

Супрессия ИММУННОГО ОТВЕТА

МБФ

Супрессия иммунного ответа

- В норме развивается по мере элиминации Аг из организма. Элиминация Аг означает устранение фактора активации лимфоцитов через TCR и BCR, в результате наивные лимфоциты становятся «нечем» активировать.

Супрессия лимфоцитов

- Терминально дифференцированные лимфоциты имеют ограниченное время жизни и погибают по механизму апоптоза, отработав свою программу-феномен индуцированной активацией клеточной смерти. В таких лимфоцитах снижается экспрессия генов, защищающих его от апоптоза на время иммуногенеза, но экспрессируются индуцирующие апоптоз рецепторы, CD95 (Fas), рецепторы глюкокортикоидов и ФНО α . Следовательно, CD95 (Fas), глюкокортикоидные гормоны и ФНО α в определенное время от начала развития иммунного ответа становятся факторами физиологической иммуносупрессии.

Механизмы торможения активности лимфоцитов

Известно несколько механизмов торможения активности лимфоцитов:

- Трег-л-продуцирующие иммуносупрессорные цитокины – ИЛ-10 и ФНО β .
- Ил4 и ИЛ-13-продуцируемые тучными клетками, CD4-\CD8-Т-л, дифференцированными Th2-клетками – подавляют дифференцировку Th1 изTh0
- ИНФ α продукт дифференцированных Th1-л-угнетает дифференцировку Th2 из Th0

Механизмы торможения активности лимфоцитов

- IgG при достижении определенных концентраций в жидких средах организма через специальный ингибирующий рецептор FcγR11B, экспрессированный на дифференцированных В-л подавляют биосинтез иммуноглобулинов и его дифференцировку в плазматическую клетку . В клинике это явление используют для профилактики резус-конфликта: если резус-отрицательной женщине ввести антирезус-антитела до того, как эритроциты плода успеют попасть в кровь матери, то иммунный ответ матери на резус-антиген будет подавлен.

Механизмы торможения активности лимфоцитов

- Ингибирующие рецепторы:
На В-л зрелых имеется ингибирующий рецептор-CD22;
На Т-л- имеется рецептор CTLA-4 (лиганды В7.1 и В7.2), на некоторых НК- KIR (лиганды-молекулы МНС-1), на некоторых Т-л выявляются FcγR11В, имеющий в цитоплазматическом участке ингибиторные ITAM-последовательности.

Механизмы торможения активности лимфоцитов

- «Аутокиллеры» . В организме образуются Т-л с признаками НК, на которых много экспрессировано Fas-лиганд. Связывая Fas на Т-л , эти «аутокиллеры» индуцируют апоптоз активированных Т-л.
- «Аутокиллеров» много в печени – ликвидируют приносимые с кровью воротной вены лимфоциты, активированные в тканях кишки пищевыми Аг.

Механизмы торможения активности лимфоцитов

- В печени (иммуносупрессорный орган) локализовано большинство НК, причем преобладают CD56^{много}CD16⁻, в крови и красной пульпе селезенки преобладают НК с фенотипом CD56^{мало}CD16⁺.
- На НК печени экспрессировано много Fas-L, на клетках эндотелия синусоидов печени – галектин-1, который служит индуктором апоптоза активированных лимфоцитов. Возможно это объясняет неотторжение чужеродных трансплантатов печени.

Механизмы торможения активности лимфоцитов

Два типа Т-клеток, могут продуцировать цитокины, подавляющие пролиферацию или функциональную активность клеток.

1-тип CD4+Th3-клетки, продуцирующие много трансформирующий фактор роста (ТФРβ)

2-тип Tr1(CD4+), дифференцирующиеся в присутствии ИЛ-10, и сами продуцируют его. Ил-10 снижает активность макрофагов, в том числе образование ими ИЛ-12, без которого происходит торможение развития CD4+Th1-л, следовательно развивается супрессия иммунного ответа Th1-типа. Th1-л подавляют активированные В-л той же специфичности через FasL-Fas.

Супрессия лейкоцитов

- Осуществляется апоптозом и подавлением их активности при помощи сигналов через определенные рецепторы. Самые короткоживущие лейкоциты-нейтрофилы. Погибает апоптозом через 4-12 часов после выхода из костного мозга в циркуляцию. В очагах воспаления в тканях нейтрофилы погибают еще быстрее.
- Эозинофилы и базофилы- погибают вскоре после дегрануляции.
- Тканевые макрофаги- живут несколько дольше. Для них существуют биологические механизмы подавления активности.

Факторы и механизмы подавления активности лейкоцитов

- Ил-10, продуцируемый дифференцированными естественными регуляторными Т-л, подавляет активность макрофагов.
- Ил-4/STAT6- индуцирует в макрофагах биосинтез антагониста рецептора для ИЛ-1.

Факторы и механизмы подавления активности лейкоцитов

- На тучных клетках выявлено 3 ингибирующих рецептора.
 - 1- gp49B1 лигандом которого служит интегрин альфа1бета3
 - 2- FcγR11B, связывающий иммунные комплексы Ag с IgG
 - 3- MAFA лиганд не известен, но ассоциирован в мембране клетки с FcεRI- высокоаффинным активирующим рецептором для IgE