

Лекция

П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 2

Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел. (495) 248-53-41

Статья поступила: 15.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

В лекции обсуждаются роль и механизмы реализации биомеханических, физико-химических и биологических факторов системы неспецифической защиты организма. Характеризуются основные клеточные и гуморальные факторы этой системы, анализируются этиология, патогенез и основные проявления синдромов недостаточности системы иммунобиологического надзора организма, развивающихся в результате нарушения механизмов врожденного иммунитета.

Ключевые слова: биомеханические и физико-химические факторы защиты, естественные киллеры, механизмы цитолиза, синдромы недостаточности врожденного иммунитета.

59

СИСТЕМА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА И СИНДРОМЫ ЕЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эффективную и быструю защиту организма от многочисленных неантигенных патогенных факторов, в большей мере, обеспечивает комплекс взаимосвязанных механизмов неспецифической резистентности системы иммунобиологического надзора (СИБН). Именно эти механизмы реализуют практически немедленный ответ на появление в организме чужеродного агента. Кроме того, особенностью механизмов резистентности системы врожденного иммунитета является то, что вовлечение их в реакцию защиты не связано (в отличие от специфической — иммунной реакции) с клональной селекцией лимфоцитов, вызываемой антигеном.

Активация механизмов врожденного иммунитета вызывается другими стимулами. Наиболее часто —

взаимодействием «консервативных» структур микроорганизмов, получивших название «патогенассоциированных» молекул (PAMP — pathogen-associated molecular patterns) с «образраспознающими» рецепторами (pattern-recognition receptors — PRR) клеток, обладающих фагоцитарной активностью. Эти клетки, в свою очередь, представляют (презентируют) информацию о PAMP иммунным клеткам, которые формируют весьма эффективную — специфическую защиту организма. Важно, что механизмы системы врожденного иммунитета не обладают «памятью», и их ответ на патоген каждый раз формируется заново. Но повторный контакт его с клетками СИБН (включая иммунные клетки) обеспечивает эффективный ответ, который формируется уже при участии механизмов обеих ее систем: и врожденного и адаптивного иммунитета. Значение факторов физических, химических и биологических неспецифической защиты организма представлено в табл. 1 и 2.

P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. Part II

The role and mechanisms of realization of biomechanical, physical, chemical and biological factors of system of non-specific defense of organism are discussed in this article. Authors characterize the main cell and humoral factors of this system; analyze etiology, pathogenesis and main signs of syndromes of insufficiency of immunosurveillance of organism, developing as a result of disorders of inborn immunity mechanisms.

Key words: biomechanical and physical, chemical factors of defense, natural killers, cytolysis mechanisms, syndrome of inborn immunity insufficiency.

Таблица 1. Факторы и механизмы системы неспецифической резистентности организма и их нарушения

Ткани, органы, системы	Факторы и механизмы защиты организма			Причины инактивации факторов и механизмов защиты организма
	физические	химические	биологические	
Кожа	Механическая задержка патогенов, слущивание клеточных слоев	Бактерицидное действие органических кислот, секретов потовых и сальных желез, антимикробных пептидов	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Нарушение целостности кожного покрова и слизистых оболочек при травме, ожоге, трофической язве, дерматитах
Слизистые оболочки	Ингибирование адгезии микробов, механическая задержка и смывание патогенов слюной, слезной жидкостью, секретами	Бактерицидное действие лизоцима, свободных радикалов, лактоферрина, секреторных иммуноглобулинов	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Расстройства секреции слюны, слезной жидкости, других секретов; дисфункции потовых и сальных желез; недостаточность IgA
Слизистая оболочка дыхательных путей	Мукоцилиарный транспорт микробов	Бактерицидное действие сурфактанта	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Цилиарная дискинезия; избыток слизи; недостаточность сурфактанта
Желудочно-кишечный тракт	Перистальтика кишечника, диарея, рвота	Бактерицидное действие кислой среды желудка, щелочной среды кишечника, тиоцианатов, лизоцима, миелопероксидазы, лактоферрина, катионных белков, желчных кислот	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Снижение желудочной секреции; дисбактериоз; ахолия
Мочеполовая система	Механическое удаление микробов с током мочи	Бактерицидное действие кислой среды мочи, лизоцима, вагинального лактата, спермина	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Дисбактериоз (часто вследствие применения антибактериальных препаратов); нарушение оттока мочи; простатит

Основа физических факторов — анатомические барьеры (кожа и слизистые оболочки). Они служат первой линией защиты против проникновения в организм возбудителей инфекций и других патогенных факторов. Строение и другие свойства, секреторные вещества физических и химических барьеров препятствуют микробам попасть во внутреннюю среду организма, уничтожают их, либо подавляют их рост. Чаще всего входными воротами инфекции служат кожа и слизистые оболочки дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем. Если первый защитный барьер оказался неэффективным, то патоген, попадая в ткань и повреждая ее, закономерно вызывает воспалительную и иммуно-аллергическую реакции. Воспаление играет протективную роль, рекрутируя и активируя неспецифические и специфические факторы и механизмы резистентности организма. Если и они оказываются неэффективными или недостаточными, патогенный фактор приводит к нарушению структуры и функции пораженного органа или ткани. Генерализация процесса происходит тогда, когда повреждение не ограничивается очагом первичного воздействия. Патогенный фактор, продукты его превращения и воздействия на структуры организма, попадают в интерстиций, лимфу, а затем и в кровь. Недостаточ-

ность механизмов защиты может быть первым шагом к развитию иммунопатологических реакций, процессов и состояний.

Биомеханические факторы

Кожа и слизистые оболочки эффективно защищают от патогенов. Необходимое условие проникновения многих возбудителей в организм — наличие микротравм кожи и слизистых оболочек, укусы кровососущих насекомых.

Кожные покровы снабжены «непрístupным» многослойным эпителием. Эта «линия обороны» подкреплена секретами кожных желез и постоянным слущиванием клеток эпидермиса.

Нарушение целостности эпидермиса (например, при травмах или ожогах) — важная предпосылка для микробных инвазий, особенно при контактах с инфицированными субстратами (почва, растительные остатки и т.д.). Кожа снабжена мощными факторами СИБН (например, клетками системы мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитами). Она содержит антимикробные пептиды кателицидины (LL37) и β -дефенсины.

Кателицидины — группа пептидов, синтезируемых фагоцитами и эпителиальными клетками. Они различа-

Таблица 2. Неспецифические механизмы и факторы, препятствующие проникновению в организм микробов и элиминации их из организма

Ткани, органы, системы	Типы клеток	Механизмы и факторы
ФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ		
Кожа	Эпидермис и многослойный эпителий слизистых оболочек	Механическая задержка микробов, слущивание инфицированных клеток
Слизистые оболочки	Каемчатый и мерцательный эпителий	Ингибирование адгезии микроорганизмов, мукоцилиарный транспорт
	Разные виды эпителия	Механическая задержка микробов, смывание их слюной, слезной жидкостью, секретами
	Секреторный эпителий	Выделение секрета, смывающего микробы
ХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ		
Кожа	Потовые и сальные железы	Органические кислоты (закисление среды)
Слизистые оболочки	Париетальные клетки желудка	Соляная кислота (бактерицидное действие)
	Секреторные клетки	Бактерицидные и бактериостатические вещества
	Полиморфноядерные лейкоциты	Лизоцим, свободные радикалы, лактоферрин
Легкие	Альвеолоциты, альвеолярные макрофаги, эпителий дыхательных путей	Сурфактант, фагоцитоз, кателицидины (бактерицидные пептиды)
Верхний отдел ЖКТ — слюнные железы	Полиморфноядерные лейкоциты, клетки Панета	Тиоцианаты, лизоцим, миелопероксидаза, лактоферрин, катионные белки, α -дефенсины, бактерицидные пептиды
Нижний отдел ЖКТ	Нормальная микрофлора	Желчь, желчные кислоты, бактерицидные низкомолекулярные жирные кислоты
Мочеполовая система	Эпителий, гранулоциты, ткань яичек, сперма	β -дефенсины, бактерицидные пептиды, кателицидины, спермин (рН-зависимый полиамин, ингибирующий рост грамположительных бактерий)

ются по первичной структуре, хотя и имеют сходные компоненты молекул-предшественниц. К ним относятся белки, гомологичные ингибитору катепсина L, LL37-пептид нейтрофилов и эпителиальных клеток человека. Бактерицидное действие большинства антимикробных пептидов обеспечивается деполяризацией под их влиянием мембран клеток-мишеней, нарушением целостности их цитолеммы, утечкой и/или накоплением в них избытка ионов, а также гипергидратацией микробных клеток.

β -дефенсины — представители группы лизосомальных катионных белков со щелочными свойствами. β -дефенсины обладают мощным внеклеточным бактерицидным действием на поверхности кожи и слизистых оболочек, а также — в очаге воспаления. Внутри фагоцитов дефенсины участвуют в уничтожении поглощенных микроорганизмов.

Слизистые оболочки имеют специализированные анатомические структуры (например, реснички мерцательного эпителия трахеи). Покрываемые слизью реснички формируют волны однонаправленных колебаний и перемещают слизь с заключенными в ней инородными частицами к выходу из дыхательных путей по поверхности эпителия. Этот процесс получил название мукоцилиарного транспорта. Нарушение этого транспорта развивается при курении, синдроме цилиарной дискинезии или при избытке слизи (например, у пациентов с бронхиальной астмой).

Физико-химические факторы

Биомеханические барьерные свойства кожи потенцируются секретами кожных желез. Последние вырабатывают бактерицидные вещества (например, жирные кислоты), либо обеспечивают снижение pH кожи за счет секреции кислот (уксусной, молочной, пировиноградной и др.). Слизистые оболочки также обладают множеством защитных факторов: от кислых значений pH желудка до секреции ими ферментов и антител (табл. 3).

Слизь. Слизистые оболочки покрыты слоем слизи — гелеобразного гликопротеинового вещества, задерживающего и фиксирующего различные объекты, в том числе микроорганизмы. Слизь гидрофильна, в связи с чем в нее могут диффундировать многие образующиеся в организме вещества, в том числе бактерицидные (например, лизоцим и пероксидазы).

Лизоцим (мурамидаза). В отделяемом слизистых оболочек содержится лизоцим — фермент, лизирующий пептидогликан муреин клеточной стенки преимущественно грамположительных бактерий. Лизоцим присутствует и в других жидкостях организма (например, в слюне, в слезной жидкости).

Сурфактант. В нижних участках воздухоносных путей и дыхательном секторе легких слизи нет, но поверхность эпителия покрыта слоем сурфактанта — поверхностно-активного вещества, участвующего в фиксации и уничтожении грамположительных бактерий.

Таблица 3. Эффекты гуморальных факторов системы неспецифической резистентности организма

Факторы	Источники	Эффекты
Ионы и низкомолекулярные соединения		
Низкий pO_2 в тканях, активные формы кислорода (OH^- , O_2 , H_2O_2)	Фагоциты, микробы	Угнетение роста микробов; бактерицидный эффект активных форм кислорода
Ионы галогенов (Cl^- и др.)	Биологические жидкости	Бактерицидный эффект при реагировании Cl^- с миелопероксидазой и H_2O_2
Ионы H^+ (высокие концентрации)	Фагоциты и другие клетки	Бактерицидный эффект
Жирные кислоты	Метаболиты фагоцитов и других клеток	Бактерицидный эффект при низких значениях pH
Фактор активации тромбоцитов	Фагоциты и другие клетки	Агрегация и дегрануляция тромбоцитов; активация макрофагов; ингибирование пролиферации Т клеток
Простые белковые молекулы		
Лактоферрин	Полиморфноядерные лейкоциты	Бактерицидный эффект при связывании Fe^{2+}
Трансферрин	Печень	Бактерицидный эффект при связывании Fe^{2+}
Интерфероны	Клетки, инфицированные вирусами	Подавление размножения вирусов
ИЛ 1	Клетки системы мононуклеарных фагоцитов	Развитие лихорадки; бактерицидный эффект белков острой фазы; повышение адгезивности эндотелия
ИЛ 6	Фагоциты, эндотелиоциты	Стимуляция реакции острой фазы и пролиферации В клеток
ИЛ 8	Активированные фагоциты и другие клетки	Стимуляция хемотаксиса фагоцитов
ФНО α	Макрофаги; другие клетки	Многофакторный цитотоксический эффект; активация продукции белков острой фазы
Лизоцим (мурамидаза)	Фагоциты	Бактерицидный эффект (гидролиз муреина клеточной стенки бактерий)
β -лизины	Тромбоциты	Бактерицидный эффект
Фибронектин	Макрофаги, фибробласты	Опсонизация патогена; потенцирование фагоцитоза
Белки острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин)	Гепатоциты	Опсонизация патогена; стимуляция хемотаксиса; активация факторов комплемента
Антимикробные пептиды (кателицидины, дефенсины и др.)	Эпителий, гранулоциты	Бактерицидный эффект; регуляция воспаления и адаптивного иммунитета
Белки теплового шока (HSP)	Все клетки	Активация механизмов естественного и адаптивного иммунитета; регуляция апоптоза и функции шаперонов*
Естественные антитела (в основном IgM)	В лимфоциты	Нейтрализация антигенов микробов
Сложные белковые системы		
Факторы системы комплемента	Макрофаги, гепатоциты	Повышение проницаемости стенок сосудов; спазм гладкой мускулатуры; бактерицидный эффект; потенцирование хемотаксиса; опсонизирующее действие
Факторы свертывающей системы крови	Печеночные кининогены, трансформированные специфическими протеазами (калликреинами)	Повышение проницаемости стенок сосудов, их дилатация; развитие болевого синдрома
Фибринопептиды	Фибриноген	Потенцирование хемотаксиса; опсонизирующее действие
Фактор Хагемана	Свертывающий каскад	Тромбообразование; нарушение кровоснабжения в очаге воспаления

Примечание.

* Шапероны (chaperon — наставник, сопровождающий) — семейство белков, регулирующих свертывание (фолдинг) полипептидных цепей и их протеолиз. Шапероны взаимодействуют с антигенными пептидами и, при участии рецепторов, транспортируют их внутрь антигенпрезентирующих клеток. Синтезированные в клетке молекулы МНС I класса в комплексе с антигенными пептидами (эпитопами) экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток для их представления цитотоксическим Т лимфоцитам.

Секреторные иммуноглобулины. Секреторные антитела относятся к специфическим иммунным факторам защиты СИБН. Однако реализуют они эту функцию на путях проникновения инфекционных агентов в организм, потенцируя барьерную роль слизистых оболочек. Секреторные антитела способны фиксировать и нейтрализовать микроорганизмы и паразитов (например, гельминтов) в слизистой оболочке, в просвете кишечника или дыхательных путей. Молекулы секреторного IgA постоянно выделяются на поверхность эпителия желудочно-кишечного (ЖКТ) и респираторного трактов в составе продуцируемых в них секретов. Существенно, что у многих представителей патогенных бактерий обнаружены сериновые sIgA-зависимые протеазы, которые обладают способностью инактивировать защитные sIgA. Секрет слизистой защищает sIgA от протеолиза.

Клеточные механизмы

Эти механизмы реализуются с участием нескольких типов специализированных клеток организма. Наиболее значимую роль играют следующие.

Т γ δ-клетки. Они представляют собой внутриэпителиальную субпопуляцию Т γ δ лимфоцитов с неспецифической активностью, направленной на уничтожение попадающих внутрь клетки микроорганизмов.

Клетки системы мононуклеарных фагоцитов. Эти клетки (дендритные, макрофаги, В лимфоциты, эпителиальные, купферовские и др.) осуществляют фагоцитоз, а также переработку (процессинг) и представление (презентацию) информации об антигене лимфоцитам.

Pit-клетки. Являются субпопуляцией NK-клеток с фенотипом CD56/CD16. Они сосредоточены в основном в синусоидах печени, слизистой матки, децидуальной оболочке. Pit-клетки уничтожают лимфоциты, которые активируются пищевыми антигенами и антигенами плода, обуславливая тем самым толерантность иммунной системы к этим антигенам.

Микробные факторы

На коже и слизистых оболочках находится большое число (около 500 видов) различных микроорганизмов, к которым организм человека толерантен. Эти микробы составляют его нормальную микрофлору. Участие этой флоры в реализации механизмов неспецифической резистентности связано с противодействием патогенным микроорганизмам путем как конкурентным, так и с помощью различных веществ: лизоцима, интерферона, молочной и уксусной кислот, антибиотиков и многих других. Нормальная микрофлора кишечника способна разрушать поступающие в него канцерогенные вещества и поддерживать высокую эффективность местного иммунитета.

Важнейшая функция нормальной микрофлоры — участие (в кооперации с организмом хозяина) в обеспечении **колонизационной резистентности**. Под этим термином подразумевается совокупность механизмов, придающих нормальной микрофлоре стабильность и предотвращающих заселение организма посторонними, в том числе патогенными, микробами.

Если колонизационная резистентность организма снижена, возможно развитие эндогенной инфекции или суперинфекции различной локализации. Это происходит из-за роста числа и расширения спектра условнопато-

генных микроорганизмов, их проникновения через стенку кишки или других полых органов.

Транзиторная микрофлора (условнопатогенные и патогенные микроорганизмы), которая контактирует с организмом хозяина, но подвергается бактерицидному действию антимикробных веществ, также участвует в поддержании дееспособности факторов неспецифической резистентности в активированном состоянии, благодаря стимуляции сигнальных рецепторов клеток — эффекторов врожденного иммунитета.

ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ СИСТЕМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА

Если возбудитель преодолевает поверхностные барьеры, то он неизбежно подвергается воздействию механизмов неспецифической защиты СИБН. К основным клеточным факторам врожденного иммунитета относят фагоцитирующие клетки и естественные киллеры (NK-клетки). Они вовлекаются в процесс нейтрализации патогенного агента практически немедленно после его появления в организме. Наряду с этим, эффективным гуморальным фактором врожденного иммунитета является система комплемента. В нее входят белки сыворотки крови, активирующиеся по принципу каскада в ответ на действие патогенного агента. В результате возможен непосредственный цитолиз бактериальных клеток или их опсонизация, облегчающая фагоцитоз. Активность факторов комплемента существенно дополняют различные биологически активные вещества (см. табл. 3). К их числу относятся и медиаторы воспаления: цитокины, эйкозаноиды, белки острой фазы и др.

Естественные киллеры (NK-клетки) как компонент системы неспецифической резистентности организма

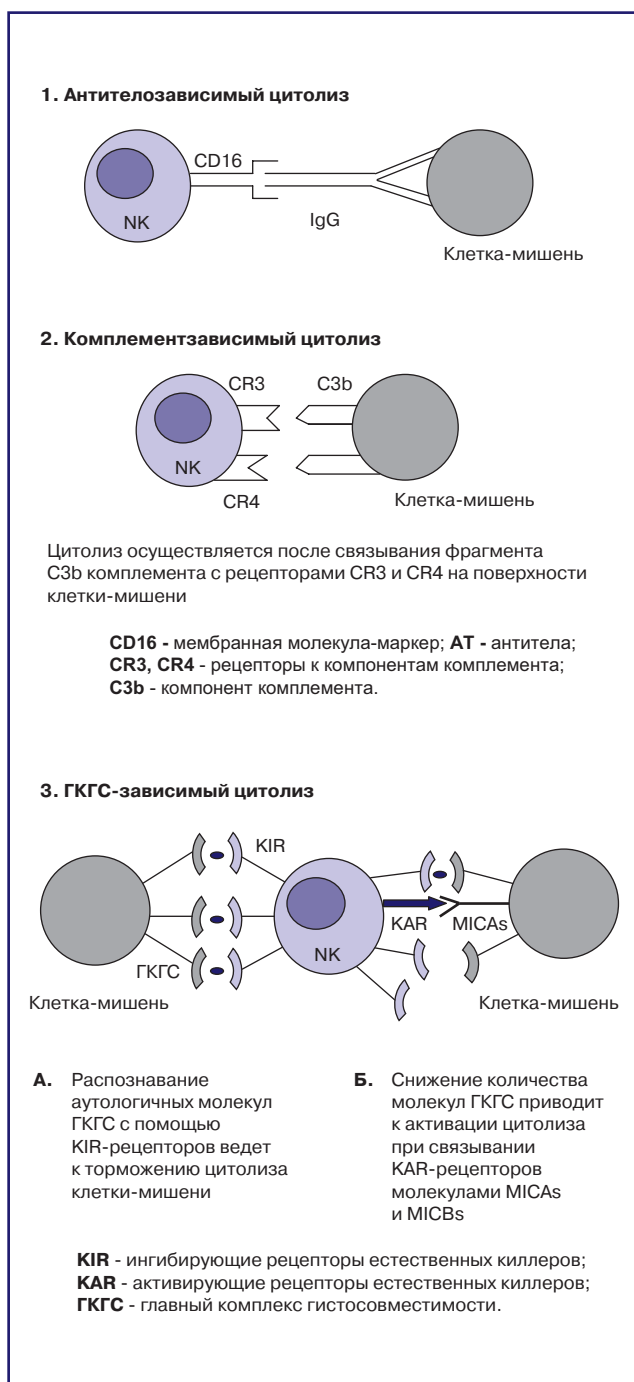
Среди лимфоцитов периферической крови имеется фракция клеток, получившая название «большие гранулярные лимфоциты». Они составляют до 15% всех циркулирующих лимфоцитов крови. Их называют также «нулевые» клетки, из-за отсутствия поверхностных маркеров Т или В лимфоцитов. Морфологически они отличаются наличием многочисленных азурофильных гранул. Большую часть этой фракции составляют NK-клетки (от англ. natural killer), или естественные киллеры. Название этих клеток определила их способность уничтожать инфицированные вирусом, опухолевые, стареющие и чрезмерно быстро пролиферирующие клетки. Для осуществления цитотоксичности NK-клеткам не требуется предварительного контакта с клетками-мишенями. NK-клетки лизируют измененные клетки организма за несколько часов, даже не распознавая отдельные антигены. Они также не формируют иммунной памяти.

Механизмы активации NK-клеток, распознавания и деструкции ими клеток-мишеней

В настоящее время описано несколько вариантов реализации цитолитического эффекта NK-клеток. К числу основных относят следующие.

Антителозависимый цитоллиз. NK-клетки при этом взаимодействуют с клетками-мишенями, опсонизированными антителами (наиболее часто IgG) и лизируют их. Этот процесс осуществляется благодаря наличию у

Рис. 1. Основные механизмы взаимодействия естественных киллеров с клетками-мишенями



NK-клеток рецепторов FcR к IgG (маркером их служит молекула CD16).

Комплементзависимый цитолиз. Доказательством функционирования такого механизма служит факт наличия на NK-клетках рецепторов к компонентам комплемента CR3, CR4 и другим, которые способны связываться с фрагментом C3b на цитолемме клетки-мишени и приводить к их деструкции.

Лектинзависимый цитолиз. Показано, что НК-клетки обнаруживают клетки-мишени с помощью специализированных рецепторов, которые представляют собой молекулы с лектиноподобной распознающей способностью. К ним относят высокомолекулярный гликопроте-

ин NKp.46, NKp.44, NKp.30 (natural cytotoxicity receptors). Контакт естественных киллеров с гетерогенными клетками способствует также молекула адгезии CD56. После обнаружения и контакта NK-клетки с поврежденной, опухолевой или вируссодержащей клеткой активируются механизмы ее цитолиза.

Цитокинзависимый цитотоксизм. Известен факт экспрессии NK-клетками рецепторов к молекулам адгезии и белкам теплового шока. Число их значительно возрастает в процессе повреждения собственных клеток организма и при их опухолевой трансформации. На NK-клетках определяются также рецепторы к хемокинам (CCR2 и CCR5). Наличие маркеров адгезивных молекул и хемокинов подтверждает значимость участия цитокинов, лейкоцитов, а также межклеточных контактов в механизме деструкции клеток-мишеней.

ГКГС-зависимый цитотиз. Киллерная активность НК-клеток зависит от количества молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (ГКГС I) на поверхности клеток-мишеней. Естественные киллеры запрограммированы на реализацию процесса цитоллиза, в том случае если не происходит связывания их рецепторов с ГКГС I клетки-мишени. Поскольку у опухолевых и пораженных вирусом клеток число молекул ГКГС I, как правило, снижено, способность НК-клеток разрушать их возрастает. Снижение количества антигенов ГКГС I на поверхности вирусинфицированных и опухолевых клеток уменьшает цитотоксичность Т лимфоцитов киллеров, но открывает для атаки со стороны НК-клеток (рис. 1).

Активация естественных киллеров, обеспечивающая «сигнал к ликвидации», происходит при связывании KAR-рецепторов (от англ. killer activation receptors — киллер-активирующие рецепторы) с молекулами MICAs и MICBs на поверхности поврежденных или трансформированных клеток. Имеются также рецепторы, которые распознают и препятствуют лизису клеток, содержащих аутологичные молекулы ГКГС I. Эти рецепторы обозначили как KIR (от англ. killer inhibitory receptor — рецепторы, подавляющие активность киллеров).

Распознавание KIR-продуктов гена HLA C и HLA-B на поверхности клетки-мишени тормозит цитотоксическую активность NK-клеток. Модификация этих молекул вирусами или метаболитами опухоли приводит к уничтожению клетки-мишени естественными киллерами.

Механизмы цитолиза патогенных и поврежденных клеток

НК-клетки уничтожают объект цитолиза с участием перфорина — белка, который образует микропоры в мембране клеток-мишеней. Гранзимы (серинсодержащие эстеразы), проникая через образовавшиеся поры в цитолемме клетки-мишени, индуцируют ее апоптоз. FAS лиганды (CD95) активированных естественных киллеров индуцируют апоптоз, взаимодействуя с FAS-протеином на поверхности клеток-мишеней. Кроме того, через указанные выше поры в клетки-мишени по градиенту концентрации в избытке поступают ионы натрия, кальция и другие. Это обуславливает их последующую гипергидратацию и разрыв клеточных мембран.

НК-клетки вырабатывают также фактор некроза опухоли, обладающий цитотоксической активностью, направленной на угнетение синтеза белка и образование избытка цитотоксических свободных радикалов. Вместе с тем, в гранулах самих НК-клеток содержится хондрои-

тинсульфат А, который способен защитить NK-клетки от аутолиза.

Регуляция процесса цитолиза. Активность NK-клеток регулируется цитокинами и многими другими биологически активными веществами. Доказано, что активированные макрофаги продуцируют интерлейкины (ИЛ) 12, ИЛ 15, ИЛ 18, стимулирующие цитотоксическую эффективность NK-клетки.

Интерфероны ИЛ 1, ИЛ 7, ИЛ 12, ИЛ 15, ИЛ 18 и особенно ИЛ 2 усиливают цитотоксичность NK-клеток и расширяют спектр клеток-мишеней для естественных киллеров. Активированные ИЛ 2 NK-клетки называют LAK-клетками (от англ. lymphokine activated killer — киллеры, активированные лимфокинами). Особое значение придается их противоопухолевой активности.

Активированные естественные киллеры сами выделяют цитокины (ИНФ α , γ и β , ИЛ 1, ИЛ 2, фактор некроза опухоли — ФНО α и β , колониестимулирующие и хемотоксические факторы, простагландины, серотонин и др.). Большинство из них участвуют в реализации цитолиза. NK-клетки, в свою очередь, оказывают ответное активирующее влияние на макрофаги, повышая их бактерицидные свойства. Цитотоксическая активность NK-клеток может быть подавлена или значительно снижена. Известно, что эффективность цитолиза падает под влиянием ингибиторов протеиназ, простагландинов, кортикостероидов, прогестерона, эстрадиола, адреностимуляторов. ИЛ 3 и Т супрессоры также способны инактивировать NK-клетки. Возможна и саморегуляция активности естественных киллеров, которая осуществляется по принципу обратной связи, например, при избытке вырабатываемого ими ИНФ γ .

Синдромы недостаточности СИБН как следствие нарушения функции NK-клеток

Недостаточность функций NK-клеток наблюдается при наследственных иммунодефицитах (например, при синдроме Шедьяка–Хигаси), а также при пигментной ксеродермии и анемии Фанкони. Описано заболевание, при котором полностью отсутствуют NK-клетки при сохраненной функции Т и В лимфоцитов.

Приобретенное в онтогенезе снижение активности и числа естественных киллеров в клеточной популяции связаны с развитием и быстрой прогрессией вирусных гепатитов, СПИДа, синдрома хронической усталости, ряда иммунных аутоагрессивных заболеваний. Доказано, что низкая эффективность NK-клеток коррелирует с возникновением и быстрой прогрессией опухолей, с меньшей продолжительностью жизни и повышенной смертностью больных с новообразованиями.

Дефицит NK-клеток является относительно редкой патологией. В случае ее возникновения у пациентов часто возникают и тяжело протекают инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями. Особенно это относится к ранним стадиям заболеваний, когда иммунный ответ еще не сформировался и основной механизм защиты связан с естественными киллерами.

Воспаление как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при его расстройствах

Одним из основных неспецифических компонентов системы иммунобиологического надзора является вос-

паление. Расстройство его может стать причиной ряда синдромов недостаточности механизмов неспецифической резистентности СИБН организма. К числу наиболее значимых процессов, нарушение которых может привести к таким синдромам, относят активацию и миграцию лейкоцитов из сосудистого русла, накопление их в очаге воспаления, фагоцитоз и/или лизис поврежденных, опухолевых и вирусинфицированных клеток.

Механизмы миграции лейкоцитов

Миграция лейкоцитов — активный и весьма сложный процесс, в котором выделяют несколько этапов, в зависимости от вида взаимодействия лейкоцитов и эндотелиоцитов, а также участия в этом процессе адгезивных молекул и других биологически активных веществ (рис. 2).

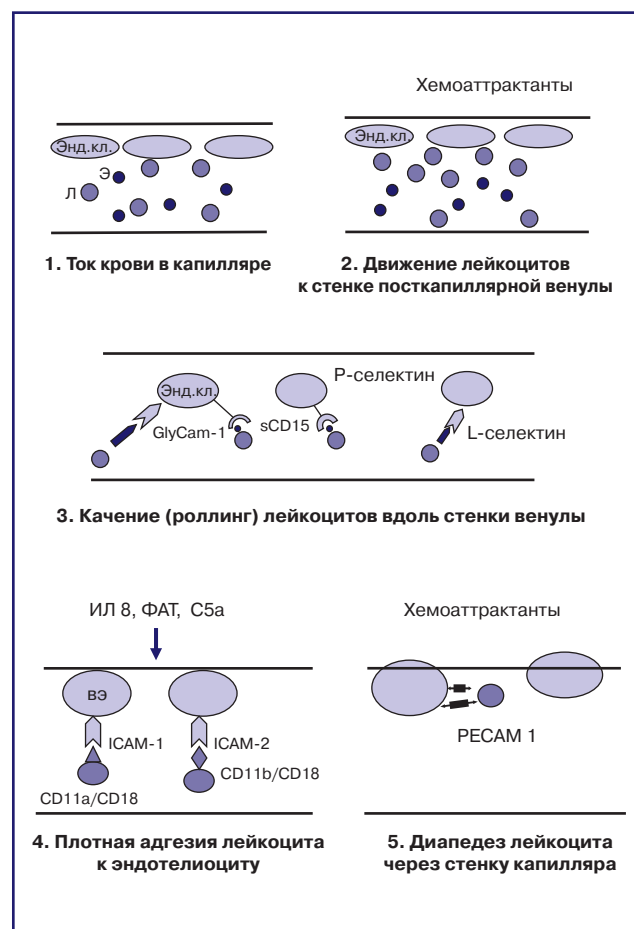
Начальный этап миграции лейкоцитов — движение их к стенке сосуда, обращенной к очагу воспаления. Причиной этого является более высокая концентрация хемоаттрактантов у стенки микрососуда на стороне, обращенной к очагу воспаления, а также замедление тока крови (особенно в венах).

К хемоаттрактантам, играющим ведущую роль в инициации процесса миграции лейкоцитов к стенке сосуда, относят:

- продукты, выделяемые патогенными микроорганизмами. Особое место среди них занимают липополисахариды бактерий (эндотоксины) и N-формил-

65

Рис. 2. Этапы миграции лейкоцитов в очаг воспаления



метионил-лейцил-фенилаланин (FMLP), который в свою очередь индуцирует высвобождение лейкотриена В₄ и гистамина из тучных клеток;

- хемокины (например, ИЛ 8, эотаксин);
- продукты метаболизма факторов комплемента (например, С₃а, С₅а).

Хемоаттрактанты запускают и поддерживают процесс миграции лейкоцитов за счет активации экспрессии молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток, а также стимулируют их направленное движение к эндотелиоцитам.

На следующем этапе отмечается медленное движение лейкоцитов вдоль стенки микрососуда по поверхности клеток эндотелия («качение», rolling — роллинг лейкоцитов). Ключевую роль в этом перемещении играют L-селектины (CD62L), экспрессирующиеся на поверхности лейкоцитов. L-селектины образуют слабые, обратимые связи с лигандами (GlyCam 1, CD34 и MAdCAM — мукозным адрессином) на поверхности эндотелиальных клеток.

Дальнейшая активация эндотелиальных клеток обеспечивается двумя другими селектинами: Р и Е, которые в норме на них отсутствуют. Они появляются на эндотелиоцитах под воздействием медиаторов воспаления (гистамина, свободных радикалов, цитокинов и др.). Их лигандами служат другие молекулы гликопротеидов, например sCD15.

Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты) используют в процессе прохождения через сосудистую стенку разный спектр молекул адгезии. С Р-селектином связана адгезия нейтрофилов и моноцитов. Е-селектин поддерживает адгезию лимфоцитов. Мобилизация Р-селектина из внутриклеточных депо и экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток происходит уже через 5–10 мин после действия повреждающего фактора. Затем (в течение нескольких часов) на поверхности клеток появляются Е-селектины, экспрессируются гены определенных цитокинов и рецепторы для них (для ИЛ 1, интерферона γ , ФНО α , хемокинов).

Р- и Е-селектины, взаимодействуя с углеводными детерминантами лейкоцитов sCD15, L-селектины лейкоцитов — с молекулами адгезии GlyCam 1, CD34, MAdCAM, устанавливают с ними обратимый контакт. В результате лейкоцит перекачивается вдоль внутренней поверхности микрососудов.

«Качение» лейкоцитов по эндотелиоцитам замедляет их движение по стенкам капилляров и посткапиллярных венул, увеличивает время их контакта с эндотелием и медиаторами воспаления. Это приводит к изменению характера адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток.

На следующем этапе миграции фагоцитов формируется прочная межклеточная адгезия. Под влиянием преимущественно хемокина ИЛ 8, а также фактора активации тромбоцитов, лейкотриена В₄, фрагмента компонента комплемента С₅а, происходит переключение лейкоцитов на экспрессию других молекул адгезии — интегринов. Они представляют собой молекулы гликопротеидов и имеют структуру гетеродимера. У них единая β_2 субъединица, которая связана с различными другими α -субъединицами: $\alpha_1\beta_2$ — интегрин (CD11a/CD18) и $\alpha\text{M}\beta_2$ — интегрин (CD11b/CD18). Одновременно при этом активируются рецепторы этих молекул на эндотелиальных

клетках — молекулы адгезии семейства иммуноглобулинов ICAM 1 (CD54) и ICAM 2 (CD102).

Связывание $\alpha_1\beta_2$ - и $\alpha\text{M}\beta_2$ -интегринов лейкоцитов с молекулами адгезии ICAM 1 и ICAM 2 на поверхности эндотелиальных клеток обеспечивает плотное прилипание к ним лейкоцитов и задержку их движения к очагу воспаления. Длительная фиксация на поверхности эндотелия создает условия для последующей эффективной миграции лейкоцитов через стенку сосуда.

Движение лейкоцитов через стенку микрососуда.

Этот этап реализуется путем диапедеза, чему способствует «хемотаксический импульс», исходящий, прежде всего, от хемокинов (вырабатываемых в эндотелиальных клетках) и сокращение эндотелиальных клеток под влиянием цитокинов, в частности — ФНО. В реализации этого механизма участвуют те же интегрины, которые взаимодействуют с молекулами ICAM 1, расположенными на внутренней, латеральной и базальной поверхности эндотелиоцитов и молекулы высокого эндотелия CD44, CD31 (PECAM 1).

Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты) используют в процессе прохождения через сосудистую стенку разный спектр молекул адгезии.

Миграция лейкоцитов с участием молекулы PECAM 1 (фактор адгезии тромбоцитов к эндотелию) происходит следующим образом: PECAM 1 располагается на боковых поверхностях эндотелиальных клеток. Его концентрация увеличивается по направлению к экстравазальному пространству. Это и обеспечивает движение лейкоцитов между эндотелиоцитами через сосудистую стенку в ткань.

Проникновение лейкоцитов через базальную мембрану микрососудов существенно облегчается в результате высвобождения лейкоцитами гидролитических ферментов: коллагеназ, эластаз, металлопротеиназ. Эти ферменты обеспечивают гидролиз волокон и основного вещества базальной мембраны.

В интерстициальном пространстве мигрировавшие клетки с помощью интегринов находят для себя «точку опоры» на поверхности коллагеновых волокон, молекул ламинина и фибронектина, а также, индуцированных воспалением молекул ICAM 1 на поверхности паренхиматозных клеток тканей и органов.

Медиаторы воспаления стимулируют процессинг антигена в тканевых макрофагах и дендритных клетках. Антигенпредставляющие клетки, содержащие антиген, проникают в лимфоузлы. Там они активируют наивные (не встречавшиеся ранее с антигеном) Т лимфоциты и фагоцитирующие клетки, которые с током крови достигают очага воспаления. Таким образом, в норме воспалительная реакция служит базой для включения адаптивного (специфического) иммунитета.

При нарушении реализации различных звеньев воспалительного процесса развиваются синдромы недостаточности системы неспецифической резистентности организма.

Синдромы недостаточности СИБН, развивающиеся при нарушении миграции лейкоцитов

Недостаточный синтез, нарушение функционирования адгезивных молекул и расстройство миграции лейкоцитов может носить вторичный (приобретенный) характер (например, при терапии стероидными препаратами,

угнетающими экспрессию ICAM 1 на поверхности эндотелиальных клеток) или быть результатом первичного — генетического дефекта.

Вторичный недостаток или избыток адгезивных молекул на поверхности клеток. Этот дефект играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний. **Повышение уровня молекул адгезии**, циркулирующих в биологических жидкостях, и связанное с этим нарушение процесса миграции лейкоцитов наблюдается при сепсисе, системной красной волчанке, васкулитах, хроническом тиреоидите, диффузном токсическом зобе, варикозной болезни, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, неспецифическом язвенном колите, СПИДе и многих других формах патологии.

Избыточная экспрессия молекул адгезии, как и повышенное «слищивание» их с поверхности клеток, свидетельствует о нарушении механизмов регуляции воспаления.

Снижение адгезивных свойств лейкоцитов приводит к неспособности фагоцитирующих клеток мигрировать через сосудистую стенку в зону проникновения патогенного агента.

Наследственными синдромами, вызванными нарушением экспрессии молекул адгезии, являются часто встречающиеся в клинической практике дефициты молекул адгезии лейкоцитов 1-го и 2-го типов или LAD (Leukocyte Adhesion Deficiency)-синдромы. Для LAD-синдромов характерен аутосомно-рецессивный тип наследования и нарушение адгезии как гранулоцитов, так и моноцитов и лимфоцитов.

Генетический дефект, лежащий в основе **синдрома LAD 1 типа**, обнаруживается в гене, который расположен на длинном плече 21-й хромосомы и кодирует синтез молекулы CD18. Эта молекула представляет собой общую субъединицу для пула β_2 -интегринов, без которых невозможна плотная адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам.

При наследственном дефекте β_2 -интегринов развивается дефицит молекул адгезии LFA 1 (leucocyte function associated — ассоциированный с функцией лейкоцитов), а также субъединиц рецепторов комплемента CR3 (MAC1) и CR4 (p150.95). Нарушение адгезии к эндотелию наблюдается у лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток. В результате расстраивается процесс миграции лейкоцитов из кровеносного русла в ткань.

В тяжелых случаях адгезивные молекулы могут отсутствовать на поверхности нейтрофилов даже после активации их цитокинами. При дефиците LFA-1 **возможно прекращение адгезии Т лимфоцитов к клеткам — мишеням и снижение цитотоксической активности NK-клеток.**

С нарушением адгезии наиболее часто сочетается снижение способности лейкоцитов к миграции и хемотаксису, респираторному взрыву, антителозависимой цитотоксичности, фагоцитозу патогенов, даже опсонизированных компонентом комплемента C3bi.

Заболевание проявляется рецидивирующими грибковыми и бактериальными поражениями кожи, слизистых оболочек дыхательных путей и пищеварительного тракта, половых органов, нарушением заживления ран, периаанальными абсцессами, пневмониями, септициемией. Возбудителями гнойных инфекций чаще всего являются *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, энтерококки. У новорожденных характерно позднее отделение пуповины и плохое заживление пупочной ранки.

Синдром дефицита молекул адгезии лейкоцитов второго типа (LAD 2) связан с дефектом гена, расположенного в 11 хромосоме и кодирующего выработку фукозил трансферазы. Этот фермент необходим для синтеза молекулы сиалил-LewisX (sCD15). Он представляет собой поверхностный гликопротеид, который экспрессируется на мембране гранулоцитов и служит лигандом для Р- и Е-селектинов эндотелиальных клеток.

При синдроме LAD 2 нарушено взаимодействие L-селектина с его лигандом — сиалогликопротеином Sgp50. При отсутствии селектинов полноценное «качение» (роллинг) лейкоцитов вдоль стенки микрососуда становится невозможным. Нарушается также связывание лейкоцитов с эндотелиоцитами и их миграция в интерстициальное пространство. Заболевание проявляется частыми рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи, подкожной клетчатки, дыхательных путей. Синдром LAD 2 сочетается с задержкой роста и умственного развития детей. Дефекты адгезии приводят к снижению способности фагоцитирующих клеток мигрировать в очаг воспаления и сопровождаются лейкоцитозом. Прогноз при синдромах LAD 1 и LAD 2 неблагоприятен. Определенный терапевтический успех достигается при применении антибиотиков и трансплантации пациентам костного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — С.-Пб. — Наука. — 2006. — 261 с.
2. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. — М. — ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — Т. 1. — С. 212–237.
3. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. — 3th Ed. Elsevier. — 2006. — P. 46–53.
4. Vivier E., Colonna M. Immunology of Natural Killer Cell Receptors. — Springer. — 2006. — 350 p.