянием на дисбаланс клеток CD4/CD8, характерный для большинства иммунодефицитных состояний.

МП-2 – гексапептид, обладающий противоопухолевыми свойствами. Он восстанавливает активность Т-лимфоцитов, подавленную опухолевыми клетками. Участвует, очевидно, в процессах антиканцерогенеза, протекающих в организме, и, несомненно, перспективен для использования в противоопухолевой терапии.

МП-3 – гексапептид, стимулирующий макрофагальный фагоцитоз. Выявлено дозозависимое усиление фагоцитарной активности макрофагов под действием МП-3, а также протективный эффект данного пептида при попадании в организм патогенных бактерий. МП-3 оказывает иммуностимулирующее влияние на макрофагальное звено иммунитета, усиливая захват и элиминацию чужеродных агентов на первом этапе защиты. Это свойство позволяет рассматривать МП-3 как потенциальное противобактериальное средство. Новый фармпрепарат **Серамил** является синтетическим аналогом эндогенного иммунорегуляторного пептида — миелопептида-3 (МП-3).

МП-4 – фактор клеточной дифференцировки. Способствует переходу клеток от пролиферации к дифференцировке (лейкозные клетки превращаются в дифференцированные формы). Два последних МП (5,6) охарактеризованы не столь хорошо.

Миелопептиды представляют собой новый класс пептидных регуляторов, которые наряду с тимусными пептидами участвуют в сложной сети регуляторных процессов, обеспечивающих нормальное функционирование организма в целом. Следует подчеркнуть, что МП являются естественными корректорами направленного действия, не вызывают побочных эффектов.

Цитокины

В последние годы среди различных эндогенных механизмов иммунорегуляции особое внимание привлекают **цитокины**. Цитокины – это регуляторные молекулы пептидной природы, продуцируемые в основном активированными (!) лейкоцитами.

Цитокины, вырабатываемые лимфоцитами, иногда называются ЛИМФОКИНАМИ, а вырабатываемые макрофагами — МОНОКИНАМИ. Но такое деление условно, т.к. один и тот же цитокин может продуцироваться **различными клетками** и, как теперь установлено, не обязательно лимфоцитами и макрофагами. Продуцировать цитокины могут клетки соединительной ткани, эпителия и эндотелия, правда, в небольших количествах.

По химической структуре цитокины – это низкомолекулярные белки, полипептиды, гликопротеиды, являющиеся биологически активными молекулами, способными влиять на процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и функциональную активность клеток. **Они обеспечивают взаимосвязь иммунокомпетентных клеток (между собой), а также связь иммунокомпетентных клеток с клетками других систем организма (гемопоза, воспаления).** Каждый цитокин служит индуктором экспрессии каскада других цитокинов и/или их рецепторов. В условиях *in vivo* почти не встречается изолированной продукции индивидуальных цитокинов. Любой индуктор синтеза цитокинов вызывает продукцию серии разных, но взаимосвязанных молекул. На этом базируется концепция **цитокиновой регуляторной сети**, которая объединяет позитивные и негативные эффекты самих цитокинов в рамках определенного биологического ответа. Все цитокины действуют на клетку мишень через специфические цитокиновые рецепторы.

Цитокины разделяют на несколько групп:

- **Интерфероны (ИНФ)** – цитокины с противовирусной активностью;
- **Интерлейкины (ИЛ, IL)** – факторы взаимодействия между лейкоцитами;
- **Факторы некроза опухоли (ФНО / TNF - α , - β)** ;
- **Колонистимулирующие факторы (КСФ)** – гемопоэтические цитокины;
- **Хемокины (ХК)** – хемотаксические цитокины.
- **Факторы роста** – регуляторы роста, дифференцировки и активности разных клеток (**фактор роста фибробластов**; __ эпидермиса; __ эндотелиальных клеток, трансформирующий фактор роста [ТФР- β]).

Интерфероны (!) – группа низкомолекулярных биологически активных пептидов, белков, которых в настоящее время известно более 20. Выделено четыре вида интерферонов (α , β , γ , ω), различающихся происхождением, некоторыми химическими и биологическими свойствами. Они объединены в два **типа**: I тип – альфа-, бета- и омега - интерфероны, 2 тип – гамма-интерферон.

α -ИНТЕРФЕРОН (лейкоцитарный) продуцируется **лимфоцитами, макрофагами**, некоторыми эпителиальными клетками после индукции разными антигенами (**индукторами интерферона**). **К последним** относятся вирусы, в меньшей степени риккетсии, бактерии, белковые полимеры, синтетические анионы. (В настоящее время описано 24 подтипа интерферона- α .) Интерферон- α ингибирует рост вирусов и других внутриклеточных паразитов. Он ингибирует соединение вирусной РНК с рибосомами клетки, что затрудняет или вовсе исключает возможность репродукции вируса в клетке, а также **тормозит пролиферацию** нормальных клеток-фибробластов, гемопоэтических клеток (антипролиферативное, тумороцидное действие).



β-ИНТЕРФЕРОН (фибробластный) — вырабатывается фибробластами. Усиливает экспрессию НЛА-антигенов на клетках, активирует естественные клетки-киллеры (ЕК) и фагоциты. Доказано структурное родство альфа- и бета-интерферонов, а также их функциональная схожесть. Оба вида интерферонов индуцируются вирусами и взаимодействуют с одними и теми же клеточными рецепторами. Основной эффект α- и β-интерферонов – противовирусный и противоопухолевый. ω (омега) – изучен слабо.

γ-ИНТЕРФЕРОН (иммунный) — в основном его продуцируют различные субклассы лимфоцитов (CD4 клетки - **Т-хелперы (Th 1)**, CD8-клетки и **НК**). Его секреция наблюдается **только после стимуляции клеток антигенами или митогенами**. Он усиливает противовирусное и антипролиферативное действие интерферонов-α и -β. Кроме того он является важнейшим иммунорегулятором. Гамма-интерферон **усиливает** синтез НЛА-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распознавания и переработки антигенов, **активирует** естественные киллеры, Т-лимфоциты, макрофаги, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз, снижают активность В-лимфоцитов и продукцию IgE, подавляет продукцию цитокинов Th-2 клеток.

Способностью вырабатывать интерферон в той или иной степени обладают все клетки организма. Наиболее сильными продуцентами интерферона являются иммунокомпетентные клетки. Система интерферона не имеет ни специализированных клеток, ни специализированных органов, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации, т.е. вирусной нуклеиновой кислоты. Эффект интерферонов неспецифичен.

В настоящее время в клинической практике используется большое количество **препаратов интерферона и индукторов интерферона**. Следует напомнить, что клиническое применение находят **рекомбинантные** препараты интерферонов **α** («Роферон А», «Инtron А», «Берофор», «Реаферон», «Реальдирон», «Виферон» суппоз.), которые применяются как при вирусных инфекциях, так и в онкологической практике, с целью иммуностимуляции, а так же в связи с наличием у них антипролиферативного эффекта.

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ (сокращенно: **ИЛ** или англ. **IL**)

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ — высокоактивные биологические вещества. Интерлейкины проявляют многообразную биологическую активность и воздействуют на иммунокомпетентные и вспомогательные клетки, а также на ткани. Они способны вызывать воспалительную реакцию, индуцировать бласттрансформацию, стимулировать митозы, тормозить миграцию, вызывать агрегацию и усиливать фагоцитарную активность макрофагов, оказывать цитотоксический и интерфероподобный эффект, стимулировать пролиферацию лимфоидных клеток, синтез специфических антител. Они влияют на кооперативное взаимодействие макрофагов и лимфоцитов.

В связи с интенсивным изучением и главным клиническим применением интерлейкинов, даём краткую характеристику этих медиаторов.

По современной классификации, как указывалось выше, **ИНТЕРЛЕЙКИНЫ** входят в состав **ЦИТОКИНОВ** — класс сигнальных молекул, принимающих участие в различного рода межклеточных взаимодействиях и продуцируются они активированными клетками.

ИНТЕРЛЕЙКИН 1 — продуцируется главным образом моноцитами и макрофагами. В настоящее время под названием ИЛ-1 объединены два полипептида обозначаемые ИЛ-1α и ИЛ-1β. У человека главной формой секретируемого активированными макрофагами/моноцитами является **ИЛ-1β**. ИЛ-1α существует в основном в виде мембранной формы. Основные эффекты — **активация В- и Т-лимфоцитов**, стимуляция стволовых клеток. Усиливает пролиферацию только преактивированных антигеном лимфоцитов, т.е. играет роль второго сигнала в стимуляции пролиферации лимфоцитов. (Вспомните занятие 3.) ИЛ-1 является **главным медиатором развития местной воспалительной реакции**. **Пирогенность** является одним из важных его свойств.

ИЛ-1 очень быстро активирует практически все типы клеток, участвующих в формировании локальной воспалительной реакции, включая фибробласты, эндотелий, резидентные макрофаги и все типы лейкоцитов крови.

ИЛ-1 регулирует функции **эндотелия и системы свертывания крови**

- индуцируя прокоагулянтную активность,
- синтез провоспалительных цитокинов,
- экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул, обеспечивающих прикрепление нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов,
- стимулирует выход нейтрофилов в очаг воспаления.

ИЛ-1 влияет на **ПМЯЛ** активируя их активность:

- усиливая адгезию,
- хемотаксис,
- фагоцитоз,
- продукцию свободных форм кислорода.

Прямо не влияя на перечисленные функции нейтрофильных гранулоцитов, проявляет свое действие опосредованно путем индукции синтеза макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами других цитокинов, главным образом ИЛ-8.

Резюмируя следует отметить, что ИЛ-1 является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей и необходим для развития и осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазным воспалительным ответом.

ИНТЕРЛЕЙКИН 2 — продуцируется активированными Т-хелперами (Th1). Проявляет активность после связывания со специфическим клеточным рецептором ИЛ-2R. ИЛ-2 оказывает пролиферирующее и активирующее воздействие на Т-лимфоциты (киллеры) и В-клетки, а также на натуральные киллеры. ИЛ-2 также принимает участие во всех воспалительных и аллергических реакциях, противоопухолевом иммунитете. Недавно появились сообщения о существовании сходных циркулирующих в крови рецепторах (при ВИЧ-инфекции, раке, отторжении трансплантатов, артрите отмечается существенное увеличение уровня свободного рецептора). **Подумайте к чему это приводит?**

ИЛ-2 содействует активности **ЛАК**-клеток («лимфокин-активированных киллеров») и **ТП**-клеток («тумор-инфильтрирующих лимфоцитов»).

ИНТЕРЛЕЙКИН 3 продуцируется главным образом Т-клетками. Основное действие — содействие пролиферации и дифференциации гемопоэтических клеток, т.е. важный гемопоэтический фактор. Его называют мультиростковым колониестимулирующим фактором.

ИНТЕРЛЕЙКИН 4 продуцируется Т-лимфоцитами и в частности Th 2 (второго типа). Стимулирует ранние этапы дифференцировки В-лимфоцитов, синтез Ig E В-клетками.

ИНТЕРЛЕЙКИН 5 продуцируется Т-клетками (Th2). Наделен преимущественно двумя видами активности: способностью содействовать росту эозинофилов и способностью активировать В-клетки.

ИНТЕРЛЕЙКИН 6 продуцируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами. Ведет себя одновременно и как гемопоэтический фактор роста, и как лимфокин (в последнем случае имеют в виду усиление дифференциации В-лимфоцитов и усиление активации Т-лимфоцитов).

ИНТЕРЛЕЙКИН 7 продуцируется клетками стромы костного мозга, селезенки, тимуса и других органов. Способствует пролиферации предшественников В- и Т-лимфоцитов.

ИНТЕРЛЕЙКИН 8 продуцируется моноцитами, моноцитами, фибробластами эндотелиальными клетками. Выступает в роли активатора нейтрофилов, т.к. является **хемокином**, т.е. эндогенным хемоаттрактантом. Стимулирует направленное движение различных типов лейкоцитов, усиливает генерацию активных форм кислорода.

ИНТЕРЛЕЙКИН 9 продуцируется Т-клетками, в частности Т-хелперами. Способствует дифференциации и пролиферации В- и Т-клеток. Сходное влияние оказывает также на красный росток костного мозга.

ИНТЕРЛЕЙКИН 10 продуцируется Т-лимфоцитами (CD8; Th-2), В-клетками и макрофагами. Включен в так называемый down regulation высвобождения остальных цитокинов – регуляция синтеза цитокинов. Он **подавляет** образование ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО. Подавляет активацию Th 1 типа. Вспомните с прошлого занятия о Th 1 и 2 типа.

ИЛ-11 - вырабатывается стромальными клетками костного мозга, фибробластами. Относится к регуляторам гемопоэза и имеет сходный эффект с ИЛ-6. Стимулирует гемопоэз **мегакариоцитов** и эритроцитов.

ИЛ-12 - гетеродимер, источником являются активированные В-клетки, моноциты, макрофаги. Является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного ответа вызывает пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и ЕК, усиливает действие ИЛ-2, стимулирует Т-хелперы 1-го типа и продукцию γ -интерферона, ингибирует синтез IgE. Активирует эффективную противоифекционную защиту против вирусов, бактерий, грибов и простейших.

ИЛ-13 - выделяется Т-лимфоцитами (Th2), индуцирует дифференцировку В-клеток, секрецию IgM, IgE, IgG4. Подавляет синтез активированными макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО.

ИЛ-14 - выделяется активированными Т-лимфоцитами, усиливает аутокринно пролиферацию В-лимфоцитов в В-лимфомах

ИЛ-15 - выделяется макрофагами, активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1 типа, дифференцировку их в киллеры, активирует ЕК.

ИЛ-16 - катионный гомотетрамер, состоит из 130 аминокислот, ММ 14КД, является лигандом, хемотаксическим и активирующим фактором для CD4+ - моноцитов, стимулирует их миграцию и экспрессию ИЛ 2 – рецепторов (CD25) на лимфоцитах. Выделяется под влиянием антигенов CD8+ CD4+ Т-клетками, а также эпителием бронхов и эозинофилами при действии гистамина.

ТФР β – трансформирующий фактор роста β . Подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Отменяя эффекты многих цитокинов, является **супрессорным фактором**.

ФНО α (TNF- α) - фактор некроза опухоли-альфа, **кахексин**, выделяется макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, стимулирует воспаление, активирует и повреждает клетки, вызывает лихорадку (пироген). Получил своё название из-за способности ингибировать рост некоторых опухолей. Является одним из основных провоспалительных цитокинов. Его большие концентрации обуславливают токсический шок. Кроме того, через свои рецепторы вызывает апоптоз.

ФНО β (синоним: **лимфотоксин**) - секретируют Т- и В-лимфоциты, медиатор воспаления, повреждает клетки, вызывая апоптоз.

Колонистимулирующие факторы

ГМ-КСФ - (GM-CSF) гранулоцитарно-моноцитарный колонистимулирующий фактор, образуется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, другими лейкоцитами, стимулирует пролиферацию предшественников гранулоцитов, макрофагов и активирует их функции.

Г-КСФ – (G-CSF) гранулоцитарный колонистимулирующий фактор, продуцируют активированные макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты. Усиливает пролиферацию и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников нейтрофилов. Может действовать дистантно из очага воспаления. Указанные КСФ нашли широкое применение с целью эффективной стимуляции развития лейкоцитов гранулоцитарного ряда. Особенно при ятрогенных агранулоцитозах (проводимой химио- и/или радио-терапии).



Фармакологический препарат ГРАНОЦИТ /ленограстим/ - это препарат **рекомбинантного человеческого гликозилированного гранулоцитарного колонистимулирующего фактора** /рчГ Г-КСФ/ производство фирмы «Рон Пуленк». Фирма «Хоффман Ля Рош» производит подобный рекомбинантный препарат «Нейпоген». Оба высокоэффективные средства стимуляции гранулоцитопоэза, применяются даже у детей и обладают еще одной важной способностью мобилизовать стволовые гемопоэтические клетки в периферическую кровь. Последнее находит применение для получения аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.



Знание цитокиновой сети, эффектов цитокинов определяет их клиническое использование. В настоящее время они всё шире применяются в терапевтической практике. К настоящему времени клонированы **гены** и получены **рекомбинантные препараты**:

- 26 интерлейкинов (ИЛ-1 α , β - 26),
- 3-х интерферонов (ИФ α , β , γ),
- 2 факторов некроза опухоли (ФНО α , β),
- 2 трансформирующих факторов роста α и β (ТФР α , β),
- а также 6 колонистимулирующих факторов → фактор роста стволовых клеток, эритропоэтин, гранулоцитарный (Г-КСФ), макрофагальный (М-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) и мегакариоцитарный (МеГ-КСФ) колонистимулирующие

факторы.

ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-3, 7, 9, 11 - цитокины стимулирующие гемопоэз.

К цитокинам – факторам роста относятся фактор роста фибробластов; фактор роста эпидермиса; фактор роста эндотелиальных клеток, трансформирующий фактор роста.

Из всех цитокинов, в **СИСТЕМНОЙ** циркуляции можно выявить только **ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, Г-КСФ (провоспалительные цитокины)**, причем при септических процессах и массивном воспалении (это исключение из правил). Остальные цитокины действуют **локально**.

В последние годы эффективное применение в клинике нашли **антицитокиновые препараты**. Ремикейд (инфиксимаб) – гуманизированные моноклональные антитела к ФНО α . Этанерцепт (Enbrel) – экзогенный растворимый ФНО α – рецептор.

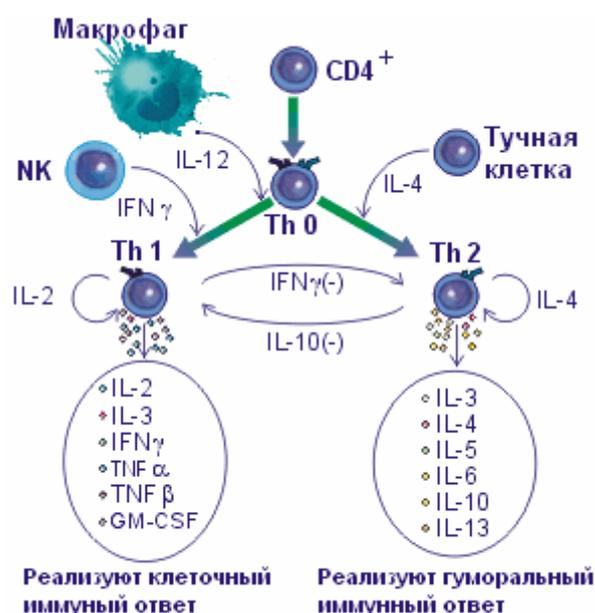
МИФ (МАКРОФАГ ИНГИБИРУЮЩИЙ ФАКТОР) — один из наиболее изученных лимфокинов. Продуцируется лимфоцитами человека. Так в суспензии макрофагов, очищенной от лимфоцитов, МИФ не обнаруживается. Ингибирующее действие на миграцию макрофагов оказывает надосадочная жидкость культуральной среды, в которой инкубированы лимфоциты со специфическим антигеном. Надосадочная жидкость, содержащая МИФ, способна также агрегировать макрофаги.

МИФ и фактор, вызывающий агрегацию макрофагов, по-видимому, не обладают антигенной специфичностью и синтезируются в момент действия антигена, т.к. образование их ингибируется веществами, подавляющими синтез протеинов. Биологическая роль МИФ состоит в том, что он способствует задержке макрофагов в тканях, содержащих антиген.

Антиген сам является важным фактором иммунорегуляции. От природы антигена зависит тип иммунного ответа. На полисахаридные антигены бактерий, как правило, развивается гуморальный иммунный ответ. На бактериальные белковые антигены – как клеточный, так и гуморальный ответы. На внутриклеточные инфекции (вирусы, внутриклеточные бактерии и простейшие) возникает клеточный иммунный ответ. Так на микобактериальную инфекцию развивается клеточный иммунный ответ.

Доза антигена, кратность и путь его поступления, играют решающую роль в возникновении иммунного ответа. Большие дозы антигена могут индуцировать толерантность. Так же как и поступление антигена перорально вызывает толерантность к данному антигену. Это позволило применить в специфическом лечении аллергических заболеваний пероральное введение аллергенов.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК), процессируя и представляя антиген вместе с молекулами ГКГС класса II Т-хелпером, обеспечивают активацию Т-хелперов. В этом процессе важным и определяющим является взаимодействие мембранных молекул Т-хелпера и АПК (CD40 L– CD40; CD 28– CD80 и CD86 молекул адгезии). Поэтому АПК для CD4 клеток являются решающими активаторами («тем блюдечком с голубой каемочкой, с которого Т-хелперы берут эпитоп для выполнения своих или Th 1, или Th 2 функций»).



Т-хелперы играют регулируемую роль в выборе гуморального или клеточного иммунного ответа (иммунное отклонение). Th1, продуцируя интерферон γ , подавляют развитие Th2-клеток. И, наоборот, Th2 лимфоциты, продуцируя ИЛ-4, ИЛ-10, подавляют Th1-клетки. Таким образом, в процессе иммунного ответа преобладает клеточный или гуморальный ответ.

Супрессия иммунного ответа наступает под действием множества факторов. В первую очередь супрессия обусловлена элиминацией антигена, исчезновением антигенной стимуляции и развитием апоптоза простимулированных лимфоцитов. Отсутствие антигена в результате его иммунной элиминации приводит к прекращению активации лимфоцитов через TcR и BcR. Новые не иммунные лимфоциты не активируются, а в проактивированных лимфоцитах снижается экспрессия антиапоптозных генов, которые защищают лимфоциты от апоптоза в период иммунопоэза. На лимфоцитах усиливается

экспрессия CD95, рецепторов для глюкокортикоидов и ФНО, что так же приводит к апоптозу. Кроме того в активированных лимфоцитах, не связавших своим антигенспецифическим рецептором антиген, развивается феномен индуцированной активацией клеточной смерти (AICD – activation-induced cell death).

Кроме указанного, цитокин **TGF β** (трансформирующий фактор роста β) является важным гуморальным фактором супрессии иммунного ответа, ингибитором пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Клетки продуцирующие этот цитокин подавляют иммунный ответ и могут быть отнесены к супрессорным клеткам.

Генетический контроль иммунного ответа осуществляет особый генетический аппарат—главный комплекс гистосовместимости (ГКГС). В области ГКГС локализованы так называемые Ir (Immune response) гены, определяющие степень интенсивности иммунного ответа на тот или иной антиген. Таким образом, сила иммунного ответа на любой антиген у каждого человека индивидуальна и детерминирована генетически. [Подробнее см. Основы иммуногенетики. Занятие 6.]

Выделяют 5 основных областей применения цитокинов и их антагонистов в качестве иммунотерапевтических агентов:

- онкологические,
- воспалительные,
- инфекционные,
- аутоиммунные заболевания и
- трансплантация органов и тканей.

Зная основные эффекты цитокинов, подумайте, **какие** цитокины в каких областях медицины применяются.

Для записей: (эта схема будет заполнена на занятии)

