Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова»

ИММУНОЛОГИЯ

Учебно-методический комплекс по дицсиплине

Учебное пособие

Абакан
2021

УДК 577.27(075.8)
ББК 52.54я73
И55

Печатается по рекомендации Методического совета и по решению Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова»

Рецензенты: ***С. Н. Шилов,*** член-корр. РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой специальной психологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В. П. Астафьева»;
О. В. Чудинова, кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общепрофессиональных дисциплин ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова»

Иммунология: учебно-методический комплекс по дисциплине: учебное пособие / сост. Ю. В. Саранчина. – Абакан: Издательство ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова», 2021. – 288 с.
ISBN 978-5-7810-2190-1

И55

В настоящем учебном пособии изложены основные современные сведения о строении иммунной системы человека, многообразии иммунокомпетентных клеток, механизмах формирования иммунного ответа в норме и при патологических состояниях. Пособие содержит контрольные вопросы по темам, глоссарий с ключевыми понятиями и примерный перечень вопросов для подготовки к зачету.

Издание адресовано студентам, обучающимся по направлениям подготовки 31.05.01 Лечебное дело, 06.04.01 Биология, профиль: Сохранение и рациональное природопользование, 06.03.01 Биология, профиль: Биоэкология, а также аспирантам по профилям 14.03.03 Патологическая физиология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

УДК 577.27(075.8)
ББК 52.54я73

ISBN 978-5-7810-2190-1

© ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова», 2021
© Саранчина Ю. В., составление, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ …….. 5

ВВЕДЕНИЕ …….. 12

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ……. 14
1.1. Предмет и задачи иммунологии…… 14
1.2. Краткая история развития иммунологии……. 15
1.3. Понятие об иммунитете и его видах……. 23

ГЛАВА 2. СТРОЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА И ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ…… 31
2.1. Строение и развитие иммунной системы человека… 31
2.2. Клетки и молекулы иммунной системы человека….. 47
2.3. Антигены – основная мишень для активации иммунного ответа…….. 123
2.4. Механизмы реализации врожденного иммунитета … 137
2.5. Механизмы реализации адаптивного иммунитета…. 165
2.6. Специфические формы иммунного реагирования: иммунологическая память, толерантность и регуляция иммунного ответа…… 176

ГЛАВА 3. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ…… 203
3.1. Местный иммунитет кожи и слизистых оболочек….. 203
3.2. Противоинфекционный иммунитет…….. 212
3.3. Противоопухолевый иммунитет……... 220
3.4. Трансплантационный иммунитет……. 225
3.5. Иммунные взаимоотношения матери и плода……. 231
3.6. Иммунитет новорожденных и в первые годы жизни 233

ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ИММУНОПАТОЛОГИЯ)……... 244
4.1. Аллергические реакции…… 244
4.2. Аутоимунные заболевания…….. 249
4.3. Иммунодефицитные состояния…….. 257

ГЛОССАРИЙ…… 272

ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ К ЗАЧЕТУ……... 277

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 281

РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЙ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ……..... 282

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ……... 284

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЗКЦТ – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
АПК – антигенпрезентирующая клетка
АФК – активные формы кислорода
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ГКГ – главный комплекс гистосовместимости
ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИД – иммунодефицит
ЛПС – липополисахарид
ЛТС – лимфоидная ткань слизистых оболочек
МАК – мембранно-атакующий комплекс
ОВИН – общий вариабельный иммунодефицит
ПИБФ – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор
РНК – рибонуклеиновая кислота
РТПХ – реакция трансплантант против хозяина
СКВ – системная красная волчанка
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты
AIF – фактор, индуцирующий апоптоз (англ. *Apoptosis Inducing Factor*)
AP- транкрипционный фактор (англ. *activating protein*)
APRIL – лиганд, индуцирующий пролиферацию (англ. *A proliferation-inducing ligand*)
BAFF – фактор, активирующий В-клетки (англ. *B cell-activating factor*)
BALT – лимфоидная ткань бронхов (англ. *Bronchus Associated Lymphoid*
BCR – В-клеточный рецептор (англ. *B-cell receptor*)
BLC – хемоаттрактант В-лимфоцитов (англ. *B-Lymphocyte Chemoattractant*)
Blk – тирозиновая протеинкиназа (англ. *B lymphoid tyrosine kinase*)
BPI – бактерицидный/повышающий проницаемость белок (англ. *Bactericidal/permeability-increasing protein*)

С-конец – карбоксильный конец – аминокислота, расположенная на одном из концов молекулы белка или пептида, обладающая свободной карбоксильной группой (англ. *C-terminus*)
C/EBP – CCAAT-энхансер-связывающие белки (англ. *CCAAT-enhancer-binding proteins*)
CARD – домен активации и рекрутирования каспазы (от англ. *caspase activation and recruitment domain*)
CCL – лиганд хемокина (мотив С-С) (англ. *C-C motif ligand*)
CD – кластер дифференцировки (англ. *cluster of differentiation*)
Cdk – циклинзависимая киназа (англ. *cyclin dependent kinase*)
c-Kit – тирозин-протеинкиназа (англ. *tyrosine-protein kinase*)
CLA – антиген лимфоцитов кожи (англ. *cutaneous lymphocyte antigen*)
CLR – лектиновые рецепторы С-типа (англ. *C-type lectin receptors*)
CR – рецептор комплемента (англ. *complement receptor*)
CTLA – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов (англ. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein*)
CTLD – С-лектиноподобный домен (англ. *C-type lectin-like domain*)
CXC – хемокины (или α-хемокинов) разделены одной аминокислотой, представленной в этом названии буквой "X". (англ. *chemokines* от *chemotactic cytokine*)
CXCL – лиганд хемокина (мотив С-Х-С) (англ. *chemokine (C-X-C motif) ligand*)
CXCR – рецептор хемокинов (англ. *C-X-C chemokine receptor type* 4)
DAI – ДНК-зависимый активатор регуляторных факторов интерферона (англ. *DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors*)
DAMP – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями (англ. *damage-associated molecular patterns*)
DC – дендритная клетка (англ. *dendritic cell*)
DC-SIGN – специфичная для дендритных клеток молекула межклеточной адгезии (англ. *Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule*)
DD – домен смерти (англ. *Death Domain*)
DN – двойные негативные Т-лимфоциты (англ. *double negative*)
DP – двойные позитивные Т-лимфоциты (англ. *double positive*)
DR – рецептор смерти (англ. *Death Receptor*)

ECP – эозинофильный катионный белок (англ. *eosinophilic cationic protein*)
EDN – происходящий от эозинофилов нейротоксин (англ. *eosinophil-derived neurotoxin*)
eIF2α – фактор инициации эукариот 2 альфа (англ. *eukaryotic initiation factor 2 alpha*)
EPO – эозинофильная пероксидаза (англ. *eoxinophilic peroxidase*)
ERM – регуляторные белки эзрин-радиксин-моэсин (англ. *ezrin-radixin-moesin*)
Fab – участок связывания антигена (англ. *fragment antigen binding*)
FADD – домен смерти, связанный с Fas (англ. *Fas-associated death domain*)
Fc – фрагмент кристализующийся в молекуле антитела (англ. *fragment crystallizable*).
FcR – рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулина (англ. *fragment crystallizable receptor)*
FGF – фактор роста фибробластов (англ. *fibroblast growth factor*)
FLT-3 – fms-подобная тирозинкиназа 3 (англ. *fms like tyrosine kinase 3*)
Fmlp – N-формилметионил-лейцил-фенилаланин (англ. *N-formylmethionyl-leucine-phenylalanine*)
FOXP3 – регулятор транксрипции (коробка с раздвоенной головкой) (англ. *forkhead box P3*)
FPLR – рецептор, подобный формиловому пептиду (англ. *Formyl Peptide Receptor-Like*)
FRP – Рецептор формил-пептида (англ. *Formyl-peptide receptor*)
GALT – лимфоидная ткань кишечника (англ. *Gut Associated Lymphoid Tissue*)
GATA – эритроидный фактор транскрипции (англ. *GATA-binding protein*)
G-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов (англ. *Granulocyte Colony Stimulated Factor*)
GM – гранулоцитарно-макрофагальная линия клеток (англ. *granulocyte-macrophage*)
GM-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов (англ. *Granulocyte-Monocyte Colony Stimulated Factor*)
H2-рецепторы – H2-блокаторы гистаминовых рецепторов (англ. *H2-receptor antagonists*)
hi – высокий (англ. *high)*

HLA – антигены тканевой совместимости (англ. *human leucocyte antigens*)
HMGB – белок из группы ядерных негистоновых белков или амфотерин (англ. *high-mobility group protein B1*)
HSP – белки теплового шока (англ. *Heat shock proteins*)
HSPG – протеогликаны гепарансульфата (англ. *heparan sulfate proteoglycans*)
ICAM – молекула межклеточной адгезии (англ. *intercellular adhesion molecule*)
ICOS – индуцируемый костимулятор Т-клеток (англ. *Inducible T-cell costimulator*)
IEL – внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки (англ. intra-epitelial lymphocytes)
IFN – интерферон (англ. *Interferon*)
Ig –иммуноглобулин (англ. *immunoglobulin*)
IgSF – суперсемейство иммуноглобулинов (англ. *immunoglobulin superfamily*)
IL – интерлейкин (англ. *interleukin*)
ILCs – врождённые лимфоидные клетки (англ. *innate lymphoid cells*)
IPAF – ICE протеазоактивирующий фактор (англ. *ICE protease-activating factor*)
IRF – фактор, реагирующий на интерферон (англ. *Interferone-responding factor*)
ITAM – тирозинсодержащие активационные последовательности аминокислот в иммунорецепторах (англ. *Immunoreceptor-Tyrosin-based Activation Motif*)
ITIM – тирозинсодержащие ингибирующие последовательности аминокислот в иммунорецепторах (англ. *Immunoreceptor-Tyrosin-based Inhibitory Motif*)
Jak – янус-киназы (англ. *Janus kinases*)
KIR – иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток (англ. *killer cell immunoglobulin-like receptor*)
KIR – рецепторы подавления цитотоксичности (англ. *killer inhibitory receptor*)
LARC – хемокин (мотив С-С) лиганд 20 (CCL20) или хемокин, регулируемый активацией печени (англ. *Chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20) or liver activation regulated chemokine*)

Lck – лимфоцит- специфическая протеинтирозинкиназа (англ. *lymphocyte-specific protein tyrosine kinase*)
LFA – антиген ассоциированный с функцией лимфоцитов (англ. *Limphocyte Function-Associated antigen*)
LILR – лейкоцит иммуноглобулинподобный рецептор (англ. *leukocyte immunoglobulin-like receptor*)
lo – низкий (англ. *low*)
LRP – белки, связанные с рецепторами липопротеинов (англ. *Lipoprotein receptor-related proteins*)
Lymphoid Tissue)
Mac-1 – антиген макрофага-1 (англ. *macrophage-1 antigen*)
MAGE – гены антигена меланомы (англ. *Melanoma Antigen Genes*)
MALT – лимфоидная ткань слизистых оболочек (англ. *Mucosa Associated*
MBP – главный щелочной белок (англ. *major basic protein*)
M-CSF – колониестимулирующий фактор моноцитов (англ. *Monocyte Colony Stimulated Factor*)
MDA – белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы (англ. *Melanoma Differentiation-Associated protein*)
MHC I – молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (англ. *Major Histocompatibility Complex*)
MHC II – молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (англ. *Major Histocompatibility Complex*)
MICA – основной комплекс гистосовместимости класса I, связанный с цепью белка A (англ. *Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Protein A*)
MIG – монокин, индуцируемый IFN-γ (англ. *Monokine induced by IFN-γ*)
MIP – воспалительные белки макрофагов (англ. *Macrophage Inflammatory Proteins*)
MUC -антиген муцин (англ. *Mucin*)
MxA – белок устойчивости к миксовирусу (англ. *Myxovirus resistance protein*)
MyD88 – белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа (англ. *Myeloid differentiation primary response gene*)
NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидаза (англ. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*)
NALP – нейрональный апоптоз LRR пирин-доменный белок (англ. *neuronal apoptosis LRR pyrin-domain protein*)

NK – естественные киллеры/натуральные киллеры (англ. *Natural killer cells*)
NKG2D – рецептор группы естественных киллеров 2D (англ. *Natural killer group 2D*)
NKRG2 – рецепторы естественных клеток-киллеров (англ. *natural killer cell receptors*)
NKT – Т-естественные киллеры (англ. *Natural killer T- cells)*
NLR – Nod-подобные рецепторы (англ. *Nod-like-receptor)*
NOD – домен олигомеризации нуклеотидов (англ. *nucleotide oligomerization domain*)
N-конец – амино-конец – аминогруппа первой аминокислоты, с которой начинается молекула белка или пептид (англ. *N-terminus*)
PAF – фактор активации тромбоцитов (англ. *Platelet-activating factor*)
PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образы (англ. *pathogen-associated molecular patterns*)
PDGF – тромбоцитарный фактор роста (англ. *Platelet-derived growth factor*)
PI3K – фосфоинозитид-3-киназа (англ. *Phosphoinositide 3-kinases*)
PP2A – протеинфосфатаза 2А (англ. *protein phosphatase*)
PSGL – ликопротеиновый лиганд Р-селектина (англ. *P-selectin glycoprotein ligand*)
Ras – последовательности ДНК, ассоциированные с ретровирусом (англ. *Retrovirus Associated DNA Sequences*)
RIG – рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой (англ. *retinoic acid-inducible gene)*
RLP – рециркулирующий пул лимфоцитов (англ. *recirculating lymphocyte pool*)
ROR-C – транскрипционный фактор (англ. *RAR related orphan receptor C*)
SALT – лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (англ. *Skin-Associated Lymphoid Tissue*)
SDF-1 – фактор стромальных клеток (англ. *Stromal cell-derived factor-1*),
SHP – белки теплового шока (англ. *shock heat proteins*)
SP – одиночные позитивные Т-лимфоциты (англ. *single positive*)
STAT – преобразователи сигналов и активаторы транскрипции (англ. *Signal Transducers and Activators of Transcription*)
T-bet – транкрипционный фактор (англ. *T-box expressed in T cells*)

TCR – Т-клеточный рецептор (англ. *T-cell receptor*)
Tfh – фолликулярный хелпер (англ. *follicular helper*).
TGF – трансформирующий фактор роста (англ. *Transforming growth factor*)
Th – Т-хелперы (англ. helper)
TIR – рецептор толл-интерлейкин (англ. *toll-interleukin receptor*)
TLR – Толл-подобные рецепторы (англ. *Toll-like receptor*)
TNF – фактор некроза опухоли (англ. *tumor necrosis factor*)
TRADD – домен смерти, связанный с TNFR (англ. *TNFR-associated death domain*)
TRAIL – ФНО-зависимый апоптоз-индуцирующий лиганд (англ. *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*)
Treg – Т-регуляторные клетки (англ. *regulatory T cells*)
TSTA – специфичный к опухоли трансплантационный антиген (англ. *tumor-specific trasplantation antigen*)
Tyk – тирозинкиназа (англ. *tyrosine kinase*)
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (англ. *Vascular endothelial growth factor*)
VLA – гетеродимерный интегриновый рецептор (англ. *Very Late Antigen*)

ВВЕДЕНИЕ

В ходе становления иммунной системы произошли изменения, которые привели к появлению специализированных структур, обеспечивающих поддержание гомеостаза и резистентность многоклеточного организма ко всем неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды. Кроме того, эволюция иммунной системы очень тесно шла вместе с эволюцией других живых организмов, а именно микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших) и гельминтов, что привело к появлению арсенала защитных реакций от каждого из них.

Исторически изучение строения и функционирования иммунной системы начиналось с наблюдения за реакцией больных на те или иные инфекционные заболевания, обнаружения отдельных клеток и описания органов, выполняющих защитные функции. На сегодняшний день имммунология полностью базируется на знаниях молекулярной биологии, позволяющей детально охарактеризовать механизмы реализации иммунного ответа в норме и при патологии.

Мы находимся в период бурного открытия сложных механизмов. Многое уже изучено, но еще очень многое предстоит узнать. В период неблагоприятной эпидемиологической обстановки, на первое место выходит применение уже полученных знаний для создания новых методов лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Освоение этих знаний невозможно без их детального изучения.

Подготовка студентов медицинских специальностей включает в образовательную программу изучение иммунологии, в рамках которой студентам даются базовые знания о функционировании иммунокомпетентных клеток, механизмах развития основных форм иммунного реагирования и патологических иммунных реакциях.

Курс «Иммунология» относится к циклу математических и естественнонаучных дисциплин. Изучение дисциплины «Иммунология» базируется на данных, полученных из дисциплин, которые были освоены студентами на прошедших курсах, а именно анатомии, гистологии, нормальной физиологии и биохимии. Для освоения дисциплины «Иммунология» студенты уже должны быть знакомы с особенностями строения и функционирования органов им-

мунной системы, знать морфологические отличия иммунокомпетентных клеток, уметь пользоваться микроскопами.

Изучение дисциплины «Иммунология» на III курсе в V семестре является наиболее удачным, так как именно на этом курсе студентами изучаются фундаментальные дисциплины, являющиеся базисом медицинского образования. Изучение механизмов развития иммунного ответа при бактериальных и вирусных инфекциях необходимо студентам для освоения курса «Микробиология, вирусология» (раздел «Частная микробиоло-гия, вирусология»). Знания о нарушениях функционирования иммунного ответа являются основой для изучения роли иммунной системы в развитии заболеваний по дисциплине «Патофизиология, клиническая патофи-зиология».

Основной целью учебной дисциплины является освоение студентами теоретических основ и практических навыков по строению иммунной системы организма человека и механизмам реализации иммунного ответа, а также овладение практическими навыками по интепретации иммунологических показателей и методами лабораторной диагностики иммунологических нарушений.

Подготовка будущих квалифицированных специалистов, готовых в самых неординарных условиях принимать взвешенные решения, – это задача современного образования. В связи с чем подготовка необходимых дидактических материалов успешно справляется с этой задачей.

Разработанное учебное пособие позволит студентам успешно освоить дисциплину «Иммунология» и сформировать профессиональные компетенции.

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

1.1. Предмет и задачи иммунологии

Иммунология (от лат. *immunis* – свободный, освобождённый, избавленный от чего-либо + греч. *λόγος* – знание) – медикобиологическая наука, изучающая реакции организма на чужеродные структуры (антигены): механизмы этих реакций, их проявления, течение и исход в норме и патологии, а также разрабатывающая методы исследования и лечения, основанные на этих реакциях [3].

Иммунология как научная дисциплина относится к циклу биологических наук. Развитие и становление иммунологии находится в тесной взаимосвязи с другими науками, а именно микробиологией, физиологией, генетикой, цитологией и биохимией.

Иммунология как научная дисциплина состоит из двух разделов:

1. Общая (фундаментальная) иммунология, которая изучает строение и основы функционирования иммунной системы (механизмы распознавания чужеродных объектов, роль иммунокомпетентных клеток, факторы защиты врожденного и приобретенного иммунитета, строение и функции иммуноглобулинов и др.).
2. Клиническая (прикладная) иммунология – самостоятельная научная дисциплина, изучающая болезни, характеризующиеся нарушением функции лимфоидной ткани и процессы, в патогенезе которых важную роль играют иммунные реакции.

Основными задачами иммунологии являются:

- ликвидация и ограничение инфекционной заболеваемости;
- предупреждение развития еще не побежденных инфекций;
- коррекция вторичных иммунодефицитов;
- предупреждение и лечение аутоиммунных заболеваний;
- совершенствование иммунопрофилактики, иммунодиагностики и иммунотерапии заболеваний;
- лечение и предупреждение аллергии;
- лечение различных форм врожденной иммунологической недостаточности;
- устранение иммунологической несовместимости при пересадках органов и тканей;

– разработка широкого спектра лечебных иммунных препаратов.

Для реализации данных задач иммунология использует следующие методы: микроскопические, собственно иммунологические, серологические, аллергологические, молекулярно-генетические (табл. 1).

Таблица 1

Основные методы иммунологии [12]

Группа методов	Назначение	Примеры методик
Микроскопические (цитологические)	Количественный подсчет и изучение морфологии клеток	Световая микроскопия, люминисцентная микроскопия, подсчет лейкоцитарной формулы
Иммунологические	Оценка параметров иммунологического статуса	Оценка фагоцитарной активности, определение уровня и активности белков системы комплемента, определение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов
Серологические	Определение уровня антигенов и антител	реакции агглютинации, преципитации, реакции иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ и др.
Аллергологические	Выявление аллергической реакции	Кожные пробы, провокационные пробы, определение уровня IgE
Молекулярно-генетические методы	Изучение генов и их полиморфных вариантов, кодирующих, ферменты, рецепторы иммунной системы и др.	полимеразная цепная реакция, ее модификации, рестрикционный анализ, секвенирование, использование ДНК-зондов и др.

1.2. Краткая история развития иммунологии

Иммунология как определенное направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями. Как отдельное научное направление иммунология сформировалась лишь во второй половине XX века.

Гораздо более продолжительна история иммунологии как прикладного раздела инфекционной патологии и микробиологии. Многовековые наблюдения за инфкционными болезнями заложили фундамент современной иммунологии: несмотря на широкое распространение чумы (V век до н. э.), никто не заболевал дважды,

по крайней мере, смертельно и для захоранения трупов использовали переболевших.

Имеются свидетельства тому, что первые прививки оспы проводили в Китае за тысячу лет до Рождества Христова. Инокуляция содержимого оспенных пустул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания распространилась затем в Индию, Малую Азию, Европу, на Кавказ.

На смену инокуляции пришел метод вакцинации (от лат. «*vacca*» – корова), разработанный в конце XVIII в. английским врачом Эдвардом Дженнером. Он обратил внимание на тот факт, что молочницы, ухаживавшие за больными животными, иногда заболевали в крайне слабой форме оспой коров, но при этом никогда не болели натуральной оспой.

Эдвард Дженер
(1749–1823)

Луи Пастер
(1822–1895)

Подобное наблюдение давало в руки исследователя реальную возможность борьбы с болезнью людей. В 1796 г., через 30 лет после начала своих изысканий Э. Дженнер решился опробовать метод вакцинации коровьей оспой. Эксперимент прошел успешно и с тех пор способ вакцинации по Э. Дженнеру нашел широкое применение во всем мире.

Зарождение инфекционной иммунологии связывают с именем выдающегося французского ученого Луи Пастера. Первый шаг к целенаправленному поиску вакцинных препаратов, создающих устойчивый иммунитет к инфекции, был сделан после наблюдения Пастера над патогенностью возбудителя куриной холеры. Из этого наблюдения Пастер сделал вывод: состарившаяся культура, поте-

ряв свою патогенность, остается способной к созданию устойчивости к инфекции. Это определило на многие десятилетия принцип создания вакцинного материала – тем или иным способом (для каждого возбудителя своим) добиваться снижения вирулентности патогена при сохранении его иммуногенных свойств.

Хотя Пастер разработал принципы вакцинации и успешно применял их на практике, он не знал о факторах, включенных в процесс защиты от инфекции. Первыми, кто пролил свет на один из механизмов невосприимчивости к инфекции, были Эмиль фон Беринг и Сибасабуро Китазато.

Эмиль Адольф фон Бе́ринг
(1854–1917)

Китасато Сибасабуро
(1853–19)

Они продемонстрировали, что сыворотка от мышей, предварительно иммунизированных столбнячным токсином, введенная интактным животным, защищает последних от смертельной дозы токсина. Образовавшийся в результате иммунизации сывороточный фактор – антитоксин – представлял собой первое обнаруженное специфическое антитело. Работы этих ученых положили начало изучению механизмов гуморального иммунитета.

У истоков познания вопросов клеточного иммунитета стоял русский биолог-эволюционист Илья Ильич Мечников. В 1883 году он сделал первое сообщение по фагоцитарной теории иммунитета на съезде врачей и естествоиспытателей в Одессе. У человека есть амебоидные подвижные клетки – макрофаги, нейтрофилы. «Едят» они пищу особого рода – патогенных микробов, функция этих клеток – борьба с микробной агрессией.

Илья Ильич Мечников
(1845–1916)

Пауль Эрлих
(1854–1915)

Параллельно с Мечниковым разрабатывал свою теорию иммунной защиты от инфекции немецкий фармаколог Пауль Эрлих. Он знал о том факте, что в сыворотке крови животных, зараженных бактериями, появляются белковые вещества, способные убивать патогенные микроорганизмы. Эти вещества впоследствии были названы им «антителами». Самое характерное свойство антител – это их ярко выраженная специфичность. Образовавшись как защитное средство против одного микроорганизма, они нейтрализуют и разрушают только его, оставаясь безразличными к другим.

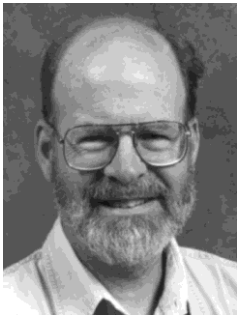
Две теории – фагоцитарная (клеточная) и гуморальная – в период своего возникновения стояли на антагонистических позициях. Школы Мечникова и Эрлиха боролись за научную истину, не подозревая, что каждый удар и каждое его парирование сближало противников. В 1908 г. обоим ученым одновременно была присуждена Нобелевская премия за их открытия.

К концу 40-х – началу 50-х годов XX столетия завершается первый период развития иммунологии. Был создан целый арсенал вакцин против самого широкого набора инфекционных заболеваний. Эпидемии чумы, холеры, оспы перестали уничтожать сотни тысяч людей. Отдельные, спорадические вспышки этих заболеваний встречаются до сих пор, но это лишь очень локальные, не имеющие эпидемиологического, а тем более пандемического значения случаи.

Новый этап развития иммунологии связан, в первую очередь, с именем выдающегося австралийского ученого Фрэнка Макфарлейна Бёрнета. Именно он в значительной степени определил лицо

современной иммунологии. Рассматривая иммунитет как реакцию, направленную на дифференциацию всего «своего» от всего «чужого», он поднял вопрос о значении иммунных механизмов в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития. Именно Бёрнет обратил внимание на лимфоцит как основной участник специфического иммунного реагирования, дав ему название «иммуноцит». Бёрнет предсказал, а англичанин Питер Медавар и чех Милан Гашек экспериментально подтвердили состояние, противоположное иммунной реактивности – толерантности. Именно Бёрнет указал на особую роль тимуса в формировании иммунного ответа. И, наконец, Бёрнет остался в истории иммунологии как создатель клонально-селекционной теории иммунитета.

Фрэнк Макфарлейн Бёрнет (1899–1985)



Чарлз Олдерсон Джейнуэй, Мл. (1943–2003)

Формула такой теории проста: один клон лимфоцитов способен реагировать только на одну конкретную, антигенную, специфическую детерминанту.

Особого внимания заслуживают взгляды Бёрнета на иммунитет как на такую реакцию организма, которая отличает все «свое» от всего «чужого». После доказательства Медаваром иммунологической природы отторжения чужеродного трансплантата, после накопления фактов по иммунологии злокачественных новообразований стало очевидным, что иммунная реакция развивается не только на микробные антигены, но и тогда, когда имеются любые, пусть незначительные антигенные различия между организмом и тем биологическим материалом (трансплантатом, злокачественной опухолью), с которым он встречается [6, с. 17].

В 60-е годы XX века был достигнут значительный прогресс в анализе гетерогенности лимфоцитов. Открытие иммунологической роли тимуса (Дж. Миллер, 1961) позволило разделить лимфоциты на две популяции – тимусзависимые (Т) и зависимые от бурсы – органа, в котором развиваются эти клетки у птиц (В). Было показано, что при образовании антител В- и Т-клетки кооперируют, причем В-клетки служат предшественниками антителопродуцентов, а Т-клетки – их «помощниками» (Т-хелперы). В то же время Т-клетки могут выступать в качестве самостоятельных исполнителей иммунологических функций (например, при отторжении трансплантата или защите от вирусов) в качестве цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров).

В начале 70-х годов возникло учение о Т-супрессорах – клетках, подавляющих иммунный ответ, в частности на аутоантигены. Тогда же была открыта еще одна разновидность лимфоцитов – естественные киллеры (NK-клетки) – аналоги цитотоксических Т-лимфоцитов в системе врожденного иммунитета.

Очередные вопросы касались природы антигенспецифических рецепторов В- и Т-клеток и механизмов распознавания ими антигенов. Ответы на эти вопросы в отношении В-лимфоцитов были найдены быстро. На поверхности В-клеток обнаружили мембранные иммуноглобулины–антитела, определявшие специфичность клонов В-клеток (что подтвердило одно из положений теории Бернета). Торжеством идей Ф. М. Бернета стало создание гибридомной технологии, позволившей получать моноклональные антитела (Дж. Кохлер, К. Мильштейн, 1975). Обеспечив слияние антителообразующих клеток с опухолевыми (т. е. придав антителопродуцентам способность к неограниченной пролиферации), удалось разделить популяцию на клоны и выделить их гомогенные продукты – моноклональные антитела. Биотехнологическая важность этого достижения (возможность получать гомогенные антитела заданной специфичности в неограниченном количестве) даже превзошла его теоретическую значимость. Фактически это определило переход иммунологии на новый уровень, произошедший примерно десять лет спустя. В конце 1970-х годов была в принципе раскрыта природа разнообразия антигенраспознающей способности антител – С. Тонегава открыл и расшифровал процесс реаранжировки (перестройки) вариабельных генов В-лимфоцитов; позже

было показано, что на той же основе формируется разнообразие V-генов Т-лимфоцитов.

Установление природы антигенраспознающего рецептора Т-клеток и закономерностей распознавания антигенов этими лимфоцитами было другой важнейшей проблемой иммунологических исследований в 70-е годы. Главный прорыв в этой области связан с работами Р. Цинкернагеля и П. Догерти, установивших, что Т-клетки распознают не свободный антиген, а его фрагмент, встроенный в состав молекул МНС. Природа Т-клеточного рецептора (TCR) была установлена только в начале 80-х годов. Оказалось, что TCR – не иммуноглобулины, но родственные им молекулы двух разных типов.

В 80-е годы сформировалось учение о цитокинах, однако оно было основано на данных, полученных в предшествующие десятилетия. Были расшифрованы основные процессы, происходящие в тимусе, связанные с дифференцировкой и селекцией Т-лимфоцитов. В начале 80-х годов произошло событие, оказавшее большое влияние на иммунологию: было описано новое заболевание, иммунодефицит вирусной природы – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), – которое сразу приобрело высокую социальную значимость. Это способствовало росту финансирования исследований в области иммунологии и повышению их методического уровня, что затронуло как фундаментальную науку, так и прикладные клинико-иммунологические исследования. В этот период начинается распространение базовых методов современной иммунологии – иммуноферментного анализа, а затем – проточной цитометрии.

Этот период развития иммунологии, показавший важность клеточных основ адаптивного иммунитета и фактически игнорировавший факторы врожденного иммунитета, завершился во второй половине 80-х годов XX века, когда в иммунологию стали интенсивно внедрять методы и принципы молекулярной иммунологии. Конец этого периода ознаменовался своеобразным кризисом, показавшим, что не все экспериментальные данные предшествовавшего периода выдерживают испытание новыми научными подходами: так, применение методов клеточного и молекулярногенетического клонирования показало, что разновидность Т-лимфоцитов – Т-супрессоры, как таковые, супрессорами не являются.

Современный этап развития иммунологии – молекулярная иммунология. Молекулярно-биологические методы и технологии стали неотъемлемой частью иммунологии на рубеже 80-х и 90-х годов, что ознаменовало ее переход на новый уровень. В это время важным показателем достоверности данных стало применение при исследованиях генетических подходов. Чрезвычайно широкое применение получили трансфекция и нокаут генов, а также использование клеточных клонов и моноклональных антител. Для этого периода характерно активное обращение (на новом методическом и идеологическом уровнях) к инфекционной иммунологии, включая создание вакцин нового типа. Одновременно обострился интерес к практическому применению получаемых результатов (возможно, это стало следствием чрезвычайного удорожания научных исследований, проведению которых необходимо было дать практическое обоснование). Излюбленной областью создания и применения новых молекулярно-биологических моделей стала иммуноонкология.

Понятие «вакцина» претерпело изменения: теперь этим термином стали обозначать не только профилактические антиинфекционные препараты, как прежде, но и препараты для лечения онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний. Однако следует признать, что, несмотря на большую интенсивность исследований и чрезвычайно высокий методический и технологический уровень работ, проводимых в данных направлениях, реальные практически значимые достижения в них невелики.

К особенностям этого периода развития иммунологии можно отнести чрезвычайно высокие требования к методической стороне исследований, явно выраженную прикладную ориентацию и очевидное пренебрежение теоретическими обобщениями. Экспериментальные достижения этого периода очень многочисленны, но их значимость не всегда можно оценить.

Назовем лишь некоторые из них: расшифровка сигнальных путей, обеспечивающих активацию лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета; изучение дендритных клеток, как клеток, связывающих врожденный и адаптивный иммунитет (с дендритными клетками связаны многие попытки практического применения достижений иммунологии, в частности при создании вакцин разного рода); расшифровка факторов и механизмов, определяющих распределение клеток в организме и пути их рециркуляции, а

также гомеостаз лимфоидных клеток; открытие механизмов формирования лимфоидных органов; обнаружение гетерогенности хелперных Т-лимфоцитов и их связи с патологией; повторное открытие супрессорных Т-клеток (теперь в качестве регуляторных Т-лимфоцитов) и др.

Наиболее крупным теоретическим обобщеним, повлекшим большое число экспериментальных исследований и практически значимых разработок, послужило учение Ч. Джанеуея и его последователей о природе распознавания во врожденном иммунитете и иерархических взаимодействиях врожденного и адаптивного иммунитета. При этом, во-первых, был открыт новый тип иммунологического распознавания, заставивший отказаться от представлениий о неспецифичности врожденного иммунитета, во-вторых, было обосновано представление о невозможности запуска адаптивного иммунитета без предварительной активации врожденного иммунитета. Исследования, проводимые в области иммунологии в XXI веке, в большей или меньшей степени ориентированы на эту концепцию [9].

1.3. Понятие об иммунитете и его видах

Филогенез иммунитета неотделим от истории возникновения и развития многоклеточных организмов. Возникновение многоклеточных живых существ привело к формированию автономных организмов, имеющих внутреннюю среду, заполненную принадлежащими данному организму клетками и ограниченную барьером, отделяющим ее от агрессивного окружения. Под агрессией понимается проникновение во внутренную среду других организмов и с последующей конкуренцией за территорию и ресурсы, а также возможным активным повреждением клеток или их отравлением токсинами и метаболитами. Таким образом, внутри многоклеточного организма был создан прообраз современной иммунной системы – единая система по поддержанию постоянства внутренней среды.

Для работы такой системы необходимы специализирвоанные клетки, каковыми благодаря И. И. Мечникову являются клетки мезенхимального происхождения – подвижные амебоциты, предки фагоцитов млекопитающих. Они обладают выраженной способностью к фагоцитозу. Важное условие эффективной работы этого

гомеостатического механизма – способность защитных клеток отличать потенциально агрессивные чужие клетки от собственных. Принцип, на который опирается такое распознавание, стал основой иммунитета во всех его проявлениях. Таким образом, иммунная система, не имея возможности «дожидаться» проявления агрессивности проникших извне клеток, рассматривает в качестве потенциально опасных любые чужеродные клетки и молекулы.

Возникновение рецепторов, позволяющих «опознать» чужое, стало третьим основополагающим событием на пути формирования иммунитета (после возникновения внутренней среды многоклеточных и специализированных клеток-фагоцитов). Мембранные или растворимые рецепторы взаимодействуют с чужеродными молекулами и приводят к активации клеток-иммуноцитов, что позволяет им убивать и затем элиминировать патогены. Это происходит с помощью цитолиза – внутриклеточного (наиболее совершенного, связанного с фагоцитозом), внеклеточного (вызываемого секретируемыми факторами) и контактного. Патогены могут быть убиты или подготовлены к фагоцитозу растворимыми бактерицидными факторами и рецепторными молекулами. Во всех случаях окончательное расщепление убитых патогенов происходит в процессе фагоцитоза. В таком упрощенном виде можно представить, как работает система более древней формы иммунного ответа – врожденной. Эта форма иммунитета характерна для всех многоклеточных животных. Ее возраст – 1,5 млрд лет. Система врожденного иммунитета весьма эффективно защищала первичноротых многоклеточных животных, а также низших вторичноротых, часто имевших крупные размеры.

Проявления врожденного иммунитета на разных стадиях эволюции и в разных таксонах чрезвычайно разнообразны. Однако общие принципы его функционирования одинаковы на всех стадиях развития многоклеточных.

У хордовых произошло скачкообразное формирование другой разновидности иммунитета: примерно 500 млн лет назад возник адаптивный (т. е. приспособительный) или приобретенный иммунитет. Ветвь адаптивного иммунитета, получившая интенсивное развитие, зародилась у хрящевых рыб. Особый вариант адаптивного иммунитета, основанный на использовании других распознающих и эффекторных молекул, обнаружен у более примитивных хордовых – круглоротых. Адаптивный иммунитет тесно связан с

врожденным и во многом основывается на его проявлениях. Однако эти типы иммунитета сильно различаются. Существенное отличие адаптивного иммунитета от врожденного – способ распознавания чужого. В адаптивном иммунитете оно осуществляется при помощи молекул особого типа (иммуноглобулинов или других белков суперсемейства иммуноглобулинов), при этом распознаются не паттерны, а индивидуальные молекулы или небольшие группы сходных молекул, называемые антигенами. Существует порядка 10^6 различных антигенов. Такое число рецепторов не только не может быть представлено на одной клетке, но и не может быть закодировано в геноме позвоночных, содержащем только десятки тысяч генов. Именно поэтому в процессе эволюции адаптивного иммунитета сформировался сложный механизм генерации разнообразия антигенспецифических рецепторов: при развитии специализированных клеток (лимфоцитов), происходит перестройка их генов, кодирующих антиген распознающие рецепторы, что приводит к образованию в каждой клетке рецептора с уникальной специфичностью. При активации каждая клетка может дать начало клону, все клетки которого будут иметь рецепторы той же специфичности. Таким образом, каждый конкретный антиген распознают не все лимфоциты, а только отдельные их клоны, имеющие специфические антигенраспознающие рецепторы. Если паттернраспознающие рецепторы врожденного иммунитета образовались в процессе эволюции как молекулы, распознающие чужеродные, но не собственные молекулы организма, то специфичность антигенраспознающих рецепторов системы адаптивного иммунитета формируется случайно. Это потребовало развития дополнительных механизмов селекции для устранения «ненужных» и «опасных» (направленных против «своего») клонов лимфоцитов. Такие механизмы достаточно эффективны, однако все же не полностью устраняют риск развития аутоиммунных процессов – иммунных реакций, направленных против собственных антигенов, вызывающих повреждение организма хозяина.

Оба типа иммунитета образуют целостную систему, при этом врожденный иммунитет служит фундаментом для развития адаптивного. Так, лимфоциты распознают антиген в процессе презентации, осуществляемой преимущественно клетками врожденного иммунитета. Удаление из организма антигена и несущих его клеток происходит с помощью реакций, в основе которых лежат ме-

ханизмы врожденного иммунитета, получившие специфический компонент, т. е. направленные на конкретный антиген и действующие с повышенной эффективностью.

Клональный характер адаптивного иммунного ответа создал возможность возникновения иммунологической памяти. При врожденном иммунитете память не развивается и каждый раз реакции на внедрение чужеродных молекул развиваются как впервые. В процессе адаптивного иммунитета формируются клоны клеток, сохраняющих «опыт» предыдущего иммунного ответа, что позволяет им реагировать на повторную встречу с антигеном значительно быстрее, чем при первичном контакте, и формировать при этом более сильный ответ. Наличие клеток памяти делает организм устойчивым к довольно широкому кругу патогенов. Вероятно, именно возможность формирования иммунологической памяти послужила преимуществом, позволившим закрепиться в процессе эволюции такому «дорогостоящему» для организма, громоздкому, во многом ненадежному и даже опасному механизму, как адаптивный иммунный ответ.

Таким образом, адаптивный иммунитет базируется на трех главных процессах: распознавании антигенов (как правило, чужеродных для организма) независимо от их связи с патогенностью, с помощью клонально распределенных рецепторов; элиминации распознанных чужеродных агентов; формировании иммунологической памяти о контакте с антигеном, позволяющей быстрее и эффективнее удалять его при повторном распознавании.

Адаптивный иммунитет имеет еще одно преимущество, отсутствующее у врожденного иммунитета – способность защищать организм от агрессии изнутри (т. е. от злокачественных новообразований). Риск развития злокачественных опухолей вследствие мутаций или вирусной трансформации клеток существенно возрос при увеличении в эволюции размеров организма, произошедшем примерно тогда же, когда возник адаптивный иммунитет. Помимо этого нельзя исключить, что адаптивный иммунитет возник как частное проявление изменений более высокого порядка, с которыми связаны существенные эволюционные преимущества, раскрыть которые предстоит в будущем [9].

На совремнном этапе развития иммунологии выделяют несколько определений понятию «иммунитет», которые отражают разные стороны этого явления.

Иммунитет (от лат. *immunitas* – освобождение, избавление) – это способ защиты организма от генетически чужеродных веществ – антигенов экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, биологической (антигенной) индивидуальности каждого организма и вида в целом [12].

Иммунитет – это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям [26].

Иммунный ответ (способ реагирования иммунной системы) – комплексная стадийная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном и направленная на его элиминацию [12].

В зависимости от уровня эволюционного развития, вида, особенностей и сложности сформировавшейся иммунной системы и способностями отвечать теми или иными реакциями на антигены иммунитет делится на два вида: *врожденный и адаптивный*.

Врожденный иммунитет (видовой, наследственный, генетический, конституциональный, неспецифический, естественный) – это выработанная в процессе филогенеза генетически закреплённая, передающаяся по наследству невосприимчивость данного вида и его индивидов к какому-либо антигену, обусловленная биологическими особенностями самого организма, свойствами данного антигена, а также особенностями их взаимодействия [12].

В качестве примеров, демонстрирующих явление врожденного иммунитета, можно назвать невосприимчивость человека к некоторым возбудителям (чума крупного рогатого скота, болезнь Ньюкасла, поражающая птиц, оспа лошадей и др.). Эта невоосприимчивость объясняется отсутствием у вида соответствующего рецепторного аппарата, быстрая деструкция антигена ферментами организма и др. [12].

Адаптивный иммунитет (приобретенный, специфический, индивидуальный) – это невосприимчивость к антигену чувствительного к нему организма, приобретаемая в процессе онтогенеза в результате естественной встречи с этим антигеном организма [12].

Примерами адаптивного иммунитета является невосприимчивость к инфекциям после перенесенного заболевания (постинфекционный иммунитет), поствакцинальный иммунитет [12].

В свою очередь, адаптивный иммунитет также можно подразделить на несколько типов (табл. 2).

Таблица 2

Типы адаптивного иммунитета [12]

Адаптивный иммунитет	Активный	естественный (постинфекционный)
		исскуственный (поствакцинальный)
	Пассивный	естественный (иммунитет новорожденных)
		исскуственный (введение иммунных сывороток)

Так как врожденный имунитет является более древней формой резистентности организма по сравнению с адаптивным, то между ними можно выделить ряд существенных отличительных свойств (табл.3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика врожденного и адаптивного иммунитета [12; 26]

Признаки сравнения	Врожденный	Адаптивный
Основа	видовой, базируется на филогенетически «древних» биологических реакциях	адаптивный, использует эволюционно «новые» биологические механизмы
Направленность	узконаправлен – предназначен для уничтожения патогенов	универсален – предназначен для уничтожения любых чужеродных структур
Специфичность действия	неспецифичен – распознает общие для патогенов структуры	высокоспецифичен – распознает «свое-чужое»
Наличие имунологической памяти	отсутствует	имеется

В зависимости от механизма иммунного реагирования выделяют *клеточный* и *гуморальный* иммунитет. В клеточном иммунном ответе ключевую роль играют Т-лимфоциты, а в гуморальном – антитела, продуцируемые В-лимфоцитами.

По направленности выделяют иммунный ответ: антибактериальный, антитоксический, противовирусный, противопаразитарный, противоопухолевый; *по охвату организма* – системный (когда в ответ на антиген вовлекаются все системы организма, направленные на его уничтожение) и местный (характеризуется развитием местной реакции в месте проникновения антигена) [12].

Механизм формирования иммунного ответа отличается в зависимости от первичного или повторного контакта с одним и тем же антигеном (табл. 4).

Таблица 4

Виды иммунитета по времени формирования [12]

Признаки сравнения	Первичный контакт	Вторичный контакт
наличие иммунной памяти	отсутствует	имеется
время формирования	формируется при первом контакте с антигеном	формируется при повторном контакте с антигеном
длительность фазы распознавания антигена	длительная	короткая
время нейтрализации антигена	от суток	от часов

Также выдялют разные виды иммунитета в зависимости от наличия антигена в организме (табл. 5).

Таблица 5

Виды иммунитета по наличию возбудителя в организме [12]

Виды иммунитета	Определение	Примеры
стерильный	наличие специфических клеток и молекул против конкретного антигена возбудителя, при полном отсутствии возбудителя в организме	поствакцинальный иммунитет после введения убитых вакцин, пожизненный иммунитет после кори, натуральной оспы
нестерильный	наличие специфических клеток и молекул против конкретного антигена возбудителя, только при наличии возбудителя или его антигенов в организме	иммунитет при туберкулезе

Контрольные вопросы

1. Что такое иммунология?
2. Из каких разделов состоит иммунология как научная дисциплина?
3. Какие задачи решает иммунология как наука?

4. Какие методы использует иммунология?
5. Как развивалась история иммунологии? Какие этапы можно выделить?
6. В чем заключается вклад Э. Дженера в развитие иммунологии?
7. Почему отцом иммунологии считается Л. Пастер?
8. В каком направлении развивается современная иммунология?
9. Что такое иммунитет?
10. Какие виды иммунитета выделяют?
11. Как в ходе эволюции шло формирование иммунного ответа?

ГЛАВА 2. СТРОЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА И ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

2.1. Строение и развитие иммунной системы человека

Иммунная система представляет собой функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей, клеток, специфических белков и регуляторных компонентов, обеспечивающих защиту организма от экзогенных и эндогенных антигенов или система, осуществляющая иммунный ответ организма.

Основными свойствами иммунной системы являются:

- организация по принципу единой сети;
- способность к возбуждению (иммунному ответу), обучению, запоминанию (иммунная память) и торможению (иммунологическая толерантность);
- генетическая детерминированность;
- ауторегуляторная способность.

Основные функции иммунной системы:

- быстрое распознавание чужеродного агента;
- нейтрализация веществ и уничтожение клеток, генетически отличных от собственных структур организма;
- элиминация чужеродного агента из организма.

Иммунная система включает включает несколько компонентов: инкапсулированные лимфоидные органы (центральные (первичные) и периферические (вторичные)), неинкапсулированные лимфоидные скопления, отдельные клетки и молекулы (табл. 6). Все эти составляющие объединены в единую систему посредством циркуляторного компонента – крови и лимфы.

К центральным органам относятся костный мозг и тимус (вилочковая железа) (табл. 7). В них происходят дифференцировка и созревание лейкоцитов. Костный мозг – основной орган лимфо- и гемопоэза. Кроме того, он служит местом сосредоточения эффекторных клеток адаптивного иммунитета (например, плазмоцитов). Таким образом, только тимус является чисто центральным лимфоидным органом. Основная его функция – обеспечение развития

Т-лимфоцитов. У птиц, некоторых рептилий, а также у жвачных млекопитающих имеется особый тип центральных лимфоидных

органов или лимфоидных структур, в которых развиваются В-лимфоциты (у птиц и рептилий – сумка, или бурса Фабриция).

Таблица 6

Строение имунной системы [10; 26]

Компоненты иммунной системы	Разновидности	Примеры
органы	центральные	костный мозг, тимус
	периферические	лимфатические узлы, селезенка
лимфоидные скопления (неинкапсулированные)	слизистой оболочки кишечника	Пейеровы бляшки
	слизистой оболочки ротовой полости и глотки	миндалины
	лимфоидные скопления придатка слепой кишки	аппендикс
	диффузная лимфоидная ткань	диффузная лимфоидная ткань кожи
клетки	врожденного иммунитета	макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, натуральные киллеры
	адаптивного иммунитета	Т-лимфоциты, В-лимфоциты
молекулы	антитела	IgG, IgA, IgM, IgE
	цитокины	IL-1, IL-8, IL-10 и др.
	рецепторы	TLR, NLR, TCR, BCR и др.
	молекулы адгезии	интегрины, селектины, кадгерины и др.
циркуляторный компонент		кровь
		лимфа

Название центральных лимфоидных органов определило обозначение основных типов лимфоцитов: Т (тимусзависимые) и В (бурсазависимые). Название третьего типа лимфоидных клеток – NK-клеток – происходит от выполняемой ими функции (естественные киллеры – natural killers).

Периферический отдел иммунной системы образован неинкапсулированными лимфоидными структурами, связанными со слизистыми оболочками, диффузно распределенными лимфоидными и миелоидными клетками и инкапсулированными (т.е. истинными, морфологически изолированными) лимфоидными органами. Лимфоидные органы взаимосвязаны путями рециркуляции

лимфоцитов (лимфатическая и кровеносная системы). Выделяют 2 разновидности инкапсулированных лимфоидных органов – лимфатические узлы и селезенка (табл. 6).

Таблица 7

Основные функции органов иммунной системы

[10; 12; 26]

Органы иммунной системы		Функция
центральные	– костный мозг – тимус	– лимфопоэз, миелопоэз; – антигеннезависимая дифференцировка лимфоцитов.
периферические	– инкапсулированные (лимфатические узлы, селезенка); – неинкапсулированные (лимфоидная ткань СО и кожи)	– иммуногенез; – антигензависимая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов; – образование клонов клеток, осуществляющих иммунный ответ.

Костный мозг (*medulla ossea rubra*) – центральный орган всего кроветворения, место обитания пула стволовых кроветворных клеток, которые являются родоначальницами всех форменных элементов крови и соответственно иммунокомпетентных клеток (рис. 1). Костный мозг локализуется в губчатом веществе костей (эпифизы трубчатых костей, грудина). Главная функция – продукция иммунокомпетентных клеток из полипотентной стволовой.

Все клетки крови происходят из общей клетки-предшественницы – стволовой кроветворной клетки. На территории костного мозга проходит полный «курс»: эритропоэза (заканчивается эритроцитами); миэлопоэза (заканчивается лейкоцитами – нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, базофилами); мегакариоцитопоэза (заканчивается тромбоцитами); лимфопоэза – предшественник всех лимфоцитов (рис. 2).

Тимус (вилочковая железа) (*thymus*) – специализированный лимфоидный орган, в котором проходит лимфопоэз. Тимус расположен в переднем верхнем средостении, за грудиной, над сердцем. Тимус состоит из двух больших долей, которые фрагментированы

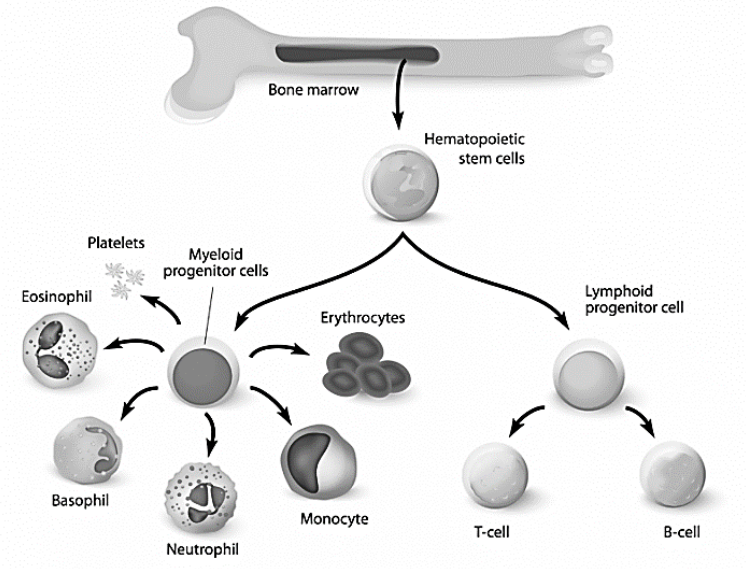


Рис. 1. Схема образования имунных клеток в костном мозге (по данным сайта https://microbenotes.com/bone-marrow-types-structure-and-functions/)

на множество долек, разделенных фиброзными перегородками. Структурная единица тимуса – долька (рис. 3). В каждой дольке четко различимы две гистологические зоны: по периферии – корковая, в центре – медуллярная. Строма тимуса эпителиальная. Основным элементом коры являются фолликулы Кларка, в которых концентрируютя эпителиальные и дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты (тимоциты). Созреванию и дифференцировке Т-лимфоцитов в тимусе способствуют гормоны (тимулин, α- и β-тимозин, тимопоэтин), синтезируемые эпителиальными клетками. Незрелые лимфоциты, поступившие в кору тимуса, в процессе деления созревают. При этом в клетках формируются рецепторы как к чужеродным, так и собственным антигенам.

В тимусе происходит селекция Т-лимфоцитов, состоящая из двух стадий: позитивной и негативной селекции.

Позитивная селекция – отбор клеток, обладающих рецепторами для молекул главного комплекса тканевой совместимости, обеспечивающих возможность последующих контактов Т-лимфоцитов с клетками, представляющими им чужеродный антиген.

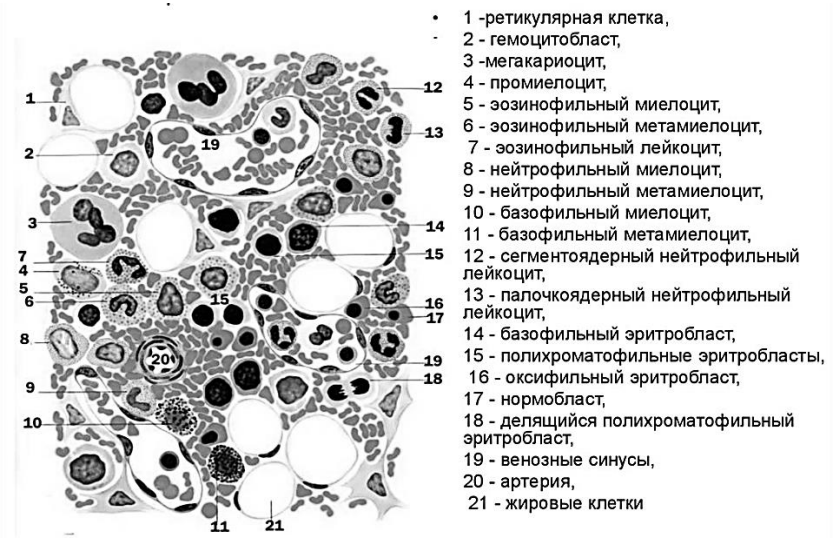


Рис. 2. Схема строения костного мозга (по данным сайта https://ppt-online.org/245022)

Негативная селекция – клетки с рецепторами для собственных антигенов погибают путем апоптоза.

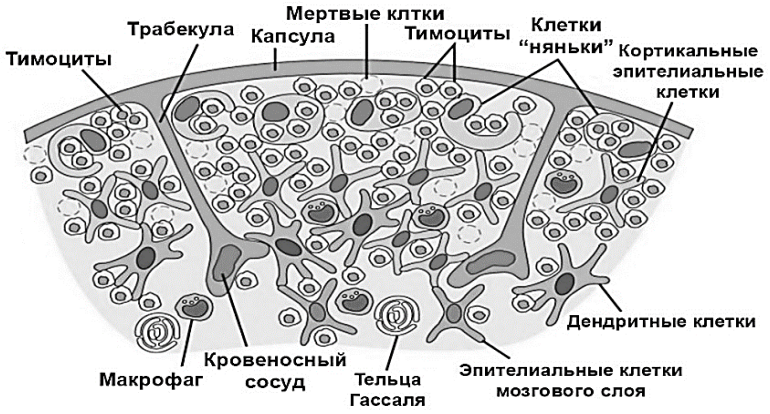


Рис. 3. Схема строения тимуса (по данным сайта https://immuninfo.ru/immunologiya/obshhie-polozheniya/timus-vilochkovaya-zheleza/)

Функционирование тимуса неодинаково на протяжении всей жизни человека. Так, тимус появляется в период внутриутробного развития и начинает функционировать у шестинедельного эмбриона; к моменту рождения тимус человека весит всего 10–15 г; окончательно созревает к 5-летнему возрасту; к 9–12 годам достигает максимального развития и веса (30–40 г); после периода полового созревания начинается инволюция органа – замещение лимфоидной ткани жировой и соединительной с утратой до 3 % активной ткани ежегодно.

Селезенка (*splen*) – относительно большой непарный орган, с массой в среднем 150 г у взрослого человека. Лимфоидную ткань селезенки называют белой пульпой. В белой пульпе имеются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны, которые заселяются Т- и В-лимфоцитами соответственно (рис. 4). Селезенка – лимфоцитарная «таможня» для антигенов, попавших в системную циркуляцию в кровь.

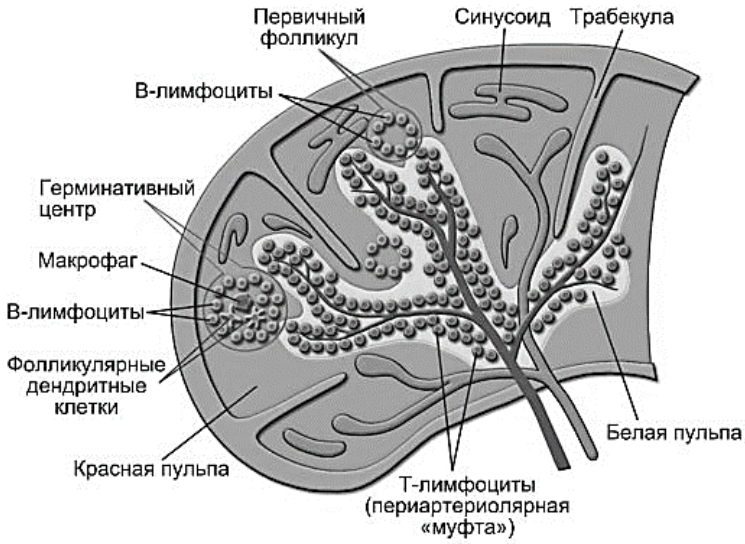


Рис. 4. Схема строения селезенки (по данным сайта https://ppt-online.org/556696)

Лимфатические узлы (*nodi lymphatici*)– множественные, симметрично расположенные по телу, инкапсулированные пери-

ферические лимфоидные органы бобовидной формы, размером от 0,5 до 1,5 см в длину (вне воспаления). Они состоят из заключенной в капсулу паренхимы, содержащей лимфоциты. Лимфатические узлы расположены регионарно и называются в соответствии с частью тела, которую они «обслуживают»: околоушные, заднешейные, подчелюстные, подмышечные, подколенные, паховые, брыжеечные и т. д. Лимфатические узлы через афферентные лимфатические сосуды (которых несколько на один узел) дренируют тканевую жидкость из всех барьерных тканей. Лимфатические узлы – это «таможня» всех веществ (антигенов), попадающих во внутреннюю среду организма через покровные ткани.

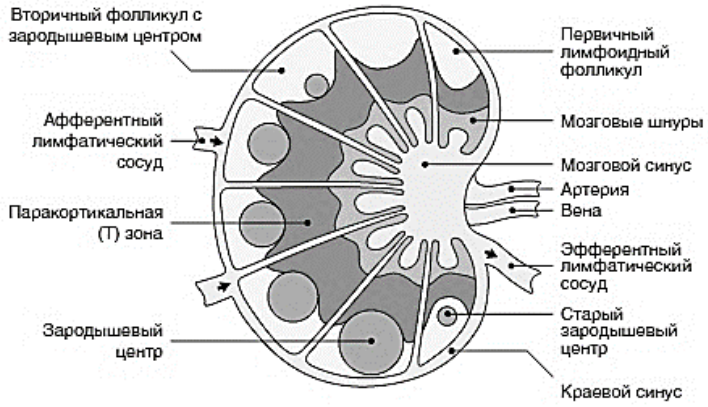


Рис. 5. Схема строения лимфатического узла [13]

В строении лимфатического узла выделяют корковую и медуллярную зоны (рис. 5). Корковая зона разделена трабекулами на радиальные сектора. В этой зоне располагаются лимфоидные фолликулы – В-лимфоцитарная зона. Лимфоидные фолликулы могут быть первичными и вторичными. Первичные фолликулы преобладают в покоящихся лимфоузлах, содержащиеся в них клетки малоактивны. В случае формирования реакции на антиген первичные фолликулы превращаются во вторичные (зародышевые центры). В паракортикальной зоне лимфатического узла локализованы Т-лимфоциты и посткапиллярные венулы, через стенку которых происходит миграция лимфоцитов из крови в лимфатический узел, это Т-зависимая зона.

Неинкапсулированную лимфоидную ткань в зависимости от локализации принято подразделять на несколько разделов:

– лимфоидная ткань, ассоциированная с желудочно-кишечным трактом (gut-associated lymphoid tissue – GALT) (рис. 6).

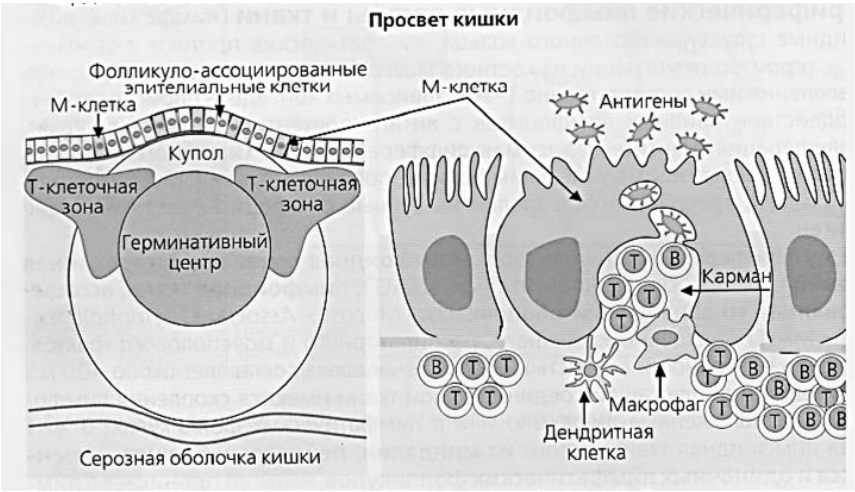


Рис. 6. Схема Пейеровой бляшки в кишечнике [8]

Это глоточное лимфоидное кольцо Пирогова, пейеровы бляшки тонкой кишки, лимфоидные фолликулы аппендикса. Особой субпопуляцией являются внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки (intra-epitelial lymphocytes – IEL).

– лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (bronchial-associated lymphoid tissue – BALT). IEL слизистой оболочки дыхательной системы;
– лимфоидная ткань других слизистых оболочек (– mucosal-associated lymphoid tissue – MALT, например, половых органов).
– лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (skin-associated lymphoid tissue – SALT) и субпопуляция диссеминированных внутриэпителиальных лимфоцитов кожи (IEL).

Основная функция лимфоидной ткани слизистых оболочек и кожи – поддержание иммуногенеза В-лимфоцитов и их дифферен-

цировка в плазмоциты, продуцирующие антитела – иммуноглобулины секреторных классов А и Е.

Также иммунную функцию могут выполнять и неиммунные органы, такик как, печень и легкие. В печени у человека локализована большая часть особых лимфоидных клеток – естественных киллеров. Субпопуляции лимфоцитов в печени «обслуживают» кровь воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества. Лимфоциты печени обеспечивают постоянное поддержание иммунологической толерантности к пищевым веществам. В печени находится половина массы всех тканевых макрофагов организма. В печени синтезируются белки острой фазы и белки системы комплемента, которые обеспечивают реализацию воспаления и врожденного иммунитета.

Периферическая кровь – транспортно-коммуникационный компонент иммунной системы. В ней циркулируют кроветворные и иммунокомпетентные клетки [26].

Лимфа представляет собой прозрачную вязкую желтоватую жидкость, в которой нет эритроцитов, но много лимфоцитов. Ток лимфы происходит снизу вверх, от кончиков пальцев рук и ног до грудного лимфатического протока. Лимфатическая жидкость движется за счёт сокращения окружающих мышц и наличия в лимфатических протоках клапанов, предотвращающих обратный ход лимфы. Из капилляров лимфа поступает в лимфатические сосуды, а затем в протоки и стволы: слева в грудной проток (самый большой проток), левый яремный и левый подключичный стволы; справа в правый лимфатический проток, правый яремный и правый подключичный стволы. Протоки и стволы впадают в крупные вены шеи, а затем в верхнюю полую вену. На пути лимфатических сосудов расположены лимфатические узлы, выполняющие барьерную и иммунную роль.

Функция лимфы – возвращение белков, воды, солей, токсинов и метаболитов из тканей в кровь для последующей утилизации. В организме человека содержится 2–4 литра лимфы. Лимфатическая система участвует в создании иммунитета, в защите от болезнетворных микробов и вирусов. По лимфатическим сосудам при обезвоживании и общем снижении защитных сил иммунитета возможно распространение паразитов: простейших, бактерий, вирусов, грибков и др., что называют лимфогенным путём распространения инфекции, инвазии или метастазирования.

Основные функции лимфы:

- возврат электролитов, белков и воды из межклеточного пространства в кровяное русло;
- обеспечение образования максимально концентрированной мочи (при нормальном лимфообращении);
- перенос многих веществ, всасываемых в органах пищеварения, в том числе жиров;
- отдельные ферменты (например, липаза или гистаминаза) могут попадать в кровь только через лимфатическую систему (метаболическая функция);
- сбор из тканей эритроцитов, которые там накапливаются после травм, а также ядов и бактерий (защитная функция);
- обеспечение связи между органами и тканями, а также лимфоидной системой и кровью;
- поддержание постоянной микросреды клеток (гомеостатическая функция).

Онтогенез иммунной системы

Представленное выше описание строения органов иммунной системы и особенностей их функционирования в полной мере характерно для взрослого человека. Однако, формирование имунной системы в ходе онтогенеза претерпевало ряд существенных изменений (табл.8).

Таблица 8

Основные периоды онтогенеза иммунной системы [14]

Период	Характеристика	Сроки
I	закладка первичных органов и начальная дифференциация клеток иммунной системы	4–5 неделя – 9 месяц внутриутробного периода
II	совершенствование и формирование зрелой иммунной системы	с момента рождения до 16–18 лет
III	зрелость, максимальная функциональная активность иммунной системы	от 16–18 до 55–60 лет
IV	старение, снижение функций иммунной системы	после 55–60 лет

К возрастным особенностям иммунной системы относятся:

- ранняя закладка органов иммунной системы в онтогенезе (с 4–5 недели внутриутробного периода происходит закладка центральных органов, с 9–12 недели – периферических);

- к моменту рождения иммунная система достигает достаточной морфологической зрелости;
- размер органов иммунной системы быстро увеличивается в детском возрасте (весовой максимум достигается в 10–14 лет);
- большая индивидуальная вариабельность лимфоидной ткани (иммунная система формируется в зависимости от антигенного окружения);
- ранняя возрастная инволюция органов иммунной системы (к 40–50 годам происходит замещение лимфоидной ткани жировой и соединительной).

Долгое время считалось, что эмбрион иммунологически полностью некомпетентен. Разработка современных методов исследования и расширение числа видов экспериментальных животных изменило эту точку зрения. Конечно, уровень иммунной реактивности развивающихся зародышей значительно уступает половозрелым особям и, тем не менее, начальные этапы становления Т- и В-систем иммунитета проявляются очень рано [18].

Иммунная система начинает формироваться на 4-й неделе онтогенеза (рис. 7). Одним из первых образующихся органов является тимус. Тимус развивается раньше других лимфоидных органов из зачатков III и IV пар жаберных карманов головного конца кишечной трубки. Начиная с 5 недели в тимусе секретируются предшественники Т-клеток и хемотаксические факторы, привлекающие протимоциты костного мозга (будущие лимфоциты). Лимфатические сосуды тимуса представлены густой капиллярной сетью, начинающейся в междольковых септах соединительной ткани, в которых концентрируются и окончательно созревают Т-клетки. На 6–7 неделе беременности в тимусе начинается дифференцировка на мозговую и корковую зоны, он смещается за грудину и вокруг образуется капсула. В 7–16 неделю дифференцируются секреторные клетки – это критический период развития, во время которого корковая зона инфильтрирована малыми лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами и тучными клетками. Здесь же находятся гемоцитобласты (источники будущих лимфоцитов) и отдельные очаги экстрамедуллярного лимфопоэза. Мозговая зона содержит небольшое количество лимфоцитов, многоядерных клеток слияния, крупных светлых клеток и макрофагов (способных к фагоцитозу). В конце дифференцировки в тимусе содержатся 84%

Т-клеток и 1 % В-клеток, что соответствует клеточному составу железы взрослого человека.

По мере созревания привлеченных из костного мозга протимоцитов на их поверхности начинают экспрессироваться антигены, включая маркер CD1 (специфичен для незрелых Т-клеток) и маркеры CD3, CD4, CD5 и CD8 (специфичны для Т-хелперов и Т-киллеров). Зрелые тимоциты экспрессируют маркер CD44, кото рый служит рецептором для компонентов внеклеточного матрикса и выявляется на всех циркулирующих лимфоцитах.

Максимальное развитие тимуса отмечается в детском возрасте, когда наблюдается быстрый рост тела. После полового созревания развитие железы замедляется и начинается ее инволюция, которая продолжается до конца жизни. Примерно к 25-летнему возрасту прекращается рост тела человека (чему способствует эффект соматотропного гормона) и нарушается ранее стабильное соотношение Т- и В-клеток. После 40 лет продукция гормонов тимуса снижается на 50 %.

Костный мозг как кроветворный орган развивается, начиная с 16–18 нед. До этого срока кроветворную функцию выполняет печень. В первой половине жизни в костном мозге выявляются 16–18 % В-клеток и 1,5–1,8 % Т-клеток. В дальнейшем их количество постепенно снижается параллельно с инволюцией тимуса. Лимфоциты образуются в костном мозге в течение всей жизни из полипотентных стволовых клеток.

Селезенка развивается из мезенхимы дорсальной брыжейки будущего большого сальника. На 4 неделе развития она представлена скоплением клеток на стенке желудка, а на 5 неделе в этом скоплении определяются единичные бласты, макрофаги и ретикулярные волокна.

На 13 неделе это уже отдельный полый орган, готовый для депонирования крови. В нем видны ретикулярная ткань, трабекулярный остов и сеть кровеносных сосудов.

На 14 неделе в селезенке появляются фолликулы (без лимфоцитов) и слабо определяется гемопоэтическая функция.

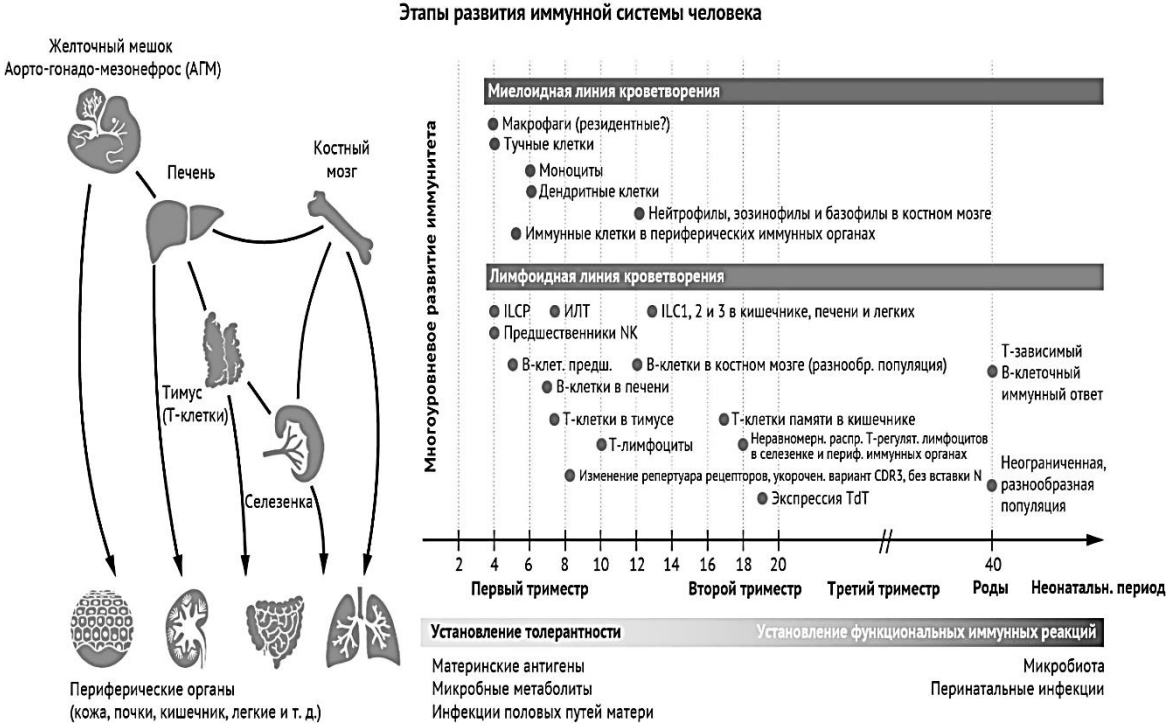


Рис. 7. Временное и пространственное развитие иммунной системы человека (по данным сайта https://ai-news.ru/2020/06/prenatalnoe_razvitie_immunnoj_sistemy_cheloveka.html)

На 15 неделе селезенка «заселяется» лимфоцитами: В-клетки составляют 13 %, Т-клетки – 2,5 % (до этого времени В-клетки определяются только в печени). На 16–20 неделе в селезенке уже 30 % В-клеток и 16 % Т-клеток, и такое соотношение сохраняется до рождения ребенка.

У взрослого человека в селезенке преобладает антителообразование. К другим ее функциям относится участие в системе неспецифической резистентности, которую обеспечивают поступившие в селезенку прелимфоциты, преобразующиеся в NK-клетки.

Лимфатические узлы развиваются в разное время. В одних случаях они развиваются на 6–7 неделе беременности (шейные узлы, узлы перитонеальной и паховой областей). В других случаях они развиваются поздно – это мезентериальные узлы. На первом году жизни определяются затылочные узлы, после трех лет – подчелюстные узлы. Окончательно все лимфатические узлы формируются к 10 годам жизни, и их количество у взрослого человека достигает 500, а общая масса соответствует 1 % массы тела. В возрасте 16–50 лет функция всех лимфатических узлов относительно стабильна, а после 60 лет в них уменьшается число лимфоцитов.

Лимфоидная ткань слизистых оболочек (ЛТС) – это скопления лимфоцитов, фагоцитов и плазматических клеток, находящихся в бескапсулярных субэпителиальных фолликулах. Она расположена под слизистыми оболочками в легких, глоточном кольце Вальдейера-Пирогова (включает язычную, нёбную и глоточную миндалины), Пейеровых бляшках (нижняя часть подвздошной кишки) и аппендиксе (отросток слепой кишки). Глоточное кольцо развивается (как и тимус) из головного отдела кишечной трубки.

У детей 3–7 лет глоточные миндалины наиболее развиты, с 12 лет начинается их инволюция и уже к 16 годам обнаруживаются только остатки миндалин.

Лимфоциты ЛТС представлены Т-клетками, многие из которых являются клетками памяти (имеют маркер CD45RO). Они преимущественно синтезируют иммуноглобулины IgA и IgE (плазматические клетки в основном производят IgA), слабо реагируют на антитела к маркеру CD3, но чувствительны к антителам к маркеру CD28.

ЛТС отличается от других лимфоидных органов еще и тем, что циркулирующие в организме лимфоциты возвращаются глав-

ным образом в нее, что объясняется экспрессией клетками этой ткани «молекул возврата домой», связывающихся с молекулами адгезии или адрессинами (хоминговые рецепторы (homing receptors), находящимися на поверхности эндотелиоцитов, а также Пейеровых бляшек.

Первые скопления лимфоидной ткани в аппендиксе (и тонкой кишке) определяются на 3 мес развития. С 4 мес. появляются групповые фолликулы, количество и масса которых постепенно нарастает. С 17 нед в нем определяются В- и Т-клетки. В первые дни жизни в фолликулах аппендикса появляются скопления лимфобластов. До 22 лет их масса медленно увеличивается, а в 28 лет – уменьшается, и к 40 годам наступает атрофия фолликулов (у стариков – облитерация отростка).

Печень закладывается на 4 нед и уже с 5 нед является центром кроветворения, в котором определяется небольшое количество Т-клеток. С 9–10 нед из стволовых клеток, находящихся в островках гемопоэтической ткани, появляются В-клетки. На 12–14 нед их максимум достигает 15 %. На 16–18 нед печень прекращает свою кроветворную функцию, передавая ее функционально активному в это время костному мозгу [14].

Дети с первых дней жизни все больше и больше соприкасаются с внешней средой во всем ее разнообразии, а обменные процессы у них протекают с высокой активностью. В дыхательные пути поступает воздух, в котором могут быть посторонние частицы. Пищевые антигены, а вместе с ними и другие чужеродные вещества, и патогенные микроорганизмы воздействуют на слизистую оболочку органов пищеварения. Требуется защита и от появляющихся в самом организме и становящихся чужеродными продуктов жизнедеятельности. Естественно, что в детском организме очень рано формируются механизмы защиты от всего генетически чужеродного. В связи с этим после рождения человека выделяют несколько критических периодов в развитии иммунной системы.

Первым критическим периодом является период новорожденности, так как организм встречается с огромным количеством антигенов. При этом недостаток собственных иммуноглобулинов компенсируется антителами матери, поступающими в организм младенца.

Второй критический период от 3 до 6 месяцев, когда наблюдается ослабление пассивного иммунитета. В этот период дети проходят интенсивную вакцинацию.

Третий критический период – 2-й год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребенка, так как они начинают свободно перемещаться и употреблять более разнообразную пищу. Таким образом, количество лимфоидных узелков возрастает. Так, в небных миндалинах детей в возрасте до 3 лет число узелков, по сравнению с таковым у новорожденных, увеличивается в 29 раз, в глоточной миндалине – в 8 раз. В стенках тонкой кишки количество лимфоидных узелков за 2–3 года жизни ребенка возрастает в 14 раз, аппендикса – в 3 раза, мочевого пузыря – в 10 раз.

Четвертый критический период – 4–6-й годы жизни. В этом возрасте система местного иммунитета у большинства детей завершает свое развитие.

Пятый критический период – подростковый возраст. Повышение секреции половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции гуморального иммунитета.

Начиная приблизительно с юношеского возраста, в лимфатических узлах наблюдается разрастание соединительной ткани, в узлах появляется жировая ткань, а количество паренхимы коркового и мозгового вещества уменьшается. По мере инволютивных изменений в лимфатических узлах исчезают или заметно уменьшаются в количестве лимфоидные узелки с центрами размножения.

Шестой критический период – старческий и пожилой возраст. С возрастом наблюдается подавление иммунитета, хотя абсолютное количество Т- и В- клеток не снижается, а изменяется их функциональная активность. Это приводит к типичным болезням пожилого возраста – неопластическим поражениям и аутоиммунным расстройствам.

В пожилом, старческом возрасте лимфоидные узелки исчезают вообще. В некоторых лимфатических узлах их лимфоидная паренхима остается в виде участков вблизи ворот узла или возле его капсулы. Из-за разрастания соединительной ткани наиболее мелкие лимфатические узлы становятся непроходимыми для лимфы и выключаются из лимфатического русла. Средние и крупные лимфатические узлы, если они лежат рядом, срастаются друг с другом и ко второй половине постнатального периода образуют крупные

узлы лентовидной и сегментарной формы, которые на гистологических срезах имеют дольчатое строение. Таким образом, у людей в зрелом и особенно пожилом и старческом возрасте уменьшается количество лимфатических узлов в регионарных группах, в то же время встречается много узлов крупных размеров [18].

Контрольные вопросы

1. Что такое иммунная система?
2. Из каких компонентов состоит иммунная система?
3. Какое строение имеет костный мозг и какие функции он выполняет?
4. Какое строение имеет тимус и какие функции он выполняет?
5. Какое строение имеют лимфатические узлы и какие функции они выполняет?
6. Какие особенности строения селезенки позволяют ей выполнять функции иммунологического надзора?
7. Какую роль в иммунитете играет лимфоидная ткань слизистых оболочек?
8. Какие компоненты строения печени позволяют ей выполнять функции иммунологического надзора?
9. Какие периоды развития иммунной системы выделяют?

2.2. Клетки и молекулы иммунной системы человека

Образование клеток иммунной системы

Всё многообразие имунных реакций, направленных на уничтожение и элиминацию чужеродных молекул из организма, осуществлятся клетками, относящимися к кроветворным линиям – миелоидной и лимфоидной (рис. 8). В свою очередь миелоидный росток дает начало 3 линиям дифференцировки, наиболее важной из которых является гранулоцитарно-макрофагальная, или GM-линия. Она дает начало двум дочерним линиям – моноцитарной (М-линия) и гранулоцитарной (G-линия). Вопрос о развитии эозинофилов и базофилов до конца не решен.

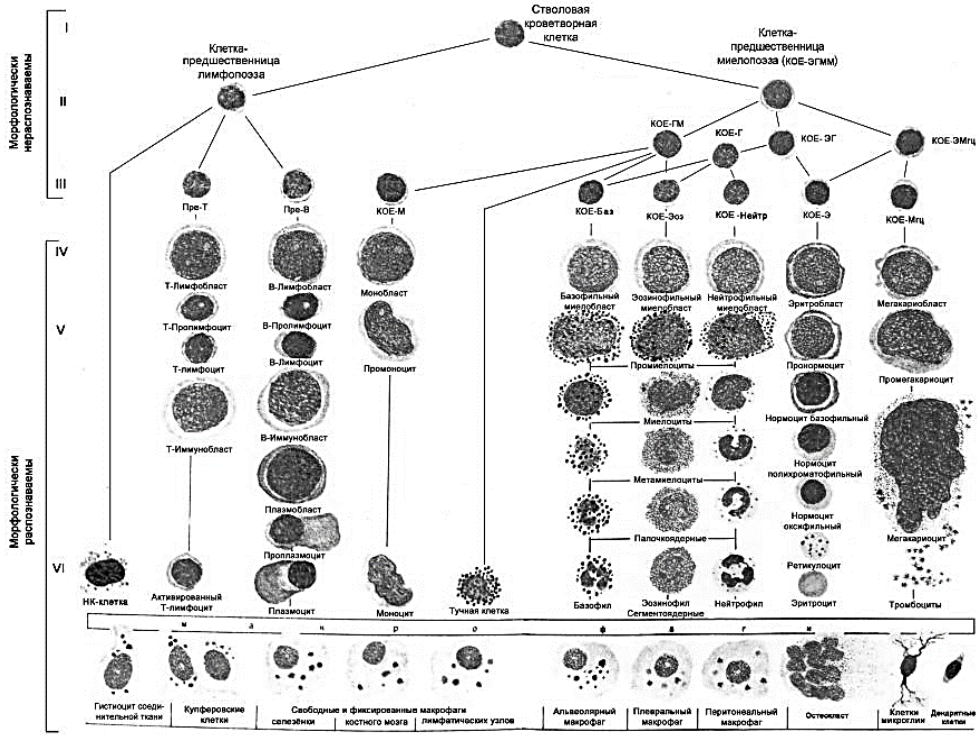


Рис. 8. Схема образования клеток крови (по данным сайта https://studfile.net/html/2706/410/html_Z5VSyJiTN6.KwFr/htmlconvd-hT4zNw6x1.jpg)

Есть данные о наличии у них общего предшественника, дифференцирующегося впоследствии на эозинофильную и базофильную линии. Выделяют несколько стадий развития миелоидных клеток: миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные (зрелые) формы. Клетки на двух последних стадиях в норме присутствуют в кровотоке.

Для дифференцировки миелоидных (как и любых других) клеток необходима экспрессия определенного набора факторов транскрипции. Эти ядерные белки обладают сродством к конкретным последовательностям ДНК в промоторных участках генов и, соединяясь с ними, обеспечивают экспрессию этих генов. Обычно с промотором соединяется целый комплекс транскрипционных факторов, среди которых есть постоянно присутствующие (конститутивные) и индуцируемые факторы; некоторые из них характерны для различных стадий развития клеток. Так, при миелопоэзе для большинства линий и стадий развития клеток выявлены относительно специфичные для них транскрипционные факторы. Например, экспрессия транскрипционного фактора Ikaros характерна для лимфоидной, но не миелоидной ветви гемопоэза. При миелопоэзе высокий уровень экспрессии фактора PU.1 необходим для развития клеток GM-линии, низкий уровень выявляют в клетках эозинофильного ряда, а в базофилах этот фактор отсутствует. Моноцитарный и гранулоцитарный ряды различаются скорее комбинацией транскрипционных факторов, чем наличием одного специфичного; нейтрофилы отличаются от моноцитов экспрессией разных изоформ фактора C/EBP. Спектры дифференцировочных факторов базофилов и других миелоидных клеток крови не перекрываются.

Незрелые кроветворные клетки легко подвергаются апоптозу. Для сохранения жизнеспособности им необходимо присутствие в микроокружении цитокинов. Основным цитокином, общим практически для всех миелоидных клеток, начиная от общего миелоидного предшественника, считают гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage – GM-CSF). На ранних этапах миелопоэза сходную роль выполняет IL-3, называемый также полипоэтином. При созревании и специализации клеток для сохранения жизнеспособности им необходимы линейно-специфические цитокины: для моноцитарного ряда – моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (macrophage colony-stimulating factor –

M-CSF), а для нейтрофильного – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte colony-stimulating factor – G-CSF). Подобную роль при развитии эозинофилов играет IL-5. Во всех этих случаях наряду с названными цитокинами роль фактора выживания и колониестимулирующего фактора выполняют GM-CSF и, в меньшей степени, IL-3. Базофилам для развития нужен комплекс факторов, в котором главную роль играет CSF.

Между появлением гранулоцитарно-макрофагального предшественника и его дифференцировкой на моноцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный предшественники проходит около 5 сут – это один из самых длительных этапов миелопоэза. Следующий этап – созревание – значительно отличается по продолжительности для моноцитов и гранулоцитов: если для созревания моноцита необходимо 2–3 сут, то для созревания нейтрофильного гранулоцита – 10–12 сут. После созревания моноциты находятся в костном мозгу еще сутки и затем покидают его, поступая в кровоток. При этом клетки сохраняют способность к делению и дальнейшей дифференцировке. Нейтрофилы остаются в костном мозгу в течение 1–2 сут и выходят в кровь не просто зрелой, а старой клеткой с ограниченными способностями, неспособной к делению, индуцированной экспрессии генов и синтезу белка. Наиболее короткий промежуток времени требуется для развития в костном мозгу эозинофилов (2–4 сут.). Аналогичные данные для базофилов отсутствуют.

Выход лейкоцитов из костного мозга в кровоток происходит вследствие ослабления взаимодействия хемокинов, выделяемых стромальными клетками костного мозга с рецепторами лейкоцитов. Наиболее важный хемокин, удерживающий созревающие клетки в костном мозгу, – CXC12 (SDF-1 – Stroma derived factor 1, фактор стромальных клеток 1), распознаваемый рецептором CXCR4. Под влиянием колониестимулирующих факторов (гемопоэтинов) происходит ослабление выработки хемокинов и экспрессии их рецепторов, что позволяет созревшим клеткам покинуть костный мозг. Сегментоядерные (нейтрофильные и эозинофильные) лейкоциты пребывают в кровотоке менее 12 ч; моноциты циркулируют в течение нескольких дней. Затем клетки мигрируют из крови в ткани. Этот процесс регулируется хемокиновыми сигналами и происходит с участием молекул адгезии (селектинов, интегринов) и их рецепторов. В норме экстравазация лейкоцитов

осуществляется по тем же законам, что и при воспалении, но менее интенсивно в связи с меньшей проницаемостью сосудистой стенки и более слабой хемокиновой стимуляцией.

Длительность пребывания миелоидных клеток в тканях также существенно варьирует: для нейтрофилов и эозинофилов она значительно меньше, чем для моноцитов. Так, в тканях нейтрофилы живут всего 3–5 сут., эозинофилы – 10–12 сут., тогда как моноциты (точнее, макрофаги, в которые они превращаются в тканевом микроокружении) могут находиться в тканях до нескольких лет (для разных субпопуляций макрофагов этот показатель существенно различается).

Нейтрофилы, эозинофилы и базофилы мобилизуются из крови в ткани в особых экстренных случаях (острое воспаление, аллергические процессы). Моноциты/макрофаги, наоборот, играют преимущественно роль клеток, длительное время живущих и функционирующих в различных тканях. В связи с этим нужно отметить значительно более высокую производительность гранулоцитопоэза по сравнению с моноцитопоэзом. За сутки в организме человека образуется и поступает в кровоток около 10^{11} нейтрофилов, что по массе составляет около 100 г, т. е. примерно 0,1 % от массы тела; такое же количество гранулоцитов ежедневно погибает. Производительность моноцитопоэза в 20 раз ниже: за сутки образуется и поступает в кровоток до 5×10^9 моноцитов. Это обусловлено значительно большей продолжительностью жизни моноцитов/макрофагов.

Дендритные клетки имеют костномозговое происхождение. При этом они могут иметь как миелоидное, так и лимфоидное происхождение, а также допускается существование специализированного предшественника дендритных клеток. В периферической крови присутствуют дендритные клетки на промежуточных стадиях развития, после чего они мигрируют в ткани. Большинство дендритных клеток принадлежит миелоидному ряду [26].

Основные виды клеток иммунной системы

Клекти миелоидного происхождения являются основными участниками реакций врожденного иммунитета, а клетки лимфоидного – преимущественно участники адаптивного и только частично врожденного иммунитета [26].

Врожденный иммунитет реализуется клетками (преимущественно фагоцитами), практически не нуждающимися в межклеточных контактах и коммуникациях. В связи с этим отсутствует необходимость их локализации в специализированных органах иммунной системы: миелоидные клетки широко распределены по организму; особенно богаты ими барьерные ткани.

Адаптивный иммунный ответ основан на постоянных межклеточных контактах и кооперации между клетками. Кроме того, в связи с клональной природой ответа возникает необходимость в особых механизмах концентрации (рекрутирования) клеток конкретных клонов в определенном месте. Обеспечение диалога между клетками и их вовлечение в иммунный ответ возможно лишь в условиях органной структуры. Поскольку адаптивный иммунный ответ обеспечивается лимфоидными клетками, органы иммунной системы являются прежде всего лимфоидными органами.

В соответствии с выполняемыми функциями все клетки иммунной системы можно разделить на три основные группы: антигенпредставляющие, регуляторные и эффекторные (табл. 9).

Таблица 9

Классификация клеток иммунной системы по функциям [9; 10]

Функциональная группа	Виды клеток	Свойства	Примеры клеток
1	2	3	4
Антигенпрезентирующие клетки	профессиональные	экспрессия костимулирующих сигналов, молекул MHC II, активно мигрируют в ткани	дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты, нейтрофилы
	непрофессиональные	не мигрируют, слабая экспрессия костимулирующих сигналов	эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки и др.

Окончание табл. 9

1	2	3	4
Регуляторные клетки	Т-лимфоциты – хелперы	адаптивные, индуцибельне	Th1, Th2, Th17, Tfh
	Т-регуляторные клетки	естественные, супрессируют аутоагрессивные Т-лимфоциты	Treg
Эффекторные клетки	клетки врожденного иммунитета	миелоидного происхождения	нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы, базофилы
		лимфоидного происхождения	NK-клетки, врожденные лимфоидные клетки (ILCs).
	клетки адаптивного иммунитета	только лимфоидного происхождения	Т-лимфоциты – киллеры (или цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ); В-лимфоциты

Для дифференцировки клеток иммунной системы в 1982 году в Париже на 1-й Международной конференции по антигенам дифференцировки лейкоцитов человека была предложена классификация по поверхностным мембранным белкам лейкоцитов, которые назвали кластер дифференцировки (cluster of differentiation – CD).

CD-антигенами (или иначе CD-маркерами) могут быть белки, которые служат рецепторами или лигандами, участвующими во взаимодействии клеток между собой и являющимися компонентами каскада определённых сигнальных путей. Однако, они могут быть и белками, выполняющими другие функции (например, белки клеточной адгезии).

Список CD-антигенов, внесённых в номенклатуру, постоянно пополняется и в настоящее время содержит 350 CD-антигенов и их подтипов. Наиболее значимые кластеры дифференцировки представлены в таблице 10.

Далее расмотрим краткую характеристику основных клеток иммунной системы. Как правило, первыми в ответ на чужеродные антигены реагируют клетки врожденного иммунитета, которые не

обладают специфичностью, но их реакция необходима для запуска адаптивного иммунитета.

Таблица 10

Основные субпопуляции клеток, участвующих в иммунных реакциях и их CD-маркеры [9; 10]

Типы клеток	Поверхностные маркеры	Свойства
Т-лимфоциты	CD2, CD3	Участие в клеточных и гуморальных иммунных реакциях, регуляции иммунного ответа
Т-хелперы	CD4	Распознавание антигена в комплексе с HLA-D; стимуляция дифференцировки В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов; активация макрофагов
Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)	CD8	Распознавание антигена в комплексе с HLA-A,B,C; уничтожение клеток, экспрессирующих антигены
В-лимфоциты	CD19, CD20, CD22, Ig, C3R	Распознавание антигена; дифференцировка в плазматические клетки, секретирующие антитела; презентация антигена
Естественные киллеры (ЕК)	CD16, CD56	Распознавание антигена; уничтожение клеток, экспрессирующих антигены; антителозависимая цитотоксичность; регуляция иммунного ответа
Макрофаги (фагоцитирующие клетки моноцитарного ряда), нейтрофилы	CD16, HLA-D, FcγR, C3R	Фагоцитоз, уничтожение микроорганизмов и опухолевых клеток; презентация антигена; регуляция иммунного ответа
Нефагоцитирующие клетки моноцитарного ряда, дендритные клетки	HLA-D, FcγR, C3R	Презентация антигена

К клеткам врожденного иммунитета относятся: дендритные клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, естественные киллеры и врожденные лимфоидные клетки.

Дендритные клетки. В 1973 г. Р. Стейнман и З. Кон описали древовидные клетки лимфоидных органов, обладающих очень высокой способностью обрабатывать антиген, делая его пригодным для стимуляции Т-лимфоцитов, и назвали их дендритными клетками (рис. 9).

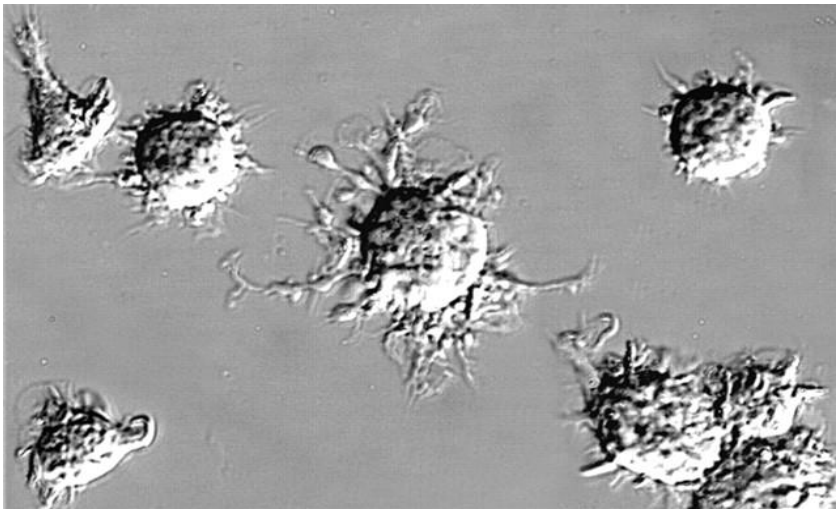


Рис. 9. Микрофотография дендритных клеток (по данным сайта https://www.jimmunol.org/content/172/3/1426?ijkey=bbfbafad644589d28db0ef0875675f190b141fbd&keytype2=tf_ipsecsha)

К концу 80-х годов были накоплены данные, позволяющие рассматривать эти клетки как главные «профессиональные» АПК, так как у них наблюдается более высокая продукция молекул МНС, особенно МНС-II класса, а также костимулирующих молекул [9; 10; 26].

Дендритные клетки имеют костномозговое происхождение. При этом они могут иметь как миелоидное, так и лимфоидное происхождение, а также допускается существование специализированного предшественника дендритных клеток (рис. 10). В периферической крови присутствуют дендритные клетки на промежуточных стадиях развития, после чего они мигрируют в ткани. Большинство дендритных клеток принадлежит миелоидному ряду.

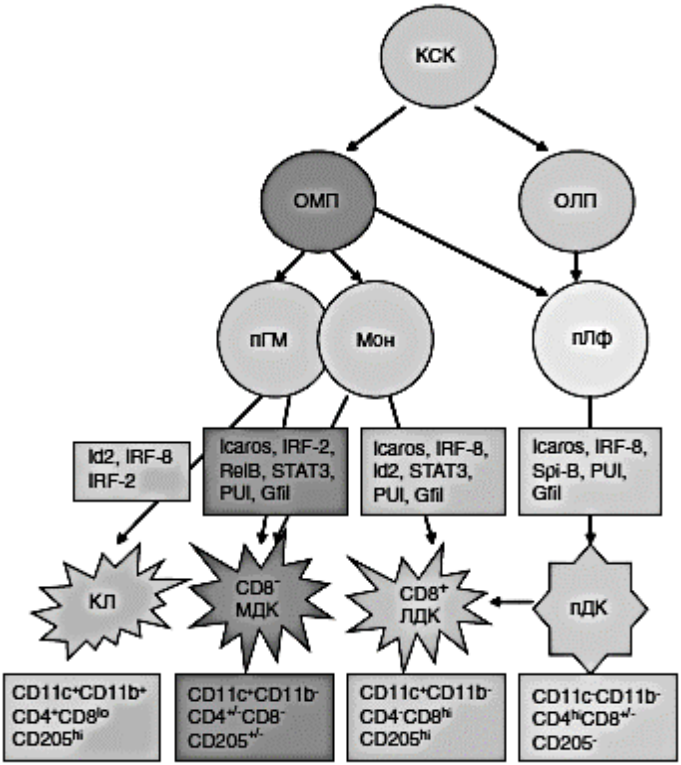


Рис. 10. Схема развития дендритных клеток с указанием мембранного фенотипа (нижние прямоугольники) и дифференцировочных факторов (верхние прямоугольники)[26]
КСК – кроветворная стволовая клетка; ОМП – общий миелоидный предшественник; ОЛП – общий лимфоидный предшественник; пГМ – гранулоцитарно-моноцитарный предшественник; пГ – предшественник гранулоцитов;пМ – предшественник моноцитов; пТц – претимоцит; пДК – предшественник дендритных клеток; Мон – моноцит, Мф – макрофаг; КЛ – клетки Лангерганса; МДК – миелоидные дендритные клетки; ЛДК – лимфоидные дендритные клетки

Миелоидные и лимфоидные предшественники дендритных клеток экспрессируют цитокиновый рецептор FLT-3 (Fms-like tyrosine kinase 3, fms-подобная тирозинкиназа 3), что отличает их от предшественнков других клеток (в частности моноцитов и лимфоцитов). Преобладающая разновидность циркулирующих в крови незрелых дендритных клеток – плазмоцитоидные дендритные клетки, относящиеся к лимфоидному ряду. В присутствии IL-3 и бактериальных продуктов они дифференцируются в зрелые лим-

фоидные дендритные клетки. Молекулы MHC-II на плазмоцитоидных клетках экспрессированы слабее, чем на миелоидных, и локализуются не только на поверхности, но и в цитоплазме. В спектре TLR, экспрессируемых плазмоцитоидными дендритными клетками, преобладают рецепторы, локализующиеся в цитоплазматических гранулах и распознающие нуклеиновые кислоты. Плазмоцитоидные дендритные клетки – главные источники интерферонов типа I (α, β, ω) синтез которых запускается в ответ на распознавание TLR специфического паттерна.

Дендритные клетки широко представлены в различных органах и тканях, однако они присутствуют в них в малом количестве. Дендритные клетки иногда разделяют на резидентные (стационарные) и воспалительные. Резидентные дендритные клетки присутствуют преимущественно в барьерных тканях – коже и слизистых оболочках. Известно несколько разновидностей этих клеток, формирующихся под влиянием микроокружения – дендритные клетки дермы, эпидермиса, слизистой оболочки кишечника, слизистой оболочки легких. Эпидермальные дендритные клетки обладают наибольшим своеобразием. Большинство из них представлено клетками Лангерганса, относящимися к миелоидному ряду. В условиях воспаления дендритные клетки барьерных тканей интенсивно поглощают (путем пино- или фагоцитоза) окружающий материал, в том числе чужеродные продукты; активируются патогенами и подвергаются действию провоспалительных цитокинов. Под влиянием этих стимулов незрелые дендритные клетки покидают ткани и с тканевой жидкостью через лимфатические сосуды поступают в региональные лимфатические узлы. В процессе миграции происходит созревание дендритных клеток: их способность к эндоцитозу значительно ослабевает; они осуществляют переработку поглощенного материала и встраивают пептидные фрагменты белков в молекулы MHC. При этом на поверхности клеток усиливается экспрессия молекул MHC-II и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Это способствует выполнению дендритными клетками их основного назначения – презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам. В ходе миграции изменяется набор экспрессируемых дендритными клетками мембранных рецепторов для хемокинов, что способствует попаданию их в зоны лимфатических узлов, занимаемые Т-лимфоцитами (Т-зоны). Вместо рецепторов для хемокинов, экспрессируемых клетками барьерных тканей, на

созревающих дендритных клетках появляются рецепторы CCR7 и CXCR4. Именно эти рецепторы распознают хемокины, выделяемые стромальными клетками Т-зон лимфатических узлов. Рецепторы CCR7 и CXCR4 экспрессируют также наивные Т-лимфоциты, в результате чего они тоже мигрируют в Т-зоны лимфатических узлов. В Т-зонах происходит презентация антигена. Зрелые дендритные клетки, доставившие антиген в лимфатический узел, становятся частью стромы Т-зон и обозначаются как интердигитальные дендритные клетки, поскольку между их отростками располагаются Т-лимфоциты. Сходное происхождение имеют интердигитальные клетки Т-зон пейеровых бляшек и селезенки, хотя пути миграции клеток в эти структуры иные (не лимфогенные).

Резидентные миелоидные дендритные клетки также заселяют органы на стадии незрелых и даже клеток-предшественников. Завершая свое развитие местно, они уже не покидают орган. Многие из них сосредоточены в лимфоидных органах. Различают дендритные клетки тимуса, зародышевых центров, маргинальной зоны селезенки, печени и т. д.

В отличие от предшественников миелоидных дендритных клеток, попадающих в лимфатические узлы с афферентной лимфой, плазмоцитоидные дендритные клетки проникают в лимфатические узлы тем же путем, что и Т-лимфоциты – через высокий эндотелий посткапиллярных венул. При стимуляции (вирусами или IL-3) плазмоцитоидные дендритные клетки в течение первых суток интенсивно секретируют интерфероны I типа, а затем в течение вторых суток дифференцируются в зрелые лимфоидные дендритные клетки. При этом на них значительно возрастает экспрессия молекул MHC-II, появляются костимулирующие молекулы CD80 и CD86. Клетка продолжает секретировать интерфероны, но в меньшем количестве. При стимуляции вирусами созревающая дендритная клетка способствует дифференцировке Т-клеток-продуцентов IFNγ (Th1-клеток), а при стимуляции IL-3 – Т-клеток – продуцентов IL-4 (Th2-клеток).

В тимусе присутствуют преимущественно лимфоидные (но есть и миелоидные) дендритные клетки. В селезенке и брыжеечных лимфатических узлах преобладают (в разных соотношениях) субпупопуляции миелоидных клеток. В лимфатических узлах, дренирующих кожу, наряду с миелоидными дендритными клетками, высоко содержание клеток Лангерганса.

Для некоторых дендритных клеток человека характерно наличие молекулы CD4 на мембране, что делает их одной из мишеней вируса иммунодефицита человека, тогда как CD8 на них отсутствует.

В зависимости от конечной стадии дифференцировки дендритных клеток их делять на две субпопуляции DC1 (миелоидные клетки имеют фенотип CD11chi CD123lo) и DC2 (лимфоидные клетки DC2 – CD11c- CD123hi). Дифференцировка DC1 и DC2 может регулироваться действием на клетки-предшественники различных комбинаций провоспалительных и противовоспалительных факторов. DC1-клетки обладают сильной способностью активировать Т-лимфоциты при презентации антигена, а также индуцируют дифференцировку Th1-клеток. В то же время DC2-клетки при презентации антигена направляют дифференцировку Т клеток по Th2-пути [8; 9; 10; 12; 26].

Моноциты и макрофаги представляют собой разные стадии развития миелоидных клеток (рис. 11).

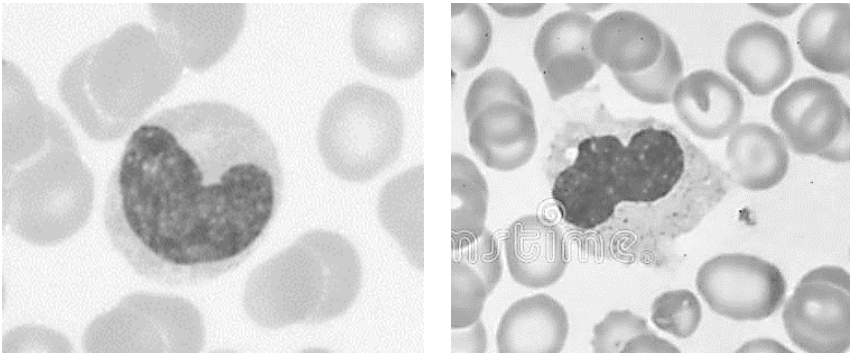


Рис. 11. Моноциты в мазке крови (по данным сайтов https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Monocyte_02.jpg и https://thumbs.dreamstime.com/b/monocyte-cell-blood-smear-monocyte-cell-blood-smear-analyze-microscope-113235844.jpg)

Они образуют мононуклеарную фагоцитирующую систему. Роль макрофагов в качестве одних из основных фагоцитирующих клеток установлена в 1882 г. И. И. Мечниковым, давшим этим клеткам их название.

Циркулирующий вариант клеток – моноцит, тканевый – макрофаг. Превращение моноцита в макрофаг происходит под влиянием тканевого микроокружения и сопровождается экспрессией новых генов, т.е. может рассматриваться как дифференцировка клеток. Эту дифференцировку регулирует M-CSF. Моноциты представляют довольно крупные клетки (диаметром 9–15 мкм) с ядром бобовидной формы и тонкой структурой хроматина. Макрофаги значительно крупнее моноцитов (диаметр составляет 20–25 мкм) и имеют распластанную форму. В отличие от округлых моноцитов, макрофаги имеют неправильные очертания и морфологически полиморфны. Также для дифференциации моноцитов от макрофагов используют определение ферментов или мембранных молекул-маркеров. Для выполнения многообразных функций на поверхности моноцитов/макрофагов существует большое количество мембранных рецепторов (табл. 11).

Так как моноциты и макрофаги являются разными по степени зрелости клетками, то и спектр продуцируемых ими ферментов также значительно различается. Например, миелоперокидаза содержится в значительном количестве в моноцитах; их превращение в макрофаги сопровождается утратой этого фермента, экспрессия 5'-нуклеотидазы, β-галактозидазы и аминопептидазы при этом, наоборот, возрастает, а трансглутаминазу удается выявить только в зрелых макрофагах.

Таблица 11

Рецепторы моноцитов/макрофагов и их фцнкции [26]

Группа рецепторов	Рецепторы	Функция
1	2	3
Толл-подобные рецепторы	TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10	распознавание PAMP
Лектиновые рецепторы	DC-SIGN, дектин-1	распознавание D-гликозильных остатков глюкозы, галактозы, маннозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина, что облегчает фагоцитоз патогенов

Окончание табл. 11

1	2	3
Fc-рецепторы	FcγRI, FcγRII, FcγRIII; при активации – FcαR	обеспечивают распознавание и облегчают фагоцитоз и разрушение моноцитами и макрофагами опсонизированных антителами клеток (в том числе патогенных); параллельно происходит активация фагоцитов
Рецепторы комплемента	CR1, CR3, CR4; C3aR, C5aR	распознают фрагменты факторов комплемента, прикрепленные к поверхности патогенов; облегчают распознавание клеток-мишеней фагоцитами и поставляют в фагоцитирующие клетки активационные сигналы
Цитокиновые рецепторы	Для M-CSF, GMCSF, IFNγ, IFNα/β, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, IL-21, TNFα и т. д.	участвуют в воспалении и реакциях врожденного иммунитета
Хемокиновые рецепторы	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CX3CR1	обеспечивают хемотаксис и эндоцитоз
Интегрины	β1 – VLA-1, VLA-2, VLA-4, VLA-5, VLA-6; β2 – LFA-1, Mac-1, p150, p45, αDβ2; рецепторы – ICAM-2, ICAM-3	обеспечивают связь с молекулами межклеточного матрикса, адгезию к эндотелиальным клеткам, необходимую при транссосудистой миграции
Молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC)	MHC-I, MHC-II (при активации усиливается)	представление (презентация) антигенных пептидов специфическим рецепторам Т-лимфоцитам (TCR).
Костимулирующие молекулы	CD86 (слабо); при активации – CD80, CD86	передача активационного сигнала Т-лимфоцитам при презентации антигена
Другие молекулы	CD14, CD13 (только для моноцитов)	распознавание PAMP

Помимо названных, в макрофагах присутствуют и другие ферменты – коллагеназа, протеиназы, липазы, нуклеазы, фосфата-

зы и др. Некоторые ферменты макрофагов участвуют в реализации бактерицидной активности: кислородзависимой (NADPH-оксидаза, миелопероксидаза, каталаза), не зависящей от кислорода (лизоцим, катепсины, эластаза, аргиназа, протеазы и другие гидролазы), и в генерации оксида азота (индуцибельная NO-синтаза).

Кроме того, моноциты и макрофаги секретируют цитокины, гормоны [адренокортикотропный и соматотропный гормоны, β-эндорфин и др.], катионные белки, протеогликаны, метаболиты арахидоновой кислоты, компоненты комплемента, белки межклеточного матрикса (фибронектин, тромбоспондин). Некоторые из них (три последние группы факторов, некоторые ферменты) моноциты/макрофаги секретируют спонтанно, но активация обычно усиливает их выработку.

Среди секреторных продуктов макрофагов наиболее важную роль в развитии воспаления и реакций врожденного иммунитета играют цитокины. Спектр цитокинов, секретируемых моноцитами и макрофагами, очень широк: цитокины семейства IL-1 (IL-1β, IL-18, в меньшей степени IL-1α, представленный на мембране макрофагов и рецепторный антагонист IL-1) и другие провоспалительные цитокины – TNFα, IL-6, IL-12, IL-23, IL-27; колониестимулирующие факторы (GM-CSF, G-CSF и M-CSF), интерфероны (особенно IFNα, но также IFNβ и IFNγ), гомеостатический цитокин IL-15, супрессорные цитокины (IL-10 и трансформирующий фактор роста β – TGFβ), ростовые/ангиогенные факторы (фибробластный – FGF, тромбоцитарный – PDGF и сосудистый эндотелиальный – VEGF); хемокины: CXCL8 (IL-8), CCL5 (RANTES), макрофагальные воспалительные белки (CCL3, CCL4, CCL9, CCL10, CCL15, CCL18, CCL23), макрофагальные хемотаксические белки (CCL2, CCL7, CCL8, CCL12, CCL13) и др.

На основе мембранного фенотипа и функциональных особенностей выделяют две основные разновидности макрофагов: CD14hi CD16- и CD14+ CD16+. Клетки первого типа составляют большинство моноцитов крови. Они имеют более крупные размеры и более высокую плотность, чем вторые клетки. Клеткам с фенотипом CD14hi CD16- свойственна высокая фагоцитарная и бактерицидная активность. Они секретируют полный спектр провоспалительных цитокинов. CD14hi CD16- клетки экспрессируют в большом количестве FcγRI (CD64), рецепторы для хемотаксических факторов и β2-интегрины, особенно Mac-1 (CD11b/CD18).

Таким образом, эти клетки имеют необходимые маркеры для эмиграции в очаги воспаления, осуществления фагоцитарной и цитолитической активности и поэтому рассматриваются как предшественники воспалительных макрофагов.

Клетки фенотипа CD14+ CD16+ экспрессируют большое количество MHC-II и костимулирующих молекул, обладают относительно слабой фагоцитарной активностью, но эффективно презентируют антиген Т-лимфоцитам, и секретируют IFNα. CD14+ CD16+ клетки рассматривают в качестве предшественников резидентных макрофагов.

Также выделяют две основные разновидности макрофагов – резидентные и воспалительные. Резидентные макрофаги возникают в результате спонтанной («плановой») миграции моноцитов из кровотока в ткани, не связанной с воспалением, тогда как воспалительные макрофаги образуются в процессе экстренной миграции в очаги воспаления. Воспалительные макрофаги обладают высокой фагоцитарной и бактерицидной активностью, выделяют ряд цитокинов и других гуморальных веществ, важных для формирования воспаления и реализации иммунной защиты. Эти свойства позволяют воспалительным макрофагам играть роль эффекторных клеток воспаления и врожденного иммунитета. Резидентные макрофаги выполняют преимущественно гомеостатические и регуляторные функции, участвуя в разрушении старых клеток и регуляции иммунных и воспалительных процессов, а также выступают в роли АПК. Резидентные макрофаги обладают более длительным сроком жизни (годы по сравнению с неделями для воспалительных макрофагов).

Резидентные макрофаги, локализованные в разных органах, могут существенно различаться по морфологии, составу экспрессируемых поверхностных маркеров, спектру секретируемых цитокинов и функциям. Большинство из них имеют собственные названия. Так, макрофаги печени, называемые клетками Купфера, имеют звездчатую форму; они занимают пространство между сосудами печени и гепатоцитами и участвуют в фильтрации продуктов, поступающих из кровотока в паренхиму печени. Численность этих клеток очень велика: на их долю приходится до 50 % клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы. Определенным своеобразием отличаются альвеолярные макрофаги (способны мигрировать в просвет альвеол), перитонеальные макрофаги, макрофаги

центральной нервной системы (микроглия), почек (мезангиальные клетки), костей (остеокласты), тимуса (их важнейшая функция состоит в удалении тимоцитов, в массовом порядке погибающих в процессе развития и селекции), макрофаги вторичных лимфоидных органов и т. д. Вариабельность макрофагов проявляется также и на уровне активированных клеток. Однако в этом случае разнообразие обусловлено не только собственными свойствами моноцитов/макрофагов, но и природой стимуляторов [9; 26].

Нейтрофилы – преобладающая популяция белых клеток крови (рис. 12).

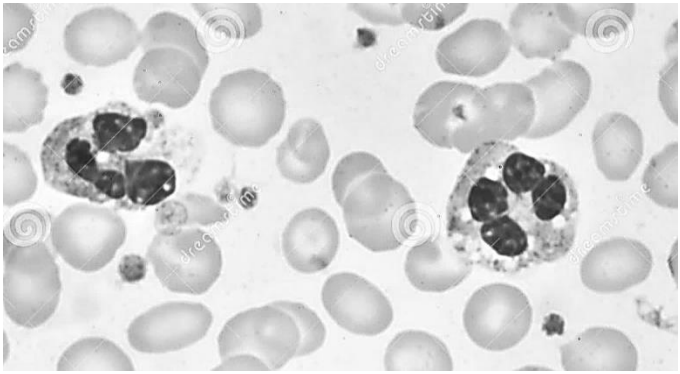


Рис. 12. Сегментоядерные нейтрофилы в мазке крови (по данным сайта https://thumbs.dreamstime.com/z/клетки-нейтрофила-100135617.jpg)

Развитие нейтрофилов контролируется цитокинами, из которых главную роль играет G-CSF, а вспомогательную – GM-CSF, IL-3 и IL-6. Повышение содержания нейтрофилов в условиях воспаления регулируется цитокинами IL-17 и IL-23. IL-23 индуцирует образование IL-17, а он стимулирует выработку G-CSF.

В крови человека содержится 2,0–7,5 × 10^9/л нейтрофилов, что составляет 50–70 % от общего числа лейкоцитов крови; также в крови присутствует некоторое количество (0,04–0,3 × 10^9/л, т. е. 1–6 %) палочкоядерных форм нейтрофилов, не завершивших созревание. В кровотоке присутствует только 1–2 % общего числа зрелых нейтрофилов в организме (остальные представлены в тканях, преимущественно в костном мозгу). Срок их пребывания в циркуляции составляет 7–10 ч.

После кратковременной циркуляции нейтрофилы покидают кровоток и мигрируют в ткани. Примерно 30 % нейтрофилов, выходящих из кровотока, мигрируют в печень и костный мозг; около 20 % – в легкие (точнее в их микроциркуляторное русло); около 15 % – в селезенку. Основными хемотаксическими факторами для нейтрофилов служат лейкотриен B4 и IL-8, в небольших количествах вырабатываемые в тканях. Миграция происходит с участием молекул адгезии (β2-интегрины, P- и E-селектины), а также фермента эластазы, секретируемого самими нейтрофилами. Через 3–5 сут. пребывания в тканях нейтрофилы подвергаются спонтанному апоптозу, т.е. запрограммированной гибели, и их фагоцитируют резидентные макрофаги, что предотвращает нанесение ущерба окружающим клеткам.

Диаметр нейтрофилов составляет 9–12 мкм. Им свойственна уникальная морфология: ядро сегментированное (обычно состоит из 3 сегментов) с плотно упакованным хроматином (гетерохроматином); цитоплазма содержит нейтральные (по данным окрашивания) гранулы, что и определяет название этих клеток.

Для нейтрофилов характерна экспрессия на поверхности клетки ряда молекул: CD13 (аминопептидаза N, рецептор для ряда вирусов), CD14 – рецептора для липополисахарида (ЛПС) (представлен в меньших количествах, чем на моноцитах), β2-интегринов (LFA-1, Mac-1 и p155/95); Fc-рецепторов [FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16)], рецепторов для компонентов комплемента (CR1, CR3 и CR4), рецепторов для хемотаксических факторов (C3aR, C5aR, рецептор для лейкотриена B4). Под влиянием ряда цитокинов (прежде всего GM-CSF) нейтрофилы экспрессируют молекулы MHC класса II (MHC-II); молекулы MHC-I экспрессируются на них конститутивно. Наиболее важные молекулы, определяющие развитие, миграцию и активацию нейтрофилов, – рецепторы для G-CSF (основного фактора, регулирующего их развитие), а также для IL-17 и IL-23, основного хемотаксического фактора – IL-8 (CXCR1, CXCR2) и хемокина, определяющего связь нейтрофилов с тканями – SDF-1 (CXCR4).

Наибольшее своеобразие свойственно гранулам нейтрофилов, представляющим разновидность лизосом. Различают 4 разновидности гранул этих клеток: азурофильные (первичные), специфические (вторичные), желатиназные (третичные) и секреторные везикулы. Специфические гранулы содержат ферменты, проявляющие

свою активность при нейтральных и слабощелочных значениях pH: лактоферрин, щелочную фосфатазу, лизоцим, а также белок BPI, связывающий витамин B12. Маркерами этой разновидности гранул служат лактоферрин и мембранная молекула CD66.

В специфических гранулах содержится большое количество фермента NADPH-оксидазы, катализирующего «кислородный взрыв» и образование активных форм кислорода – главных факторов бактерицидности фагоцитов. Азурофильные гранулы содержат широкий набор гидролаз и других ферментов, активных при кислых значениях pH: миелопероксидазу, α-фукозидазу, 5'-нуклеотидазу, β-галактозидазу, арилсульфатазу, α-маннозидазу, N-ацетилглюкозаминидазу, β-глюкуронидазу, кислую глицерофосфатазу, лизоцим (мурамилидазу), нейтральные протеазы (серпроцидины) – катепсин G, эластазу, коллагеназу, азурацидин, а также дефензины, кателицидины, лактоферрин, гранулофизин, кислые глюкозаминогликаны и другие вещества. Маркерами азурофильных гранул служат фермент миелопероксидаза и мембранная молекула CD63. Желатиназные (третичные) гранулы в соответствии с названием содержат желатиназу. Наконец, четвертый тип гранул – секреторные везикулы – содержат щелочную фосфатазу.

При стимуляции нейтрофилов в первую очередь происходит высвобождение содержимого секреторных пузырьков. Преодолевать базальные мембраны нейтрофилам позволяет секрет желатиназных гранул. Специфические, а затем азурофильные гранулы сливаются с фагосомами в процессе фагоцитоза (через 30 с и 1–3 мин. после поглощения частицы соответственно). Комплекс бактерицидных факторов, присутствующих в гранулах, обеспечивает разрушение многих микроорганизмов. После дегрануляции восстановления гранул не происходит.

Наряду с моноцитами/макрофагами нейтрофилы рассматривают как основные фагоцитирующие клетки. При этом нейтрофилы мигрируют из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов. Скорость мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью развивать метаболические процессы («кислородный взрыв») в течение секунд. Все это делает нейтрофилы оптимально приспособленными для осуществления ранних этапов иммунной защиты в рамках острой воспалительной реакции [9; 26].

Эозинофилы составляют небольшую часть клеток крови (у человека – 0,5–2 % от числа лейкоцитов) (рис. 13).

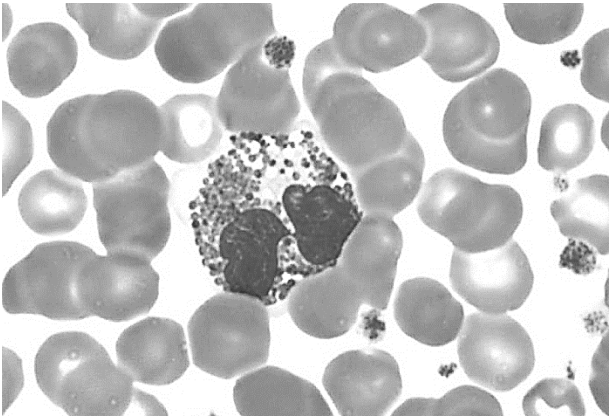


Рис. 13. Эозинофилы в мазке крови (по данным сайта https://www.pathologyoutlines.com/imgau/myeloproliferativeCELnguyen01_20180126-141433.jpg)

В крови они циркулируют меньше суток (по разным данным, от 30 мин. до 18 ч), после чего мигрируют в ткани и пребывают там в течение 10–12 сут. Зрелые эозинофилы представляют крупные клетки (18–20 мкм в диаметре) с сегментированным (двудольным) ядром. Они содержат крупные (до 1 мкм) эозинофильные гранулы (специфические или вторичные), а также в зрелых эозинофилах присутствуют еще три типа гранул – первичные, мелкие гранулы, а также липидные тельца.

Отличительной чертой эозинофилов является наличие мембранных рецепторов CD9 и CD35 (рецептор для комплемента – CR1). Кроме того, эозинофилы располагают рядом функционально важных рецепторов: для антител (для антител изотипов IgG: FcγRII, FcγRIII – соответственно CD32 и CD16 и IgE: FcεRII, или CD23), цитокинов (для IL-5, GM-CSF, IL-3 и др.) и хемокинов (в особенности рецептор для эотаксинов CCR3). На поверхности эозинофилов экспрессированы молекулы MHC I и II класса, а также разнообразные молекулы адгезии, среди которых преобладают β2-, β1- и β7-интегрины и их рецепторы.

Свою главную протективную роль эозинофилы осуществляют благодаря наличию ферментов, содержащихся в крупных (специфических) эозинофильных гранулах: главный щелочной белок

(major basic protein – MBP); эозинофильный катионный белок (eosinophil cationic protein – ECP); эозинофильная пероксидаза (eosiophilic peroxydase – EPO) и нейротоксин, происходящий из эозинофилов (eosinophil-derived neurotoxin – EDN).

Для MBP и ECP характерна токсичность в отношении гельминтов, обусловленная способностью этих молекул встраиваться в мембрану клеток гельминтов и тем самым нарушать их целостность. ECP и EDN обладают активностью фермента, расщепляющего рибонуклеиновую кислоту (РНКазы), что определяет их участие в противовирусной защите. Все четыре белка могут быть токсичными для собственных тканей организма.

В специфических гранулах присутствуют также цитокины и ферменты (коллагеназа, эластаза, β-глюкурнонидаза, катепсин, РНКаза, миелопероксидаза). В мелких гранулах, присутствующих только в тканевых формах эозинофилов, содержатся ферменты (кислая фосфатаза, арилсульфатаза, пероксидаза и ряд других), а в первичных гранулах – кристаллы Шарко–Лейдена, основу которых составляет липофосфолипаза. Липидные тельца содержат все необходимое для синтеза эйкозаноидов: арахидоновую кислоту, липоксигеназу и циклоксигеназу.

Основные белки эозинофилов способствуют развитию аллергических реакций (через активацию тучных клеток и базофилов с участием MBP), оказывают регулирующее действие на иммунные процессы (действуя на Т-клетки).

Эозинофилам также свойственна слабая фагоцитарная активность. При активации в них образуются и затем секретируются разнообразные бактерицидные вещества – производные «кислородного взрыва»: активные формы кислорода, перекиси, производные оксида азота, цианидов и галогенов.

Кроме того, эозинофилы обладают секреторной активностью. Они продуцируют широкий спектр цитокинов: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TNFα, IFNγ, TGFβ, GM-CSF, что способствует их участию в запуске Th2-зависимых иммунных процессов; хемокинов (эотаксин – CCL11, RANTES – CCL5, MIP-1α – CCL3), эйкозаноиды (лейкотриены, фактор агрегации тромбоцитов – PAF), нейропептиды. Также для эозинофилов отмечено участие в регуляции развития тучных клеток и морфогенетических процессов, связанных с беременностью и половым циклом у самок [9; 26].

Базофилы и тучные клетки (мастоциты) представляют тканевые клетки, содержащие в цитоплазме базофильные гранулы. (рис. 14).

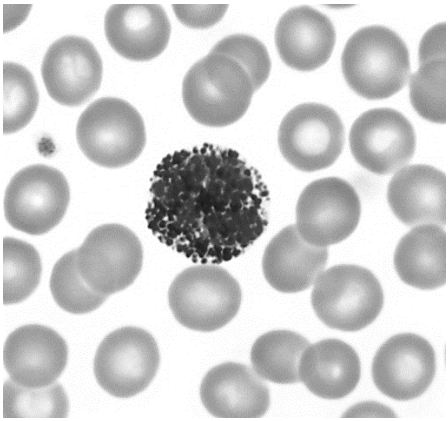


Рис. 14. Базофилы в мазке крови (по данным сайта https://www.quia.com/files/quia/users/amanda4808/basophil)

Оба типа клеток имеют костномозговое происхождение и принадлежат к миелоидному ряду. Предполагают, что у них есть общий предшественник. Однако, их дифференцировка и созревание происходят по-разному. Так, базофилы – являются клетками крови, в то время как мастоциты являются тканевыми клетками.

Основная функция тучных клеток и базофилов – это реакция на многоклеточных паразитов и развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Однако благодаря тому, что тучные клетки находятся в тканях, их реакция на различного рода повреждения проявлется немедленно, в отличие от базофилов, которым необходимо сначала осуществить миграцию в ткани.

Базофилы могут созревать как в костном мозгу, так и в селезенке, и мигрируют в кровоток. Дифференцировка тучных клеток проходит иначе: в кровоток поступают предшественники тучных клеток, которые затем мигрируют в ткани (в наибольшем количестве – в слизистую оболочку кишечника), где и завершается созревание мастоцитов. Тучные клетки сохраняют способность к делению и имеют длительный срок жизни – месяцы и даже годы.

Диаметр тучных клеток варьирует от 10 до 20 мкм. Они имеют овальную форму с ворсинчатой поверхностью. Мембранный фенотип тучных клеток выражается формулой FcεRI+ CD13+ CD29+ CD45+ CD117+ CD123+. Среди мембранных молекул тучных клеток наиболее важны для реализации их функции высокоаффинные рецепторы IgE – FcεRI, которые обеспечивают дегрануляцию тучных клеток и проявление всех основных реакций гиперчувствительности немедленного типа. В состав гранул тучных клеток входят: гистамин, гепарин, ферменты (протеазы, дегидрогеназа, пероксидаза, РНКаза, гистидинкарбоксилаза и кислые гликозаминогликаны).

Тучные клетки несут некоторые патогенраспознающие рецепторы (TLR-2, TLR-3, TLR-4), что позволяет им распознавать патогены и их продукты напрямую.

При стимуляции тучные клетки синтезируют и секретируют эйкозаноиды (прежде всего лейкотриен С4) и цитокины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF и др.).

Тучные клетки несут на своей поверхности также высокоаффинные FcγI-рецепторы и рецепторы для компонентов комплемента C3b и C3d (мукозные тучные клетки лишены CR1), что свидетельствует об их участии в реакциях врожденного иммунитета. На поверхности тучных клеток присутствуют молекулы МНС обоих классов; наличие МНС-II, а также костимулирующих молекул CD86 придает мастоцитам способность выполнять функции АПК, особенно при индукции Th2-клеток.

Тучные клетки локализуются в подслизистом слое слизистых оболочек (особенно в кишечнике), соединительнотканном слое кожи (дерме), серозных оболочках, селезенке, периваскулярной соединительной ткани. Выделяют два варианта тучных клеток: слизистые, или мукозные (тип t), и серозные (тип ct).

В противоположность тучным клеткам базофилы в норме представлены в кровяном русле. Их содержание в крови очень невелико – до 0,5 % от числа лейкоцитов. По своей морфологии базофилы сходны как с другими типами гранулоцитов, так и с тучными клетками. Однако от других гранулоцитов базофилы отличаются наличием базофильных гранул, а от мастоцитов – сегментированным ядром, округлой формой и меньшей величиной. Для базофилов миграция в очаг аллергии – основное условие выполнения их функций. Базофилы мигрируют из кровотока в очаг аллер-

гического воспаления наряду с эозинофилами и нейтрофилами. На них больше, чем на тучных клетках, экспрессировано рецепторов для хемотаксических факторов – бактериального формилметионильного пептида, анафилатоксинов С3а и С5а, α- и β-хемокинов (CXCR1, CXCR4, CCR1, CCR2, CCR3). Как и тучные клетки, базофилы несут на своей поверхности высокоаффинные (FcεRI) и низкоаффинные (FcεRII, или CD23) рецепторы для IgE, Н2-рецепторы для гистамина. Однако, в отличие от мастоцитов, базофилы не экспрессируют FcRγI. Спектр TLR, экспрессируемых базофилами, значительно беднее, чем у тучных клеток. В отличие от мастоцитов, базофилы не несут на своей поверхности c-Kit. В состав базофильных гранул входят: гистамин, протеазы (химаза и триптаза) и некоторые другие ферменты, пептидогликаны (преимущественно хондроитинсульфаты), гликозаминогликаны. Количество гранул в базофилах меньше, чем в тучных клетках, и они содержат меньше протеаз. Спектр активных веществ, секретируемых базофилами, ограничен; он включает: лейкотриен С4, IL-4, IL-13 и ряд других цитокинов. Функция базофилов в тканях сходна с функцией тучных клеток – они поддерживают аллергический процесс, инициированный тучными клетками, высвобождая содержимое гранул в ответ на перекрестное связывание FcεRI. В отличие от тучных клеток, базофилы не способны восстанавливать гранулы.

Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (Innate Limphoid Cells – ILCs) – недавно открытое семейство клеток, играющее важную роль в иммунном ответе слизистых оболочек. У этих клеток отсуствуют антигенспецифические рецепторы. Данные клетки разделены на 5 групп в соотвествии с экспрессией транскрипционных регуляторов и продукции специфичных цитокинов. К четвертой группе клеток относятся естественные киллеры [9].

Естественные киллеры (наутральные киллеры, Natural killer cells (NK) – довольно крупные (10–12 мкм в диаметре) лимфоциты с азурофильной зернистостью в цитоплазме. Их характеризуют как большие гранулярные лимфоциты (рис. 15). NK-клетки развиваются в костном мозге и происходят от того же общего лимфоидного предшественника, который дает начало всем разновидностям лимфоцитов. Смесь цитокинов, содержащая IL-7 и IL-15, а также

Flt-3-лиганд, необходима для дифференцировки естественных киллеров из костномозговых клеток-предшественников *in vitro*.

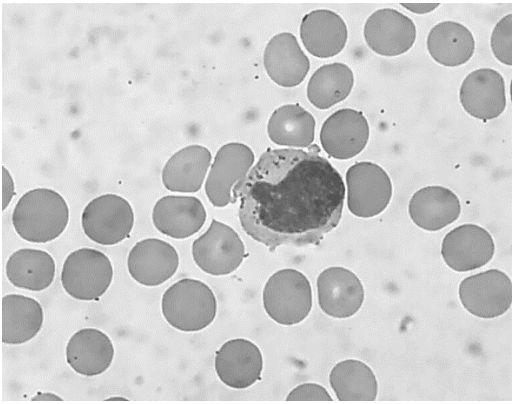


Рис. 15. Натуральные киллеры в мазке крови (по данным сайта https://blog.dana-farber.org/insight/2018/09/putting-natural-killer-cells-test-cancer-immunotherapy/)

Главное отличие NK-клеток от других популяций лимфоцитов – отсутствие на естественных киллерах антигенспецифических рецепторов, кодируемых генами, перестраиваемыми в процессе дифференцировки клеток (как это свойственно другим лимфцитам). Основные маркеры NK-клеток у человека – комбинация молекул CD56 и CD16. CD56 – молекула гомофильной адгезии; она экспрессирована на нервных и мышечных клетках, а также на некоторых Т-лимфоцитах. CD16 – низкоаффинный Fc-рецептор FcγRIII, представленный на нейтрофилах и моноцитах. Ни один из этих двух маркеров не специфичен для NK-клеток.

Перфорин, гранзимы и гранулолизин – основные компоненты гранул NK-клеток, связанные с их цитолитической функцией. Перфорин способен полимеризироваться в гидрофобном окружении и формировать поры в мембране клетки-мишени. Гранзимы – сериновые протеазы. Выделяют несколько разновидностей гранзимов (A, B, C), из которых гранзим B, проникающий в клетку-мишень через перфориновые поры, индуцирует ее апоптоз. Гранулизины содержатся только в зрелых гранулах в связанной с липидами форме. Помимо перфорина и гранзимов гранулы NK-клеток содержат амины (гистамин, серотонин), протеогликаны (хондроитинсульфат, гепарин), а также катехоламины (адреналин, норадре-

налин), ферменты (катепсины, химотрипсиноподобные протеазы, кислые фосфатазы) и ряд пептидных гормонов.

Выделяют 2 субпопуляции NK-клеток, различающиеся соотношением мембранных маркеров и функциями: CD56hi CD16- и CD56lo CD16+ клетки (значки hi и lo – соответственно, высокий и низкий уровень экспрессии маркера). Субпопуляция NK-клеток, слабо экспресирующая CD56, преобладает в кровотоке (90–95 %, против 5–10 % CD56hi клеток), однако в печени, эндометрии матки и децидуальной оболочке плода преобладают CD56hi естественные киллеры. CD56hi клетки преобладают также в лимфатических узлах, составляя 75 % от числа NK-клеток.

Различия между субпопуляциями NK-клеток связаны не только с особенностями мембранного фенотипа, но и с их функциями. CD56lo CD16+ клетки обладают выраженной цитотоксической активностью и относительно слабо секретируют цитокины, тогда как CD56hi CD16- клетки – активные продуценты IFNγ и других цитокинов (TNFα и β, GM-CSF, IL-10), но проявляют слабую киллерную активность. Только CD56hi CD16- NK-клетки экспрессируют α-цепь рецептора IL-2, т. е. несут высокоаффинный рецептор для этого цитокина. Рецептор IL-2 CD56lo CD16+естественных киллеров состоит из β- и γ-цепей и обладает промежуточной аффинностью. Таким образм, CD56lo CD16+ клетки можно охарактеризовать как эффекторные, а CD56hi CD16- – как регуляторные NK-клетки. В настоящее время преобладает мнение, что CD56lo CD16+ клетки представляют терминальную, а CD56hi CD16- клетки – промежуточную стадию развития NK-клеток.

По особенностям распознавания чужеродных агентов NK-клетки отличаются как от миелоидных клеток врожденного, так и от лимфоидных клеток адаптивного иммунитета. Тем не менее по данному параметру они наиболее близки к Т-лимфоцитам, поскольку способны распознавать MHC-I в качестве маркера собственных клеток. Согласно вызываемому эффекту (мобилизация или подавление функциональной активности) выделяют активирующие (основные рецепторы – NKG2D (гомодимерный трансмембранный белок II типа, FcγRIII) и KIR (от Killer cell Ig-like receptor)) и ингибирующие рецепторы NK-клеток (CD94/NKG2 и LILR (от Leukocyte Ig-like receptor)).

Лигандами NKG2D служит особый тип молекул, кодируемых генами MHC I класса MICA и MICB. По своей третичной структу-

ре продукты этих генов сходны с молекулами MHC-I, что и определило их название (MIC – от MHC class I-related chain). Другая группа лигандов NKG2D включает 4 белка ULBP (от UL-16 binding proteins), нумеруемые от 1 до 4. Молекулы MIC содержат 3 внеклеточных домена, организованных подобно доменам MHC-I. От молекул MHC-I их отличают 2 важные особенности: в состав MIC не входит β2-микроглобулин и их 2-й и 3-й домены (считая от клеточной мембраны) не имеют свойственного молекулам MHC-I желобка, предназначенного для связывания антигенного пептида. Молекулы ULBP имеют сходное строение, но содержат 2 домена. Таким образом, ни MIC, ни ULBP не имеют отношения к презентации антигена. С другой стороны, сами гены MICA и MICB, располагающиеся в комплексе MHC рядом с геном HLA-B, высокополиморфны (соответственно, 54 и 18 аллелей). Роль этих молекул как объекта распознавания NK-клетками обусловлена их экспрессией только на трансформированных, инфицированых или подвергшихся стрессорному воздействию клетках.

Наиболее важные функции NK-клеток – цитотоксическая активность в отношении измененных (трансформированных, инфицированных вирусами, подвергшихся действию стресса) клеток организма и секреция цитокинов (в первую очередь IFNγ), что играет важную роль в регуляции иммунных процессов. Эти свойства реализуются за счет поликлонального распознавания маркеров клеточного стресса в сочетании с контролем «свой–чужой» (по экспрессии клетками-мишенями молекул MHC-I) [9, 26].

Характеристика клеток адаптивного иммунитета

Лимфоциты – ключевые клетки адаптивного иммунитета. Они несут антигенраспознающие рецепторы (TCR и BCR) и выполняют основные эффекторные и регуляторные функции. Лимфоциты имеют маленький размер (6–8 мкм), округлую форму с большим бобовидным ядром, занимающим почти всю клетку, и слабо выраженной цитоплазмой, бедной гранулами (рис. 16).

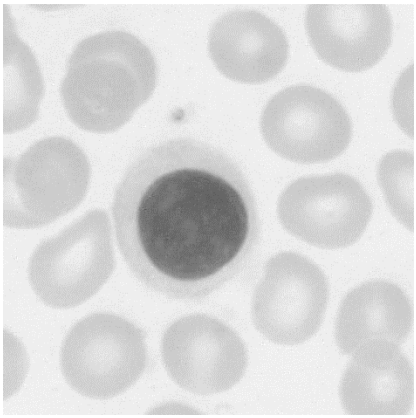


Рис. 16. Лимфоциты в мазке крови (по данным сайта https://transferfaktory.ru/upload/files/cont/img/limfocit-v-krovi.jpg)

Среди лимфоцитов, обеспечивающих адаптивный иммунный ответ, выделяют две основные популяции Т- (отвечают за клеточный иммунный ответ) и В-лимфоциты (отвечают за гуморальный иммунный ответ) (табл. 12).

Таблица 12

Характеристика основных популяций лимфоцитов человека [9, 26]

Признаки сравнения	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
органы, в которых развиваются клетки	костный мозг	тимус
рецептор для антигена	В-клеточный рецептор (BCR)	Т-клеточный рецептор (αβ или γδ) (TCR)
распознаваемые молекулы	свободный антиген	пептиды или липиды в составе молекул гистосовместимости (MHC I и II класса)
основные мембранные маркеры	CD19, мембранный иммуноглобулин (менее специфичный)	CD20, CD21, CD72, Комплекс CD3– TCR (менее специфичны CD2, CD7)
маркеры субпопуляций	CD5, CD43	CD4, CD8
содержание в крови, %	10–18	65–75
рециркуляция	слабая	сильная
функция	предшественники клеток, секретирующих антитела	предшественники эффекторных (хелперных, цитотоксических) и регуляторных т-клеток

Популяции Т- и В-клеток имеют клональную структуру: в процессе дифференцировки каждая клетка приобретает рецептор уникальной специфичности. При встрече с антигеном и активации лимфоциты пролиферируют, образуя клон, каждая клетка которого несет рецептор точно такой же специфичности, что и «материнская» клетка. Клетки разных клонов отличаются по структуре и специфичности антигенраспознающих рецепторов.

В-лимфоциты. Выделяют несколько субпопуляций В-клеток: В1, В2 и В клетки маргинальной зоны (BMZ) (табл. 13).

Таблица 13

Субпопуляции В-лимфоцитов [9, 26]

Признаки сравнения	Субпопуляции			
	B1a	B1b	BMZ	B2 (обычные)
1	2	3	4	5
особенности V-иммуноглобулинов	без следов мутаций и N-вставок	есть N-вставки, могут быть мутации (но мало)	мало мутаций	перестроены, есть N-вставки, активный гипермутационный процесс
происхождение	печень плода	печень плода, частично костный мозг	костный мозг	костный мозг
локализация	брюшная и другие серозные полости; частично – селезенка, lamina propria кишечника, единичные клетки в костном мозге		маргинальная зона селезенки	В-зоны вторичных лимфоидных органов; рециркуляция, костный мозг
маркеры	IgM, IgD, CD5, CD45	IgM, IgD, CD45	IgM, (IgD-+/-), CD38	IgM, IgD, CD23, CD45, CXCR5
оборот (T1/2 восстановления пула)	очень медленный	нет данных	21 нед	13 нед
продуцируемые антитела	антитела к бактериальным поли- и липополисахаридам, а также к другим тимуснезависимым антигенам, аутоантитела (IgM, IgA, редко IgG3)		антитела к бактериальным полисахаридам, поступающим из крови	адаптивные антитела (IgM, IgA, IgG, IgE)

Основная из них – B2-лимфоциты, или «обычные» B-клетки. Основное свойство B-лимфоцитов – экспрессия иммуноглобулинового рецептора для распознавания антигенов – BCR. На поверхности зрелой B-клетки содержится около 150000 комплексов BCR. На мембране зрелой наивной B-клетки (т. е. B-клетки, ранее не контактировавшей с антигеном), содержатся иммуноглобулины классов IgM (в виде мономера) и IgD. Для зрелых B2-клеток характерна низкая экспрессия мембранного IgM и высокая – IgD. После активации антигеном (т.е. в ходе иммунного ответа) класс антигенраспознающего рецептора B-клетки может изменяться: вместо IgM и IgD на мембране появляются иммуноглобулины других классов – IgG, IgE и IgA.

В состав антигенраспознающего рецептора B-клеток (BCR) входит также ряд молекул, относящихся к суперсемейству иммуноглобулинов. С мембранными иммуноглобулинами нековалентно связаны 2 пары молекул – гетеродимеры, содержащие полипептидные цепи Igα (CD79a) и Igβ (CD79b). Обе полипептидные цепи встроены в мембрану B-лимфоцита. Их цитоплазматическая часть контактирует с тирозинкиназами Fyn, Lck, Blk, что позволяет им участвовать в передаче сигнала о связывании антигена внутрь клетки. С BCR ассоциировано еще несколько мембранных молекул – CD19, CD21 (рецептор для комплемента CR2) и CD81. Они не являются интегральной частью рецептора, но при взаимодействии с антигеном между ними и B-клеточным рецептором устанавливается связь, и они вносят существенный вклад в усиление активационного сигнала, поступающего в клетку от рецептора. Особенно четко это показано для молекулы CD21, являющейся рецептором для комплемента (CR2) и связывающего фрагмент C3b после взаимодействия с антигеном. Молекулы, связанные с BCR, рассматривают как маркеры B-лимфоцитов и их экспрессию определяют (с помощью моноклональных антител) для подсчета численности B-клеток. Однако строгоспецифичной для B-лимфоцитов является только молекула CD19. Маркером фолликулярных, B2-клеток является мембранная молекула CD23.

На поверхности B-лимфоцитов конститутивно или под влиянием активации экспрессируются также молекулы, необходимые для выполнения функций, не связанных с распознаванием антигена и выработкой антител. Так, B-клетки несут на поверхности молекулы MHC не только I, но и II класса, а также костимулирующие

молекулы CD40, CD86, а при активации – также CD80. Благодаря экспрессии этих молекул В-лимфоциты могут выполнять роль «профессиональных» АПК. В-клетки экспрессируют молекулы адгезии (β1-интегрины VLA-2 и VLA-4, β2-интегрин LFA-1, L-селектин CD62L и др.), позволяющие им мигрировать из сосудов и перемещаться в тканях.

Присутствие на их поверхности Fc-рецепторов (FcγRIIB – CD32) и уже упомянутых рецепторов для комплемента (CR2) в регуляции активности В-клеток играет б**о**льшую роль, чем для выполнения ими эффекторных функций.

В-клетки экспрессируют многочисленные рецепторы для цитокинов, из которых наиболее важны рецепторы для IL-4, IL-5, IL-6, IL-2, IL-1, IL-10, семейства TNF: BAFF (B-cell activating factor of TNF family) – BAFF-R, BCMS, TAC-1, а также APRIL (A proliferation inducing ligand) – HSPG. Эти цитокины защищают В-клетки от развития апоптоза и выполняют гомеостатическую функцию, поддерживая численность этих клеток на постоянном уровне. На В-лимфоцитах представлены рецепторы для хемокинов: например, CXCR4 (для SDF-1), CXCR5 (для BLC, служащего основным хемоаттрактантом для наивных В-клеток), CCR3 (для эотаксинов), CCR6 (для LARC).

Главное средоточие В2-клеток – лимфоидные фолликулы – наиболее универсальная лимфоидная структура, которая может входить в состав вторичных лимфоидных органов или существовать самостоятельно. В связи с этим В2-клетки иногда называют фолликулярными В-лимфоцитами. В2-клетки выявляют в костном мозгу, в пространстве вокруг синусоидов.

Кроме того, В-клетки, относящиеся к различным субпопуляциям, присутствуют в значительных количествах в межфолликулярных областях, в мозговых шнурах лимфатических узлов, краевых зонах белой пульпы селезенки. В виде диффузно распределенных клеток В-лимфоциты представлены в соединительнотканных отделах барьерных тканей – дерме, собственной пластине слизистых оболочек, подслизистом слое. В2-лимфоциты рециркулируют, хотя и значительно слабее, чем Т-клетки. Их содержание в кровотоке невелико: по данным разных авторов, В-клетки составляют 10–13 % от общего числа лимфоцитов крови (нормальный разброс – 5–25 %). Абсолютное содержание В-лимфоцитов в крови составляет $110–375 \times 10^9$/л.

Ранее В-лимфоциты считали короткоживущими клетками. Действительно, вне фолликулов В2-клетки живут около недели. Однако в их естественном микроокружении В-клетки способны существовать достаточно долго – в течение нескольких недель и даже месяцев. Срок полуобновления пула В-клеток при действии повреждающих факторов составляет 13 сут. Главные факторы, поддерживающие жизнеспособность В-лимфоцитов, – цитокины семейства TNF – BAFF и APRIL [9, 26].

Т-лимфоциты – разновидность лимфоцитов, основные этапы развития которых проходят в тимусе, что и определило их название (тимусзависимые, или Т-лимфоциты). Для них характерен определенный способ распознавания антигенов (большинство Т-клеток распознает комплекс антигенов с молекулами МНС) и участие в реализации иммунного ответа в качестве исполнительных (эффекторных) и регуляторных клеток.

Т-лимфоциты морфологически неотличимы от В-лимфоцитов. Эти клетки дифференцируют по экспрессии на их поверхности маркерных молекул. Общий маркер для всех разновидностей этих Т-лимфоцитов, отсутствующий у других клеток, – молекулярный комплекс TCR–CD3. Этот комплекс включает антигенраспознающий димер TCR и вспомогательный молекулярный комплекс CD3.

Субпопуляции Т-клеток различаются по мембранным маркерам, а также способу распознавания антигена и функциям. Наивные Т-лимфоциты включают 2 основных варианта клеток, отличающихся по структуре TCR: γδТ-клетки (TCR образован цепями γ и δ) и αβТ-клетки (TCR образован цепями α и β). Т-клетка может нести только один вариант рецептора.

Разделение на γδТ- и αβТ-клетки – наиболее фундаментальное проявление разнообразия Т-лимфоцитов. Однако этим гетерогенность Т-лимфоцитов не ограничивается. Выделяют еще несколько субпопуляций Т-клеток, обозначаемых как *естественные*, т.е. формирующиеся в процессе нормального развития, независимо от поступления в организм чужеродных антигенов. Это важно для отличия этой формы гетерогенности клеток от *адаптивного* разнообразия Т-клеток – их субпопуляций, формирующихся в ходе иммунного ответа.

В составе αβТ-клеток выявляют 4 субпопуляции (рис. 17). Две основные субпопуляции αβТ-лимфоцитов различают по экспрессии корецепторов CD8 или CD4 и, соответственно, по способу

распознавания антигена – в составе молекул MHC-I или MHC-II. CD8+ Т-лимфоциты выполняют функции цитотоксических клеток, что и определило их название – цитотоксические Т-лимфоциты, или Т-киллеры.

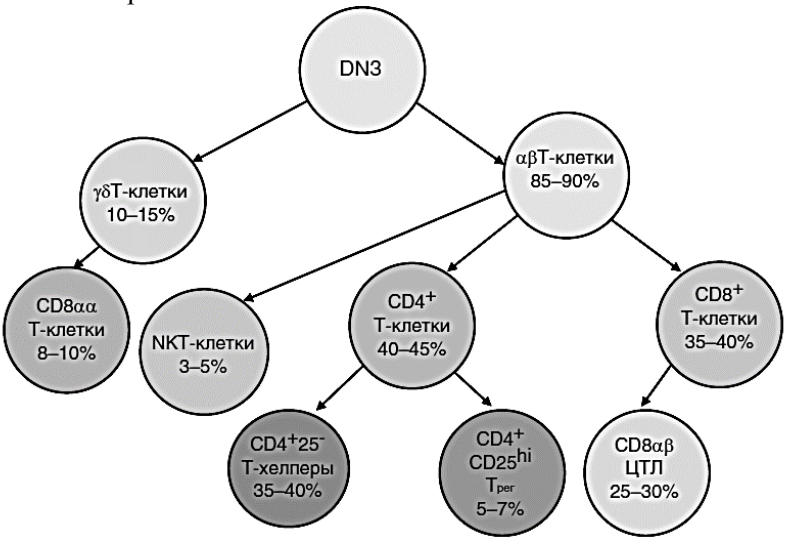


Рис. 17. Развитие естественных субпопуляций Т-лимфоцитов. Схематично представлена дифференцировка основных естественных субпопуляций Т-лимфоцитов, начиная от стадии DN3 [26]

Большинство CD4+ Т-клеток относят к Т-хелперам (от англ. helper – помощник), поскольку Т-хелперы поставляют вспомогательные сигналы при активации В-лимфоцитов и макрофагов. Взаимодействие Т-хелперов с дендритными клетками служит пусковым событием Т-зависимого иммунного ответа.

Некоторые CD4+ Т-клетки, экспрессирующие внутриклеточный фактор FOXP3 и мембранные молекулы CD25 и CTLA-4 (CD152), образуют самостоятельную субпопуляцию естественных регуляторных Т-клеток (Treг). Их основная функция – предотвращение реакции других Т-клеток на аутоантигены, а также ограничение (супрессия) любых форм иммунного ответа.

Особую субпопуляцию Т-лимфоцитов (а не NK-клеток!) образуют NKT-клетки, формирующиеся в процессе Т-лимфопоэза, но на поздних этапах развития приобретающие признаки NK-клеток.

В результате они коэкспрессируют ключевые маркеры Т- и NK-клеток: на их поверхности представлены комплекс TCR–CD3 и типичные молекулы NK-клеток CD56 и CD16, а также ингибирующие (KIR, NKRG2) и активирующие (NKG2D) рецепторы.

Таблица 14

Естественные субпопуляции перферических Т-лимфоцитов [9, 26]

Субпопуляции	TCR	Корецепторы	Распознаваемые лиганды	Локализация, содержание	Функции
1	2	3	4	5	6
Т-хелперы	αβTCR	CD4+ CD8-	Пептид–MHC-II	Кровь (35–40%), лимфатические узлы (30–40%), селезенка (20–25%), тимус (8–10%), кожа, слизистые	Предшественники Т-хелперов
Т-киллеры	αβTCR	CD4- CD8αβ+	Пептид–MHC-I	Кровь (20–25%), лимфатические узлы (15–20%), селезенка (10–15%), тимус (4–5%), слизистые, кожа	Предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов
Дважды положительные (DP)	αβTCR	CD4+ CD8+	Нет данных	Кровь (около 1%)	Нет данных
Дважды отрицательные (DN)	αβTCR	CD4- CD8-	Нет данных	Печень, брюшная полость, костный мозг	Нет данных
NKT- клетки	αβTCR	CD4+/- CD8-	Липид–CD1d	Печень (>10%), селезенка, слизистые	Первая линия защиты – источник IFNγ

Окончание табл. 14

1	2	3	4	5	6
Регуляторные Т-клетки	αβTCR	CD4+ CD8- CD25hi	Пептид–MHC-II	Кровь (5–6%), лимфатические узлы, селезенка, тимус (3–6%), слизистые, нелимфоидные органы	Предотвращение аутоагрессии, иммунорегуляция
γδТ-клетки	γδTCR	CD4- CD8-	Фосфопротеины и др.	Лимфатические узлы, селезенка, кровь (2–3%), тимус (1%), слизистые, кожа (до 20%)	Первая линия защиты, иммунорегуляция
CD8αα-клетки	γδTCR	CD4- CD8αα+	Вероятно, пептид–Qa-1/TL	Слизистые, особенно кишечника	Первая линия защиты, иммунорегуляция

Вариабельность γδTCR ограничена и спектр антигенов, распознаваемых γδТ-клетками, узок. γδТ-клетки распознают антиген независимо от молекул MHC. Поэтому корецепторы CD4 и CD8 не обязательно присутствуют на их поверхности. Эти клетки, слабо представленные во вторичных лимфоидных органах, сосредоточены преимущественно в барьерных тканях. Среди γδТ-лимфоцитов выделяют субпопуляцию клеток, экспрессирующих гомодимерный вариант молекулы CD8 – CD8αα (CD8αα+ γδТ-клетки). Такие Т-лимфоциты локализованы почти исключительно в лимфоидной ткани слизистых оболочек. Возможно, существуют и другие субпопуляции Т-клеток.

Среди большого числа субпопуляций Т-клеток только две можно безусловно отнести к системе адаптивного иммунитета. Это CD4+ и CD8+ αβТ-клетки. Все остальные субпопуляции в настоящее время обычно относят к клеткам врожденного иммунитета. Однако более справедливо присвоить им статус клеток «промежуточного типа» (Innate-like).

Относительное содержание αβТ-лимфоцитов в крови составляет в среднем около 73 % (55–85 %) от общего числа лимфоцитов; абсолютное – (950–2100) × 10^9 клеток в литре. В большинстве

лимфоидных структур Т-лимфоцитов содержится больше, чем В-клеток.

На поверхности αβТ-клеток экспрессируется примерно в 5 раз меньше молекул TCR, чем BCR на поверхности В-лимфоцитов (30 000–40 000 TCR на клетку). Содержание комплексов CD3 примерно в 10 раз больше, чем TCR – около 300 000 молекул на клетку, что свидетельствует о присутствии на мембране молекул CD3, не связанных с TCR. Помимо TCR–CD3 зрелые Т-клетки экспрессируют молекулы CD2, CD5, CD7.

Для наивных (не контактировавших с антигеном) αβТ-клеток характерен высокий уровень экспрессии селектина L (CD62L) и хемокинового рецептора CCR7. Эти молекулы определяют пути миграции Т-клеток. На Т-клетках содержатся также β1- и β2-интегрины (особенно LFA-1 и VLA-4) и рецепторы для цитокинов (для IL-7, IL-1, IL-2, IL-4, IL-15 и др.). Маркером наивных Т-клеток, отличающим их от клеток памяти, служит полноразмерная форма молекулы CD45 – CD45RA.

Т-лимфоциты – активно рециркулирующие клетки, о чем свидетельствует их высокое содержание в крови. Основное место локализации Т-лимфоцитов в лимфоидных органах – тимусзависимые зоны. К ним относят паракортикальные зоны лимфатических узлов и параартериальные муфты селезенки. Вне Т-зон Т-лимфоциты непосредственно соседствуют с В-клетками. αβТ-клетки локализованы также в барьерных тканях, где они численно преобладают над γδТ-клетками. αβТ-лимфоциты диффузно распределены в эпителиальных пластах барьерных тканей – слизистых оболочках и эпидермисе. Их выявляют также в соединительнотканных отделах барьерных тканей – субмукозе и дерме.

Т-лимфоциты относят к долгоживущим клеткам. Срок жизни различных субпопуляций наивных αβТ-лимфоцитов составляет месяцы и годы. Для выживания Т-лимфоцитов необходим IL-7, а также сигналы от TCR, при распознавании ими молекул MHC и аутологичных пептидов.

Т-лимфоциты – единственные клетки крови, развитие которых не может осуществляться в микроокружении костного мозга – основные этапы дифференцировки они проходят в тимусе. Тимус содержит эпителиальные клетки, отсутствующие в костном мозгу. Они и являются тем уникальным и ключевым фактором микроокружения, который способен обеспечить развитие Т-лимфоцитов.

Все Т-клетки берут своё начало от гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга, которые мигрируют в тимус и дифференциируются в незрелые тимоциты. Тимус создаёт микросреду, необходимую для развития полностью функционального репертуара Т-клеток, который является МНС-ограниченным и толерантным к самому себе.

Дифференциация тимоцитов разделяется на разные стадии в зависимости от экспрессии различных поверхностных маркеров (антигенов) (табл. 15).

Таблица 15

Стадии развития и субпопуляции тимоцитов человека [9, 26]

Стадия развития	Фенотип	Содержание, %	Локализация	Функция, процессы
Дважды отрицательные (DN)	Стадия DN1: $CD4^-$ $CD8^-$ $CD3^-$ $CD44^+$ $CD25^-$	4–5	Кортикомедуллярная и перимедуллярная зона	Полипотентные предшественники
	Стадия DN2 (про-Т-клетки): $CD4^-$ $CD8^-$ $CD3^-$; $CD44^+$ $CD25^+$		Субкапсулярная зона	Подготовка перестройки генов
	Стадия DN3 (пре-Т- клетки): $CD4^-$ $CD8^-$ $CD3^-$; $CD44^-$ $CD25^+$		То же	Перестройка Vβ-гена
Незрелые моноположительные (iSP)	$CD4^+CD8^-CD3^-$	0,5–0,7	Наружные слои коры	Нет данных
Дважды положительные (DP) $TCR\alpha\beta^+$	$CD4^+$ $CD8^+$ $CD3^-TCR\alpha\beta^{lo}$ $CD69^-$ $CD5^{lo}$	70–75	Кора	Перестройка Vα-гена. Незрелые Т-клетки; положительная селекция
	$CD4^+$ $CD8^+$ $CD3^-TCR\alpha\beta^{hi}$ $CD69^-$ $CD5^+$		Глубокие слои коры	Отрицательная селекция. Диффсрснцировка CD4/CD8

Окончание табл. 15

Моноположительные (SP) $TCR\alpha\beta^+$	$CD4^+CD8^-$ $CD3^-$ $TCR\alpha\beta^{hi}$ $CD25^-$	6–7	Мозговой и кортикомедуллярный слои	Предшественники Т-хелперов
	$CD4^-CD8^+$ $CD3^-$ $TCR\alpha\beta^{hi}$	4–5	То же	Предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов
	$CD4^+CD8^-CD3^-$ $TCR\alpha\beta^{hi}$ $CD25^{hi}$	2–3	– " –	Естественные регуляторные Т-клетки
Дважды отрицательные (DN)$TCR\gamma\delta^+$	CD4- CD8- CD3- $TCR\gamma\delta^+$	1	Наружные слои коры	Предшественники Т-клеток барьерных тканей

На самой ранней стадии тимоциты не экспрессируют корецепторы CD4 и CD8 и поэтому классифицируются как двойные негативные (англ. double negative (DN)) ($CD4^-CD8^-$). На следующей стадии тимоциты экспрессируют оба корецептора и называются двойными позитивными (англ. double positive (DP)) ($CD4^+CD8^+$). Наконец на финальной стадии происходит селекция клеток, которые экспрессируют только один из корецепторов (англ. single positive (SP)): или ($CD4^+$), или ($CD8^+$) (табл. 14).

Раннюю стадию можно разделить на несколько подстадий. Так, на подстадии DN1 (англ. double negative 1) тимоциты имеют следующую комбинацию маркеров: $CD44^+CD25^-CD117^+$. Клетки с данной комбинацией маркеров ещё называют ранними лимфоидными предшественниками (англ. early lymphoid progenitors (ELP)). Прогрессируя в своей дифференциации, ELP активно делятся и окончательно теряют способность трансформироваться в другие типы клеток (например, B-лимфоциты или миелоидные клетки). Переходя на подстадию DN2 (англ. double negative 2), тимоциты экспрессируют $CD44^+CD25^+CD117^+$ и становятся ранними Т-клеточными предшественниками (англ. early T-cell progenitors (ETP)). В течение DN3 подстадии (англ. double negative 3) ETP клетки имеют комбинацию $CD44^-CD25^+$ и вступают в процесс β-селекции.

Гены Т-клеточного рецептора состоят из повторяющихся сегментов, принадлежащих к трём классам: V (англ. variable), D (англ. diversity) и J (англ. joining). В процессе соматической рекомбинации генные сегменты, по одному из каждого класса, соединяются вместе (V(D)J-рекомбинация). Случайное объединение последовательностей сегментов V(D)J приводит к появлению уникальных

последовательностей вариабельных доменов каждой из цепей рецептора. Случайный характер образования последовательностей вариабельных доменов позволяет генерировать Т-клетки, способные распознавать большое количество различных антигенов, и, как следствие, обеспечивать более эффективную защиту против быстро эволюционирующих патогенов. Однако этот же механизм зачастую приводит к образованию нефункциональных субъединиц Т-клеточного рецептора. Гены, кодирующие β-субъединицу рецептора, первыми подвергаются рекомбинации в DN3-клетках. Чтобы исключить возможность образования нефункционального пептида, β-субъединица образует комплекс с инвариабельной α-субъединицей пре-Т-клеточного рецептора, формируя т. н. пре-Т-клеточный рецептор (пре-ТКР). Клетки, неспособные образовывать функциональный пре-ТКР, погибают в результате апоптоза. Тимоциты, успешно прошедшие β-селекцию, переходят на подстадию DN4 ($CD44^{-}CD25^{-}$) и подвергаются процессу позитивной селекции (рис. 18).

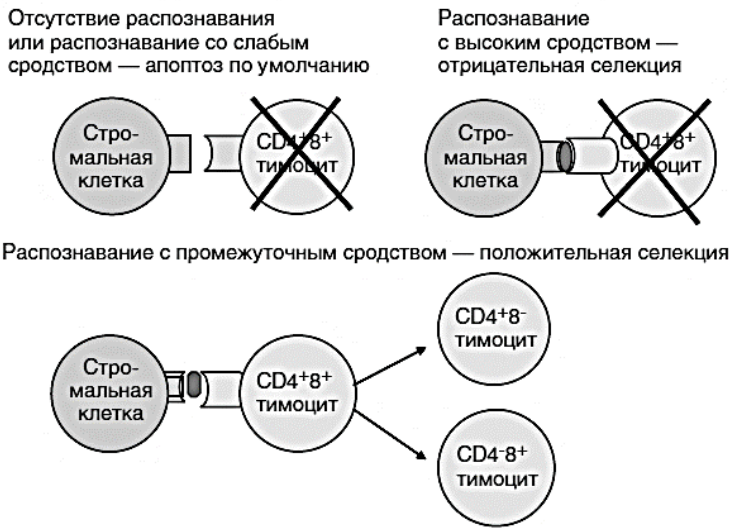


Рис. 18. Селекция клонов тимоцитов. Связь с особенностями распознавания комплекса «аутологичный пептид – МНС» [26]

Клетки, экспрессирующие на своей поверхности пре-ТКР, все ещё не являются иммунокомпетентными, так как не способны связываться с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Для узнавания молекул МНС Т-клеточным рецептором необходимо наличие корецепторов CD4 и CD8 на поверхности тимоцитов. Образование комплекса между пре-ТКР и корецептором CD3 приводит к ингибированию перестроек генов β-субъединицы и в то же время вызывает активацию экспрессии генов CD4 и CD8. Таким образом тимоциты становятся двойными позитивными (DP) (CD4+CD8+). DP-тимоциты активно мигрируют в корковое вещество тимуса, где происходит их взаимодействие с клетками кортикального эпителия, экспрессирующими белки обоих классов ГКГ (МНС-I и МНС-II). Клетки, неспособные взаимодействовать с белками ГКГ кортикального эпителия, подвергаются апоптозу, в то время как клетки, успешно осуществившие такое взаимодействие, начинают активно делиться – это ***позитивная селекция.***

Тимоциты, прошедшие позитивную селекцию, начинают мигрировать к кортикомедуллярной границе тимуса. Попадая в медуллу, тимоциты взаимодействуют с собственными антигенами организма, презентированными в комплексе с белками ГКГ на медуллярных тимических эпителиальных клетках (мТЭК). Тимоциты, активно взаимодействующие с собственными антигенами, подвергаются апоптозу – ***это негативная селекция.*** Негативная селекция предотвращает появление самоактивирующихся Т-клеток, способных вызывать аутоиммунные заболевания, являясь важным элементом иммунологической толерантности организма [28; 31; 33; 37; 38].

Под влиянием активации в результате изменений структуры хроматина гены цитокинов становятся доступными для регулирующих сигналов, под влиянием которых выявляют минимальный уровень экспрессии многих из этих генов. На этом этапе CD4+ Т-клетки обозначаются как Th0-клетки. Помимо IL-2, обеспечивающего пролиферативную экспансию, в этих клетках слабо экспрессируются IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF, IFNγ, TNFα и некоторые другие факторы, что на данном этапе, по-видимому, не играет существенной функциональной роли. Но уже в процессе деления CD4+ Т-клеток запускается процесс их дифференцировки на субпопуляции. Такие субпопуляции называют адаптивными, поскольку они образуются в ходе адаптивного им-

мунного ответа на антигены, в отличие от естественных субпопуляций, формирующихся в ходе антигеннезависимой дифференцировки Т-клеток. Ранее других образуются 2 субпопуляции Т-хелперов – Th1 и Th2 (табл. 16).

Помимо Th1- и Th2-клеток возникают другие адаптивные субпопуляции Т-хелперов, а также регуляторных Т-лимфоцитов. Субпопуляция Th17-лимфоцитов, названных так по их ключевому цитокину IL-17, дифференцируется из активированных CD4+ клеток независимо от Th1- и Th2-лимфоцитов. Их развитие направляют другие цитокины – IL-6, TGFβ, IL-23.

Таблица 16

Адаптивные субпопуляции Т-хелперов [9, 26]

Признаки сравнения	Th1	Th2	Th17
Типичные индукторы	Внутриклеточные патогены (например, икобактерии)	Паразиты, аллергены	Внеклеточные патогены
Факторы, благоприятствующие развитию	Высокие и низкие дозы антигены, релаксан, дигидроэпиандростерон, полный адъювант Фрейнда	Промежуточные дозы антигена, глюкокортикоиды, простагландин Е2, гистамин, прогестерон, дигидрооксивитамин D, алюминиевые квасцы	Презентация антигена дендритными клетками и макрофагами, стимулированными через TLR или CD40
Цитокины-индукторы	IL-12, IFNγ, IL-18, IL-23, IL-27	IL-4	IL-6, IL-23, TGFβ
Дифференцировочные факторы	Tbet	GATA-3	ROR-C
Продуцируемые цитокины	IFNγ, IL-2, TNFα, TNFβ	IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-9, IL-10	IL-17, IL-22, IL-21
Клетки – функциональные партнеры	Макрофаги	В-клетки, эозинофилы	Нейтрофилы
Защитная функция	Защита от внутриклеточных патогенов, локализующихся в цитоплазме	Защита от паразитов и внеклеточных патогенов	Защита от внеклеточных патогенов
Повреждающая роль	Развитие клеточных аутоиммунных процессов	Развитие аллергии	Развитие аутоиммунных процессов

Цитокины, секретируемые Th1- и Th2-клетками, подавляют равитие Th17-лимфоцитов. Основным дифференцировочным (транскрипционным) фактором, ответственным за развитие Th17-клеток служит ROR-C. Эти клетки секретируют IL-21, IL-22 и 2 цитокина семейства IL-17 – IL-17A и IL-17F. Подобно другим типам хелперных Т-имфоцитов Th17-клетки могут участвовать как в иммунной защите от патогенов, так и в формировании иммунопатологии. Обе этих роли опосредованы преимущественно цитокинами, секретируемыми Th17-клетками, особенно IL-17A и IL-22. Так, эти клетки способны привлекать и активировать нейтрофилы. Это свойство Th17-клеток обусловлено IL-22: он усиливает выработку G-CSF, стимулирующего образование нейтрофилов. Мобилизуя нейтрофилы, Th17-клетки участвуют в защите от грамотрицательных бактерий и в то же время могут способствовать повреждению тканей при хроническом воспалении. Для участия в аутоиммунных процессах необходима присущая Th17-клеткам провоспалительная активность, проявляемая в поддержании хронического, но не острого воспаления, развитие которого Th17-клетки скорее подавляют.

По-видимому, три описанных выше типа адаптивных субпопуляций не исчерпывают всего разнообразия Т-хелперов. Например, в качестве самостоятельной субпопуляции некоторые исследователи рассматривают фолликулярные Т-хелперы гуморального иммунного ответа (CD4+ Tfh-клетки).

Сообщалось о CD4+ Т-клетках, специализированных на выработке IL-9 (Th9), а также IL-20 (Th20). Не вызывает сомнений наличие нескольких субпопуляций CD4+ лимфоцитов, выполняющих функции регуляторных Т-клеток. Таким образом, в настоящее время можно с определенностью говорить о существовании по меньшей мере четырех адаптивных субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов [9; 10; 11; 26].

Молекулы иммунной системы

Молекулы иммунной системы экспрессируются или секретируются иммунокомпетентными клетками и участвуют во всех процессах, протекающих в иммунной системе. Все молекулы иммунной системы могут быть классифицированы в зависимости от выполняемой функции на несколько групп (табл. 17).

Антигены являются молекулами, запускающими иммунный ответ. По своей природе и происхождению они делятся на несколько групп. Подробная характеристика и классификация антиегнов будет представлена в отдельном разделе (раздел 2.3). В данной главе более подробно рассмотрим стрессорные молекулы, запускающие иммунный ответ.

Под **стрессорными молекулами** (аларминами) понимают группу молекул эндогенного происхождения, при некротическом (но не апоптотическом) повреждении клеток и клеточном стрессе.

Таблица 17

Классификация молекул иммунной системы по функциям [9; 10; 26]

Функциональная группа молекул	Виды молекул	Клетки-продуценты	Примеры
1	2	3	4
Запускающие иммунный ответ	антигены, стрессорные молекулы	бактерии, паразиты, грибки, клетки организма человека	липополисахарид, флагеллин, эндогенные молекулы
Антигенсвязывающие	антитела	В-лимфоциты	иммуноглобулины классов A, M, E, G, D
Антигенраспознающие	обеспечивающие врожденный иммунитет	дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы	рецепторы комплемента (CR)
			рецепторы для иммуноглобулинов (FcR)
			паттернраспознающие рецепторы (TLR, NLR)
	обеспечивающие адаптивный иммунитет	В-лимфоциты, Т-лимфоциты	В-клеточный рецептор (BCR), Т-клеточный рецептор (TCR)
Антиген-представляющие	молекулы гистосовместимости	все клетки организма человека, макрофаги, дендритные клетки	MHC I и II классов
Адгезивные	суперсемейство иммуноглобулиноподобных молекул	эндотельиальные клетки и лейкоциты	ICAM 1, 2 и 3
	интегрины	лейкоциты	гликопротеин IIb/IIIa, Mac-1, CR3, LFA-1, VLA-1
	селектины	эндотельиальные клетки и лейкоциты	E-селектин, P-селектин, L-селектин

Окончание табл. 17

1	2	3	4
	молекулы рецепторов, опосредующих апоптоз	лимфоциты	CD95 (также известный как Fas или APO-1, TNFR1 (также называемый p55 или CD120a). К дополнительным относятся CARI, DR3, DR4 и DR5
Регуляторные	интерлейкины	макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и др.	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-10 и др.
	интерфероны	лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки	α, β и γ-интерфероны
	хемокины и др.	лимфоциты, макрофаги и др.	CCL, CXC и др.

Алармины воздействуют на иммунную систему (обычно активируя дендритные клетки), через рецепторы, иногда общие с рецепторами для образов патогенности (патогенассоциированные молекулярные паттерны – Pathogen-associated molecular patterns – PAMP). Иногда молекулы, воспринимаемые организмом как сигналы опасности, называют (по аналогии с PAMP) образами опасности, или DAMP (Danger-associated molecular patterns).

Наиболее известные алармины – белки теплового шока (HSP: HSP20, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90). В норме белки теплового шока выполняют функцию шаперонов, т.е. они удерживают синтезируемые белки в оптимальной конформации, формируемой после завершения сборки субъединиц и процессинга. В условиях клеточного стресса, возникающего под действием температуры, радиации, при инфицировании и других воздействиях экспрессия белков теплового шока усиливается и они секретируются клеткой. Белки теплового шока способны взаимодействовать с различными рецепторами, в том числе с TLR (TLR-2, TLR-4), передавая в клетки иммунной системы сигнал опасности.

К аларминам относят белок HMGB1 (High mobility group bpx1, мочевая кислота, белки S100 (семейство калгранулинов). К аларминам относят также бактерицидные белки дефензины и кателицидины, галектины, тимозины, аннексины, из цитокинов – цитоплазматический и мембранный IL-1α.

В целом функционирование системы передачи сигналов опасности происходит путем восприятия этих сигналов как от экзогенных факторов патогенраспознающими рецепторами (прежде всего TLR), так и от эндогенных факторов (аларминов) через собственные рецепторы или паттернраспознающие рецепторы (TLR, NOD и т. д.). Так, массовая гибель клеток, вызванная действием неблагоприятных факторов (но не являющаяся результатом апоптоза), вызывает защитную реакцию за счет выброса большого количества аларминов в среду и их восприятия рецепторами клеток. Аналогично действуют стрессорные белки (особенно белки теплового шока), при попадании в межклеточное пространство подающие сигнал опасности окружающим клеткам.

На восприятии как экзогенных, так и эндогенных сигналов опасности специализируются миелоидные клетки (например, макрофаги, дендритные клетки), реагирующие развитием реакций врожденного иммунитета и форомированием воспаления, а несколько позже – усилением реакций адаптивного иммунитета (иммунного ответа) [9; 26].

Антитела (иммуноглобулины) – наиболее изученная группа антигенсвязывающих молекул. Термин «иммуноглоубин» отражает химическую структуру молекулы, а термин «антитело» определяет функциональные свойства молекулы и учитывает специфичность конкретного иммуноглобулина в отношении антигенов.

Антителá или иммуноглобулины – крупные глобулярные белки плазмы крови, выделяющиеся плазматическими клетками иммунной системы и предназначенные для нейтрализации клеток патогенов (бактерий, грибов, многоклеточных паразитов) и вирусов, а также белковых ядов и некоторых других чужеродных веществ.

Иммуноглоублины/антитела существуют в 2 формах: мембранной (в составе BCR) и растворимой (собственно антитела). Антитела были открыты в 1890 г., когда Э. Беринг (E. Behring) и С. Китасато (C. Kitasato).

Растворимые антитела и мембранные иммуноглобулиновые рецепторы различаются только строением своей С-концевой части.

Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух типов полипептидных цепей – тяжелых (H – heavy) и легких (L – light). Так называемый мономерный иммуноглобулин содержит две H- и две

L-цепи, расположенные симметрично и соединенные дисульфидными связями (рис. 19).

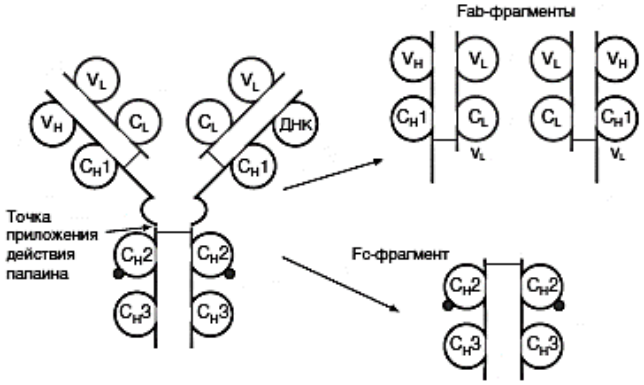


Рис. 19. Строение молекулы антитела [26]

Единственная дисульфидная связь, соединяющая H- и L-цепи, локализуется недалеко от С-конца легкой цепи. Н-цепи скрепляются различным числом дисульфидных связей. Молекулу иммуноглобулина можно разрушить до отдельных полипептидных цепей восстановлением дисульфидных связей дитиотреитолом или меркаптопурином. Легкие цепи содержат 2, а тяжелые – 4–5 гомологичных сегмента – домена. Эти сегменты образованы примерно 110 аминокислотными остатками и имеют сходную пространственную организацию, стабилизированную одной дисульфидной связью, но различные функции. Молекулярная масса L-цепей – 50–60 кДа, Н-цепей – 100–120 кДа, мономера иммуноглобулина – 150–170 кДа. Во всех цепях N-концевой домен участвует в распознавании антигена. Главную роль при этом играет пространственное соответствие, или комплементарность, антигенраспознающей части молекулы иммуноглобулина с распознаваемым эпитопом. Специфичность иммуноглобулинов определяется первичной структурой антигенраспознающих доменов, называемых вариабельными, или V-доменами (от variable). V-домены тяжелых и легких цепей (VH и VL) участвуют в формировании *антигенсвязывающего участка, или активного центра антител* (**паратопа**).

Структура остальных доменов молекулы иммуноглобулина постоянна. Поэтому их называют константными, или С-доменами (от constant). В состав L-цепи входит 1 С-домен (CL), Н-цепей – 3 или 4 С-домена (CH1, CH2 и т.д.). С-домены определяют эффекторные функции иммуноглобулинов, не связанные с распознаванием антигена, а предназначенные для взаимодействия с рецепторами клеток, активации комплемента и т.д., что необходимо для реализации эффекторных функций антител.

Протеазы расщепляют молекулы иммуноглобулинов на фрагменты, при этом под воздействием разных протеаз можно получить различные продукты (рис. 2). Так, папаин расщепляет молекулы иммуноглобулинов на 2 типа фрагментов – Fab (Fragment antigen binding) и Fc (Fragment cristallizable). Из молекулы выщепляется два Fab-фрагмента и один Fc-фрагмент. Как следует из названия, Fab-фрагмент сохраняет способность связывать антиген, поскольку содержит активный центр антител (V-домены обеих цепей, CL-и CH1-домены). Fc-фрагмент включает остальные CH-домены, скрепленные дисульфидными связями. Название Fc-фрагмента определило обозначение рецепторов, распознающих «хвостовую» часть антител – Fc-рецепторы .

Другой протеолитический фермент – пепсин – расщепляет молекулу ближе к С-концу Н-цепей, чем папаин, – «ниже» дисульфидных связей, скрепляющих Н-цепи. В результате при действии пепсина образуется двухвалентный антигенсвязывающий F(ab')2-фрагмент и укороченный Fc'-фрагмент.

Выделяют два типа L-цепей – κ и λ, различающиеся строением CL-домена. Строение CH-доменов обусловливает разделение Н-цепей и молекул иммуноглобулинов на изотипы, или классы, первоначально идентифицированные серологически (т.е. с помощью сывороточных антител к различным изотипам). Выделяют 5 основных изотипов Н-цепей – μ, γ, α, δ и ε.

Каждая молекула иммуноглобулина может содержать Н-цепи только одного изотипа. В зависимости от структуры Н-цепей выделяют 5 классов молекул иммуноглобулинов – IgM, IgG, IgA, IgD и IgE (латинские буквы в названии иммуноглоублинов соответствуют греческим в обозначении изотипов Н-цепей). Иммуноглобулины классов IgG и IgA разделяют на подклассы (субтипы), также в зависимости от особенностей Н-цепей. У человека выделяют 4 подкласса IgG – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и 2 подкласса IgA –

IgA1 и IgA2. Н-цепи этих подклассов иммуноглобулинов обозначают соответствующими греческими буквами с цифрой (γ1, γ2, γ3, γ4, α1, α2). Иммуноглобулины всех классов могут принадлежать к К- и L-типам в зависимости от присутствия в их составе L-цепей κ- или λ-типов соответственно. У человека соотношение K- и L-типов составляет 3 : 2. Данные о свойствах иммуноглобулинов разных классов и подклассов представлены в табл. 18 и рис. 20.

Таблица 18

Свойства иммуноглобулинов [9, 26]

Свойство	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Молекулярная масса, кДа	950	150; IgG3 – 165	150; димер – 300	185	190
Число мономеров	5	1	1 или 2	1	1
Валентность	5	2	2 или 4	2	2
Изотип Н-цепи	μ	γ	α	δ	ε
Число С-доменов в Н-цепи	5	4	4	4	5
Число S-S связей между Н-цепями	4	3–12*	4 или 5	1	3
Содержание углеводов, %	12	3	8	13	12
Содержание в сыворотке, мг/мл	1,5	13-14**	3,5***	0,03	0,00002-0,0005
Срок полужизни,.сут.	5–10	23; IgG3 – 7	6	3	2
Скорость синтеза, мг/кг в сутки	7,9	34	66	0,4	0,0016
Активация комплемента	Классический путь	Классический путь (кроме IgG4)	–	–	–
Клетки, связывающие иммуноглобулин через FcR	–	Макрофаги/ моноциты, иейтрофилы	Макрофаги/ моноциты, иейтрофилы (слабо)	–	Тучные клетки, базофилы
Функции	Мембранный рецептор. Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ; защита от бактерий и вирусов	Преобладающий класс в секретах слизистых оболочек	Мембранный рецептор	Реагины; защита от паразитов

Примечание: * – IgG1 – 3; IgG2 – 5; IgG3 – 13; IgG4 – 3. ** – IgG1 – 9; IgG2 – 3; IgG3 – 1; IgG4 – 0,5. *** – IgA1 – 3; IgA2 – 0,5.

Домены иммуноглобулинов представляют собой глобулы, образованные двумя слоями, содержащими несколько β-складок. В С-домене β-слои содержат 4 и 3 β-складки, в V-домене – оба слоя состоят из 4 β-складок. Между слоями есть дисульфидная связь, соединяющая складки B и F и стабилизирующая структуру домена. Аналогичные домены парных полипептидных цепей повернуты на 180° относительно друг друга. Противоположную ориентацию имеют также соответствующие домены Н- и L-цепей. Домены контактируют друг с другом при помощи гидрофобных взаимодействий.

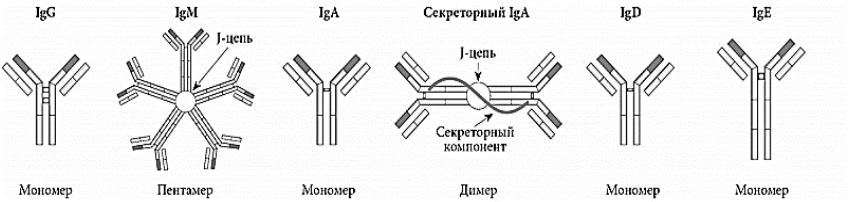


Рис. 20. Строение антител разных классов (по данным сайта https://umedp.ru/upload/resize_cache/iblock/a32/800_800_1/Nazaval1.jpg)

Как уже говорилось, принадлежность иммуноглобулинов к различным классам и подклассам определяется строением и числом их С-доменов.

В состав γ-, α- и δ-цепей входит по 3, а в состав μ- и ε-цепей – по 4 С-домена. В С-доменах локализовано большинство участков, распознаваемых рецепторами клеток (Fc-рецепторами, С-рецепторами для компонентов комплемента). Так, в домене Cγ2 расположены участки связывания с компонентом комплемента C4b, а также с рецепторами FcγRI и FcγRII.

В домене Cγ3 локализован участок связывания с FcγRIII. В связывании C1q участвуют и Cγ2, и Cγ3. Особенности строения домена CH2 определяют скорость метаболизма молекул иммуноглобулинов, т.е. продолжительность их пребывания в циркуляции.

Между доменами CH1 и CH2 располагается участок, различный по протяженности в Н-цепях разных изотипов и не входящий в состав доменов. В связи высоким содержанием остатков пролина этот участок обладает высокой гибкостью, что и определило его

название – *шарнирный*. Именно в этом участке располагаются сайты расщепления иммуноглобулинов протеазами. В нем сосредоточены все дисульфидные связи, соединяющие Н-цепи. Число этих связей варьирует от 1 в молекуле IgD до 13 в молекуле IgG3. Молекула IgG1 содержит 3 дисульфидные связи.

Важный элемент молекул иммуноглобулинов – их углеводная компонента. L-цепи лишены стабильных участков гликозилирования. В Н-цепях они представлены во всех доменах, кроме вариабельного (больше всего в CH2). Число сайтов гликозилирования в иммуноглобулинах разных изотипов различно. Сайты N-гликозилирования (через остатки аргинина) преобладают над сайтами О-гликозилирования (через остатки серина или треонина). Молекулы IgG гликозилированы значительно слабее (углеводы составляют 2–3 % массы молекулы), чем иммуноглобулины других классов (12–14 %). Молекулярная масса углеводной цепи в составе IgG составляет около 2 кДа. Обычно углеводные цепи имеют основу, образованную остатками маннозы и хитобиозы, и могут содержать две или более «антенн». Хотя углеводный компонент иммуноглобулина не влияет на его специфичность, он стабилизирует функционально важные детерминанты молекулы, обеспечивает взаимодействие с лектинами, определяет особенности катаболизма и т. д. Гликозилирование может существенно влиять на биологические свойства антител. Так, негликозилированные молекулы IgG обладают меньшим сродством к FcγRI, FcγRII и C1q, чем гликозилированные. Дефекты гликозилирования молекул иммуноглобулинов играют важную роль в иммунопатологии.

IgG всех субклассов, а также IgD и IgE представляют собой мономерные молекулы, т.е. содержат по две пары Н- и L-цепей. Растворимые молекулы IgA и IgM формируют полимеры – димер IgA и пентамер IgM. В их состав, помимо классических полипептидных цепей, входит соединительная J-цепь (от joining) массой 15 кДа, связанная с Н-цепью дисульфидной связью. J-цепь отвечает за стабилизацию полимера. Эта цепь не гомологична Н- и L-цепям (не относится к суперсемейству иммуноглобулинов). Мономерные единицы в IgA и IgM соединяются дисульфидными связями в С-концевой части Н-цепей. Эти связи особенно чувствительны к действию восстановителей. Так, под действием 2-меркаптоэтанола пентамер IgM (константа седиментации 19S, масса 900 кДа) распадается на мономеры (7S, 150 кДа).

В составе присутствующих в секретах молекул IgA (секреторный IgA, sIgA) содержится еще одна цепь – секреторный компонент (SC). Его молекулярная масса – 60 кДа. Традиционно роль секреторного компонента связывают с защитой молекулы IgA от действия протеаз, содержащихся в высоких концентрациях в пищеварительных и иных секретах. В настоящее время появились данные, свидетельствующие о более разнообразных функциях этого компонента. Секреторный компонент представляет собой часть поли-Ig-рецептора, участвующего в транспортировке молекулы IgA через эпителиальный пласт в слизистых оболочках. Процесс секреции IgA будет подробнее рассмотрен при описании иммунной защиты барьерных тканей.

Роль иммуноглобулинов различных классов в иммунной защите организма различна. Поскольку первыми экспрессируются μ-цепи, в ходе иммунного ответа ранее других начинает секретироваться IgM. Большинство антител при первичном иммунном ответе принадлежит к IgM- классу. IgM-антитела обладают высокой способностью связывать комплемент, агглютинировать и лизировать клетки-мишени. В то же время они обладают относительно низким сродством к антигену, причем оно не возрастает в процессе иммунного ответа (отсутствует созревание аффинитета).

Недостаточная функциональная эффективность IgM-антител обусловлена также отсутствием на эффекторных клетках иммунной системы рецепторов для Fc-части молекулы IgM. Тем не менее роль IgM-антител в экстренной защите организма на ранних этапах иммунного ответа достаточно велика.

IgG-антитела, на долю которых приходится основная часть антител на поздних этапах первичного и при вторичном иммунном ответе, обладают рядом преимуществ перед IgM-антителами. В то же время субтипы IgG различаются по эффекторным свойствам. Так, IgG1 и IgG3 весьма эффективны в привлечении фагоцитов и киллерных клеток (эти иммуноглобулины распознаются Fcγ-рецепторами различных типов), а также в активации комплемента. IgG1 составляют более половины всех антител, образующихся при иммунном ответе. Защитная активность IgG2- и IgG4-антител выражена незначительно в связи со слабым взаимодействием с Fcγ- и рецепторами комплемента. Их роль состоит преимущественно в прямой нейтрализации патогенов. IgG2-антитела чаще всего специфичны к углеводным детерминантам.

IgA – основной иммуноглобулин секретов слизистых оболочек и главный фактор их специфической защиты, о чем уже упоминалось выше.

Секреторный IgA связывается с поверхностью патогенов, блокируя их адгезию на слизистых оболочках и подвижность. Таким образом, секреторный IgA участвует в формировании иммунной защиты слизистых оболочек.

Назначение сывороточного IgA менее понятно, особенно если учитывать его слабую способность взаимодействовать с Fc-рецепторами и активировать комплемент.

Содержание IgD и IgE в сыворотке крови очень низко. IgD экспрессируется в составе BCR; роль IgD в сыворотке крови не установлена. Несмотря на то, что IgE является минорным компонентом сывороточных иммуноглобулинов, он обладает значительной активностью в защите от паразитов. IgE играет ключевую роль при аллергии немедленного типа.

Генетически обусловленная вариабельность константных доменов или каркасных участков V-доменов проявляется в варьировании антигенных свойств иммуноглобулинов, называемом аллотипией. Как правило, аллотипические детерминанты различаются по 1–2 аминокислотным остаткам. Описаны аллотипические системы для разных цепей – κ (Km, или Inv), γ (Gm; имеет 24 аллельных варианта), α (Am), μ, а также V-доменов.

Функциональная значимость аллотипии не установлена. Аллотипы используют в качестве генетических маркеров молекул иммуноглобулинов в популяционных исследованиях.

Отражением структурного разнообразия антигенсвязывающего участка иммуноглобулинов-антител является их идиотипическое разнообразие. Если рассматривать антитела как молекулы с антигенными свойствами, то естественно предположить, что антигенная специфичность их вариабельных участков будет практически уникальна. Антигенные детерминанты – эпитопы, локализующиеся в вариабельных зонах иммуноглобулинов, называют **идиотопами**, а соответствующие антигенные варианты иммуноглобулинов – **идиотипами.**

Некоторые идиотипы характерны для практически всех антител данной специфичности, вырабатываемых в организмах генетически однородных животных. Таков идиотип T15, свойственный антителам к фосфорилхолину, продуцируемым у мышей линии

C57BL/6. Молекулы антител имеют перекрестно реагирующие (общие) и индивидуальные (частные) идиотипы.

Общие идиотипы характерны для антител к распространенным антигенам. Частные идиотипы служат уникальными маркерами антител. Активные центры антител к некоторым идиотипам по крайней мере частично воспроизводят пространственную структуру антигена, против которого направлены антитела, несущие этот идиотип. Такие антиидиотипические активные центры обозначают как внутренний образ антигена. Однако полное совпадение пространственной структуры антиидиотипа и антигена невозможно, поскольку антигенный эпитоп практически всегда имеет выпуклую форму, а активный центр антител – вогнутую. Антиидиотипические антитела играют важную роль в регуляции гуморального иммунного ответа [9; 26].

Антигенраспознающие рецепторы врожденного иммунитета. Согласно современной концепции функционирования врожденного иммунитета (по Ч. Дженеуэю (Ch. Janeway)) клетки распознают не идивидуальную молекулу, а структурные особенности, свойственные группам этих молекул, которые обозначают термином pattern (паттерн), в качестве эквивалента которого Р. Меджитов предлагает русское слово «образ». При этом имеется в виду, что многоклеточные организмы распознают «образы» во-первых – чужеродных, во-вторых – опасных микроорганизмов-патогенов. Такие структуры можно назвать образами патогенности, или патогенассоциированными молекулярными паттернами (Pathogen-associated molecular pattern – PAMP). Распознавание паттернов, сформированное в процессе длительной эволюции, организовано более просто, надежно и менее опасно (не возникают ошибки, приводящие к аутоагрессии), чем распознавание антигенов. Однако распознавание паттернов не приводит к формированию иммунологический памяти.

Для распознвания паттернов в ходе эволюции появились специальные рецепторы, которые можно разделить на 3 группы: мембранные (Toll-подобные рецепторы (TLR), С-лектины, Scavenger-рецепторы), внутриклеточные или цитозольные (NOD-подобные (NLR), RIG-подобные (RLR), цитоплазматические сенсоры ДНК (DAI)) и секретируемые или растворимые (пентраксины, коллектины, компоненты системы комплемента, фиколины) (табл. 19).

Первые – клеточные рецепторы в традиционном понимании, обеспечивающие не только распознавнаие PAMP, но и немедленное «оповещение» о произошедшем распознавании (т.е. передачу сигнала внутрь клетки).

Таблица 19

Классификация паттернраспознающих рецепторов
[9, 26]

Типы и виды рецепторов	Лиганды	Функции
Мембранные		
Toll-подобные рецепторы (TLR 1-13)	разнообразные PAMP и DAMP	Активация клеток врожденного иммунитета
C-лектиновые рецепторы	Углеводные остатки	Интернализация
Scavenger- рецепторы (рецепторы-мусорщики)	Липопротеины, липополисахарид, липотейхоевая кислота, апоптотические клетки	
Внутриклеточные		
NOD-подобные (NLR)	Пептидогликаны и другие PAMP	Активация клеток врожденного иммунитета
RIG-подобные (RLR)	РНК	
DAI	ДНК	
Растворимые (секретируемые)		
Пентраксины	PAMP, иммуноглобулины, компонент комплемента C1q, полиэлектролиты, белки межклеточного матрикса, гепарин, гистоны	Активация комплемента, хемотаксис
Коллектины	Fc-Ig, углеводные остатки	Активация комплемента, опсонизация, активация клеток врожденного иммунитета
Компоненты системы комплемента	Белки и полисахариды	Опсонизация, цитолиз, хемотаксис и т.д.
Фиколины	TGF-β, мембранные белки, полисахариды	Опсонизация, активация комплемента

Внутриклеточные рецепторы – как цитозольные, так и расположенные на мембранах цитоплазматических гранул, выполняют сходную функцию, взаимодействуя не с внеклеточными, а с внутриклеточными патогенами и их PAMP. Растворимые рецепторы распознают PAMP, связываясь с ними на поверхности пато-

генов. Такие комплексы распознаются клетками врожденного иммунитета.

Рассмотрим более подробно **Toll-подобные рецепторы**. TLR – эволюционно консервативные и очень древние молекулярные структуры. Эти рецепторы экспрессированы на поверхности и в цитоплазматических гранулах различных клеток организма. Больше всего TLR различных типов экспрессируют миелоидные клетки, прежде всего моноциты и макрофаги. В настоящее время не известны все лиганды TLR; свойства некоторых TLR изучены не до конца, однако ясно, что суммарная специфичность этих рецепторов охватывает «образы» всех основных групп одноклеточных патогенов и вирусов («образы» многоклеточных паразитов и распознающие их рецепторы пока не найдены). Число вариантов TLR у представителей разных видов невелико – у человека оно составляет 10. Различные TLR человека представлены в табл. 20 и рис 21.

Таблица 20

Характеристика толл-подобных рецепторов человека

[9, 26]

Рецептор	Экзогенные лиганды (патогенассоциированные молекулярные паттерны)	Патогены	Эндогенные лиганды
1	2	3	4
Мембранные			
TLR-2, TLR-1	Триацил-липопептиды, пептидогликан, тейхоевые кислоты, липотейхоевые кислоты, зимозан, липоарабиноманнан, порин	грамположительные бактерии, грибы, микобактерии, спирохеты, трипаносомы, нейссерии, лептоспиры, дрожжи, цитомегаловирус	белки теплового шока (Hsp70, Hsp96), липопротеины, образы опасности (DAMP)

Окончание табл. 20

1	2	3	4
TLR-1, TLR-6	диацил-липопептиды, пептидогликан, тейхоевые кислоты, липотейхоевые кислоты, зимозан, липоарабиноманнан	грамположительные бактерии, микоплазма	образы опасности (DAMP)
TLR-4	липополисахарид, липотейхоевая кислота, таксол, флаволипин, f-белок респираторно-синцитиального вируса, фимбрии 1-го и р-типа	грамотрицательные бактерии, хламидии, флавобактерии, респираторно-синцитиальный вирус	белки теплового шока (Hsp60, Hsp70), β-дефензины, гиалуронан HMGB-1, фибронектин
TLR-5	флагеллин	сальмонеллы, жгутиковые бактерии	не описаны
TLR-11	профилин	уропатогенная кишечная палочка	не описаны
Внутриклеточные			
TLR-3	двуспиральная РНК, поли(I:C)	вирусы	ауто-РНК
TLR-7	односпиральная РНК вирусов, аналоги нуклеозидов (имидазохинолины), локсорибин, бромиримин	вирусы	ауто-РНК, рибонуклеопротеины
TLR-8	односпиральная РНК вирусов, аналоги нуклеозидов	вирусы	ауто-РНК, рибонуклеопротеины, рибонуклеопротеинсодержащие иммунокомплексы
TLR-9	ДНК микроорганизмов и синтетические олигодезоксинуклеотиды, содержащие неметилированные CpG-тандемы	бактерии, вирусы	ауто-ДНК, хроматин и хроматинсодержащие иммунокомплексы HMGB-1

TLR – трансмембранные гликопротеины I типа (т. е. с NH2-концом, направленным наружу клетки). Их молекулярная масса

составляет 90–115 кДа. Внеклеточная часть молекул TLR образована доменом, содержащим 19–25 повторяющихся последовательностей – богатых лейцином повторов – LRR (от Leucine-rich repeats). Эти последовательности состоят из 24–29 аминокислотных остатков и содержат мотив xxLxLxL (L – лейцин, x – любые другие остатки), а также дополнительные консервативные остатки лейцина (обычно 4–6 остатков в каждой). Этот внеклеточный домен TLR называют LRR-доменом.

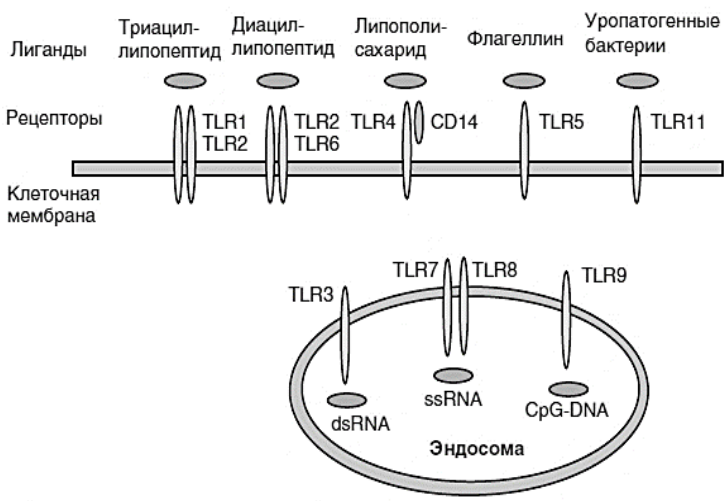


Рис. 21. Схема, отражающая специфичность и локализацию Toll-подобных рецепторов человека [26]

Цитоплазматическая (С-концевая) часть рецептора представлена TIR-доменом (Toll/IL-1 receptor and resistance domain), ответственным за взаимодействие с адаптерными молекулами сигнальных путей. TIR-домен состоит из центрального β-слоя (образован 5 β-цепями), окруженного 5 α-спиралями. Между LRR- и TIR-доменами расположен короткий трансмембранный участок, отвечающий за выбор типа мембраны (клеточная или лизосомальная) и встраивание в нее. В результате TLR, распознающие паттерны на поверхности бактерий, грибов, простейших, а также продукты жизнедеятельности микроорганизмов (TLR-1, TLR-2, TLR-4,

TLR-5, TLR-6, TLR-11), локализованы на внешней клеточной мембране.

Внутри клетки (в эндосомах/лизосомах) расположены TLR, распознающие нуклеиновые кислоты (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9), при этом их паттернраспознающая часть направлена внутрь гранулы. TLR-4 может присутствовать не только на наружной мембране, но и в эндолизосомах.

TLR специфичны к основным группам патогенов, с которыми контактируют многоклеточные организмы. Чаще всего TLR распознают липидсодержащие структуры, олигонуклеотиды и углеводы; реже всего – белки (например, флагеллин в случае TLR-5). В результате распознавания лигандов TLR генерируется активационный сигнал. Решающую роль при этом играет внутриклеточный TIR-домен, а также связанные с ним адапторные молекулы.

Scavenger-рецепторы – трансмембранные молекулы, в состав которых входят богатые цистеином домены, коллагеновые домены и домен, состоящий из α-спиралей. Эти рецепторы экспрессированы на макрофагах и некоторых дендритных клетках. Лигандами для scavenger-рецепторов служат компоненты некоторых микроорганизмов: стафилококков, нейссерий, листерий (при «выключении» генов рецепторов-мусорщиков нарушается защита организма от этих патогенов).

Лектиновые рецепторы широко представлены на поверхности миелоидных клеток, особенно с хорошо выраженной способностью к пино- и фагоцитозу. Эти рецепторы имеют два функционально важных свойства: обладают сродством к сахаридным остаткам (распознавание паттерна); участвуют в интернализации (поглощении) распознанной молекулы (реакция клетки на распознавание паттерна).

Из 17 групп С-лектинов роль паттернраспознающих рецепторов играют лектины 4 групп: дектин-2, лангерин, DC-SIGN (группа II); коллектины – маннозосвязывающий белок, сурфактантные белки A и D (группа III); дектин-1 (группа V); макрофагальный маннозный рецептор, DEC-205 (группа VI). Все они содержат С-лектиноподобный домен – CTLD (C-type lectin-like domain). Большинство этих рецепторов относят к С-лектинам (они связывают углеводы в присутствии Ca^{2+}); однако некоторые являются Са-независимыми лектинами, несмотря на наличие С-лектино-

подобного (например, дектин-1, относящийся к NK-подобным рецепторам).

С-лектиновые рецепторы миелоидных клеток распознают преимущественно полисахариды и гликоконъюгаты микроорганизмов, что обеспечивает их поглощение [9; 10; 26].

Цитоплазматические паттернраспознающие рецепторы. К ним относятся рецепторы группы NLR (NOD-like receptor; Nucleotide-oligomerizing domain – NOD), в которую входят белки NOD1, NOD2, NALP1, NALP3, IPAF. Эти белки относят к большому семейству CLR (CARD, leicinerich; CARD – Caspase recruitment domain), или CATERPILLER. Белки этого семейства имеют сходную структуру. N-концевую позицию в них занимает один или несколько доменов семейства CARD. Затем следует домен NOD, ответственный за олигомеризацию молекулы. С-концевая часть молекулы образована доменом LRR (богатый лейциновыми повторами), уже упоминавшимся при описании TLR.

Способность NLR распознавать лиганды связывают с доменом LRR. Рецепторы этой группы обладают сродством к пептидогликанам клеточной стенки микроорганизмов. Минимальная распознаваемая структура для рецептора NOD2 – мурамилдипептид MurNAc–L-Ala–γ-D-Glu, входящий в состав клеточной стенки как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. NOD1 распознает мурамилпептиды с концевой мезодиаминопимелиновой кислотой (meso-DAP), представленной только в пептидогликанах грамотрицательных бактерий.

Передача сигнала о связывании пептидогликана происходит через CARD-домен, однако для этого требуется его предварительная олигомеризация с участием домена NOD. Рецепторы NALP и IPAF участвуют в формировании инфламмосомы, в которой активируется каспаза 1.

В цитозоле присутствуют также рецепторы, распознающие чужеродную РНК, – RLR (RIG-like receptors). В RLR семейство входят молекулы RIG-I и MDA5. Их функция состоит в индукции синтеза интерферонов I типа в ответ на распознавание вирусной РНК (двуспиральной РНК, а рецептором RIG-I – также и односпиральной РНК, несущей 5’-трифосфатную группу). В распознавании участвует С-концевой РНК-хеликазный домен рецептора, а N-концевой домен CARD задействован в выработке сигнала. RLR присутствуют в разных типах клеток за исключением плазмоцито-

идных дендритных клеток, распознающих вирусную РНК исключительно с помощью TLR.

Описан также цитозольный рецептор, распознающий чужеродную ДНК – DAI (DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors – ДНК-зависимый активатор регуляторных факторов интерферона).

Распознавание PAMP подготавливает клетки врожденного иммунитета к выполнению их основной функции – удалению чужеродных агентов из внутренней среды организма. При этом происходит экспрессия ряда генов, появляются отсутствовавшие на покоящихся клетках молекулы, участвующие в выполнение клетками своих эффекторных функций. Переход клетки в состояние, обеспечивающее выполнение ею своих функций, обозначают термином «активация».

При активации происходит экспрессия определенных наборов индуцибельных генов. Различия эффекторных функций разных типов клеток обусловлены экспрессией различных наборов генов. При активации для большинства клеток врожденного иммунитета характерны: появление новых молекул на поверхности клеток (в частности молекул адгезии и разнообразных рецепторов), секреция цитокинов и других гуморальных продуктов, усиление метаболизма.

Источник активации клеток врожденного иммунитета – связывание рецепторами своих лигандов с последующей передачей в клетку активационного сигнала, траснформируемого в сигнал, индуцирующий экспрессию генов. Для индукции генов необходимо образование в клетке ядерных (транскрипционных) факторов, обладающих сродством к определенным последовательностям ДНК и связывающихся с регуляторным (промоторным) участком соответствующих генов. В покоящихся клетках наборы транскрипционных факторов, необходимых для индукции этих генов, отсутствуют. Появление факторов транскрипции достигается разными путями: активацией предсуществующих неактивных факторов с их перемещением в ядро, синтезом этих факторов de novo или разрушением их инактиваторов. Факторы, необходимые для реализации этих процессов, должны быть в свою очередь индуцированы при активации клеток. Именно поэтому между мембранным рецептором, поставляющим активационный сигнал, и генами с их регуляторными участками расположена цепь передаточных (сигнальных)

молекул. В процесс активации вовлечено несколько сигнальных путей, приводящих к образованию разных транскрипционных факторов. В состав внутриклеточных сигнальных путей входят ферменты – киназы (фосфорилируют белки или липиды, переводя их в активное состояние) и адапторные белки (передают промежуточные продукты активации между звеньями сигнальной цепи (рис. 22).

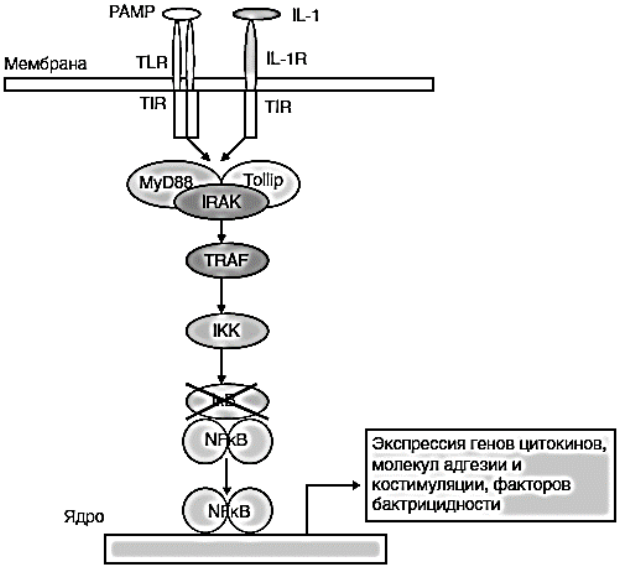


Рис. 22. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов Toll-подобными рецепторами и приводящий к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB и активации провоспалительных генов [26]

Основные факторы, вызвающие активацию клеток врожденного иммунитета – PAMP, узнаваемые патогенраспознающими рецепторами (в первую очередь – TLR).

При связывании PAMP с мембранным TLR возникают конформационные изменения внеклеточной части рецептора, передающиеся на внутриклеточный домен TIR. В передаче активационного сигнала от TIR-домена TLR участвует несколько адапторных белков (MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM), активирующих 2 основных сигнальных пути – MyD88-зависимый и TRIF-зависимый. MyD88-зависимый путь участвует в передаче сигнала от всех TLR, кроме

TLR-3, использущего TRIF-зависимый путь. Передача сигнала от TLR-4 происходит с участием обоих сигнальных путей. MyD88 (при участии TIRAP) играет роль «мостика» между активным димером TLR и первой сигнальной киназой – серин-треониновой киназой IRAK-4. Активированная IRAK-4 запускает каскад реакций активации сигнальных ферментов: киназы IRAK-1, убиквитинлигазы TRAF6 и киназы TAK1.

На этом этапе передача сигнала может идти по двум путям. Один из них – активация тирозинфосфатазы IKK. Активация IKK происходит также при поступлении сигналов от эндолизосомального TLR-3 при посредстве адапторного белка TRIF и киназы RIP1. Основная мишень IKK – IκB (ингибирующая цепь неактивного комплекса, содержащего транскрипционный фактор NF-κB). Фосфорилирование IκB вызывает ее связывание с убиквитином, после чего она подвергается расщеплению в протеасоме.

Освобожденный от IκB комплекс содержит активный димер NF-κB, мигрирущий в ядро и связывающийся с промоторными участками многих провоспалительных генов (цитокинов, молекул адгезии, бактерицидных пептидов, ферментов и т.д.). Таким образом достигается главная цель активации – превращение клеток в эффекторы, обеспечивающие развитие воспалительной реакции и реализацию защитных функций врожденного иммунитета.

Второй путь передачи сигнала, раздваивающийся на уровне киназы TAK1, состоит в активации MAP-каскада (MAP – от mitogen-activated proteinkinase) – серии последовательных активаций серинтреониновых протеинкиназ от MAP-киназ 3-го (TAK1) до 1-го уровня (JNK и p38).

MAP-киназы 1-го уровня обеспечивают образование транскрипционного фактора AP-1 (Activation protein 1). AP-1 участвует в активации многочисленных генов, имеющих отношение к развитию не только воспаления, но и адаптивного иммунного ответа.

Передача сигнала от TLR, локализованных в эндолизосомах, происходит другим способом. От TLR-7, TLR-8, TLR-9 сигнал передается с участием адапторного белка MyD88 путем последовательной активации IRAK4, IRAK1, TRAF6 и TAK1. Следующие за этим пути передачи сигнала также расходятся (рассмотрены выше). Они приводят к образованию транскрипционных факторов NF-κB и AP-1. Однако, в отличие от мембранных TLR, при передаче сигнала от эндолизосомальных TLR формируется дополни-

тельная сигнальная ветвь. При формировании околорецепторного мультимолекулярного комплекса, включающего MyD88, IRAK4, IRAK1, TRAF3, TRAF6, неактивный IRF7 (IRF – Interferone-responding factor) и некоторые другие факторы, происходит активация IRF7. Активированный IRF7 мигрирует в ядро и, соединяясь с последовательностью ISRE (Interferon-stimulated response element), играет роль транскрипционного фактора, ответственного за «включение» гена интерферона α (IFNα).

Передача сигнала от рецепторов TLR-3 и TLR-4 (при его экспрессии в эндолизосомах) происходит иным путем, но приводит к тем же результатам.

Прежде всего в сигнальной цепи отсутствует MyD88. Роль первого адапторного белка при этом играет TRIF (для TLR-4 – также TRAM). TRIF имеет участки связывания с белками RIP1 и TRAF3, инициирующими 2 пути передачи сигнала. Один из них состоит в активации киназы RIP1, активации IKK и формированию транскрипционного фактора NF-κB. Активация убиквитин-лигазы TRAF3 приводит (через промежуточную стадию с участием факторов TBK1 и IKKε) к активации фактора IRF3. Этот транскрипционный фактор индуцирует экспрессию генов интерферонов, причем в большей степени IFNβ, чем IFNα.

Суммируя рассмотренные выше данные о сигнальных путях, можно констатировать образование 4 транскрипционных факторов, участвующих в развитии воспаления и проявлений врожденного иммунитета: NFκB (ключевой транскрипционный фактор провоспалительных генов), AP-1 (транскрипционный фактор для включения различных иммунологически значимых генов), IRF7 и IRF3 (транскрипционные факторы, ответственные за включение генов интерферонов – соответственно IFNα и IFNβ). При этом мембранные TLR (TLR-5 и функциональный комплекс TLR-1/TLR-2/TLR-6) участвуют в активации NF-κB и AP-1, эндолизосомальные TLR (TLR-7, TLR-8 и TLR-9) ответственны за включение этих факторов и дополнительно IRF7, а мембранные рецепторы (TLR-3 и TLR-4) – за включение NF-κB и AP-1 и дополнительно IRF3.

Таким образом, TLR, распознающие внеклеточные патогены, передают сигналы, приводящие к экспрессии провоспалительных генов, а TLR, распознающие внутриклеточные патогены (в частно-

сти вирусы), помимо провоспалительных, индуцируют гены интерферонов, обеспечивающих противовирусную защиту.

После взаимодействия мембранных TLR с лигандом происходит их интернализация и отделение от фактора MyD88. Это служит одним из факторов, обусловливающих временную «неотвечаемость» на повторное действие того же агента – толерантность, проходящую только через 2–3 сут.

Реакция, развивающаяся при связывании TLR-4 с лигандом, отличается от описанной выше: TLR-4 интернализуется и теряет связь с MyD88, но сохраняет связь с фактором TRIF, что обусловливает его функционирование в составе эндолизосомы, о чем говорилось выше.

Изучение передачи сигнала от цитозольных паттернраспознающих рецепторов семейства NLR–NOD1/2 показало, что по результатам она сходна с передачей сигнала от мембранных TLR. Связывание с NLR их лигандов (мурамилпептидов) приводит к активации (при участии фактора RICK) комплекса IKK с последующим формированием фактора NF-κB и активацией каскада MAP-киназ с образованием транскрипционного фактора AP-1. При этом активации генов интерферонов не происходит. Как уже сказано, к основным генам, активируемым под влиянием NF-κB, относят гены провоспалительных цитокинов. При экспрессии генов семейства IL-1 для синтеза функционально активного продукта (прежде всего IL-1β) необходим процессинг синтезированной молекулы-предшественницы, состоящий в ее расщеплении каспазой 1. В процессинге задействованы рецепторы NALP (цитозольные рецепторы семейства NLR), формирующие вместе с другими факторами и прокаспазой (все они содержат домен CARD) надмолекулярный комплекс инфламмосому, в которой и происходит активация каспазы 1.

Из приведенных выше данных следует, что PAMP-распознающие рецепторы, относящиеся к TLR и NLR, – главные факторы активации миелоидных клеток, задействованных в реакциях врожденного иммунитета. Другие паттернраспознающие рецепторы ответственны за выполнение функций, не требующих активации клеток, однако они могут участвовать в этом процессе в качестве корецепторов. Пример таких рецепторов – молекулы адгезии интегрины. Они связаны с тирозинкиназами и молекулами, имеющими активационные мотивы ITAM. Таким образом, интегрины

способны активировать факторы, общие для нескольких путей активации, что способствует образованию транскрипционных факторов NF-κB и AP-1.

Один из С-лектиновых рецепторов – дектин-1 имеет в своей цитоплазматической части последовательность ITAM, участвующую в передаче активационных сигналов. Связывание дектина-1 с β-глюканами дрожжевых форм грибов приводит к индукции провоспалительных генов, в том числе циклооксигеназы-2 и цитокинов, в частности TNFα, IL-6, IL-23, что определяет роль дектина-1 в защите от грибковой инфекции. Другие лектиновые рецепторы самостоятельно не участвуют в активации клеток, хотя и могут способствовать TLR-зависимой активации клеток.

Анализ сигнальных путей, активируемых при связывании провоспалительных цитокинов, выявляет очень высокую степень их сходства с MyD88-зависимой передачей сигнала. Для IL-1 эти пути идентичны сигнальным путям, запускаемым при связывании TLR, поскольку внутриклеточная часть рецептора для IL-1 представляет TIR-домен (что отражено в названии этого домена – Toll/IL-1 receptor and resistance domain). При образовании TNFα в передачу сигнала вовлечены факторы TRAF2 и TRAF3, что обусловливает наличие перекрестов с сигнальными путями TLR и TNFR. Результат сходства этих путей передачи сигнала – явление, называемое амплификацией ответа на PAMP. Оно заключается в том, что эффект, достигаемый при прямом действии патогенов и их продуктов в очаге инфицирования, дистантно воспроизводится полностью и даже в значительно большем масштабе за счет действия провоспалительных цитокинов на клетки врожденного иммунитета. Таким образом, амплифицирующие факторы –продукты PAMP-индуцированной активации.

Таким образом, при действии разнообразных чужеродных (патогены) и эндогенных (цитокины) лигандов на рецепторы клеток врожденного иммунитета запускается весь комплекс процессов, необходимых для осуществления защиты – эндоцитоз (поглощение) чужеродных агентов и активация, приводящая к мобилизации защитных механизмов и секреции активных факторов защиты [9; 10; 26].

Молекулам адгезии принадлежит основополагающая роль в формировании многоклеточного организма, поскольку они служат главными факторами контакта между клетками, а также участвуют

в их перемещении. Молекулы адгезии формируют несколько достаточно консервативных семейств. У млекопитающих известно 4 группы молекул адгезии – селектины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF) и кадхерины. Для осуществления миграции и взаимодействия миелоидных клеток важны представители трех первых групп.

Селектины – тканевые лектины, обладающие сродством к концевым остаткам маннозы и фукозы. Для связывания селектинов с лигандами необходимо присутствие ионов Ca^{2+} (свойство группы С-лектинов). Известно три варианта селектинов: P (от Platelet – тромбоцитарный), E (от Endothelial – эндотелиальный) и L (от Lymphocyte – лимфоцитарный) (рис. 23).

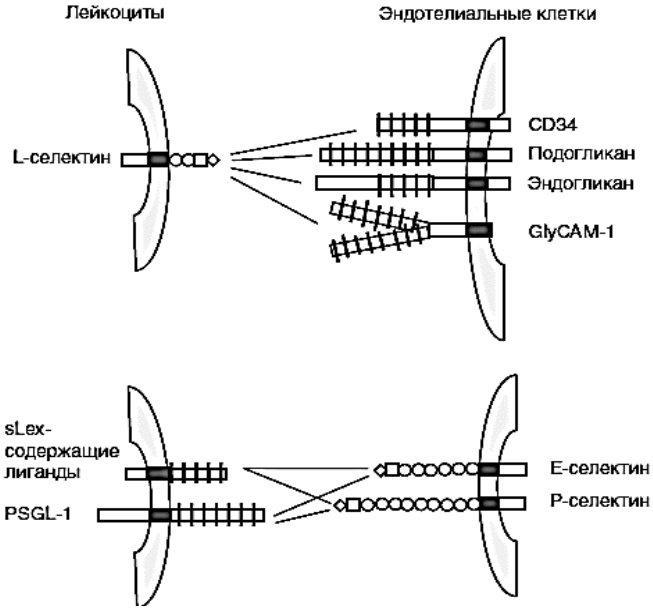


Рис. 23. Взаимодействие селектинов и их рецепторов – адрессинов [26]

Они имеют однотипное строение. В их состав входит 3 домена: наружный – собственно лектиновый, промежуточный – подобный эпидермальному фактору роста, и несколько коротких согласительных (consensus) повторов, прилегающих к мембране, – доменов контроля комплемента. Число согласительных повторов ва-

рьирует в разных видах селектинов и составляет основу их структурных различий: L – 2, E – 6, P – 9.

Селектины – трансмембранные белки с коротким цитоплазматическим участком, связанным с молекулами кальмодулина, актина и белка ERM. Кальмодулин предотвращает «смывание» (шединг) молекул селектина. Под влиянием цитокинов (TNFα, IL-1) кальмодулин отсоединяется от внутриклеточной части селектина L, в результате чего происходит отделение внеклеточной части молекулы и ее смывание в окружающую среду.

P-селектин содержится в секреторных гранулах эндотелиальных клеток и тромбоцитов. При активации эндотелиальных клеток он быстро мобилизуется на поверхность клетки и может быть смыт с нее во внеклеточную среду. P-селектин участвует в активации тромбоцитов и ранних этапах миграции лейкоцитов в очаг воспаления (рис. 24).

E-селектин – основной селектин клеток эндотелия сосудов. Под влиянием активирующих воздействий он экспрессируется на поверхности клеток и играет ведущую роль на ранних этапах эмиграции лейкоцитов из сосудистого русла.

L-селектин присутствует не на эндотелиальных клетках, а на лейкоцитах. Он спонтанно экспрессируется на поверхности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и обеспечивает осуществление начального этапа миграции этих клеток – этапа перекатывания.

Селектины распознают концевые остатки маннозы и фукозы, входящие в состав полисахаридов и гликоконъюгатов. Основные рецепторы L-селектина: молекула CD34, подокаликсин, эндогликан и GlyCAM-1 (экспрессированы на поверхности эндотелиальных клеток).

L-селектин формирует слабую связь с рецептора и лиганда (адрессина); к тому же его молекула, как упомянуто выше, легко смывается с поверхности клеток (шединг), в связи с чем опосредованный L-селектином контакт между лейкоцитом и эндотелиальной клеткой неустойчив. Это проявляется в перекатывании лейкоцитов вдоль сосудистой стенки – качение, или роллинг (rolling). Именно с качения начинается процесс эмиграции лейкоцитов из сосудистого русла.

На этом этапе определенный вклад вносит взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, обусловленное участием

двух других селектинов. Однако E- и P-селектины экспресируются (под действием провоспалительных цитокинов) не на лейкоцитах, а на эндотелиальных клетках. Лейкоциты же несут на своей поверхности их рецепторы: PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1 – CD162) и его фукозилированное производное – антиген кожных лимфоцитов CLA (Cutaneous lymphocyte antigen), а также муцины, содержащие sLex (CD66, CD24 и др.), и некоторые интегрины (например, α4β7) [9, 26].

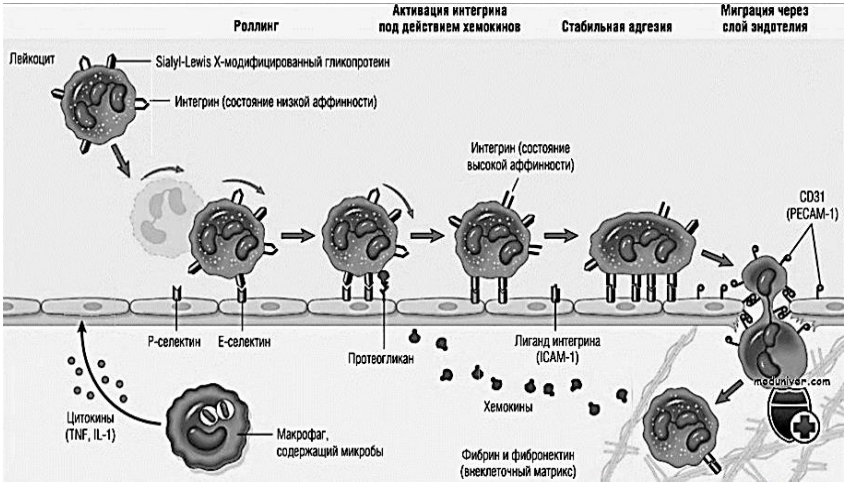


Рис. 24. Миграция лейкоцитов к очагу воспаления через стенку сосуда с помощью селектинов и интегринов (по данным сайта https://medicalplanet.su/Patfiz/Img/migracia_leikocitov.jpg)

Интегрины – наиболее важные и полифункциональные молекулы адгезии. Интегрины соединяют внутреннюю и внешнюю среду клетки, проводя сигналы как изнутри клетки наружу, так и наоборот – из внеклеточной среды внутрь клетки. Внутриклеточная часть интегринов связана с компонентами цитоскелета, что определяет многие функции этих молекул.

Интегрины – трансмембранные гетеродимеры. Полипептидные цепи интегринов (α и β) соединены нековалентно. К настоящему времени известно 24 варианта интегринов, представляющих собой комбинации из 18 вариантов α- и 8 вариантов β-цепей. Только 3 типа β-цепей (β1, β2 и β7) способны связывать различные α-цепи. Полипептидные цепи, образующие интегрины, содержат

несколько доменов, группируемых в 2 отдела цепи – «голову», направленную наружу, и «ногу», прилежащую к мембране (рис. 25). «Нога» соединена с трансмембранным участком. Домены «головы» в α- и β-цепях имеют глобулярную структуру и отвечают за связывание лиганда. В α-цепи «голова» представлена β-пропеллерным доменом, названным так потому, что он сформирован семью β-слоями, свернутыми таким образом, что на модели они напоминают пропеллер. Из известных α-цепей интегринов 50 % содержат дополнительный домен из 190 остатков, называемый αA, αI (inserted), или домен фон Виллебрандта. Он подсоединен к пропеллерному домену. Головной домен β-цепи структурно сходен с αI-доменом (его называют также βI-доменом). Он взаимодействует с β-пропеллерным доменом α-цепи. Участки «ноги» интегринов, примыкающие к мембране, образованы доменами эпидермального фактора роста. Длина цитоплазматического участка варьирует (обычно он короткий). Он взаимодействует с белком цитоскелета талином.

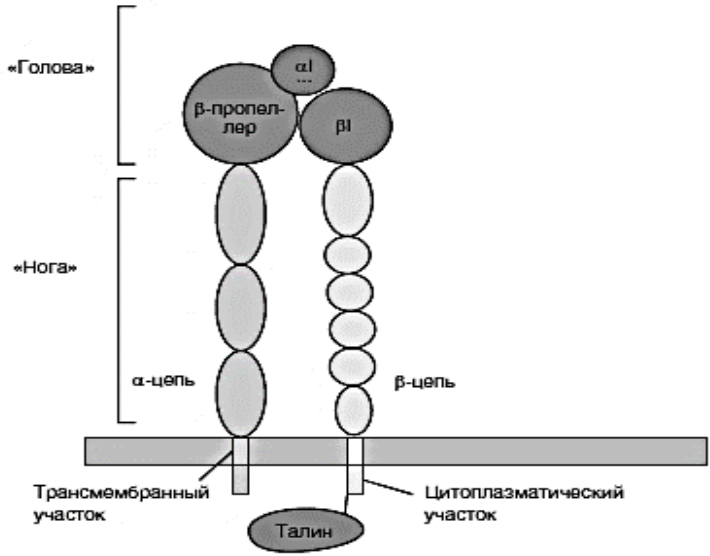


Рис. 25. Схематическое строение структуры интегринов [26]

Интегрины представлены на поверхности разных типов клеток, включая эпителиальные и нервные, но особенно важную роль интегрины и их рецепторы играют в функционировании клеток мезенхимального происхождения: лейкоцитов, тромбоцитов, клеток стромы и сосудистого эндотелия. Наибольший интерес для иммунологии представляют интегрины семейств β1 и β2, присутствующие на поверхности иммуноцитов.

Интегрины задействованы в различных реакциях, связанных с участием этих клеток в иммунных процессах: эмиграции лейкоцитов из кровотока и поступлении их в очаг воспаления, взаимодействии с клетками-мишенями, формировании иммунного синапса и т. д. [9; 26].

Цитокины – это белковые или полипептидные факторы, лишенные специфичности в отношении антигенов, продуцируемые преимущественно активированными клетками кроветворной и иммунной систем и опосредующие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях.

Существует несколько классификаций цитокинов, основанных на разных принципах: по функциям, по типу рецепторов, по клеткам-продуцентам и др.(табл. 21).

Таблица 21

Основные семейства цитокинов и их функции [9, 26]

Семейства	Цитокины	Биологическая функция
1	2	3
интерлейкины (IL-1 – IL-34)	семейства: IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17.	провоспалительная, антивоспалительная, регуляция роста лимфоцитов, иммунного ответа, дифференцировки т-хелперов
интерфероны (IFN-I и II типа)	интерфероны I типа (IFN -α, IFN -β, IFN -κ, IFN -ε, IFN -ω;), II типа (IFN -γ) и группа интерферонoподобных цитокинов: IL-28A, IL-28B и IL-29	противовирусная, антипролиферативная, иммунорегуляторная активность
фактор некроза опухоли	TNF- α и лимфотоксины	провоспалительная активность, межклеточное взаимодействие, индукция апоптоза, участие в морфогенезе

Окончание табл. 21

1	2	3
факторы роста клеток гемопоэза	Эритропоэтин, тромбопоэтин, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, c-Kit- лиганд, IL-3, IL-7, IL-11	поддержка жизнеспособности и пролиферации кроветворных клеток
хемокины	группы: CC, CXC (IL-8), CX3C, C	хемотаксис и активация клеток иммунной системы
факторы роста	ФР фибробластов, ФР эндотелиальных клеток, тканевой ФР, трансформирующий ФР, ФР эпидермиса, тканевой ФР, трансформирующий ФР	регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности различных клеток, воспаления, ангиогенеза, морфогенетических процессов

Помимо расвторимых цитокинов, также выдялеют мембранные, например, IL-1α, TNF и др.

Индукторами цитокинов служат, как правило, естественные лиганды клеток. Для моноцитов/макрофагов – это липополисахариды (ЛПС) и другие бактериальные продукты, действующие через TLR, для лимфоидных клеток – антигены (в экспериментальных условиях также митогены), действующие через антигенраспознающие рецепторы.

Наиболее активные продуценты цитокинов моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты хелперной (CD4+) субпопуляции. В миелоидных клетках процессы активации цитокиновых генов и секреции цитокинов происходят быстрее, чем в лимфоидных.

Действие цитокинов осуществляется через рецепторы. По особенностям структуры полипептидных цепей выделяют несколько групп цитокиновых рецепторов (табл. 22).

Приводимую классификацию применяют именно к полипептидным цепям. В состав одного рецептора могут входить цепи, относящиеся к разным семействам. Важность этой классификации обусловлена тем, что для разных типов полипептидных цепей рецепторов характерен определенный сигнальный аппарат, состоящий из тирозинкиназ, адапторных белков и транскрипционных факторов. Наиболее многочисленный тип – цитокиновые гемопоэтиновые рецепторы.

Как правило, рецепторы представлены на поверхности покоящихся клеток в небольшом количестве и нередко в неполном субъединичном составе. Обычно в таком состоянии рецепторы обеспечивают адекватный ответ только при действии очень высоких доз

цитокинов. При активации клеток число мембранных рецепторов цитокинов увеличивается на порядки, более того, эти рецепторы «доукомплектовываются» полипептидными цепями [9; 26].

Таблица 22

Классификация цитокиновых рецепторов [9, 26]

Название групп рецепторов	Число внеклеточных доменов	Характеристика	Цитокины-лиганды
I. Гемопоэтиновые рецепторы	2–7	4 остатка Cys и наличие последовательности WSXWS	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, G-CSF и GM-CSF, EPO
II. Рецепторы интерферонов	1–2	4 остатка Cys	IFNα, IFNβ, IFNγ, IL-10
III. Рецепторы фактора некроза опухоли	1	при взаимодействии с лигандами образуют тример	TNFα, лимфотоксин α
IV. Рецепторы интерлейкина-1	3	внеклеточные домены суперемейства иммуноглобулинов, внутриклеточный (TIR) сходен с TIR доменом TLR	IL-1, IL-18
V. Иммуноглобулиноподобные рецепторы	5	внеклеточные домены – суперсемейства иммуноглобулинов, внутриклеточные – тирозинкиназы	M-CSF, SCF (c-kitL), Flt3L
VI. Рецепторы хемокинов	внеклеточные домены отсутствуют	родопсиноподобные рецепторы, 7-кратно пронизывающие мембрану. Связаны с G-белком	Хемокины
VII. Другие	обычно 1	различные типы структуры	IL-2, IL-15, TGFβ

В состав С-концевой цитоплазматической части некоторых цитокиновых рецепторов (относящихся к суперсемейству иммуноглобулинов) входит домен, обладающий активностью тирозин-

киназы. Рецепторы, обладающие собственной киназной активностью, запускают передачу сигнала непосредственно, поскольку их киназа обусловливает фосфорилирование как самого рецептора, так и прилежащих к нему молекул.

Наиболее типичный вариант проявления активности характерен для рецепторов гемопоэтинового (цитокинового) типа, содержащих 4 α-спиральных домена. К цитоплазматической части таких рецепторов примыкают молекулы тирозинкиназ группы Jak-киназ (Janus-associated family kinases). В цитоплазматической части цепей рецепторов есть специальные участки для связывания этих киназ (проксимальный и дистальный боксы). Всего известно 5 Janus-киназ – Jak1, Jak2, Jak3, Tyk1 и Tyk2. Они в различных комбинациях кооперируются с разными цитокиновыми рецепторами, обладая сродством к конкретным полипептидным цепям.

При взаимодействии цитокина с рецептором происходит генерация сигнала, приводящего к формированию транскрипционных факторов и активации генов, определяющих реакцию клетки на действие цитокина. Одновременно происходит поглощение клеткой комплекса цитокина с рецептором и расщепление его в эндосомах. Сама по себе интернализация этого комплекса к передаче сигнала отношения не имеет. Она необходима для утилизации цитокина, предотвращающей его накопление в месте активации клеток-продуцентов. Индукция сигнала начинается с аутокаталитического фосфорилирования связанных с рецептором Jak-киназ, запускаемого конформационными измененями рецептора, которые происходят в результате его взаимодействия с цитокином. Активированные Jak-киназы фосфорилируют цитоплазматические факторы STAT (Signal transducers and activators of transcription), присутствующие в цитоплазме в неактивной мономерной форме (рис. 26). Фосфорилированные мономеры приобретают сродство друг к другу и димеризуются. Димеры STAT перемещаются в ядро и выступают в качестве транскрипционных факторов, связываясь с промоторными участками генов-мишеней. При действии провоспалительных цитокинов активируются гены молекул адгезии, самих цитокинов, ферментов окислительного метаболизма и др. При действии факторов, вызывающих пролиферацию клеток, происходит индукция генов, ответственных за прохождение клеточного цикла и т.д.

Выделяют 6 разновидностей факторов STAT. В передаче сигналов от разных цитокинов принимают участие разные молекулы STAT. Jak/STAT-опосредованный путь передачи сигналов от цитокинов – основной, но не единственный. С рецептором связаны не только Jak-киназы, но и киназы семейства Src, а также PI3K. Их активация запускает дополнительные сигнальные пути, приводящие к активации AP-1 и других транскрипционных факторов. Активируемые транскрипционные факторы участвуют не только в передаче сигнала от цитокинов, но и в других сигнальных путях.

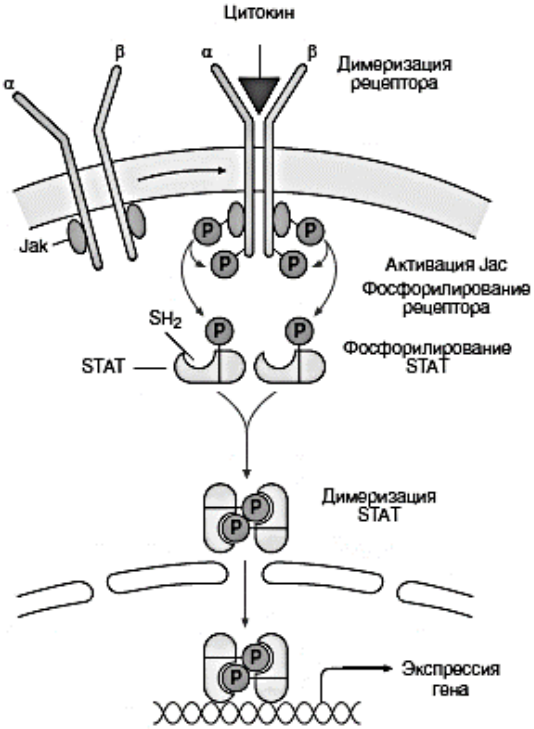


Рис. 26. Схема передачи сигнала от цитокинов [26]

При активации клеток чужеродными агентами индуцируется (или усиливается до функционально значимого уровня) как синтез цитокинов, так и экспрессия их рецепторов. Это создает условия для локального проявления эффектов цитокинов.

Ни один из цитокинов не существует и не проявляет своей активности изолированно – на всех уровнях цитокины испытывают влияние других представителей этого класса молекул. Наличие множественных перекрестных взаимодействий в системе цитокинов послужило причиной создания понятия «цитокиновая сеть», достаточно четко отражающего суть явления. Для цитокиновой сети характерны следующие свойства: индуцибельность синтеза цитокинов и экспрессии их рецепторов; локальность действия, обусловленная скоординированной экспрессией цитокинов и их рецепторов под влиянием одного и того же индуктора; избыточность, объясняющаяся перекрыванием спектров действия разных цитокинов; взаимосвязи и взаимодействие, проявляющиеся на уровне синтеза и реализации функций цитокинов [9; 10; 26].

Контрольные вопросы

1. Какие клетки называют иммунокомпетентыми?
2. На какие группы деляться все иммунные клетки по функциям?
3. Какие клетки реализуют врожденный иммунный ответ, а какие адаптивный?
4. Какими структурными особенностями обладают лимфоциты?
5. Какие функции выполняют Т-лимфоциты?
6. Какие популяции Т-лимфоцитов выделяют?
7. Какие субпопуляции Т-хелперов выделяют? Какие функции они выполняют?
8. Какие функции выполняют В-лимфоциты?
9. Какими структурными особенносятми обладают макрофаги? Какие функции они выполняют?
10. Какими структурными особенносятми обладают нейтрофилы? Какие функции они выполняют?
11. Какими структурными особенностями обладают натуральные киллеры? Какие функции они выполняют?
12. Какие молекулы иммунной системы выделяют? Как их можно классифицировать?
13. Какую функцию выполняют рецепторные молекулы?
14. Какие виды антигенраспознающих молекул выделяют?
15. Как устроены антитела?
16. Какие классы антител выделяют? Какие функции они выполняют?

17. Что такое цитокины?
18. Какие семесйтва цитокинов по функциям выделяют?
19. Как происходит передача сигнала через цитокиновые рецепторы?

2.3. Антигены – основная мишень для активации иммунного ответа

Строение, свойства и классификация антигенов

Антиген – это биополимер органической природы, генетически чужеродный для макроорганизма, при попадании в последний распознается его иммунной системой и вызывает иммунные реакции, направленные на его устранение [12].

По происхождению антигены могут быть: из любого чужого организма или клетки; из собственного организма (эпигенетическая (изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК) или генетическая мутация) клеток; получены искусственно. В любом случае молекулу антигена будет отличать генетическая чужеродность по отношению к макроорганизму, в который она попала.

Антигены состоят из 2-ух частей:

1. Высокомолекулярный носитель (шлеппер) – высокополимерный белок, определяющий антигенность и иммуногенность антигена.
2. Детерминантные группы (эпитопы) – поверхностные структуры антигена, комплементарные активному центру антител или рецептору Т-лимфоцита и определяющие специфичность антигена (рис. 27).

На одной молекуле антигена может находиться разное количество одинаковых эпитопов, равное числу молекул антител, которые могут к ней присоединиться. Данное свойство называется *валентностью антигена.*

Всё многообразие существующих антигенов обладает рядом общих свойств: антигенность, специфичность, иммуногенность.

Антигенность – потенциальная способность молекулы антигена активировать компоненты иммунной системы и специфически взаимодествовать с факторами иммунитета. Т. е. иммунная

система реагирует на все чужеродные молекулы, появившиеся в организме.

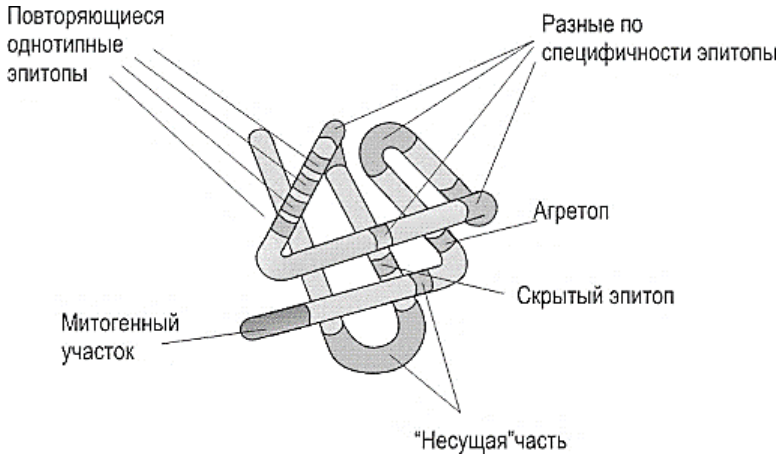


Рис. 27. Схематическое строение молекулы антигена (по данным сайта База знаний по биологии человека http://humbio.ru/humbio/immunology/imm-gal/000f954c.htm)

Иммуногенность – потенциальная способность антигена вызывать по отношению к себе в макроорганизме специфическую защитную реакцию. В свою очередь, иммуногенность антигена отпределяется рядом факторов: молекулярные особенности антигена (природа, химический состав, размер и молекулярная масса, пространственная струкутура, расвторимость); клиренс антигена в организме; реактивность макроорганизма. Следовательно, наибольшей иммуногенностью обладают белки (особенно в состав которых входят несколько аминокислот, ароматических аминокислот) и полисахариды, крупномолекулярные (от 450 Да), глобулярной структуры, хорошо расворимые. Также иммуногенность определятеся местом введения и количеством поступающего антигена: чем его больше, тем более выражен иммунный ответ.

Кроме того, иммуногенность зависит от состояния макрооорганизма, которое определяется его генетическими особеностями. Так, выделяют чувствительные и нечувствительные к определенным антигенам рода и виды животных. Наряду с генетической предрасположенностью немаловажное значение имеет также функциональное состояние макроорганизма – его психоэмоцио-

нальный и гормональный фон, интенсивность обменных процессов и т.д.

Специфичность – способность антигена индуцировать иммунный ответ к строго определенному эпитопу, т.е. избирательно реагировать со строго определенными антителами или клонами лимфоцитов [12].

Выделяют несколько классификаций антигенов (табл. 23).

Таблица 23

Классификация антигенов [12]

Виды антигенов	Группы антигенов	Примеры
1	2	3
По происхождению		
экзогенные	инфекционные (антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших, гельминтов)	липополисахариды, флагеллин, пептидогликан, тейхоевые кислоты и др.
	неинфекционные (антигены растений и животных)	пыльца, шерсть и перхоть животных и др.
эндогенные	аутоантигены – собственные антигены организма	антигены главного комплекса гистосовместимости (MHC), антигены группы крови и др.
	неоантигены – возникают в результате мутаций	опухолевые антигены
По природе		
биополимеры белковой природы	протеины	холероген, флагеллин, пилин, М-белок, фибринолизин, гиалуронидаза и др.
биополимеры небелковой природы	полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты и др.	липотейхоевые кислоты, глюкан, хитин и др.
По структуре		
глобулярные	молекула имеет шаровидную форму	холероген
фибриллярные	молекула имеет форму нити	флагеллин
По необходимости участия Т-лимфоцитов в индукции иммунного ответа		
Т-зависимые	большинство антигенов	холероген, флагеллин, пилин, М-белок, фибринолизин, гиалуронидаза

Окончание табл. 23

1	2	3
Т-независимые	имеют относительно простое строение – монотонно повторяющиеся последовательности с многочисленными однотипными эпитопами	полимерная форма флагеллина, ЛПС, сополимеры D-аминокислот и др.
По иммуногенности		
полноценные	обладают выраженной иммуногенностью и антигенностью	антигены группы крови человека, антигены бактерий, вирусов и до.
неполноценные (гаптены)	не обладают иммуногенностью, но обладают антигенностью	полисахариды энтеробактерии и пневмококков

По степени чужеродности все антигены делят на: ксено-, алло-, изоантигены. *Ксеногенные антигены (или гетерологичные)* – общие для организмов, стоящих на разных ступенях эволюционного развития, например, относящиеся к разным родам и видам. Например, общими являются антигены стрептококка, сарколеммы миокарда и базальной мембраны почек человека.

Аллогенные антигены (или групповые) – общие для генетически неродственных организмов, но относящихся к одному виду. Примером таких антигенов у людей являются антигены групп крови (системы АВ0 и др.) и многие другие.

Изогенные антигены (или индивидуальные) – общие только для генетически идентичных организмов, например для однояйцовых близнецов, инбредных линий животных. Примером таких антигенов в популяции людей являются антигены гистосовместимости, а у бактерий – типовые антигены, не дающие дальнейшего расщепления.

В зависимости от физико-химических свойств вещества, условий его внедрения, характера реакции и реактивности макроорганизма различают: иммуногены, толерогены и аллергены.

Иммуногены при попадании в организм способны индуцировать продуктивную реакцию иммунной системы, которая заканчивается выработкой факторов иммунитета (антитела, антигенореактивные клоны лимфоцитов). В клинической практике иммуногены используют для иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунопрофилактики многих патологических состояний.

Толероген является полной противоположностью иммуногену. При взаимодействии с системой приобретенного иммунитета он

вызывает включение альтернативных механизмов, приводящих к формированию иммунологической толерантности или неотвечаемости на эпитопы данного толерогена. Толерогену, как правило, присуща мономерность, низкая молекулярная масса, высокая эпитопная плотность и высокая дисперсность (безагрегатность) коллоидных растворов. Толерогены используют для профилактики и лечения иммунологических конфликтов и аллергии путем наведения искусственной неотвечаемости на отдельные антигены.

Аллерген также воздействует на систему приобретенного иммунитета. Однако, в отличие от иммуногена, производимый им эффект формирует патологическую реакцию организма в виде гиперчувствительности немедленного или замедленного типа. По своим свойствам аллерген не отличается от иммуногена. В клинической практике аллергены применяют для диагностики инфекционных и аллергических заболеваний [12].

В зависимости от происхождения и типа распознаваемых рецепторов все антигена делят на три группы: образы патогенности, антигены и стрессорные молекулы (табл. 24).

Таблица 24

Антигены и распознающе их рецепторы [9, 10, 26]

Виды антигенов	Определение	Распознающие рецепторы
1	2	3
Образы патогенности, или патогеннассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns – PAMP)	это группы молекул, как правило, отсутствующие в организме-хозяине, но характерные для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов)	TLR; NLR
Специфические антигены	высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоидные клетки и обеспечивать тем самым развитие иммунного ответа. Распознавание антигенов происходит индивидуально (а не по группам, как в случае PAMP). Антигены распознаются антигенспецифическими рецепторами, представленными на клетках одного типа – лимфоцитах.	TCR; BCR

Окончание табл. 24

1	2	3
Стрессорные молекулы	собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие преимущественно об опасности эндогенного происхождения. Они распознаются рецепторами некоторых разновидностей лимфоцитов (например, естественными киллерами). Родственную группу молекул образуют образы опасности (danger-associated molecular patterns, DAMP) – эндогенные молекулы, сигнализирующие о любом повреждающем воздействии (температурном, лучевом, инфекционном и т.д.)	KIR; NKG2D

Антигены микроорганизмов подробно разбираются в курсе микробиологии. В рамках иммунологии необходимо более подробно рассмотреть основные антигены организма человека.

Антигены организма человека

Начало изучению аллоантигенных свойств тканей было положено К. Ландштайнером, который в 1901 г. открыл систему групповых антигенов эритроцитов (АВ0). В организме человека выделяют множество разнообразных антигенов. Они не только нужны для полноценного развития и функционирования всего организма в целом, но также несут важную информацию при клинико-лабораторной диагностике, определении иммунной совместимости органов и тканей в трансплантологии, а также в научных исследованиях. Наибольший медицинский интерес из числа аллогенных антигенов представляют антигены групп крови, среди изогенных – антигены гистосовместимости, а в группе органо- и тканеспецифических – раково-эмбриональные антигены.

Антигены групп крови человека располагаются на цитоплазматической мембране клеток, но наиболее легко определяются на поверхности эритроцитов. Поэтому они получили название «эритроцитарные антигены». На сегодняшний день известно более 250 различных эритроцитарных антигенов. Однако наиболее важное клиническое значение имеют антигены системы АВ0 и Rh (резус-фактор): их необходимо учитывать при проведении переливания

крови, пересадке органов и тканей, предупреждении и лечении иммуноконфликтных осложнений беременности и т. д.

Антигены системы АВ0 обнаруживаются в плазме крови, лимфе, секретах слизистых оболочек и других биологических жидкостях, но наиболее выражены на эритроцитах. Они синтезируются многими клетками организма, включая ядросодержащие предшественники эритроцитов, и свободно секретируются в межклеточное пространство. На мембране клеток эти антигены могут появиться либо как продукт клеточного биосинтеза, либо в результате сорбции из межклеточных жидкостей.

Антигены системы АВ0 представляют собой высокогликозилированные пептиды: 85 % приходится на углеводную часть и 15 % – на полипептидную. Пептидный компонент состоит из 15 аминокислотных остатков. Он постоянен для всех групп крови АВ0 и иммунологически инертен. Иммуногенность молекулы антигена системы АВ0 определяется его углеводной частью.

В системе антигенов АВ0 выделяют три варианта антигенов, различающихся по строению углеводной части: Н, А и В (рис. 28).

Базовой молекулой является антиген Н, специфичность которого определяют три углеводных остатка. Антиген А имеет в структуре дополнительный четвертый углеводный остаток – N-ацетил-D-галактозу, а антиген В – D-галактозу. Антигены системы АВ0 имеют независимое аллельное наследование, что определяет наличие в популяции 4 групп крови: 0(I), A(II), B(III) и AB(IV). Кроме того, антигены А и В имеют несколько аллотипов (например, А1, А2, А3... или В1, В2, В3...), которые встречаются в популяции людей с разной частотой.

Антигены системы АВ0 определяют в реакции агглютинации. Однако, учитывая высокий популяционный полиморфизм данной антигенной системы, перед гемотрансфузией обязательно проводят биологическую пробу на совместимость крови реципиента и донора. Ошибка в определении групповой принадлежности и переливание пациенту несовместимой по группе крови приводят к развитию острого внутрисосудистого гемолиза.

Другой важнейшей системой эритроцитарных антигенов является система резус-антигенов (Rh) или резус-факторов. Эти антигены синтезируются предшественниками эритроцитов и обнаруживаются главным образом на эритроцитах, так как они водонерастворимы.

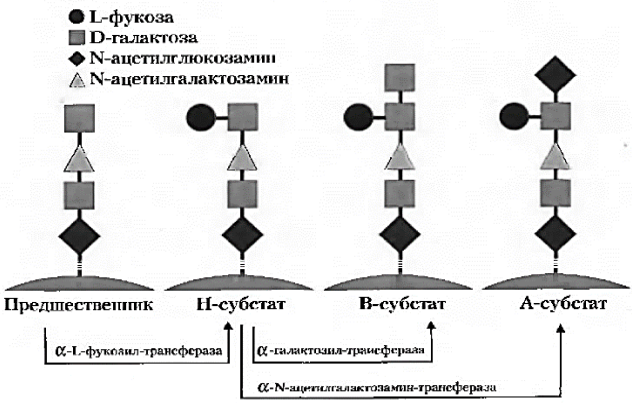


Рис. 28. Строение эритроцитарных антигенов системы АВ0 (по данным сайта https://slide-share.ru/gruppovaya-prinadlezhnost-krovi-178638)

Резус-антиген представляет собой термолабильный липопротеид. Выделяют 6 разновидностей этого антигена. Генетическая информация о его строении закодирована в многочисленных аллелях трех сцепленных между собой локусов (D/d, C/c, E/e). В зависимости от наличия или отсутствия резус-антигена в популяции людей различают две группы: резус-положительных и резус-отрицательных индивидуумов.

Совпадение по резус-антигену важно не только при переливании крови, но также для течения и исхода беременности. При беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом может развиться резус-конфликт. Это патологическое состояние связано с выработкой антирезусных антител, способных вызвать иммунологический конфликт: невынашивание беременности или желтуху новорожденного (внутрисосудистый иммунный лизис эритроцитов).

Вследствие того, что плотность резус-антигена на мембране эритроцитов невысока и его молекула обладает слабой антигенностью, резус-фактор определяют на мембране эритроцитов в реакции непрямой агглютинации (реакция Кумбса) [12].

Антигены гистосовместимости. На цитоплазматических мембранах практически всех клеток макроорганизма обнаруживаются антигены гистосовместимости. Большая часть из них относится к системе главного комплекса гистосовместимости, или

МНС (от англ. Main Hystocompatibility Complex). Установлено, что антигены гистосовместимости играют ключевую роль в осуществлении специфического распознавания «свой-чужой» и индукции приобретенного иммунного ответа, определяют совместимость органов и тканей при трансплантации в пределах одного вида и другие эффекты. Большая заслуга в изучении МНС принадлежит Дж. Доссе, П. Догерти, П. Гореру, Г. Снеллу, Р. Цинкернагелю, Р.В. Петрову, ставшими основоположниками иммуногенетики.

Впервые МНС был обнаружен в 60-х годах XX века в опытах на генетически чистых (инбредных) линиях мышей при попытке межлинейной пересадки опухолевых тканей (П. Горер, Г. Снелл). У мышей этот комплекс получил название H-2 и был картирован в 17-й хромосоме. У человека МНС был описан несколько позже в работах Дж. Доссе. Его обозначили как HLA (от англ. Human Leukocyte Antigen), так как он ассоциирован с лейкоцитами. Биосинтез HLA определяется генами, локализованными сразу в нескольких локусах короткого плеча 6-й хромосомы (рис. 29).

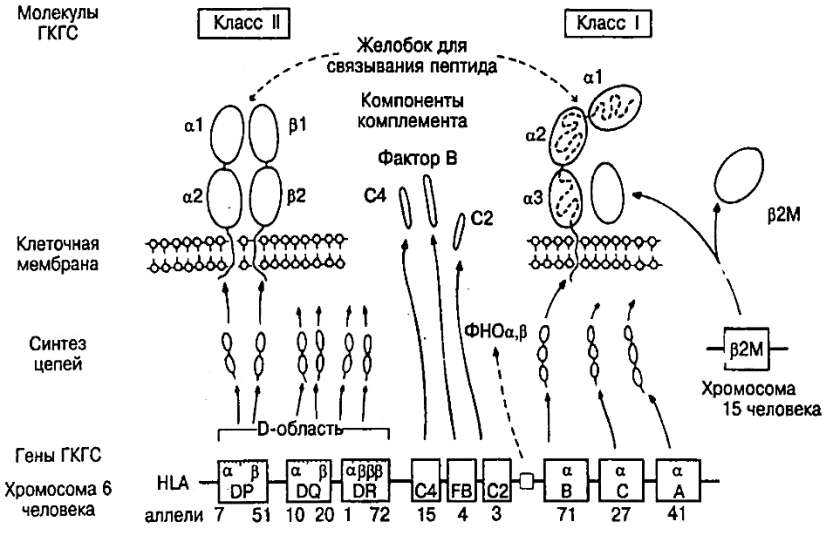


Рис. 29. Гены и схема синтеза молекул главного комплекса гистосовместимости (по данным сайта https://studfile.net/preview/8592211/?embed=1)

МНС имеет сложную структуру и высокую полиморфность. Антигены гистосовместимости представляют собой гликопротеины, прочно связанные с цитоплазматической мембраной клеток. Их отдельные фрагменты имеют структурное сходство с молекулами иммуноглобулинов и поэтому относятся к единому суперсемейству.

Различают два основных класса молекул МНС (I и II), которые объединяют множество сходных по структуре антигенов, кодируемых множеством аллельных генов. На клетках индивидуума могут одновременно экспрессироваться не более двух разновидностей продуктов каждого гена МНС. МНС I класса индуцирует преимущественно клеточный иммунный ответ, а МНС II класса – гуморальный (рис. 30).

МНС I класса состоит из двух нековалентно связанных полипептидных цепей (α и β) с разной молекулярной массой (рис. 8). α-Цепь имеет внеклеточный участок с доменным строением (α1-, α2- и а3-домены), трансмембранный и цитоплазматический. β-Цепь представляет собой β2-микроглобулин, адгезированный на α3-домен после экспрессии α-цепи на цитоплазматической мембране клетки. α1- и α2-Домены α-цепи формируют щель Бъеркмана – участок, ответственный за сорбцию и презентацию молекул антигена. Щель Бъеркмана МНС I класса вмещает нанопептид, который легко выявляется специфическими антителами (рис. 8).

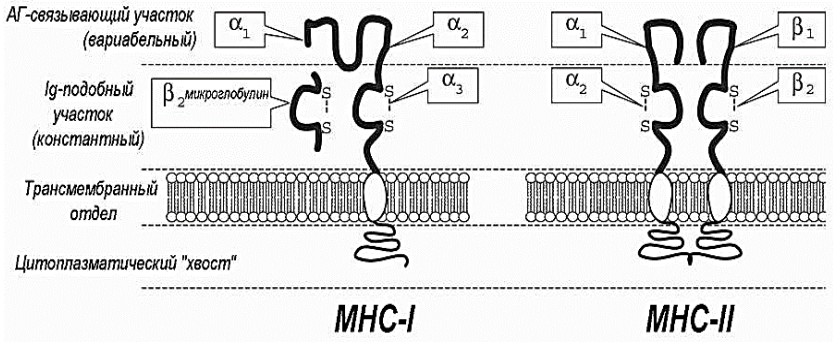


Рис. 30. Схематическое строение молекул главного комплекса гистосовместимости (по данным сайта https://studfile.net/preview/9991238/page:3/)

Сборка комплекса МНС I класса – антиген протекает внутриклеточно непрерывно в эндоплазматическом ретикулуме. В его

состав включаются любые эндогенно синтезированные пептиды, в том числе вирусные, куда они переносятся из цитоплазмы при помощи особого белка, протеосомы. Включенный в комплекс пептид придает структурную устойчивость МНС I класса. В его отсутствие функцию стабилизатора выполняет шаперон (калнексин).

МНС I класса экспрессируются на поверхности практически всех клеток, кроме эритроцитов и клеток ворсинчатого трофобласта (профилактика отторжения плода). Плотность МНС I класса достигает 7 000 молекул на клетку, и они покрывают около 1 % ее поверхности. Для них характерна высокая скорость биосинтеза – процесс завершается за 6 ч. Экспрессия МНС I класса усиливается под влиянием цитокинов, например γ-интерферона.

В настоящее время у человека различают более 200 различных вариантов МНС I класса (рис. 29). Они кодируются генами, картированными в трех основных сублокусах 6-й хромосомы и наследуются и проявляются независимо: HLA-A, HLA-B и HLA-C. Локус А объединяет более 60 вариантов, В – 130, а С – около 40. Независимое наследование генов сублокусов в популяции формирует бесконечное множество неповторяющихся комбинаций МНС I класса. Каждый человек строго уникален по набору антигенов гистосовместимости, исключение составляют только однояйцовые близнецы. Основная биологическая роль МНС I класса – они определяют биологическую индивидуальность (биологический паспорт) и являются маркерами «своего» для иммунокомпетентных клеток. Заражение клетки вирусом или ее мутация изменяют структуру МНС I класса, что является сигналом для активации Т-киллеров (CD8+-лимфоциты) к уничтожению объекта.

МНС I класса выявляют на лимфоцитах в реакции микролимфоцитолиза со специфическими сыворотками, которые получают от многорожавших женщин, пациентов после массивной гемотрансфузии, а также с использованием моноклональных антител.

В структуре и функции МНС II класса есть ряд принципиальных отличий. Комплекс образован двумя нековалентно связанными полипептидными цепями (α и β), имеющими сходное доменное строение (рис. 30). Обе цепи являются трансмембранными пептидами и «заякорены» в цитоплазматической мембране. Щель Бъеркмана в МНС II класса образована одновременно обеими цепями. Она вмещает олигопептид размером 12–25 аминокислотных остатков, недосягаемый специфическими антителами. МНС

II класса включает в себя пептид, захваченный из внеклеточной среды путем эндоцитоза, а не синтезированный самой клеткой.

Молекулы МНС II класса экспрессируются на поверхности ограниченного числа клеток: дендритных, В-лимфоцитах, Т-хелперах, активированных макрофагах, тучных, эпителиальных и эндотелиальных клетках. Обнаружение МНС II класса на нетипичных клетках расценивается в настоящее время как иммунопатология. Биосинтез МНС II класса протекает в эндоплазматическом ретикулуме и экспрессируется на цитоплазматической мембране клетки в течение 1 ч после эндоцитоза антигена. Экспрессия комплекса может быть усилена γ-интерфероном и снижена простагландином Е2.

По имеющимся данным, человеческому организму свойствен чрезвычайно высокий полиморфизм генов HLA II класса, который в большей степени определяется особенностями строения β-цепи. В состав комплекса входят продукты трех основных локусов: HLA- DR, DQ и DP. При этом локус DR объединяет около 300 аллельных форм, DQ – около 400, а DP – около 500.

Наличие и тип МНС II класса определяют в серологических (микролимфоцитотоксический тест) на В-лимфоцитах и клеточных реакциях иммунитета (смешанная культура лимфоцитов). Специфические антитела к МНС II класса получают так же, как и к I классу. Тестирование в смешанной культуре лимфоцитов позволяет выявить минорные компоненты МНС II класса, не определяемые серологически.

МНС II класса участвуют в индукции приобретенного иммунного ответа. Фрагменты молекулы антигена экспрессируются на цитоплазматической мембране особой группы клеток, которая получила название антигенпрезентирующих. Основными являются дендритная клетка, макрофаг и В-лимфоцит. Структура МНС II класса с включенным в него пептидом в комплексе с кофакторными молекулами CD-антигенов воспринимается и анализируется Т-хелперами (CD4+-лимфоциты). В случае распознавания чужеродности Т-хелпер начинает синтез соответствующих иммуноцитокинов, и включается механизм специфического иммунного реагирования: пролиферация и дифференцировка антигенспецифических клонов лимфоцитов.

Помимо описанных выше антигенов гистосовместимости, идентифицирован III класс молекул МНС. Локус, содержащий ко-

дирующие их гены, вклинивается между I и II классами и разделяет их. К МНС III класса относятся некоторые компоненты комплемента (С2, С4), белки теплового шока, факторы некроза опухоли и др. [8; 9; 12; 26].

Опухольассоциированные антигены. В 1948–1949 гг. видный отечественный микробиолог и иммунолог Л. А. Зильбер при разработке вирусной теории рака доказал наличие антигена, специфичного для опухолевой ткани. Позже в 60-х годах XX века Г. И. Абелев (в опытах на мышах) и Ю. С. Татаринов (при обследовании людей) обнаружили в сыворотке крови больных первичным раком печени эмбриональный вариант сывороточного альбумина – α-фетопротеин. К настоящему моменту обнаружено и охарактеризовано множество опухольассоциированных антигенов. Однако не все опухоли содержат специфические маркерные антигены, равно как и не все маркеры обладают строгой тканевой специфичностью.

Опухольассоциированные антигены классифицируют по локализации и генезу. Различают сывороточные, секретируемые опухолевыми клетками в межклеточную среду, и мембранные. Последние получили название опухолеспецифических трансплантационных антигенов, или TSTA (от англ. Tumor-Specific Transplantation Antigen).

Выделяют также вирусные, эмбриональные, нормальные гиперэкспрессируемые и мутантные опухольассоциированные антигены. Вирусные – являются продуктами онковирусов, эмбриональные в норме синтезируются в зародышевом периоде. Хорошо известен α-фетопротеин (эмбриональный альбумин), нормальный протеин тестикул (MAGE 1, 2, 3 и др.), маркеры меланомы, рака молочной железы и др. Хорионический гонадотропин, в норме синтезируемый в плаценте, обнаруживается при хориокарциноме и других опухолях. В меланоме в большом количестве синтезируется нормальный фермент тирозиназа. Из мутантных белков следует отметить протеин Ras – ГТФ-связывающий белок, участвующий в трансмембранном проведении сигнала. Маркерами рака молочной и поджелудочной желез, карцином кишечника являются модифицированные муцины (MUC 1, 2 и др.).

В большинстве случаев опухольассоциированные антигены представляют собой продукты экспрессии генов, в норме включаемых в эмбриональном периоде. Они являются слабыми иммуно-

генами, хотя в отдельных случаях могут индуцировать реакцию цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров) и распознаваться в составе молекул МНС I класса. Синтезируемые к опухольассоциированным антигенам специфические антитела не угнетают рост опухолей.

CD-антигены. На мембране клеток обнаруживаются групповые антигены, объединяющие клетки с определенными морфофункциональными характеристиками. Эти молекулы получили название антигенов кластеров дифференцировки клетки, или CD-антигенов (от англ. Cell Differentiation Antigens, или Claster Definition). По структуре они являются гликопротеинами и в большинстве своем относятся к суперсемейству иммуноглобулинов.

Список CD-маркеров довольно обширный и насчитывает около 200 вариантов. Среди многообразия CD-антигенов наиболее широкое распространение получили маркеры иммунокомпетентных клеток. Например, CD3 экспрессируется в популяции Т-лимфоцитов, CD4 – Т-хелперов, а CD8 – цитотоксических Т-лимфоцитов Т-киллеров, CD11a – моно- и гранулоцитов, CD11b – естественных киллеров, CD19-22 – В-лимфоцитов. Информация о структуре закодирована в различных участках генома, а экспрессия зависит от стадии дифференцировки клетки и ее функционального состояния.

CD-антигены имеют значение в диагностике иммунодефицитных состояний. Определение CD-маркеров осуществляется в иммунологических реакциях с использованием моноклональных антител. CD-антигены используются для классификации иммунных клеток [12].

Контрольные вопросы

1. Что такое антигены?
2. Какое строение имеют антигены?
3. Какими свойствами обладют антигены?
4. Какие существуют класификации антигенов? Приведите примеры антигенов.
5. Какие антигены выделяют в организме человека?
6. Какое значение имеет определение антигенов человека?
7. Какую функцию выполняют антигены гистосовместимости?

8. Какое строение имеют МНС I и II класса?
9. Какую функцию выполняют CD-антигены?
10. Какие виды опухолевых антигенов выделяют? Приведите примеры?

2.4. Механизмы реализации врожденного иммунитета

Врожденный иммунитет – это выработанная в процессе филогенеза генетически закреплённая, передающаяся по наследству невосприимчивость данного вида и его индивидов к какому-либо антигену, обусловленная биологическими особенностями самого организма, свойствами данного антигена, а также особенностями их взаимодействия [12]. Примеры: невосприимчивость человека к некоторым возбудителям (чуме крупного рогатого скота, болезни Ньюкасла, поражающей птиц, оспе лошадей и др.). Данная невопроиимчивость объясняется отсутствием у вида соответствующего рецепторного аппарата, быстрая деструкция антигена ферментами организма и др.

Факторы врожденного иммунитета представлены в таблице 25.

Таблица 25

Факторы врожденного иммунитета [9, 12, 26]

Факторы	Разновидности	Примеры
Внешние	Механические барьеры	Кожа, слизистые оболочки
	Нормальная микрофлора	микрофлора ротовой полости, микрофлора кишечника, микрофлора кожи и т.д.
Внутренние	Физико-химические барьеры	Секреты потовых и сальных желез, температура, пищеварительные ферменты
	Иммунобиологические барьеры	Клеточные факторы (фагоциты, естественные киллеры)
		Гуморальные факторы (комплемент, лизоцим, интерфероны, белки острой фазы)

Кожа и слизистые оболочки эффективно защищают организм человека от патогенов. Необходимое условие проникновения многих возбудителей – микротравмы кожи и слизистых оболочек, ли-

бо укусы кровососущих насекомых. Кожные покровы снабжены многослойным эпителием. Эта «защита» подкреплена секретами кожных желез и постоянным слущиванием отмерших слоев эпидермиса. Нарушение целостности эпидермиса (например, при травмах или ожогах) – серьезная предпосылка для микробной инвазии, особенно при контактах с инфицированными субстратами (почва, растительные остатки и т. д.). Помимо барьерной роли кожа снабжена мощной системой иммунной защиты (лимфоциты, клетки системы фагоцитов).

Слизистые оболочки могут иметь специальные анатомические структуры (например, реснички в мерцательном эпителии трахеи). Погруженные в слизь реснички формируют волны однонаправленных колебаний и перемещают слизь с заключенными в ней частицами к выходу из дыхательных путей по поверхности эпителия, что способствует их выведению из организма.

На коже и слизистых оболчках живет сапрофитная микрофлора, которая конкурирует с патогенными микроорганизмами. На клетках некоторых тканей находятся нормальные иммуноглобулины, которые препятствуют прикреплению возбудителя к эпителиальным клеткам. Сохранение целостности кожи и слизистых оболочек играет большую защитную роль, так как значительная часть микроорганизмов через не поврежденные покровы не проникает. Более подробно механизмы реализации местного иммунитета кожи и слизистых оболочек будут описаны в отдельном разделе (раздел 3.1).

Характеристика клеток врожденного иммунитета была подробно рассмотрена в разделе 2.2., поэтому в этом разделе уделим внимание механизмам реализации врожденного иммунитета.

Самым главным защитным клеточным механизмом врожденного иммунитета является фагоцитоз. *Его основные эффекты направлены на уничтожение внеклеточных патогенов, таких как, бактерии, грибы, простейшие.* **Фагоцитоз** (от греч. *phagos* – пожираю, *cytos* – клетка) открыт и изучен И. И. Мечниковым, является одним из основных мощных факторов, обеспечивающих резистентность организма, защиту от чужеродных и инородных веществ, в том числе микробов. Механизм фагоцитоза состоит в поглощении, переваривании, инактивации инородных для организма веществ специализированными клетками – фагоцитами. В настоящее время к фагоцитам относят: тканевые макрофаги (альвеоляр-

ные, перитонеальные и др.), клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты); клетки Гренштайна (эпидермоциты кожи), клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты), эпителиоидные клетки, нейтрофилы и эозинофилы крови и др. Основные стадии фагоцитоза представлены в таблице 26 и на рисунке 31.

Таблица 26

Стадии фагоцитоза [9; 16; 21; 26]

Событие	Факторы клетки-мишени и их окружение	Факторы фагоцита
1	2	3
1. Стадия хемотаксиса		
Сближение фагоцита и объекта	Хемоатксины: бактериальные, С3а, С5а, хемокины	Рецепторы хемотоксинов, цитоскелет, лейкотриены и тд.
2. Стадия адгезии		
Установление контакта	Опсонины (антитела, компоненты комплементы, фибронектин), молекулы адгезии	Соответствующиерецепторы, интегрины
3. Стадия захвата частицы		
А. Подготовка к погружению	Липополисахариды, лиганды рецепторов фагоцитов	Интегрины, рецепторы, липиды, Са2+, протеинкиназа С
Б. Обволакивание объекта	Молекулы адгезии	Элементы цитоскелета, Са2+ ,интегрины
В. Замыкание мембраны и погружение объекта	–	Элементы цитоскелета
4. Стадия формирования фаголизосомы		
Слияние фагосом и лизосом	Блокирующие агенты (подавляют фагоцитоз)	Компоненты мембраны, цитоскелета
5. Стадия киллинга и переваривания		
Гибель объекта фагоцитоза, его переваирваине	Компоненты клеточной стенки (предотвращают фагоцитоз)	Продукты кислородного и азотного метаболизма, галоидные производные, гидролазы
6. Стадия выброса продуктов деградации		
Выброс содержимого фаголизосомы из клетки	–	Цитоскелет, мембрана

Процесс фагоцитоза начинается с хемотаксиса. **Хемотаксис** – направленное движение клеток, определяемое градиентом химических факторов (хемоаттрактантов). При реализации врожденного

иммунитета в виде воспалительной реакции хемотаксис определяет миграцию лейкоцитов из кровяного русла в очаг воспаления. В качестве хемоаттрактантов выступают разные вещества, образующиеся в очаге воспаления. Прежде всего это продукты, выделяемые самими микроорганизмами. Наиболее известен пептид N-формил-метионил-лейцил-фенилаланил (fMLP) и его аналоги, обладающие очень сильным хемотаксическим действием. Этот пептид участвует в инициации синтеза белка у бактерий, он отсутствует в эукариотических клетках и его появление служит сигналом бактериальной инфекции, фактически выступая в качестве PAMP. Миелоидные клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) имеют мембранные рецепторы для этого пептида – FPR (Formyl-peptide receptor) и FPLR (Formyl peptide-like receptor). Со всеми рецепторами этого семейства взаимодействует белок G, участвующий в обмене гуанозиндифосфата (ГДФ). Связывание N-формил-метионил-лейцил-фенилаланила с этими рецепторами вызывает активацию клетки, сопровождающуюся перестройкой цитоскелета, что вызывает не только функциональную активацию клетки, но и стимулирует ее к миграции по градиенту пептида.

Другую группу хемотаксических факторов формируют разнообразные провоспалительные факторы пептидной, белковой и липидной природы, образующиеся в очаге воспаления. Среди них наиболее изучены малые фрагменты компонентов комплемента (C3a и C5a), лейкотриены и цитокины. Они экспрессированы на поверхности тучных клеток, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов. Хемотаксическим действием обладают многие другие молекулы, образующиеся в очаге воспаления, а также продукты расщепления факторов свертывания крови и фибринолиза (тромбин, фибрин), нейропептиды, фрагменты иммуноглобулинов, пентраксины (С-реативный белок, сывороточный амилоид), фактор агрегации тромбоцитов – PAF (Platelet aggregation factor) и т. д.

Ряд цитокинов (особенно провоспалительных) также оказывает на лейкоциты хемотаксическое действие. Так, IL-1β способен привлекать нейтрофилы, моноциты, лимфоциты. Однако к «профессиональным» хемоаттрактантам относят цитокины, выделяемые в особую группу – хемокины.

Решающую роль в привлечении нейтрофилов в начальном периоде острого воспаления играют CXC-хемокины. Среди них к группе провоспалительных факторов относят CXC-хемокины с

порядковыми номерами 1–8 (только включение в эту группу CXCL4 вызывает сомнения), взаимодействующие с CXCR1 и CXCR2. Особую подгруппу образуют 3 лиганда CXCR3, секреция которых индуцируется IFNγ – MIG, IP-10 и ITAC. По ряду свойств они занимают промежуточное положение между CXC- и CC-хемокинами: их мишени не только нейтрофилы, но и моноциты, а также активированные Т-клетки и Т-клетки памяти, преимущественно ориентированные на клеточный иммунный ответ (Th1-клетки).

Самый изученный и, вероятно, самый важный среди провоспалительных хемокинов – IL-8. Он относится к CXC-хемокинам и имеет характерную третичную структуру (2 α-спирали и β-слой). В качестве источников IL-8 выступают как макрофаги воспалительного очага, так и эндотелиальные клетки сосудов в зоне воспаления. IL-8, вырабатываемый эндотелиальными клетками, обеспечивает привлечение нейтрофилов к сосудистой стенке и активацию их интегринов, а также инициирует эмиграцию клеток из сосуда. Прикрепившись к базальной поверхности эндотелиоцита, IL-8 подвергается трансцитозу и перемещается на апикальную поверхность клетки, обращенную в просвет сосуда. Градиент IL-8, формирующийся при его фиксации на межклеточном матриксе, обеспечивает выход нейтрофилов из сосудистого русла и миграцию этих клеток в очаг воспаления [9; 21; 26].

После приближения к объекту фагоцитоза происходит его захват. Захват частицы – состоит из трех последовательных этапов: подготовка к погружению, обволакивание объекта, замыкание мембраны и погружение объекта.

Прямым следствием контактной активации фагоцита является изменение состояния цитоскелета и физико-химической структуры цитоплазмы. Относительно низкомолекулярный G-актин превращается в нитевидный полимеризованный F-актин. Последний входит в состав цитофиламентов, которыми богата псевдоподия, формируемая фагоцитом при контакте с частицей. Псевдоподия вытягивается в направлении частицы и прилипает к ней. Вследствие сокращения актиновых волокон и изменения вязкости цитоплазмы (желатинизации) частица полностью охватывается мембраной фагоцита, которая «застегивается» над частицей.

Желатинизация представляет собой процесс сшивки нитей филаментов актиногелином (MARCKS) – белком, перекрестно связывающим актин, в результате F-актин переходит в состояние

геля. Сокращение геля происходит при участии миозина, служащего источником энергии. Этот процесс регулируется Ca^{2+} и белком гельсолином, препятствующим гелеобразованию. Зона повышенной жесткости цитоплазмы возникает вначале в месте контакта частицы с клеткой, что и обеспечивает образование локального вдавления цитоплазмы. По мере расширения зоны адгезионного контакта распространяется область желатинизации цитоплазмы.

В конечном счете в результате упомянутых процессов частица, а вместе с ней часть мембраны фагоцита (до 50 % общей ее поверхности) погружаются внутрь клетки в виде везикулы, называемой **фагосомой.**

Фагосома, погруженная внутрь клетки, сливается с лизосомами, в результате чего формируется **фаголизосома** – гранула, в которой существуют оптимальные условия для бактериолиза и расщепления убитой микробной клетки. В нейтрофилах фагосома сначала (через 30 с) сливается с вторичными, несколько позже (через 1–3 мин.) – с азурофильными гранулами. Механизмы сближения и слияния фагосом и лизосом неясны. По-видимому, имеют место активное движение лизосомных гранул к фагосоме, их адгезия и слияние на основе гидрофобных взаимодействий.

Предполагают, что слиянию мембран способствует локальное закисление в фаголизосоме, сопровождающееся нарушением гидрофобных связей в мембранах, а также перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в липидах мембран под влиянием восстановленного кислорода.

В фаголизосоме существует несколько систем факторов бактерицидности, за счет которых реализуется килинг и переваривание микроорганизмов (табл. 27):

1) кислородзависимые механизмы (образование активных форм кислорода и азота);
2) кислороднезависимые (за счет литических ферментов, содержащихся в лизосоме)

Кислородный, или дыхательный, взрыв – это процесс образования продуктов частичного восстановления кислорода, свободных радикалов, перекисей и других продуктов, обладающих высокой антимикробной активностью [16; 21].

Таблица 27

Продукты переокисления, обладающие бактерицидной активностью [9; 16; 21; 26]

Механизм	Бактерицидные вещества	Ферменты, участвующие в реакции образования	Оказываемые эффекты
кислородзависимый	H_2O_2, OH, O_2, $1O_2$	NADPH-оксидаза, супероксиддисмутаза	разрушают клеточную мембрану
	окись азота	NO-синтетаза	участвуют в разрушении микобактерий
кислороднезависимый	дефензины (p25, p37, p57, катепсинg, аргиназа)	–	индуцируют потерю целостности мембран клетки
	лизоцим	–	расщепляет пептидогликаны
	лактоферрин	–	обеспечивает бактериостатический эффект, повреждает клеточную стенку бактерий

Высвобождение преформированных биологически активных веществ (**дегрануляция**) составляет важнейший этап реализации зффекторного потенциала зрелого нейтрофила. Дегрануляция может наблюдаться во время фагоцитоза чужеродных объектов, и также являться результатом чрезмерной активации нейтрофилов. Например, одним из основных факторов, приводящих к дегрануляции нейтрофилов, является IL-8. Дегрануляция может быть истинной, когда гранулы целиком выталкиваются из клетки (экзоцитоз). Чаще выделяются только растворимые компоненты и происходит вторичное запустевание гранул. Этот вариант реакции называется секреторной дегрануляцией.

Дегрануляция может быть внутриклеточной и внеклеточной. При *внутриклеточной дегрануляции* происходит слияние фагосомы с гранулами и с последующим образованием фаголизосомы. При *внеклеточной дегрануляции* происходит выброс биологически активных веществ вне клетки, что приводит к повреждению окружающей ткани. Любая дегрануляция сочетается с направленной мобилизацией гранул, которые перемещаются либо к фагосоме, либо к плазматической мембране. Как одна из форм клеточного

движения (в данном случае движения органелл) дегрануляция связана общими механизмами с поглощением, хемотаксисом и хемокинезом. Все эти функции зависят от гликолиза, катионов Ca^{2+}, свободных сульфгидрильных групп, поверхностной серинэстеразы, но не нуждаются в окислительно-восстановительных реакциях. Подобно хемотаксису для дегрануляции характерна поляризация внутриклеточных органелл (гранул), которая совершается при участии микротрубочек. Тот факт, что дегрануляция не зависит от микрофиламентов (цитохалазин В не только не снижает, но даже усиливает секрецию), отличает ее от других типов двигательных реакций. В связи с этим неудивительно, что врожденная патология мобилизации гранул может сочетаться с нормальным поглощением и образованием фагосом [9; 16; 21; 26].

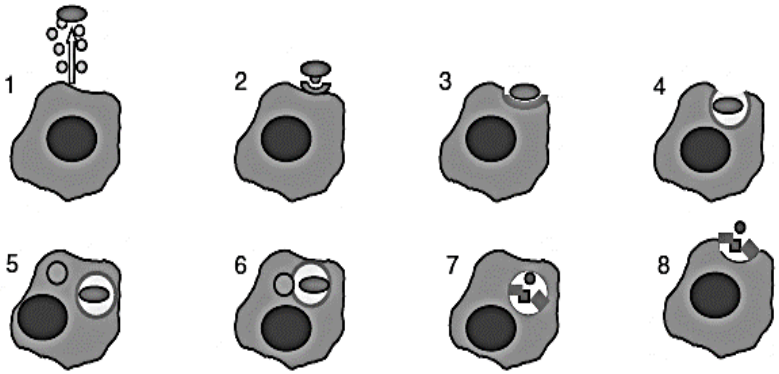


Рис. 31. Стадии фагоцитоза: 1 – хемотаксис; 2 – адгезия; 3 – активация мембраны; 4 – погружение; 5 – образование фагосомы; 6 – слияние фагосомы и лизосомы; 7 – киллинг и расщепление; 8 – выброс продуктов деградации [26]

В зависимости от исхода, выделяют два вида фагоцитоза: завершенный и незавершенный. Фагоцитоз, заканчивающийся «перевариванием» захваченных бактерий, называется *завершенным*.

Некоторые бактерии (гонококки) или вирусы (возбудитель ВИЧ-инфекции, натуральной оспы) блокируют ферментативную активность фагоцита, не погибают, не разрушаются и даже размножаются в фагоцитах. Такой процесс назван *незавершенным* фагоцитозом. Выживание фагоцитированных микроорганизмов могут

обеспечить различные механизмы: препятствие слиянию лизосом с фагосомами (токсоплазмы, микобактерии туберкулеза); устойчивость к действию лизосомных ферментов (гонококки, стафилококки, стрептококки группы А и др.); они могут покидать фагосому, избегая действие микробицидных факторов (риккетсии и др.).

Еще одним механизмом реализации врожденного иммунитета является **внеклеточный цитолиз (киллинг)**, осуществляемый лимфоцитами – естественными киллерами. *Эффекты данного способа направлены на уничтожение внутриклеточных патогенов, например, таких как вирусы, внутриклеточные бактерии (риккетсии, хламидии и др.), а также измененные клетки собственного организма (например, при опухолевой трансформации).* В данном случае, так как патоген находится внутри клетки, то уничтожению подвергается собственная клетка организма вместе с находящимся в ней патогеном или опухолевая клетка целиком.

Рассмотрим механизмы внеклеточного цитолиза, осуществляемые естественными киллерами. Уничтожение клеток естественными киллерами может происходить несколькими путями: секреторный лизис (или перфорин-зависимый), несекреторный лизис (лиганд-рецепторный) и антителозависимая клеточная цитотоксичность (этот вид цитолиза происходит с участием антител и будет подробно описан в разделе 2.4.).

При перфорин-зависимом механизме происходит формирование иммунного синапса между клеткой-мишенью и естественными киллером посредством активационных рецепторов и лигандов соответственно. При взаимодействии активационного рецептора NKG2D с лигандом происходит перекрестное связываение 2 рецепторов. Посредством талина, связанного с интегринами, происходит организация цитоскелета NK-клетки, приводящая к концентрации около синпаса нитей F-актина и формированию центра, организующего микротрубочки. Движение гранул, содержащих перфорин и гранзимы, в зону контакта направляют микротрубочки, ориентированные в направлении клетки-мишени. Сокращение актиновых волокон приводит к выбросу гранул в зону контакта, что гарантирует адресность их действия и безопасность этого процесса для окружающих клеток.

Гранулы NK-клеток содержат перфорин, гранзим В и гранулизин. В присутствии Ca^{2+} (содержится в зоне контакта) конформация перфорина изменяется, приводя к открытию в его молекуле

гидрофобного участка. Это позволяет перфорину встраиваться в клеточную мембрану, чему способствует также сродство упомянутого участка к фосфорилхолину. Другая важная особенность перфорина – способность к полимеризации в гидрофобном окружении мембраны. Объединяясь, 10–20 молекул перфорина образуют пору со средним диаметром 16 мкм (10–20 мкм), достаточным для прохождения не только ионов, но и молекул белка (рис. 32).

Однако не нарушение целостности плазмалеммы служит причиной гибели клетки-мишени, а «впрыскивание» в нее через поры собственно цитотоксических молекул – гранзимов В (наиболее активен гранзим В9) и гранулизинов, запускающих апоптоз, т.е. активную гибель клетки, вызванную активацией ее собственных молекулярных механизмов.

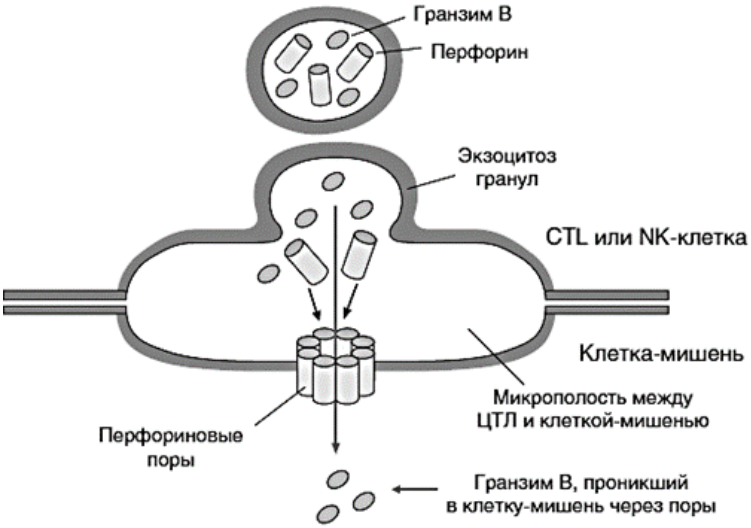


Рис. 32. Структура цитолитического синапса [26]

Условие развития апоптоза – активация сериновых протеаз – каспаз, имеющая каскадный характер: сначала активируются инициаторные, затем – исполнительные каспазы. Гранзим В – сериновая протеаза; он способен включать апоптоз путем прямой активации исполнительной каспазы 3 или запуска митохондриального механизма развития апоптоза через активацию проапоптотическо-

го фактора Bid. Гранулизин активирует в мембране клетки-мишени сфингомиелиназу, расщепляющую сфингомиелин с образованием церамида. Церамид служит одним из факторов, нарушающих проницаемость мембраны митохондрий, что приводит к выходу из них цитохрома с и фактора AIF (Apoptosis inducing factor), что служит пусковым событием апоптоза. В процессе апоптоза происходит расщепление ДНК в участках между нуклеосомами и множество других изменений, приводящих к гибели клетки в основном от истощения энергетических ресурсов. Таким образом, программирование лизиса состоит в доставке в клетку-мишень веществ, способных вызвать ее апоптоз (рис. 33).

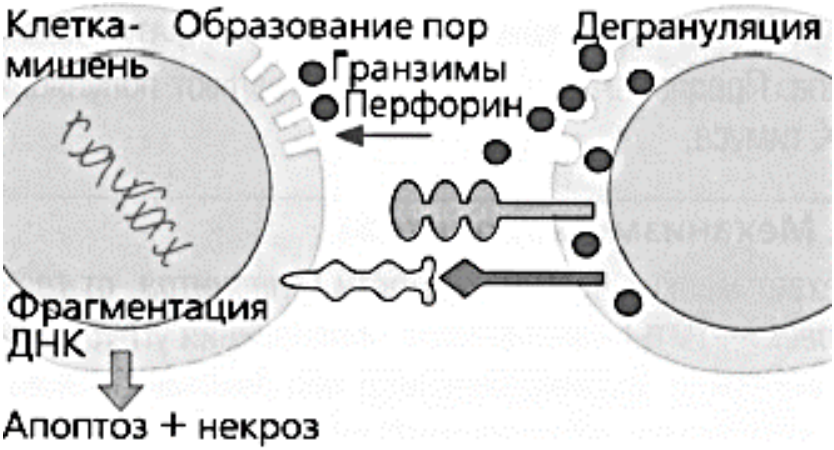


Рис. 33. Секреторный лизис клетки-мишени естественными киллерами [4]

Помимо описанного выше классического механизма цитолиза, осуществляемого NK-клетками, некоторый (относительно небольшой) вклад в гибель клетки-мишени вносит индукция ее апоптоза через лиганд-рецепторное взаимодействие молекул семейств TNF и TNFR. (рис. 34). В качестве индукторов апоптоза выступают мембранные молекулы NK-клеток FasL, TRAIL, мембранная форма TNF, а в качестве акцепторов летального сигнала – соответственно Fas-рецептор (CD95), рецепторы DR4, DR5 и TNFRI (их еще называют «рецепторы смерти».

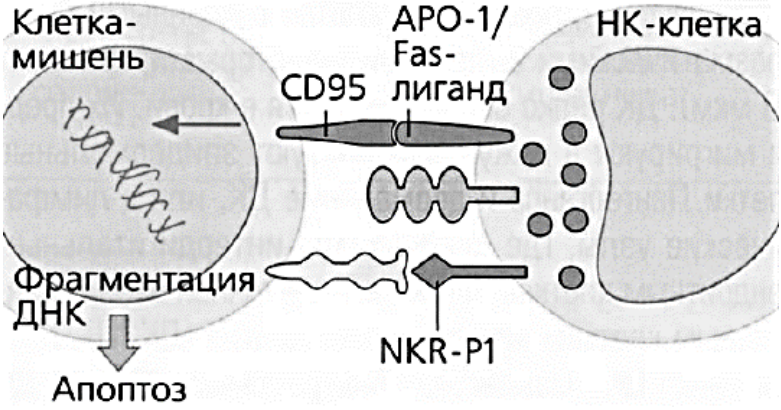


Рис. 34. Несекреторный лизис клетки-мишени естественными киллерами [4]

Все рецепторы смерти представляют собой трансмембранные белки, характеризующиеся наличием общей последовательности из 80 аминокислот в цитоплазматическом домене. Данная последовательность называется доменом смерти (англ. death domain или кратко DD) и является необходимой для трансдукции сигнала апоптоза [1]. В результате контакта лигандов с рецепторами происходит их активация, что приводит к взаимодействию рецептора с соответствующим внутриклеточным адаптером (или адаптерами). Для рецептора CD95(Fas/APO-1) адаптером является FADD (от англ. Fas-associated DD-protein – «белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора»). Для рецепторов TNFR1 и DR3 адаптером является TRADD (от англ. TNFR1-associated DD-protein – «белок, взаимодействующий с доменом смерти TNFR1-рецептора»).

Адаптер, ассоциированный с рецептором смерти, вступает во взаимодействие с эффекторами – пока ещё неактивными предшественниками протеаз из семейства инициирующих каспаз – с прокаспазами. В результате цепочки взаимодействия «лиганд-рецептор-адаптер-эффектор» формируются агрегаты, в которых происходит активация каспаз (апоптосомы). Примером апоптосомы может служить комплекс FasL-Fas-FADD-прокаспаза-8, в котором активируется каспаза-8. Активированные инициирующие каспазы далее участвуют в активации эффекторных каспаз, которые запускают механизм апоптоза клетки (рис. 12).

В системе врожденного иммунитета кроме механизмов защиты, осуществляемых клеточными факторами, также реализуются и гуморальные. Основными факторами гуморального иммунного ответа являются система комплемента, система интерферонов, белки острой фазы и бактерицидные ферменты (лизоцим и др.). [4; 9; 11; 26].

Система комплемента – комплекс защитных белков, постоянно присутствующих в крови, представляющая собой каскадную систему протеолитических ферментов, предназначенную для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма. Является важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета [9; 26].

Систему комплемента активируют микроорганизмы и антитела, прикреплённые к клеткам патогенов и другим антигенам. В ходе активации комплемента происходит несколько актов протеолиза, в результате которых образуются ферментативные комплексы с протеолитической активностью. Протеолитические каскады дают возможность постепенно усиливать изначальный сигнал, так как молекулы фермента, активированные на одном этапе, могут активировать больше молекул фермента на последующем этапе. Продукты активации системы комплемента ковалентно связаны с поверхностью микробных клеток, антителами, связанными с микробами, другими антитегенами, а также апоптотическими тельцами. Находясь в жидкой среде, белки комлемента остаются неактивными или активируются лишь на короткое время. После прикрепления к антигенам они становятся постоянно активными. Таким образом, система комплемента активируется и становится полностью функциональной только на поверхности клеток патогенов или местах, в которых присутствуют связанные с антигенами антитела.

На нормальных клетках (но не клетках микробов) присутствуют регуляторные белки, подавляющие активацию системы комплемента, что обеспечивает защиту нормальных клеток организмов от её действия. Апоптотические тельца не имеют мембраносвязанных белков-ингибиторов комплемента и поэтому могут разрушаться системой комплемента, однако они способны поглощать белки-ингибиторы из крови.

Существует три основных пути активации системы комплемента: *классический путь*, при котором комплемент активируют антитела некоторых изотипов, связанные с антигенами; *альтернативный путь*, при котором белки комплемента активируются на поверхности микробных клеток в отсутствие антител; *лектиновый* путь, при котором комплемент активируют лектины плазмы крови, связанные с остатками маннозы в составе полисахаридов на поверхности микроорганизмов. Поздние стадии у всех трёх путей активации системы комплемента одинаковы и включают образование мембраноатакующего комплекса (МАК), который нарушает целостность мембраны клетки-патогена и приводит к её гибели (рис. 35).

Рис. 35. Основные этапы активации комплемента и ее результаты [26]

Альтернативный и лектиновый пути являются эффекторными механизмами врождённого иммунитета, а классический путь относят к числу гуморальных механизмов адаптивного иммунитета.

Ключевое событие активации комплемента заключается в протеолизе белка комплемента C3 с образованием биологически активных продуктов, один из которых, C3b, далее ковалентно присоединяется к поверхности микробной клетки или антителу, связанному с антигеном.

Важнейшую роль в активации комплемента играют два белковых комплекса: C3-конвертаза, которая расщепляет C3 на C3a и C3b, и C5-конвертаза, разрезающая компонент комплемента C5 на C5a и C5b (рис. 14).

Белки, на которые расщепляются компоненты комплемента, принято обозначать строчными латинскими буквами, причём буквой a обозначается меньший фрагмент, а буквой b – больший. Все биологические функции комплемента зависят от протеолитического расщепления C3. В частности, C3b, ковалентно связанный с микробными клетками, стимулирует их фагоцитоз фагоцитами (нейтрофилами и макрофагами), которые экспрессируют рецепторы к C3b. Пептиды, образующиеся при разрушении C3 и других белков комплемента, стимулируют воспалительный ответ. Различия между путями активации комплемента заключаются в том, как образуется C3b, однако после разрушения C5 во всех трёх путях идут одни и те же реакции (рис. 36).

Функции системы комплемента в составе врождённого и адаптивного иммунного ответа состоят в стимуляции фагоцитоза микробных клеток, на поверхности которых активировался комплемент, воспаления и запуске лизиса клеток патогена. Фрагменты белков комплемента, образующиеся при его активации, облегчают активацию B-клеток и образование антител. Фагоцитоз, воспаление и стимуляцию гуморального иммунитета запускают протеолитические фрагменты белков комплемента, связывающиеся с рецепторами на клетках разных типов, а лизис инициирует мембраноатакующий комплекс.

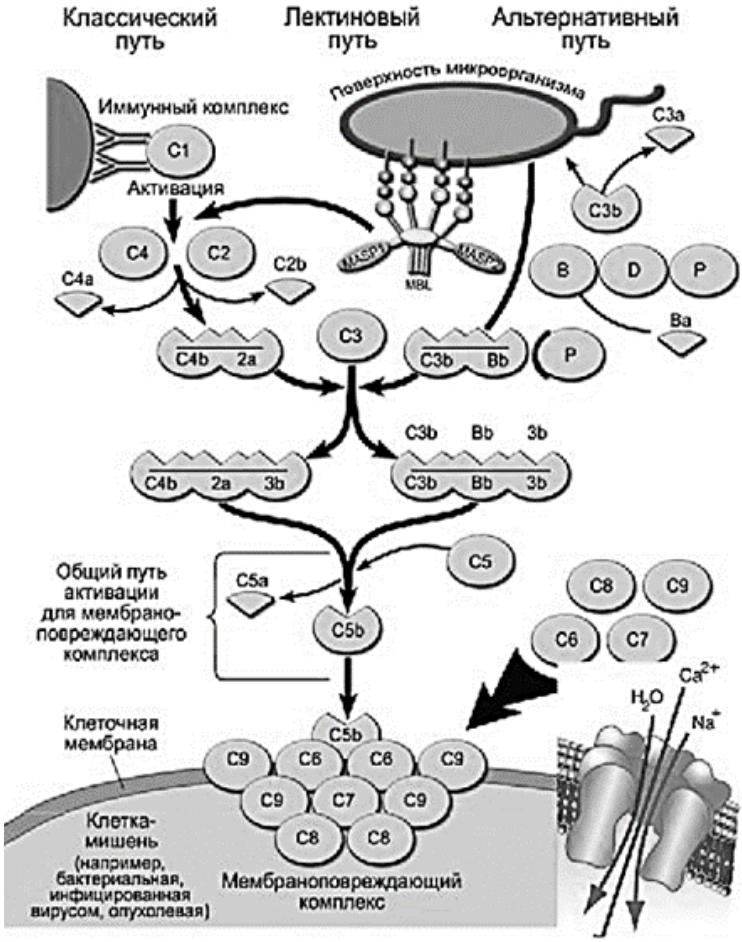


Рис. 36. Схематическое изображение активации белков системы комплемента (по данным сайта https://myslide.ru/presentation/1597554950_ponyatie-ob-immunitete-i-ego-vidax-faktory-vrozhdennogo-immuniteta)

Микробные клетки, на которых был активирован классический или альтернативный путь комплемента, покрываются C3b, iC3b и C4b, которые действуют как опсонины, и подвергаются фагоцитозу после связывания этих фрагментов со специфическими рецепторами на поверхности макрофагов и нейтрофилов. C3b и C4b связываются с CR1, а iC3b связывается с CR3 и CR4. В оди-

ночку CR1 не может запускать фагоцитоз клеток, покрытых C3b, однако его способности к запуску фагоцитоза усиливаются, когда микробная клетка покрыта IgG. Стимулирующую роль по отношению к CR1-опосредованному фагоцитозу имеет интерферон-γ, активирующий макрофаги. C3b- и iC3b-опосредованный фагоцитоз является важнейшим защитным механизмом врождённого и адаптивного иммунитета, особенно в случае бактерий, имеющих обогащённую полисахаридами капсулу, таких как пневмококки и менингококки [9; 26].

Протеолитические фрагменты белков комплемента C5a, C4a и C3a запускают острое воспаление, активируя тучные клетки, нейтрофилы и клетки эндотелия. Связывание перечисленных пептидов с тучными клетками приводит к их дегрануляции и высвобождению вазоактивных соединений, в числе которых гистамин. У нейтрофилов C5a стимулирует их подвижность, плотную адгезию с эндотелиальными клетками, а в высоких концентрациях стимулирует окислительный взрыв, в результате которого образуются активные формы кислорода. C5a также действует на эпителиальные клетки, повышая проницаемость эндотелия и экспрессию P-селектина на их поверхностях, что способствует связыванию с нейтрофилами. Действие C5a на тучные клетки, нейтрофилы и эндотелий способствует развитию воспаления в месте активации комплемента. C5a является самым сильным фактором дегрануляции тучных клеток, однако рецептор C5a, относящийся к группе GPCR, экспрессируют клетки разных типов: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, макрофаги, моноциты, тучные клетки, клетки эндотелия, гладких мышц, эпителиальные клетки и астроциты.

Комплементоопосредованный цитолиз клеток микроорганизмов осуществляет мембраноатакующий комплекс. Однако у большинства патогенов имеются толстые клеточные стенки или капсулы, которые не дают ему внедриться в их мембраны. Лишь несколько патогенных бактерий не развили у себя способность противостоять внедрению мембраноатакующего комплекса; в их числе бактерии рода *Neisseria*, имеющие очень тонкие стенки.

Связывась с комплексами антиген-антитело, белки комплемента повышают их растворимость и способствуют их разрушению фагоцитами. Накопление иммунных комплексов в кровотоке может приводить к их отложению на стенках сосудов и запуску воспаления, повреждающего сосуды и окружающие ткани. Белок

C3d, образующийся в результате расщепления C3b, связывается с CR2 на поверхности В-клеток и способствует их активации и запуску гуморального иммунного ответа. C3d образуется в результате активации комплемента антигеном либо непосредственно, либо в комплексе с антителом. В-клетки могут связывать антиген посредством В-клеточных рецепторов и одновременно взаимодействовать с C3d посредством CR2, что приводит к усилению активирующего сигнала в В-клетках. Опсонизированные антигены также связываются фолликулярными дендритными клетками в герминальных центрах лимфоидных органов. Далее дендритные клетки представляют антиген В-клеткам в герминальном центре, что играет важную роль в отборе В-клеток, рецепторы которых обладают высоким сродством к антигену [27].

Еще один гуморальный фактор, обеспечивающий механизмы врожденного иммунитета – это интерфероны. **Интерфероны** образуют автономную группу цитокинов. Общее свойство интерферонов – наличие у них противовирусной активности. В то же время, подобно другим цитокинам, они участвуют в регуляции иммунных процессов. Сочетание этих свойств делает интерфероны важными факторами врожденного (а в случае IFNγ еще и адаптивного) иммунитета и служит основанием для широкого применения интерферонов в качестве лечебных препаратов.

В настоящее время выделяют 12 (у человека – 9) видов интерферонов, обозначаемых греческими буквами. По способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства. Больше всего видов принадлежит к интерферонам I типа: IFNα, IFNβ, IFNδ, IFNε, IFNκ, IFNτ, IFNω, а также лимитин (у человека IFNδ, IFNτ и лимитин не обнаружены).

Тип II, ранее обозначавшийся как иммунный интерферон, включает единственный член – IFNγ. Описанный недавно тип III содержит 3 представителя – λ1, λ2 и λ3, называемые также IL-29, IL-28A и IL-28B соответственно. IFNα имеет 13 разновидностей, обозначаемых цифрами (1, 2, 4–8, 10, 13, 14, 16, 17, 21) или латинскими буквами. Каждый вид и разновидность интерферонов кодируются отдельным геном. Некоторые гены существуют в нескольких аллельных вариантах, которым соответствуют изоформы IFNα (например, α2a, α2b, α2c). Таким образом, в настоящее время всего выделяют 49 вариантов молекул интерферонов. Интерфероны типов I и III различаются по локализации генов (у

человека – соответственно в хромосомах 9p и 19q), наличию интронов в генах интерферонов III, но не I типа и, что особенно существенно, по действию на разные рецепторы. IFN II типа (IFNγ) отличается от других интерферонов по всем показателям; спектр его биологической активности коренным образом отличается от таковой интерферонов I и III типов [9; 26].

В настоящее время показано, что спектры клеток, продуцирующих интерфероны, значительно шире и для разных интерферонов они сильно перекрываются. Основной источник интерферонов I типа – плазмоцитоидные предшественники дендритных клеток – естественные интерферон-продуцирующие клетки. Они циркулируют в кровотоке, составляя 0,2–0,8% от числа мононуклеаров крови. Другой важный источник IFNα – моноциты/макрофаги. Кроме того, IFNα секретируют эпителиальные клетки, фибробласты, а при вирусной инфекции – все инфицированные ядросодержащие клетки [9; 10; 26].

Фибробласты и эпителиальные клетки – основные продуценты IFNβ. Его вырабатывают также моноциты и макрофаги. Интерфероны III типа продуцируются, по-видимому, всеми перечисленными типами клеток. Высокую способность к выработке IFNλ имеют активированные эпителиальные клетки слизистых оболочек.

Поскольку гены интерферонов относят к индуцибельным, для запуска синтеза и секреции этих факторов требуется активация клеток. Индукторы интерферонов разных типов – прежде всего физиологические активаторы клеток-продуцентов, т.е. молекулы, связывающиеся с мембранными рецепторами макрофагов, фибробластов и других клеток, что в норме вызывает активацию клеток. Например, в макрофагах и фибробластах в индукции синтеза интерферонов главную роль играет связывание TLR со своими лигандами.

Основные индукторы интерферонов I типа – двуспиральная и односпиральная РНК вирусов, действующие соответственно через TLR-3 и комбинацию TLR-7/TLR-8, а также бактериальная ДНК, содержащая неметилированные мотивы CpG, служащая лигандом для TLR-9. Индукторами интерферонов I типа могут быть также некоторые бактериальные молекулы, в частности ЛПС, рецептором для которого служит комплекс TLR-4/CD14.

Синтетические индукторы интерферонов действуют также преимущественно через TLR. В индукции генов интерферонов I типа принимают участие как MyD88-, так и TRIP-зависимые сигнальные пути. Ключевая роль при этом принадлежит интерфероновым регуляторным факторам (IRF – interferon-regulatory factor), особенно IRF3 (для IFNβ) и IRF7 (для IFNα). Показана роль сигналов, поступающих в клетки через TLR-3, TLR-7, TLR-8 и TLR-9, в экспрессии генов интерферонов III типа. Интерфероны этой группы (в отличие от интерферонов I типа) могут быть индуцированы действием IFNα и IFNβ.

Индукция генов IFNα и IFNβ при активации макрофагов и особенно фибробластов происходит достаточно быстро, однако медленнее индукции классических провоспалительных цитокинов (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. Перекрестное связывание рецепторов молекулой интерферона вызывает их олигомеризацию, что приводит к передаче в клетку сигнала. Как и в случае интерлейкинов, основные факторы внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов интерферонов – непосредственно связанные с рецептором тирозинкиназы семейства Jak и транскрипционные факторы STAT (рис. 38). В передаче сигнала от интерферонов I и III типов участвуют киназы Jak1 и Tyk2 (они связаны соответственно с β1- и β2-цепями рецептора).

Активация этих киназ приводит к фосфорилированию факторов STAT1 и STAT2 соответственно, а также STAT3. Фосфорилирование необходимо для гомо- и гетеродимеризации молекул STAT и их последующей миграции в ядро, где молекулы STAT связываются с ДНК промоторных участков генов-мишеней и индуцируют экспрессию этих генов. Передача сигнала от рецепторов интерферонов типа III сходна с таковой для рецепторов интерферонов типа I.

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

Для реализации противовирусного действия интерферонов необходима экспрессия ряда генов. Один из эффектов интерферонов типов I и III состоит в индукции экспрессии гена протеинкиназы R – серинтреониновой киназы, контролирующей процессы транскрипции и трансляции. Синтезируемый профермент активируется при взаимодействии с двуспиральной РНК вирусов и фосфорилирует фактор eIF2α (Eukariotic initiation factor 2α). Это приводит к формированию комплекса eIF2α–GDP–eIF1β, ингибирующего транскрипцию РНК в инфицированной вирусом клетке (рис. 37).

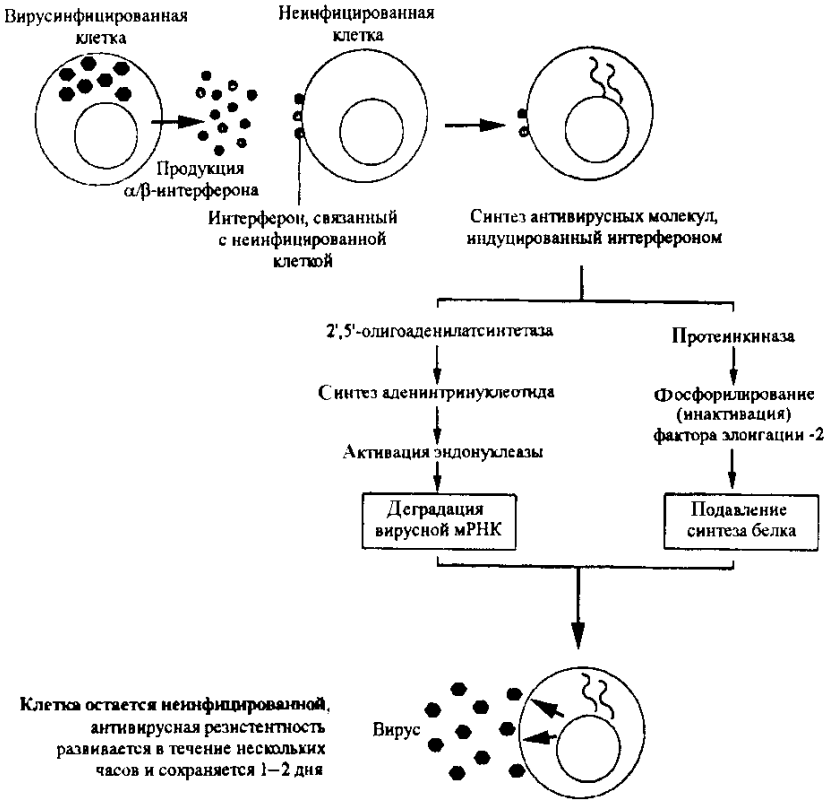


Рис. 37. Схема противовирусного действия интерферонов (по данным сайта https://medread.ru/patogeneticheskaya-mikrobiologiya/5_003/)

Другой механизм противовирусного действия интерферонов связан с экспрессией генов, кодирующих 2’5’-олигонуклеотид-синтетазу, – мультиферментную систему, катализирующую синтез 2’5’-олигоаденилатов. При связывании 2’5’-олигоаденилатов с неактивной РНКазой L происходит димеризация этого фермента, сопровождающаяся его активацией. Активная РНКаза L обладает эндонуклеазной активностью: она расщепляет одноцепочечную вирусную РНК.

Третий путь реализации противовирусного действия интерферонов связан с индукцией белков МхА. Эти белки семейства динаминов обладают активностью ГТФазы. МхА способен к самосборке в олигомерные комплексы, ингибирующие транскрипцию вирусных белков и другие этапы жизненного цикла вирусов. Вирусы обладают рядом механизмов, блокирующих или подавляющих активность интерферонов.

Интерфероны I и III типов способны усиливать защиту от внутриклеточных патогенов (не только вирусов, но и микобактерий, грибов, одноклеточных паразитов). К числу патогенов, в защите от которых показана роль интерферонов I типа, относят микобактерии, 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.

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 цитотоксических Т-лимфоцитов.

Важную роль играет также иммунорегуляторная активность интерферонов, проявляющаяся преимущественно в усилении Th1-зависимого клеточного иммунитета. Как часть цитокиновой сети, интерфероны I типа 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. Важно отметить, что интерфероны I типа усиливают экспрессию продуктов генов МНС-I.

Наконец, важный защитный эффект интерферонов I типа при опухолях – их антипролиферативное действие, реализуемое при активации протеинкиназы А и аденилатциклазы и накоплении в клетке цАМФ. Все проявления активности интерферонов I типа видоспецифичны [9, 26].

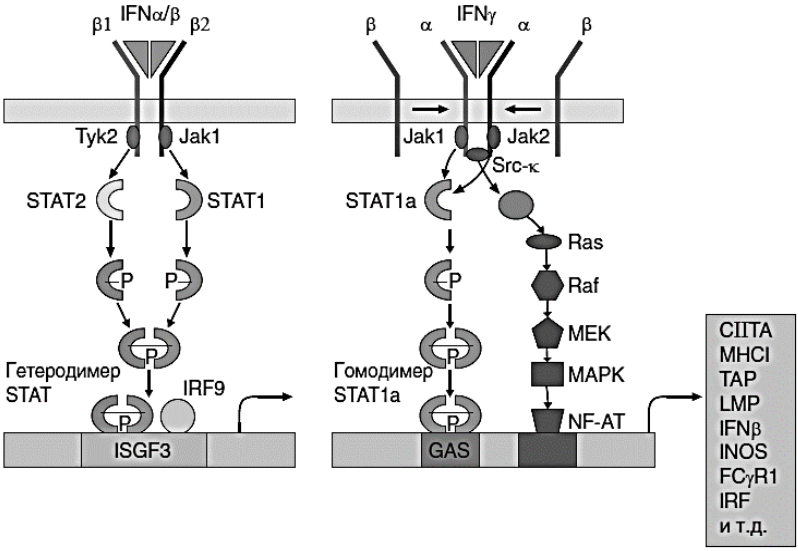


Рис. 38. Структра рецепторов интерферонов I и II типов и их взаимодействие с лигандами [26]

Белки острой фазы воспаления (реактанты) представляют группу протеинов, секретируемых гепатоцитами. При воспалении продукция белков острой фазы изменяется. При усилении синтеза белки называют положительными, а при понижении синтеза – отрицательными реактантнами острой фазы воспаления. Перечень белков острой фазы представлен в таблице 28.

Согласно выполняемым функциям выделяют несколько групп белков острой фазы. К транспортным белкам относят преальбумин, альбумин, орозомукоид, липокалины, гаптоглобин, трансферрин, маннозасвязывающий и ретинолсвязывающий белки и т. д. Они играют роль переносчиков метаболитов, ионов металлов, физиологически активных факторов. Роль факторов этой группы

существенно возрастает и качественно изменяется при воспалении. Другую группу образуют протеазы (трипсиноген, эластаза, катепсины, гранзимы, триптазы, химазы, металло-протеиназы), активация которых необходима для формирования многих медиаторов воспаления, а также для осуществления эффекторных функций, в частности киллерной.

Таблица 28

Белки острой фазы воспаления [9; 26]

Группа белков	Положительные реактанты острой фазы	Отрицательные реактанты острой фазы
пентраксины	С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, пентраксин 3	нет
транспортные белки	маннозасвязывающий белок, гаптоглобин, гемопексин, церулоплазмин, орозомукоид, преальбумин, липокалины	трансферрин, ретинолсвязывающий белок
протеазы	трипсиноген, эластаза, катепсины, гранзимы, триптазы, химазы, металлопротеиназы	нет
ингибиторы протеаз	α2-макроглобулин, α1-антитрипсин, α1-антихимотрипсин	нет
компоненты комплемента	С1-ингибитор, компоненты С2, С3, С4, фактор В	пропердин
факторы свертывания крови	фибриноген, протромбин, фактор VIII, плазминоген	фактор XII
прочие белки	ангиотензиноген, фибронектин, прокальцитонин, тенасцин С, ЛПС-связывающий белок	альбумин, липопро-теиды низкой и очень низкой плотности

Наиболее полно проявляют свойства реактантов острой фазы белки семейства пентраксинов: в первые 2–3 сут развития воспаления их концентрация в крови повышается на 4 порядка.

С-реактивный белок был впервые идентифицирован благодаря его способности связывать полисахарид С (*Streptococcus pneumoniae*), что и определило его название. Пентраксины взаимодействуют и с множеством других молекул: С1q, бактериальными полисахаридами, фосфорилхолином, гистонами, ДНК, полиэлектролитами, цитокинами, белками межклеточного матрикса, сывороточными липопротеинами, компонентами комплемента, друг с другом, а также с ионами Ca^{2+} и других

металлов. Для всех рассматриваемых пентраксинов существуют высокоаффинные рецепторы на миелоидных, лимфоидных, эпителиальных и других клетках. Кроме того, эта группа белков острой фазы обладает достаточно высоким сродством к таким рецепторам, как FcγRI и FcγRII.

Многочисленность молекул, с которыми взаимодействуют пентраксины, определяет широкое разнообразие их функций. Распознавание и связывание пентраксинами PAMP дает основание рассматривать их как вариант растворимых патогенраспознающих рецепторов. К наиболее важным функциям пентраксинов относят их участие в реакциях врожденного иммунитета в качестве факторов, запускающих активацию комплемента через C1q и участвующих в опсонизации микроорганизмов. Комплемент-активирующая и опсонизирующая способность пентраксинов делает их своеобразными «протоантителами», частично выполняющими функции антител на начальном этапе иммунного ответа, когда истинные адаптивные антитела еще не успели выработаться. Роль пентраксинов во врожденном иммунитете заключается также в активации нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, регуляции синтеза цитокинов и проявлении хемотаксической активности по отношению к нейтрофилам.

Помимо участия в реакциях врожденного иммунитета пентраксины регулируют функции межклеточного матрикса при воспалении, контроле апоптоза и элиминации апоптотических клеток [9, 26].

Лизоцим – антибактериальный агент, фермент класса гидролаз, разрушающий клеточные стенки бактерий гидролизом пептидогликана (муреина).

Человеческий лизоцим является гликозидазой, которая функционирует в качестве антибактериального средства. Человеческий лизоцим (EC 3.2.1.17) содержит 130 остатков, принадлежащих к классу С-типа, и широко распространён в различных тканях и жидкостях организма, в том числе печени, суставных хрящах, крови, слюне, слёзной жидкости и молоке. Он кодируется геном, расположенным на 12-й хромосоме и состоящим из 4 экзонов и 3 интронов [35].

Лизоцим гидролизует преимущественно В-1,4 гликозидные связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетил-глюкозамином, содержащимися в структуре пептидогликана клеточной стенки некоторых микроорганизмов, особенно грамположительных бактерий, и, следовательно, играет определённую роль в защите хозяина. Фермент заставляет сахар мурамовой кислоты находиться в напряжённой конформации, и при совместном действии двух ключевых остатков – глутаминовой кислоты в положении 35 и аспарагиновой кислоты в положении 52 – гидролизует гликозидные связи.

Лизоцим интенсивно экспрессируется в кроветворных клетках, где он находится в гранулоцитах, моноцитах и макрофагах, а также в их предшественниках в костном мозге. Обычная концентрация лизоцима в плазме составляет от 4 до 13 мг/л, но только следы его можно увидеть в моче здоровых лиц. Содержание лизоцима в грудном молоке составляет около 0,4мг/мл, в слезной жидкости 7 мг/мл, в слюне 0,2 мг/мл. В норме за сутки у человека вырабатывается около 1500 мл слюны, в которой суммарно содержится около 300 мг лизоцима. Исходя из этих данных можно посчитать, что в среднем за 1 час слюнные железы продуцируют 12,5 мг эндогенного лизоцима [25]. Суммарно во всём организме около 500 мг лизоцима производится в день, но время жизни протеина в плазме является очень коротким; 75 % элюируют в течение 1 ч, в основном, через почки [30]. Сильно повышенные концентрации лизоцима в плазме и моче связаны с целым рядом патологических состояний и мониторятся в течение многих лет, так как являются возможным маркером моноцитарного лейкоза, но в то же время, как в случае больных с миелопролиферативными расстройствами, при нормальной функции почек, производство лизоцима увеличивается до 4 раз.

За последние 30 лет человеческий лизоцим и HEWL были использованы в качестве системы отсчёта для изучения многих аспектов структуры и функции белков, в том числе стабильности белка и механизма его сворачивания. Были установлены шесть природных мутаций в человеческом лизоциме [34], и аминокислотные замены (все расположены в В-домена области нативной структуры лизоцима) [29]. Мутации приводят к появлению нескольких вариантов белка (I56T, F57I, W64R, D67H,

T70N и F57I / T70N или W112R / T70N). Все эти варианты, кроме T70N, были связаны с системными амилоидозами с участием почек, печени и селезёнки [34], в то время как не амилоидогенный вариант T70N является довольно распространённым явлением в нормальной британской популяции.

Лизоцим воздействует на клетки микроорганизмов двумя путями [36]. *Ферментативный механизм.* Фермент атакует пептидогликаны (в частности, муреин), входящие в состав клеточных стенок бактерий (особенно много его в клеточных стенках грам-положительных бактерий – до 50–80 %). Лизоцим гидролизует β(1→4)-гликозидную связь между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином. Пептидогликан при этом связывается с активным центром фермента (в форме кармана), расположенным между двумя его структурными доменами. Сорбционный центр лизоцима представляет 6 карманов (A, B, C, D, E, F), причём в A, C и E может связываться только N-ацетилглюкозамин, а в B, D и F – как N-ацетилглюкозамин, так и N-ацетилмурамовая кислота. Молекула субстрата в активном центре принимает конформацию, близкую к конформации переходного состояния. В соответствии с механизмом Филлипса, лизоцим связывается с гексасахаридом, затем переводит 4-й остаток в цепи в конформацию твист-кресла. В этом напряжённом состоянии гликозидная связь между центрами D и E легко разрушается. Ингибитором лизоцима служит, в частности, трисахарид N-ацетилглюкозамина, связывающийся с каталитически неактивными центрами A, B и C и препятствующий связыванию субстрата.

Лизоцим содержит в активном центре два аминокислотных остатка, необходимых для катализа: глутаминовую кислоту в положении 35 и аспарагиновую кислоту в положении 52. Остатки глутаминовой кислоты (Glu35) и аспарагиновой кислоты (Asp52) критичны для функционирования фермента, причём Asp52 ионизирован, а Glu35 нет. Некоторые авторы полагают, что Glu35 выступает в качестве донора протона при разрыве гликозидной связи субстрата, разрушая связь, а Asp52 выступает в роли нуклеофила, при образовании интермедиата – гликозил-фермента. Затем гликозил-фермент реагирует с молекулой воды, в результате чего фермент возвращается в исходное состояние и образуется продукт гидролиза [5]. Это ферментативное свойство есть у всех

типов лизоцима разного происхождения и отражено в одном из широко используемых вариантов названия этого белка – мурамидаза.

Другие авторы полагают, что реакция протекает через образование карбоксоний-иона, стабилизированного заряженной карбоксильной группой Asp52, в то время как высвобождение спирта катализируется по механизму общего основного катализа незаряженным карбоксилом Glu35. [22].

Катионный механизм. Молекулы лизоцима встраиваются в клеточную мембрану бактерий, образуя в ней поры. Благодаря этому механизму, лизоцим не только может вызывать осмотическую гибель бактериальной клетки, но и увеличивает проницаемость мембран бактерий для других антимикробных молекул, в том числе для антибактериальных фармакологических веществ [32]. Этими путями обуславливаются эффекты и действие лизоцима на различные типы микроорганизмов и общее состояние иммунитета.

Контрольные вопросы

1. Что такое врожденный иммунитет?
2. Какие факторы реализую врожденный иммунитет?
3. В чем особенности кожи как механического барьера?
4. Как реализуется иммунная защита на уровне слизистых оболочек?
5. Какие клетки обсепечивают реализацию врожденного иммунитета (первая линия защиты)?
6. Как называется основной механизм клеточного врожденного иммунитета осуществляемый макрофагами и нейтрофилами?
7. Какие выделяют механизмы киллинга внеклеточных патогенов у натуральных киллеров? Опишите их.
8. Какие факторы обеспечивают реализацию гуморального врожденного иммунитета?
9. Какие существуют пути активации белков системы комплемента?
10. В чем заключается функция белков острой фазы?
11. Как реализуется механизм противовирусного иммунного ответа посредством интерферона?
12. В чем заключается функция лизоцима?

2.5. Механизмы реализации адаптивного иммунного ответа

Адаптивный иммунитет – это невосприимчивость к антигену чувствительного к нему организма, приобретаемая в процессе онтогенеза в результате естественной встречи с этим антигеном организма [12].

В реализации адаптивного иммунного ответа можно выделить следующие стадии:

- эндоцитоз, процессинг и презентация антигена;
- распознавание антигена антигенспецифическими рецепторами;
- сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов;
- клональная экспансия лимфоцитов;
- созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти и собственно эффекторная активность.

В зависимости от локализации чужеродных молекул выделяют два основных механизма реализации адаптивного иммунного ответа: клеточный (направленный преимущественно на внутриклеточных антигенов) и гуморальный (направленный на внеклеточных антигенов).

Основными механизмами клеточного иммунитета является внеклеточный килинг клеток-мишеней посредством перфорин-гранзимового лизиса, а также запуск апоптоза через лиганд-рецепторный путь. Гуморальный иммунный ответ может быть реализован посредствам трех механизмов с участием антител: иммунный фагоцитоз (фагоцитоз опсонизированных антителами антигенов), комплементзависимый лизис (по классическому пути активации комплемента), антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (цитолиз клеток-мишеней опсонизированных антителами) (табл. 29).

Несмотря на разные механизмы реализации клеточного и гуморального иммунитета, полностью их разделить нельзя: в инициации образования антител участвуют клетки, а в некоторых реакциях клеточного иммунитета важную связующую функцию выполняют антитела. Не существует, по-видимому, клеточного иммунитета без образования антител, которые способны различными путями модифицировать опосредованный клетками иммунный ответ.

Таблица 29

Основные механизмы реалзиации адаптивного иммунитета [9; 12; 23; 26]

Вид иммунного ответа	Локализация антигена	Механизмы	Основные участники
клеточный	внутриклеточная	внеклеточный килинг (перфорин-гранзимовый цитолиз)	Т-киллеры
		апоптоз	Т-киллеры, лиганды, рецепторы апоптоза
гуморальный	внеклеточная	иммунный фагоцитоз	антитела, нейтрофилы, макрофаги
		комплемент-зависимый лизис	антилела, белки системы комплемента
		антитело-зависимая клеточная цитотоксичность	антитела, макрофаги, естесвтенный киллеры, эозинофилы, базофилы

Комплексы антиген-антитело вызывают высвобождение хемотаксических фрагментов комплемента, усиленно привлекающих лейкоциты в очаг воспаления, и, кроме того, благодаря Fc-рецепторам антитела могут принимать участие в связывании антигена с клетками и тем самым влиять на реакции клеточного иммунитета (обеспечивать прикрепление фагоцитов и цитотоксических Т-клеток к клеткам – мишеням).

Клеточный иммунный ответ

Реакция адаптивного иммунного ответа начинается с активации Т-лимфоцитов (CD4+) антигенпрезентирующими клетками, которые представляют рецепторам Т-клеток инородные антигены одновременно с антигеном собственного МНС. Т-клетки распознают комплекс «антиген – молекула МНС» посредством высокоспецифических клонотипичных Т-клеточных рецепторов (TCR). Пептиды, получаемые из эндогенно синтезируемых антигенов, такие как аутопептиды или вирусные пептиды (в инфицированных клетках), «нагружаются» молекулами I класса МНС в эндоплазматическом ретикулуме и представляются на клеточной поверхности CD8+ Т-лимфоцитам, которые уничтожают инфицированные или опухолевые клетки посредством индукции апоптоза (Fas- или

гранзимопосредованного) и секреции IFN-γ, который нарушает репликацию вирусов. Пептиды, получаемые из экстрацеллюлярных антигенов, которые интернализуются АПК, «нагружаются» молекулами MHC II класса и представляются CD4+ Т-клеткам, которые, активируют другие клетки специфического иммунного ответа (рис. 39).

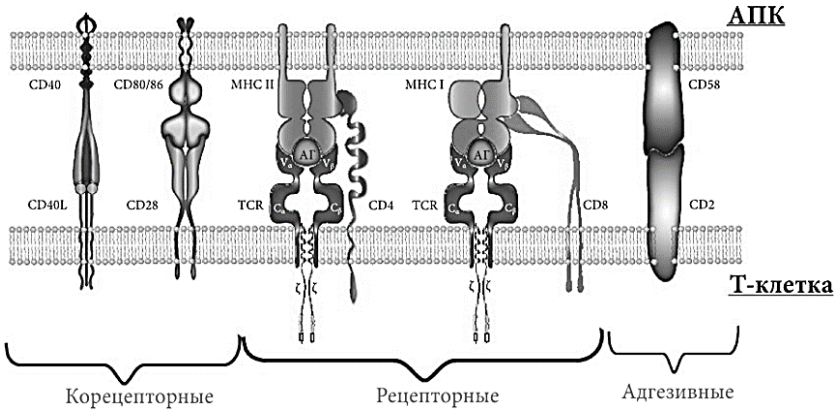


Рис. 39. Межклеточный контакт, формируемый между антигенпрезентирующей клеткой и Т-хелпером для передачи сигнала об антигене (иммунный синапс) (по данным сайта https://ozlib.com/1045920/meditsina/kletochno_oposredovannaya_tsitotoksichnost)

Для полной активации помимо контакта между TCR-рецептором и комплексом MHC необходимо взаимодействие Т-клеток с соответствующими костимуляторными молекулами антигенпредставляющих клеток. Семейство молекул B7 (CD80, CD86 и B7-гомолог) на АПК передает костимулирующие сигналы на Т-клетки посредством CD28 и индуцибельных костимулируемых рецепторов (ICOS). Дополнительно CD40 на АПК взаимодействует со своим лигандом на Т-клетке, CD40-лиганд (CD154), что усиливает экспрессию B7. Последующие неспецифические взаимодействия между адгезионными молекулами, локализованными на АПК и Т-клетке, сопровождаются усилением связи между этими двумя клетками и способствуют передаче сигнала к ядру клетки (рис. 16). В результате получения сигнала в Т-хелпере происходит активация генов, ответственных за пролиферацию и дифференци-

ровку наивного Т-хелпера. Одним из фажнейших цитокинов на этом этапе выступает IL-2.

После распознавания антигена наивные Т-лимфоциты (Th0) активируются и претерпевают клональную пролиферацию и дифференциацию в эффекторные клетки: Th1-, Th2-, Th9-, Th17-, Tfh. В первую очередь образуются два основных пула клеток: Th1- и Th2-типа.

Секреция IL-12 и IL-18 макрофагами и дендритными клетками, IFN-γ – NK-клетками способствует дифференцировке наивных Т – клеток в CD4+ Т-хелперные клетки (Th1-тип). IL-4 и IL-6 способствуют программированию дифференцировки Т-клеток в направлении CD4+ Th2-клеток. При дифференцировке Т-хелперов происходит супрессия одних и усиление экспрессии других цитокиновых генов, прежде слабо экспрессированных в Th0-лимфоцитах.

Появление Th1-клеток индуцируется, как правило, вирусами и внутриклеточными бактериями, тогда как содержание Th2-клеток возрастает под влиянием аллергенов и паразитарных (гельминты) патогенов. Th1-клетки секретируют IFN-γ и TNF-β и активируют макрофаги, но одновременно выполняют хелперную функцию в отношении продукции В-клетками комплементфиксирующих и вируснейтрализующих антител IgG2a изотипа. При активации Th1-клеток развивается клеточный иммунный ответ (рис. 40).

Активированные после повторного контакта с антигенными пептидами в комплексе с MHC II класса (на поверхности макрофага или другой антигенпрезентирующей клетки) Th1-клетки реализуют свою активность путем взаимодействия с макрофагами, выступающими в качестве вторичных эффекторных клеток при реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Th1-клетки активируют макрофаги, передавая костимулирующий сигнал через взаимодействие CD40-лиганд (на поверхности Th1-клетки) с молекулой CD40 (на мембране макрофага), а также через секретируемый ими цитокин IFN-γ.

Помимо клеток моноцитарно-макрофагального ряда активированные Th1-клетки в качестве вторичных эффекторов используют и NK-клетки [9; 10; 11; 23; 26].

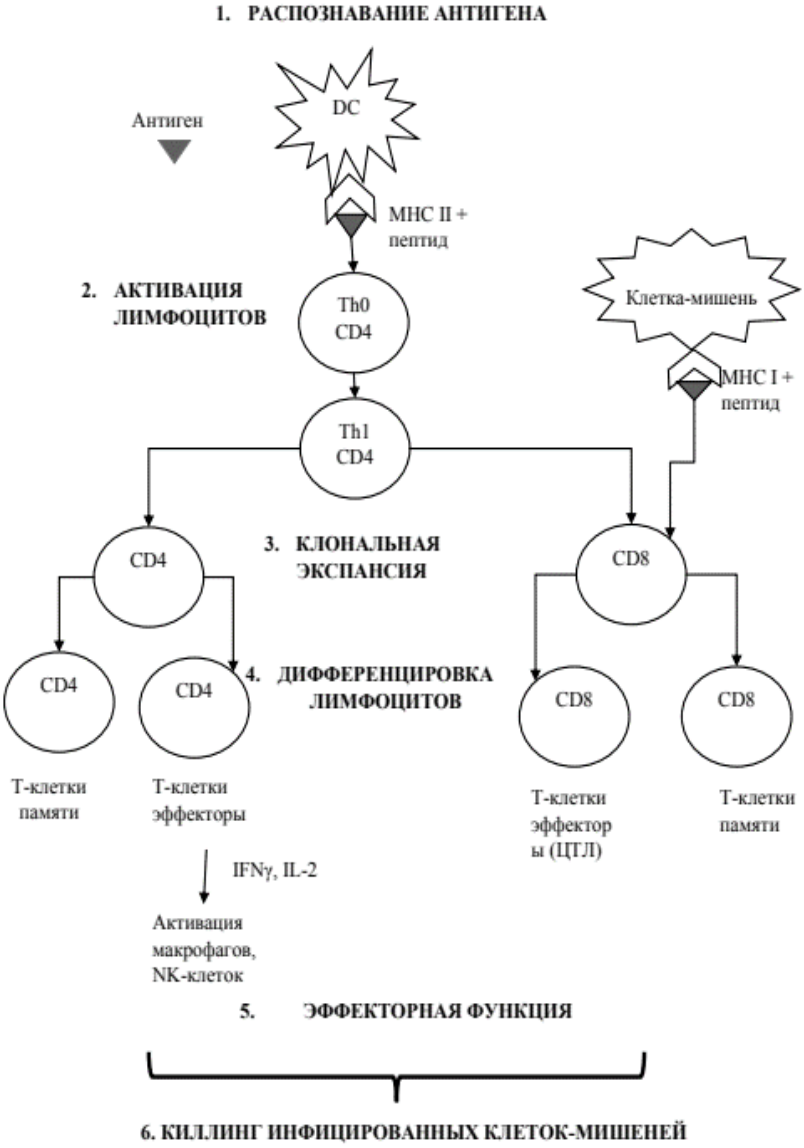


Рис. 40. Общая схема клеточного иммунного ответа [9, 10, 23, 24, 26]

Второй вариант Th1-ответа (рис. 40) реализуется через цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Эти клетки предназначены для защиты от вирусов и патогенов, живущих в цитозоле. Зрелые активные ЦТЛ и их наивные предшественники несут на своей мембране корецептор CD8, что позволяет распознавать «чужие» антигенные пептиды в комплексе с МНС I класса, которые представлены на мембране всех ядросодержащих клеток организма. Помощь от Th1-клеток состоит в снабжении цитотоксических Т-лимфоцитов ростовым цитокином IL-2, необходимым для достаточного накопления этих клеток. ЦТЛ выполняют функцию киллеров: уничтожают инфицированные клетки вместе с патогеном, а также опухолевые, участвуют в отторжении трансплантатов. При этом используется перфорин-гранзимовый механизм апоптоза. В данном случае разрушается и сама инфицированная клетка, и патогены в ней (рис. 40) [9; 10; 11; 12; 23; 24; 26].

Гуморальный иммунный ответ

Запуск иммунного ответа по Th2-пути сопровождается образованием антител и уничтожением внеклеточных патогенов (рис. 41). Гуморальный иммунитет начинается с взаимодействия антигенраспознающих рецепторов В-лимфоцитов с антигеном. Но, кроме этого, для активации В-лимфоцитов необходимы сигналы со стороны Т-хелперов, реализуемые как за счет межклеточного контакта, так и короткодистантно при участии цитокинов. Контактные взаимодействия носят двунаправленный характер. С одной стороны, В-клетка сама выступает в роли антигенпрезентирующей клетки: поглотив антиген, обрабатывает его, встраивая антигенный пептид в состав молекулы МНС II-класса, презентирует этот комплекс Т-хелперу. С другой стороны, она получает активирующий сигнал от Т-хелпера за счет взаимодействия CD40 (на мембране В-лимфоцита) с CD40-лигандом (на мембране Т-лимфоцита). После получения сигнала от Т-клетки происходит пролиферация В-лимфоцитов и их дифференцировка, в ходе которой образуются плазматические клетки, продуцирующие антитела и В-клетки памяти. Антитела нейтрализуют внеклеточные патогены, а также способствуют запуску антителозависимой клеточно- опосредованной цитотоксичности, иммунного фагоцитоза и комлементзависимому лизису.

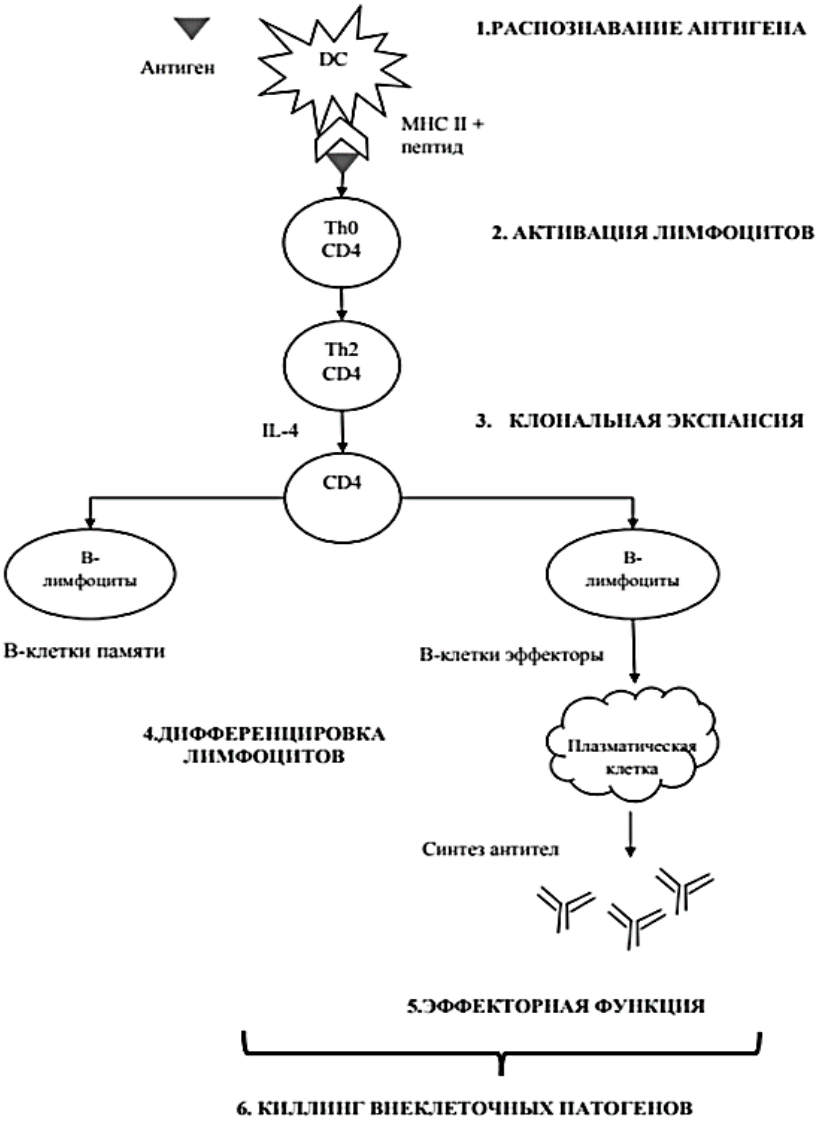


Рис. 41. Общая схема гуморального иммунного ответа [9; 10; 23; 24; 26]

Специфические иммунные ответы оканчиваются посредством сигналов, подаваемых антивоспалительными цитокинами, такими

как TGF-β и IL-10, которые секретируются АПК и антигенспецифичными Т-клетками (Th1 и Th2).

Эти цитокины уменьшают выраженность воспалительных реакций и в конечном счете способствуют их окончанию и инициируют восстановление тканей.

Окончание обоих (Т-клеточного и В-клеточного) иммунных ответов сопряжено с появлением антигенспецифических Т- и В-ответов клеток памяти, которые могут быть быстро реактивированы при появлении тех же самых антигенов [9; 10; 11; 12; 23; 24; 26].

В результате гуморального иммунного ответа образуются специфические антитела, которые взаимодействют с определенными эпитопами антигенов и нейтрализуют их, однако, при этом уничтожения не происходит. Для элиминации антигенов, опсонизированных антителами, привлекаются клетки врожденного иммунного ответа, несущие на своей поверхности Fc-рецепторы для Fc-фрагментов молекулы антитела. При взаимодействии с антителами в комплексе антиген-антитело фагоциты активируются и фагоцитируют антиген. Такой вид фагоцитоза называется **иммунным**.

Наиболее важными клетками в гуморальном иммунном ответе, несущими Fc, являются макрофаги и нейтрофилы. Многие бактерии сразу распознаются, поглощаются и разрушаются фагоцитами, таким образом, эти бактерии в норме не являются патогенными. Однако у некоторых бактериальных патогенов есть полисахаридные капсулы – массивная структура снаружи мембраны бактерий, противостоящая прямому поглощению фагоцитами. Такие патогены становятся восприимчивыми к фагоцитозу только тогда, когда покрыты антителами и компонентами системы комплемента, которые взаимодействуют с рецепторами Fcγ или Fcα и рецептором для компонентов системы комплемента CR1 на фагоцитах, приводя к поглощению бактерии (рис. 42).

Стимуляция фагоцитоза антигенами, покрытыми компонентами системы комплемента, связывающимися с рецепторами для компонентов системы комплемента, особенно важна на ранней стадии иммунного ответа, до того, как были получены антитела с измененным изотипом. Капсулярные полисахариды относятся к антигенам Th2-типа, поэтому могут стимулировать раннюю продукцию IgM, которые очень эффективны при активации системы комплемента.

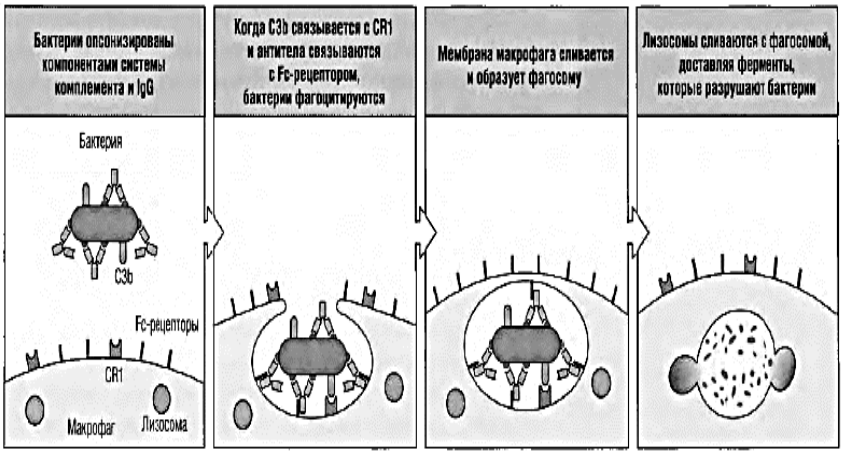


Рис. 42. Схема иммунного фагоцитоза [13]

Связывание IgM с инкапсулированными бактериями вызывает их опсонизацию компонентом системы комплемента, быстрое поглощение и разрушение фагоцитами, несущими рецепторы для компонентов системы комплемента [13].

Также при опсонизации бактериями специфическими антителами происходит активация белков системы комплемента по классическому пути (раздел 2.3). Это приводит к образованию мембрано-атакующего комплекса на поверхности бактерий, что приводит к лизису их клетки за счет образовавшихся пор в мембране и выходу содержимого наружу (рис. 43). Такой механизм уничтожения антигенов называется **комплемент-зависимый лизис.**

Клетки, инфицированные вирусом, обычно разрушаются Т-лимфоцитами, которые распознают белки вирусного происхождения, связанные с МНС на поверхности клеток. Клетки, инфицированные некоторыми вирусами, также передают сигнал о наличии внутриклеточной инфекции путем экспрессии на своих поверхностях белков (белки вирусной оболочки), которые могут быть распознаны антителами, изначально продуцированными против частиц вируса.

Рис. 43. Схема образования мембрано-атакующего комплекса белков системы комплемента в мембране поврежденной клетки (по данным сайта https://studfile.net/preview/6172116/page:66/)

Клетки организма со связанными с ними антителами могут быть уничтожены естественными киллерами в процессе, называемом **антителозависимой клеточной цитотоксичностью.** Она инициируется, когда антитело, связанное с поверхностью клетки, взаимодействует с Fc-рецепторами на NK-клетке (рис. 44).

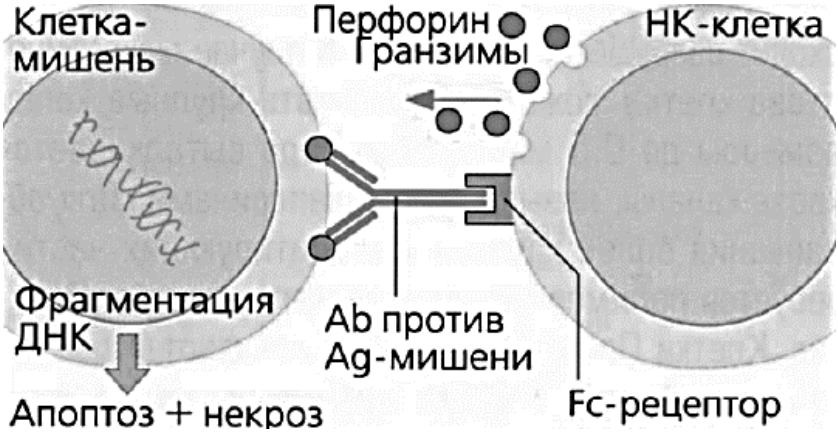


Рис. 44. Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность естественных киллеров [4]

NK-клетки экспрессируют рецептор FcγRIII (CD16), который распознает подклассы IgGl и IgG3. Киллерный механизм аналогичен механизму действия цитотоксических Т-лимфоцитов, включающему выделение цитоплазматических гранул, содержащих перфорин и гранзимы.

Также механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности характерен для эозинофилов, базофилов и тучных клеток, макрофагов, так как на этих клетках также присуствуют Fc-рецепторы. Но, механизм уничтожения у эозинофилов – токсичные белки, у макрофагов – активные формы кислорода и азота [9; 13; 26].

Контрольные вопросы

1. Что такое адаптивный иммунный ответ?
2. Какие клетки реализуют клеточный адаптивный иммунитет?
3. Какие клетки реализуют гуморальный адаптивный иммунитет?
4. Как происходит активация Т-киллера?
5. Как происходит активация Т-хелпера?
6. Как происходит активация В-лимфоцита?
7. Как осуществляется клеточный иммунный ответ?
8. Как осуществляется гуморальный иммунный ответ?
9. На какие антигены направлен клеточный иммунный ответ?
10. На какие антигены направлен гуморальный иммунный ответ?

2.6. Специфические формы иммунного реагирования: иммунологическая память, толерантность и регуляция иммунного ответа

Кроме классических клеточного и гуморального иммунного ответов иммунная система обладает еще рядом реакций, необходимых для ее функционирования: иммунологическая память, толерантность и регуляция иммунного ответа.

Иммунологическая память

При повторной встрече с одним и тем же антигеном организм реагирует более активным и более быстрым формированием иммунитета (вторичный иммунный ответ). Этот феномен получил название иммунологической памяти.

Иммунологическая память – это способность иммунной системы отвечать более быстро и эффективно на антиген (патоген), с которым у организма был предварительный контакт.

Свойства иммунологической памяти: иммунологическая память распространяется как на гуморальный, так и на клеточный иммунитет, имеет высокую специфичность к конкретному антигену, обусловлена В-лимфоцитами и Т-киллерами, формируется практически всегда и сохраняется годами и даже десятилетиями, благодаря ей организм надежно защищен от повторных антигенных интервенций.

Существует две основных теории формирования иммунологической памяти:

1) иммунологическая память обусловлена длительно сохраняющимся в организме антигеном. Например, инкапсулированный возбудитель туберкулеза, персистирующие вирусы кори, полиомиелита, ветряной оспы и некоторые другие длительное время (иногда всю жизнь) сохраняются в организме и таким образом могут оказывать антигенное воздействие на иммунную систему.

2) в процессе развития первичной иммунной реакции в организме часть лимфоцитов размножается без дифференцировки и превращается в малые покоящиеся клетки (В- и Т-клетки иммунологической памяти). Эти клетки отличаются высокой специфично-

стью к конкретной антигенной детерминанте и большой продолжительностью жизни (до 10 лет и более), что обеспечивает постоянную готовность иммунной системы реагировать на повторный контакт с антигеном по вторичному типу.

Феномен иммунологической памяти широко используется в практике вакцинации людей для создания напряженного иммунитета и поддержания его длительное время на защитном уровне. Осуществляют это 2–3-кратными иммунизациями при первичной вакцинации и периодическими повторными прививками – ревакцинациями.

Однако феномен иммунологической памяти имеет и отрицательные стороны. Так, пересадка иммунологически несовместимых органов и тканей завершается отторжением трансплантата и формированием посттрансплантационного иммунитета. Повторная попытка пересадить те же ткани вызывает быструю и бурную реакцию – криз отторжения.

Клетки памяти возникают позже, чем эффекторные клетки (обычно через 3 нед, т.е. после завершения основных событий классического иммунного ответа), но длительно (иногда пожизненно) циркулируют в организме и обеспечивают ускоренный и более сильный ответ на тот же антиген.

При первичном иммунном ответе одновременно с формированием эффекторных Т-клеток и антителообразующих клеток дифференцируются Т- и В-клетки памяти, не участвующие в первичном иммунном ответе, но обеспечивающие усиление иммунного ответа при повторном поступлении антигена [12].

В-клетки памяти морфологически не отличаются от наивных В-клеток. В-клетки памяти несут на своей поверхности IgG, IgA или реже IgE, но не IgD. IgM+ В-клетки памяти образуются лишь в ходе Т-независимого иммунного ответа на Th-2 антигены.

В-клетки памяти значительно отличаются от плазматических клеток, прежде всего морфологически, а также локализацией иммуноглобулина на поверхности клетки, а не в цитоплазме, отсутствием секреции антител, наличием разнообразных рецепторных структур на поверхности и отсутствием характерной для плазматических клеток молекулы CD138 (синдикана). Срок жизни В-клеток памяти и его зависимость от повторного распознавания антигена точно не установлены, но В-клеточная память сохраняется годами [9, 26].

Т-клетки памяти дифференцируются из активированных Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+) в Т-зонах лимфоидных органов под действием антигена, презентируемого им дендритными клетками.

Т-клетки памяти развиваются несколько позже эффекторных Т-клеток: CD8+ Т-клеточная память формируется между 3-й и 4-й неделями после иммунизации. Эти данные относятся и к CD4+ Т-клеткам памяти. Развитие CD8+ Т-клеток памяти нуждается в помощи CD4+ Т-клеток.

Т-клетки памяти имеют морфологию малых лимфоцитов, но отличаются от наивных Т-клеток многими деталями мембранного фенотипа. От эффекторных Т-клеток они отличаются прежде всего отсутствием функциональной активности – синтеза цитокинов, а CD8+ Т-клетки памяти – еще и отсутствием цитотоксической активности и ее морфологических (цитолитические гранулы) и молекулярно-генетических (экспрессия генов перфорина и гранзима В) проявлениях.

Тем не менее, многие свойства сближают Т-клетки памяти с эффекторными Т-лимфоцитами. При развитии тех и других повышается экспрессия продуктов генов MHC классов I и II, CD2, его лиганда CD58, β2-интегрина LFA-1 и индуцируется экспрессия β1-интегринов (в наибольшей степени VLA-4). В то же время степень экспрессии TCR и корецепторов не изменяется. На поверхности наивных Т-клеток в период покоя TCR и корецепторы CD4/CD8 физически не связаны и только при формировании иммунного синапса между ними устанавливается нековалентная связь, благодаря которой TCR перемещается в рафт (структурно-функциональные элементы мембраны, важные для формирования иммунного синапса – временной структуры, обеспечивающей эффективное распознавание антигена Т-клетками и формирование полноценного активационного сигнала). По некоторым данным, эта связь сохраняется в Т-клетках памяти.

В отличие от эффекторных клеток у Т-клеток памяти мембранная молекула CD45 претерпевает изменения: утрата внеклеточных доменов А, В и С и превращение молекулы в укороченный вариант CD45R0, облегчающий активацию клетки. Молекула CD45R0 в качестве маркера Т-клеток памяти не очень надежна, поскольку со временем может замещаться исходным вариантом молекулы CD45RA и лишь при повторной стимуляции восстанавливается изоформа CD45R0.

Большое число изменений мембранных молекул, общих для эффекторных Т-клеток и значительной части Т-клеток памяти (***эффекторных Т-клеток памяти***), затрагивает свойства, определяющие направление миграции клеток. Эффекторные Т-клетки, включая Т-клетки памяти, начинают экспрессировать CD44 (распознает гиалуронаты), а также ряд интегринов (β1, β7) и хемокиновых рецепторов, не характерных для наивных Т-клеток. Эти молекулы обусловливают миграцию несущих их клеток в барьерные ткани, а также в очаги воспаления. Хемокиновые рецепторы, экспрессируемые эффекторными Т-клетками памяти, направляют миграцию этих клеток в определенные участки организма: CCR6 – в различные слизистые оболочки, CCR9 – в кишечник, CCR4 и CCR10 – в кожу, CXCR4 – в костный мозг. Кроме того, некоторые из этих рецепторов (CCR4, CCR6) необходимы для миграции Т-клеток памяти в воспаленные ткани.

Однако помимо эффекторных Т-клеток памяти существует другая их разновидность – ***центральные Т-клетки памяти***. Эти клетки сохраняют молекулы хоминга, свойственные наивным Т-клеткам. Это определяет сохранение центральными Т-клетками памяти способности мигрировать в Т-зоны вторичных лимфоидных органов. Центральные и эффекторные Т-клетки памяти различаются также по скорости мобилизации во вторичный иммунный ответ (она существенно выше у эффекторных).

Существует 2 различных взгляда на взаимоотношение этих клеток. Согласно одному из них центральные и эффекторные – 2 разные субпопуляции Т-клеток памяти; согласно другому – это стадии развития Т-клеток памяти (предполагают, что центральные клетки служат предшественниками эффекторных клеток памяти).

Таким образом, эффекторные Т-клетки памяти по своей локализации и путям рециркуляции существенно отличаются от наивных Т-клеток и центральных Т-клеток памяти. Если два последних типа клеток в процессе рециркуляции постоянно возвращаются в Т-зоны вторичных лимфоидных органов (лимфатических узлов, селезенки и пейеровых бляшек), то эффекторные Т-клетки памяти рециркулируют, практически минуя эти органы, и мигрируют в костный мозг и нелимфоидные органы, особенно в барьерные ткани. Эти пути рециркуляции пересекаются в брыжеечных лимфатических узлах, в которые могут проникать как наивные Т-лимфоциты, так и Т-клетки памяти (рис. 45).

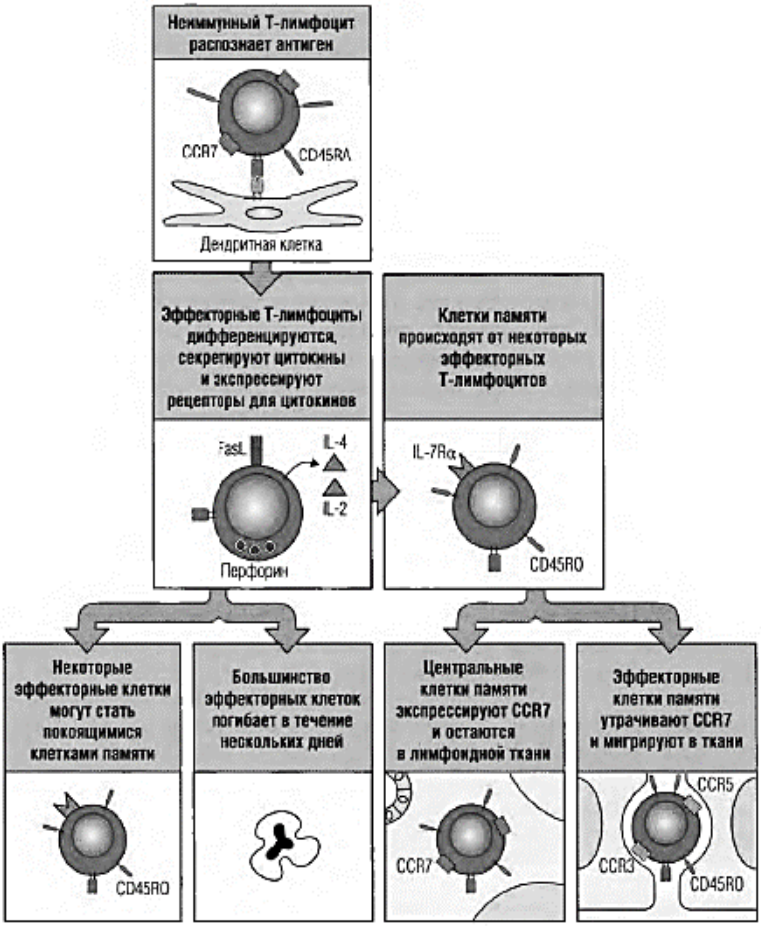


Рис. 45. Дифференцировка наивного Т-лимфоцита в клетки памяти [13]

Для Т-клеток памяти характерен очень продолжительный срок жизни, сопоставимый со сроком жизни всего организма. Об этом свидетельствует сохранение в течение десятков лет клеток, несущих хромосомные перестройки, индуцированные лучевыми воздействиями.

В настоящее время не вызывает сомнений, что для поддержания длительного персистирования в организме Т-клеток памяти повторные контакты их с антигеном не требуются. Суммарная численность Т-клеток памяти с возрастом постепенно увеличивается, достигая в преклонном возрасте половины всех Т-лимфоцитов. В то же время клональная структура популяции Т-клеток памяти существенно отличается от таковой наивных Т-клеток. Число Т-клеток памяти в каждом клоне в 100–500 раз больше, чем в клонах наивных Т-клеток.

Выделяют еще один источник Т-клеток памяти, обозначаемых как «суррогатные». Массовая гибель Т-лимфоцитов под влиянием повреждающих факторов (облучение, цитотоксические лекарственные средства и т.д.) приводит к запуску гомеостатической пролиферации наивных периферических Т-лимфоцитов. В результате численность Т-клеток восстанавливается, но происходит конверсия мембранного фенотипа Т-клеток: вместо молекул, характерных для наивных Т-клеток, экспрессируются молекулы, свойственные Т-клеткам памяти. Вследствие этого образующиеся Т-клетки рециркулируют подобно Т-клеткам памяти. В отличие от естественного процесса дифференцировки Т-клеток памяти, процесс конверсии происходит без предварительной активации Т-клеток и поликлонально. Эти клетки пополняют пул эффекторных Т-клеток памяти. Однако они не обогащают антигенраспознающий репертуар «актуальными» клонами, занимают в нишах место, предназначенное для истинных Т-клеток памяти и тем самым сужают объем «полезных» клонов. Другое отрицательное последствие конверсии регенерирующих наивных Т-клеток в Т-клетки памяти состоит в повышении угрозы развития аутоиммунных процессов [9; 26].

Вторичный иммунный ответ отличается от первичного по многим параметрам. Он развивается быстрее, требует меньших доз антигена, его проявления более интенсивны, он имеет более выраженные признаки «созревания» аффинитета (прежде всего высокое сродство антител к антигену), специфичность его гуморальных и клеточных факторов по отношению к иммуногену выше и, наконец, он обеспечивает более эффективную защиту организма, чем первичный иммунный ответ. Особенно четко особенности вторичного иммунного ответа могут быть проиллюстрированы на примере антителообразования.

Темп и интенсивность IgM-ответа примерно одинакова при первичной и вторичной реакции на антиген, и аффинность IgM-антител практически не изменяется, оставаясь низкой – около 10^{-5} М. Очевидно, это означает, что в популяции В-клеток памяти практически отсутствуют клетки, несущие мембранный IgM, такие клетки вовлекаются в ответ на повторное поступление антигена как в первичный иммунный ответ. Что касается IgG-ответа, то его уровень при вторичном иммунном ответе несопоставимо выше, чем при первичном. Этому способствует более высокая частота антигенспецифичных клеток-предшественников (10^{-3}–10^{-4} против 10^{-5}–10^{-6} при первичном ответе), а также облегченная активация клеток (особенно Т-хелперов). При этом значительно ускоряется темп возрастания титра антител и он достигает более высоких величин. Антитела дольше персистируют в сыворотке крови (рис. 46).

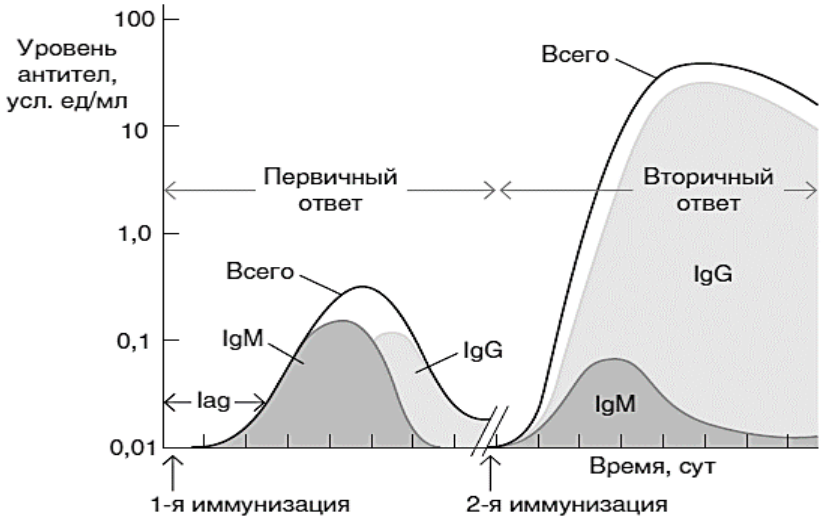


Рис. 46. Динамика образования IgM- и IgG-антител при первичном и вторичном иммунном ответе [12; 26]

При вторичном иммунном ответе в зародышевых центрах происходит повторение процессов, приводящих к повышению сродства антител к антигену – вновь усиливается мутагенез V-генов и затем происходит селекция высокоаффинных клонов,

основанная на их конкуренции за антиген, презентируемый фолликулярными дендритными клетками. В результате аффинитет антител при каждой повторной иммунизации возрастает примерно на порядок или несколько выше (до 10^{-7}–10^{-8} М после повторной, до 10^{-8}–10^{-10} после третьей иммунизации и т.д.).

Быстроту развития вторичного гуморального ответа можно подтвердить и морфологическим определением клеток, секретирующих IgG-антитела в лимфатических узлах и селезенке. Если при первичном иммунном ответе пик численности IgG-антителообразующих клеток в лимфоидных органах достигается к 8–10-м суткам, то при вторичном ответе его регистрируют на 5–7-е сутки. При этом обращает на себя внимание быстрота исчезновения этих клеток из лимфоидных органов. Это можно объяснить более быстрой эмиграцией антителопродуцентов из фолликулов лимфоидных органов в костный мозг, в котором преимущественно реализуется продуктивная фаза вторичного иммунного ответа (до 80 % образуемых антител).

Как и при гуморальном иммунном ответе, темп нарастания числа цитотоксических Т-клеток при вторичном клеточном ответе на вирусные антигены значительно выше, чем при первичном. Вторичный клеточный ответ воспалительного типа также протекает более интенсивно и результативно, чем первичный, о чем можно судить по усилению реакции гиперчувствительности замедленного типа при повторном действии того же стимулятора или по ускорению реакции отторжения трансплантата при повторной подсадке ткани того же фенотипа.

Значительный вклад в интенсификацию вторичных реакций клеточного ответа вносит выброс больших количеств цитокинов не только Т-клетками, но и макрофагами.

Таким образом, преимущества вторичного иммунного ответа обусловлены рядом факторов: исходная численность каждого клона клеток памяти на 2–3 порядка выше, чем клона наивных клеток; клетки памяти пребывают в клеточном цикле, а наивные лимфоциты – в фазе покоя (G0), для выхода из которой им требуется время и особые воздействия (активация); при действии антигена клетки памяти не должны проходить некоторые стадии развития (в случае В-клеток – переключение изотипов, мутагенез V-генов и созревание аффинитета; в случае Т-клеток – формирование связей TCR с корецепторами, перемещение TCR в рафты, дифференцировку

Th1/Th2; для всех лимфоцитов – изменение спектра хемокиновых рецепторов и др.); клетки памяти быстрее и эффективнее реагируют на антиген (активируются, дифференцируются в эффекторные клетки), что обусловлено изменениями сигнальных путей; интенсивная рециркуляция и способность мигрировать в барьерные и нелимфоидные ткани приводит к тому, что Т-клетки памяти с большей вероятностью могут «встретить» антиген [9; 12; 26].

Иммуноллогическая толерантность

Иммунологическая толерантность – явление, противоположное иммунному ответу и иммунологической памяти. Оно проявляется в том, что на повторное введение антигена вместо выработки иммунитета организм проявляет ареактивность, инертность, неотвечаемость на антиген, т.е. толерантен к антигену.

В организме прекращается продукция специфических антител, блокируется киллинг, опосредованный клетками. Иммунологическую толерантность вызывают антигены, которые получили название **толерогены**. Ими могут быть практически все антигены, однако наибольшей толерогенностью обладают полисахариды.

Иммунологическая толерантность отличается специфичностью: она направлена к строго определенным антигенам. По степени распространенности различают поливалентную и расщепленную толерантность. *Поливалентная иммунологическая* толерантность возникает одновременно на все антигенные детерминанты, входящие в состав конкретного антигена. Для расщепленной (или *моновалентной*) толерантности характерна избирательная невосприимчивость каких-то отдельных антигенных детерминант.

Иммунологическая толерантность бывает врожденной и приобретенной. *Врожденная* толерантность – отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные антигены. *Приобретенная* толерантность развивается при введении в организм веществ, подавляющих иммунитет (иммунодепрессанты), или же путем введения антигена в эмбриональном периоде или в первые дни после рождения человека или животного [9; 12; 26].

Приобретенная толерантность может быть активной и пассивной:

– *активная* толерантность создается путем введения в организм толерогена, который формирует специфическую толерантность,
– *пассивную* толерантность можно вызвать введением в организм веществ, снижающих биосинтетическую или пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток (антилимфоцитарная сыворотка, цитостатики и др.).

Степень проявления иммунологической толерантности существенно зависит от ряда свойств макроорганизма и толерогена. На проявление толерантности влияют возраст и состояние иммунореактивности организма. Иммунологическую толерантность легче индуцировать в эмбриональном периоде развития и в первые дни после рождения, лучше всего она проявляется у животных со сниженной иммунореактивностью и с определенным генотипом.

Из особенностей антигена, которые определяют успешность индукции иммунологической толерантности, нужно отметить степень чужеродности антигена для организма, его иммуногенность и природу, дозу препарата и продолжительность воздействия антигена на организм.

Наибольшей толерогенностью обладают наименее чужеродные по отношению к организму антигены, имеющие низкие иммуногенность и молекулярную массу и отличающиеся высокой гомогенностью. Легче всего формируется толерантность на тимуснезависимые антигены, например на бактериальные полисахариды.

Важное значение в индукции иммунологической толерантности имеют доза антигена и продолжительность его воздействия. Различают высоко- и низкодозовую толерантность:
– *высокодозовую* толерантность вызывают введением больших количеств высококонцентрированного антигена. При этом наблюдается прямая зависимость между дозой вещества и производимым им действием;
– *низкодозовая* толерантность, наоборот, вызывается очень малым количеством высокогомогенного молекулярного антигена. Соотношение доза–эффект в этом случае имеет обратную зависимость.

Механизм толерантности многообразен и до конца не исследован. Известно, что в развитии иммунологической толерантности

участвуют Т- и В-лимфоциты и основу ее составляют нормальные механизмы функционирования иммунной системы.

Наиболее вероятными причинами развития иммунологической толерантности могут быть следующие:

- «ослепление» иммунокомпетентных клеток за счет блокады или потери антигенспецифических рецепторов, т.е. такое состояние клеток, при котором они не воспринимают антиген;
- блокада пролиферативной и биосинтетической активности лимфоцитов-эффекторов;
- элиминация из организма антигенспецифических клонов лимфоцитов за счет индукции их программированной гибели (апоптоза);
- быстрая инактивация антигена антителами и выведение его из организма.

Возможен адаптивный перенос иммунологической толерантности интактному животному путем введения ему иммунокомпетентных клеток, взятых от донора (создание пассивного иммунитета у реципиента за счет введения ему биологически активных лимфоцитов от иммунизированного или сенсибилизированного донора). Толерантность можно также искусственно отменить. Для этого необходимо активировать иммунную систему адъювантами, интерлейкинами или переключить направленность ее реакции иммунизацией модифицированными антигенами. Другой путь – удалить из организма толероген, сделав инъекцию специфических антител.

Феномен иммунологической толерантности имеет большое практическое значение. Он используется для решения многих важных проблем медицины, таких как пересадка органов и тканей, подавление аутоиммунных реакций, лечение аллергий и других патологических состояний [12].

В настоящее время выделяют активные и пассивные механизмы формирования аутотолерантности (рис. 47).

Имеется 4 основных активных механизма формирования аутотолерантности:

1) элиминация аутоспецифических клонов (центральный механизм аутотолерантности);
2) редактирование генов аутоспецифических рецепторов;

3) индукция анергии аутоспецифических клонов (периферический механизм аутотолерантности);
4) подавление аутоспецифического ответа регуляторными клетками (доминантный механизм аутотолерантности) (табл. 30).

Таблица 30

Механизмы аутотолерантности [9, 26]

Механизм	Путь реализации	Место реализации
Делеция клонов	в процессе отрицательной селекции медуллярные эпителиальные и дендритные клетки тимуса индуцируют алоптоз Т-клеток, несущих TCR, обладающий высоким сродством к аутоантигенам. Полнота элиминации клонов дополнительно обеспечивается экспрессией в тимусе органоспеиифических антигенов нелимфоидных органов (под контролем гена AIRE). Аутоспецифические В-клетки элиминируются в результате аналогичного взаимодействия со стромальними клетками	для Т-клеток – тимус (кортикомедулляриая зона и мозговой слой). для В-клеток – костный мозг
Редактирование рецепторных генов	при распознавании незрелыми клетками аутоантигенов запускается повторная перестройка Vα-гена TCR и *Vκ/λ*- генов Ig	вторичные лимфоидные органы
Анергия	при распознавании аутоантигена. не поддерживаемого костимуляцией. происходит стабильная утрата способности клетки к активации	нелимфоидные органы
Контроль со стороны регуляторных Т-клеток	при одновременной презентации дендритной клеткой аутоантигена регуляторной и эффекторной Т-клеткам, регуляторные Т-лимфоциты подавляют ответ эффекторных Т-клеток по контактному механизму. Клетки типов Th3 и Tr1 подавляют ответ с помощью гуморальных факторов – TGF-β и IL-10	вторичные лимфоидные органы

Пассивный механизм аутотолерантности – игнорирование аутоантигенов иммунной системой, обусловленное их низкой концентрацией или изоляцией от иммунной системы [9; 12; 26].

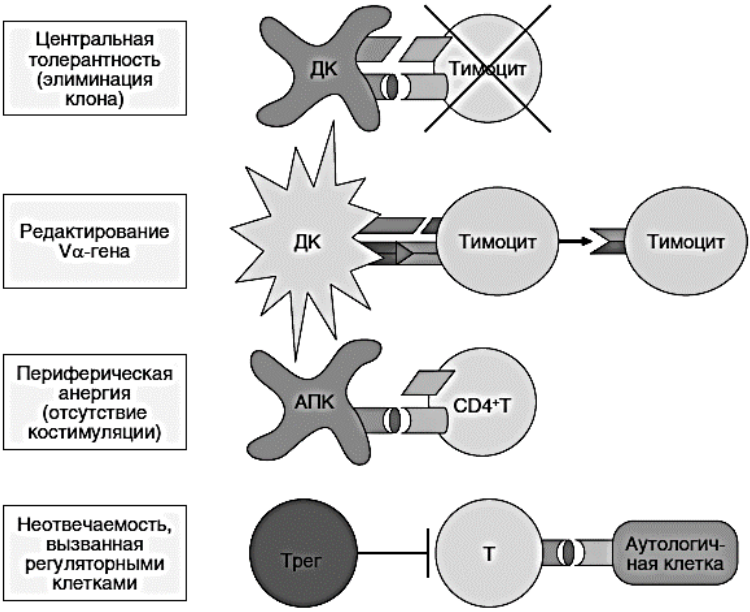


Рис. 22. Основные механизмы естественной аутотолерантности. Первый из представленных механизмов реализуется в основном в тимусе, три остальных – в периферическом отделе иммунной системы [26]

Суть игнорирования состоит в том, что антиген не может вызвать реакцию иммунной системы, если его концентрация в организме ниже пороговой (порог различен для разных молекул). Наличие такого порога важно и для формирования аутотолерантности, и для индукции иммунного ответа.

Обычно аутотолерантность не формируется по отношению к молекулам, присутствующим в организме в очень низких концентрациях, однако при этом иммунный ответ также не развивается. В некоторых случаях концентрация таких веществ может возрастать. Это может происходить при опухолевом росте, приводящем к увеличению экспрессии опухолеассоциированного антигена, до того вырабатывавшегося немногочисленными клетками, или при иммунном ответе, когда значительно нарастает концентрация антител, несущих определенный идиотип. В этих ситуациях может раз-

виться иммунный ответ на подобные антигены, к которым аутотолерантность не сформировалась. Вариант игнорирования – отсутствие реакции иммунной системы на антигены, изолированные от нее тканевыми барьерами, как это бывает в иммунологически привилегированных органах. В этом случае нарушение барьера может привести к развитию аутоиммунного процесса.

Понятие «иммунологически привилегированные органы» введено П. Медаваром (P. Medawar) для обозначения органов, при трансплантации в которые чужеродных тканей не происходит их отторжения при условии, если не происходит васкуляризации трансплантата. «Классические» иммунологически привилегированные органы – внутренние камеры глаза, головной мозг, семенники, яичники, волосяные фолликулы, а также беременная матка. Первоначально природу иммунологической привилегии однозначно связывали с наличием гематотканевого барьера, отсутствием лимфатического дренажа, т.е. с изоляцией органа от иммунной системы в связи выключением афферентного звена иммунных процессов. Позже выяснилось, что изоляция не является абсолютной, и в обеспечении иммунологической привилегированности участвуют другие механизмы, в том числе активные.

Среди иммунологических феноменов, имеющих отношение к иммунологической неотвечаемости, одним из первых был описан паралич Фельтена – устойчивая блокада образования специфических антител в ответ на введение *per os* высокой дозы пневмококкового полисахарида. В последующем было открыто явление пищевой толерантности – индукция иммунологической толерантности в ответ на пероральное введение антигенов. Отсутствие иммунного ответа при этом проявлялось и при введении антигена другими путями, в том числе парентерально. Природа пищевой толерантности стала понятной только после открытия механизмов мукозального иммунитета.

При любом пути поступления антигенного материала через слизистую оболочку (при участии М-клеток, путем активного захвата дендритными клетками в просвете органа или через поврежденную слизистую) он захватывается АПК, прежде всего дендритными. Они преимущественно и определяют реакцию иммунной системы на макромолекулы, поступающие в организм через тканевые барьеры (рис. 48).

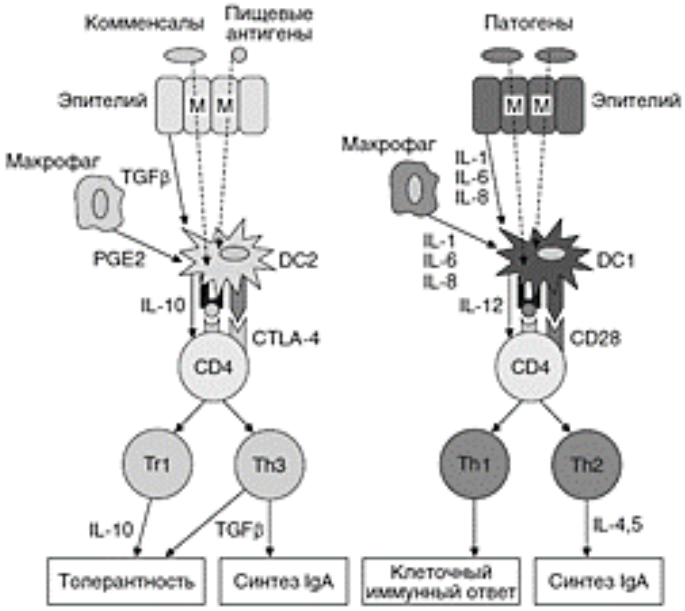


Рис. 48. Выбор между активацией и анергией Т-клеток слизистой оболочки кишечника при поступлении антигенов, несущих образы патогенности и лишенных их [26]

Решающим в судьбе этих чужеродных веществ является наличие или отсутствие в их составе PAMP. Как известно, к ним относят молекулы или их фрагменты, по которым организм при помощи паттернраспознающих рецепторов опознает потенциально опасные микроорганизмы (TLR, NLR и др.). Основные носители таких рецепторов – клетки врожденного иммунитета (в первую очередь макрофаги), однако эти рецепторы присутствуют также на поверхности многих других клеток, в том числе эпителиальных клеток барьерных тканей. Если в поступающих через слизистый барьер молекулах PAMP отсутствуют, события развиваются по сценарию, обусловленному отсутствием активации клеток врожденного иммунитета и развития воспалительной реакции.

При таких условиях поступления чужеродного материала через кишечную стенку дендритные клетки не получают активирующих стимулов через TLR и не испытывают действия провоспалительных цитокинов, которые в этой ситуации не вырабатываются макрофагами и другими клетками врожденного иммунитета.

Напротив, на них действуют супрессорные факторы, вырабатываемые покоящимися клетками – макрофагами (простагландин Е2) и эпителиальными клетками (TGFβ, TSLP). Это обусловливает приобретение дендритными клетками толерогенной активности и мембранного фенотипа, характеризуемого слабой экспрессией молекул МНС и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Толерогенные дендритные клетки секретируют не IL-12, как иммуногенные дендритные клетки, а IL-10 – цитокин, подавляющий клеточный иммунный ответ, хотя и способствующий развитию гуморального иммунного ответа. Ключевые события в формировании толерогенных дендритных клеток происходят в Пейеровых бляшках, где, как правило, эти клетки впервые взаимодействуют с антигенами, поступающими через М-клетки. При отсутствии Пейеровых бляшек формирования оральной толерантности не происходит. Такие дендритные клетки в обычном ритме поступают в лимфу и доставляются в региональные лимфатические узлы. В процессе миграции не происходит усиления экспрессии костимулирующих молекул CD80, CD86 и других и не индуцируется синтез IL-12. В результате при контакте толерогенных дендритных клеток с CD4+ Т-клетками в тимусзависимых зонах лимфоузлов не происходит активации Т-клеток, их последующей пролиферации и дифференцировки в Т-хелперы. Напротив, индуцируется анергия Т-лимфоцитов, часто приводящая к их ускоренной гибели. Одновременно с этим происходит развитие регуляторных Т-клеток. Результат этих процессов – индукция иммунологической толерантности (неотвечаемости) к антигенам, фрагменты которых доставлены в лимфоузел дендритными клетками.

Этот механизм чрезвычайно важен для поддержания толерантности к антигенам пищи и симбиотических микроорганизмов. Последние экспрессируют PAMP, однако, вероятно, их набор отличается от такового у патогенов, в результате чего при взаимодействии с клетками иммунной системы преобладающими оказываются толерогенные эффекты.

Этот аспект толерантности организма к антигенам симбионтов пока до конца не выяснен. Нарушение толерантности к антигенам пищи и симбионтов, помимо аутоиммунной патологии, вызывает ряд заболеваний, обусловленных нарушением толерантности к таким внешним антигенам, не связанным с патогенностью. При срыве толерантности к пищевым антигенам развивается пищевая ал-

лергия, обусловленная повышенной активностью Th2-клеток и IgE+ B-клеток. К некоторым пищевым антигенам (например, глютену) формируется особотяжелая форма непереносимости. Нарушение толерантности к антигенам комменсалов приводит к развитию различных форм воспалительных заболеваний кишечника. При преобладании активации Th1-клеток с повышенной выработкой IFNγ и TNFα развивается болезнь Крона, при гиперактивации Th2-клеток с повышенной выработкой IL-4 и IL-13 – язвенный колит.

Если через слизистые оболочки поступают патогены или их PAMP-содержащие продукты, клетки реагируют на такие антигены на ином фоне, формируемом клетками врожденного иммунитета. Распознавание PAMP макрофагами приводит к их активации, секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Это влечет за собой эмиграцию лейкоцитов из кровотока и другие проявления воспалительной реакции. Эпителиальные клетки реагируют сходным образом и становятся дополнительным источником IL-1β и других провоспалительных цитокинов. Выработка супрессорных факторов макрофагами и эпителиальными клетками, наоборот, ослабляется. Такой ход событий предопределяет активацию дендритных клеток, а затем их миграцию из барьерных тканей в региональные лимфатические узлы.

Аналогичный выбор между индукцией анергии и активацией клеток иммунной системы с последующим иммунным ответом в меньшем объеме осуществляется в слизистой оболочке дыхательных путей при поступлении аэроантигенов. При стимуляции лимфоидной ткани респираторного тракта в отсутствие воспалительного фона индуцируется анергия Т-клеток и системная иммунологическая толерантность к аэрогенным антигенам. Так, аэрогенное введение растворимого белка овальбумина вызывает развитие толерантности к этому антигену. Нарушение толерантности к аэрогенным антигенам приводит к формированию респираторной формы аллергии – более частой патологии, чем пищевая аллергия [9; 26].

Регуляция иммунного ответа

Иммунорегуляторные факторы порождаются также внутри иммунной системы, как правило, в ходе иммунного ответа. Обычно они клоноспецифичны и направлены на ограничение, сдерживание иммунных процессов.

Важную роль в определении длительности и интенсивности иммунного ответа играет антиген. Его присутствие в организме обусловливает непрерывное вовлечение в иммунный процесс кло-

нов лимфоцитов. После элиминации антигена рекрутирование лимфоцитов прекращается, что служит основной причиной прекращения иммунного ответа. Однако в завершении иммунного процесса важную роль играют активные механизмы, проявление которых заложено в программу развития иммунного ответа.

Эти процессы при полном удалении из организма возбудителя и его антигенов значительно ускоряют завершение иммунного ответа и возвращение к исходному состоянию иммунной системы. Включение сдерживающих механизмов, не сопряженное с полной элиминацией антигена, во многом определяет особенности хронических инфекционных и аутоиммунных процессов [9; 12; 26].

В зависимости от механизмов реализации и от участников можно выделить следующие виды регуляции иммунного ответа:

- внутриклеточная регуляция (с помощью супрессорных иммунорецепторов);
- изотипическая регуляция (с помощью Fc-рецепторов);
- идиотипическая регуляция;
- регуляция, осуществляемая супрессорными цитокинами;
- регуляция, осуществляемая регуляторными Т-клетками.

1. *Внутриклеточная регуляция иммунного ответа.* Для реализации иммуноспуpессии существует несколько рецепторов. Наиболее эффективными иммуносупрессорами являются рецепторы, цитоплазматическая часть которых содержит последовательности ITIM. Наиболее важное свойство ITIM – способность привлекать (рекрутировать) тирозинфосфатазы SHP1, SHP2, SHIP и т. д., через которые и реализуется ингибирующее действие ITIM. Эти ферменты фосфорилируют белки, что приводит к их активации.

К наиболее известным ITIM-содержащим ингибиторным рецепторам относят FcγRIIB, ингибирующие рецепторы NK-клеток (NKG2, KIR) и ряд других мембранных молекул.

Наиболее изученный и важный из супрессорных рецепторов Т-клеток – рецептор CTLA-4 (CD152). Это структурный аналог главной костимулирующей молекулы Т-лимфоцитов CD28. Как и CD28, CTLA-4 представляет гомодимер, скрепленный дисульфидной связью. Каждый мономер содержит 1 внеклеточный домен из суперсемейства иммуноглобулинов (тип V). Подобно CD28, CTLA-4 взаимодействует с костимулирующими молекулами CD80 и CD86 (B7) АПК, но имеет к ним значительно более высокое сродство, чем CD28. В покоящихся Т-клетках CTLA-4 локализован в цитоплазме, а при активации перемещается на мембрану. Это происхо-

дит в поздний период активации Т-клетки, когда она уже получила стимулирующие сигналы, и активация реализовалась (рис. 49).

Обычно CTLA-4 экспрессируется на заключительном этапе существования иммунного синапса, «разборке» которого эта молекула способствует.

Цитоплазматическая часть молекулы CTLA-4 не имеет последовательности ITIM, однако в ней содержатся 2 остатка тирозина в позициях 165 и 182. Из них для передачи супрессорных сигналов наиболее важен остаток 165, поскольку с ним взаимодействуют некоторые ферменты – липидная киназа PI3K, и две фосфатазы – SHP2 и PP2A (для проявления супрессорного эффекта особенно важна последняя), а также адапторные белки AP-1 и AP-2, участвующие в перемещении молекулы CTLA в цитоплазму и обратно.

Супрессорное действие CTLA-4 объясняют конкуренцией с CD28 за связывание молекул CD80/CD86 (B7). В результате передача в клетку активирующих сигналов прекращается, и в нее поступают ингибирующие сигналы [9; 26].

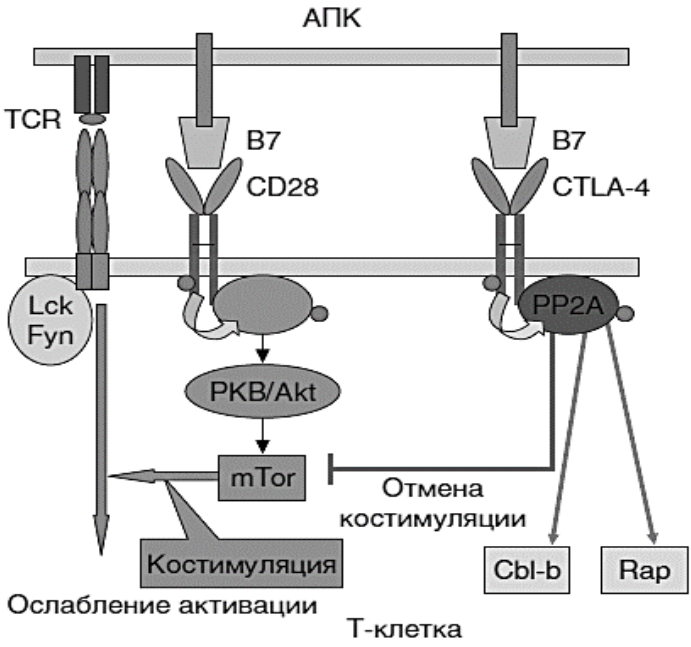


Рис. 49. Супрессия активрирующего сигнала в Т-клетках с помощью иммуносупрссора CTLA-4 [26]

2. *Изотипическая регуляция иммунного ответа.* Один из основных механизмов регуляции гуморального иммунного ответа основан на изменении баланса в организме антигена и антител. Накапливающиеся антитела связывают антиген, что приводит к образованию иммунных комплексов. В состав иммунных комплексов входят антитела различных классов, причем в начальном периоде ответа преобладают иммунные комплексы, содержащие IgM-антитела, а в более позднем периоде – IgG-содержащие комплексы. В зависимости от избытка антигена или антител состав комплексов бывает различным.

В начальный период преобладает антиген, и Fc-участки антител могут быть экранированы молекулами антигена. При этом эпитопы антигена доступны для лимфоцитов, а иммуногенность антигена в составе иммунного комплекса повышается. Таким образом, «ранние» иммунные комплексы способствуют дальнейшему развитию иммунного ответа. В более поздний период в иммунном комплексе преобладают антитела, и их Fc-участок экспонирован на поверхности комплекса. Таким образом, в позднем периоде иммунного ответа создаются условия, благоприятные для распознавания иммунных комплексов, содержащих IgG-антитела (рис. 50).

Распознавание осуществляют Fc-рецепторы как фагоцитов (что важно для поглощения чужеродных клеток, опсонизированных антителами), так и В-лимфоцитов. Последнее имеет прямое отношение к регуляции иммунитета, поскольку на их поверхности присутствуют рецепторы типа FcγRIIB, имеющие в цитоплазматической части последовательность ITIM.

Для реализации механизмов подавления IgG-антителами образования антител В-лимфоцитами необходимо формирование комплексов с молекулами антигена. Необходимо, чтобы при связывании иммунного комплекса произошло перекрестное сшивание Fc-рецептора и рецептора BCR за счет взаимодействия с Fc-частью молекулы антитела и эпитопом в составе антигена соответственно.

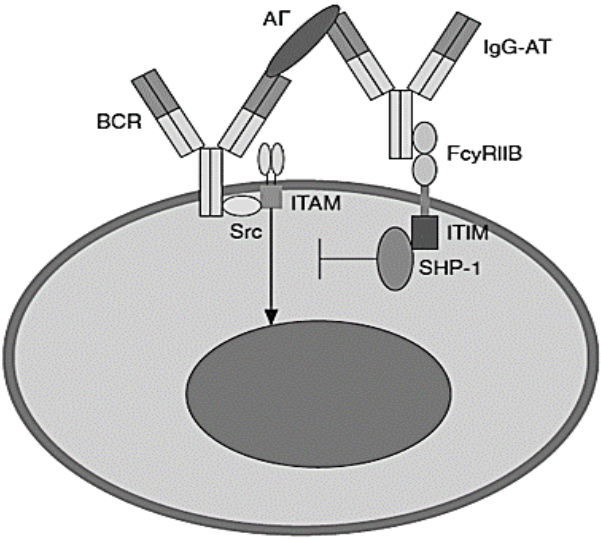


Рис. 50. Супрессия В-лимфоцитов с помощью рецептора FcγRIIB [26]

Связывание с BCR обеспечивает специфичность действия иммунного комплекса на клон В-лимфоцитов, вовлеченный в иммунный ответ, а связывание с Fc-рецептором – реализацию ингибирующего эффекта. Формирование В-клеток памяти, а также активность специфических Т-хелперов при этом не изменяется.

Этот тип подавления гуморального иммунного ответа реализуется через Fc-рецепторы определенного типа – FcγRIIB, локализованные на В-лимфоцитах и содержащие в своей цитоплазматической части последовательность ITIM. Вовлечение в реакцию BCR обеспечивает активацию связанных с рецептором Sre-тирозинкиназ Lck, Fyn, Lyn и Blk, которые осуществляют фосфорилирование остатка тирозина. Это, в свою очередь, необходимо для рекрутирования фосфатаз SHP1, SHP2, SHIP, которые осуществляют дефосфорилирование белков (в том числе сигнальных) и прерывают передачу активационных сигналов (рис. 24).

3. *Идиотипическая регуляция иммунного ответа.* **Идиотип** – это характеристика антител, обусловленная уникальной структурой активного центра, выявляемой с помощью антител к **идиотопу** – эпитопу, структурно связанному с активным центром антитела (рис. 51).

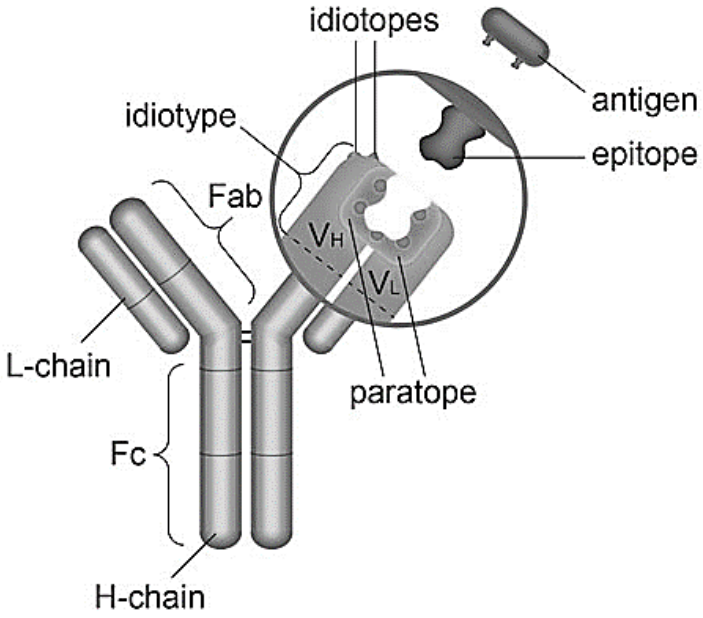


Рис. 51. Схематическое изображение идиотипа (по данным сайта https://www.genengnews.com/magazine/231/anti-idiotypic-antibodies-to-monitor-immune-responses/)

Различают индивидуальные и перекрестнореагирующие идиотипы. *Индивидуальные* идиотипы уникальны и могут рассматриваться как маркеры определенной специфичности антител у конкретных индивидов. *Перекрестнореагирующие* идиотипы характерны для антител к распространенным антигенам. Такие антитела образуются в разных, но генетически родственных организмах. При близком структурном совпадении идиотопа с активным центром антител антигенсвязывающий участок антиидиотипических антител может выступать в качестве «суррогатного» антигена, или «внутреннего образа антигена».

В соответствии с концепцией идиотипической сети, сформулированной Н. Йерне (N. Jerne), в организме существует равновесие между идиотипами (в том числе антителами к чужеродным антигенам) и антиидиотипами (в том числе этими антигенами). Поступление экзогенного антигена (антиидиотипа) вызывает сдвиг этого равновесия, восстанавливаемого синтезом антител (идиоти-

па, антител 1-го порядка). На пике иммунного ответа равновесие вновь нарушается, но уже в противоположном направлении – вследствие накопления избыточных количеств антител. Система восстанавливает равновесие, синтезируя антиидиотипические антитела (антитела 2-го порядка). Ситуация повторяется пока равновесие не стабилизируется (рис. 52).

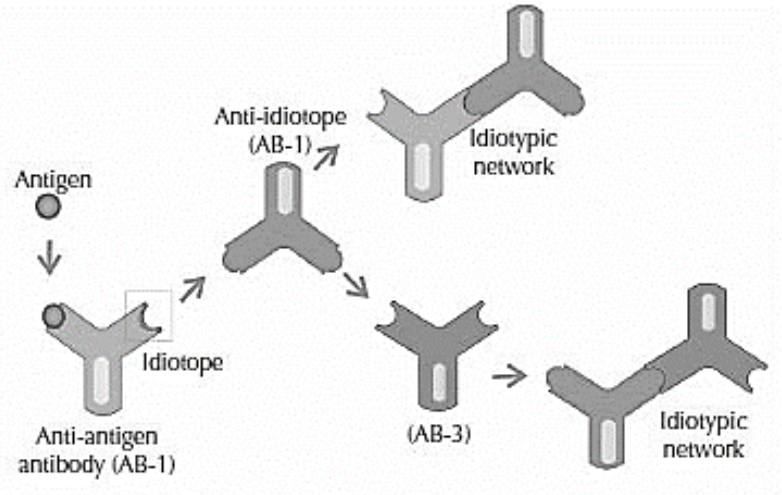


Рис. 52. Схематическое изображение работы идиотипической регуляции иммунного ответа (по данным сайта https://www.scielo.br/j/rbr/a/Wq3MQVB7chf7SmdZGLj9pGR/?lang=en#

При близком соответствии эпитопов антигена и антиидиотипа реакцией на избыток антител 2-го порядка будет образование не новых антител (3-гопорядка), а антител 1-го порядка. Динамика системы при этом ограничивается взаимодействием двух составляющих – антигена/антиидиотипа и антитела/идиотипа.

В действительности структура идиотипа практически никогда точно не совпадает со структурой активного центра антитела. Поэтому в описанной схеме структура антител очередного уровня все меньше отражает структуру эпитопов и активных центров исходной пары реагирующих молекул; колебания их соотношений затухают. Тем не менее, описанная схема в определенной степени соответствует реальности (удается выявить образование антидиоти-

пических и даже анти-антиидиотипических антител) и находит отражение в механизмах регуляции иммунного ответа.

4. *Регуляция, осуществляемая супрессорными цитокинами.* Широко известно взаимно ингибирующее действие цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами одного типа, на образование цитокинов Т-хелперами другого типа (например, Th1-цитокины подавляют образование Th2-цитокинов; и Th1- и Th2-цитокины ингибируют синтез Th17-цитокинов). Понятие «супрессорный цитокин» относят к более ограниченной группе цитокинов, для которых характерно преобладание ингибирующих эффектов над стимулирующими. Наиболее известны 2 таких цитокина – TGFβ и IL-10.

Интерлейкин -10 (IL-10) описан как ингибитор активности Th1-клеток. Он является прототипом семейства цитокинов, в которое входят IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26. IL-10 вырабатывают Th1-клетки, некоторые типы регуляторных Т-клеток, цитотоксические Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные и тучные клетки, B1-лимфоциты.

Рецепторы IL-10 – димеры, образованные полипептидными цепями α и β, с которыми связаны цитоплазматические тирозинкиназы (соответственно, Jak1 и Tyk2). В передаче сигнала принимают участие транскрипционные факторы STAT1, STAT3, а в моноцитах – также STAT5.

Основной эффект IL-10 – противовоспалительный. Он реализуется через подавление активности макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно Th1 и Th17) – прежде всего синтеза этими клетками провоспалительных цитокинов. Будучи антагонистом IFNγ, IL-10 подавляет экспрессию молекул MHC-II, а также пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, развитие воспалительной формы иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа. В то же время в тимусе он выступает в качестве кофактора IL-7 и IL-2 в поддержании пролиферации тимоцитов. IL-10 способствует развитию гуморального иммунного ответа; он служит синергистом IL-4 при действии на В-клетки, защищая их от апоптоза, усиливая их пролиферацию, дифференцировку в антителообразующие клетки, синтез ими IgM и IgA. Этот цитокин участвует также в антипаразитарной защите.

Таким образом, IL-10 выступает в роли Th2-цитокина, способствуя реализации гуморальных иммунных реакций и выступая в

качестве супрессорного цитокина в отношении воспалительных процессов и адаптивных иммунных реакций клеточного типа.

Трансформирующий фактор роста β (TGFβ) представляет собой гомодимер, продуцентами которого служит огромное число клеток, включая стромальные, эпителиальные клетки, макрофаги, регуляторные Т-лимфоциты, многие разновидности опухолевых клеток. Он секретируется в неактивной форме: требуется протеолитическое расщепление молекулы, чтобы она приобрела способность взаимодействовать с высокоаффинными рецепторами.

Мишенями фактора служат также очень многие виды клеток, экспрессирующие высокоаффинный рецептор TGFβ. При действии TGFβ на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты. Он подавляет синтез воспалительных цитокинов, ответ Т-лимфоцитов на ростовые цитокины, дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов, активность естественных киллеров. В то же время TGFβ способствует развитию незрелых моноцитов, мобилизации нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления. Он усиливает синтез белков межклеточного матрикса, ускоряет заживление ран, оказывает анаболический эффект. TGFβ способствует переключению синтеза антител на изотип IgA и усиливает синтез этого иммуноглобулина на посттранскрипционном уровне, тем самым способствуя защите слизистых оболочек.

TGFβ – фактор, необходимый для развития провоспалительных Th17-клеток и супрессорных естественных регуляторных Т-клеток. Являясь продуктом естественных и адаптивных регуляторных Т-клеток, он отвечает за реализацию многих их эффектов.

Таким образом, TGFβ – важный супрессорный цитокин, подавляющий преимущественно воспалительные процессы и связанные с ними формы Т-клеточного иммунного ответа. Он служит важным регулятором системы иммунитета, предотвращающим аутоиммунные процессы. В то же время TGFβ способствует развитию воспалительных клеток и реализации начальных этапов воспалительного процесса, а также регенерации тканей.

5. *Регуляция, осуществляемая регуляторными клетками.* В основном функцию регуляторных клеток выполняют Т-лимфоциты. Регуляторные Т-клетки разделяют на естественные и адаптивные. *Естественные* регуляторные Т-клетки (Treg) развиваются в процессе нормального созревания Т-лимфоцитов в тимусе неза-

висимо от действия антигенов. *Адаптивные* регуляторные Т-клетки (Th3, Tr1 и др.) развиваются при иммунном ответе.

Роль этих клеток несколько различается; если основная функция естественных регуляторных Т-лимфоцитов состоит в предотвращении аутоиммунных процессов, то адаптивные регуляторные Т-клетки главным образом ограничивают иммунный ответ на заключительных этапах его развития. Помимо недостаточно полно охарактеризованных Th3- и Tr1-клеток к ним относят адаптивный вариант CD4+CD25hi регуляторных Т-лимфоцитов.

Основная функция естественных регуляторных Т-клеток, состоит в предотвращении аутоагрессии путем ингибирования активности аутоспецифических клонов Т-лимфоцитов. Однако регуляторным Т-клеткам принадлежит важная роль также в сдерживании и ограничении нормального иммунного ответа на чужеродные антигены.

Главные клетки-мишени регуляторных Т-клеток – CD4+CD25- и CD8+Т-клетки, отвечающие на аутоантигены, т.е. эффекторные аутореактивные Т-лимфоциты. В Т-зонах лимфоидных органов регуляторные Т-клетки напрямую контактируют с Т-лимфоцитами обоих субклассов, а также с дендритными клетками. Хотя стимуляция регуляторных Т-клеток антигенспецифична, для реализации их супрессорного эффекта не требуется совпадения их специфичности со специфичностью Т-клеток-мишеней. Важно только, чтобы антигены презентировались эффекторным и регуляторным Т-клеткам одними и теми же дендритными клетками. Для осуществления супрессорного эффекта нужен прямой контакт регуляторных Т-лимфоцитов с клетками-мишенями. Блокада молекулы CTLA-4 регуляторных Т-клеток отменяет их супрессорный эффект.

Супрессорные цитокины IL-10 и TGFβ тоже вносят вклад в реализацию действия этих клеток. Однако этот вклад не является решающим и может быть выключен без нарушения супрессии [9; 26].

Контрольные вопросы

1. Что такое иммунологическая память?
2. Что такое иммунологическая толерантность?
3. Что такое супрессия иммунного ответа?
4. Какие теории иммунологической памяти выделяют?

5. Какие виды Т-клеток памяти выделяют? Чем они отличаются?
6. Какие механизмы формирования иммунологической толерантности выделяют?
7. К каким последствиям для организма приводит нарушение иммунологической толерантности?
8. Какие существуют механизмы реализации супрессии иммунного ответа?

ГЛАВА 3. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ

В предыдущей главе были описаны общие механизмы реализации иммунного ответа. Однако, в зависимости от локализации, от природы антигенов и др. факторов в реализации общей схемы всегда будут проявляться некоторые особенности иммунного ответа.

3.1. Местный иммунитет кожи и слизистых оболочек

Более полувека назад выдающийся иммунолог А. М. Безредка ввел в науку понятие «**местный иммунитет**». Он определил местный иммунитет как формирование невосприимчивости к инфекции отдельного органа, например кожи или кишечника, без образования защитных белков-антител. Рекомендации А. М. Безредки о целесообразности введения профилактических вакцинных препаратов непосредственно в органы, являющиеся входными воротами возбудителей заразных заболеваний, остались в золотом фонде науки.

Воздействие микробов и вирусов, вызывающих болезни, на организм во всех случаях начинается на поверхности слизистых оболочек дыхательного, пищеварительного, урогенитального тракта, глаз и других органов. Здесь же формируется и первый очаг размножения различных возбудителей. Поэтому особое внимание в развитии устойчивости к подобным заболеваниям приобретают защитные приспособления, способные обезвреживать микроорганизмы непосредственно в месте их проникновения. Они составляют «первую линию обороны» организма [12].

Механизмы иммунного ответа, реализуемого в слизистых оболочках

Иммунологический аппарат слизистых оболочек представлен как организованными тканевыми структурами, так и диффузной лимфоидной тканью (рис. 27).

Различают афферентный и эфферентный разделы лимфоидной ткани слизистых оболочек. Первый, ответственный за прием и обработку иммунологической информации, включает преимуще-

ственно организованные лимфоидные структуры (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT – Mucosa-associated lymphoid tissue)). Эфферентное звено включает диффузные элементы лимфоидной ткани [9; 26].

В кишечнике транспорт чужеродных молекул и агентов из полости органа в лимфоидные ткани осуществляют специализированные клетки эпителия – М-клетки. М-клетки присутствуют в составе фолликулярного эпителия, который выстилает внутреннюю поверхность слизистой оболочки над местами расположения лимфоидных фолликулов или пейеровых бляшек. М-клетки лишены слоя слизи, покрывающего другие эпителиальные клетки слизистых оболочек (рис. 53).

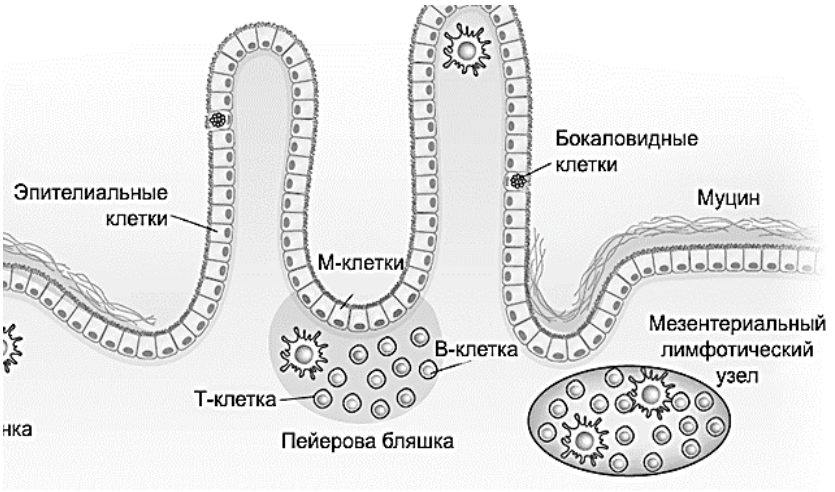


Рис. 53. Строение лимфоидной ткани слизистой оболочки кишечника (по данным сайта https://biomolecula.ru/articles/mikrobiom-kishechnika-mir-vnutri-nas)

М-клетки имеют форму колокола, вогнутая часть которого обращена в сторону лимфоидных фолликулов, причем к М-клеткам непосредственно примыкает купол Пейеровых бляшек или единичных фолликулов – пространство, в котором расположены Т- и В-лимфоциты – преимущественно клетки памяти. Несколько глубже в куполе, наряду с этими клетками, присутствуют макрофаги и дендритные клетки (рис. 27).

Выделяют 2 типа организованных лимфоидных структур слизистых оболочек – Пейеровы бляшки и одиночные фолликулы (рис. 54).

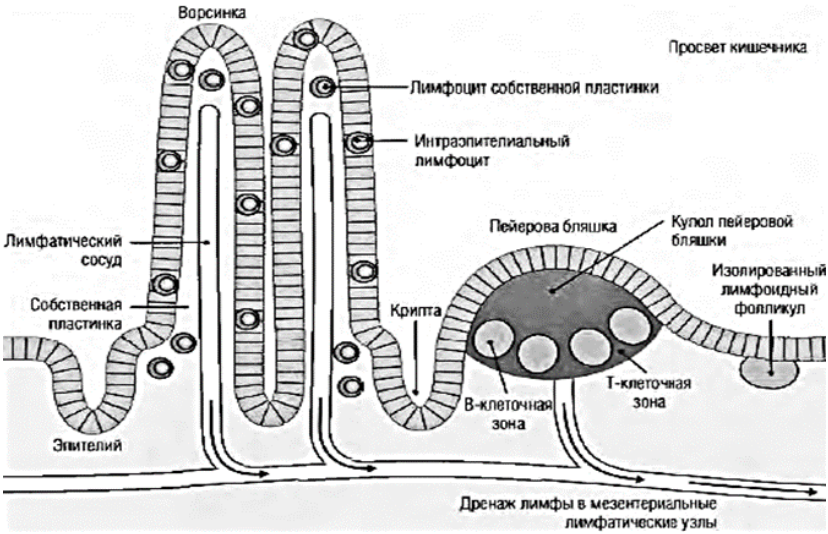


Рис. 54. Пейерова бляшка, межэпителиальные лимфоциты и изолированные лимфоидные фолликулы [13]

В состав Пейеровых бляшек входят лимфоидные фолликулы, тимусзависимые зоны и участки совместной локализации Т- и В-клеток. Основные отличия их от лимфатических узлов состоят в отсутствии капсулы, а также в наличии особой структуры – купола бляшки, расположенного непосредственно под слоем М-клеток и предназначенного для «первичной обработки» антигенного материала. В куполе сосредоточены дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты. Дендритные клетки поглощают антигенный материал и презентируют его Т-лимфоцитам. В Пейеровых бляшках происходят и другие начальные события гуморального и клеточного иммунного ответа. Дендритные клетки локализуются также в эпителиальном слое слизистой оболочки (часть диффузной лимфоидной ткани), где они могут воспринимать антигенный материал (в основном поступающий независимо от М-клеток) и доставлять его в брыжеечные лимфатические узлы для запуска в них иммунного ответа. Инициация иммунных процессов, завершающаяся

в региональных лимфатических узлах, может происходить также в более примитивных структурах – солитарных (единичных) фолликулах. Наиболее развитые структуры этого типа – неинкапсулированные скопления фолликулов, окруженные лимфоидной тканью, – миндалины, расположенные в носоглотке и гортани.

Эфферентный (исполнительный) отдел иммунной системы слизистых оболочек представлен исключительно диффузной лимфоидной тканью. Ее состав существенно различается в эпителиальном (собственно слизистом) и в подслизистом слоях. В эпителии клетки эфферентного звена мукозальной иммунной системы представлены Т-лимфоцитами (внутриэпителиальные Т-лимфоциты), состоящими практически исключительно из клеток памяти или активированных лимфоцитов. Соотношение субпопуляций Т-клеток в этом слое различно в слизистых оболочках разных трактов и их отделах.

Состав популяции клеток иммунной системы в подслизистом слое более разнообразен и близок спектру клеток во вторичных лимфоидных органах и крови. В подслизистом слое присутствуют типичные В- и Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки. Особенность популяции эффекторных В-лимфоцитов подслизистого слоя, а также структурированной лимфоидной ткани слизистых оболочек – преобладание IgA+-клеток, достаточно редко выявляемых в лимфатических узлах и селезенке. Соотношение субпопуляций Т-клеток в подслизистом слое близко к таковому в крови и лимфатических узлах. Хотя здесь преобладают клетки, ранее контактировавшие с антигеном (в основном клетки памяти), выявляют и наивные лимфоциты, мигрирующие в эти ткани из кровотока.

Лимфоидные ткани в различных слизистых оболочках взаимосвязаны, поскольку лимфоциты рециркулируют между всеми отделами слизистых оболочек. В то же время лимфоидная ткань слизистых оболочек в определенной степени изолирована от других (периферических) вторичных лимфоидных органов в связи с автономностью путей рециркуляции. В пределах лимфоидной системы слизистых оболочек некоторые ее отделы в некоторой степени изолированы друг от друга, поэтому проникновение клеток в слизистые оболочки кишечника требует экспрессии дополнительных «молекул хоминга» [9; 26].

При любом пути поступления антигенного материала через слизистую оболочку он захватывается АПК, прежде всего дендритными. Эти клетки преимущественно и определяют характер реакции иммунной системы на макромолекулы, поступающие в организм через тканевые барьеры. Решающим в судьбе чужеродных веществ, попавших в организм, является наличие или отсутствие в их составе PAMP. Если в проникающих через слизистый барьер молекулах PAMP отсутствуют, то сигнал о проникновении патогена не индуцируется. Дендритные клетки захватывают такой материал, но при этом не активируются. Они приобретают толерогенный фенотип и способствуют формированию неотвечаемости на эти молекулы. Когда через слизистые оболочки поступают патогены или свободные PAMP-содержащие молекулы, они распознаются клетками врожденного иммунитета, прежде всего макрофагами, что служит сигналом для развития воспаления. На этом фоне происходит активация дендритных клеток, а затем их миграция из барьерных тканей в региональные лимфатические узлы.

В реализации первой линии защиты в слизистых оболочках решающая роль принадлежит клеткам врожденного иммунитета, прежде всего воспалительным макрофагам. В то же время определенный, возможно существенный, вклад в нее вносят «неклассические» лимфоидные клетки. B1-лимфоциты могут секретировать естественные антитела независимо от поступления патогенов. Значительная часть этих антител направлена против распространенных эпитопов патогенных микроорганизмов. Антитела, взаимодействуя с клетками бактерий, связывают комплемент, что облегчает фагоцитоз патогенов и может вызвать комплементзависимый лизис.

Свою защитную функцию проявляют также субпопуляции Т-лимфоцитов, характерные для слизистых оболочек – γδT-клетки и CD8αα+ Т-клетки. Оба типа этих клеток, а также естественные регуляторные Т-клетки и NKT-лимфоциты, наряду с резидентными макрофагами, обладают регуляторной активностью, направленной на сдерживание слишком интенсивного воспаления, которое могло бы привести к деструкции тканей и разрушению барьеров. Когда факторам первой линии защиты не удается локализовать и устранить агрессию, включаются механизмы адаптивного иммунитета (иммунного ответа).

При поступлении антигена через М-клетки он оказывается в субэпителиальном кармане, под которым локализуются дендритные клетки. Они захватывают антиген и получают активационный сигнал от патогена (через TLR) и цитокинов, вырабатываемых макрофагами. В результате дендритные клетки поступают в эфферентную лимфу слизистых оболочек и доставляются в лимфатические узлы.

При первичном иммунном ответе на антигены, поступившие из лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками, в лимфатических узлах реализуются те же события, что и при ответе на антигены, поступившие из других отделов организма. В Т-зонах лимфатических узлов дендритные клетки презентируют Т-лимфоцитам антигенный пептид в составе молекул MHC-II. В результате запускается пролиферация и дифференцировка Т-клеток. В конечном счете в лимфатических узлах CD4+Т-клетки дифференцируются в хелперы типов Th1- и Th2-, а CD8+ Т-клетки – в цитотоксические Т-лимфоциты. Аналогично происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки – продуценты антител.

При миграции в слизистые оболочки (особенно в респираторном тракте) Т-хелперы предпочтительно дифференцируются в хелперы Th2-типа. Этому способствует прежде всего наличие в микроокружении IL-4 – основного фактора, определяющего дифференцировку Th2-клеток, секретируемого тучными клетками laminae propriae. Имеет значение также высокая экспрессия на АПК слизистых оболочек дыхательных путей костимулирующей молекулы ICOS, запускающей в Т-клетках сигнальный путь, который поддерживает дифференцировку в Th2-лимфоциты.

Главный продукт гуморального иммунного ответа на начальных этапах его развития (4–7-е сутки) – IgM-антитела, поступающие в системный кровоток и не играющие основной роли в защите слизистых оболочек. Однако уже в ходе первичного иммунного ответа происходит переключение изотипов иммуноглобулинов. В микроокружении слизистых оболочек мигрирующие сюда и образовавшиеся местно плазматические клетки переключают изотип секретируемых антител на IgA. Пик IgA-ответа в слизистых оболочках дыхательных путей приходится на 7–10-е сутки иммунного ответа. Среди секретируемых IgA-антител преобладают молекулы изотипа IgA1.

Важнейший эффекторный фактор мукозальных лимфоидных тканей – секреторные IgA, формируемые из обычных димерных молекул IgA при транспорте через эпителиальный слой слизистых оболочек (рис. 55).

На базальной поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек присутствуют так называемые полимерные иммуноглобулиновые рецепторы (pIgR), способные взаимодействовать с димерными молекулами IgA и в меньшей степени – с пентамерами IgM.

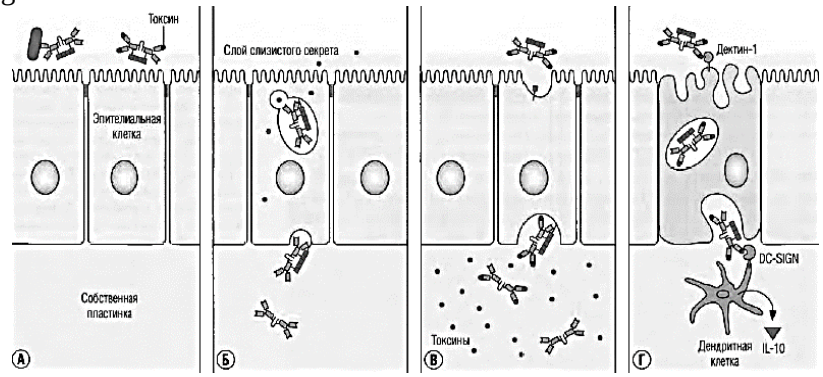


Рис. 55. Взаимодействие секреторного IgA с патогенами на поверхности эпителия [13]

После связывания образовавшийся комплекс интернализуется (транслокация внутрь клеток) эпителиальной клеткой и транспортируется в составе везикулы от базального к апикальному концу клетки. В процессе транспортировки происходит отщепление большей части рецептора, которая в виде секреторного компонента (SC) становится составной частью молекулы секреторного IgA (sIgA). При достижении апикальной поверхности клетки содержимое везикулы, включая sIgA, выбрасывается в просвет органа. Присутствие SC-цепи в составе sIgA придает молекуле устойчивость к действию протеаз, присутствующих в среде (особенно в пищеварительном тракте). IgA не являются ни опсонизирующим фактором, ни активатором комплемента. Их защитная функция проявляется иначе: связываясь с микроорганизмами-мишенями, IgA-антитела ослабляет их подвижность, предотвращают адгезию на эпителиальных клетках и, как следствие, – проникновение в

обход М-клеток. С другой стороны, образование комплекса sIgA с антигенами возбудителей облегчает поглощение последних М-клетками.

Кроме гуморального иммунного ответа в реализации защиты на слизистых оболочках также принимают участие Т-лимфоциты. В первую очередь это относится к цитотоксическим Т-лимфоцитам, играющим основную роль в противовирусной защите слизистых оболочек, особенно в воздухоносных путях. CD8+ Т-клетки эпителия и собственной пластины убивают инфицированные вирусом клетки, обеспечивая тем самым защиту от вируса гриппа и других респираторных вирусов. Th1-клетки усиливают воспалительный ответ макрофагов: они стимулируют фагоцитарную и бактерицидную активность преимущественно через выработку IFNγ, что обеспечивает защиту от патогенов, локализующихся во внутриклеточных гранулах.

При развитии мукозального иммунного ответа формируются клетки памяти, избирательно мигрирующие в барьерные ткани (особенно в те, в которых они образовались). CD8+ Т-клетки памяти локализуются в эпителиальном слое; CD4+ Т- и В-клетки памяти – преимущественно в подслизистом слое, а также в структурированных лимфоидных образованиях. Это приводит к тому, что вторичный иммунный ответ в слизистых оболочках может реализоваться «местными» клетками без значительной их миграции извне и его интенсивность существенно выше, чем первичного [9; 13; 26].

Механизмы иммунного ответа, реализуемого в коже

Кожа представляет собой барьерную ткань. Благодаря наличию многослойного ороговевающего эпителия она обладает большей прочностью по сравнению со слизистыми оболочками, содержащими однослойный неороговевающий эпителий. Именно поэтому через кожу поступает значительно меньше чужеродного материала, чем через слизистые оболочки. Кроме того, кожа лишена М-клеток, что исключает принудительное поглощение через нее антигенов. Все это обусловливает меньшую степень развития лимфоидной ткани кожи.

В отличие от слизистых оболочек, кожа полностью лишена структурированной лимфоидной ткани. В ней расположены только

диффузные лимфоидные элементы. Афферентное иммунное звено в коже представлено двумя вариантами дендритных клеток – обычными миелоидными дендритными клетками, аналогичными таковым в слизистых оболочках, и клетками Лангерганса (рис. 56).

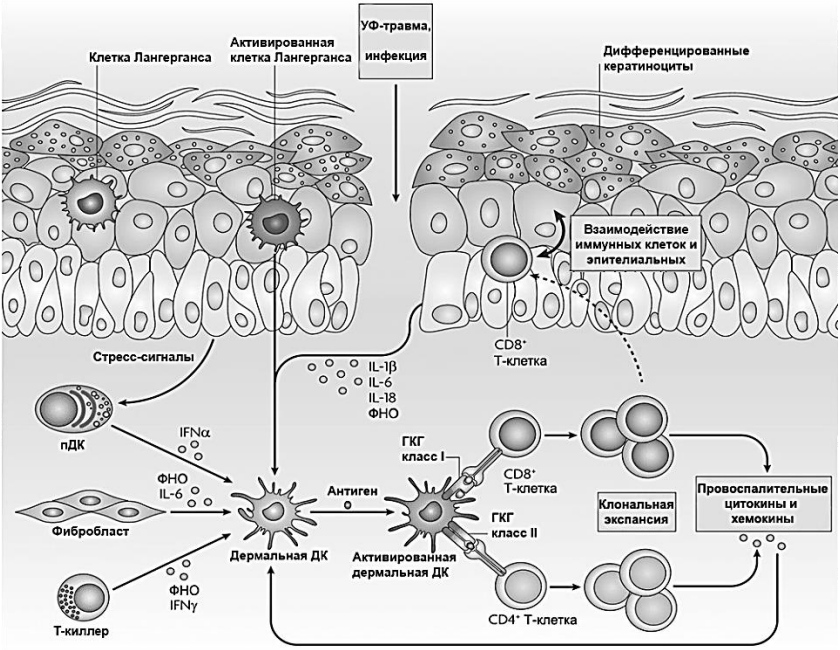


Рис. 56. Клетки и молекулы в реализации иммунного ответа в коже (по данным сайта https://biomolecula.ru/articles/psoriaz-t-khelpery-tsitokiny-i-molekuliarnye-shramy)

Особенность последних – наличие гранул Бирбека и экспрессия на поверхности клетки лектинового рецептора лангерина (CD208). Оба типа дендритных клеток поглощают чужеродный материал, обрабатывают его и, мигрируя в региональные лимфатические узлы, презентируют Т-лимфоцитам.

Эфферентная составляющая лимфоидной ткани кожи сходна с эфферентным звеном слизистых оболочек. Содержание и популяционный состав лимфоидных клеток в эпителиальном (эпидермис) и субэпителиальном (дерма) слоях кожи, как и в слизистых оболочках, значительно различаются. В эпидермисе преобладают

Т-лимфоциты, в подавляющем большинстве контактировавшие ранее с антигеном (клетки памяти и эффекторные Т-лимфоциты).

В эпидермисе γδТ-клеток содержится больше, чем в кровотоке, но меньше, чем в слизистых оболочках. Значительная часть этих клеток – потомки Т-лимфоцитов, эмигрировавших из тимуса в эмбриональном периоде. Соотношение CD4+ и CD8+ Т-клеток в эпидермисе больше соответствует таковому в крови, чем в слизистых оболочках. CD4+ Т-клетки кожи экспрессируют особый маркер – молекулу CLA – адрессин, представляющий собой фукозилированный рецептор Р-селектина. Присутствие этого адрессина обеспечивает специфический хоминг несущих его Т-клеток памяти в кожу.

В дерме, как и в подслизистом слое, присутствуют практически все варианты клеток иммунной системы, включая В-лимфоциты и NK-клетки, а также клетки врожденного иммунитета. Особого внимания заслуживают эпителиальные клетки, возможно, кератиноциты. При активации бактериальными продуктами и провоспалительными цитокинами кератиноциты приобретают многие свойства макрофагов вплоть до способности к фагоцитозу и, возможно, презентации антигена клеткам памяти [9; 26].

3.2. Противоинфекционный иммунитет

Реакция макроорганизма на антигены хотя и однотипна, но имеет особенности в зависимости от природы антигена. Макроорганизм имеет широкий спектр средств защиты своей целостности и поддержания гомеостаза. Однако для минимизации энергетических и пластических затрат макроорганизм для устранения конкретного антигена использует лишь наиболее эффективные механизмы и факторы защиты. Поэтому при воздействии различных по природе и свойствам антигенов иммунное реагирование макроорганизма имеет свои особенности.

Особенности иммунитета при бактериальных инфекциях

Иммунная реакция макроорганизма в ответ на бактериальную инфекцию в значительной степени определяется факторами патогенности микроба и, в первую очередь, его способностью к токсинообразованию. Различают иммунитет антибактериальный – про-

тив структурных компонентов бактериальной клетки и антитоксический – против белковых токсинов.

Основными факторами антибактериальной защиты являются антитела и фагоциты (рис. 57, 58). Антитела эффективно инактивируют биологически активные молекулы бактериальной клетки (токсины, ферменты агрессии и др.), маркируют их, запускают антителозависимый бактериолиз и иммунный фагоцитоз. Фагоциты непосредственно осуществляют фагоцитоз, в том числе иммунный, антителозависимый бактериолиз и внеклеточный киллинг патогена при помощи ион-радикалов и ферментов. Важная роль в борьбе с грамположительными микробами принадлежит лизоциму, а с грамотрицательными – комплементу (альтернативный путь активации), кроме того, существенное значение имеют белки острой фазы (С-реактивный и маннозосвязывающий протеин).

Ряд бактерий, относящихся к факультативным внутриклеточным паразитам, отличается повышенной устойчивостью к действию комплемента, лизоцима и фагоцитов (незавершенный фагоцитоз). К их числу относятся микобактерии, йерсинии, бруцеллы, сальмонеллы и некоторые другие. В такой ситуации макроорганизм вынужден переключать нагрузку на клеточное звено иммунитета, что ведет к аллергизации организма по механизму гиперчувствительности замедленного типа. Особое значение приобретают активированные макрофаги и естественные киллеры, осуществляющие антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, а также γδТ-лимфоциты.

Напряженность специфического антибактериального иммунитета оценивают в серологических тестах по титру или динамике титра специфических антител, а также по состоянию клеточной иммунореактивности (например, по результатам кожно-аллергической пробы) [7; 11; 12].

Рис. 57. Общая схема механизмов противобактериального иммунитета [11; 12; 26]

Особенности противовирусного иммунитета

Особенности иммунной защиты макроорганизма при вирусных инфекциях обусловлены двумя формами существования вируса: внеклеточной и внутриклеточной. Основными факторами, обеспечивающими противовирусный иммунитет, являются специфические антитела, Т-киллеры, естественные киллеры, интерферон и сывороточные ингибиторы вирусных частиц (рис. 59, 60).

Специфические противовирусные антитела способны взаимодействовать только с внеклеточным вирусом, так как у них нет доступа внутрь живой клетки. Антитела нейтрализуют вирусные адгезины и нейраминидазы, препятствуя адсорбции вирусов на клетках-мишенях и их инфицированию.

Они также связывают вирусные белки и нуклеиновые кислоты, образовавшиеся после разрушения зараженных вирусами клеток.

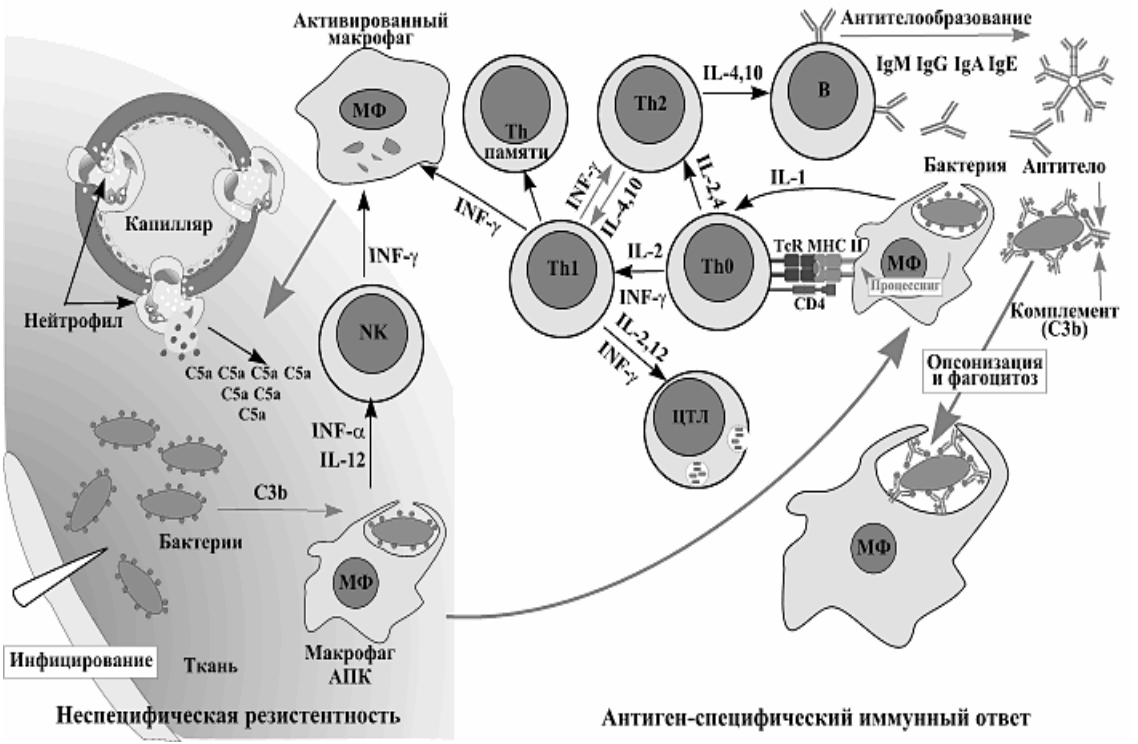


Рис. 58. Схема противобактериального иммунитета [8]

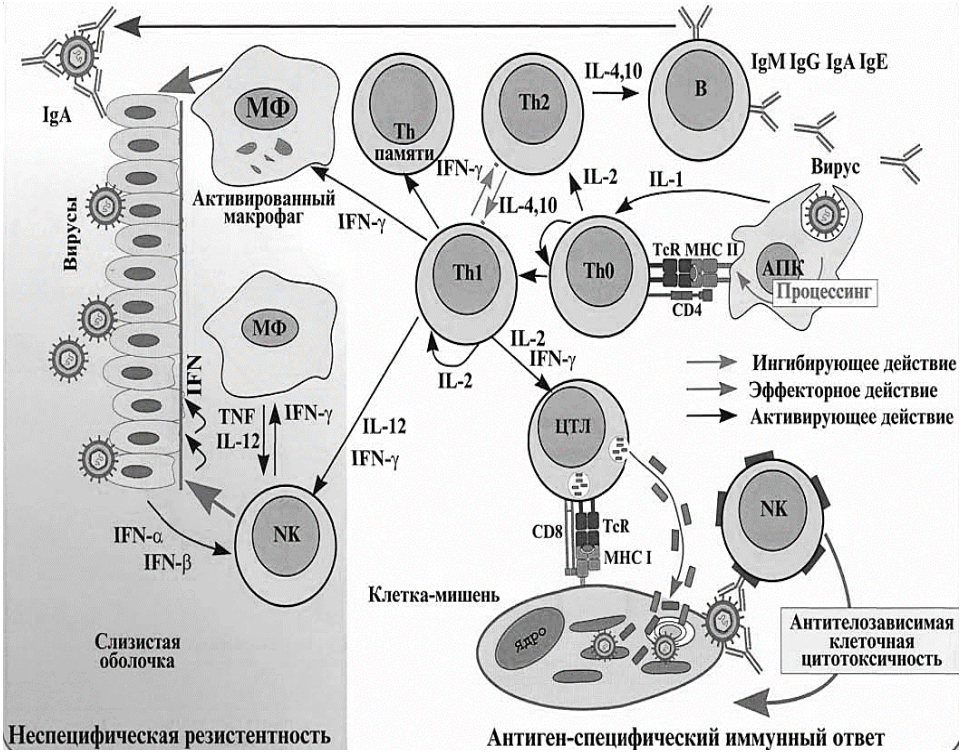


Рис. 59. Схема противовирусного иммунитета [8]

Рис. 60. Общая схема механизмов противовирусного иммунитета [11, 12, 26]

Сформировавшиеся иммунные комплексы элиминируются путем иммунного фагоцитоза. Специфическое связывание антител с вирусными белками, экспрессированными на цитоплазматической мембране инфицированных клеток, индуцирует естественные киллеры к антитело-зависимой клеточной цитотоксичности.

Клетки, инфицированные вирусом и приступившие к его репликации, экспрессируют вирусные белки на цитоплазматической мембране в составе молекул антигенов гистосовместимости – МНС I класса. Измененная структура МНС I класса этих антигенов гистосовместимости является маркером для Т-киллеров, которые распознают зараженные вирусом клетки и уничтожают их.

Мощным противовирусным свойством обладает интерферон. Он не действует непосредственно на внутриклеточный вирус, а связывается с рецептором на мембране клетки и подавляет в ней все биосинтетические процессы.

Сывороточные ингибиторы неспецифически связываются с вирусной частицей и нейтрализуют ее, препятствуя тем самым адсорбции вируса на клетках-мишенях.

Напряженность противовирусного иммунитета оценивают преимущественно в серологических тестах по нарастанию титра специфических антител в парных сыворотках в процессе болезни. Определяют также концентрацию интерферона в сыворотке крови [7; 11; 12].

Особенности противогрибкового иммунитета

Антигены грибов имеют относительно низкую иммуногенность: они практически не индуцируют антителообразование (титры специфических антител остаются низкими), но стимулируют клеточное звено иммунитета. Основными действующими факторами противогрибкового иммунитета являются активированные макрофаги, которые осуществляют АЗКЦТ грибов (рис. 61).

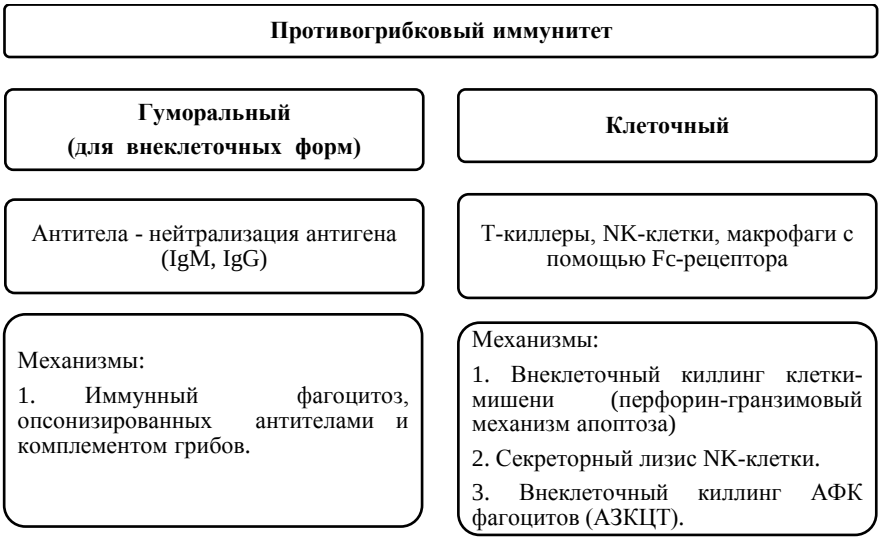


Рис. 61. Общая схема механизмов протигрибкового иммунитета [11; 12; 26]

При микозах наблюдается аллергизация макроорганизма. Кожные и глубокие микозы сопровождаются, как правило, ГЗТ. Грибковые поражения слизистых оболочек дыхательных и мочеполовых путей вызывают аллергизацию по механизму ГНТ (реакция I типа). Напряженность противогрибкового иммунитета оце-

нивается по результатам кожно-аллергических проб с грибковыми аллергенами.

Грибковые инфекции развиваются, как правило, при снижении общей иммунореактивности организма или дефектности Т-звена иммунитета. При врожденном Т-клеточном иммунодефиците часто наблюдается поражение кожи и слизистых оболочек *Candida albicans*, мозга и мозговых оболочек криптококками, легких пневмоцистами. Пневмоцистные пневмонии являются одним из опасных осложнений при СПИДе.

В элиминации грибов принимают участие фагоциты, Т-клетки, NK-лимфоциты. В фагоцитозе грибов и их уничтожении среди фагоцитирующих клеток основную роль играют нейтрофилы. В этом процессе антитела и комплемент (C3b) могут выступать в роли опсонинов. Любые нарушения функции нейтрофилов, связанные либо с генетическими дефектами или приобретенные в результате неблагоприятного воздействия на организм физических, химических или других факторов (лекарств–кортикостероидов, антибиотиков) способны создавать основу для развития рецидивирующих грибковых инфекций. Некоторые грибы уничтожаются в результате прямого литического (фунгицидного) действия NK-клеток и Т-лимфоцитов [7; 11; 12].

Особенности иммунитета при протозойных инвазиях

Паразитарная инвазия сопровождается формированием в макроорганизме гуморального и клеточного иммунитета. В крови определяются специфические антитела классов M и G, которые чаще всего не обладают протективным свойством. Однако они активируют АЗКЦТ с участием макрофагов, а в случае внутриклеточного паразитирования – естественных киллеров и γδТ лимфоцитов. Паразитарные инвазии соспровождаются аллергизацией макроорганизма по механизму ГЗТ.

Характер противопаразитарного иммунитета определяется биологическими особенностями паразита. Многие паразиты обладают высокой антигенной изменчивостью, что позволяет им избегать действия факторов иммунитета. Например, каждой стадии развития малярийного плазмодия соответствуют свои специфические антигены.

Напряженность противопаразитарного иммунитета оценивается в серологических тестах по титру специфических антител и в кожно-аллергических пробах с протозойным антигеном [7; 11; 12].

Особенности противоглистного иммунитета

Ведущую роль в осуществлении иммунной защиты макроорганизма от глистной инвазии играют эозинофилы, которые осуществляют АЗКЦТ. Эти клетки распознают паразитов, отмеченных специфическими IgE или IgA. Активированный эозинофил выделяет путем дегрануляции ряд токсичных субстанций (ферменты, белковые токсины), губительно действующих на гельминты.

Антигены гельминта, связываясь также с рецепторными комплексами тучных клеток слизистой оболочки, вызывают их дегрануляцию. Экскретированные биологически активные соединения вызывают интенсивную перистальтику, удаляющую паразита или его останки из просвета кишки.

Эозинофилы и тучные клетки синтезируют цитокины и липидные медиаторы, потенцирующие воспалительную реакцию в месте внедрения гельминта. Глистная инвазия сопровождается аллергизацией в основном по механизму ГЗТ [7; 11; 12].

3.3. Противоопухолевый иммунитет

Ключевую роль в иммунном повреждении опухолевых клеток играют 2 типа цитотоксических лимфоцитов – естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты (рис. 62).

Первые распознают стрессорные молекулы MICA и MICB, экспрессируемые опухолевыми клетками, реагируют поликлонально без предварительной дифференцировки. Вторые образуются в результате достаточно длительного иммунного ответа.

Их предшественники (CD8+ Т-лимфоциты) распознают опухолевые антигены, презентируемые дендритными клетками в составе молекул МНС-I; при этом активируются клетки ограниченного числа клонов, в соответствии со специфичностью их TCR.

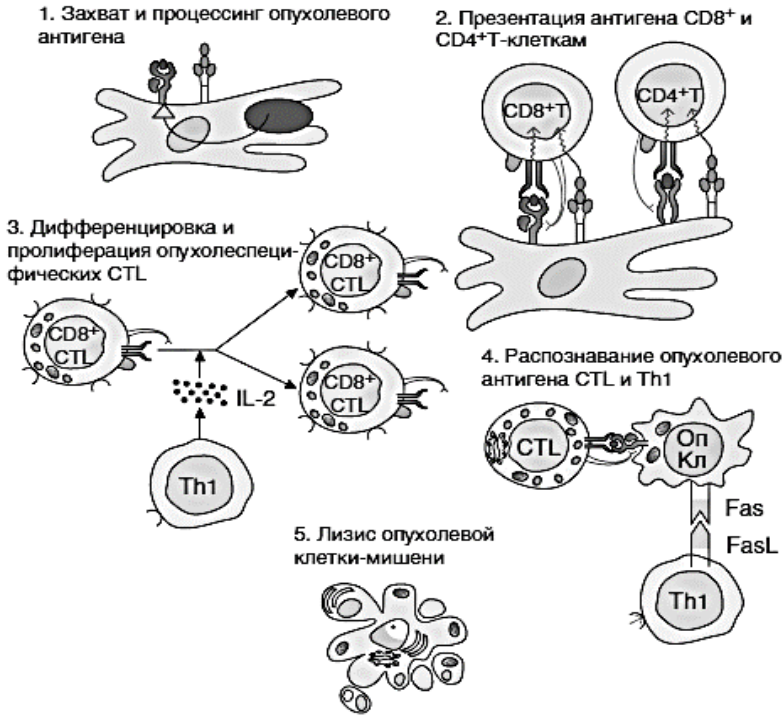


Рис. 62. Стадии эффективного иммунного ответа на антигены опухолевой клетки [26]

Механизм действия цитотоксических клеток сходен: они используют классический перфорин-гранзимовый механизм контактного цитолиза, а также Fas-зависимую индукцию апоптоза опухолевых клеток. При противоопухолевой иммунной защите большую роль играет индукция апоптоза, опосредованная через взаимодействие молекулы TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) и ее рецептора DR5 (Death domain 5). TRAIL спонтанно экспрессируется на NK-клетках, а под влиянием интерферонов I и II типов еще и на моноцитах и дендритных клетках. DR5 экспрессируется на опухолевых клетках. Контактное взаимодействие клеток упомянутых типов с опухолевой клеткой обеспечивает передачу летального сигнала в опухолевую клетку.

В активации CD8+ Т-клеток и экспансии их клонов принимают участие CD4+ Т-лимфоциты, а точнее – Th1-клетки. Сами по себе Th1-лимфоциты вносят вклад в защиту, инициируя «иммунное воспаление», сопровождающееся активацией макрофагов, продукты которых способствуют местным нарушениям кровотока и формированию тромбов. Это приводит к нарушению трофики и служит косвенной причиной гибели опухолевых клеток.

Среди эндогенных противоопухолевых факторов прежде всего следует назвать IFNγ. При иммунных процессах его раньше всего продуцируют NKT-клетки, несколько позже – NK- и Th1-клетки. Противоопухолевая активность IFNγ имеет множество проявлений. Он подавляет пролиферацию опухолевых клеток (через индукцию белков p21 и p27, ослабляющих экспрессию циклинзависимых киназ – соответственно Cdk2 и Cdk4, обеспечивающих продвижение клеток по циклу. IFNγ способствует развитию апоптоза опухолевых клеток, индуцируя экспрессию каспазы 1, а также Fas-рецептора на опухолевых клетках и Fas-лиганда на цитотоксических Т-лимфоцитах. Этот цитокин индуцирует выработку опухолевыми и стромальными клетками хемокинов CXCL9 (MIG) и CXCL10 (IP-10), которые привлекают в опухоль Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор для этих хемокинов – CXCR3. Кроме того, IFNγ подавляет ангиогенез, что влияет на трофику опухоли и усиливает гибель опухолевых клеток по механизму некроза. Наконец, IFNγ – мощный активатор макрофагов и индуктор развития Th1-клеток – Т-хелперов, необходимых для развития и усиления противоопухолевого иммунитета.

Иммунная реакция на опухолевые антигены включает также гуморальный иммунный ответ, однако он не имеет протективного характера. Вероятно, это связано с неэффективностью комплемента, компоненты которого разрушаются факторами, представленными на поверхности всех клеток организма, включая опухолевые. Неэффективность Fc-зависимого привлечения макрофагов и других фагоцитирующих клеток связана, по-видимому, со слабым уровнем активации клеток врожденного иммунитета и отсутствием должного провоспалительного фона для развития эффективной защитной реакции. Способность антител блокировать антигены-мишени приводит к защите опухолевой клетки от клеточных эффекторных факторов. Таким образом, антитела к опухолеассоциированным антигенам, образуемые при росте опухолей, в лучшем

случае сигнализируют о наличии опухолевого процесса. Антитела к конкретному антигену выявляют в сыворотке больных раком не очень часто (около 10% случаев), но антитела к одному из нескольких опухолеассоциированных антигенов появляются примерно у половины больных, что позволяет успешно использовать их определение с диагностической целью. На основе таких антител разрабатывают иммунотерапевтические препараты – иммунотоксины.

Таким образом, при успешном запуске противоопухолевого иммунного ответа в его осуществление вовлекаются почти все звенья врожденного и адаптивного иммунитета. В то же время основной эффект защитной реакции (гибель опухолевых клеток) реализуют преимущественно киллерные клетки – естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты [9; 11; 26].

Иммунные механизмы не способны вызвать отторжение сформировавшейся опухоли. Это обусловлено как их недостаточной эффективностью, так и способностью опухолевых клеток избегать действия эффекторных факторов иммунитета.

Выделяют несколько механизмов избегания опухолью иммунного надзора. Некоторые из этих факторов направлены на затруднение распознавания чужеродных компонентов в составе опухоли и запуска иммунных процессов. Другие механизмы препятствуют реализации эффекторных механизмов.

1. *Опухолевые клетки не экспрессируют PAMP.* Это сильно влияет на их иммуногенность, поскольку презентация антигенных эпитопов Т-клеткам осуществляют в этом случае дендритные клетки, не подвергшиеся стимуляции в условиях провоспалительного окружения, индуцируемого PAMP. Такие дендритные клетки слабо экспрессируют костимулирующие молекулы CD80 и CD86, секретируют мало IL-12 и могут вырабатывать IL-10. Как известно, такие условия презентации вызывают скорее развитие анергии, чем активацию Т-клеток. В большинстве случаев к опухолевым антигенам развивается иммунологическая толерантность.

2. *Отсутствие молекул MHC на опухолевых клетках.* Если опухолевая клетка несет на своей поверхности и классические молекулы MHC-I – A, B и C, и неклассические молекул HLA-G или E, она подвергается цитотоксическому действию CD8+ Т-клеток, распознающих классические молекулы MHC-I. NK-лимфоциты не могут лизировать такие клетки, так как их активность блокируется

молекулами MHC-I (классическими и неклассическими). Если опухолевая клетка утратила все молекулы MHC (что часто происходит в ходе опухолевой прогрессии), но экспрессирует стрессорные молекулы, она становится мишенью естественных киллеров. В этой ситуации цитотоксические Т-лимфоциты не могут распознать клетку, лишенную MHC-I, а следовательно и опухолеспецифического пептида. Однако если опухолевая клетка утратила классические молекулы MHC-I, но сохранила неклассические молекулы, она становится недоступной для действия киллеров – ни естественных (их реакцию блокирована неклассическими MHC-I), ни CD8+-Т-клеточных (распознаваемый ими комплекс антигенного петида с молекулой MHC-I отсутствует). Это позволяет опухоли избежать иммунного надзора.

3. *Исчезновение опухолевого антигена с поверхности клетки.* В результате мутации или модуляции опухолевых клеток, они могут терять свои антигены. В этом случае опухолевые клетки недоступны для факторов иммунной системы.

4. *Опухолевые клетки секретируют растворимые формы антигенов*. К блокирующим факторам относят растворимые опухолевые антигены, смываемые с поверхности клетки или активно секретируемые. Они блокируют защитные факторы или подавляют гуморальный иммунный ответ. Роль растворимых антигенов не может быть значительной, поскольку они нейтрализуют антитела (обычно не имеющие протективного значения), но не влияют на клеточный иммунный ответ. То же можно сказать об иммунных комплексах, образуемых растворимыми антигенами с антителами. Через FcR-зависимый механизм эти комплексы подавляют гуморальный иммунный ответ. Блокада гуморального иммунного ответа может иметь значение лишь при лейкозах, поскольку лейкозные клетки более чувствительны к антителам. Возможно, более важна с точки зрения «самозащиты» опухолей способность их клеток секретировать растворимые молекулы стрессорных белков семейства MIC, блокирующие рецепторы NKG2D на поверхности NK-клеток и, тем самым препятствующие их активации. Одновременно может подавляться экспрессия этих рецепторов на опухолевых клетках.

5. *Продукция супрессорных цитокинов.* Опухолевые клетки секретируют супрессорные цитокины – IL-10, TGFβ, а также про-

стагландин Е, подавляющие иммунный ответ, особенно его воспалительную и цитотоксическую формы.

6. *Активация регуляторных Т-лимфоцитов.* При росте опухоли активируются регуляторные Т-клетки: естественные, индуцированные (в частности Th3), секретирующие TGFβ и IL-10, а также регуляторные Т-клетки фенотипа CD4+ CD25hi FOXP3+. Регуляторные клетки ослабляют иммунный ответ, действуя на эффекторные Т-лимфоциты (как CD8+, так и CD4+) [9; 26].

3.4. Трансплантационный иммунитет

Трансплантационный иммунитет (лат. *immunitas* освобождение, избавление от чего-либо; лат. transplantare пересаживать) – состояние повышенной иммунологической реактивности организма, возникающее в ответ на пересадку ткани или органа, взятого от другой, генетически отличающейся особи. Иммунитет трансплантационный выражен тем сильнее, чем больше генетические различия между донором и реципиентом. Иммунитет трансплантационный развивается при ксеногенных – между особями разных видов и аллогенных (алло-, или гомотрансплантаты) – между особями одного вида трансплантациях. Сингенные, или изологичные, пересадки между генетически однородными особями, однояйцовыми близнецами или животными чистопородной линии, так же как и пересадки в пределах одного организма (аутотрансплантаты), не сопровождаются развитием иммунитета трансплантационного [2].

Наиболее удачной моделью для описания работы трансплантационного иммунитета служит трансплантант кожи. При пересадке кожи развивается ответная реакция организма, которая носит название *«хозяин против трансплантанта».* После подсадки кожного лоскута происходит его васкуляризация, с последующим развитем иммунного воспаления.

Трансплантационная реакция сочетает некоторые черты цитотоксической и воспалительной форм клеточного иммунного ответа. Она реализуется с участием как CD8+, так и CD4+ Т-лимфоцитов. Первые являются основными эффекторными клетками, ответственными за гибель клеток трансплантата; вторые обеспечивают развитие иммунного воспаления, способствующего гибели пересаженной ткани через нарушение трофики и активацию факторов врожденного иммунитета.

Афферентное звено иммунного ответа на аллотрансплантат состоит из двух параллельных путей, приводящих к активации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Вовлечение в ответ CD4+ Т-клеток происходит за счет миграции из трансплантата в региональный лимфатический узел клеток Лангерганса. Известен феномен «клеток-пассажиров»: для того, чтобы аллогенный трансплантат был распознан иммунной системой хозяина, в нем должны присутствовать клетки костномозгового происхождения, при искусственном вымывании которых трансплантат утрачивает иммуногенность. Этими клетками являются дендритные клетки, а в случае кожных трансплантатов – их разновидность, клетки Лангерганса.

Показано, что Т-клетки могут распознавать молекулы МНС с помошью двух разных механизмов – прямого и непрямого, опосредованного через презентацию аутологичными АПК (рис. 63).

В последнем случае презентация реализуется по классическому пути: молекула МНС вместе с другими молекулами аллогенных клеток поступает в дендритные клетки путем эндоцитоза, расщепляется в их эндосомах и включается в состав молекул МНС-II. Такой путь презентации обычно реализуется при активации CD4+ Т-лимфоцитов.

В соответствии с основными закономерностями развития иммунного ответа этот процесс реализуется в региональном лимфатическом узле, в который мигрируют из трансплантата содержащиеся в нем дендритные клетки («клетки-пассажиры»). Вероятно, именно они служат источником донорских молекул МНС.

Прямое распознавание МНС-антигенов чаще реализуется при активации CD8+ Т-клеток. В этом случае TCR непосредственно взаимодействует с аллогенной молекулой МНС. Вероятно, источником антигенного сигнала служит клетка-пассажир – аллогенная дендритная клетка, которая сама представляет молекулу МНС класса I Т-лимфоциту реципиента. Полагают, что в этом процессе основную роль играет распознавание не антигенного пептида (вероятно, он вообще не имеет значения), а особенностей структуры молекулы МНС, отличающейся от МНС хозяина.

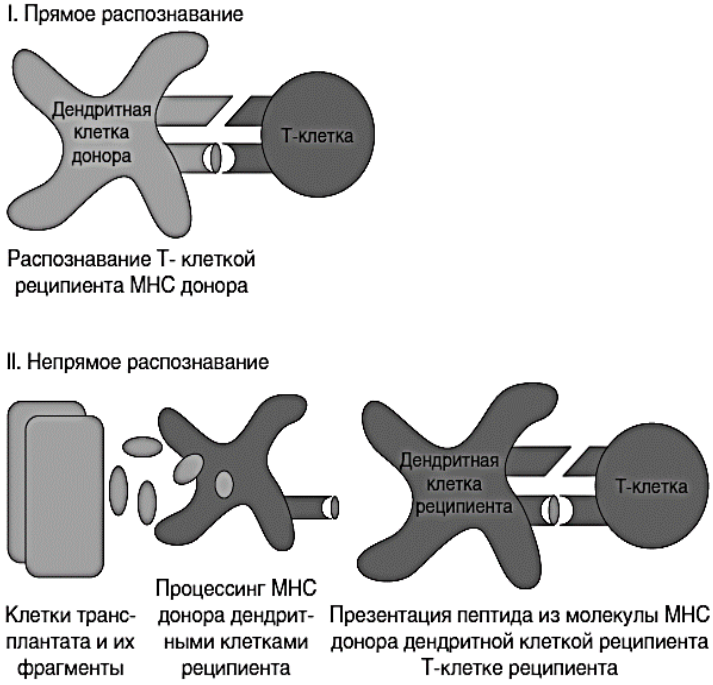


Рис. 63. Прямое и непрямое распознавание молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) при трансплантации тканей [26]

Очевидно, аллогенная дендритная клетка, как и сингенная, поставляет костимулирующие сигналы. Соотношение прямого и опосредованного распознавания молекул МНС на этом этапе трансплантационной реакции изучено недостаточно. Считают, что оба типа распознавания участвуют в вовлечении в иммунный ответ как CD4+, так и CD8+ Т-клеток, однако во втором случае преобладает прямое распознавание.

Формирующиеся эффекторные Т-клетки обоих типов (Th1-клетки и цитототоксические Т-лимфоциты) поступают в циркуляцию и в результате экспрессии на их поверхности хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 и др.), мигрируют в очаги воспаления, всегда сопутствующего трансплантации, и инициируют реакции, приводящие к отторжению ткани. Наряду с этими антигенспецифическими клетками в трансплантат мигрируют естественные киллеры, а также воспалительные клетки, прежде всего

макрофаги. Лимфоидная инфильтрация – одно из самых типичных морфологических проявлений трансплантационной реакции.

Как уже упоминалось, реакция отторжения складывается из двух составляющих, опосредованных CD8+ и CD4+ Т-клетками. С одной стороны, это типичная цитотоксическая реакция, опосредованная естественными киллерами и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Участие естественных киллеров обусловлено отсутствием на клетках мишенях сингенных молекул МНС. Цитотоксические Т-лимфоциты распознают молекулы МНС-I донора на поверхности клеток трансплантата напрямую. Цитотоксические клетки обоих типов осуществляют цитолиз по перфориновому и Fas-зависимому механизмам. Дополнительный вклад в отторжение аллотрансплантатов вносит IFNγ, выделяемый цитотоксическими клетками обоих типов. Этот цитокин способствует развитию апоптоза клеток трансплантата и стимулирует реализацию реакций, опосредуемых CD4+ Т-клетками.

Клеточный ответ воспалительного типа, опосредованный CD4+ Т-клетками и макрофагами, создает фон для реализации цитотоксического ответа (рис. 64).

Вызываемое этими клетками иммунное воспаление инициируется взаимодействием Th1-клеток с макрофагами. При этом Th1-лимфоциты повторно стимулируются пептидными фрагментами молекул МНС-II донора, представляемыми макрофагами. Такие активированные Th1-клетки в свою очередь стимулируют макрофаги через костимулирующую молекулу CD40. Th1-лимфоциты выделяют IFNγ и TNFα. Эти цитокины, с одной стороны, служат дополнительными активаторами макрофагов, а с другой – сами по себе проявляют провоспалительную и деструктивную функцию.

Активированные макрофаги выделяют провоспалительные цитокины, а также активные формы кислорода, оксид азота, ферменты и другие факторы, оказывающие при инфицировании бактерицидное действие, а при трансплантации участвуют в разрушении пересаженных тканей. Кроме того, продукты макрофагов способствуют развитию локального воспаления, сопровождающегося нарушением микроциркуляции, формированием тромбов и другими изменениями, что нарушает трофику трансплантата и приводит к его отторжению.

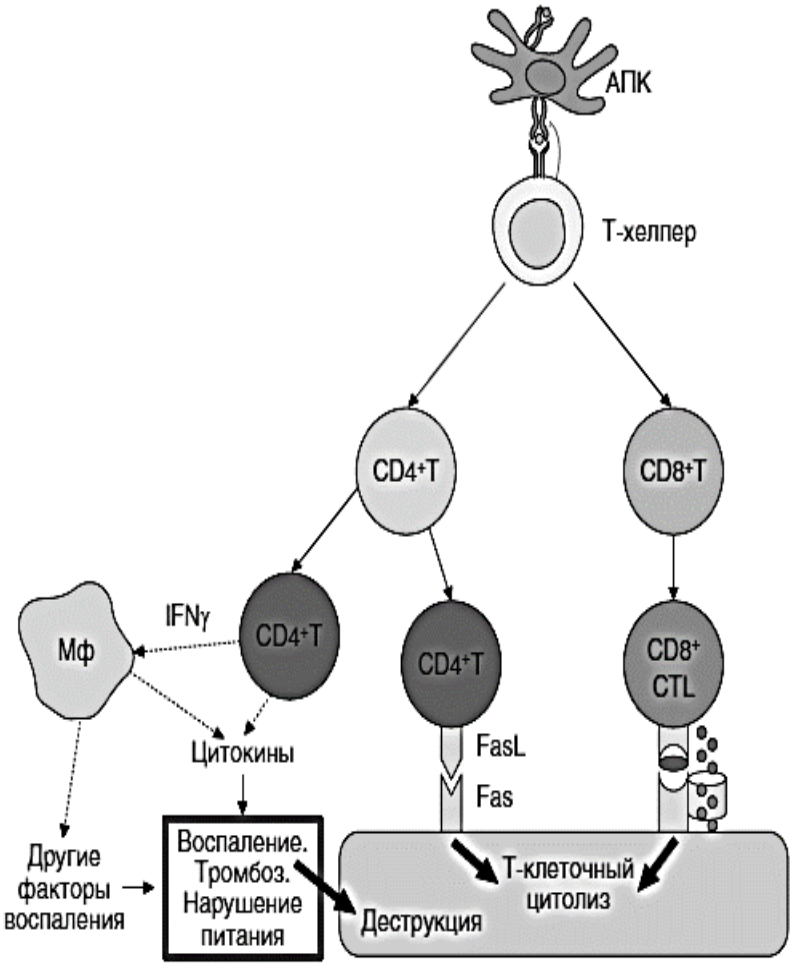


Рис. 64. Клеточные механизмы отторжения трансплантата [26]

Повторная подсадка тканей, несущих те же антигены, которые присутствовали в первом трансплантате, вызывает ускоренную реакцию отторжения, обозначаемую как реакция second set («второй заход»). Она проявляется несколько иначе, чем первичная реакция. Основное отличие состоит в отсутствии довольно длительной фазы васкуляризации и сокращении индуктивной фазы. При вторичном ответе на трансплантат с достаточно сильными анти-

генными отличиями от клеток реципиента, его кровоснабжение, как правило, не устанавливается (отсюда название – «бледный трансплантат»). Это само по себе препятствует приживлению трансплантата, который с самого начала оказывается в условиях ишемии и дефицита питательных веществ. Сосудистая реакция развивается под влиянием цитокинов, секретируемых эффекторными Т-лимфоцитами, которые быстро образуются из клеток памяти и стимулируют макрофаги; последние тоже вносят вклад в цитокиновую реакцию. В то же время нарушение кровоснабжения делает невозможным и излишним развитие реакции цитотоксических лимфоцитов в том объеме, в каком она реализуется при первичном ответе. В отсутствие спазма сосудов быстрое формирование эффекторных клеток из клеток памяти также обеспечивает ускоренное отторжение трансплантата.

Антитела не играют существенной роли в отторжении аллотраснплантата. В некоторых ситуациях антитела даже препятствуют отторжению, защищая клетки трансплантата от разрушительного действия Т-лимфоцитов. Однако, формируемые на поверхности клеток-транслантата иммунные комплексы могут активаровать NK-клетки и макрофаги и запускать механизм АЗКТЦ трансплантата [8; 9; 26].

При пересадке костного мозга развивается реакция – «*трансплантант против хозяина*» (РТПХ). Уже из названия следует, что эта реакция направлена против антигенов хозяина и осуществляется пересаженными клетками.

Ключевая роль в патогенезе РТПХ и соответствующей болезни принадлежит Т-лимфоцитам, как CD4+ (преимущественно), так и CD8+ (рис. 65).

Допускают участие в реакции NK-клеток. Если механизмы запуска реакции в целом понятны, то механизм формирования клинических проявлений объяснить сложнее. Увеличение лимфоидных органов и печени связаны с размножением лимфоидных клеток, причем не только донора, но и собственных клеток реципиента в ответ на цитокины, выделяемые активированными донорскими клетками.

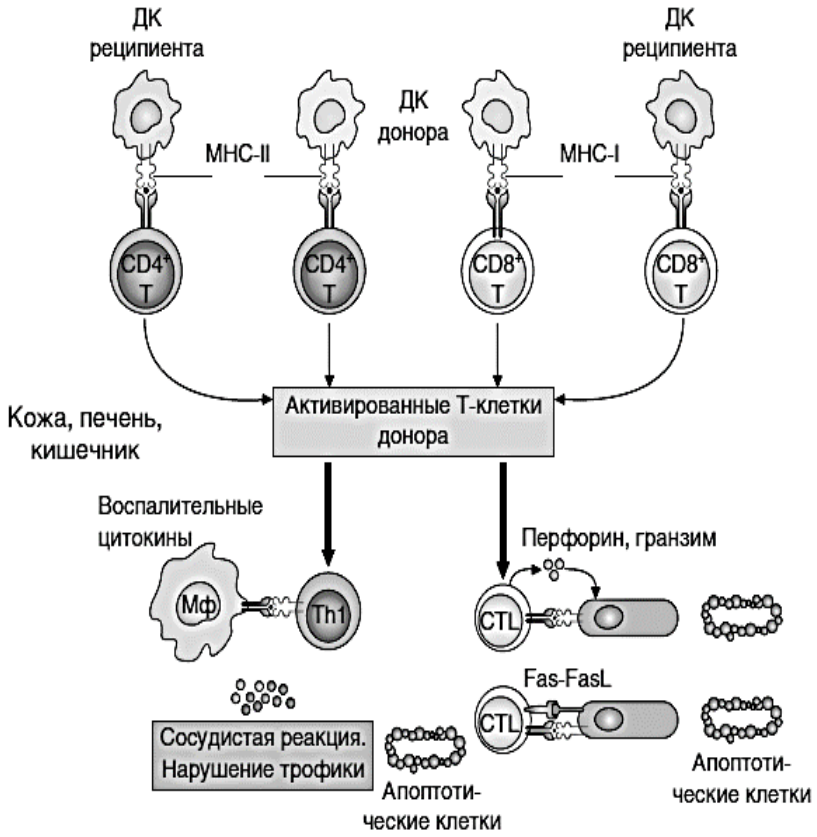


Рис. 65. Клеточные механизмы реакции «трансплантат против хозяина» [26]

Цитокины участвуют также в повреждении эпителиальных клеток, которое предотвращают антитела к IL-1 и TNFα. Вероятно, в развитии кахексии при острой РТПХ участвует TNFα, а развитие фиброза при хронической болезни «трансплантат против хозяина» не обходится без участия TGFβ [8; 9; 26].

3.5. Иммунные взаимоотношения матери и плода

Для организма матери плод представляет собой нечто вроде аллогенного трансплантата, иммунный ответ против которого необходимо подавлять. При нормальной беременности превалиру-

ет гуморальный иммунитет, связанный с повышенным уровнем цитокинов клеток типа Th2. Гуморальный иммунный ответ варьирует от образования цитотоксических антител IgG2 (индуцированного клетками Th1) до образования нецитотоксических антител IgG1 (индуцированного клетками Th2).

Преобладание Th1-клеточного ответа связано с повышенным риском выкидыша. Кроме того, прогестерон стимулирует образование лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). Этот фактор подавляет пролиферацию лимфоцитов, активацию клеток-киллеров и образование TNF. У женщин, перенесших многочисленные выкидыши, только небольшое количество лимфоцитов секретируют ПИБФ. Кроме того, прогестерон и ПИБФ способствуют Th2-клеточному иммунному ответу.

Трофобласты тоже вырабатывают иммуносупрессорный фактор. Антиабортивное действие IL-10, продемонстрированное в экспериментах на животных, возможно, говорит о важной роли этого цитокина при беременности. Кроме того, человеческая плацента не имеет классических антигенов MHC класса I (A, B и C).

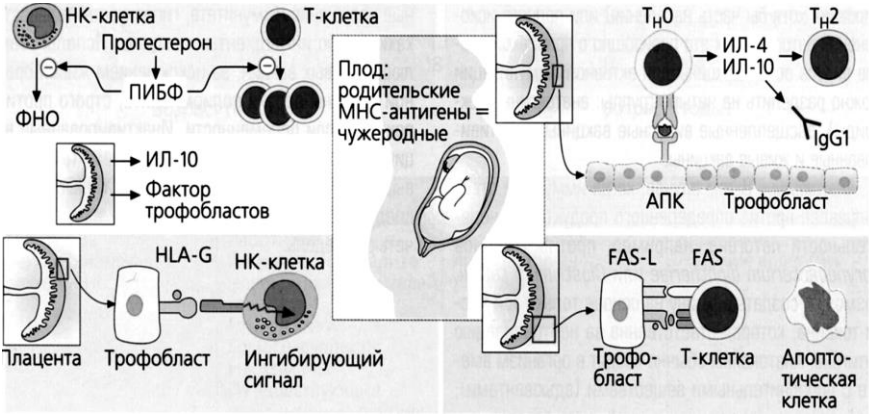


Рис. 66. Факторы, обеспечивающие защиту плода от отторжения иммунной системой матери [4]

Это предотвращает узнавание отцовских антигенов, представляемых в плаценте материнскими Т-клетками, но делает ткани

плаценты мишенью для клеток-киллеров, которые могут распознавать клетки без молекул МНС класса I.

Однако на материнской стороне плаценты экспрессируется неклассическая молекула HLA-G, относящаяся к МНС класса lb, которая взаимодействует с ингибирующими рецепторами на НК-клетках, защищая плаценту от NK-опосредованной цитотоксичности. Еще один защитный механизм состоит в экспрессии Fas-лиганда на трофобластах. Это обеспечивает удаление экспрессирующих Fas-активированных Т-лимфоцитов матери через апоптоз (рис. 66).

Таким образом, во время беременности в организме матери происходит подавление клеточного иммунного ответа. Однако, при этом для защиты матери происходит повышение активности факторов врожденного и гуморального иммунитета [8; 11; 12].

3.6. Иммунитет новорожденных и в первые годы жизни

Развитие иммунной системы организма продолжается на протяжении всего периода детства. В процессе роста ребенка и развития его иммунной системы выделяют “критические” периоды, которые являются периодами максимального риска развития неадекватных или парадоксальных реакций иммунной системы при встрече иммунной системы ребенка с антигеном.

Первый критический период – это период новорожденности (до 29 дней жизни). В этот период постнатальной адаптации становление иммунной системы только начинается. Организм ребенка защищен почти исключительно материнскими антителами, полученными через плаценту и с грудным молоком. Чувствительность новорожденного ребенка к бактериальным и вирусным инфекциям в этот период очень высока.

Второй критический период (4 – 6 мес. жизни) характеризуется утратой пассивного иммунитета, полученного от матери, в связи с катаболизмом в организме ребенка материнских антител. Способность к формированию собственного активного иммунитета у ребенка развивается постепенно и в этот период ограничивается преимущественным синтезом IgM – антител без формирования иммунологической памяти. Недостаточность местной защиты слизистых связана с более поздним накоплением секреторного IgA. В

связи с этим чувствительность ребенка ко многим воздушно-капельным и кишечным инфекциям в этот период очень высока.

Третий критический период (2-й год жизни), когда значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром и с возбудителями инфекций. Иммунный ответ ребенка на инфекционные антигены остается неполноценным: преобладает синтез IgM, а синтез IgG страдает недостаточностью продукции одного из наиболее важных для антибактериальной защиты субкласса G2. Местная защита слизистых все еще остается несовершенной из-за низкого уровня секреторного IgA. Чувствительность ребенка к респираторным и кишечным инфекциям все еще высока.

Четвертый критический период (6–7-й годы жизни), когда в крови у ребенка уменьшается абсолютное и относительное количество лимфоцитов. В этот период уровни IgM и G в крови ребенка приближаются к уровням взрослых, но уровень IgA все еще остается более низким, с чем связана слабая местная защита слизистых. Содержание IgE, напротив, достигает максимального уровня в сравнении с другими возрастными периодами, что отражает высокую степень риска паразитарных инвазий и аллергических реакций у ребенка данной возрастной группы. Иммунорегуляция к этому возрасту приобретает черты зрелости. Чувствительность детей этого возраста к инфекции все еще высока.

Пятый критический период – подростковый возраст (у девочек с 12–13 лет, у мальчиков с 14–15 лет), когда пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов, а начавшаяся секреция половых гормонов (в том числе, андрогенов) служит причиной угнетения клеточных механизмов иммунитета. В этом возрасте резко возрастают внешние, часто неблагоприятные, воздействия на иммунную систему. Дети этого возраста характеризуются высокой чувствительностью к вирусным инфекциям.

В каждом из этих периодов для ребенка характерны анатомо-физиологические и регуляторные особенности иммунной системы.

При рождении в крови ребенка преобладают нейтрофилы, часто со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов. К концу первой недели жизни происходит выравнивание количества нейтрофилов и лимфоцитов – так называемый “первый перекрест” – с последующим нарастанием количества лимфоцитов, которые в последующие 4 – 5 лет жизни остаются преобладающими клетка-

ми среди лейкоцитов крови ребенка. «Второй перекрест» происходит у ребенка в возрасте 6–7 лет, когда уменьшается абсолютное и относительное количество лимфоцитов и лейкоцитарная формула приобретает вид, характерный для взрослых.

Гранулоциты новорожденных отличаются пониженной функциональной активностью, недостаточной бактерицидностью. Функциональная недостаточность нейтрофилов новорожденных детей в какой-то степени компенсируется большим количеством этих клеток в крови. К тому же гранулоциты новорожденных и детей первого года жизни отличаются от гранулоцитов взрослых более высоким уровнем рецепторов для IgG, необходимых для опосредованного специфическими антителами очищения организма от бактерий.

Абсолютное количество моноцитов крови у новорожденных выше, чем у детей более старшего возраста, но они отличаются низкой бактерицидной активностью и недостаточной миграционной способностью. Защитная роль фагоцитоза у новорожденных детей лимитируется недоразвитием системы комплемента, которая необходима для усиления фагоцитоза. Моноциты новорожденных отличаются от моноцитов взрослых более высокой чувствительностью к активирующему действию IFN-γ, чем компенсируется их исходная низкая функциональная активность, т.к. IFN-γ активирует все защитные функции моноцитов, способствуя их дифференцировке в макрофаги.

Содержание лизоцима в сыворотке новорожденного превосходит уровень материнской крови уже при рождении, уровень этот нарастает в течение первых дней жизни, а к 7–8-му дню жизни несколько снижается и достигает уровня взрослых людей. Лизоцим является одним из факторов, обеспечивающих бактерицидность крови новорожденных. В слезной жидкости новорожденных содержание лизоцима ниже, чем у взрослых, с чем связана повышенная частота конъюнктивитов у новорожденных.

В пуповинной крови при рождении ребенка общий уровень гемолитической активности комплемента, содержание компонентов комплемента С3 и С4, фактора В составляют около 50 % от уровня материнской крови. Наряду с этим уровень компонентов мембранатакующего комплекса С8 и С9 в крови новорожденных едва достигает 10 % уровня взрослых. Низкое содержание фактора В и компонента С3 в крови новорожденных является причиной

недостаточной вспомогательной активности сыворотки крови при взаимодействии с фагоцитирующими клетками. С этим связаны выше описанные дефекты фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов новорожденного. Примерно к 3-му месяцу постнатальной жизни содержание основных компонентов комплемента достигает уровней, характерных для взрослого организма. В условиях неспособности к выработке эффективного специфического иммунитета у детей раннего возраста основная нагрузка в процессах очищения организма от возбудителей падает на альтернативный путь активации системы комплемента. Однако у новорожденных система активации комплемента по альтернативному пути ослаблена из-за дефицита фактора В и пропердина. Только ко второму году жизни окончательно созревает продукция компонентов системы комплемента.

В крови новорожденных содержание естественных киллеров значитель ниже, чем у взрослых. Естественные киллеры детской крови отличаются сниженной цитотоксичностью. О снижении секреторной активности естественных киллеров новорожденного косвенно свидетельствует ослабленный синтез IFN-γ.

Как видно из выше сказанного, у новорожденных детей резко ослаблены все основные механизмы неспецифической защиты организма от патогенных бактерий и вирусов, чем объясняется высокая чувствительность новорожденных и детей первого года жизни к бактериальным и вирусным инфекциям.

После рождения иммунная система ребенка получает сильнейший стимул быстрого развития в виде потока чужеродных (микробных) антигенов, поступающих в организм ребенка через кожу, слизистые дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, активно заселяемые микрофлорой в первые часы после рождения. Быстрое развитие иммунной системы проявляется увеличением массы лимфатических узлов, которые заселяются Т- и В-лимфоцитами. После рождения ребенка абсолютное количество лимфоцитов в крови резко повышается уже на 1-й неделе жизни (первый перекрест в формуле белой крови). Физиологический возрастной лимфоцитоз сохраняется на протяжении 5–6 лет жизни и может рассматриваться как компенсаторный.

Относительное количество Т-лимфоцитов у новорожденных понижено по сравнению со взрослыми, но в связи с возрастным лимфоцитозом абсолютное количество Т-лимфоцитов в крови но-

ворожденных даже выше, чем у взрослых. Функциональная активность Т-лимфоцитов новорожденных имеет свои особенности: высокая пролиферативная активность клеток сочетается с пониженной способностью Т-лимфоцитов реагировать пролиферацией на контакт с антигенами. Особенностью Т-лимфоцитов новорожденных является присутствие в их крови около 25 % клеток, несущих признаки ранних стадий внутритимической дифференцировки Т-клеток. Это свидетельствует о выходе в кровоток недозрелых тимоцитов. Лимфоциты новорожденного обладают повышенной чувствительностью к действию интерлейкина-4, чем предопределено преобладание у них дифференцировки Th2.

У новорожденного тимус полностью сформирован и в течение первого года жизни достигает максимальных размеров. Напряженное функционирование тимуса, в котором проходят созревание все Т-лимфоциты, сохраняется в течение первых 2–3 лет жизни. В эти годы в тимусе идет постоянная пролиферация тимоцитов – предшественников Т-лимфоцитов: из общего количества 210^8 тимоцитов 20–25 % (т.е. 510^7 клеток) заново образуются ежедневно при их делении. Но только 2–5 % (т.е. 110^6) из них в виде зрелых Т-лимфоцитов ежедневно поступают в кровь и расселяются в лимфоидных органах. Это значит, что 5010^6 (т.е. 95–98 %) тимоцитов ежедневно погибают в тимусе, а выживают лишь 2–5 % клеток. Из тимуса в кровоток и в лимфоидные органы поступают только такие Т-лимфоциты, которые несут рецепторы, способные распознавать чужеродные антигены в комплексе с собственными антигенами гистосовместимости. Такие зрелые Т-лимфоциты отвечают на распознавание антигена пролиферацией, дифференцировкой и активацией защитных функций в ходе специфического иммунного ответа. Быстрое нарастание массы тимуса в первые 3 месяца жизни продолжается более медленными темпами вплоть до 6-летнего возраста, после чего масса тимуса начинает снижаться. С двухлетнего возраста начинает снижаться и продукция Т-лимфоцитов. Процесс возрастной инволюции тимуса ускоряется в пубертатном периоде. В течение первой половины жизни истинно тимическая ткань постепенно замещается жировой и соединительной тканью. Из этого следует, что свою основную функцию формирования пула Т-лимфоцитов тимус успевает осуществить в первые годы жизни.

В первые годы жизни на фоне максимальной напряженности процессов созревания Т-лимфоцитов в тимусе происходят, в основном, первичные контакты организма с антигенами патогенных микроорганизмов, что ведет к формированию клонов долгоживущих Т-клеток иммунологической памяти. В течение первых трех лет жизни проводится плановая вакцинация детей против всех наиболее опасных и частых инфекционных заболеваний: туберкулеза, поломиелита, дифтерии, столбняка, коклюша, кори. В этом возрасте иммунная система организма отвечает на вакцинацию (убитыми или ослабленными возбудителями, их антигенами, их обезвреженными токсинами) выработкой активного иммунитета, т. е. формированием клонов долгоживущих Т-клеток памяти.

Существенным дефектом Т-лимфоцитов новорожденных является пониженное количество на них рецепторов для цитокинов: IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, TNF-α, IFN-γ. Особенностью Т-лимфоцитов новорожденных является слабый синтез IL-2, цитотоксических факторов и IFN-γ. У новорожденных снижена активность мобилизации Т-лимфоцитов из кровяного русла. Этим объясняются ослабленные или отрицательные результаты Т-зависимых кожно-аллергических проб (например, туберкулиновой пробы) у детей раннего возраста. В отличие от этого, быстрое нарастание уровней провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1) в крови новорожденных при развитии сепсиса свидетельствует, о раннем созревании механизмов продукции и секреции провоспалительных цитокинов.

Абсолютный и относительный лимфоцитоз в крови детей вплоть до препубертатного периода отражает процесс накопления клонов лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы для распознавания разных чужеродных антигенов. Этот процесс завершается, в основном, к 5–7 годам, что проявляется изменением формулы крови: лимфоциты перестают доминировать и начинают преобладать нейтрофилы.

Лимфоидные органы ребенка раннего возраста отвечают на любую инфекцию, на любой воспалительный процесс выраженной и стойкой гиперплазией (лимфоаденопатией). При рождении ребенка он имеет мукозно-ассоциированные лимфоидные ткани (MALT), потенциально способные реагировать на антигенные стьимулы. Для детей первых лет жизни характерен ответ на инфекции гиперплазией MALT, например MALT гортани, с чем связывают повышенную частоту и опасность быстрого развития отека

в области гортани у детей при инфекциях и аллергических реакциях. MALT желудочно-кишечного тракта, у детей первых лет жизни остается незрелой, с чем связан высокий риск кишечных инфекций. Низкая эффективность иммунного ответа на инфекционные антигены, поступающих через слизистые, у детей первых лет жизни связана также с запаздывающим созреванием популяции дендритных клеток – главных антиген-презентирующих клеток MALT. Постнатальное развитие MALT у детей зависит от системы вскармливания, вакцинации, перенесения инфекций.

По количеству В-лимфоцитов в крови новорожденных и их способности к пролиферативному ответу на антигены не было выявлено существенных отличий от В-лимфоцитов взрослых. Однако их функциональная неполноценность проявляется в том, что они дают начало антителопродуцентам, синтезирующим только иммуноглобулин М и не дифференцируются в клетки памяти. С этим связаны особенности синтеза антител в организме новорожденных – в их кровяном русле накапливаются только иммуноглобулины класса М, а IgG в крови новорожденного имеет материнское происхождение. Содержание IgG в крови новорожденного не отличается от уровня этого иммуноглобулина в крови матери (около 12 г/л), все субклассы IgG проходят через плаценту. В течение первых 2–3-х недель жизни ребенка уровень материнских IgG резко снижается в результате их катаболизма. На фоне очень слабого собственного синтеза IgG ребенка это ведет к снижению концентрации IgG между 2-м и 6-м месяцами жизни. В этот период резко снижена антибактериальная защита организиа ребенка, т. к. IgG являются главными защитными антителами. Способность к синтезу собственных IgG начинает проявляться после 2-месячного возраста, но лишь к препубертатному периоду уровень IgG достигает уровня взрослых людей.

Ни IgM, ни IgA не обладают способностью к трансплацентарному переходу из организма матери в организм ребенка. Синтезированный в организме ребенка IgM присутствует в сыворотке новорожденного в очень небольшом количестве (0,01 г/л). Повышенный уровень этого иммуноглобулина (свыше 0,02 г/л) свидетельствует о внутриутробной инфекции или внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода. Уровень IgM у ребенка достигает уровня взрослых к 6 годам. На первом году жизни на различные антигенные воздействия иммунная система ребенка

отвечает продукцией только IgM. Способность к переключению синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG иммунная система приобретает по мере созревания, в результате чего в предпубертатном периоде в крови устанавливается баланс разных классов иммуноглобулинов, характерный для взрослых и обеспечивающий антибактериальную защиту и кровяного русла, и тканей организма.

IgA в крови новорожденных либо отсутствует, либо присутствует в незначительном количестве (0,01 г/л), и лишь в значительно более старшем возрасте достигает уровня взрослых (после 10–12 лет). Секреторные иммуноглобулины класса А и секреторный компонент отсутствуют у новорожденных, а появляются в секретах после 3-го месяца жизни. Характерные для взрослых уровни секреторного IgA в секретах слизистых достигаются к возрасту
2–4 года. До этого возраста местная защита слизистых, зависящая, в основном, от уровня секреторного IgA, у детей остается резко ослабленной. При грудном вскармливании недостаточность местного иммунитета слизистых частично компенсируется поступлением секреторного IgA с молоком матери.

Таким образом, несмотря на раннее начало формирования элементов иммунной системы в онтогенезе (на 40-ой день беременности) к моменту рождения ребенка его иммунная система остается незрелой и неспособной обеспечить полноценную защиту организма от инфекций. У новорожденного слабо защищены слизистые респираторного и желудочно-кишечного трактов – входные ворота большей части инфекций. Недостаточность защиты слизистых, связанная с поздним началом синтеза IgA и продукции секреторного IgA, на протяжении всего детского возраста остается одной из причин повышенной чувствительности детей к респираторным и кишечным инфекциям. Ослабленная противоинфекционная защита организма ребенка усугубляется в периоды снижения уровня защитного IgG в кровяном русле (между вторым и шестым месяцами жизни). В то же время, в первые годы жизни ребенка происходит первичный контакт с большинством чужеродных антигенов, что ведет к созреванию органов и клеток иммунной системы, к накоплению потенциала Т- и В-лимфоцитов, способных в дальнейшем отреагировать защитным иммунным ответом на попадание в организм патогенных микроорганизмов.

Все четыре критических периода детства – период новорожденности, период утраты материнских защитных антител (3–6 мес.), период резкого расширения контаков ребенка с внешним миром (2-й год жизни) и период второго перекреста в содержании форменных элементов крови (4–6 лет) являются периодами высокого риска развития инфекций в детском организме. Неполноценность и клеточного, и гуморального иммунитета делает возможным развитие хронических рецидивирующих инфекций, пищевой аллергии, различных атопических реакций и даже аутоиммунных заболеваний. Индивидуальные особенности развития и созревания иммунной системы в период детства определяют иммунный статус взрослого человека. Именно в детстве, в период расцвета функций тимуса формируется специфический противомикробный иммунитет и соответствующая иммунологическая память, которой должно хватить на всю последующую жизнь.

Резервные возможности защиты организма новорожденного связаны с грудным вскармливанием. С молоком матери в организм ребенка попадают готовые антибактериальные и антивирусные антитела – секреторные IgA и IgG. Секреторные антитела поступают непосредственно на слизистые желудочно-кишечного и респираторного трактов и защищают эти слизистые ребенка от инфекций. Благодаря наличию специальных рецепторов на слизистой желудочно-кишечного тракта новорожденного, IgG проникают из желудочно-кишечного тракта ребенка в его кровяное русло, где пополняют запас материнских IgG, ранее поступивших через плаценту. Резервные возможности защиты организма ребенка связаны с повышенным количеством циркулирующих в организме лейкоцитов, чем частично компенсируется их функциональная неполноценность [20].

Развитие вторичных лимфоидных структур, в том числе Пейеровых бляшек и одиночных лимфоузлов, происходит внутриутробно, задолго до начала бактериальной колонизации (рис. 67) С ее началом настраиваются механизмы взаимодействия иммунной системы хозяина и бактерий-симбионтов. М-клетки путем трансцитоза передают бактериальные антигены дендритным клеткам, те их презентируют, опосредуя Т-зависимое созревание В-лимфоцитов и способствуя секреции плазматическими клетками IgA, который играет важную роль в защите от патогенов. Бактерии могут

транслоцироваться также через дендритные клетки и презентироваться Т-клеткам лимфоузла, индуцируя их дифференцировку.

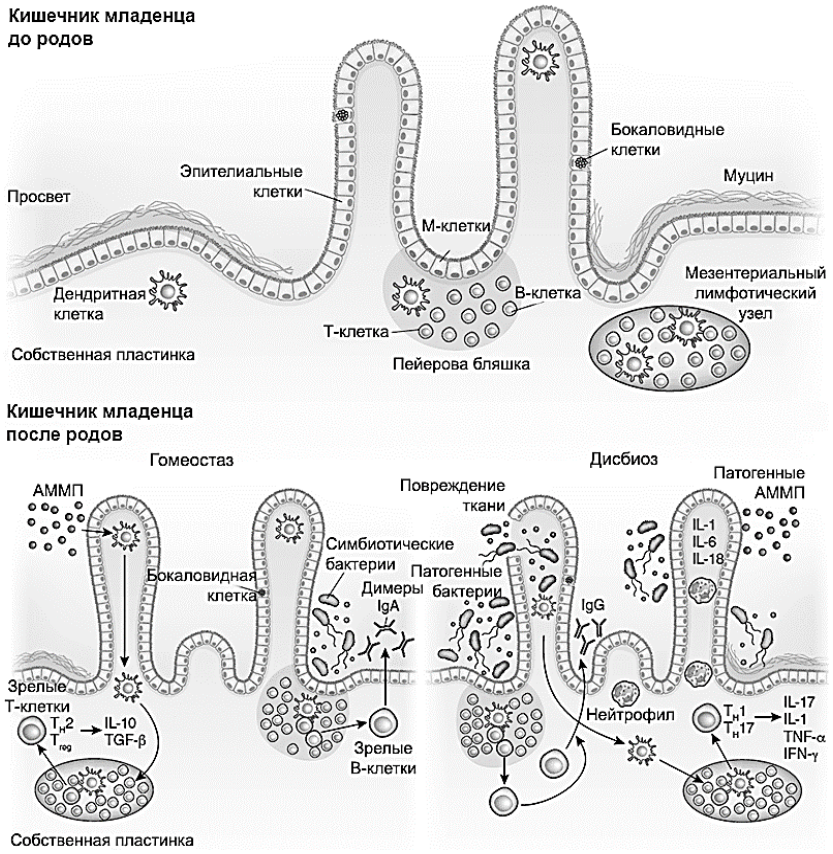


Рис. 67. Взаимодействие между иммунной системой кишечника и микробиомом младенца (по данным сайта https://biomolecula.ru/articles/mikrobiom-kishechnika-mir-vnutrinas#source-71)

Нижняя левая панель – АММП – ассоциированный с микроорганизмами молекулярный паттерн. В условиях гомеостаза АММП, ассоциированные с бактериями-симбионтами, стимулируют продукцию регуляторных цитокинов (IL-25, IL-33, тимусного стромального лимфопоэтина и трансформирующего фактора роста, TGF-β). Трансдукция сигнала на дендритные клетки стимулирует развитие регуляторных Т-клеток и способствует секреции

IL-10. Нижняя правая панель – В состоянии дисбиоза снижение количества бактерий-симбионтов приводит к размножению патогенов. Патогенные АММП индуцируют секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и IL-18), способствуя размножению эффекторных Т-клеток. Эти Т-клетки дифференцируются в CD4+ Th1 и Th17 и секретируют IL-17, фактор некроза опухоли (TNF-α) и интерферон-γ (IFN-γ), которые привлекают в очаг воспаления нейтрофилы, защищая организм хозяина от патогенов [39].

Контрольные вопросы

1. Какие факторы обеспечивают местный иммунитет кожи?
2. Какие факторы обеспечивают местный иммунитет слизистых оболочек?
3. В чем заключаются особенности противоинфекционного иммунитета?
4. Какой иммунный ответ является ведущим при бактериальных инфекциях?
5. Какие клетки являются основными эффекторами в реализации противовирусного иммунитета?
6. Какие молекулы являются основными эффекторами противогрибкового иммунитета?
7. В чем заключаются особенности противоопухолевого иммунитета?
8. Почему противоопухолевый иммунитет оказывается неэффективным?
9. Какими иммунологическими особенностями обладает организм беременных женщин?
10. Какие особенности иммунного ответа характерны для новорожденных и детей в первые годы жизни?

ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ИММУНОПАТОЛОГИЯ)

Иммунопатология – нарушение функционирования иммунной системы от недостаточности до избыточного реагирования на экзо- и эндогенные антигены. Нарушения функции иммунной системы проявляются различными патологическими состояниями. Среди болезней, обусловенных нарушениями иммунной системы можно выделить такие как: иммунодефициты (первичные и вторичные); аутоиммунные и аллергические заболевания; хроническое воспаление; инфекции иммунной системы (с непосредственной локализацией возбудителя в лимфоцитах); опухоли иммунной системы; болезни иммунных комплексов и др. заболевания, связанные с недостатком функции элиминации АГ; недостаточность процесса регенерации, связанные с дисфункцией иммунной системы.

4.1. Аллергические реакции

Термин «аллергия» в 1906 г. ввел австрийский педиатр Клеменс Пирке для обозначения состояний необычно повышенной реактивности у детей, которые он иногда наблюдал при инфекционных заболеваниях или при сывороточной болезни. На сегодняшний день под термином аллергия понимают следующее.

Аллергия (др.-греч. ἄλλος – другой, иной, чужой + ἔργον – воздействие) – это типовой патологический процесс, развивающийся при контакте организма с антигеном и сопровождающийся повреждением его собственных клеток, тканей и органов. Вещества, вызывающие аллергию, наывают **аллергенами.**

Говоря об аллергическом состоянии организма его часто отождествляют с терминами «*гиперчувствительность*», «повышенная чувствительность», подразумевая способность организма болезненно реагировать на безвердные для большинства индивидов вещества.

Первая классификация типов гиперчувствительности была создана Р. Куком в 1947 г. Он выделял два типа гиперчувствительности: гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ), обусловленную гуморальными иммунными механизмами и развивающуюся через 20–30 минут, и гиперчувствительность замедленного типа

(ГЗТ), обусловленную клеточными гуморальными иммунными механизмами, возникающую через 6–8 ч. после контакта с антигеном.

ГНТ связана с выработкой специфических антител В-лимфоцитами и может быть перенесена от больного человека к здоровому при помощи сыворотки, содержащей антитела (по Кюстнеру-Прausницу) или реактивным клоном В-лимфоцитов. Возможна специфическая десенсибилизация пациента, дающая в ряде случаев стойкий эффект.

ГЗТ опосредована клеточными реакциями иммунитета. Перенос возможен при помощи реактивного клона Т-лимфоцитов. Десенсибилизация невозможна.

Эта классификация была пересмотрена в 1963 году британскими иммунологами Филиппом Джеллом (англ. Philip George Houthem Gell) и Робином Кумбсом (англ. Robin Coombs). Эти исследователи выделяли четыре типа гиперчувствительности (табл. 31).

Таблица 31

Основные типы реакции гиперчувствительности по P. Gell, R. Coombs [9; 26]

Показатель	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
1	2	3	4	5
Название реакции	Анафилактическая (гиперчувствительность немедленного типа)	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	Гиперчувствительность замедленного типа
Антиген	Растворимый, обычно экзогенный	Связан с поверхностью клетки	Внеклеточный, растворимый	Растворимый, презентируется антигенпрезентирующими клетками
Распознающая структура	lgE-антитела	Антитела субтипов IgGl, IgG3	Обычно – IgG-антитела	TCR

Окончание табл. 31

1	2	3	4	5
Эффектор- ный механизм	Выброс активных молекул тучными клетками	Комплемент-зависимый цитолиз	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточноопосредованная реакция (эффекторы – макрофаги)
Срок развития реакции	Ранняя фаза – 5-30 мин, поздняя фаза – от 2 ч до 2 сут	2-5 ч	3-8 ч	24-48 ч
Примеры	Атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, атопический дерматит, анафилактический шок, крапивница и др.	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, некоторые формы миокардитов	Иммунокомплексный гломерулонефрит, системная красная вочанка, узелковый периартериит	Контактный дерматит, некоторые формы лекарственной аллергии, реакции на туберкулин, ревматоидный артрит, гранулемы при шистосоматозе

I тип – анафилактический. При первичном контакте с антигеном образуются IgE, или реагины, прикрепляющиеся Fc-фрагментом к базофилам и тучным клеткам. Повторное введение антигена вызывает его связывание с антителами и дегрануляцию клеток с выбросом медиаторов воспаления, прежде всего гистамина, что сопровождается проявлением характерных клинических симптомов.

II тип – цитотоксический. Расположенный на мембране клетки антиген (входящий в её состав либо адсорбированный) распознается антителами IgG и IgM. После этого происходит разрушение клетки путём:

а) иммуноопосредованного фагоцитоза (в основном макрофагами при взаимодействии с Fc-фрагментом иммуноглобулина;

б) комплемент-зависимого цитолизиса;

в) антителозависимой клеточной цитотоксичности (разрушение NK-лимфоцитами при взаимодействии с Fc-фрагментом иммуноглобулина).

III тип – иммунокомплексный. Антитела классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, способными откладываться при недостатке лизирующего их комплемента на стенке сосудов, базальных мембранах (отложение проис-

ходит не только механически, но и в силу наличия на этих структурах Fc-рецепторов), что вызывает привлечение нейтрофилов, макрофагов и развитие воспаления.

Вышеназванные типы гиперреактивности относятся к ГНТ.

IV тип – клеточно-опосредованный(ГЗТ). Взаимодействие антигена с макрофагами и Т-хелперами 1-го типа со стимуляцией клеточного иммунитета [9; 10; 11; 26].

Отдельно выделяют также гиперчувствительность V типа – аутосенсибилизацию, обусловленную антителами к антигенам клеточной поверхности. Такая дополнительная типизация иногда использовалась в качестве отличия от типа II. Примером состояния, вызываемым гиперреактивностью V типа, является гиперактивность щитовидной железы при болезни Грейвса (Новицкий В.В. и др, 2018).

В общем патогенезе любой аллрегической реакции выделяют следующие стадии:

1. *Иммунологическая* стадия – в ответ на антиген (аллерген) образуются антигенчувствительные клетки, специфические антитела и иммунные комплексы.

2. *Патохимическая* стадия – образование медиаторов воспаления и биологически активных аминов, которые играют основную роль в механизме аллергических реакций.

3. *Патофизиологическая* стадия – проявление клинической картины аллергической реакции.

Кроме истинных аллергических реакций также выделяют псевдоаллергические реакции, которые схожи по проявлениям, но отличаются по механизму развития. В патогенезе псевдоаллергии отсуствует иммунологическая стадия.

Причиной псевдоаллергии является любое вещество, которое действует непосредственно на клетки-эфекторы (тучные клетки, базофилы и др.) или биологические жидкости и вызывает освобождение из клеток или образование в жидкостях медиаторов.

Практически большинство аллергенов могут приводить к развитию как аллергических, так и псевдоаллергических реакций. Это зависит от реактивности самого организма. Псевдоаллергические реакции встречаются чаще всего при лекарственной и пищевой непереносимости. Очень много лекарственных препаратов чаще приводят к развитию псевдоаллергии, чем аллергии.

В основе механизмов развития псевдоаллергии можно выделить следуюшие: выброс гистамина; нарушение активации системы комплемента; нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Эти процессы могут быть локальными, органными, системными. Они проявляются ринитом, крапивницей, отеком Квинке, периодическими головными болями, нарушениями желудочно-кишечного тракта, бронхиальной астмой, сывороточной болезнью, анафилактоидним шоком (прямое освобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов), а также поражением отдельных органов.

Гиперергические иммунные реакции имеют большое значение и в норме. Их механизмы лежат в основе воспалительных реакций, которые способствуют локализации инфекционного агента в пределах входных ворот и формированию полноценной иммунной реакции защитного характера. Разделение аллергических реакций по механизму на 4 типа важно с клинической точки зрения. Однако следует отметить, что различные типы аллергических реакций могут сочетаться или же переходить один в другой в ходе заболевания [9; 10; 11; 15; 26].

Контрольные вопросы

1. Что такое аллергическая реакция?
2. Какие виды аллергических реакций выделяют?
3. Какие клетки и молекулы принимают участие в реализации аллергической реакции I типа?
4. Какие клетки и молекулы принимают участие в реализации аллергической реакции II типа?
5. Какие клетки и молекулы принимают участие в реализации аллергической реакции III типа?
6. Какие клетки и молекулы принимают участие в реализации аллергической реакции IV типа?
7. Какие стадии выделяют в патогенезе аллергической реакции?
8. Что такое псевдоаллергия? Чем она отличается от истинной аллергии?

4.2. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунными заболеваниями называют патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены. Аутоиммунные процессы развиваются при нарушении механизмов развития и поддержания аутотолерантности.

Само по себе присутствие в организме аутоантител и аутореактивных клонов Т-лимфоцитов еще не означает наличие патологического процесса. Так, у всех людей в сыворотке присутствуют малые количества «естественных» аутоантител, которые в силу слабого сродства к антигенам и ограниченности эффекторных функций не способны вызвать повреждение тканей. Следовательно, в основе аутоиммунной патологии лежат только те формы иммунного ответа на собственные антигены, которые могут повреждать клетки, несущие аутоантиген, и вызывать иные нарушения тканевого гомеостаза.

Аутоиммунным процессам свойственны общие черты: основа аутоиммунных заболеваний – иммунные процессы. Все закономерности развития иммунного ответа находят отражение в патогенезе этих заболеваний. Факторы, подавляющие иммунный ответ, ослабляют проявления этих патологий, а иммуностимуляторы, наоборот, усиливают аутоиммунный процесс; проявления аутоиммунных процессов во многом определяются локализацией аутоантигена в организме: если он содержится только в определенном органе, поражение имеет локализованный характер, затрагивая соответствующий орган; при широкой распространенности аутоантигенов в организме развивается системный процесс.

Проявления аутоиммунных заболеваний зависят также от характера иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантиген. Это может быть преимущественно клеточная реакция, состоящая в формировании цитотоксических Т-лимфоцитов или провоспалительных Т-клеток, активирующих макрофаги, или гуморальная реакция, проявляющаяся в выработке аутоантител, способных привлекать клеточные (фагоциты) и гуморальные (комплемент) эффекторные факторы; в связи с невозможностью удаления аутоантигена из организма (т.е. его персистированием)

аутоиммунные процессы всегда имеют затяжной характер с признаками самоподдержания [9; 26].

К развитию аутоиммунной патологии может привести нарушение любого из процессов, обеспечивающих неотвечаемость на собственные антигены: элиминации клонов аутоспецифических лимфоцитов в процессе их развития, периферической анергии выживших аутоспецифических клонов, снижение активности регуляторных Т-клеток, а также возрастание уровня антигенов, концентрация которых исходно была ниже уровня, необходимого для распознавания иммунной системой (табл. 32).

Таблица 32

Основные формы аутоиммунных заболеваний [9; 26]

Преобладающий тип иммунных механизмов	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Цитотоксический Т-клеточный	инсулинзависимый сахарный диабет, язвенный колит	нет
Клеточный (Th17/Th1-зависимый)	тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, вульгарная пузырчатка, первичный билиарный цирроз	ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2-зависимый), связанный с аутоантителами	тяжелая миастения, токсический зоб (базедова болезнь), аутоиммунная гемолитическая и пернициозная анемии, идиопа- тическая тромбоцитопе- ническая пурпура	системная красная волчанка, системная склеродермия
Смешанный или точно не установленный тип	микседема, симпатическая офтальмия	синдром Шегрена, дерматомиозит

Рассмотрим для примера механизм развития самых распространенных заболеваний.

Инсулинзависимый сахарный диабет типа I – это одно из самых распространенных и тяжелых аутоиммунных заболеваний (выявляют у 5–10 % населения).

Инсулинзависимый сахарный диабет типа I – хроническое заболевание, основу которого составляет разрушение β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Это обусловливает возникновение дефицита инсулина, что приводит к гипергликемии, кетоацидозу и другим нарушениям метаболизма. В развитии заболевания большую роль играет генетическая предрасположенность и инфекционные факторы (вирусы, токсины). Природа аутоантигенов при этом заболевании твердо не установлена. Основные «кандидаты» на эту роль – декарбоксилаза глутаминовой кислоты

и белок p40. Главный фактор иммунного поражения – аутоспецифические цитотоксические Т-лимфоциты. Дендритные клетки захватывают аутоантигены, высвобождаемые из β-клеток, и презентируют их CD4+ Т-лимфоцитам, которые дифференцируются в Th1-клетки и начинают синтезировать IFNγ, в свою очередь активирующий макрофаги. Одновременно дендритные клетки презентируют аутоантиген CD8+ Т-клеткам. Эти Т-лимфоциты пролиферируют под влиянием IL-2 (основной его источник – Th1-клетки) и дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, которые и вызывают повреждение поджелудочной железы. Цитотоксические Т-лимфоциты вызывают цитолиз β-клеток по перфориновому механизму и путем индукции Fas-зависимого апоптоза. Макрофаги выделяют активные формы кислорода и азота, а также другие субстанции, цитотоксические для β-клеток. Даже IL-1β, синтезируемый макрофагами, является цитотоксическим агентом для β-клеток, экспрессирующих рецепторы для этого цитокина.

Другой вариант сахарного диабета – инсулиннезависимый сахарный диабет (сахарный диабет типа II) развивается, как правило, в пожилом возрасте. Его основой является образование антител к рецепторам для инсулина. Таким образом, в этом случае нарушается восприятие сигнала от инсулина при неизменной продукции этого гормона. Естественно, что в этом случае применение препаратов инсулина для лечения неэффективно [8; 9; 26].

Характерные проявления аутоиммунной органоспецифической патологии – ***поражение щитовидной железы*** в трех основных формах: тиреоидит Хашимото, первичная микседема и тиреотоксикоз (базедова болезнь, или болезнь Грейвса). Из этих заболеваний два первых сопровождаются гипотиреозом, а последнее – гипертиреозом.

Все они, как правило, сопровождаются увеличением щитовидной железы – формированием зоба. При тиреотоксикозе в качестве аутоантигена выступают мембранные рецепторы клеток для тиреотропного гормона.

Связывание с ними аутоантител вызывает активацию клеток (что вообще не является редкостью при действии антител на рецепторы). Аутоантиген при тиреоидите Хашимото – внутриклеточный белок тиреоглобулин. Нередко определяются единичные нуклеотидные замены в кодирующем ее гене. Некоторые из этих замен ассоциированы с развитием аутоиммунного поражения же-

лезы. При микседеме в качестве аутоантигенов могут выступать различные белки поверхности клетки и цитоплазмы, в том числе коллоидный антиген CA2. Аутоантитела при этих заболеваниях подавляют образование и секрецию гормонов, а гипертрофия железы связана с увеличением размера клеток.

Рассеянный склероз – это хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание с разнообразной неврологической симптоматикой. Согласно аутоиммунной теории, ключевое событие в патогенезе рассеянного склероза – срыв аутотолерантности к антигенам миелина и активация аутореактивных Т-клеток, распознающих его эпитопы. Возможный механизм – молекулярная мимикрия вирусных антигенов под антигены миелина, что ведет к перекрестной реакции вирусспецифических Т-клеток на аутоантигены, особенно на фоне недостаточности регуляторных Т-клеток и других контрольных механизмов. В результате происходит активация преимущественно CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу. CD8+ Т-клетки также участвуют в патогенезе рассеянного склероза. Активированные аутореактивные Т-клетки проникают через посткапиллярные венулы в периваскулярные пространства ЦНС. Цитокины, вырабатываемые аутореактивными Th1-клетками (TNFα, IFNγ), активируют клетки эндотелия и резидентные периваскулярные макрофаги. Хемокины, продуцируемые комплексом активированных клеток, способствуют привлечению из кровотока дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т-клеток и В-клеток. IFNγ, секретируемый Th1-лимфоцитами, активирует макрофаги и микроглию, вырабатывающие миелинотоксические субстанции. Все это ведет к развитию воспаления, демиелинизации и повреждению аксонов. В соответствии с нейродегенеративной теорией, аутоиммунный компонент присоединяется на поздних этапах заболевания в ответ на изменения антигенной структуры клеток (особенно олигодендроцитов), обусловленные их дегенеративным повреждением под влиянием персистирующей вирусной инфекции ЦНС.

Основное морфологическое проявление рассеянного склероза – бляшки, формирующиеся в нервной ткани. Развитая форма бляшек (острые активные бляшки) представляет собой периваскулярные муфты, образованные мигрирующими из посткапиллярных венул Т-лимфоцитами, активированными макрофагами и клетками микроглии. Развитие бляшек в тканях головного мозга сопровождается раз-

рушением миелина. Иногда бляшки исчезают, но вместо ремиелинизации происходит формирование астроглиального рубца [8; 9; 26].

Системная красная волчанка (СКВ) **–** тяжелое аутоиммунное системное заболевание, сопровождающееся высокой смертностью. Этиология СКВ неизвестна. Вероятнее всего, заболевание обусловлено сочетанием разнообразных этиологических факторов (прежде всего вирусной инфекции) с кофакторами, такими как гормональный дисбаланс с преобладанием эстрогенов (более 90 % больных СКВ – женщины), ультрафиолетовым излучением и др.

Основой патогенеза СКВ служат множественные иммунологические расстройства, взаимосвязанные и взаимноусиливающие друг друга, среди которых не удается выделить ведущий фактор. Для иммунопатогенеза СКВ характерно преобладние аутоиммунных воспалительных процессов.

Наиболее яркое проявление иммунологических нарушений – образование аутоантител к множеству (более 100) аутоантигенов, среди которых доминируют аутоантитела к двуспиральной ДНК (выявляют у 95 % больных).

Взаимодействие аутоантител с аутоантигенами приводит к формированию иммунных комплексов. При дефиците комплемента, свойственного СКВ, элиминация комплексов, содержащих мало C3b, замедляется. Взаимодействие иммунных комплексов с Fc-рецепторами типа FcγRIIA (CD32) на поверхности В-клеток является одним из факторов активации В-лимфоцитов.

Другой патогенетический механизм СКВ связан с усилением апоптоза, вызванным экспрессией рецепторов и лигандов, ответственных за запуск этого процесса. Апоптотические клетки фагоцитируются окружающими клетками, что приводит к накоплению в фаголизосомах большого количества нуклеосом. Распознавание ДНК в фаголизосомах рецепторами TLR-9 (особенно в плазмоцитоидных дендритных клетках), индуцирует запуск сигнальных путей, приводящих к экспрессии IFNα. Значительная стимуляция выработки этого цитокина вносит вклад в развитие иммунологического дисбаланса (в частности, усиленную дифференцировку Th2-клеток), что тоже способствует гиперактивации В-лимфоцитов. Наконец, повышению активности В-клеток способствует усиление выработки фактора BAFF дендритными клетками и макрофагами. О ведущей роли гиперактивации В-клеток в патогенезе СКВ свидетельствует положительный эффект лечения, направленного на

элиминацию этих клеток (например, применение ритуксимаба – моноклональных антител анти-CD20). Активация Т-клеток усиливается вследствие усиленной экспрессии костимулирующей молекулы CD40 на дендритных клетках, В-лимфоцитах и некоторых других клетках микроокружения. Активация по аналогичному механизму миелоидных клеток сопровождается усиленной выработкой TNFα и IL-1β, что вызывает и поддерживает воспалительные процессы.

При СКВ выявляют аутоантитела к фосфолипидам, кардиолипину и другим липидным факторам. С накоплением этих антител связывают развитие антифосфолипидного синдрома, характерного для СКВ. Однако основным проявлением патологии при СКВ, обычно приводящим к смерти, служит поражение почек – волчаночный нефрит. Основа этого повреждения – васкулит, возникающий при отложении в сосудах клубочков иммунных комплексов (гиперчувствительность III типа). Причиной волчаночного нефрита может быть прямое повреждающее действие аутоантител, реагирующих с антигенами почки (гиперчувствительность типа II).

Аутоиммунный васкулит служит основой также для поражения легких (пневмонит), суставов, кожи и слизистых оболочек. Таким образом, СКВ – полиэтиологическиое и полипатогенетическое заболевание, однако все компоненты патогенеза в той или иной степени восходят к активации В-клеток и усиленной выработке аутоантител, прежде всего к двуспиральной ДНК с последующим формированием иммунных комплексов и повреждением тканей [8, 9, 26].

Ревматоидный артрит. Хроническое аутоиммунное заболевание нескольких суставов, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки и приводящее к разрушению хряща и кости. Заболевание выявляют у 1% населения Земли.

Женщины болеют в 2–3 раза чаще мужчин. Основа патогенеза ревматоидного артрита – аутоиммунные процессы клеточного и гуморального типа.

Индукторами аутоиммунного процесса могут быть бактерии, вирусы, суперантигены. Ведущий морфологический признак ревматоидного воспаления – гиперплазия синовиальной оболочки (паннус), интенсивный рост которой приводит к разрушению кости и хряща. В синовиальной ткани выявляют Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки, плазмоциты. В синовиальной жидкости

содержится много нейтрофилов, а также большое количество иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов.

Аутоиммунный гуморальный ответ при ревматоидном артрите складывается из синтеза ревматоидного фактора (РФ), а также антител к коллагену II, цитруллиновым белкам и ряду других аутоантигенов. РФ представляет собой анти-IgG-антитела изотипов IgM (естественные антитела), IgA и IgG (индуцированные патогенные антитела). Небольшие по размерам димеры IgG-РФ проникают в сустав, локализуются в синовиальной ткани и могут образовывать иммунные комплексы, активирующие систему комплемента и индуцирующие образование цитокинов мононуклеарными клетками в синовиальной ткани. Ревматоидный фактор выявляют у 70–80% больных ревматоидным артритом. Он играет роль не в инициации, а в прогрессировании патологического процесса. Патогенетически значимыми считают антитела к цитруллиновым белкам – протеинам, в которых произошла посттрансляционная замена С-концевого аргинина на цитруллин (при участии фермента пептидиларгининдеиминазы-4). Эти антитела обнаруживают у 60–70 % больных ревматоидным артритом; у здоровых лиц и при других заболеваниях они отсутствуют. Путем введения цитруллиновых белков лабораторным животным удается вызвать экспериментальный аутоиммунный артрит. Пептиды, содержащие цитруллин, хорошо встраиваются в антигенсвязывающий желобок молекулы HLA-DRB1, с экспрессией гена которой ассоциирована заболеваемость ревматоидным артритом.

Цитруллиновые белки способны индуцировать как Т-клеточный, так и гуморальный иммунный ответ.

Среди клеток иммунной системы в патогенезе ревматоидного артрита наибольшую роль играют CD4+ Т-клетки, синтезирующие провоспалительные цитокины, которые активируют макрофаги, нейтрофилы и другие клетки. Синовиальные фибробласты и макрофаги могут быть активированы через TLR экзогенными (пептидогликан и др.) и эндогенными (продукты распада клеток, белки теплового шока, цитруллиновые белки) молекулами.

Существенный вклад в разрушение сустава вносят активные формы кислорода и ферменты лизосом, выделяемые нейтрофилами и макрофагами [8; 9; 26].

Псориаз. Дендритные клетки доставляют потенциальные аутоантигены (белки кератиноцитов) в региональный лимфатиче-

ский узел и активируют CD4+Т-клетки, тем самым индуцируя развитие иммунного ответа. Активированные лимфоциты, дифференцируясь в Th1-хелперы, приобретают кожный лимфоцитарный антиген (CLA) и хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR10), что определяет их миграцию в кожу. Параллельно дифференцируются цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, также мигрирующие в кожу. CD4+ Т-клетки мигрируют преимущественно в дерму, а CD8+ Т-клетки – в эпидермис.

В коже Т-лимфоциты контактируют с дендритными клетками и клетками Лангерганса и под их влиянием продуцируют TNFα и IFNγ, от которых в значительной степени зависит иммунопатологическая картина поражения кожи. В повреждении ткани участвуют цитотоксические Т-клетки, а также нейтрофилы. Изменения в очагах повреждения складываются из нарушения базальной мембраны и десмосом кератиноцитов, а также восстановительных процессов под влиянием ростовых факторов, секретируемых кератиноцитами и активированными Т-клетками. При этом может формироваться порочный круг, обусловливающий необратимый характер патологического процесса [8; 9; 26].

Склеродермия. Мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся фиброзом, пролиферативно-облитерирующими микроангиопатиями, поражением кожи и внутренних органов (легких, сердца, почек, органов пищеварения) с аутоиммунной природой нарушений. Первым происходит поражение сосудов, приводящее к ишемии, повреждению эндотелия и тромбозу. Активированные тромбоциты выделяют тромбоцитарный ростовой фактор – PDGF (Platelet-derived growth factor), вызывающий дифференцировку и пролиферацию фибробластов, что служит основой для последующего развития фиброза. IL-4 и IL-13, секретируемые Th2-клетками, а также TGFβ, продуцируемый активированными макрофагами, усиливают образование коллагена. Развивается склероз соединительной ткани и облитерация сосудов.

При склеродермии выявляют антинуклеарные антитела и антитела к белкам соединительной ткани (топоизомеразе, фибриллину-1), вносящие вклад в развитие склероза и фиброза. Так, антитела к фибриллину-1 активируют фибробласты, усиливают экспрессию компонентов внеклеточного матрикса, включая металлопротеазы, способствуют выходу TGFβ из депо.

Все это благоприятствует развитию фиброза. Среди цитокинов, вырабатываемых в очаге поражения, наибольшую патогенетическую роль играют TGFβ, упомянутые Th2-цитокины и хемокин MCP-1, привлекающий фибробласты. Th1-цитокины (IFNγ, TNFα), наоборот, ингибируют фиброгенез. Таким образом, склеродермия – заболевание с преобладанием фиброгенного фактора TGFβ и Th2-цитокинов, способствующих развитию аутореактивных В-клеток к синтезу аутоантител [8; 9; 26].

Контрольные вопросы

1. Что такое аутоимунные реакции?
2. Какие механизмы лежат в основе развития аутоимунных реакций?
3. Какие клетки и молекулы принимают участие в реализаии аутоимунных реакций?
4. Какие заболевания протекают по механизму аутоимунных реакций?
5. Какой аутоимунный механизм лежит в основе сахарного диабета 1 типа?
6. Какой аутоимунный механизм лежит в основе тиреоидита Хашимото?
7. Какой аутоимунный механизм лежит в основе рассеянного склероза?
8. Какой аутоимунный механизм лежит в основе системной красной волчанки?

4.3. Иммунодефицитные состояния

Иммунодефицитными состояниями или иммунодефицитами (ИД) обозначают устойчивые изменения иммунного статуса, обусловленные дефектами одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Различают несколько вариантов иммунодефицитов: врожденные (первичные), возрастные (физиологические) – в раннем детстве, старческом возрасте, приобретенные (вторичные), инфекционные (вирусиндуцированные).

Характеристика первичных иммунодефицитов

В основе **первичных иммунодефицитов**, или первичной иммунной недостаточности лежит генетически обусловленная неспособность организма реализовать какие-либо звенья иммунного ответа. Они проявляются на ранних этапах постнатального периода, наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

В тех случаях, когда дефекты затрагивают специфические механизмы иммунитета (антителообразование и клеточные реакции), их называют специфическими. При поражении фагоцитоза, системы комплемента, речь идет о неспецифических иммунодефицитах. Возможно повреждение Т- и В-клеток и системы фагоцитов или их комбинации. Многообразие форм первичных иммунодефицитов по механизму развитию разделяют на несколько групп (табл. 33).

Таблица 33

Классификация первичных иммунодефицитных состояний
[8, 9, 26]

Повреждаемое звено иммунного ответа	Разновидности иммунодефицитов
Дефекты адаптивного иммунного ответа	
гуморальное (дефицит антител и их разновидностей)	– селективный дефицит IgA и его субклассов, – дефицит IgM и IgA, – дефицит IgG и IgA, – агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), – транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, – кишечная лимфаангиэктазия.
клеточное (дефекты Т-лимфоцитов)	– синдром Ди Джорджи (гипо-, аплазия тимуса); – хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых оболочек.
дефект гуморального и клеточного звена (комбинированные иммунодефициты)	– синдром Луи-Бар, – синдром Вискотта-Олдрича, – тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД),

Окончание табл. 33

Дефекты врожденного иммунного ответа	
дефициты системы комплемента	– дефицит С1-компонента, – дефицит С2-компонента, – дефицит С3-компонента, – дефицит С4-компонента, – дефицит поздних компонентов комплемента, – дефицит ингибиторов комплемента.
дефициты фагоцитоза:	– дефициты хемотаксиса (синдром «ленивых лейкоцитов»), – дефицит факторов киллинга, – синдром Чедиака-Хигаси, – синдром Джоба (Йова), – наследственный хронический агранулоцитоз, – периодическая циклическая нейтропения.

Клиническая картина первичных ИД имеет общие черты:

- рецидивирующие и хронические инфекции дыхательных путей, придаточных пазух носа, кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации, септицемии; гнойно-воспалительные заболевания;
- нарушения в периферической крови: лейко-, тромбоцитопении, анемии;
- аутоиммунные расстройства: артриты, склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит;
- аллергические реакции в виде экземы, отека Квинке;
- опухоли и лимфопролиферативные заболевания;
- пороки развития;
- расстройства пищеварения, диарейный синдром, синдром мальабсорбции.

Наряду с общими чертами, клинические проявления имеют различия.

Ниже приведены проявления наиболее часто встречающихся форм первичных ИД.

Дефекты гуморального звена иммунитета

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 70 % всех первичных ИД.

Наиболее характерными клиническими проявлениями гуморальных ИД являются повторные, длительно текущие бронхолегочные инфекции, а также кишечные и системные, инфекции кожи. Как правило, инфекционный синдром у больных впервые проявляется после 6–12 месяцев жизни, в период полного катаболизма материнского IgG.

Агаммаглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой (болезнь Брутона). Заболевание встречается редко (1 : 1 000 000), имеет рецессивный тип наследования, сцепленный с Х-хромосомой. Болеют только мальчики. При этом заболевании пре-В-клетки не способны дифференцироваться в зрелые В-лимфоциты. Характерно отсутствие циркулирующих В-клеток и низкие уровни всех Ig. Больные страдают рецидивирующими инфекциями, вызываемыми пневмококками, стафилококками и другими пиогенными бактериями.

Первично поражаются легкие, придаточные пазухи носа. В клинической картине отмечается лихорадка, синдром мальабсорбции, конъюнктивиты, поражения ЦНС (энцефалиты), аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования. Имеют место кожные поражения: экзема, дерматомиозит.

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН). Термин используется для названия группы синдромов, характеризующихся дефектом синтеза антител. Распространенность ОВИН варьирует от 1:50 000 до 1:200 000. Наблюдается снижение уровня IgM, IgA, IgG. Количество В-лимфоцитов в норме или несколько уменьшено. Часто обнаруживаются дефекты функции Т-лимфоцитов. Таким образом, снижение выработки иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, т. е. ОВИН в большей степени является комбинированным иммунодефицитом.

Клинически проявляется рецидивирующими инфекциями бронхолегочной системы. Среди больных с ОВИН высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. Кроме того, наблюдаются различные аутоиммунные нарушения в виде гемоцитопений (перниciозной, гемолитической анемии, тромбоцито-, нейтропении), артрита и др.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей. Такое состояние встречается у грудных детей с 3 месяцев и обычно проходит к 1,5–4 годам. Снижение уровня Ig обусловлено тем, что материн-

ские IgG, которые ребенок получил через плаценту, к данному возрасту уже катаболизировались, а выработка собственных IgG «запаздывает». Заболевание характеризуется тем, что здоровый ребенок внезапно, без видимых причин, начинает болеть рецидивирующими пиогенными (гноеродными) инфекциями. Отмечалось наличие неизмененных лимфатических узлов и миндалин.

Селективный дефицит иммуноглобулинов. Встречается селективная недостаточность IgA, IgM, IgG, IgE классов. Как правило, у пациентов отмечается низкая устойчивость к бактериальным и вирусным инфекциям. Иногда выявляется сочетание низких уровней IgA и IgG на фоне повышенного содержания IgM.

Недостаточность IgA. Значительное снижение сывороточного IgA отмечается, в среднем, с частотой 1:500–700. Предположительно дефект – результат нарушения созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов. Наиболее характерные проявления – инфекции ЛОР-органов и бронхолегочного тракта, а также аллергические и аутоиммунные состояния. В целом заболевание имеет хороший прогноз.

Дефекты клеточного звена иммунитета

Синдром Ди Джорджи (гипо-, аплазия тимуса). Заболевание развивается вследствие дисэмбриогенеза: нарушения развития тимуса, щитовидной и паращитовидных желез. Обнаруживается лимфоцитопения, снижение количества и функции Т-лимфоцитов. Число В-лимфоцитов в пределах нормы, однако, способность продуцировать антитела на определенные антигены снижена из-за отсутствия Т-хелперов.

Синдром Ди Джорджи проявляется рецидивирующими вирусными, паразитарными, некоторыми бактериальными инфекциями и микозами. Обычно уровень сывороточных иммуноглобулинов у больных не нарушен. Характерно также нарушение функции паращитовидных желез – снижение уровня ионов кальция сопровождается развитием судорог – одного из ранних симптомов заболевания. При внешнем осмотре у ребенка обнаруживают дисморфию лица: неправильно сформированные и низко посаженные уши, антимонголоидный разрез глаз. Зачастую имеются и другие пороки развития: атрезия пищевода, недоразвитие почек и моче-

точников, полых вен. Могут наблюдаться психические отклонения.

Хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых оболочек. Характеризуется хроническим поражением кожи, ногтей, слизистых оболочек, волосистой части головы, вызванным грибами рода *Candida*. В основе заболевания лежит уникальный дефект реагирования Т-звена иммунитета: на фоне нормального количества и нормального пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на фитогемагглютинин отмечается резкое снижение их способности активироваться и продуцировать лимфокины в присутствии антигена *Candida albicans*. При этом ответ на другие антигены может быть не нарушен. Характерны аутоиммунные эндокринные заболевания [8; 9; 26].

Комбинированные иммунодефициты с нарушением клеточного и гуморального иммунитета

Для комбинированных ИД, кроме инфекционного синдрома, характерна повышенная частота аутоиммунных заболеваний, в частности, нейтро-, тромбоцитопений, артритов, нефритов и др. Кроме того, больные с большей частотой подвержены онкологическим заболеваниям, особенно лимфоретикулярного происхождения.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – наиболее серьезное заболевание из группы дефектов, которое проявляется в первые месяцы жизни. ТКИН представляет собой группу генетически разнородных заболеваний, в основе которых лежит нарушение созревания Т-лимфоцитов с полным отсутствием их функции. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомнорецессивно. Критериями диагноза для всех форм ТКИН является гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, значительное снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов. В зависимости от формы заболевания число В-лимфоцитов варьирует от нулевых до нормальных значений, однако во всех случаях их функция резко нарушена.

К типичным проявлениям относится задержка физического развития, хроническая диарея, тяжелая молочница и грибковые поражения кожи, прогрессирующее поражение респираторного

тракта в виде пневмоцистных пневмоний. Обычно больные умирают на первом году жизни от осложнений вирусных, бактериальных, протозойных инфекций или сепсиса.

Атаксия – телеангиэктазия (синдром Луи-Бар). Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и проявляется нарушением функции Т- и В-лимфоцитов. Снижен уровень IgA, IgE и IgG2. Наблюдается гипоплазия тимуса, селезенки, лимфатических узлов, миндалин. Характерна телеангиэктазия кожных покровов и глаз, прогрессирующая мозжечковая атаксия, рецидивирующие инфекции бронхо-легочной системы вирусной и бактериальной природы, бронхоэктатическая болезнь, повышенный уровень альфа-фетопротеина. В перспективе – поражение нервной, эндокринной, сосудистой систем, злокачественные опухоли. У половины больных отмечается отставание в умственном развитии, заторможенность, адинамия. Некоторые доживают до 20 и даже 40 лет.

Синдром Вискотта–Олдрича. Тип наследования рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой. Болеют мальчики, редко доживая до 10 лет. Обнаруживается умеренная лимфоцитопения, угнетение клеточного иммунитета, нарушение продукции IgM. Уровень IgG обычно в норме, уровень IgA и IgE повышен. Количество В-лимфоцитов, как правило, в норме. Для синдрома характерна триада: экзема, тромбоцитопения, частые пиогенные инфекции, начинающиеся, как правило, с 6 месяцев жизни. Впоследствии развиваются аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, геморрагический синдром. С возрастом возможна стабилизация состояния, но тромбоцитопения сохраняется [8; 9; 26].

Дефицит системы фагоцитов

Хроническая гранулематозная болезнь. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомнорецессивно. Все молекулярные дефекты вызывают дисфункцию NADP-оксидазы, что ведет к нарушению образования кислородных радикалов в нейтрофилах и внутриклеточного киллинга. Для больных характерны инфекции, вызванные, в основном, каталазапродуцирующими микроорганизмами (стафилококки, кишечная палочка, сальмонелла), с поражением легких, кожи, подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени, а также с формированием воспалительных гранулем и абсцессов.

Синдром Чедиака–Хигаси (Шедьяка–Хигаси). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание характеризуется нарушением подвижности фагоцитов и патологией дегрануляции. Проявляется рецидивирующими бактериальными инфекциями, альбинизмом (гипопигментацией кожи, волос, глаз), светобоязнью, нистагмом, помутнением роговицы. Характерно появление нейтрофилов с гигантскими цитоплазматическими гранулами. Обычно ребенок живет не более 7 лет. Причиной гибели являются рано возникающие опухоли (лимфомы) либо тяжелые бактериальные инфекции.

Синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба). Выявляется нарушение хемотаксиса нейтрофилов при сохранении их поглотительной и переваривающей активности. При этом уровень сывороточного IgE резко повышен, что может сопровождаться эозинофилией. По современным данным, один из главных дефектов этой патологии заключается в том, что Th1 не могут продуцировать INF-γ. Это приводит к повышению функции Th2 и гиперпродукции IgE. Заболевание характеризуется рецидивирующими, так называемыми холодными стафилококковыми абсцессами, хронической экземой, воспалением среднего уха. Абсцессы называются холодными из-за отсутствия нормальной воспалительной реакции.

Дефекты системы комплемента

Дефекты системы комплемента являются наиболее редкой разновидностью первичных ИД (1–3 %). Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов системы комплемента. Наиболее часто встречается дефицит С2-компонента. Дефекты ранних фракций комплемента (С1–С4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в т. ч. системной красной волчанки. Дефекты терминальных компонентов (С5–С9) предрасполагают к развитию тяжелых инфекций, вызванных представителями рода Neisseria. Дефицит С3-компонента часто сопровождается тяжелыми рецидивирующими инфекциями: пневмонией, менингитом, перитонитом. Некоторые больные с дефицитом С2, С4, С9 не имеют никаких клинических проявлений.

Ангионевротический отек. В основе заболевания лежит снижение концентрации и/или активности С1-ингибитора – практиче-

ски единственного ингибитора системы комплемента, а также калликреин-кининовой системы. Тип наследования аутосомно-кодоминантный. Частота инфекционных проявлений у больных может быть несколько повышена, однако основным симптомом являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани. Отеки могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией. В патогенезе отеков лежит образование вазоактивных веществ, отличных от гистамина, в связи с чем терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами при этом состоянии неэффективна [8; 9; 26].

Характеристика вторичных иммунодефицитов

Вторичные ИД – это нарушения в иммунной системе, не являющиеся результатом генетических дефектов. Иммунологическая недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему.

I. *По скорости развития вторичные ИД* подразделяются на следующие:

– острые (обусловлены острым инфекционным заболеванием, травмой, интоксикацией и др.);

– хронические (развиваются на фоне хронических воспалительных заболеваний, аутоиммунных нарушений, опухолей и т. д.).

II. *По локализации дефекта:*

1) нарушение клеточного иммунитета (Т-звена);

2) нарушение гуморального иммунитета (В-звена);

3) нарушение системы фагоцитов;

4) нарушение системы комплемента;

5) комбинированные дефекты.

Среди основных причин, которые лежат в основе вторичных ИД прежде всего нужно отметить *инфекционные заболевания:*

– вирусные инфекции (СПИД, корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, герпес, вирусные гепатиты);

– бактериальные инфекции (стафилококковая, пневмококковая, менингококковая, туберкулез и др.);

– протозойные инвазии и гельминтозы (малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез, аскаридоз и т. д.).

При бактериальных инфекциях экзо- и эндотоксины микроорганизмов способны подавлять фагоцитоз, влиять на внутриклеточные биохимические процессы.

Наиболее активное воздействие на иммунную систему оказывают вирусные инфекции, около 90 % которых сопровождается транзиторной иммунодепрессией. Некоторые вирусы могут непосредственно поражать лимфоциты (вирус Эпштейна–Барр, ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция). Важную роль в развитии вторичных ИД при инфекционных заболеваниях играет нарушение механизмов иммунорегуляции.

Огромную роль в развитии виторичных ИД играют *нарушения питания*, а особенно дефицит белка, микроэлементов и витаминов. При недостаточном поступлении с пищей белков, витаминов, минеральных веществ может наблюдаться снижение количества лимфоцитов и уровня Ig, нарушение функции Т-лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности. Иммунная функция нормализуется при восстановлении пищевого баланса.

Дефицит железа приводит к нарушению выработки лимфокинов Т-лимфоцитами, подавлению активности миелопероксидазы нейтрофилов, снижению продукции гидроксильных радикалов и появлению наклонности к рецидивирующим инфекциям. При недостаточном поступлении в организм цинка снижается пролиферативная активность лимфоцитов. Этот микроэлемент необходим для нормального функционирования гранулоцитов и NK-клеток. При нехватке меди может наблюдаться снижение фагоцитарной активности, нейтропения. Дефицит селена и магния может стать причиной снижения уровня иммуноглобулинов.

Тяжелые травмы и операции протекают со снижением функции иммунной системы. Это связано с нарушением обмена веществ и интоксикацией организма, а отчасти с тем, что во время травм или операций надпочечники выделяют большие количества гормонов, которые угнетают функцию иммунной системы.

При механической травме степень подавления защитных сил организма, в целом, пропорциональна объему повреждения тканей. Продукты, выделяемые некротизированными клетками, вызывают активацию моноцитов и макрофагов. В результате указанные клетки секретируют в избытке провоспалительные цитокины (IL-1, TNF и др.), поступающие в системный кровоток и вызывающие транзиторное состояние «иммунного паралича» (апоптоз

клеток-мишеней, экспрессирующих рецепторы фактора некроза опухолей, снижение экспрессии антигенпредставляющих молекул главного комплекса гистосовместимости MHC II класса на моноцитах и макрофагах). Связанные с травмой иммунные дефекты могут проявляться в лимфопении, снижении выработки цитокинов и активности NK-клеток, угнетении хемотаксиса и фагоцитоза.

При обширных ожогах (35–90 % площади кожи) основной механизм, ответственный за развитие абсолютной лимфопении и иммунной гипореактивности, связан с активацией апоптоза. Развивается дефицит специфического иммунного ответа (подавление функции и пролиферации Т-лимфоцитов). Дополнительным фактором риска вторичной инфекции является нарушение функции барьеров (кожа) и фагоцитирующих клеток.

Эндогенные интоксикации (почечная и печеночная недостаточность). При таких интоксикациях циркулирующие токсические вещества вызывают нарушение иммунного ответа. У больных с нефротическим синдромом потеря иммуноглобулинов и белков комплемента увеличивает частоту бактериальных инфекций. Пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, характеризуются подавлением функций Т-лимфоцитов, угнетением синтеза антител и активности нейтрофилов, нарушением функции рецепторов к Fc-фрагменту IgG. Некоторые из иммунных дефектов объясняются повреждением клеток иммунной системы при прохождении через диализные мембраны.

При печеночно-клеточной недостаточности нарушение метаболических процессов приводит к повышению уровня эндогенных глюкокортикоидов. Кроме того, шунтирование крови в обход портальной системы уменьшает фагоцитарные возможности клеток Купфера.

Экзогенные интоксикации (хронический алкоголизм). Длительное употребление этанола приводит к подавлению всех видов и реакций иммунитета.

Физические факторы (ионизирующие, электромагнитные, ультрафиолетовые излучения, высокая и низкая внешняя температура). Ионизирующая радиация вызывает нарушение клеточного деления, мутации и активацию апоптоза в клетках иммунной системы, вследствие чего развивается повышенная восприимчивость к инфекциям. Дозозависимое снижение количества циркулирую-

щих в кровотоке лимфоцитов наблюдается уже в первые сутки после облучения.

Химические вещества. Полициклические ароматические углеводороды оказывают следующий эффект:

- бензпирены уменьшают образование антител;
- бензантрацены снижают активность цитотоксических Т-лимфоцитов;
- бензол вызывает лимфопению.

Полигалогенированные ароматические углеводороды:

- полихлорированные бифенилы уменьшают активность Т-лимфоцитов;
- полихлорированные дибензофураны и полихлорированные бензодиоксины подавляют клеточный иммунитет.

Ароматические амины:

- бензидин подавляет клеточный иммунитет.

Ксенобиотики с эффектами эстрогенов:

- диэтилстильбэстрол подавляет активность NK-клеток и образование антител.

Пестициды:

- хлорорганические соединения (в т. ч. дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ)) вызывают лимфопению;
- фосфорорганические соединения вызывают атрофию вилочковой железы, уменьшают активность Т-лимфоцитов, подавляют образование антител;
- метилизоцианат увеличивает количество Т-лимфоцитов, но подавляет их активность.

Содержащие металлы органические соединения:

- метилированная ртуть угнетает активность системы комплемента;
- диметилнитрозамин подавляет образование антител.

Тяжелые металлы:

- мышьяк, кадмий, медь, золото, железо, свинец, цинк подавляют кроветворение в костном мозге, вызывают лимфопению;
- асбест подавляет все виды иммунитета.

Токсины грибов:

- охратоксин (продуцируются грибами *Aspergillus ochraceus* и *Penicillium viridicatum*) подавляет образование антител;
- трихотецены (продуцируются грибами *Fusarium sporotrichiella*) подавляют клеточный и гуморальный иммунитет, вызывают агранулоцитоз.

Ятрогенные факторы. Угнетение функции иммунной системы может быть следствием применения химиопрепаратов, цитостатиков, кортикостероидной терапии.

Стрессовые воздействия (психические травмы, физические перегрузки). При стрессовых воздействиях надпочечники выделяют большие количества гормонов, которые подавляют функцию иммунной системы. Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, подавляют выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и IL-8, TNF), которые участвуют в механизмах иммунного ответа.

Злокачественные опухоли, лимфопролиферативные процессы.

В механизмах иммуносупрессии при развитии злокачественных новообразований имеет значение повышение уровня глюкокортикоидов в крови. Наиболее выраженное снижение иммунитета наблюдается в случае злокачественных заболеваний крови (лейкозы, лимфомы, тимома, лимфогранулематоз и др.). На фоне лейкоза количество иммунных клеток в крови может увеличиваться в десятки, сотни и тысячи раз, однако эти клетки не могут обеспечить нормальную иммунную защиту организма.

Нарушения обмена веществ (сахарный диабет, ожирение). При сахарном диабете снижаются адгезивные и бактерицидные свойства лейкоцитов, нарушается хемотаксис, недостаточность микроциркуляции приводит к изъязвлению кожных покровов, вследствие чего развивается предрасположенность к грибковым и бактериальным инфекциям.

У больных с ожирением наблюдается ИД, преимущественно связанный с нарушением функции Т-лимфоцитов и фагоцитоза, поэтому повышена частота грибковых и стрептококковых кожных заболеваний.

Физиологические ИД. Снижение иммунной защиты у лиц старческого возраста, беременных женщин и детей связано с воз-

растными и физиологическими особенностями организма этих категорий людей.

У беременных повышена частота инфекционных заболеваний, контролируемых клеточным иммунным ответом (например, грибковых инфекций). Депрессия клеточного иммунитета, очевидно, имеет физиологический смысл, т. к. снижает вероятность отторжения плода, экспрессирующего отцовские антигены. Одним из факторов иммуносупрессии может быть прогестерон, который подавляет пролиферацию лимфоцитов *in vitro*. На поздних сроках беременности снижается содержание Т-хелперов, NK-клеток.

При старении наблюдается снижение секреторной активности слизистых оболочек, потеря эластичности тканей, вегетативная дисфункция способствуют увеличению частоты инфекций дыхательной и мочеполовой систем. У пожилых людей менее выражено повышение содержания в крови лейкоцитов при инфекциях, обычно снижена фагоцитарная активность, что может приводить к незавершенному фагоцитозу. Слабая выраженность температурной реакции связана со снижением выработки провоспалительных цитокинов.

С возрастом увеличивается количество циркулирующих незрелых Т-лимфоцитов, что отражает нарушение тимусзависимой дифференцировки вследствие инволюции вилочковой железы. У пожилых также снижен Т-клеточный ответ на митогены, аллоантигены и специфические антигены. Кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа обычно подавлена или отсутствует. При инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* в возрасте до 55 лет анергию наблюдают в 10 % случаев, старше 55 лет – в 30 %. По мере старения нарастает титр аутоантител, снижается титр специфических антител, количество В-лимфоцитов существенно не меняется.

По-видимому, снижение ответа на чужеродные антигены – результат недостаточной активности Т-хелперов, потому что ответ В-лимфоцитов на поликлональные активаторы сохранен в достаточной степени. Вакцинация пожилых менее эффективна по сравнению с молодыми. Увеличение частоты злокачественных новообразований при старении связывают с нарушением иммунного надзора [8; 9; 10; 11; 13; 26].

Контрольные вопросы

1. Что такое иммунодефицитные состояния?
2. Как классифицируются иммунодефицитные состояния по происхождению?
3. Какие группы иммундефицитных состояний выдялют по механизму равзития?
4. Какие причины приводят к развитию ИДС?
5. Какие заболевания развиваются при дефекте Т-лимфоцитов?
6. Какие заболевания развиваются при дефекте В-лимфоцитов?
7. Какие заболевания развиваются при дефекте белков системы комплемента?
8. Какие виды вторичных иммунодефицитов вызывают?
9. Какие причины приводят к развитию вторичных иммунодефицитов?

ГЛОССАРИЙ

Адаптивный иммунитет (приобретенный, специфический, индивидуальный) – это невосприимчивость к антигену чувствительного к нему организма, приобретаемая в процессе онтогенеза в результате естественной встречи с этим антигеном организма.

Аллерген – любой антиген, вызывающий аллергическую реакцию.

Аллергия – это типовой патологический процесс, развивающийся при контакте организма с антигеном и сопровождающийся повреждением его собственных клеток, тканей и органов.

Аллоантигены – антигены другого генетически неидентичного организма того же вида.

Альтернативный путь активации комплемента – путь активации комплемента, при котором инициируется спонтанный гидролиз компонента C3 и при котором используются факторы B и D для формирования уникальной C3-конвертазы C3bBb.

Анафилотоксины – провоспалительные фрагменты комплемента C5a и C3a, высвобождающиеся при расщеплении во время активации комплемента. Распознаются специфическими рецепторами и привлекают иммунные клетки в место своего появления.

Анергия – состояние невосприимчивости к антигену.

Антиген – это биополимер органической природы, генетически чужеродный для макроорганизма, при попадании в последний распознается его иммунной системой и вызывает иммунные реакции, направленные на его устранение.

Антигенпрезентирующие клетки – клетки, которые экспонируют (презентируют) чужеродный антиген в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости на своей поверхности.

Антитела или иммуноглобулины – крупные глобулярные белки плазмы крови, выделяющиеся B-лимфоцитами и плазматическими клетками иммунной системы и предназначенные для нейтрализации клеток патогенов (бактерий, грибов, многоклеточных паразитов) и вирусов, а также белковых ядов и некоторых других чужеродных веществ.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность – проявляется, когда антитело связывает антиген на поверхности какой-либо клетки-мишени и через Fc-фрагмент привлекает для ее раз-

рушения эффекторные клетки (NK-клетки, макрофаги, эозинофилы и др.).

Аутоантигены – собственные антигены организма, на которые возникает иммунный ответ.

Аутоиммунные заболевания – это патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены.

Белки острой фазы – белки врожденного иммунитета, продукция которых увеличивается при наличии инфекции. Они циркулируют в крови и участвуют в ранних фазах защиты организма от инфекции.

В-клеточный рецептор – рецептор на поверхности В-клеток, специфически распознающий антиген.

Врожденный иммунитет (видовой, наследственный, генетический, конституциональный, неспецифический, естественный) – это выработанная в процессе филогенеза генетически закреплённая, передающаяся по наследству невосприимчивость данного вида и его индивидов к какому-либо антигену, обусловленная биологическими особенностями самого организма, свойствами данного антигена, а также особенностями их взаимодействия.

Вторичный иммунный ответ – иммунный ответ, который возникает в ответ на повторный контакт с антигеном. По сравнению с первичным начинается раньше после воздействия, характеризуется выработкой больших количеств антител переключенных классов. Возникает при активации клеток памяти.

Главный комплекс гистосовместимости – кластер генов, находящийся на 6-й хромосоме у человека, который кодирует набор мембранных гликопротеинов, называемых молекулами MHC. MHC также кодирует белки, вовлеченные в процессинг антигена и другие аспекты защиты клеток хозяина.

Гуморальный иммунитет – имунитет, осуществляемый за счет циркулирующих в крови белков (антител или белков системы комплемента).

Иммунитет – это способ защиты организма от генетически чужеродных веществ – антигенов экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма,

биологической (антигенной) индивидуальности каждого организма и вида в целом.

Иммунная система – это функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей, клеток, специфических белков и регуляторных компонентов, обеспечивающих защиту организма от экзогенных и эндогенных антигенов или система, осуществляющая иммунный ответ организма.

Иммунный ответ (способ реагирования иммунной системы) – комплексная стадийная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном и направленная на его элиминацию

Иммунный синапс – контакт между антигенпрезентирующей клеткой (клеткой-мишенью) и лимфоцитом, таким как Т/В-лимфоцит (Т-клетка) или натуральным киллером (NK-клетка) посредством специфического рецептора (TCR) и молекул MHC и костимулирующими рецепторами для передачи сигнала об антигене.

Иммунный фагоцитоз – это фагоцитоз опсонизированных антителами или белками системы комплемента патогенов.

Иммунодефициты – нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов.

Иммунологическая память – это способность иммунной системы отвечать более быстро и эффективно на антиген (патоген), с которым у организма был предварительный контакт.

Иммунологическая толерантность – явление, противоположное иммунному ответу и иммунологической памяти, проявляется в том, что на повторное введение антигена вместо выработки иммунитета организм проявляет ареактивность, инертность, неотвечаемость на антиген, т. е. толерантен к антигену.

Иммунология – медикобиологическая наука, изучающая реакции организма на чужеродные структуры (антигены): механизмы этих реакций, их проявления, течение и исход в норме и патологии, а также разрабатывающая методы исследования и лечения, основанные на этих реакциях.

Иммуносупрессия (иммунодепрессия) – угнетение иммунитета по той или иной причине.

Интегрины – это трансмембранные гетеродимерные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы.

Периферические органы иммунной системы – это те органы, в которых происходит антигензависимая дифференцировка клеток иммунной системы и реализация иммунного ответа.

Регуляторные клетки – это клетки, которые контролируют силу и продолжительность иммунного ответа.

Селектины – белки из семейства молекул клеточной адгезии, расположены на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, связывающихся с остатками сахаров определенных гликопротеинов с муциноподобными свойствами.

Система комплемента – это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма.

Фагоцитоз – это активное распознавание и поглощение микроорганизмов фагоцитирующими клетками с их последующей инактивацией и перевариванием.

Хемокины – большое семейство структурно-гомологичных цитокинов, которые стимулируют передвижение лейкоцитов и регулируют их миграцию из крови в ткани.

Центральные органы иммунной системы – это органы, в которых происходит образование, созревание и антигеннезависимая дифференцировка клеток иммунной системы.

Цитокины – это белковые или полипептидные факторы, лишенные специфичности в отношении антигенов, продуцируемые преимущественно активированными клетками и опосредующие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях.

Эффекторные клетки – клетки, которые реализуют иммунный ответ.

Fc-рецептор – белок, расположенный на поверхности нескольких видов клеток иммунной системы (естественных киллеров, макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток), связывается с антителами, которые прикрепляются к поверхности инфицированных клеток или патогенам и запускает активацию этих клеток.

NOD-подобные рецепторы – это гетерогенное семейство эндогенных NOD-подобных рецепторов, которые экспрессируются в цитоплазме клеток и распознают PAMP внутриклеточных патогенов.

Toll-подобные рецепторы – это рецепторы, которые относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов PRRs и осуществляют распознавание молекулярных структур патогенов PAMPs (экзогенных лигандов) и ряда эндогенных лигандов DAMPs (молекул, которые высвобождаются в ответ на повреждение клеток), обеспечивая быструю реакцию клетки.

ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧЕТУ

1. Иммунная система человека: строение и функции.
2. Центральные органы иммунной системы: их строение и функции.
3. Периферические органы иммунной системы: их строение и функции.
4. Понятие об иммунитете. Виды иммунитета.
5. Основные группы клеток иммунной системы по функциям.
6. Характеристика клеток врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры): происхождение, дифференцировка, морфология, функции.
7. Т-лимфоциты: строение, происхождение, дифференцировка, субпопуляции, функции.
8. В-лимфоциты: строение, происхождение, дифференцировка, субпопуляции, функции.
9. Общая характеристика молекул иммунной системы: виды, особенности строения, функция, клетки продуценты. Антигенпредставляющие (MHC I и MHC II класса), антигенраспознающие (рецепторы клеток врожденного иммунитета: TLR, NLR, KIR, рецепторы клеток адаптивного иммунитета: BCR, TCR), антигенсвязывающие молекулы (иммуноглобулины, белки системы комплемента).
10. Адгезивные молекулы: интегрины; селектины; муцины; суперсемейство рецепторов к факторам некроза опухоли и фактору роста нервов – TNF/NGF (или молекулы, опосредующие апоптоз).
11. Иммуноцитокины: интерлейкины, колониестимулирующие факторы, интерфероны, факторы некроза опухоли, трансформирующие факторы роста, хемокины и др.
12. Понятие о врожденном иммунном ответе. Общая характеристика факторов врожденного иммунитета: механические барьеры, физико-химические барьеры, иммунобиологические барьеры.
13. Особенности строения и спектр биологических веществ, синтезируемых макрофагами.
14. Характеристика и отличительные особенности нейтрофилов, их роль в реализации врожденного иммунитета. Особенности строения (рецепторы, маркеры) и спектр биологических веществ, синтезируемых нейтрофилами. Стадии созревания и дифференцировки нейтрофилов.

15. Фагоцитоз как основной механизм врожденного иммунитета. Стадии фагоцитоза. Виды фагоцитоза: завершенный, незавершенный, кислородзависимый, кислороднезависимый. Понятие об «окислительном взрыве», его роль в реализации иммунного ответа. Характеристика киллерной активности фагоцитов.
16. Общая характеристика гуморальных факторов врожденного иммунитета. Система комплемента: строение, происхождение, функции. Механизмы активации белков системы комплемента: классический, альтернативный, лектиновый.
17. Лизоцим: строение, функции.
18. Характеристика белков семейства интерферонов: виды, происхождение, механизм действия.
19. Характеристика защитных белков сыворотки крови.
20. Методы оценки функциональной активности фагоцитов: НСТ-тест, хемилюминсцентный анализ, проточная цитометрия, оценка хемотаксиса с помощью камеры Бойдена.
21. Методы определения содержания и активности гуморальных факторов врожденного иммунитета.
22. Антигены: структура и основные свойства (чужеродность, специфичность, антигенность, иммуногенность). Понятие об антигенной детерменанте.
23. Классификация антигенов: по происхождению (экзогенные и эндогенные (ауто- и неоантигены)), по природе (белковые, небелковые), по молекулярной структуре (глобулярные, фибриллярные), по степени иммуногенности (полноценные, неполноценные), по степени чужеродности (ксено-, алло- и изоантигены), по направленности активации и обеспеченности иммунного реагирования (иммуногены, аллергены, толерогены). Примеры.
24. Понятие о тимусзависимых и тимуснезависимых антигенах.
25. Антигены организма человека: разнообразие, функции, клиническое значение.
26. Антигены групп крови человека и системы резус: особенности строения и обнаружения, клиническое значение.
27. Антигены гистосовместимости (MHC I и MHC II класса): строение, особенности синтеза, функции, клетки носители, клиническое значение.
28. CD-антигены: строение, особенности синтеза, клетки носители, функции, клиническое значение.
29. Опухольассоциированные антигены (вирусные, эмбриональные, нормальные): строение, особенности синтеза, функции, клетки носители, клиническое значение.

30. Процессы, происходящие с антигеном в макроорганизме (проникновение, циркуляция, ответная реакция организма).
31. Антитела: структура, основные свойства (афинность, авидность, специфичность, антигенность) и функции (нейтрализация, маркировка, деструкция, элиминация антигенов). Происхождение антител, синтез антител. Динамика антителопродукции.
32. Характеристика основных классов антител: особенности строения, синтеза, функции. Виды антител (рецепторные, нормальные, моноклональные, полные, неполные, тепловые, холодовые, комплементсвязывающие, комплементнесвязывающие, видовые, изотипические, аллотипические, идиотипические).
33. Физико-химическое взаимодействие антигенов и антител (электростатические; полярные, водородные, гидрофобные взаимодействия, силы Ван-дер-Ваальса).
34. Методы обнаружения антигенов и антител: серологические реакции (общая характеристика). Реакции агглютинации и преципитации. Цель и техника постановки. Реакция непрямой гемагглютинации с эритроцитарными диагностиками. Серологические реакции с использованием метки: прямая и непрямая реакции иммунофлюоресценции (РИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунный анализ (РИА), иммунохемилюминисценция. Принцип постановки иммуноблоттинга. Методы обнаружения антигемагглютининов (РТГА). Определение вируснейтрализующих антител в реакции нейтрализации (РН). Метод определения поверхностных CD-антигенов методом проточной цитометрии.
35. Иммунный ответ. Этапы иммунного ответа. Характеристика клеток и молекул, участвующих в реализации адаптивного иммунного ответа.
36. Взаимодействие клеток иммунной системы. Презентация антигена, распознавание антигена. Механизм активации Т-хелпера. Механизм активации В-лимфоцита, антителообразование, развитие гуморального иммунного ответа. Механизм активации Т-киллера, формирование клеточного иммунного ответа.
37. Механизмы реализации гуморального иммунного ответа: иммунный фагоцитоз, антитело-зависимая цитотоксичность, комплемент-зависимый лизис.
38. Методы оценки функционального состояния Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов.
39. Методы оценки продукции антител, цитокинов.

40. Иммунологическая память: понятие, виды. Механизмы формирования иммунологической памяти. Характеристика цитокинов, принимающих участие в реализации иммунологической памяти.
41. Понятие о первичном и вторичном иммунном ответе. Молекулярные и клеточные различия первичного и вторичного иммунного ответа.
42. Иммунологическая толерантность: понятие, виды (естественная, искусственная). Механизмы формирования иммунологической толерантности. Характеристика цитокинов, принимающих участие в реализации иммунологической толерантности.
43. Супрессия иммунного ответа: понятие, виды. Механизмы супрессирования иммунного ответа.
44. Значение иммунологической памяти, толерантности и супрессии в регуляции иммунного ответа. Характеристика цитокинов, принимающих участие в реализации супрессии иммунного ответа.
45. Методы оценки показателей, характеризующих иммунологическую память, толерантность и супрессию иммунного ответа.
46. Иммунитет при различных состояниях: механизм развития, основные участники иммунитета (клетки и молекулы): противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противопротозойный, противогельминтный, противоопухолевый, трансплантационный, иммунитет беременных, иммунитет кожи, слизистых оболочек.
47. Понятие о реакциях гиперчувствительности, аллергии, аллергических заболеваниях. Характеристика и классификация наиболее распространенных аллергенов. Общий механизм развития аллергических реакции (иммунологиическая, патохимическая, патофизиологическая стадии). Классификация аллергических реакций по Р.А. Куку, П. Джеллу и Р. Кумбсу, по А.Д. Адо).
48. Методы диагностики аллергических реакций in vivo и in vitro. Методы постановки кожно-аллергических проб, оценка результатов. Ошибки при проведении аллергодиагностики.
49. Аутоиммунные заболевания, общая характеристика, диагностика, примеры заболеваний.
50. Иммунодефицитные состояния (ИДС), определение понятия, принципы классификации. Методы диагностики ИДС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном учебном пособии в наиболее доступной форме изложен достаточно сложный материал для того, чтобы познакомить читателя с механизмами реализации иммунного ответа в норме и при патологических состояниях, а также показать необходимость их познания.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов по дисциплине «Иммунология». В каждой из четырех глав в доступной форме кратко представлен конкретный теоретический материал, снабженный необходимыми иллюстрациями, и даются контрольные вопросы для проверки знаний, а также примерный перечень вопросов для подготовки к зачету и глоссарий.

Структура учебного пособия построена таким образом, чтобы студент мог самостоятельно разобраться в ключевых терминах и теоретическом содержании предмета. Порядок тем пособия представлены в определеной логической последовательности – вначале раскрываются общие понятия иммунологии, затем дается характеристика строению иммунной системы и ее конкретным компонентам. Далее рассматриваются общие формы реализации врожденного и адаптивного иммунного ответа, которые лежат в основе частных случаев.

Также в пособии уделено внимание иммунопатологическим состояниям, таким как аллергические реакции, аутоиммунные заболевания и иммунодефицитные состояния. В данном пособии дается лишь краткое представление о них, так как более подробно они будут изучаться на старших курсах в рамках клинических дисциплин, таких как клиническая иммунология, аллергология и инфекционные болезни. Полагаем, что такое изложение и расположение материала будет способствовать его лучшему усвоению.

Надеемся, что пособие вызовет у студентов и молодых специалистов научный интерес и пробудит в них творческий подход в освоении новых иммунологических знаний.

РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЙ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Основной

1. Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто; пер. с англ.; под ред. Т.П. Мосоловой, Л.В.Козлова. – 4-е изд. – М.: Лаборатория знаний, 2018. – 320 с. – Текст непосредственный.
2. Иммунология и аллергология: цветной атлас: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А. А. Воробьев; под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. – М.: Практическая медицина, 2006. – 287 с. – Текст непосредственный.
3. Иммунология по Ярилину: учебник / С. А. Недоспасов; под ред. С. А. Недоспасова, Д.В. Купраша. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 808 с. – Текст: непосредственный.
4. Иммунология: практикум / сост. Ю. В. Саранчина. – Абакан: Издательство ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, 2020. – 131 с. – Текст: непосредственный.
5. Мерфи, К. Иммунобиология по Джанвэю / К. Мерфи, К. Уивер; пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатьевой, О.А. Свитич, И.Н. Дьякова. – М.: Логосфера, 2020. – 1184 с. – Текст: непосредственный.
6. Нормальная и патологическая физиология лейкоцитов: учебно-методический комплекс по дисциплине: конспект лекций / сост. Е. С. Агеева, Ю. В. Саранчина, Н. П. Неделькина. – Абакан: Издательство ФГБОУ ВПО «Хакасский госу-дарственный университет им. Н. Ф. Катанова», 2016. – 60 с. – Текст непосредственный.
7. Патофизиология наследственности: учеб. пособие / сост. Е. С. Агеева, И. П. Романова, Ю. В. Саранчина, С. В. Дутова. – Абакан: Издательство ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф.Катанова, 2012. – 144 с. – Текст непосредственный.
8. Хаитов, Р. М. Иммунология. Атлас / Р. М. Хаитов, Ф. Ю. Гариб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 416 с. – Текст : непосредственный.
9. Хаитов, Р. М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие / Р. М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 68 с. – Текст : непосредственный.
10. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник / Р. М. Хаитов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с. – Текст : непосредственный.
11. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. – Текст: непосредственный.

Дополнительный

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с. – Текст: непосредственный.

2. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 549 с. – Текст: непосредственный.
3. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 642 с. – Текст: непосредственный.
4. Козлов, В. А. Клиническая иммунология / В. А. Козлов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев [и др.]. – Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. – Текст непосредственный.
5. Козлов, В. А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В. А. Козлов, А. Г. Борисов, С. В. Смирнова [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с. – Текст: непосредственный.
6. Койко, Р. Иммунология: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей / Р. Койко, Д. Саншайн, Э. Бенджамини; пер. с англ.; под ред. Н. Б. Серебряной. – Москва: Академия; Санкт-Петербург: Филологический фак. СПбГУ, 2008. – 365 с. – Текст: непосредственный.
7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А. А. Воробьева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 704 с. – Текст: непосредственный.
8. Рёкен, М. Наглядная аллергология / М. Рёкен, Г. Греверс, В. Бургдорф; пер. с англ. – 2-е изд. – М.: Лаборатория знаний, 2019. – 238 с. – Текст: непосредственный.
9. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с. – Текст: непосредственный.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002. 320 с.
2. Большая Медицинская Энциклопедия: в 30 т. / под ред. Б. В. Петровского. 3-е изд. М.: Сов. Энциклопедия, 1978. Т. 9. 483 с.
3. Большой медицинский энциклопедический словарь / С. Э. Аветисов и др.; под ред. В. И. Бородулина. Изд. 4-е, испр. и доп. М.: РИПОЛ классик, 2007. 959 с.
4. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология / пер. с англ.; под ред. Т.П. Мосоловой, Л.В. Козлова. 4-е изд. М.: Лаборатория знаний, 2018. 320 с.
5. Варфоломеев С. Д. Химическая энзимология. М.: Академия, 2005. С. 238–239.
6. Галактионов В. Г. Иммунология: учебник. М.: Изд-во МГУ, 1998. 480 с.
7. Зверев В. В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. : учебник / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Т. 1. 448 с.
8. Иммунология и аллергология: цветной атлас: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А. А. Воробьев; под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. М.: Практическая медицина, 2006. 287 с.
9. Иммунология по Ярилину: учебник / С. А. Недоспасов; под ред. С. А. Недоспасова, Д.В. Купраша. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 808 с.
10. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Мешкова Р. Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 642 с.
11. Койко Р., Саншайн Д., Бенджамини Э. Иммунология: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей / пер. с англ.; под ред. Н. Б. Серебряной. Москва: Академия; Санкт-Петербург: Филологический фак. СПбГУ, 2008. 365 с.
12. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.
13. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г. А. Игнатьевой, О. А. Свитич, И. Н. Дьякова. М.: Логосфера, 2020. 1184 с.
14. Мутовин Г. Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учебное пособие. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 832 с.
15. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 1. 895 с.
16. Саранчина Ю. В., Агеева Е. С., Дутова С. В. Нейтрофилы: роль в физиологических и патологических процессах: конспект лекций. Абакан: Издательство ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова, 2014. 82 с.
17. Снимщикова И. А. Курс лекций по общей иммунологии. Орел: ОГУ, 2015. 122 с.

18. Снимщикова И. А. Курс лекций по частной иммунологии. Орел: ОГУ, 2015. 120 с.
19. Степанова Н. А., Висмонт Ф. И. Нарушения иммунологической реактивности (патофизиологические аспекты): учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2010. 44 с.
20. Ткаченко Б. И. Основы физиологии человека: учебник для высших учебных заведений. В 2-х т. / под ред. Б. И. Ткаченко. СПб.: Международный фонд истории науки, 1994. Т. 1. 567 с.
21. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. 231 с.
22. Фёршт Э. Структура и механизм действия ферментов. М.: Мир, 1980. С. 395–396.
23. Хаитов Р. М. Иммунология: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 496 с.
24. Черешнев В. А., Шмагель К. В. Иммунология: учебник для студентов образовательных учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по направлению подготовки 060101 «Лечебное дело». 4-е изд., перераб. и доп. М.: Центр стратегического партнерства, 2014. 519 с.
25. Шевченко Е.А, Куприянова Н.Б., Телеганова Е.В. [и др.]. Изменение уровня лизоцима, IgA b SIgA в ротовой жидкости при личении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у разных возрастных групп женского пола // Современные проблемы науки и образовани. 2016. № 3.
26. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
27. Abbas A. K., Cellular and molecular immunology / Abbas Abul K., Lichtman Andrew H., Pillai Shiv. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. 554 p.
28. Alberts B., Johnson A., Lewis J. [et al.]. Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science, 2002. 1367 p.
29. Dumoulin M., Kumita J. R., Dobson C. M. Normal and aberrant biological self-assembly: insights from studies of human lysozyme and its amyloidogenic variants // Accounts of Chemical Research. 2006. Vol. 39. P. 603–610.
30. Hansen N. E., Karle H., Andersen V. [et al.] Lysozyme turnover in man // J. Clin. Invest. 1972. T. 51. P. 1146–1155.
31. Holtmeier W., Kabelitz D. Gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses // Chemical immunology and allergy. 2005. T. 86. P. 151–183.
32. Ibrahim H. R., Thomas U., Pellegrini A. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permabilization action // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 43767–43774.
33. Murphy K., Travers P., Walport M. Janeway's Immunobiology. New York: Garland Science, 2011. 888 p.
34. Pepys M. B., Hawkins, P. N. Booth, D. R. [et al.] Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis (англ.) // Nature. 1993. Vol. 362. P. 553–557.
35. Peters C. W., Kruse U., Pollwein R. [et al.] The human lysozyme gene. Sequence organization and chromosomal localisation // Eur. J. Biochem. 1989. Vol. 182. P. 507–516.

36. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme // PLoS Pathogens. 2017. Vol. 13(9): e1006512.
37. Schwarz B. A., Bhandoola A. Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis // Immunol. Rev. 2006. Vol. 209. P. 47–57.
38. Sleckman B. P. Lymphocyte antigen receptor gene assembly: multiple layers of regulation // Immunol Res. 2005. Vol. 32. P. 153–8.
39. Tamburini S., Shen N., Wu H.C. [et al.] The microbiome in early life: implications for health outcomes // Nat. Med. 2016. Vol. 22. P. 713–722.

Учебное издание

ИММУНОЛОГИЯ

Учебно-методический комплекс по дицсиплине

Учебное пособие

Составитель:
Саранчина Юлия Владимировна

Подписано в печать с готового оригинал-макета 10.09.2021. Формат 60 × 84 1/16.
Гарнитура Times New Roman. Печать – ризограф. Бумага офсетная.
Физ. печ. л. 18. Усл. печ. л. 16,74. Уч.-изд. л. 12,06.
Тираж 50 экз. Заказ № 128.

Издательство ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет
им. Н. Ф. Катанова»
Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет
им. Н. Ф. Катанова»
655017, г. Абакан, пр. Ленина, 90А, тел. 22-51-13; e-mail: izdat@khsu.ru