

ских механизмов различных форм дисрегуляторной патологии.

ПАРАКРИННАЯ И АУТОКРИННАЯ ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Многолетний опыт изучения функционирования иммунной системы в норме и при различных патологических состояниях способствовал проведению анализа механизмов регуляции иммунного ответа (ИО). Клетками иммунной системы продуцируются и секретируются цитокины (ЦК), которые выполняют функции ее медиаторов, обеспечивающих межклеточную кооперацию, позитивную и негативную иммунорегуляцию. Они регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответов. Выяснено, что в отличие от ЕК-клеток Т-лимфоциты для начала продукции интерферона (ИФγ) нуждаются как минимум в двух сигналах активации: от специфического Т-клеточного рецептора (ТКР) и от рецептора цитокина (ЦК), например интерлейкина (ИЛ-12). Активация Т-хелперных клеток (Тх) ведет к синтезу ИЛ-2 - аутокринного и паракринного Т-клеточного ростового фактора, накопление которого связано со специфическим ИО. По мере накопления клона активированных Тх, они продуцируют и другие ЦК, усиливающие пролиферацию: ИЛ-4 и 6. Параллельно начинают накапливаться ЦК, ограничивающие пролиферацию Тх. Продукция, с одной стороны, ФНОα, и ИФγ, а с другой — ИЛ-4 и 10 обеспечивает взаимный антагонизм Тх1 и Тх2.

Установлено, что секретируемый Тх ИФγ паракринно активирует макрофаги к продукции ИЛ-12 в синергизме с аутокринным действием ФНОα. Этим обеспечивается паракринная позитивная регуляция с обратной связью: ИЛ-12 активирует продукцию ИФγ, который в свою очередь активирует макрофаги к его продукции. ИФγ повышает экспрессию антигенов МНС I и II классов на моноцитах/макрофагах, что усиливает эффективность презентации антигенов. Отмечено, что ИФγ стимулирует экспрессию HLA II класса на большинстве клеток, угнетает экспрессию тех же молекул на мембране В-лимфоцитов, ингибирует их пролиферацию и дифференцировку.

Показано, что экспрессия стимулирующих молекул на мембранах макрофагов модулируется ЦК. Кинетика взаимодействия антигенпрезентирующих клеток (АПК) с Тх-лимфоцитами характеризуется переключением через 2-3 сут со стимуляции, опосредованной взаимодействием поверхностных молекул В7 и CD28, на супрессию, опосредованную взаимодействием В7 с аналогом CD28 — молекулой CTLA-4. Вследствие контакт-

ного взаимодействия макрофагов с Тх1, эти клетки активируются при связывании антигенного пептида в комплексе с HLA II класса с ТКР, и начинают экспрессировать CD40 и секретировать колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИЛ-3. Последние паракринно стимулируют экспрессию CD40 на АПК, что индуцирует продукцию ими ИЛ-12 - стимулятора пролиферации Тх1-клеток и продукции ими ИФγ, который активирует макрофаги, усиливая продукцию ИЛ-12 и ингибируя - ИЛ-10.

Выявлено, что ИФγ является синергистом ИЛ-12, который обеспечивает аутокринный стимулирующий сигнал при индукции дифференцировки Тх1 и повышает чувствительность Т-лимфоцитов к ИЛ-12. Активация макрофагов под влиянием ИФγ (паракринная регуляция) проявляется: повышением микробицидности, противовирусной активности, противоопухолевой цитотоксичности, экспрессии HLA II класса, продукции супероксидных радикалов и ряда ЦК (ИФγ, ИЛ-1 и 12, ФНОα), антигенпрезентирующей активности, усилением дифференцировки. Индуцированные при этом провоспалительные ЦК оказывают аутокринное стимулирующее действие на макрофаги в синергизме с ИФγ. На ЕК-клетки действуют ФНОα и ИФγ, повышая выход защитных клеток и молекул из сосудов в ткани, где разыгрывается иммунное воспаление. В процессе активации Т-лимфоциты усиленно экспрессируют рецепторы для ИЛ-2 и ФНОα, что усиливает продукцию Т-клетками ИФγ. Активированные Т-лимфоциты продуцируют ИЛ-2, который обеспечивает их клональную экспансию при ответе на распознавание антигена.

Макрофаг, активированный ИФγ, выполняет функции эффекторной клетки в защитных и повреждающих реакциях клеточного иммунитета. При этом макрофаги синтезируют и секретируют широкий спектр ЦК, обладающих эффекторной и регуляторной активностью, разрушительных ферментов и супероксидных радикалов. Продукция ИЛ-12 и ИФγ в свою очередь контролируется альтернативной субпопуляцией Тх, продуцирующей ИЛ-10. Показано, что при отсутствии должного контроля синтез ИЛ-12 ведет к избыточной активации ИС с иммунопатологическими последствиями. Регулирующим ЦК для макрофагов является ИЛ-10 - антагонист ИФγ. Его продуцентами могут быть моноциты/макрофаги, Т-клетки. Этот ЦК является антагонистом и ингибитором синтеза ИЛ-12, продукции ИФγ и всего Тх-ответа. ИЛ-10 ингибирует продукцию макрофагами всех провоспалительных ЦК, экспрессию рецепторов ФНОα и ИЛ-12 на ЕК. Способность ИЛ-10 ингибировать продукцию ИЛ-1 и 6, ФНОα макрофагами и их окислительный взрыв, связана с его способностью угнетать продукцию ИЛ-12. Он ингибирует продукцию ИФγ Т-лимфоцитами, супрессируя экспрессию на мембране АПК стимулирующих молекул В7 и синтез макрофагами ИЛ-12. Обраща-

ет на себя внимание способность макрофагов продуцировать этот ЦК, являющийся для них сильнейшим аутокринным ингибитором. Как правило, макрофаги продуцируют и секретируют провоспалительные ЦК. Однако иногда продукция ИЛ-10 резко усиливается, например, под влиянием иммунных комплексов. При этом его избыток ведет к снижению противоинфекционной защиты, и развитию хронических инфекций. Продуцируемый Т-лимфоцитами ИФγ ингибирует продукцию ИЛ-10 макрофагами, что в свою очередь снижает опосредованное им аутокринное угнетение продукции ИЛ-12. Ингибирующее действие ИЛ-10 на специфический ИО опосредовано через угнетение функций АПК. Кроме того, ИЛ-10 ингибирует продукцию и секрецию всех ЦК всеми Тх, включая ИЛ-4 и 5. Выявлены позитивные эффекты ИЛ-10: этот ЦК служит хемоаттрактантом для CD8⁺-Т-клеток, усиливает их и ЕК-клеток пролиферацию, дифференцировку, цитотоксичность, с чем связано усиление противоопухолевого ИО, и ответа на аутоантигены. ИЛ-10 является синергистом ИЛ-3 и 4 в стимуляции пролиферации тучных клеток, участвует в усилении пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, в их защите от апоптоза, индуцирует экспрессию на них молекул HLA II (антагонистический эффект в отношении ИФγ). Он ингибирует воспалительный ответ независимо от принадлежности участвующих в нем клеток к той или иной Тх-субпопуляции.

Кроме ИЛ-10, ингибирующим ЦК является трансформирующий фактор роста (ТФРβ), продуцируемый всеми типами лейкоцитов, макрофагами. Он выполняет функции аутокринного и паракринного регулятора процессов пролиферации, дифференцировки и активации лимфоцитов, наряду с более известной его ролью в регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток и процессов канцерогенеза. Среди эффектов ТФРβ описаны как провоспалительные, так и противовоспалительные. Эффекты ТФРβ зависят от присутствия других ЦК. Так, он ингибирует ИЛ-2,4,7-зависимую пролиферацию тимоцитов, индуцированную ИЛ-2 продукцией Т-клетками ЦК, цитолитические функции клеток. Отмечена способность ТФРβ аутокринно усиливать экспрессию некоторых интегринов и их рецепторов на моноцитах крови. Показано, что у ТФРβ преобладают ингибирующие эффекты. Особенность этого ЦК состоит в том, что он угнетает продукцию ЦК и ответ на ЦК обеих альтернативных субпопуляций - Тх1 и Тх2. В связи с этим Т-лимфоциты, продуцирующие исключительно ТФРβ, были выделены в особую субпопуляцию - Тх3. Наиболее выраженные антагонистические взаимоотношения между ТФРβ, с одной стороны, и ИЛ-12, ИФγ - с другой, рассматриваются как причины индукции иммунологической толерантности в ответ на введение антигена. Для В-лимфоцитов ТФРβ играет роль негативного аутокринного регулятора с обратной связью, так как активированные В-клетки начина-

ют секретировать активный ТФРβ, который ингибирует их дальнейшую пролиферацию и даже индуцирует их апоптоз. Для действия ТФРβ на В-лимфоциты характерны избирательная активация продукции иммуноглобулина (IgA). Ингибирующее действие ТФРβ на тканевые макрофаги в очаге воспаления опосредовано ограничением продукции ИФγ и активации макрофагов, ведущих к разрушительным последствиям. ИЛ-4 по многим биологическим свойствам является ЦК, альтернативным ИФγ. При формировании преимущественно гуморального ИО В-лимфоциты выполняют функции АПК для Тх2. При этом активация В-клеток Тх через ТКР-распознавание комплекса антигенный пептид + МНС II при участии стимулирующих молекул CD40 приводит к повышению экспрессии на В-лимфоцитах ИЛ-4R. Местная продукция ИЛ-4 Тх2-клетками ведет к сильной клональной пролиферации и экспансии активированных В-клеток. Этому способствуют - ИЛ-2 и 13. Под влиянием ИЛ-4 образовавшийся клон может дифференцироваться и созревать в IgE-синтезирующие клетки. В присутствии ТФРβ происходит переключение на синтез IgA, этому способствует ИЛ-5. IgM-синтезирующие клетки созревают под влиянием ИЛ-4 и 5, а продуценты IgG созревают под влиянием ИЛ-4, 5, 6 и ИФγ. Даже при ответе на тимуснезависимые антигены, которые непосредственно активируют В-лимфоциты, эти клетки нуждаются в ЦК для эффективной пролиферации и продукции Ig. ИЛ-4 в большинстве случаев выступает в качестве антагониста ИФγ при воздействии на макрофаги, Тх, В-клетки. Прежде всего, ИЛ-4 ингибирует выработку макрофагами провоспалительных ЦК - ФНОα, ИЛ-1 и 12, синтез которых индуцируется и стимулируется ИФγ. Параллельно ИЛ-4 ингибирует продукцию супероксидных радикалов и нарушает ответ макрофагов на действие отдельных субклассов Ig, изменяя экспрессию соответствующих рецепторов. Синергистами ИЛ-4 в подавлении ИФγ-индуцибельных свойств макрофагов являются другие противовоспалительные ЦК: ИЛ-10 и 13, ТФРβ. Вместе с тем описан ряд позитивных эффектов ИЛ-4 - повышение экспрессии на макрофагах адгезивных молекул, HLA II.

Итак, провоспалительные и противовоспалительные ЦК контролируют процессы воспаления. Многие ЦК участвуют в регуляции специфического ИО. В большинстве случаев для ЦК характерны короткодистантные варианты аутокринного или паракринного действия на другие клетки-мишени. Для ЦК характерны плейотропность, дублирующие и перекрывающиеся эффекты, взаимодействие разных ЦК в каскадах единой регуляторной сети. Взаимодействие ЦК характеризуется синергизмом или антагонизмом. Сбалансированность цитокиновой регуляции основывается на равновесии альтернативных по биологической активности пулов молекул, нарушение которого ведет к развитию патологии.