

П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы

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: 15.12.2008 г., **принята к печати** 02.02.2009 г.

В лекции (первой из планируемых 3-х) обсуждаются структура и функция факторов врожденного иммунитета как компонента системы иммунобиологического надзора организма; описываются механизмы обнаружения чужеродных антигенов с помощью особых классов рецепторов фагоцитов (образраспознающих, toll-подобных, NOD, маннозных, лектиновых, сквенджер, рецепторов факторов системы комплемента и других); характеризуются синдромы недостаточности системы иммунобиологического надзора организма, развивающиеся в результате нарушения рецепции чужеродных агентов фагоцитами.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, образраспознающие рецепторы, патогенассоциированные молекулы, иммунопатологические синдромы.

52

Одной из наиболее значимых и сложных проблем медицинской науки в последние десятилетия является изучение роли системы иммунобиологического надзора (СИБН) в обеспечении устойчивости организма к инфекциям и опухолям. Эта проблема особенно обострилась, когда неожиданно стали появляться так называемые «новые» инфекционные заболевания, грозящие человечеству пандемиями: СПИД, птичий грипп, лихорадка Эбола и другие.

Накопление фактов, свидетельствующих о ключевом значении иммунной системы, в том числе у детей, в развитии иммунопатологических состояний (аллергии, болезней иммунной аутоагрессии, иммунодефицитных состояний, реакций «трансплантат против хозяина», патологической толерантности), инфекционных болезней, опухолей, предопределило всплеск новых открытий в области иммунологии. Участие иммунной системы в возникновении и/или развитии большинства форм патологий человека подтверждено многочисленными клиническими и лабораторными исследованиями.

Особый интерес к специфической — иммунной — реакции организма, опосредованной иммуноглобулинами

и/или сенсibilизированными лимфоцитами, в ответ на внешнюю или внутреннюю агрессию биологически чужеродных агентов надолго сместил приоритеты в изучении роли и значимости системы иммунобиологического надзора именно в пользу иммунной системы.

Между тем, еще в начале XX века, благодаря работам И.И. Мечникова и П. Эрлиха, было показано, что первоначальной реакцией организма на агрессию является активация более древней системы защиты, которая сформировалась вне зависимости от антигенной специфичности патогенного агента. Эта система защиты обозначена как **врожденный** или **естественный иммунитет**, который реализуется путем **активации факторов неспецифической резистентности** организма.

Учитывая последнее, а также традиционную ассоциацию термина «иммунитет» с представлениями о специфичности (антигензависимости) его, понятие «**неспецифическая резистентность**» академичнее: оно шире и точнее отражает суть происходящих процессов и, наряду с другими (врожденный или естественный иммунитет), используется для характеристики событий, которые предшествуют иммунному ответу, инициируют и модулируют его.

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

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes

This lecture (the first one of planned) describes the structure and function of innate immunity factors, as a component of system of immunobiological surveillance of organism; also this work gives information of mechanisms of detection of foreign antigens with special classes of phagocytic receptors (appearance-recognizing, toll-like, NOD, mannose, lektine, scavenger, receptors of complement system factors, etc.). Authors describe syndromes of insufficiency of immunobiological surveillance system, developing as a consequence of disorders of reception of foreign agents with phagocytes.

Key words: innate immunity, adaptive immunity, appearance-recognizing receptors, pathogen-associated molecules, immunopathological syndromes.

Активация и действие факторов неспецифической резистентности в большинстве случаев являются вполне достаточными для предотвращения патогенного воздействия и/или инактивации его. Однако при необходимости включается еще одна линия защиты — **иммунный (антигензависимый) ответ или механизмы специфической защиты**, которые обозначают еще как **приобретенный (адаптивный) иммунитет**. Важно заметить, что и механизмы врожденного или естественного иммунитета также изменяются в процессе жизни индивида и, следовательно, он тоже может обозначаться как приобретенный.

В процессе антимикробной и противоопухолевой защиты первыми контактируют с патогеном факторы системы неспецифической резистентности организма. Именно они нередко инактивируют и элиминируют патогенный агент, а также, что весьма важно, передают (презентируют) информацию о нем иммунной системе.

Эффективное взаимодействие факторов неспецифической и специфической резистентности организма обеспечивает **контроль за постоянством и однородностью клеточно-молекулярного (антигенного) состава организма**. Недостаточность неспецифических факторов защиты, как правило, приводит к тяжелым нарушениям противоинфекционной и противоопухолевой резистентности организма человека. Сформировавшаяся в последние годы необходимость осмысления роли врожденного иммунитета в единой системе иммунобиологического надзора организма связана также с накоплением большого количества фактов, которые не могут быть объяснены только с позиций представлений о специфическом (адаптивном) иммунитете. Среди таких фактов — толерантность к антигенно-чужеродной микрофлоре организма и ряду пищевых антигенов, с одной стороны, и развитие оппортунистической инфекции, возбудители которой до этого бессимптомно существовали в организме, с другой.

РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (СИСТЕМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА)

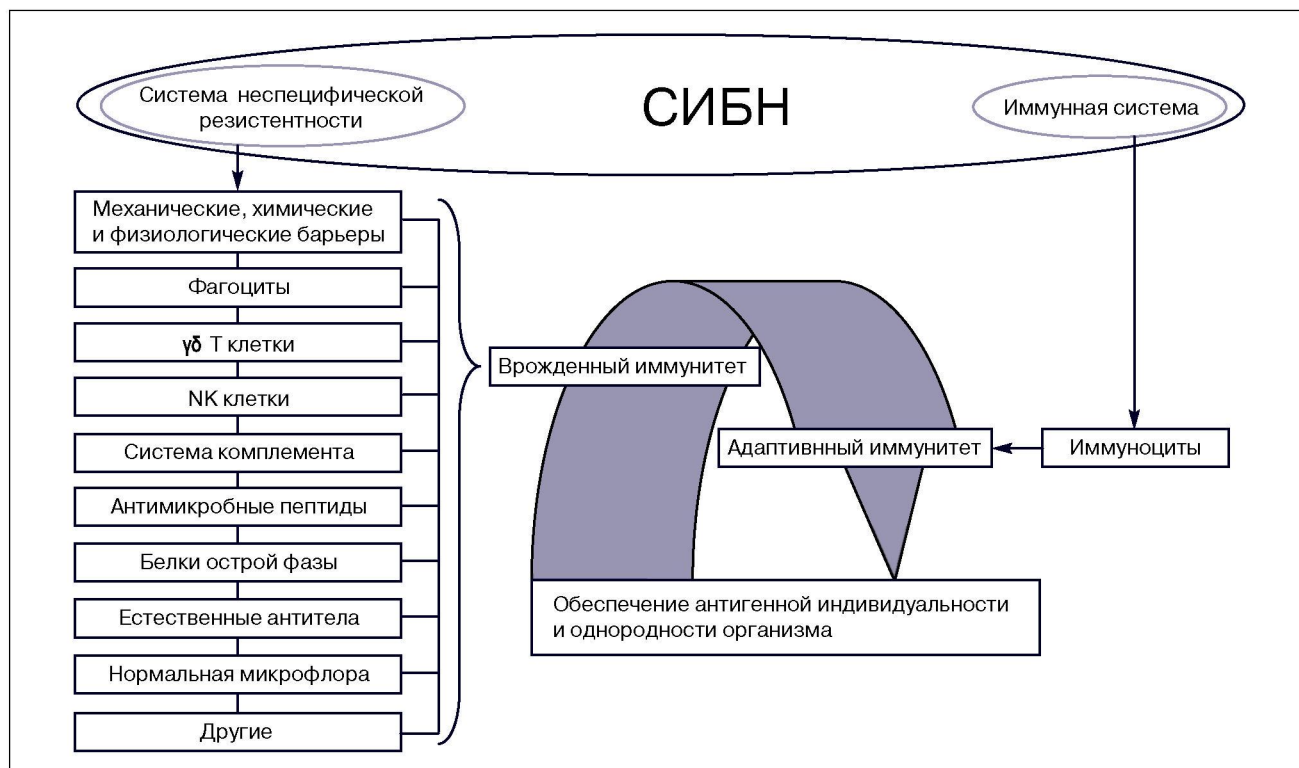
В ходе эволюции сформировалась высокоэффективная система клеточных и неклеточных факторов распознавания собственных и чужих структур — система иммунобиологического надзора*.

Биологическое значение СИБН заключается в контроле (надзоре) за индивидуальным и однородным клеточно-молекулярным составом организма. Обнаружение носителя чужеродной генетической или антигенной информации (молекулы, вирусы, клетки или их фрагменты) сопровождается его инактивацией, деструкцией и, как правило, элиминацией из организма. Повторный контакт такого агента с клетками СИБН сопровождается развитием эффективного ответа, который формируется при участии как специфических — иммунных факторов защиты, так и неспецифических (рис. 1).

Механизмы неспецифической резистентности СИБН обеспечивают быструю защиту организма от патогенов. Формирование этих механизмов является естественной и необходимой составляющей эволюции организма. Главной задачей их является практически немедленное реагирование на появление в организме чужеродного агента. Времени на индукцию и развитие ответа почти не требуется. Кроме того, особенностью механизмов врожденного иммунитета является то, что вовлечение их в реакцию защиты не связано, в отличие от специфической — иммунной реакции, с клональной селекцией лимфоцитов, индуцируемой обладающим антигенной специфичностью патогеном.

Активация механизмов врожденного иммунитета вызывается особыми стимулами, например, воздействием «консервативных» структур микроорганизмов, получивших название «патогенассоциированных» молекул (PAMP — pathogen-associated molecular patterns) с «образраспознающими» рецепто-

Рис. 1. Система иммунобиологического надзора организма



* Подробнее характеристику СИБН и иммунопатологических синдромов см. в журнале «Вопросы современной педиатрии». — 2007. — Т. 6, № 3–6.

рами (pattern-recognition receptors — PRR) фагоцитов. Факторы неспецифической защиты первыми встречают носителей чужеродной генетической или антигенной информации (бактерии, вирусы, измененные клетки или их фрагменты) и презентуют информацию о них иммуноцитам, которые формируют весьма эффективную — специфическую защиту организма.

Факторы системы врожденного иммунитета не обладают иммунологической памятью и реакции их на патогенный фактор каждый раз формируется заново. В отличие от этого, клетки иммунной системы выработали уникальное свойство сохранять «память» о патогене. Повторный контакт его с клетками СИБН вызывает эффективный ответ, который формируется при участии обеих ее механизмов: врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 2).

Вместе с тем очевидно, что деление на неспецифические (врожденные, естественные, конституциональные) механизмы защиты и специфические (приобретенные, адаптивные, антиген-зависимые) весьма условно, поскольку задачи и функции тех и других во многом совпадают. Так, например, при воспалении (т.е. неспецифической реакции на повреждение) происходит мобилизация иммунокомпетентных клеток и активация иммунных реакций. И в тоже время нарушение физических и химических барьеров может стать благоприятным условием для развития инфекционного процесса даже при нормально функционирующей иммунной системе. Фагоцитоз и компоненты комплемента могут служить другим примером взаимовлияния двух составляющих СИБН. В процессе фагоцитоза происходит обработка (процессинг) антигена и представление (презентация) информации о нем Т лимфоцитам, благодаря чему активируется специфическое звено иммунного ответа. Фагоцитоз и система комплемента являются основными интегрирующими факторами между первой и второй линиями иммунологического надзора и защиты. Классический путь активации комплемента связан с иммунными комплексами. Комплемент выступает как опсонин для иммунных комплексов и как

участник антителозависимого цитолиза. Факторы комплемента принимают участие в регуляции иммунного ответа, модулируя активность и В клеток.

Известно, что белки теплового шока (HSP — heat shock proteins), являющиеся одной из наиболее древних неспецифических систем защиты клеток, участвуют в процессе информирования антигенпредставляющих клеток (АПК) об антигене. Они способствуют эффективной презентации антигена цитотоксическим Т лимфоцитам. Благодаря этому клетки опухолей и инфицированные вирусом обретают иммуногенность.

Pit-клетки, которые представляют собой NK клетки с определенным фенотипом, сосредоточены в печени, слизистой оболочке матки, децидуальной оболочке. Они уничтожают лимфоциты, активированные, например, некоторыми пищевыми антигенами или антигенами плода, обеспечивая тем самым толерантность к этим антигенам.

На протяжении всего иммунного ответа клетки-участницы этого процесса обмениваются информацией с помощью цитокинов, обладающих многообразием эффектов. Примеров подобного взаимодействия неспецифического и специфического звеньев СИБН весьма много.

Факторы неспецифической резистентности организма не объединены в физиологическую систему в классическом ее представлении. Они являются составной частью функциональной системы иммунологического надзора. В то же время эти факторы образуют одну из самых мощных систем способных через аранжировку местных факторов защиты регулировать состояние клеток-мишеней в организме.

Рецепторные механизмы распознавания чужеродных агентов фагоцитами

Обнаружение в организме микробов происходит с помощью рецепторов на поверхности фагоцитов — одного из основных компонентов СИБН (рис. 3). Их обозначают как «образ-распознающие» рецепторы или рецепторы, «узнающие образ» патогенного фактора (англ. pattern recognition receptors — PRR).

Рис. 2. Взаимодействие факторов врожденного и адаптивного иммунитета

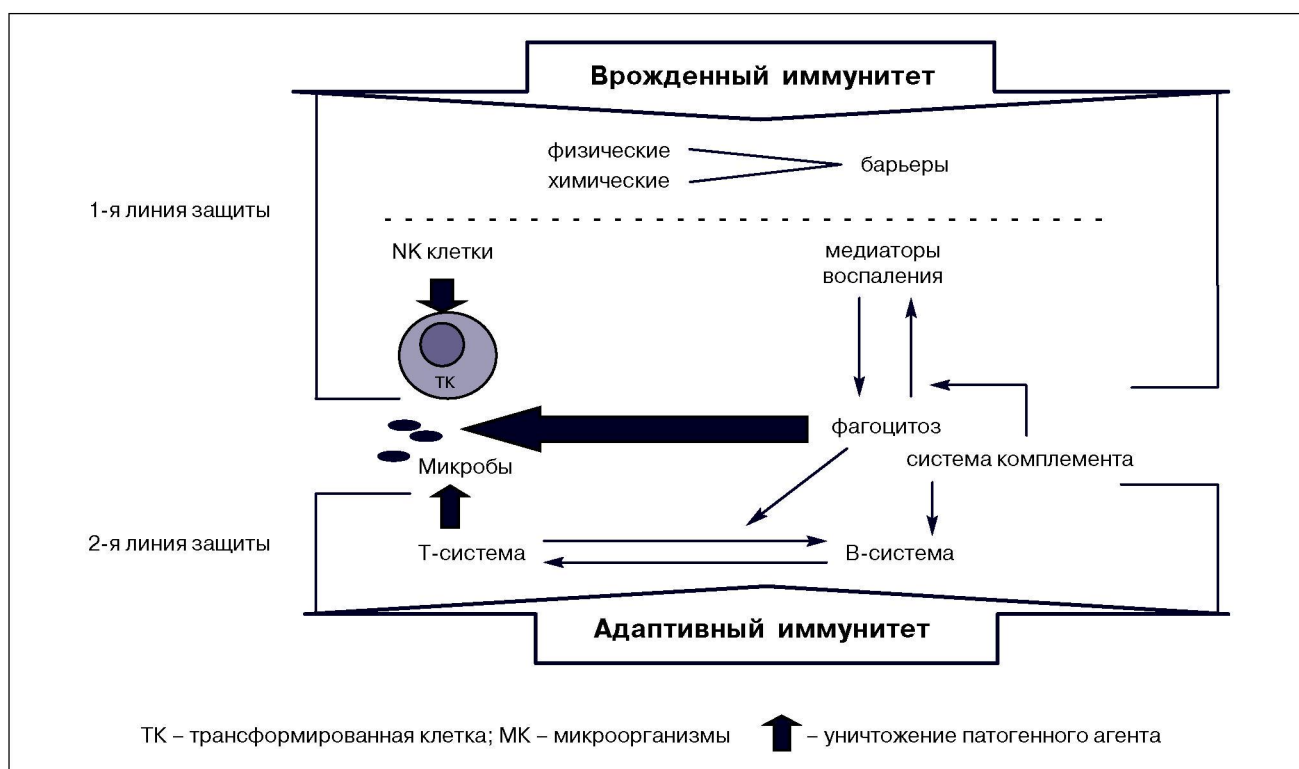
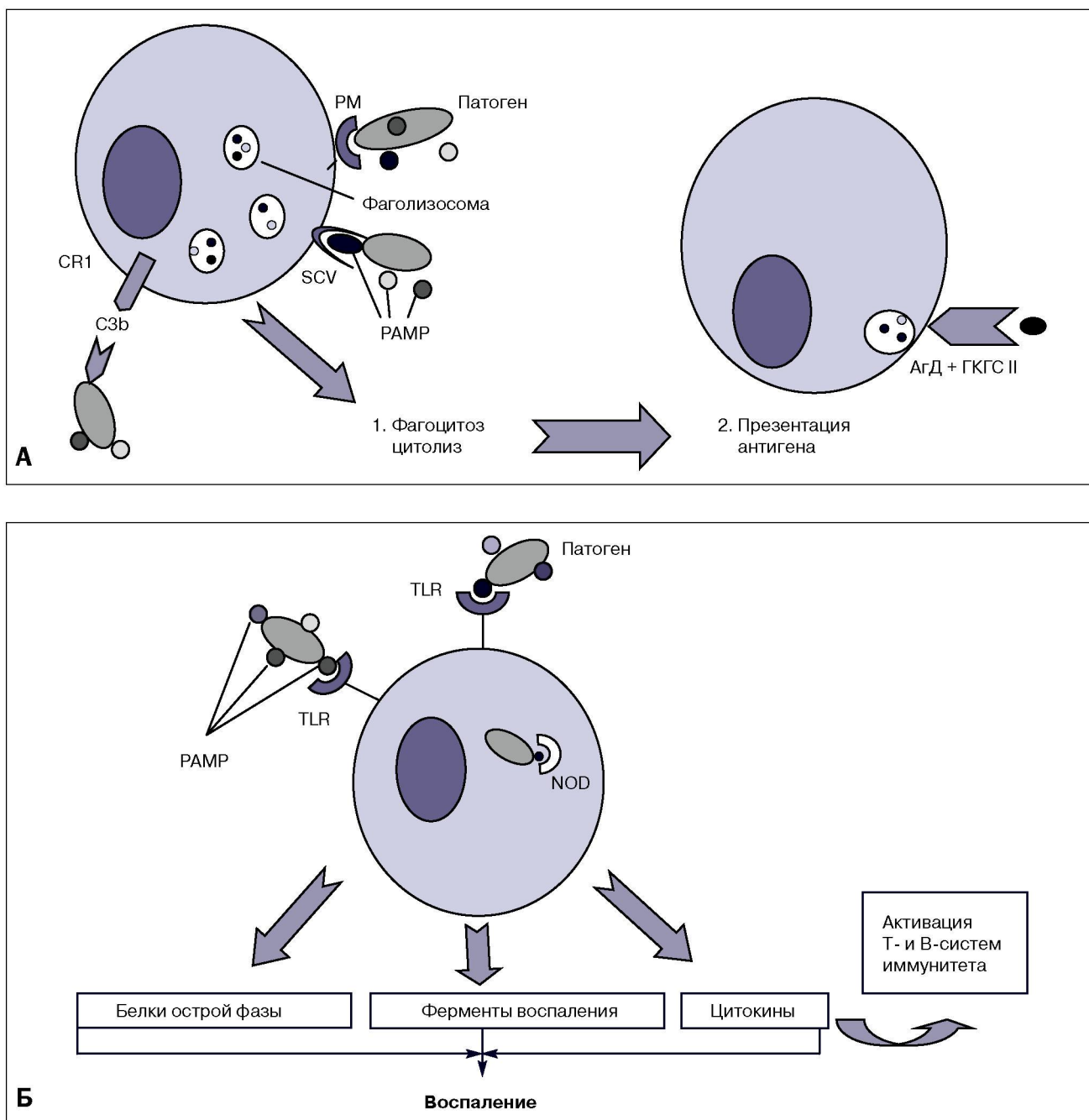


Рис. 3. Распознавание патогена фагоцитами с помощью образраспознающих рецепторов (PRR)

- А. Активация фагоцитоза и выделение антигенных детерминант при взаимодействии рецепторов маннозы и рецепторов-мусорщиков с РАРМ микроорганизма. РМ-рецепторы маннозы; SCV-скавенджеры (рецепторы-мусорщики); РАРМ-патогенассоциированные молекулы; CR1-рецептор к комплементу; C3b-компонент комплемента; АгД-антигенная детерминанта; ГКГС II –главный комплекс гистосовместимости второго класса.
- Б. Усиление продукции медиаторов воспаления и последующая активация адаптивного иммунитета в результате взаимодействия TLR и NOD рецепторов с патогеном



Описание указанных рецепторов послужило основанием для формирования **концепции т.н. «новой иммунологии» — иммунологии образраспознающих рецепторов**. Согласно этой концепции рецепторам придается системообразующая роль в регуляции как специфических так и неспецифических механизмов СИБН. Весь каскад реакций СИБН запускают «барьерные» клетки: эпителиальные, эндотелиальные и дермальные. Важно также положение о том, что к числу основных задач СИБН относится и регуляция «пейзажа» микрофлоры собственного организма.

Учитывая, что образраспознающие рецепторы представляют собой гомо- и гетеродимеры, а также то, что они взаимодействуют с рецепторами других популяций и молекулами клеточных мембран, PRR могут распознавать практически неограниченное количество компонентов клеток различных микроорганизмов, формируя более или менее полный их образ. Если к какому-либо микробу отсутствует местная толерантность, то эпителиальные и эндотелиальные клетки активируются и продуцируют две группы веществ: бактерицидные (например, дефенсины) и хемотаксические (хемокины),

стимулирующие таксис в зону внедрения патогена лейкоцитов, тучных и дендритных клеток. Эти клетки, в свою очередь, продуцируют медиаторы, обуславливающие формирование местной и общей воспалительной реакции.

Впервые образраспознающие рецепторы были описаны в 1989 г. Janeway С. при идентификации лектиновых рецепторов. Доказано, что патогены представлены несколькими высоко консервативными структурами микроорганизмов, обозначаемыми как патогенассоциированные молекулы — pathogen-associated molecular patterns (PAMP). Следовательно, реакции врожденного иммунитета не лишены и определенной специфичности. Однако, в отличие от рецепторов Т и В лимфоцитов, которые синтезируются в результате реаранжировки ДНК в процессе дифференцировки лимфоцитов, **рецепторы, активирующие неспецифические реакции естественного иммунитета — «образраспознающие рецепторы» (PRR) — генетически запрограммированы в геноме фагоцитирующих клеток.**

PRR распознают наиболее часто повторяющиеся эволюционно «древние» молекулярные структуры — «патогенассоциированные молекулярные образы» (PAMP), находящиеся на поверхности микроорганизмов. К таким молекулярным образам относят липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, пептогликаны грамположительных микроорганизмов, гликолипид микобактерий — липоарабиноманнан, концевые сахара мембранных гликопротеидов, липотейхоевые кислоты, бактериальные и вирусные ДНК и РНК.

Доказано, что **PAMP микробов кодируются определенными генами — «germ line»**. Именно поэтому у разных видов микроорганизмов PAMP имеют единую специфическую структуру, то есть они являются общими для патогенных факторов.

Подобным же образом (на основе появления общих специфических маркеров) осуществляется распознавание и измененных — поврежденных, опухолевых или погибших собственных клеток организма.

Рецепторы «первичного оповещения» о появлении чужеродных антигенов

В последние годы идентифицированы и интенсивно изучаются несколько семейств PRR: toll-подобные рецепторы, NOD-рецепторы, маннозолектиновые и скавенджер рецепторы, рецепторы к факторам системы комплемента.

Среди PRR, активирующих фагоциты системы иммунобиологического надзора, особо выделяют семейство — «toll like receptors» (TLR) — toll-подобные рецепторы. Их название, которое еще не получило русского аналога, происходит от английского глагола toll — звонить в колокол.

TLR названы так по аналогии с toll-рецепторами, обнаруженными у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* в 2001 году Jonston St.D. и Tusslein-Volhard C. Доказано, что у дрозофил, мутантных по toll-белку, снижена устойчивость к возбудителям ряда смертельных для них инфекций. Это одно из наиболее древних семейств рецепторов системы естественного иммунитета. Toll-рецепторы первыми обнаруживают чужеродные агенты и «оповещают» об этом фагоциты СИБН.

У человека описано более 10 разновидностей рецепторов типа TLR (табл.). Они располагаются на поверхности клеток, обладающих фагоцитарной способностью, а также — на делющихся эпителиальных и эндотелиальных клетках. Некоторые из этих рецепторов обнаруживаются на В лимфоцитах, способных связывать и поглощать патоген прежде, чем они примут участие в иммунном ответе.

TLR образуют друг с другом различные комплексы и часто действуют, объединяясь в пары разного состава. Это позволяет им распознать разнообразие типов микробных соеди-

нений. Важно, что TLR могут находиться и внутри клетки (например, TLR 7, TLR 8, TLR 9). В этом случае они взаимодействуют с внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами.

TLR способны распознавать и связывать гликолипиды, липопептиды, липопротеины, пептидогликаны и ряд других структур на поверхности бактерий, вирусов или грибов, а также вирусную ДНК, белки теплового шока, фибриноген клеток хозяина.

Связывание TLR с лигандами (PAMP) служит сигналом для изменений в транскрипции генов, инициирующих процесс активации фагоцитирующих клеток. Этот процесс связан с высвобождением и транслокацией в ядро транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor κ B).

NF- κ B находится в цитозоле в неактивном состоянии. Его активность контролируется связанным с ним в единый комплекс ингибиторным белком I κ B. Взаимодействие рецепторов с PAMP стимулирует фосфорилирование и деструкцию I κ B. В результате «освобожденный» NF- κ B транспортируется в ядро клетки и активирует там гены, индуцирующие синтез цитокинов и других белков.

Продуктами активированных клеток-эффекторов естественного иммунитета являются цитокины, обозначенные как провоспалительные (ФНО α , ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 12 и др.), поверхностные маркерные CD-молекулы (CD14, CD36 и др.), адгезивные, костимулирующие и другие молекулы, ферменты (протеиназы и гидролазы), участвующие в цитолизе, белки острой фазы, антимикробные пептиды.

Наиболее активно стимулируется образование провоспалительных цитокинов, а также хемокинов, которые служат основными хемоаттрактантами в том числе для клеток системы неспецифической (естественной) защиты. В результате этого активируются основные клеточные функции, связанные с фагоцитозом, процессингом и презентацией информации об антигене Т и В лимфоцитам.

Ряд цитокинов, таких как ИЛ 8, ИЛ 12 и особенно ИНФ γ , способны активировать фагоциты и НК клетки. При этом ИЛ 1 и ИЛ 6 выполняют еще и роль эндогенных пирогенов, а также стимулируют выработку протективных белков в печени. ФНО α и ИЛ 1, взаимодействуя с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, способствуют выходу фагоцитов за пределы сосудистого русла — в очаг повреждения и формирования воспалительной реакции. Одновременно происходит активация других цитокинов (ИЛ 12, ИЛ 23, ИЛ 27), стимулирующих дифференцировку Т лимфоцитов хелперов I типа. Таким образом, цитокины инициируют процессы специфического иммунитета, вовлекая Т-систему иммунитета в распознавание и уничтожение антигенных структур микроорганизмов, а также активируя зрелые В лимфоциты.

Важнейшим свойством TLR является их участие в регуляции состава микрофлоры и микробного биоценоза. Тот факт, что организм человека обладает толерантностью к собственной «нормальной» микрофлоре (равно как и к антигенсодержащим продуктам питания), пока не имеет строгого научного объяснения. Вместе с тем уже сейчас ясно, что формирование местной толерантности к естественной микрофлоре происходит в процессе первого контакта с ней в первые же недели жизни человека. При этом формируется зона местного воспаления, включающая ткань кишечника (в котором происходит первичный контакт с микробами) и субэпителиальную лимфоидную ткань. Известно, что последняя включает более 2/3 всей лимфоидной ткани организма!

Важно также, что процесс формирования местной толерантности к естественной микрофлоре контролируется и управляется при участии регуляторных пулов Т лимфоцитов. Наибольшее значение при этом имеет их фракция CD3⁺4⁺25⁺.

Таблица 1. Основные виды рецепторов фагоцитов, участвующих в механизмах неспецифической защиты организма

Рецепторы	Клетки-носители	Лиганды	Функциональное значение
Маннозные	Макрофаги, дендритные клетки, эндотелий печени, эпителий тимуса	Углеводы и гликопротеиды, содержащие маннозу	Активация фагоцитоза, факторов комплемента, презентация антигена лимфоцитам
Сквенджер-рецепторы	Макрофаги, эндотелий	Липополисахариды, пептидогликаны, липотейхоевая кислота	Активация фагоцитоза, презентация антигена лимфоцитам
TLR: TLR1	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В лимфоциты	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	Активация экспрессии генов синтеза цитокинов, острофазных белков, ферментов
TLR2	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки	Липопротеиды большинства бактерий, пептидогликаны, липотейхоевая кислота, порины <i>Neisseria</i> , HSP 70, зимозан	
TLR3	Дендритные клетки, В лимфоциты	Двунитевая вирусная РНК	
TLR4	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, кишечный эпителий	ЛПС грамотрицательных бактерий, HSP 60, маннуровые и тейхуроновые кислоты; фибриноген, фрагменты гепарина и гиалуроновой кислоты клетки-хозяина, другие молекулы	
TLR5	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, кишечный эпителий	Флагеллин (жгутиковый белок) грамположительных бактерий	
TLR6	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, В лимфоциты	Диациллипептиды микоплазмы, липотейхоевая кислота, зимозан, модулин	
TLR7	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В лимфоциты	Однонитевая вирусная РНК, синтетические вещества (локсорибин, имидезокинолин, бропримин)	
TLR8	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки	Однонитевая вирусная РНК, синтетические вещества	
TLR9	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В лимфоциты	Неметилированная CpG ДНК бактерий	
TLR10	Моноциты, макрофаги, В лимфоциты	Неизвестны	
TLR11	Моноциты, макрофаги, В лимфоциты	Уропатогенные бактерии	
NOD 1 NOD 2	Цитоплазматические рецепторы фагоцитирующих клеток	Пептидогликаны грамположительных и грамотрицательных бактерий	Сигнал к удалению внутриклеточных патогенов
Рецепторы факторов комплемента: CR1	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, В лимфоциты, дендритные клетки, эритроциты	C3b, C4b, iC3b	Содействие фагоцитозу клетки-мишени, опсонизированной факторами комплемента, удаление иммунных комплексов
CR2	В лимфоциты, дендритные клетки, некоторые Т клетки, NK клетки, эпителиоциты	iC3b, C3d, C3dg,	Активация В лимфоцитов
CR3	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы	iC3b, ICAM-1, фибронектин	Содействие фагоцитозу клетки-мишени, опсонизированной факторами комплемента и фибронектином; участие в адгезии (белки семейства интегринов)
CR4	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы	C3b, C3dg, фибронектин	

Необходимыми условиями развития феномена местной толерантности к естественной микрофлоре являются подавление экспрессии PRR (вызванной микробами или иными факторами) и повторное многократное попадание в кишечник относительно небольшого количества микробов.

Не подлежит сомнению также и то, что контроль условно-патогенной и патогенной микрофлоры в организме осуществляется при прямом участии факторов системы врожденного иммунитета, в том числе через активацию TLR и антимикробных механизмов защиты.

Другие рецепторы фагоцитирующих клеток

Помимо TLR, клетки, обладающие фагоцитарной активностью, несут на своей поверхности и другие рецепторы, выполняющие важные сигнальные функции. Фагоциты могут экспрессировать различные по специфичности PRR. Это позволяет одной клетке обнаруживать разные типы патогенов (табл.).

Маннозные рецепторы фагоцитов. Они взаимодействуют с углеводами и гликопротеидами бактерий, грибов и вирусов, содержащими маннозу. После этого они активируют факторы системы комплемента и макрофаги, а также презентуют информацию об антигене Т лимфоцитам.

Рецепторы-мусорщики (scavengers receptors) фагоцитирующих клеток. Эти рецепторы, соединяясь с лигандами, которые представлены липополисахаридами, пептидогликанами стенок бактериальных клеток и дрожжей, а также поврежденных и стареющих клеток, активируют фагоцитоз. В результате патоген разрушается и удаляется из организма. В этот процесс возможно вовлечение Т и В лимфоцитов после процессинга и презентации им чужеродных антигенных детерминант.

NOD1 и NOD2-рецепторы. Лигандами указанных рецепторов служат компоненты клеточной стенки бактерий — различные фрагменты пептидогликана. Особенностью этих рецепторов является их внутриклеточное расположение. Это дает им возможность «сигнализировать» о попадании микробов внутрь клетки организма.

Рецепторы к факторам системы комплемента CR1, CR3, CR4. Они экспрессируются фагоцитами. При взаимодействии с микробами или другими чужеродными факторами, несущими на своей поверхности компоненты комплемента (опсонины), усиливается контакт с патогеном и потенцируется его фагоцитоз.

Маннозосвязывающий лектин (МСЛ). Он рецептирует РАРР, представленные углеводами, содержащими остатки маннозы, фруктозы, ацетилглюкозамина ряда микробов и вирусов. МСЛ опсонизирует клетки-мишени для рецепторно-опосредованного фагоцитоза и/или активирует комплемент по лектиновому пути.

Рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcαR. Они взаимодействуют с иммуноглобулинами, связанными с чужеродными агентами. В этом случае иммуноглобулины исполняют роль опсонинов, облегчая фагоцитоз патогена. Этот процесс обозначается как антителозависимый фагоцитоз.

Все PRR по функциональной активности дифференцируются на три группы: сигнальные, эндоцитозные и секреторные.

Сигнальные рецепторы (TLR и NOD 1, 2) распознают патогенассоциированные молекулы микроорганизмов, проводят сигнал внутрь клетки, инициируют экспрессию определенных генов и синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов, которые участвуют в развитии реакции приобретенного иммунитета.

Эндоцитозные рецепторы (маннозные, сквенджер-рецепторы) инициируют поглощение и транспорт патогенов внутрь фагоцита (эндоцитоз).

Секреторные рецепторы (маннозосвязывающий лектин, C1q компонент комплемента и др.) опсонизируют соответствующий РАРР, облегчая его рецепторноопосредованный фагоцитоз.

Важно, что рецепторные механизмы неспецифической защиты реализуются уже на уровне эпителиальных покровов, которые (вопреки традиционным представлениям) не являются лишь механическими барьерами, препятствующими проникновению патогена в организм человека.

Сигнальные PRR (TLR и NOD 1, 2), через активацию различных клеток-эффекторов иммунной системы, инициируют восприятие и иммунный ответ. Они активируют синтез цитокинов, белков острой фазы, антимикробных пептидов, ферментов воспаления. Активация маннозных рецепторов и рецепторов-мусорщиков клеток, обладающих свойством фагоцитоза, способствует повышению эффективности антимикробных механизмов. Этот процесс облегчают также и опсонины, которые связываются с рецепторами факторов комплемента и Fc-фрагментов иммуноглобулинов на поверхности патогенов.

В ходе разрушения патогена в фаголизосоме и процессинга чужеродных структур происходит образование антигенных детерминант, которые презентуются Т лимфоцитам. Таким путем в процесс нейтрализации патогена вовлекается и специфическое звено СИБН.

Синдромы недостаточности СИБН, развивающиеся в результате нарушения процесса рецепции чужеродных агентов фагоцитами

Поскольку TLR (наряду с другими PRR) активируют механизмы врожденного иммунитета, а также принимают участие в регуляции иммунного ответа, недостаточность этих рецепторов становится причиной различных форм патологии. В качестве наиболее клинически значимых примеров могут служить следующие:

Снижение способности TLR распознавать соответствующие лиганды. Это приводит к ослаблению процесса активации фагоцитирующих клеток после встречи с патогеном, что создает условия для развития инфекций и опухолей. Так, описана инициирующая роль мутаций TLR4 в развитии злокачественных новообразований. Доказана также связь между полиморфизмом генов TLR4 (рецептирующих липополисахарид *Helicobacter pylori*) и тяжестью воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте.

Уменьшение числа и активности TLR. Такое изменение влечет за собой отклонения в составе и соотношении микро-организмов, населяющих организм человека. В условиях недостаточного сдерживания условно-патогенной микрофлоры меняется микробный биоценоз, возникают атипичные формы воспаления, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами и транзитной микрофлорой.

Повышенная аффинность и/или число TLR. Это формирует условия для развития аллергических и иммуноаутоагрессивных заболеваний (например, ревматоидного артрита или системной красной волчанки).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. Атлас. — М.: Практическая медицина, 2006. — С. 32–57.
2. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — С.-Пб.: Наука. — 2006. — С. 261.
3. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — С. 496.
4. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина. — 1999. — С. 608.

5. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. — 3th Ed. Elsevier. — 2006. — P. 46–53.
6. Kumar P, Klark M. Clinical medicine. W.B. Saunders. — 5 Ed. — 2004. — P. 191–220.
7. McCance K., Huentner S. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. — 5th Ed. Elsevier. — 2006. — P. 175–248.
8. Vivier E., Colonna M. Immunology of Natural Killer Cell Receptors. — Springer, 2006. — P. 350.



- ✓ **Содержит полноценный витаминный и микроэлементный состав для гармоничного развития и роста ребенка**
- ✓ **Оптимизированный белковый компонент способствует лучшему усвоению смеси**
- ✓ **Смесь не содержит сахара**



ГАРМОНИЗИРОВАННАЯ ФОРМУЛА СМЕСИ ОБЕСПЕЧИВАЕТ КОМПЛЕКСНУЮ ЗАБОТУ О МАЛЫШЕ

ВАЖНО: Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Перед началом употребления смеси необходимо проконсультироваться со специалистом. Несоблюдение инструкции по приготовлению и использованию смеси может нанести вред здоровью ребенка.

Консультация по детскому питанию по телефону: 8 800-100-33-88

Информация только для медицинских работников.