**02.05.2020г**

**Тема №5. Регуляция иммунного ответа.**

Общая характеристика гормонов тимуса, их клиническое применение. Физиологический смысл иммунной толерантности. Общая характеристика цитокинов. Их роль в регуляции иммунитета.

**Гормоны тимуса** – это пептиды и белки, продуцируемые в тимусе.

К гормонам тимуса относятся:

*Тимулин* – влияет на заключительные этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, способствует образованию CD8 лимфоцитов Проявляет активность только при образовании комплекса с ионами Zn2+. В циркуляции связан с белком-носителем.

*Тимозины –* группа полипептидных факторов.

α1-тимозин воздействует на поздние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, способствует образованию CD4 лимфоцитов, способствует индукции синтеза ИЛ-2 и экспрессии его рецептора на Т-клетках.

α2-тимозин – на поздние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, оказывает АКТГ-подобное, инсулиноподобное, кортиколибериноподобное действие.

α7-тимозин – на поздние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, образование CD8 супрессоров, понижение уровня триглицеридов плазмы.

β4-тимозин – на ранние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов.

*Тимопоэтины* – влияют на наиболее ранние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, снижение интенсивности аутоаллергических процессов, блокирует нервно-мышечную проводимость. Влияние на нервно-мышечную проводимость сильнее проявляется у тимопоэтина I, на дифференцировку Т-клеток сильнее проявляется у тимопоэтина II.

*Тимусный гуморальный фактор*, представляет собой комплекс пептидов тимуса. Данных о наличии его в циркуляции нет. Известен как препарат, используемый при лечении опухолей и гепатита В.

Гормоны вырабатываются и секретируются субкапсулярными и мозговыми эпителиальными клетками тимуса. Причем тимулин, α1-тимозин и тимопоэтин вырабатываются одними и теми же клетками — секреторными клетками тимусного эпителия.

Синтезированные в тимусе пептидные гормоны поступают в кровоток и содержатся в сыворотке крови в нанограммовых концентрациях, сопоставимых с концентрацией других гормонов. Наиболее широко известна их способность индуцировать экспрессию маркеров зрелых Т-лимфоцитов на поверхности предшественников Т-клеток. Однако эти факторы не способны индуцировать дифференцировку Т-лимфоцитов.

Функции гормонов тимуса реализуются преимущественно в периферическом отделе иммунной системы.

Основные клетки-мишени - Т-лимфоциты, недавно мигрировавшие из тимуса и не приобретшие полностью свойства периферических наивных Т-клеток (т.е. способность интенсивно продуцировать IL-2 при активации). Гормоны тимуса усиливают выработку IL-2 активированными Т-клетками, усиливают экспрессию рецепторов для IL-2.

Тимулин, тимопоэтин и α1-тимозин усиливают активность NK-клеток, стимулируют эффекты, опосредуемые макрофагами и В-клетками (как правило, при участии Т-лимфоцитов). α1-тимозин способен влиять на дендритные клетки.

Гормоны тимуса способны корригировать индуцированные иммунодефицитные состояния (в частности, возрастные иммунодефициты) и регулировать иммунные процессы, особенно при иммунопатологии.

Уровень *тимулина* в крови человека достигает максимума к 5-10 годам, затем до 36 лет снижается, после чего стабилизируется на очень низком уровне до 80 лет. Снижение концентрации гормонов тимуса (в частности, при старении) обусловливает ослабление активности Т-клеток, в частности, способности секретировать IL-2 при стимуляции.

Гормоны тимуса влияют на выработку других гормонов и испытывают влияние с их стороны. Системное действие гормонов тимуса ведет к активации продукции АКТГ и кортикостероидов.

Именно тимус через собственные гормоны и цитокины, а также через регуляцию аутоиммунных клонов, оказывает решающее влияние при координации взаимоотношений нейроэндокринной и иммунной систем.

**Цитокины** (ЦК)- это белковые продукты клеток, выполняющие регуляторные функции.

*Свойства цитокинов:*

- разные типы клеток могут продуцировать одинаковые цитокины и экспрессировать рецепторы для них,

- действие цитокинов избыточно (разные ЦК оказывают сходные влияния на функции одних и тех же клеток, но каждый ЦК в разных клетках индуцирует разные биологические эффекты),

- синергизм,

- антагонизм,

- плейотропизм (способность влиять на разные типы клеток),

-в зависимости от клетки-мишени различают эффекты цитокинов:

* аутокринные (действуют на саму клетку, секретировавшую ЦК)
* паракринные (действуют на рядом расположенные клетки)
* эндокринные (оказывают системное действие, циркулируя с кровь)

- большинство ЦК синтезируется «по запросу» (импульсно), но небольшое количество ЦК может депонироваться в гранулах нейтрофилов, тромбоцитов, тучных клеток,

- вырабатываются непродолжительное время после получения «запроса»,

- характерна каскадность: под влиянием одного ЦК начинают продуцироваться другие,

- каскад ЦК саморегулируется: клетка, начавшая продуцировать активационные ЦК через некоторое время переключается на синтез супрессорных ЦК или экспрессирует ингибиторные рецепторы или рецепторы сигналов к апоптозу.

**Группы цитокинов:**

1. Гемопоэтические ЦК – регулируют пролиферацию и дифференцировку всех клеток кроветворной системы: CSF (GM-CSF, M-CSF, G-CSF), эриторопоэтин, тромбопоэтин, ИЛ-3 (мульти-CSF), ИЛ-5 (CSF для эозинофилов), ИЛ-7 (CSF для лимфоцитов), SCF (Stem Cell Factor), ИЛ-1 (гемопоэтин-1).

Клетки-продуценты: моноциты/макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты.

Негативные регуляторы гемопоэза: ФНОα, ТФРβ. Хемокин MIPα ингибирует ранние клетки-предшественники гемопоэза.

1. Первичные провоспалительные ЦК (ЦК врожденного иммунитета):

ИЛ-1α, ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-6.

Клетки-продуценты: преимущественно макрофаги и ДК.

ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы.

1. Иммунорегуляторные ЦК – регулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток в периферических лимфоидных органах и тканях. Это ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФНγ.

Клетки-продуценты: в 1 очередь профессиональные АПК (макрофаги и ДК) и сами лимфоциты.

1. Цитокины–медиаторы воспаления – продукты активированных Т-лимфоцитов, вызывают активацию лейкоцитов «общевоспалительного назначения»:

ИФНγ (активатор макрофаги и NK-клеток), ИЛ-5 (стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, индуцирует и активирует эозинофилы), лифотоксины (активаторы нейтрофилы) лимфотоксин α (LTα-ФНОβ) - обеспечиваает образование воспалительных гранулем).

1. Противовоспалительные ЦК: ИЛ-10 (продуцируется м/ф и их ингибирует), ТФРβ (продуцируют активированные CD4+-лимфоциты и ингибирует дальнейшую пролиферацию лимфоцитов), ИЛ-4, ИЛ-13 (ингибирую м/ф, в некоторых процессах выступают в качестве противовоспалительных)

**ФНОα** – провоспалительный цитокин с широким спектром активности. К нему относят лимфотоксины α и β, а также многие мембранные молекулы, участвующие в межклеточных взаимодействиях (CD154, FasL, BAFF, OX40-L, TRAIL, APRIL, LIGHT).

Первоначальное название TNFα - кахектин, TNFβ – лимфотоксин. Хотя название этих цитокинов происходит из ранней экспериментальной работы по лизису опухолевых клеток, TNF способны регулировать многие иммунные процессы и опосредовать апоптоз.

Основные продуценты TNFα, как и IL-1, — моноциты и макрофаги. Его секретируют также нейтрофилы, эндотелиальные и эпителиальные клетки, эозинофилы, тучные клетки, В- и Т-лимфоциты при их вовлечении в воспалительный процесс. TNFα выявляют в кровотоке раньше других провоспалительных цитокинов - через 20—30 мин после индукции воспаления, что связано со «сбрасыванием» клетками мембранной формы молекулы, а возможно также с выбросом TNFα в составе содержимого гранул.

Есть 2 типа рецепторов TNF, общие для TNFα и лимфотоксина α:

TNFRI (от *tumor necrosis factor receptor I)* и TNFRII.

TNFRI присутствует практически на всех клетках организма, кроме эритроцитов, а TNFRII — преимущественно на клетках иммунной системы.

TNFR образуют большое семейство, в которое входят молекулы, участвующие во взаимодействии клеток и индукции клеточной гибели — апоптоза.

На пике воспалительной реакции рецепторы TNFα могут «сбрасываться» с мембраны и выходить в межклеточное пространство, где они связывают TNFα, оказывая противовоспалительное действие. В связи с этим растворимые формы TNFR используют при лечении хронических воспалительных заболеваний, клинически наиболее эффективен препарат на основе растворимого TNFRII.

Как и IL-1, TNFα усиливает экспрессию молекул адгезии, синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, белков острой фазы, ферментов фагоцитарных клеток и т.д. участвует в формировании всех основных местных, а также некоторых системных проявлений воспаления. Он активирует эндотелиальные клетки, стимулирует ангиогенез, усиливает миграцию и активирует лейкоциты.

TNFα в большей степени, чем IL-1, влияет на активацию и пролиферацию лимфоцитов.

В комбинации с IFNγ TNFα индуцирует активность NO-синтазы фагоцитов, что значительно усиливает их бактерицидный потенциал.

TNFα стимулирует пролиферацию фибробластов, способствуя заживлению ран. При повышенной локальной выработке TNFα преобладают процессы повреждения тканей, проявляющиеся развитием геморрагического некроза, подавляет активность липопротеиновой липазы, что ослабляет липогенез и приводит к развитию кахексии (отсюда первоначальное название TNFα - кахексии). Повышенное высвобождение TNFα и его накопление в циркуляции вызывает развитие септического шока.

Таким образом, действие TNFα, направленное на выполнение защитной функции и

поддержание гомеостаза, может сопровождаться тяжелыми токсическими эффектами (местными и системными), нередко служащими причиной смерти.

**Интерфероны**

Общее свойство интерферонов - противовирусная активность. Также они участвуют в регуляции иммунных процессов.

Интерфероны - важный фактор врожденного (а в случае IFNγ еще и адаптивного) иммунитета, что служит основанием для широкого применения интерферонов в качестве лечебных препаратов.

У человека выделяют 9 видов интерферонов, по способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства.

Интерфероны I типа: IFNα, IFNβ, IFNε, IFNκ. IFNα имеет 13 разновидностей.

Интерфероны II типа: IFNγ (ранее обозначавшийся как иммунный интерферон). Интерфероны III типа (описаны недавно), содержат 3 представителя — λ1, λ2 и λ3,

( IL-29, IL-28A и IL-28B соответственно).

Ранее считали, что IFNα - продукт моноцитов/макрофагов, IFNβ - фибробластов, IFNγ - Т-клеток.

В настоящее время показано, что спектры клеток, продуцирующих интерфероны, значительно шире и для разных интерферонов они сильно перекрываются.

Основной источник интерферонов 1 типа — плазмоцитоидные предшественники дендритных клеток (так называемые естественные интерферон-продуцирующие клетки (IPC)), они составляют 0,2—0,8% от числа мононуклеаров крови.

Другой важный источник IFNα — моноциты/макрофаги. Также секретируют эпителиальные клетки, фибробласты, а при вирусной инфекции — все инфицированные ядросодержащие клетки.

Основные продуценты IFNβ - фибробласты и эпителиальные клетки. Его вырабатывают также моноциты и макрофаги.

Интерфероны III типа продуцируются всеми перечисленными типами клеток. Высокую способность к выработке IFNλ, имеют активированные эпителиальные клетки слизистых оболочек.

Для запуска синтеза и секреции ИФН требуется активация клеток. Основные индукторы интерферонов I типа — РНК вирусов, ДНК бактерий, некоторые бактериальные молекулы, в частности ЛПС. Интерфероны III типа могут быть индуцированы действием IFNα и IFNβ.

Пик выработки интерферонов I класса регистрируют через 6—12 ч.

Рецепторы для **интерферонов I типа** экспрессирует большинство клеток организма, включая лейкоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты.

Наиболее важное свойство интерферонов — их способность оказывать прямое противовирусное действие. Противовирусная активность наиболее высока у интерферонов типа I (α, ω, β); она сильно выражена, но развивается медленнее у интерферонов типа III. У IFNγ этот тип активности выражен значительно слабее.

**Интерфероны I и III** типов способны усиливать защиту от внутриклеточных патогенов (не только вирусов, но и одноклеточных паразитов: микобактерий, хламидии, токсоплазмы, лейшмании, кандиды, листерии, трипаносомы).

В основе защитных свойств интерферонов, а также их противоопухолевой активности лежит способность интерферонов I типа (особенно IFNα) усиливать активность клеток врожденного иммунитета, оказывают антипролиферативное действие.

Не являясь классическими провоспалительными цитокинами, интерфероны I типа способствуют развитию воспаления, усиливая экспрессию молекул адгезии, фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов. Они стимулируют активность дендритных клеток, естественных киллеров и ЦТЛ. Усиливают Th1-зависимый клеточного иммунитет, влияют на экспрессию ряда цитокинов (например, IL-12, IFNγ, IL-15), а также их рецепторов; причем характер действия (усиление/ослабление) может варьировать в зависимости от дозы интерферона или исходного уровня выработки цитокина.

Интерфероны I типа усиливают экспрессию продуктов генов MHC-I, что повышает эффективность цитотоксических Т-лимфоцитов, но подавляет активность NK-клеток.

IFNβ – оказывает положительный терапевтический эффект при аутоиммунном заболевании Т-клеточной природы — рассеянном склерозе.

Интерфероны I типа обладают сильным иммунорегуляторным действием и занимает одно из центральных мест в регуляции адаптивного иммунного ответа.

**IFNγ** образуют преимущественно лимфоидные клетки.

В отсутствие иммунного ответа основные его продуценты — NK- и NKT-клетки, при иммунном ответе главным источником IFNγ становятся Т-лимфоциты — цитотоксические CD8+ Т-клетки и особенно Th1-клетки.

IFNγ могут синтезировать и миелоидные клетки (макрофаги и дендритные клетки).

Максимум выработки IFNγ достигается через 48—72 ч после стимуляции клеток.

Синтез IFNγ стимулируют IL-12 и IL-18, IFNγ стимулирует выработку макрофагами и дендритными клетками IL-12. Таким образом происходит формирование функционального тандема IL-12—IFNγ, нарушение этого тандема приводит к развитию иммунодефицитов.

Рецепторы для IFNγ экcпресcируют практически все популяции лейкоцитов, а также эндотелиальные, эпителиальные и некоторые другие клетки. Основные мишени действия IFNγ — моноциты и макрофаги. При помощи IFNγ Th1-клетки активируют макрофаги. Это приводит к активации экспрессии макрофагами некоторых ферментов, в том числе ответственных за формирование активных форм кислорода и азота. Комплекс радикалов кислорода и нитрита натрия необходим для внутриклеточного киллинга наиболее резистентных микроорганизмов, таких, как микобактерии.

Таким образом, важное проявление активности IFNγ — усиление экспрессии молекул MHC-I и особенно МНС-II на поверхности дендритных клеток, макрофагов и других АПК, а также стимуляция процессинга антигенов путем индукции иммунопротеосом, что особенно важно для эффективной презентации антигена — пускового события адаптивного иммунного ответа. Таким образом, IFNγ можно рассматривать как фактор, действующий на стыке врожденного и адаптивного иммунитета.

**Иммунологическая толерантность.**

Супрессия - продуктивная активация клона начинается, реализуется, затем подавляется.

Толерантность - продуктивной активации антигенспецифичного клона лимфоцитов не происходит.

Механизмы супрессии и толерантности одинаковы: апоптоз и подавление внутриклеточного метаболизма сигналами с ингибирующих рецепторов, эти механизмы реализуются на разных этапах лимопоэза и иммуногенеза лимфоцитов.

Делеция клонов – апоптоз аутореактивных лимфоцитов (В-лимфоцитов в костном мозга и Т-л в тимусе). Делеция аутореактивных клонов на стадии лимфопоэза приводит к установлению центральной толерантности.

Анергия клонов - отсутствие полной активации лимфоцитов, распознавших антиген, но не получивших полноценных костимуляторных сигналов. Это основной механизм развития периферической толерантности после выхода лимфоцитов в периферические лимфоидные органы.

Активация аутореактивных клонов возможна при получении дополнительного сигнала от корецепторов при взаимодействии с активированной АПК. Это достигается только при внешней стимуляции АПК, например, воспаление тканей, обусловленное патогеном.

**Трансплантация.**

Может быть успешной только при развитии иммунной толерантности организма-реципиента к антигенам трансплантанта - достигается медикаментозной иммуносупрессией, иначе отторжение.

*Сверхострое отторжение* – во время или вскоре после операции. Развивается окклюзия кровеносных сосудов, связывающих трансплантант с организмом реципиента. Происходит, если реципиент был иммунизирован антигенами донора и в крови реципиента много АТ к АГ стенок сосудов или клеток крови донора. Эти АТ связываются со стенками сосудов трансплантата, активируют комплемент и систему коагуляции крови, что приводит к быстрому тромбозу и выключению органа из кровотока.

*Острое отторжение* – включаются эффекторные механизмы: антителозависимые (антителозависимая клеточная цитотоксичность, активация комплемента иммунными комплексами и др.) и антителонезависимые (CD8+ ЦТЛ, Th1-клетки активируют макрофаги, индуцируя ГЗТ, Th2 активируют эозинофилы, продуцируя ИЛ-5).

*Отсроченное отторжение* – механизмы аналогичны острому, но реализуется через несколько лет.

В отторжении аллогенного траснплантата участвуют практически все механизмы адаптивного иммунитета. Основные эффекторы - клеточные факторы. CD8+ Т-клетки вызывают гибель клеток трансплантата преимущественно по механизму перфоринзависимого и Fas-индуцированного цитолиза. CD4+ Т-клетки участвуют в отторжении с помощью двух групп механизмов. Одна из них включает индукцию гибели клеток трансплантата по механизму Fas- и ФНО-зависимого апоптоза. Вторая группа объединяет действие различных факторов воспаления, развивающегося в трансплантате вследствие развития Th1-клеток и активации с их участием макрофагов. Причиной гибели при этом в первую очередь является нарушение питания трансплантата, вызванное изменением микроциркуляции и развитием тромбозов, а также прямое действие цитокинов, ферментов и других факторов, выделяемых в очаге воспаления.

Роль антител в отторжении трансплантата второстепенна. Связываясь с антигенами трансплантата, антитела блокируют их, не давая возможности проявиться клеточным механизмам защиты. Привлечение в качестве эффекторных агентов факторов комплемента при этом невозможно в связи с активностью на аллогенных (как и на сингенных) клетках системы контроля комплемента, немедленно разрушающих связанные факторы комплемента. В то же время иммунные комплексы, образующиеся при соединении антител с мембранными антигенами трансплантата, могут привлечь клеточные эффекторные механизмы, основанные на распознавании Fc-частей молекул антител. В роли эффекторных клеток-киллеров могут выступать NK-клетки и макрофаги. Такие реакции обозначают как антителозависимый клеточный цитолиз.

**Трансплантация костного мозга.**Особый случай - пересадка костного мозга или органов и тканей, содержащих много профессиональных АПК. На этих клетках присутствуют все костимуляторные молекулы, необходимые и достаточные для продуктивной активации T-лимфоцитов. Именно поэтому при пересадке кроветворных тканей отторжение MHC-совместимого трансплантата может произойти быстрее, чем MHC-несовместимого, поскольку T-лимфоциты реципиента будут эффективнее работать с АПК донорского происхождения (как с «родными» по MHC). Кроме того, лимфоциты донора могут начать атаковать клетки организма реципиента, вызывая реакцию «трансплантат против хозяина».

В организме есть анатомические зоны, в которых аккуратно вживлённый трансплантат при определённых условиях не отторгается. Эти зоны называют иммунопривилегированными. Это мозг, передняя камера глаза, беременная матка и семенники.

Первоначальное предположение о том, что антигены этих тканей не покидают своих мест и недоступны для распознавания T-лимфоцитами, не подтвердилось: антигены тканей из привилегированных мест покидают их, но минуя классический лимфатический дренаж; иммунопривилегированные органы отграничены особыми барьерами, клетки которых продуцируют иммуносупрессорные цитокины (ТФРβ) или экспрессируют много Fas-лиганда, убивающего проникающие в них активные лимфоциты.

С клинической точки зрения существенно, что именно ткани из иммунопривилегированных мест чаще прочих становятся объектом аутоиммунного повреждения (например, демиелинизирующие заболевания мозга, включая рассеянный склероз, симпатическая офтальмия).