

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Д.К. Новиков

МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Допущено Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия
для студентов медицинских вузов



Витебск, 2002

616.014(04)

1173 УДК 612-083:371.641.69
ББК 616.013.2
Н 74

Д.К. Новиков

МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

пр. 2010

299013

"Медицинская иммунология" является введением в иммунологию и иммунопатологию и предназначена в качестве учебного пособия для студентов младших курсов медицинских и фармацевтических высших учебных заведений. Учебное пособие охватывает основные разделы современной медицинской иммунологии, соответствует действующим программам Беларуси, России и стран СНГ, а материал изложен в виде отдельных разделов, последовательно взаимосвязанных общей целью – дать базисные знания по предмету будущему врачу. Это учебное пособие может быть полезным для врачей и аспирантов, желающих познать основы иммунологии.

Автор: Новиков Дмитрий Кузьмич академик РАЕН и РАМН, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Витебского медицинского университета, автор 14 монографий и учебных пособий и более 300 статей.

Рецензенты:

- зав. кафедрой иммунологии и аллергологии Смоленской медицинской академии, профессор Р.Я. Мешкова;
- доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета М.Л. Дошенко;

3-е издание, переработанное и дополненное, 2002 г.

© Д.К. Новиков, 1998 г

© Д.К. Новиков, 1999 г

© Д.К. Новиков, 2002 г

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| <i>Предисловие</i> | 6 |
| <i>Введение. Основные этапы развития иммунологии</i> | 7 |
| 1. Система иммунитета человека | 14 |
| Система иммунитета и ее подсистемы | 14 |
| Иммунитет: определение, феномены иммунитета | 16 |
| Виды иммунитета | 17 |
| Цитокины и интерлейкины | 22 |
| Молекулы поверхности лейкоцитов, кластеры дифференцировки ... | 26 |
| Адгезины (<i>Генералов И.И., Новиков Д.К.</i>)..... | 31 |
| 2. Лимфоидная система. В- и Т-лимфоциты | 35 |
| Лимфоидная система | 35 |
| В-лимфоциты: дифференцировка, функции | 42 |
| Имуноглобулины | 44 |
| Антитела | 49 |
| Т-лимфоциты: дифференцировка, субпопуляции | 54 |
| Т-клеточный рецептор | 57 |
| 3. Естественные неспецифические системы иммунитета | 62 |
| 3.1. Гуморальные факторы естественного иммунитета | 62 |
| Система комплемента | 64 |
| 3.2. Клетки естественного неспецифического иммунитета | 67 |
| Естественные киллеры | 68 |
| Система мононуклеарных фагоцитов | 69 |
| Система гранулоцитов | 73 |
| Система тромбоцитов | 75 |
| Дендритные клетки | 76 |
| Эндотелиальные и эпителиальные клетки | 77 |
| 4. Антигены | 80 |
| Свойства антигенов | 80 |
| Виды антигенов | 82 |
| Неинфекционные антигены | 86 |
| Эндогенные (аутологичные) антигены | 92 |
| 5. Механизмы иммунного ответа. Иммунологическая толерантность | 94 |
| Генетические основы разнообразия антител и клеточных рецепторов (<i>Генералов И.И., Новиков Д.К.</i>) | 94 |
| Механизм распознавания антигенов и кооперация клеток в иммунном ответе | 96 |

| | |
|--|------------|
| Развитие и динамика иммунного ответа | 102 |
| Иммунологическая толерантность и сетевая регуляция иммунного ответа | 110 |
| 6. Противоинфекционный иммунитет | 113 |
| 6.1. Механизмы преодоления микроорганизмами барьеров имму- нитета | 114 |
| Экзотоксины и эндотоксины | 118 |
| Изменение патогенности и вирулентности микроорганизмов | 120 |
| 6.2. Взаимоотношения иммунитета и инфекции | 121 |
| Неспецифическая резистентность и местный иммунитет | 121 |
| Приобретенный иммунитет и инфекция | 124 |
| Особенности приобретенного антибактериального иммунитета | 125 |
| Противовирусный иммунитет | 128 |
| Противопаразитарный иммунитет | 139 |
| Противогрибковый иммунитет | 141 |
| Иммунитет и воспаление | 142 |
| 7. Иммунопатология | 144 |
| Иммунопатология и экология | 144 |
| 7.1. Иммунодефициты | 146 |
| Первичные иммунодефициты | 148 |
| Комбинированные иммунодефициты | 148 |
| T-клеточные иммунодефициты | 149 |
| B-клеточные иммунодефициты | 150 |
| Дефекты системы мононуклеарных фагоцитов и гранулоцитов | 151 |
| Недостаточность системы комплемента | 152 |
| Вторичные иммунодефициты | 153 |
| Вирусные иммунодефициты | 153 |
| Вторичные иммунодефициты при опухолях | 157 |
| Вторичные иммунодефициты при нарушении обмена веществ и стрессе | 157 |
| 7.2. Аллергия: определение, стадии развития | 158 |
| Классификация аллергии | 160 |
| Повышенная чувствительность немедленного типа | 160 |
| Повышенная чувствительность замедленного типа – T-клеточные реакции | 166 |
| Псевдоаллергические реакции | 168 |
| Аллергические заболевания | 169 |
| Профессиональная аллергия врачей и фармацевтов | 171 |
| 7.3. Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания | 172 |
| 7.4. Трансплантационный иммунитет | 183 |
| 7.5. Противоопухолевый иммунитет | 184 |
| 8. Иммунодиагностика. Оценка иммунного статуса | 186 |

| | |
|--|------------|
| 8.1. Неспецифические показатели иммунного статуса | 186 |
| 8.2. Специфические показатели иммунного статуса и методы их определения (Новиков Д.К., Железняк Н.В.) | 192 |
| Серологические реакции для выявления антигенов и антител | 192 |
| Реакции агглютинации | 194 |
| Реакции преципитации | 197 |
| Реакция связывания комплемента | 200 |
| Реакции лизиса | 201 |
| Реакции нейтрализации токсинов и вирусов | 202 |
| Методы, основанные на связывании меченых антигенов и антител.. | 203 |
| Клеточные методы оценки иммунитета | 206 |
| Кожные пробы и другие провокационные тесты | 207 |
| | |
| 9. Иммунотерапия и иммунопрофилактика | 209 |
| Противоинфекционные и неинфекционные вакцины | 211 |
| Серотерапия. Иммунные антисыворотки и иммуноглобулины | 224 |
| Неспецифические иммуномодуляторы и иммунодепрессанты | 231 |
| | |
| Список дополнительной литературы | 233 |

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------------|--|
| АГ | АНТИГЕН |
| АЗ | АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ (АУТОИММУННЫЕ) ЗАБОЛЕВАНИЯ |
| АТ | АНТИТЕЛО |
| АПК | АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩАЯ КЛЕТКА |
| BCR (ВКР) | В-КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР |
| ВИЧ | ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА |
| ГКГ, МНС | ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ |
| ГСК | ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА |
| ДК | ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ |
| ЕК | ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ |
| ИД | ИММУНОДЕФИЦИТ |
| ИКК | ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ |
| ИЛ | ИНТЕРЛЕЙКИН |
| ИП | ИММУНОПРОФИЛАКТИКА |
| ИТ | ИММУНОТЕРАПИЯ |
| ИФА | ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ |
| ЛПС | ЛИПОПОЛИСАХАРИД |
| ММ | МОЛЕКУЛЯРНАЯ МАССА |
| ПЧНТ (ГЧНТ) | ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ) НЕМЕД- ЛЕННОГО ТИПА |
| ПЧЗТ (ГЗТ) | ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ) ЗАМЕД- ЛЕННОГО ТИПА |
| РА | РЕАКЦИЯ АГГЛЮТИНАЦИИ |
| РБТЛ | РЕАКЦИЯ БЛАСТТРАНСФОРМАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ |
| РИА | РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ |
| РПГА | РЕАКЦИЯ ПАССИВНОЙ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ |
| РПМЛ | РЕАКЦИЯ ПОДАВЛЕНИЯ МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ |
| РСК | РЕАКЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ КОМПЛЕМЕНТА |
| С | КОМПЛЕМЕНТ |
| СД | КЛАСТЕРЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ |
| СИ | СИСТЕМА ИММУНИТЕТА |
| СПИД | СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА |
| СКВ | СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА |
| СРБ | С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК |
| ТКИД | ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ |
| ТКР (ТСR) | Т-КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР |
| ФГА | ФИТОГЕМАГГЛЮТИНИН |
| ФИТЦ | ФЛЮОРЕСЦЕИНИЗОТИОЦИАНАТ |
| ФНО | ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ |
| ЦИК | ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ |
| HLA | СИСТЕМА ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ (АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ) |
| Ig | ИММУНОГЛОБУЛИН |

ПРЕДИСЛОВИЕ

После выхода 2-го издания «Медицинская иммунология» в 1999г, которое быстро разошлось, издан ряд крупных учебников по иммунологии: А.А. Ярилин «Иммунология» 1999г, Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович «Иммунология» 2000г; переводное издание – Ройт А. и др. «Иммунология» - 2000 г.

В этих изданиях подробно, на высоком профессиональном уровне, излагается современное состояние иммунологии как дисциплины и, казалось бы, что может быть лучше.

Однако, существует чисто педагогическая и организационная проблема. Дело в том, что иммунология в медицинских вузах России и стран СНГ преподается в виде двух отдельных курсов на разных кафедрах: начальный курс (общая и частично инфекционная иммунология) на кафедре микробиологии – 3 й – 4 й семестры в Беларуси, 4 й – 5 й – в России и других странах СНГ; клиническая иммунология и аллергология на кафедре иммунологии и аллергологии 10-й или 11-й-12 й семестры. Преподавание на разных кафедрах, в том числе непрофильных (микробиология), не только затрудняет усвоение материала данного предмета, но и требует соответствующих учебников.

Начальный, вводный курс иммунологии, согласно действующим программам, предусматривает освоение студентами общих понятий по иммунитету, особенностям его проявлений, гипер- и гипореактивности, общим принципам использования иммунологических методов в диагностике и лечении заболеваний. К сожалению, этот курс весьма ограничен по времени (6-8 лекций и менее 10 занятий). Поэтому освоить учебник по иммунологии объемом 500-600 страниц студент не в состоянии. Изложение иммунологии в учебниках по микробиологии весьма фрагментарно и недостаточно.

Цель 3-его издания книги «Медицинская иммунология» – изложить для студентов медицинских вузов вводный курс основ иммунологии достаточно кратко, но не в ущерб основным ее достижениям. По сравнению с предыдущими изданиями внесены существенные дополнения и исправления с учетом новых научных данных по предмету.

ВВЕДЕНИЕ: ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИИ

Иммунология возникла в конце XVIII в как часть микробиологии в результате ее практического применения для лечения инфекционных болезней, поэтому на первом этапе развивалась инфекционная иммунология (рис. 1).

С момента возникновения иммунология тесно взаимодействовала с другими науками: генетикой, физиологией, биохимией, цитологией. В конце XX в она стала обширной, самостоятельной фундаментальной биологической наукой. Медицинская иммунология практически решает большинство вопросов диагностики и лечения болезней и в этом отношении занимает центральное место в медицине.

В развитии иммунологии можно выделить несколько этапов: 1-й – *инфекционный* (Л. Пастер и др.), когда началось изучение иммунитета к инфекциям, 2-й – возникновение *неинфекционной иммунологии* после открытия (К. Ландштейнер) групп крови и феномена анафилактики (Ш. Рише, П. Портье), 3-й – *клеточно-гуморальный* (И. Мечников, П. Эрлих, Дж. Бернет и др.); 4-й – *молекулярно-генетический* (Р. Портер, Ж. Доссе, Д. Эдельман, С. Тонегава и др.).

Уже в древности было известно, что люди не болеют чумой повторно и поэтому переболевших привлекали к уходу за больными. Для профилактики оспы иногда втирали в кожу или слизистую оболочку носа гной из подсохших оспенных гнойников. Такое инфицирование обычно вызывало заболевание оспой в легкой форме и создавало невосприимчивость к повторному заражению (метод вариоляции). Однако этот метод был далеко не безопасен, так как иногда вызывал заболевание оспой в тяжелой форме и смерть.

Наблюдения, сделанные в древности, свидетельствовали о том, что больные, перенесшие коровью оспу, не заболевают натуральной. В течение 25 лет английский врач Э. Дженнер проверял эти данные и пришел к заключению, что заражение коровьей оспой предупреждает заболевание натуральной оспой. В 1796 году Дженнер привил материал из оспенного гнойника женщины, зараженной коровьей оспой, восьмилетнему мальчику. Через несколько дней у мальчика повысилась температура и появились гнойники в месте введения инфекционного материала. Затем эти явления исчезли. Через 6 недель он ввел ему материал гнойных пустул от больного натуральной оспой, но мальчик не заболел. Этим опытом на ребенке, хотя и вопиющем по современным меркам, Дженнер впервые установил возможность предупредить заболевание оспой. Метод получил широкое распространение в Европе, вследствие чего резко снизилась заболеваемость оспой.

Научно обоснованные методы профилактики инфекционных болезней были разработаны великим французским ученым Луи Пастером. В 1880 году Пастер изучал куриную холеру. В одном из опытов для зара-

жения кур он использовал старую культуру возбудителя куриной холеры. хранившуюся длительное время при температуре 37° С. Часть зараженных кур выжила и после повторного заражения свежей культурой куры не погибли. Пастер сделал сообщение об этом эксперименте в Парижской Академии наук и высказал предположение, что ослабленные микробы можно использовать для предупреждения инфекционных болезней. Ослабленные культуры получили название вакцины (Vassa - коро́ва), а метод профилактики - *вакцинации*. В дальнейшем Пастером были получены вакцины против сибирской язвы и бешенства. Разработанные этим ученым принципы получения вакцин и методы их применения, успешно используются до сих пор для профилактики инфекционных болезней.

Были получены антитоксические противостолбнячные и противодифтерийные антисыворотки путем иммунизации кроликов дифтерийным и столбнячным токсинами. Так, впервые в медицинской практике, появилось эффективное средство для лечения и профилактики дифтерии и столбняка. В 1901 году за это открытие Э. Беринг был удостоен *Нобелевской премии*.

В 1885 году Бухнер и сотрудники установили, что в свежей сыворотке крови микробы не размножаются, то есть она обладает бактериостатическим и бактерицидным свойствами. Вещество, содержащееся в сыворотке, при ее нагревании и длительном хранении разрушалось. В дальнейшем Эрлих назвал это вещество *комплементом*.

Бельгийский ученый Ж. Борде показал, что бактерицидные, литические свойства сыворотки крови определяются не только комплексом, но и специфическими *антителами* (*Нобелевская премия 1919 г*).

В 1896 году Грубер и Дурхем установили, что при иммунизации животных различными микробами в сыворотке образуются антитела, которые вызывают склеивание (агглютинацию) этих микробов. Эти открытия расширили представление о механизмах антибактериальной защиты и позволили применить реакцию агглютинации для практических целей. Уже в 1895 году Видаль применил реакцию агглютинации для диагностики брюшного тифа. Позже были разработаны серологические методы диагностики туляремии, бруцеллеза, сифилиса и многих других заболеваний.

Работая в Италии, И.И. Мечников проводил эксперименты с личинками морских звезд, которым вводил шипы розы. При этом он наблюдал, что вокруг шипов скапливаются подвижные клетки, обволакивающие и захватывающие их. И.И. Мечников разработал *фагоцитарную теорию иммунитета*, согласно которой освобождение организма от микробов происходит при помощи фагоцитов (пожирателей микробов).

В противоположность этому немецкий ученый П. Эрлих считал, что основным защитным механизмом от инфекции являются гуморальные факторы сыворотки крови - *антитела*. К концу XIX века выяснилось, что эти две точки зрения не исключают, а взаимно дополняют друг друга. В

1908 году за развитие учения об иммунитете И.И. Мечников и П. Эрлих были удостоены *Нобелевской премии*.

В начале XX века сделано открытие, заложившее основу развития *неинфекционной иммунологии*. К. Ландштейнер разработал метод конъюгации гаптенос с носителями. Это открыло принципиально новые возможности для исследования антигенной структуры веществ и процессов синтеза антител. Ландштейнер открыл *изоантигены эритроцитов человека системы ABO и группы крови (Нобелевская премия 1930г.)*. Стало понятным, что существует неоднородность антигенной структуры разных организмов (антигенная индивидуальность), и что иммунитет - биологическое явление, которое имеет прямое отношение к эволюции.

Ш. Рише и П. Портье открыли явление *анафилаксии*, на основе которого в последующем создано учение об *аллергии (Нобелевская премия 1913г.)*, а Д. Бовэ установил роль гистамина в ее развитии (*Нобелевская премия 1957 г.*).

В 1923 г. Глени и Рамон обнаружили возможность превращения бактериальных экзотоксинов под влиянием формалина в нетоксичные вещества - анатоксины, обладающие антигенными свойствами. Это позволило использовать *анатоксины* в качестве вакцинных препаратов.

Новый этап развития неинфекционной иммунологии начался в 1953 г. с исследований английских ученых Биллингема, Брента, Медавара и чешского ученого Гашека по воспроизведению *толерантности*. Исходя из идеи, высказанной в 1949 г. Ф. Бернетом о том, что способность различить собственные и чужеродные антигены не является врожденной, а формируется в эмбриональном и постнатальном периодах, П. Медавар в начале шестидесятых годов получили толерантность (неотвечаемость) к кожным трансплантатам разных линий у мышей. Толерантность у половозрелых мышей к кожным трансплантатам мышей другой линии возникала, если им в эмбриональном периоде вводили лимфоидные клетки этой линии. Такие реципиенты, став половозрелыми, не отторгали кожные трансплантаты доноров той же генетической линии. За это открытие Ф. Бернету и П. Медавара в 1960 г. присуждена *Нобелевская премия*.

Взросший интерес к иммунологии связан с созданием в 1959 г. *клонально-селекционной теории иммунитета* Ф. Бернетом - исследователем, внесшим огромный вклад в развитие иммунологии. Согласно этой теории, *система иммунитета осуществляет надзор за постоянством клеточного состава организма* и уничтожением мутантных клеток. Клонально-селекционная теория Бернета явилась базой для построения новых гипотез и предположений.

В 1959 г. Р. Портер показал, что *молекула гамма-глобулина состоит из двух легких и двух тяжелых полипептидных цепей*, соединенных дисульфидными связями. В дальнейшем была выяснена молекулярная структура антител, установлена последовательность аминокислот в легких и тяжелых цепях, иммуноглобулины разделены на классы и подклассы, получены важные данные об их физико-химических и биологи-

ческих свойствах. За исследования по молекулярной структуре антител Р. Портеру и Д. Эдельману в 1972 г. присуждена *Нобелевская премия*.

Еще в 30-е годы А. Комза обнаружил, что удаление тимуса приводит к нарушению иммунитета. Однако истинное значение этого органа было выяснено после того, как в 1961 г. Дж. Миллер произвел *неонатальную тимэктомию у мышей*, после которой развивался специфический синдром иммунологической недостаточности, в первую очередь, клеточного иммунитета. Многочисленные исследования показали, что *тимус - центральный орган Т-клеточного иммунитета*. Интерес к тимусу особенно резко возрос после открытия в 70-х годах его гормонов, а также Т- и В-лимфоцитов.

В 1945-1955 гг. опубликован ряд работ, в которых было показано, что при удалении у птиц лимфоэпителиального органа, именуемого сумкой Фабрициуса, снижается способность вырабатывать антитела. Таким образом, выяснилось, что существует *две части иммунной системы - тимусзависимая*, отвечающая за реакции клеточного иммунитета, и *зависимая от сумки Фабрициуса*, определяющая синтез антител. Дж. Миллер и английский исследователь Г. Кламан в 70-е годы впервые показали, что в иммунологических реакциях клетки этих двух систем вступают в кооперативное взаимодействие между собой. Наличие клеточных коопераций в иммунитете является одним из центральных положений современной иммунологии.

В 1948 г. А. Фагреус установила, что антитела синтезируют плазматические клетки, а Дж. Гоуенс в 1959 г. путем переноса лимфоцитов доказал их роль в иммунном ответе.

Д. Снелл и Б. Бенацераф изучили локус гистосовместимости H-2 у мышей, а в 1956 г. Жан Доссе с сотрудниками открыли систему антигенов и лейкоцитов человека (антигенов гистосовместимости) – HLA, что позволило производить типирование тканей (*Нобелевская премия по иммуногенетике 1980г.*).

Важное значение для понимания механизмов регуляции функций иммунокомпетентных клеток и их взаимодействий со вспомогательными клетками имело открытие в 1969 г. Д. Дюмондом лимфокинов (цитоккинов), продуцируемых лимфоцитами, и создание Н. Эрне в 1974 г. теории иммунорегуляторной сети «идиотип-антиидиотип» (*Нобелевская премия 1984 г.*, совместно с Г. Келлер и Ц. Мильштейн, см. ниже).

Двигателем прогресса иммунологии, наряду с полученными фундаментальными данными, стала разработка новых методов исследований. К ним относятся методы культивирования лимфоцитов (П. Новелл), количественного определения антителообразующих клеток (Н. Эрне, А. Нордин), колониеобразующих клеток (Мак Кулloch), методы культивирования лимфоидных клеток (Т. Мейкинодан), обнаружения рецепторов на мембранах лимфоцитов. Возможности использования иммунологических методов исследований и повышение их чувствительности значительно увеличилось в связи с внедрением в практику *радиоиммуноло-*

гического метода. За разработку этого метода Р. Ялоу в 1977 г. присуждена Нобелевская премия. Г. Келлер и Ц. Мильштейн разработали способ получения гибридом и моноклональных антител (Нобелевская премия 1984 г совместно с Н. Эрне – за теорию идиотипической сети).

На развитие иммунологии, генетики и общей биологии оказала важное воздействие гипотеза, высказанная в 1965 г. В. Дрейером и Дж. Беннетом, о том, что легкая цепь иммуноглобулинов кодируется не одним, а двумя разными генами. С. Тонегава в 1970-1980 гг. доказал, что *легкая и тяжелая цепь иммуноглобулина кодируются несколькими генными фрагментами, расположенными на разных хромосомах (Нобелевская премия 1987 г).*

Очередным этапом развития иммунологии явилось изучение субпопуляций лимфоцитов и гормонов тимуса, оказывающих как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на иммунный процесс.

В 1974-1980гг. Р. Догерти и П. Цинкернагель показали, что *молекулы (антигены) главного комплекса гистосовместимости в комплексе с антигеном являются объектом первичного иммунологического распознавания в реакциях Т-лимфоцитов на различные антигены (Нобелевская премия 1996г.).*

Открытия иммунологии подтвердили идею Бернета о том, что иммунитет – феномен, определяющий гомеостаз организма по своей природе направлен, в первую очередь, против клеток-мутантов и аутоантигенов, появляющихся в организме, а антимикробное действие - частное проявление иммунитета. Таким образом, инфекционная иммунология, долгое время развивающаяся как одно из направлений микробиологии, явилась базой возникновения новой области научных знаний - неинфекционной иммунологии (рис. 1).

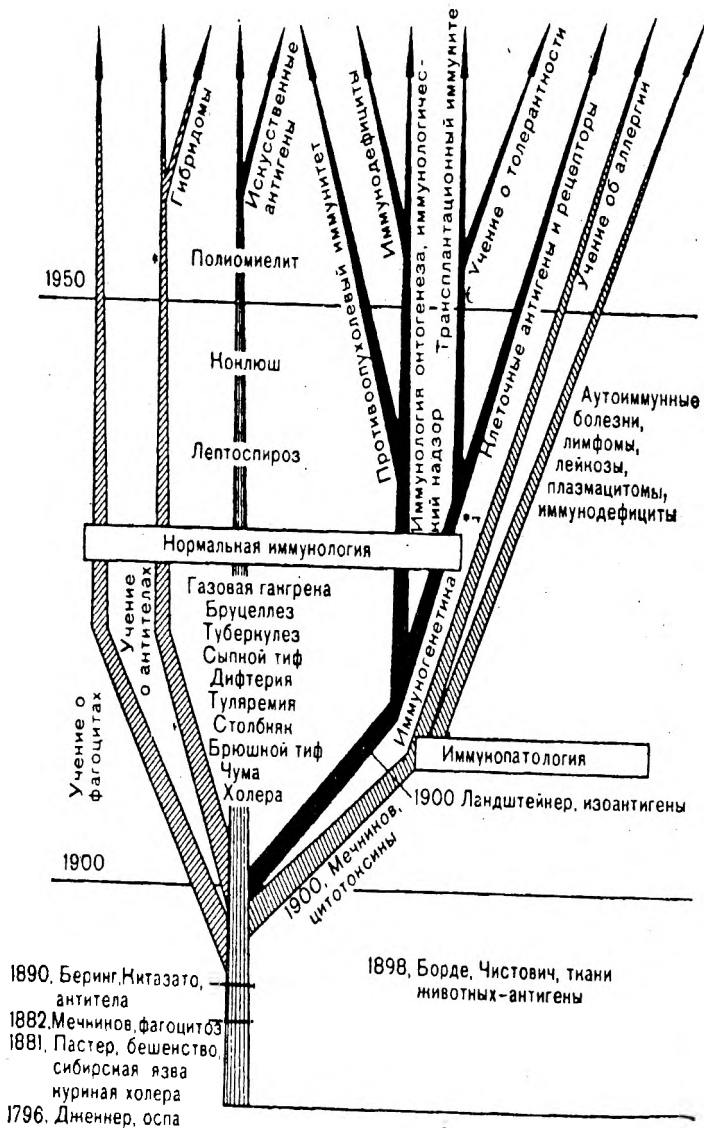


Рис. 1. Схема развития иммунологии (по Р.В.Петрову, 1982)

Главной задачей современной иммунологии является выявление биологических механизмов иммуногенеза на клеточном, молекулярном, и генетическом уровнях. Исследуются структура и функции лимфоидных клеток, свойства и характер физико-химических процессов, протекающих на их мембранах, в цитоплазме и органоидах. В результате этих исследований сегодня иммунология близко подошла к познанию самых интимных молекулярных механизмов распознавания антигенов, синтеза антител, их структуры и функций. Значительные успехи достигнуты в изучении рецепторов лимфоцитов, клеточных коопераций и механизмов клеточных иммунных реакций.

На основе полученных знаний разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Получены гибридные моноклональные антитела против различных биологически активных молекул: антигенов, медиаторов иммунных реакций, рецепторов, гормонов, т.е. практически любых веществ, что позволяет выявлять их количественно в организме с диагностической целью. Генно-биотехнологическими методами получены цитокины (интерлейкины и др.) – медиаторы иммунных реакций, позволяющие угнетать или стимулировать иммунный ответ при заболеваниях.

В развитие иммунологии значительный вклад внесли отечественные ученые: И.И. Мечников (теория фагоцитоза), Н.Ф. Гамалея (вакцины и иммунитет), А.А. Богомолец (иммунитет и аллергия), В.И. Иоффе (противоинфекционный иммунитет), Л.А. Зильбер (противораковый и противоинфекционный иммунитет), П.М. Косяков и Е.А. Зотиков (иссерология и изоантигены), А.Д. Адо и И.С. Гушин (аллергия и аллергические болезни), Р.В. Петров, Р.М. Хаитов (взаимодействие клеток, искусственные антигены и вакцины, новые иммуномодуляторы), А.А. Воробьев (анатоксины и иммунитет при инфекциях), Б.Ф. Семенов (противовирусный иммунитет), Н.В. Медуницын (вакцины и цитокины), А.Н. Чередеев, Л.В. Ковальчук, Б.В. Пинегин (оценка иммунного статуса), В.Я. Арион, А.А. Ярилин (гормоны и функция тимуса) и многие другие.

Развитие иммунологии привело к выделению в ней ряда самостоятельных направлений: общей иммунологии, иммунотолерантности, иммунохимии, иммуноморфологии, иммуногенетики, иммунопатологии, иммунологии опухолей, трансплантационной иммунологии, иммунологии эмбриогенеза и репродукции, радиационной иммунологии, аллергии и аутоаллергии (аутоиммунные реакции), иммунобиотехнологии, экологической иммунологии и др. (см. рис.1).

1. СИСТЕМА ИММУНИТЕТА ЧЕЛОВЕКА

◆ *Контрольные вопросы:*

1. Система иммунитета и ее подсистемы
2. Иммунитет: определение, феномены иммунитета
3. Виды иммунитета:
 - 3.1. Факторы неспецифической резистентности, видовой иммунитет.
 - 3.2. Приобретенный иммунитет
 - 3.3. Противоинфекционный иммунитет
 - 3.4. Неинфекционный иммунитет, виды
4. Цитокины, интерлейкины.
5. Кластеры дифференцировки клеток (CD-антигены), адгезины

Система иммунитета и ее подсистемы

Система иммунитета (СИ) - это совокупность клеток, органов и тканей, осуществляющих иммунные реакции (рис. 2). Она включает несколько самостоятельных подсистем, которые реагируют как единое целое:

1. Лимфоидная система (лимфоциты) - образует специфические факторы иммунитета (антитела и Т-клетки, специфичные к антигену)
2. Естественные киллеры (ЕК)
3. Система гранулоцитов включает нейтрофильные, базофильные (тучные клетки) и эозинофильные лейкоциты
4. Система мононуклеарных фагоцитов (моноциты, макрофаги)
5. Гуморальные факторы неспецифического естественного иммунитета: лизоцим, С-реактивный белок (СРБ), интерфероны, β-лизины, лектины и др.
6. Система комплемента
7. Система тромбоцитов
8. Дендритные клетки

Обозначение системы иммунитета понятием «иммунная система» неточно, так как она становится иммунной, невосприимчивой после стимуляции конкретным антигеном. Лимфоидная система, хотя и образует специфические факторы иммунитета, без других систем она не может осуществить иммунитет.

Все системы, кроме лимфоидной, принимают участие в реакциях иммунитета неспецифично, однако выполняют конкретные и не только иммунитетные функции. Физиологическая роль СИ не ограничивается созданием иммунитета, она участвует в регуляции метаболизма и регенерации тканей. Функции СИ регулируются нервной и эндокринной системами организма. С другой стороны, СИ влияет на функции этих

систем. Кроме того, факторы естественного иммунитета могут выделяться разными клетками организма, например, СРБ – гепатоцитами, цитокины – фибробластами и т.д.

| | | |
|---|-------------------|---|
|  | Лимфоциты | Приобретенный специфический иммунитет |
|  | Макрофаги | Представление антигенов Фагоцитоз и переваривание |
|  | Нейтрофилы | Фагоцитоз Антибактериальный врожденный иммунитет |
|  | Эозинофилы | Противопаразитарный иммунитет Аллергия |
|  | Базофилы | Аллергия Защита слизистых оболочек |
|  | Тучные клетки | Аллергия Защита слизистых оболочек |
|  | Дендритные клетки | Представление антигенов |

Рис. 2. Основные иммунитетные функции клеток

Иммунитет: определение, феномены иммунитета

Иммунология - это наука, изучающая реакции системы иммунитета организма на нарушения постоянства его внутренней среды. Центральными понятиями иммунологии являются иммунитет, антитела, антигены и рецепторы.

- ◆ **Антитела** – белковые молекулы, иммуноглобулины, которые образуются В-лимфоцитами и специфично взаимодействуют с антигенами.
- ◆ **Антигены** – любые вещества, чаще белки или гликопротеиды, которые попадая в организм, вызывают образование антител.
- ◆ **Рецепторы** – молекулы на клетках, связывающие различные биологически активные вещества.

Иммунитет - функция системы иммунитета (СИ), которая представлена лейкоцитами (лимфоциты, макрофаги, гранулоциты), иммуноглобулинами и системой комплемента.

Понятие «иммунитет» часто ассоциируется с резистентностью к инфекции, бактериям, вирусам, простейшим, с «защитой» организма от них. Но, с одной стороны, – существуют неиммунитетные способы защиты от инфекций как на социальном уровне (например, методы асептики, антисептики, уничтожение источников инфекции и другие противоэпидемические мероприятия), так и организменном (барьеры эпителия и слизистых оболочек, механизмы видовой невосприимчивости).

«Иммунитетом» нередко обозначают резистентность к инфекциям у растений и низших организмов, у которых нет такой системы иммунитета как у млекопитающих. Однако у них имеются системы неспецифической или полуспецифической, в том числе «иммунитетной», резистентности. И.И. Мечников первым описал клетки-пожиратели – фагоциты у личинок морских звезд, способные поглощать и переваривать корпускулярные чужеродные объекты, которые они могут «узнавать».

Следовательно, хотя у млекопитающих система иммунитета – наиболее сложная по строению структура, явление резистентности, в том числе к инфектам, может быть получено или без ее участия, или с помощью ее отдельных подсистем, например, фагоцитов.

- ◆ **Иммунитет** – это эволюционно обусловленная совокупность реакций взаимодействия между системой иммунитета и биологически активными агентами (антигенами). Эти реакции направлены на сохранение фенотипического постоянства внутренней среды (гомеостаза) организма и результатом их могут быть различные феномены и реакции иммунитета. Одни из них являются полезными, защитными, другие обуславливают патологию. К первым относятся:

⇒ Противоинфекционный иммунитет – приобретенная специфическая невосприимчивость организма к конкретным инфекционным агентам возбудителям заболеваний (микробам, вирусам).

⇒ Толерантность - терпимость, неотвечаемость системы иммунитета на собственные биологически активные вещества.

Другие реакции иммунитета приводят к развитию заболеваний:

- ⇒ Гиперчувствительность - повышенная иммунная («иммунитетная») реакция на антигены-аллергены, которая приводит к развитию заболеваний. Она бывает двух видов: на экзогенные аллергены - аллергия; на эндогенные, собственные биомолекулы – аутоаллергия (аутоиммунные реакции).
- ⇒ Аутоиммунитет - это реакции системы иммунитета на собственные (не чужеродные) вещества, т.е. на аутоантигены. При аутоаллергических (аутоиммунных) болезнях "свои" молекулы узнаются системой иммунитета как "чужие" и на них развиваются реакции. Система иммунитета в норме не отвечает на "свое" и отторгает "чужое".
- ⇒ Анергия, т.е. отсутствие реакции на инфекционные агенты (вариант толерантности) может быть причиной инфекций, обусловлена недостаточностью противои инфекционного иммунитета.

Основой реализации реакций иммунитета является иммунологическая память. Суть ее в том, что клетки системы иммунитета "помнят" о тех чужеродных веществах, с которыми они встречались и на которые реагировали. Иммунологическая память лежит в основе феноменов противои инфекционного иммунитета, толерантности и гиперчувствительности.

Реакции иммунитета всегда направлены на поддержание фенотипического гомеостаза организма и элиминацию чужеродных молекул, но часто сопровождаются повреждением собственных тканей организма – воспалением.

Виды иммунитета

Существуют механизмы «неиммунитетной», естественной неспецифической резистентности организма. К ним относятся защита организма от внешних агентов: наружными покровами (кожа, слизистые оболочки), механическими (слущивание эпителия, движение ресничек и секретов, слизистых оболочек, чихание, кашель), физическими механизмами (барьеры), химическими веществами (бактерицидное действие соляной, молочной, жирных кислот, ряда ферментов, особенно лизоцима - мурамидазы).

Видовая невосприимчивость (конституциональный, наследственный иммунитет) - это вариант неспецифической резистентности организма, генетически обусловленный особенностями обмена веществ данного вида. Он в основном связан с отсутствием условий, необходимых для размножения возбудителя. Например, животные не болеют некоторыми болезнями человека (сифилис, гонорея, дизентерия), и, наоборот, люди невосприимчивы к возбудителю чумы собак. Данный вариант резистентности не является истинным иммунитетом, так как он не осуществляется системой иммунитета. Однако есть варианты видового имму-

нитета, обусловленные естественными, предсуществующими антителами. Такие антитела исходно имеются в организме в небольшом количестве против многих бактерий и вирусов.

Отличия врожденного иммунитета:

- существует с рождения, генетически предопределен;
- антигеннеспецифичен, но может быть только к определенным патогенам;
- не усиливается при повторном контакте с патогеном;
- служит триггером для индукции приобретенного иммунитета.

От неспецифической, "неиммунитетной" резистентности, следует отличать неспецифические факторы иммунитета или естественный врожденный иммунитет (innate natural immunity). Они включают клетки и гуморальные факторы. Это фагоциты (моноциты, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты), которые проявляют свою активность во всех тканях, полостях, могут выходить на поверхность слизистых оболочек и там выполнять защитную функцию. Гуморальные факторы неспецифического иммунитета тоже разнообразны: система комплемента, неспецифические глобулины, С-реактивный белок, фермент лизоцим, интерфероны, цитокины и др.

Противоинфекционный приобретенный иммунитет (acquired immunity) - совокупность реакций системы иммунитета, направленных на удаление инфекционного агента - возбудителя заболевания. По Р.В.Петрову - это способ защиты от живых тел и веществ, несущих чужеродную генетическую информацию.

Этот иммунитет зависит от специфических факторов иммунитета, которыми служат антитела – продукты В-лимфоцитов и Т-лимфоциты, имеющие специфический рецептор к антигену (ТКР – TCR).

В зависимости от вида инфекционного агента различают следующие виды противоинфекционного иммунитета:

1. Антибактериальный, который может быть стерильным и нестерильным. При стерильном - микроорганизмы из организма удаляются, а иммунитет сохраняется. При нестерильном - для поддержания иммунитета необходимо присутствие в организме небольшого количества микроорганизмов или их антигенов.
2. Антитоксический - против продуктов жизнедеятельности бактерий – токсинов.
3. Противовирусный - против вирусов или их антигенов.
4. Противогрибковый - против патогенных грибов.
5. Противопаразитарный - против патогенных простейших и гельминтов.

Противоинфекционный приобретенный иммунитет возникает в течение жизни в результате стимуляции клеток СИ антигенами микроорганизмов или получения готовых иммунных факторов. Поэтому он бывает естественным и искусственным, каждый из которых может быть активным и пассивным.

Естественный активный иммунитет появляется в результате контакта с возбудителем (после перенесенного заболевания или после скрытого контакта без проявления симптомов болезни).

Естественный пассивный иммунитет возникает в результате передачи от матери к плоду через плаценту (трансплацентарный) или с молоком готовых защитных факторов - лимфоцитов, антител, цитокинов и т.п.

Искусственный активный иммунитет индуцируется после введения в организм вакцин, содержащих микроорганизмы или их субстанции - антигены.

Искусственный пассивный иммунитет создается после введения в организм готовых антител или иммунных клеток. Такие антитела содержатся в сыворотке крови иммунизированных доноров или животных.

Отличия приобретенного иммунитета:

- специфичен к определенному патогену (бактерии, вирусу);
- специфичность зависит от наличия иммунных Т- и В-клеток памяти, несущих специфические рецепторы и/или от присутствующих антител;
- усиливается при повторных контактах с патогеном;
- может сопровождаться гиперчувствительностью (аллергией) к патогену;
- возникает после контакта СИ с патогеном, сопровождаясь (или нет) клиническими симптомами заболевания; может индуцироваться соответствующими вакцинами.

По реагирующим системам различают *местный и общий иммунитет*. В местном иммунитете участвуют неспецифические факторы защиты, а также секреторные иммуноглобулины, которые находятся на слизистых оболочках кишечника, бронхов, носа и т.д.

Иммунитет всегда конкретен, специфичен и направлен против определенного возбудителя заболевания, вируса, бактерии. Поэтому к одному возбудителю, например, вирусу кори, иммунитет есть, а к другому (вирусу гриппа) его нет. Эта конкретность и специфичность определяется антителами и рецепторами иммунных Т-клеток против соответствующих антигенов.

Понятие *«специфичность иммунитета»* является одним из центральных в иммунологии. Наиболее специфичными к антигену являются антитела и рецепторы лимфоцитов после многократных иммунизаций, т.е. контактов с ним. Высокая специфичность характеризуется высокой степенью сродства – *комплементарностью (аффинностью)* и сильным связыванием (*авидностью*), молекул и рецепторов.

Практически все взаимодействия между молекулами и рецепторами основаны на *адгезии* (прилипанию), в основе которой лежат нековалентные связи молекул: ионные, водородные, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные. Сила связи молекул определяется константой их диссоциации.

На лимфоцитах присутствует большое количество различных *рецепторов* (10^9 - 10^{18}), среди которых всегда найдется относительно специфичный для антигена. Клетки и молекулы естественного иммунитета обладают меньшей специфичностью и разнообразием антигенсвязывающих мест (сайтов). Поэтому их обозначают как неспецифические факторы иммунитета, хотя в каждом таком связывании есть элемент специфичности.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет возникает после иммунного ответа на инфекцию (бактерию, вирус), после которого остается иммунологическая память.

Иммунный ответ – это реакция СИ на инфекцию, в которой участвуют все лейкоциты и гуморальные факторы естественного иммунитета. Как правило, он начинается в месте проникновения инфекции или другого антигена, характеризуется воспалительной реакцией, сопровождается образованием антител и иммунных Т-лимфоцитов, а заканчивается формированием *иммунологической памяти* к антигенам. Однако, не всегда развивается такой полный иммунный ответ; реакция на антиген может прекратиться на уровне неспецифической резистентности или неспецифического иммунитета – фагоцитоза, если она достаточно эффективна.

Клональная природа приобретенного (адаптивного) иммунитета:

- каждый Т- и В-лимфоцит экспрессирует рецепторы специфичные к одному антигену;
- разные лимфоциты экспрессируют рецепторы различной специфичности; «наивный» лимфоцит, несущий уникальный рецептор служит предшественником генетически идентичного клона клеток потомков, так как его взаимодействие с антигеном ведет к пролиферации.

Исторические теории приобретенного иммунитета и синтеза антител

И.И. Мечников в конце XIX века считал, что иммунитет осуществляется *пожирателями бактерий – фагоцитами*. И был прав. Они действительно осуществляют важные иммунитетные реакции.

П. Эрлих, наоборот, утверждал, что иммунитет зависит от антител, так как наблюдал нейтрализацию ими бактерий. Антитела, по его мнению, являются *«боковыми цепями»* клеток. Его теория «боковых цепей» подтверждена современными данными о рецепторах на лимфоцитах. Хотя теории И.И. Мечникова и П. Эрлиха в свое время противопоставлялись друг другу, позже оказалось, что в каждой из них есть доля истины. В 1908 г этим ученым была присуждена Нобелевская премия за разработку теорий иммунитета.

Инструктивная, матричная теория иммунитета Ф. Гауровитца и Л. Полинга больше объясняла механизм синтеза антител. Они считали, что антитела синтезируются на основе матрицы (каркаса) антигена. Хотя это в полной мере не подтвердилось, но структура антигена в опреде-

ленной степени определяет специфичность антител, т.е. элемент матричности в косвенной форме, путем связывания с комплементарными рецепторами, присутствует.

Ф.М. Бернет в 60-х гг XX века предложил *клонально-селекционную* теорию иммунитета, по которой антиген «выбирает», стимулирует лимфоцит с соответствующим, предсуществующим рецептором к антигену, в результате чего образуются *клоны антигенспецифических лимфоцитов*. Хотя показано, что антигены, особенно корпускулярные, предварительно взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками (макрофагами и др.), эта теория подтверждена многими экспериментами.

В настоящее время становится ясным, что иммунитет – сложное биологическое явление, осуществляемое в результате реакций взаимодействия лейкоцитов и гуморальных факторов. Распознавание антигенов и иммунный ответ на них зависит от их свойств и осуществляется различными путями, обычно включающими цепные реакции клеточно-молекулярных взаимодействий, конечным этапом которых служит образование антител и иммунных (антигенспецифичных) Т- и В-лимфоцитов.

Неинфекционный иммунитет

Совокупность реакций системы иммунитета, направленных на неинфекционные биологически активные агенты – антигены составляют сущность неинфекционного иммунитета. В зависимости от природы этих антигенов он подразделяется на следующие виды:

1. *Аутоаллергия («аутоиммунитет»)* – реакции системы иммунитета на собственные антигены (белки, липопротеиды, гликопротеиды). Она обусловлена нарушением распознавания "своих" молекул, когда они воспринимаются системой иммунитета как "чужие" и разрушаются.
2. *Трансплантационный* иммунитет возникает при пересадке органов и тканей от донора к реципиенту, в случаях переливания крови и иммунизации лейкоцитами. Эти реакции связаны с наличием индивидуальных наборов молекул на поверхности лейкоцитов - человеческих лейкоцитарных антигенов - HLA. Набор этих молекул идентичен только у однояйцевых близнецов.
3. *Противоопухолевый* иммунитет – направлен против антигенов опухолевых клеток.
4. *Репродуктивный* иммунитет в системе "мать-плод". Это реакции матери на антигены плода, так как он отличается по ним за счет генов, полученных от отца.
5. *Антитоксический* – против ядов животных, змей, насекомых и др.

Цитокины и интерлейкины

Дифференцировка и взаимодействие клеток системы иммунитета между собой, а также с клетками других систем организма, осуществляется с помощью регуляторных молекул - цитокинов.

Цитокины – это секретируемые активированными клетками СИ, иногда эпителием, фибробластами и другими клетками низкомолекулярные гликопротеины и пептиды, осуществляющие регуляцию взаимодействий и активацию всех звеньев самой СИ и влияющие на различные органы и ткани.

Цитокины стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Регуляторные функции цитокинов обусловлены тем, что после взаимодействия их с рецепторами клеток, возникает сигнал, который через внутриклеточную систему ферментов и медиаторов передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Продукты этих генов осуществляют регуляцию СИ.

Основные свойства цитокинов:

- появляются при запуске естественного, врожденного или специфического иммунитета чужеродными молекулами – антигенами
- активны при очень низких концентрациях (10-100 пкг/л)
- служат медиаторами и гормонами СИ, обладают аутокринной (на саму клетку-продуцента), паракринной (на соседние клетки) и эндокринной (дистантное действие) активностью
- являются факторами роста и дифференцировки клеток
- образуют регуляторную цитокиновую сеть, представители которой участвуют синергично или антагонистично в иммунном ответе
- обладают полифункциональной активностью
- вызывают цепную реакцию при активации продукции отдельных цитокинов и нарастание вызываемых эффектов
- характеризуются короткодистантностью действия и способностью вызывать местные и системные иммунопатологические процессы при избыточной продукции

По преобладающим свойствам различают цитокины:

- регуляторы воспаления ИЛ-1 α , ИЛ-1 γ (реактивный аналог ИЛ-1), ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, PF-4 (тромбоцитарный фактор), MIP-1 α (макрофагальный белок воспаления), MCP-1 (макрофагальный хемотаксический протеин), PD-GF (тромбоцитарный ростовой фактор), CSF (G, M, GM), TGF- β -трансформирующий ростовой фактор- β , хемокины
- регуляторы Т-клеточного иммунного ответа: ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-12, TGF- β , ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18
- регуляторы В-клеточного антигенспецифического иммунного ответа ИЛ-4 – ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14, ИЛ-16, TGF- β
- регуляторы гемопоэза: ИЛ-3, GM-КСФ, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-11.

Цитокины, выделяемые преимущественно клетками системы иммунитета, получили название *интерлейкинов* (ИЛ) - факторов межклеточного взаимодействия. Они нумеруются: ИЛ-1 – ИЛ-25, а некоторые обозначаются буквами. Все они являются гликопротеидами с молекулярной массой (ММ) от 15 до 60 кДа. Выделяются лейкоцитами при стимуляции продуктами микробов и другими антигенами. С другой стороны, на лейкоцитах имеются *рецепторы*, связывающие интерлейкины и другие цитокины, стимулирующие их активацию и созревание.

- **ИЛ-1** выделяется макрофагами, эпителием является пирогеном (вызывает повышение температуры, лихорадку), стимулирует и активирует стволовые клетки, Т и В-лимфоциты, нейтрофилы, участвует в развитии воспаления. Существует в двух формах - ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Рецепторы CD121 α и β могут блокироваться ИЛ-1RA – антагонистом рецептора.
- **ИЛ-2** секретируется Т-хелперами и стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, ЕК, моноцитов. Связывается с высокоаффинным ИЛ-2-рецептором, состоящим из 3-х цепей: низкоаффинной α -55 кДа (CD25), которая появляется при активации клетки и, связываясь с ней, переходит в растворимую форму ИЛ-2-рецептора; β -цепь (CD122) с молекулярной массой 70 кДа (устойчивая цепь рецептора, присутствует постоянно) γ -цепи (CD132) общей для ИЛ-2, 4, 7, 9, 15. Цепь α связывает ИЛ-2, β и γ , связанные с киназами, проводят сигнал в клетку. Полный рецептор для ИЛ-2 появляется после активации Т- и В-лимфоцитов.
- **ИЛ-3** образуют Т-лимфоциты и строма тимуса, он является основным гемопозитическим фактором, стимулирует пролиферацию и дифференцировку ранних предшественников гемопоэза, макрофаги, фагоцитоз. Его рецептор – CD123.
- **ИЛ-4** - фактор роста В-лимфоцитов, стимулирует их пролиферацию на раннем этапе дифференцировки, синтез антител IgE, IgG4; выделяется Т-хелперами 2-го типа и базофилами, индуцирует превращение "наивных" CD4-Т-клеток в Тх 2 типа. Рецептор CD124 (α -цепь) и CD132 (γ).
- **ИЛ-5** стимулирует созревание эозинофилов, базофилов и синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, вырабатывается Т-хелперами под влиянием антигенов и тучными клетками. Рецептор CD125.
- **ИЛ-6** выделяется Т-лимфоцитами и макрофагами, стимулирует созревание В-лимфоцитов, синтез IgA, Т-клетки, продукцию печенью СРБ, лихорадку. Рецептор CD126, 130.
- **ИЛ-7** активирует пролиферацию предшественников Т- и В-лимфоцитов, образуется стромальными клетками, кератиноцитами, гепатоцитами, клетками почек. Нокаут гена ИЛ-7 у мышей вызывает тяжелый комбинированный иммунодефицит.
- **ИЛ-8** - хемокин секретируется Т-клетками, моноцитами, эндотелием. Активирует нейтрофилы, вызывает их направленную миграцию, адгезию, выброс ферментов и активных форм кислорода, стимулирует хемотаксис Т-лимфоцитов, дегрануляцию базофилов, адгезию макрофагов, ангиогенез.
- **ИЛ-9** - фактор роста Т-лимфоцитов и базофилов, образуется при стимуляции Тх 2 антигенами и митогенами.

- **ИЛ-10** – выделяется $T_H 1$ и $T_H 2$, В-клетками, макрофагами, активированными кератиноцитами стимулирует моноциты и ЕК, тучные клетки, подавляет образование ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, усиливает синтез IgA, подавляет активацию $T_H 1$ типа, макрофагов; имеет общность в строении с ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22.
- **ИЛ-11** - вырабатывается стромальными клетками костного мозга, фибробластами, синергичен эффектам ИЛ-3 и ИЛ-4, стимулирует гемопоэз, предшественники макрофагов, образование колоний мегакариоцитами. Рецептор – CD130.
- **ИЛ-12**, источник - В-клетки и макрофаги, вызывает пролиферацию активированных $T_H 1$ созревание CD8-киллеров и естественных киллеров, усиливает действие ИЛ-2, стимулирует Т-хелперы 1-го типа и продукцию γ -интерферона, ингибирует синтез IgE. Нокаут гена ИЛ-12 вызывает дефицит $T_H 1$ и ИФН γ . Дефект β_2 цепи рецептора ИЛ-12 привел к тяжелой внутриклеточной бактериальной инфекции у ребенка.
- **ИЛ-13** - выделяется Т-хелперами, индуцирует дифференцировку В-клеток, экспрессию CD 23, секрецию IgE, IgG4, IgM, ингибирует $T_H 1$, выделение ИЛ-1, ФНО макрофагами. Рецептор CD132.
- **ИЛ-14** – усиливает пролиферацию активированных В-клеток, ингибирует синтез иммуноглобулинов, секретируется Т-лимфоцитами.
- **ИЛ-15** - выделяется Т-лимфоцитами, активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, как ИЛ-2, активирует ЕК.
- **ИЛ-16** - катионный гомотетрамер, состоит из 130 аминокислот, MM 14 кДа, является лигандом, хемотаксическим и активирующим фактором для CD4⁺ Т-лимфоцитов, CD4⁺-эозинофилов и CD4⁺-моноцитов, стимулирует их миграцию и экспрессию ИЛ2 - рецепторов (CD25) на лимфоцитах. Выделяется под влиянием антигена CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетками, а также эпителием бронхов и эозинофилами при действии гистамина. Он обнаружен в бронхоальвеолярной жидкости при atopической бронхиальной астме и при заболеваниях, сопровождающихся инфильтрацией тканей CD4⁺ Т-лимфоцитами. Его рецептор – CD4.
- **ИЛ-17** – (mCTLA-8), имеет 150 аминокислотных остатков; его продуцируют CD4⁺ Т-лимфоциты памяти; стимулирует выделение цитокинов эндотелием, эпителием и фибробластами.
- **ИЛ-18** (interferon- γ inducing factor) состоит из 157 аминокислот, выделяют макрофаги, усиливает секрецию ИФН- γ Т-лимфоцитами и ЕК, усиливает дифференцировку $T_H 1$.
- **ИЛ-19** – продуцируется моноцитами под влиянием ЛПС (его mРНК появляется через 4 часа), 21% его аминокислот идентичны ИЛ-10, поэтому его эффекты близки ИЛ-10.
- **ИЛ-20** – структурно сходен с ИЛ-10, аутокринный фактор регулирующий через Stat-3 путь участие кератиноцитов в воспалении. Его повышенная экспрессия у трансгенных мышей приводит к нарушению дифференцировки эпидермиса с летальным исходом. Развитие псориаза связывают с нарушением его продукции и рецепции кератиноцитами.
- **ИЛ-21** – близок по свойствам ИЛ-2 и ИЛ-15, участвует в пролиферации и созревании ЕК, зрелых В и Т-клеток; его рецептор имеет общую субъединицу с гамма-цепью функционального рецепторного комплекса для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, относящего к I классу цитокиновых рецепторов.

- **ИЛ-22** – образуется активированными Т-клетками, родственен ИЛ-10, связывается с ИЛ-22R (CRF-2-4-рецептором), относящегося к II классу семейства цитокиновых рецепторов (рецепторы ИФН- α , β , ИЛ-10 и др.). В противоположность ИЛ-10 не ингибирует выделение провоспалительных цитокинов моноцитами при их стимуляции ЛПС, но ингибирует продукцию ИЛ-4 Тх 2.
- **ИЛ-25** – у мышей выделяют Тх 2, индуцирует образование ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, синтез IgE, эозинофилию.
- **Фактор, ингибирующий миграцию (MIF)** – сериновая протеаза, выделяют Т-лимфоциты после стимуляции антигенами, а также клетки гипофиза. Подавляет миграцию макрофагов других лейкоцитов, активирует их, аккумулирует в очаге воспаления.
- **ГМ-КСФ** - гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, образуется лимфоцитами Т и В типа, макрофагами, другими лейкоцитами, усиливает пролиферацию предшественников гранулоцитов, макрофагов и их функции.
- **ФНО α** – (какексин) фактор некроза опухоли, выделяется активированными макрофагами, Т- и В- лимфоцитами, ЕК, нейтрофилами, стимулирует местное воспаление, а системно (в крови) – синдром септического шока, активирует и повреждает клетки, действуя на клетки гипоталамуса, вызывает лихорадку (пироген), секрецию ИЛ-1 и ИЛ-6, белков острой фазы воспаления.
- **ФНО β (лимфотоксин)** - секретируют Т- и В-лимфоциты, медиатор воспаления, повреждает клетки.
- **TGF- β (transforming growth factor- β)** – трансформирующий фактор роста β 1 – иммуносупрессор, подавляет пролиферацию лимфоцитов, активацию лейкоцитов, макрофагов, усиливает синтез межклеточного матрикса. Образуется Т-лимфоцитами и моноцитами.
- **Интерфероны α/β** - выделяют лимфоциты, макрофаги, фибробласты, некоторые эпителиальные клетки, обладает антивирусной и противоопухолевой активностью, стимулирует макрофаги и ЕК, модулирует экспрессию антигенов ГКГ I класса.
- **Интерферон γ** - выделяют Т-клетки и ЕК, регулирует иммунный ответ, обладает антивирусным и противоопухолевым эффектами.
- **Интерферон ω** - выделяют лейкоциты после стимуляции, составляет 10-15% всех интерферонов, обладает антивирусной и противоопухолевой активностью, изменяет экспрессию HLA-антигенов I класса; связывается с мембранами клеток, а в комплексе с интерфероном α 2 с рецепторами I типа.
- **Хемокины** – группа (более 40) цитокинов, привлекающих в очаги воспаления лейкоциты из крови. Это пептиды, состоящие из 68-76 аминокислотных остатков, часто содержат серин (С). Они выделяются лейкоцитами, фибробластами, клетками эпителия при активации цитокинами и повреждениях. Для них на клетках существуют специальные рецепторы. Хемокин – *лимфоактин* привлекает Т-лимфоциты и ЕК; ИЛ-8 – нейтрофилы; MIP-1 – макрофаги (macrophage inflammatory protein-1); RANTES (regulated upon activation, normal T expressed and secreted) – Т-лимфоциты, моноциты, эозинофилы, вырабатывается Т-лимфоцитами на 3-и и 5-е сутки после активации фибробластами, эпителием после стимуляции их ИЛ-1 или ФНО α .

Молекулы поверхности лейкоцитов, кластеры дифференцировки

В процессе дифференцировки на мембранах клеток системы иммунитета появляются макромолекулы - маркеры, соответствующие определенной стадии развития. Они получили название **CD-антигенов** (от английского - clusters of differentiation - кластеры дифференцировки). В настоящее время их известно около 250.

- **CD1 - а, b, с, d** – молекулы, подобные HLA I класса, ассоциированы с β_2 -микроглобулином, несут кортикальные тимоциты, субпопуляции В-клеток (CD1с), клетки Лангерганса, тимоциты, эндотелий (CD1d) представляют Т-лимфоцитам *липидные антигены*, MM 49 кDa.
- **CD2** - маркер всех Т-клеток, имеют также большинство ЕК, известны три эпитопа молекулы, один из которых связывает эритроциты барана; является адгезивной молекулой, связывается с CD58 (LFA3), LFA4, передает трансмембранные сигналы при активации Т-клеток; MM 50 кDa.
- **CD3** - несут все зрелые Т-лимфоциты, незрелые в цитоплазме, обеспечивает передачу сигнала от Т-клеточного антигенспецифического рецептора (ТКР) в цитоплазму, состоит из пяти полипептидных цепей (γ , δ , ϵ , η , ζ). MM - 25 кDa; антитела к нему усиливают или ингибируют функцию Т-клеток.
- **CD4** - маркер Т-хелперов, рецептор к gp120 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), имеется на некоторых моноцитах, сперматозоидах, клетках глии, трансмембранный гликопротеин, участвует в распознавании антигенов, ассоциированных с молекулами II класса гистосовместимости, MM 59 кDa.
- **CD5** - имеют зрелые и незрелые Т-клетки, аутореактивные В-клетки, трансмембранный гликопротеин, член семейства рецепторов-"мусорщиков", как и CD6, является лигандом для CD72 на В-клетках, участвует в пролиферации Т-клеток, MM 67 кDa.
- **CD6** - несут зрелые Т-клетки и частично В-клетки имеют все Т-клетки и тимоциты, часть В-клеток; входит в семейство "мусорщиков", MM 120 кDa.
- **CD7** – имеют стволовые клетки и Т-клетки, ЕК (Fc γ рецептор IgM); MM 40 кDa.
- **CD8** - маркер Т-супрессоров и цитотоксических лимфоцитов, имеют некоторые ЕК, структура адгезии, вовлекается в распознавание антигенов при участии молекул гистосовместимости I класса, состоит из двух S-S цепей, MM 32 кDa.
- **CD9** - несут моноциты, тромбоциты, гранулоциты, В-клетки фолликулярных центров, эозинофилы, базофилы, эндотелий, MM 24 кDa.
- **CD10** - имеют незрелые В-клетки (GALLA- антиген лейкозных клеток), часть тимоцитов, гранулоцитов; Zn-металлопротеиназа, MM 100 кDa.
- **CD11a** - несут все лейкоциты, молекула цитоадгезии, α L цепь интегрина LFA-1, ассоциирована с CD18; рецептор для лигандов: CD15 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2) и CD50 (ICAM-3) молекул; отсутствует у больных с LAD-1 синдромом (синдром дефицита молекулы адгезии), MM 180 кDa.

- **CD11b** (CR3- или α 3b1-рецептор) - несут моноциты, гранулоциты, ЕК; α M цепь интегрина, ассоциирована с CD18 молекулой; рецептор для лигандов: CD54 (ICAM-1), C3b1-компонента комплемента (CR3-рецептор) и фибриногена; отсутствует при LAD-1 синдроме; ММ 165 kDa.
- **CD11c** (CR4-рецептор) - имеют моноциты, гранулоциты, ЕК, активированные Т- и В-лимфоциты, α X цепь интегрина (ассоциирована с CD18, является четвертым типом рецептора (CR4) для компонентов C3b1, C3dg комплемента; его лиганды - CD54 (ICAM-1), фибриноген; ММ 95/150 kDa.
- **CD13** - имеют все миелоидные, дендритные и эндотелиальные клетки, аминоклепотидаза N, рецептор для коронавируса, ММ 150kDa.
- **CD14** - имеют моноциты-макрофаги, гранулоциты, рецептор для комплексов ЛПС с ЛПС-связывающим белком и для PI-молекул тромбоцитов; отсутствует у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), антитела к нему могут вызвать окислительный взрыв в моноцитах, ММ 55 kDa.
- **CD15** (Lewis^x) - имеют гранулоциты, слабо экспрессируют моноциты, некоторые антитела к нему подавляют фагоцитоз.
- **CD 15s** (sialyl-Lewis^x) - имеют миелоидные клетки, лиганд для CD62P (P-селектин), CD62E (E-селектин), CD62L (L-селектин), отсутствует у больных с LAD-2.
- **CD16** - несут нейтрофилы, ЕК, (моноциты слабо, низкоаффинный Fc-рецептор для IgG, интегральный мембранный белок (Fc γ RIIIA) на ЕК и макрофагах, PI-связывающая форма (Fc γ RIIIB) на нейтрофилах, отсутствует у больных с PNH.
- **CD18** - имеют большинство лимфоидных и миелоидных клеток, молекула адгезии, β ₂ цепь интегрина LFA, ассоциирован с α -цепью CD11 a, b, c, отсутствует при LAD-1 синдроме, ММ 95 kDa.
- **CD19** (B4) - имеют пре-B и B-клетки, часть их рецепторного комплекса, вовлекается в их активацию (сигнал трансдукции, ассоциирован с CD21 (CR2); ММ 95 kDa.
- **CD20** (B1) - несут все B-клетки и дендритные клетки в фолликулах, участвует в активации клеток через кальциевые каналы, ММ 35 kDa.
- **CD21** (CR2 рецептор, B2) - имеют субпопуляции B-клеток, некоторые тимоциты, Т-клетки, рецептор для C3d компонента комплемента и для вируса Эпштейна-Барр, участвует в регуляции активации комплемента (RCA) наряду с CD35, CD46, CD55 и в активации B-клеток.
- **CD22** - имеется на зрелых В-лимфоцитах, молекула адгезии, член семейства сиалоадгезинов, усиливает анти-Ig индуцированную активацию В-клеток, ММ 135 kDa.
- **CD23** (Fc ϵ RII-рецептор) - мембранный гликопротеин, низкоаффинный рецептор для IgE; Fc ϵ IIA есть на субпопуляции В-клеток и клетках хронического лимфолейкоза, а Fc ϵ RIIB-на моноцитах, зозинофилах и других В-клетках, контррецептор для CD21, ММ 45-50 kDa.
- **CD25** - имеется на активированных Т- и В-лимфоцитах и макрофагах, α -цепь низкоаффинного ИЛ2-рецептора, участвует в образовании высокоаффинного рецептора после ассоциации с β -цепью (CD122) и/или γ -цепью; сбрасывается с активированных лимфоцитов, ММ 55 kDa.

- **CD26** - дипептидилпептидаза IV активированных Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, трансмембранный гликопротеин, сериновый тип экзопептидазы, ММ 120 кДа.
- **CD27** - несут зрелые и активированные Т-клетки, имеется в цитоплазме субпопуляции В-клеток, относится к семейству фактора роста нервов (ФРН)/фактора некроза опухолей (ФНО), рецептор для CD70.
- **CD28** - экспрессируют субпопуляции Т-клеток (цитотоксические супрессорные Т-клетки), молекула является членом иммуноглобулинового суперсемейства, контр-рецептор для CD80, CD86 и B7-3, усиливает пролиферацию Т-клеток, ММ 90 кДа.
- **CD29** - β 1-субъединица интегрина на покоящихся и активированных лейкоцитах, на CD45RO⁺ Т-клетках, ассоциирована с CD49 (VLA - α -цепями).
- **CD30** (Ki-1) - имеется на субпопуляциях активированных лимфоцитов, клетках Рида-Штернберга, активационный антиген T_H1 и T_H2 типа, член семейства ФРН/ФНО.
- **CD32** (Fc γ RII) - имеют моноциты, гранулоциты, эозинофилы, В-клетки; среднеаффинный Fc-рецептор для IgG, ММ 40 кДа.
- **CD34** - имеют все предшественники гемопоэза и эндотелий, маркер стволовых клеток, адгезин.
- **CD35** (CR1-рецептор)- есть на В-клетках, моноцитах, гранулоцитах, эритроцитах, некоторых Т-клетках, ЕК; является рецептором для C3b, C3c, C4i и iC3b компонентов комплемента, член семейства его регуляторов, ММ 160 - 250.
- **CD36** - имеют тромбоциты, моноциты, предшественники эритроидных клеток, В-клетки, рецептор тромбоспондина, аффинен для коллагена I и IV типа, участвует во взаимодействии клеток с тромбоцитами; ММ 90 кДа.
- **CD38** - имеют активированные Т- и В-лимфоциты, некоторые В-лимфоциты, трансмембранный гликопротеин, плейотропный экзонзим, усиливает пролиферацию В-клеток.
- **CD40** - имеют зрелые В-клетки, слабо экспрессированы на моноцитах, участвуют во взаимодействии с Т-клетками, связывая на них CD40L (лиганд), относятся к семейству ФРН/ФНО, отсутствуют при гипер-IgM синдроме, ММ 50 кДа.
- **CD41** - присутствует на тромбоцитах, зависимый от активации рецептор для фибриногена, фактора Виллебранда, отсутствует при тромбостении Гланцмана, ММ 140.
- **CD42 a, b, c** - субъединицы рецепторов адгезии тромбоцитов к эндотелию и субэндотелиальной соединительной ткани, отсутствуют при синдроме Бернарда-Солера.
- **CD43** - имеют все лейкоциты, кроме покоящихся В-клеток, гликозилированный белок - муцин, вовлекается в феномен "хоминга" лимфоцитов, дефектен при синдроме Вискотта-Олдрича, ММ 95-115 кДа.
- **CD44R** - несут активированные Т-клетки, изоформа CD44-адгезина, вовлекается в феномен «хоминга».
- **CD45** - имеется на всех лейкоцитах, тирозинфосфатаза, участвует в передаче сигналов с TCR и BCR, существует в 5 изоформах, ММ 18-220 кДа.
- **CD45RO** - есть на активированных Т-лимфоцитах, преимущественно клетках памяти, тимоцитах, мало на моноцитах и гранулоцитах, участвует в активации клетки, ММ 180.

- **CD45RA** - имеют "наивные" Т-клетки, В-клетки, моноциты, гранулоциты, изоформа CD45, MM 220 kDa.
 - **CD45RB, CD45RC** - изоформа CD45 на Т- и В-субпопуляциях, моноцитах.
 - **CD49 a, b, c, d, e, f - VLA-1, VLA-2 ... 3, 4, 5, 6** -- варианты α -цепи интегринов, молекул адгезии, ассоциирован с CD29, встречаются на всех лейкоцитах.
 - **CD50 (ICAM-3)**- молекула межклеточной адгезии лейкоцитов 3, лиганд для LFA-1 (CD11a/CD18).
 - **CD54 (ICAM-1)** - адгезивный лиганд моноцитов, лимфоцитов (для CD11a/CD18), количество увеличивается при активации, рецептор для риновируса, MM 90 kDa.
 - **CD58 (LFA-3)** - лиганд CD2 (LFA-2) на лейкоцитах, эритроцитах.
 - **CD62** - CD62P-тромбоцитарные, CD62E (ELAM-1)-эндотелиальные, CD62L (LECAM) - лимфо- и лейкоцитарные адгезивные молекулы-селектины, участвуют в адгезии лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, MM 75-150 kDa.
 - **CD64 (Fc γ R1)** - высокоаффинный рецептор для IgG на моноцитах, активированных гранулоцитах, MM 75 kDa.
 - **CD66 a, b, c, d, e** - молекулы адгезии на гранулоцитах, связывают бактерии, в частности CD66c связывает фимбрии *E.coli*, отсутствуют при пароксизмальной ночной гемоглобинурии;
 - **CD69** - гликопротеин ранней активации Т- и В-клеток, MM 28-34 kDa.
 - **CD71** - рецептор трансферрина, опосредует включение железа в клетку, регулирует рост клетки, имеется на пролиферирующих клетках, активированных Т- и В-клетках, макрофагах, MM 95/190 kDa.
 - **CD72** - имеют предшественники и зрелые В-клетки, член Ca⁺⁺-зависимого (С-тип) суперсемейства лектинов, лиганд для CD5.
 - **CD74** - инвариантная цепь, ассоциированная с II классом антигенов гистосовместимости, участвует в экспрессии последних на моноцитах-макрофагах.
 - **CD89 (Fc α R) Fc** - рецептор для IgA на нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах, субпопуляциях Т- и В-клеток, триггер фагоцитоза и респираторного взрыва, MM 55-70 kDa.
 - **CD91** - рецептор липопротеинов низкой плотности на моноцитах, α 2-макроглобулина, состоит из α и β цепей, MM 85/ 515 kDa.
 - **CD95 (Fas)** - имеется на субпопуляциях тимоцитов, активированных Т-, В-клетках, член семейства ФРН, тип 1 интегральных мембранных белков (см. CD27, 30, 40, 120a), рецептор ФНО; Fas18-антитела, индуцируют апоптоз (клеточную смерть), Fas19-антитела ингибируют его, MM 42 kDa.
 - **CD96** – имеют активированные Т-клетки в поздней фазе, ЕК, MM 160 kDa.
 - **CD102** – гликопротеин, адгезин, контр-рецептор для LFA-1 (CD11a/CD18) на моноцитах, лимфоцитах, эндотелии.
 - **CD106** – VCAM-1 гликопротеин на моноцитах, активированном эндотелии, связывается с интегринами (CDd49, NLA-4 и др.).
- Группа цитокиновых рецепторов**
- **CD114** – на гранулоцитах, моноцитах рецептор для гранулоцит – колониестимулирующего фактора, фибронектин III типа.
 - **CD115** – 1-й рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов (М-КСФ) тирозин-киназа, участвует в пролиферации моноцитов-макрофагов, MM 150 kDa.

- **CD116** – рецептор семейства гемопозитических цитокинов, α -цепь рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ-рецептор), высокоаффинен, если связан с β -цепью; экспрессирован на моноцитах, нейтрофилах, эозинофилах, эндотелии, клетках предшественниках, ММ 75-85 кДа.
- **CD117** – рецептор фактора стволовых клеток, обладает тирозинкиназной активностью, выражен на предшественниках остеокластов, тучных клетках, CD34⁺-предшественниках кроветворения.
- **CD119** – рецептор γ -интерферона, 1-й тип интегрального мембранного протеина на макрофагах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, эпителии, эндотелии, ММ 90 кДа.
- **CD120a** – 1-й тип рецептора для ФНО α и ФНО β на многих тканях, включая лейкоциты, 1-й тип интегрального мембранного протеина, член семейства ФРН/ФНО рецепторов (см. CD27, CD30, CD40, CD95), ММ 55 кДа; высокий уровень рецептора ФНО-р55 указывает на системное воспаление и сепсис.
- **CD120b** – 2-й тип рецептора ФНО α и ФНО β на всех лейкоцитах и многих тканях.
- **CD121a** – 1-й тип рецептора для интерлейкина – 1 α /1 β на Т-клетках, фибробластах, эндотелии, ММ 80 кДа.
- **CD121b** – высокоаффинный 2-й тип рецептора для ИЛ-1 α и ИЛ-1 β на Т-клетках, моноцитах, некоторых В-клетках, ММ 68 кДа.
- **CD122** - β -цепь рецептора для ИЛ-2, при ассоциации с α -цепью (CD25) образует высокоаффинный ИЛ2-рецептор, член семейства цитокиновых рецепторов, имеется на активированных Т-клетках, моноцитах, ЕК, ММ 75 кДа.
- **CD123** - α -цепь рецептора для ИЛ-3 (существует β -цепь) на гемопозитических клетках, нейтрофилах, моноцитах, базофилах, эозинофилах, ММ 70 кДа.
- **CD124** – рецептор для ИЛ-4 на зрелых Т- и В-клетках, гемопозитических предшественниках, эндотелии и фибробластах, ММ 140 кДа.
- **CD125** - α -цепь рецептора для ИЛ-5 на эозинофилах и базофилах, полный рецептор включает еще β -цепь, такую же как в рецепторе ГМ-КСФ (CD116) и рецепторе ИЛ3 (CD123).
- **CD126** – рецептор для ИЛ-6 на активированных В-клетках, плазматических клетках, выражен слабо на лейкоцитах, эпителии и фибробластах, ММ 80 кДа.
- **CD127** – рецептор ИЛ-7 на предшественниках лимфоидных клетках Т- и В-типа, зрелых Т-клетках, моноцитах, ММ 75 кДа.
- **CD128** - рецепторы для ИЛ-8 высоко- и низкоаффинные, есть на части Т-клеток, нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, моноцитах; кератиноцитах, ММ 58-67 кДа.
- **CD129** – рецептор для ИЛ-9
- **CD130** – общая β -цепь ИЛ-6, ИЛ-11 на активированных В-лимфоцитах и плазмочитах.
- **CD131** – ИЛ-3R общая β -цепь, на лейкоцитах Т- и В-клетках связывает факторы роста.
- **CD132** - γ цепь ИЛ-2 рецептора.
- **CD134** – на активированных Т-клетках, лиганд для gp34.

- **CD135** – на CD34 клетках, рецептор тирозинкиназы.
- **CD138** – на плазматических клетках, лиганд для коллагена I типа.
- **CD141** – на миелоидных и других клетках, рецептор регуляции коагуляции – тромбомодулин.
- **CD143** – на эндотелии и эпителии, пептидил-пептидаза ACE ангиотезин, превращающий фермент.
- **CD144** – на эндотелии, молекула адгезии, VE-кадхерин.
- **CD146** – на эндотелии фолликулярных ДК, хоминг-активированных Т-клеток.
- **CD150** – на Т- и В-клетках, маркер активации, сигнальная молекула SLAM.
- **CD152** – на Т-клетках, негативная регуляция, костимулирующий лиганд CD80, 86, CTLA-4.
- **CD153** – на Т-клетках, костимулирующая молекула для Т-клеток, лиганд для CD30.
- **CD155** – рецептор полиовируса (PVR).
- **CD158a** – на Т-клетках, ингибция цитотоксичности класс I специфического NK-рецептора
- **CD161** – на NK-клетках, регуляция цитотоксичности ЕК, NKRP-1A.
- **CD162** – на моноцитах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, молекула адгезии – «роллинга» лейкоцитов, Р-селектин, лиганд-1.
- **CD166** – на NK-клетках, тромбоцитах, активированных Т- и В-клетках, эозинофилах, фибробластах, эндотелии, молекула адгезии, лиганд для CD6, ALCAM.
- **CD169** – сиалоадгезин.
- **CD173** – молекула группы крови Н тип 2.
- **CD183** – хемокиновые рецепторы. CXCR3; GPR9; CKR-L2; IP10-R; Mig-R
- **CD204** – рецептор-мусорщик R макрофагов.
- **CD205** – (DEC205) – рецептор дендритных клеток.
- **CD206** – маннозный рецептор.
- **CD210** – рецептор ИЛ-10.
- **CD212** – рецептор ИЛ-12.
- **CD213a1** – рецептор ИЛ-13 альфа 1.
- **CD213a2** – ИЛ-13 альфа 2.
- **CDw217** – рецептор ИЛ-17 R.
- **CD220** – рецептор инсулина.
- **CD228** – меланотрансферрин.
- **CD230** – прион.
- **CD231** – TM4SF2; A15; TALLA-1; MXS1; CCG-B7; TALLA.
- **CD234** – Фу-гликопротеин, антиген Даффи.
- **CD235a** – гликофорин А.
- **CD235b** – гликофорин В.
- **CD241** - Rh антиген.
- **CD242** – ICAM-4.

Примечание: не указаны слабоизученные CD-молекулы.

Адгезины

Прямой контакт и взаимодействие клеток между собой осуществляется посредством большой группы рецепторов, получивших общее

название *адгезинов* (рис. 3), потому что основой их реагирования служит прилипание.

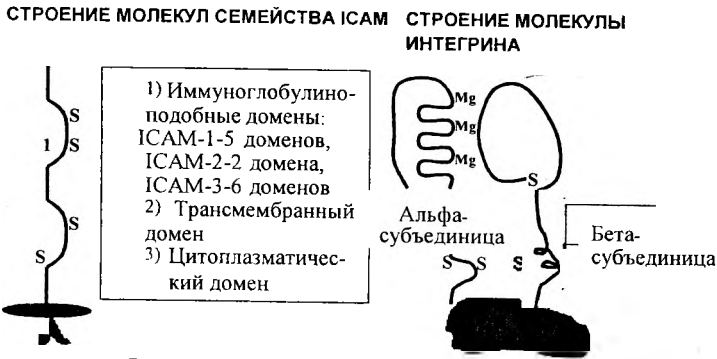
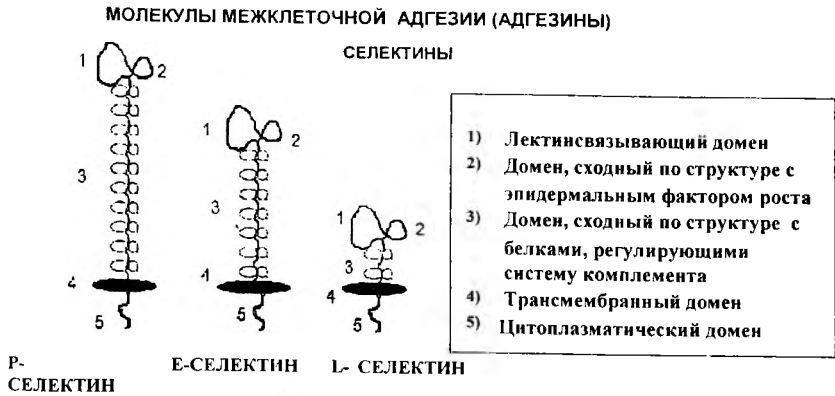


Рис. 3. Молекулы межклеточной адгезии (адгезины)

Эти молекулы делятся на несколько суперсемейств: 1) молекулы иммуноглобулинового суперсемейства; 2) селектины; 3) интегрин; 4) прочие молекулы.

Суперсемейство иммуноглобулинов объединяет в настоящее время более 70 типов сходно устроенных молекул. Считается, что в ходе эволюции все они образовались посредством генетических перестроек (дупликаций, делеций) из одной или нескольких молекул, близких по строению.

В это семейство входят собственно иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы, антигены главного комплекса гистосовместимости, некоторые CD-антигены (CD2-CD4, CD8), адгезины клеток иммунной системы: ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD50), NCAM (CD56), LFA-3 (CD58), VCAM – Vascular cell adhesion molecules (CD106).

Основным критерием включения молекул в это суперсемейство является их доменное строение, сходное со строением молекулы иммуноглобулина. Трехмерный «каркас» этих молекул является весьма схожим. Он устойчив к воздействию протеолитических ферментов. Однако несмотря на общую модель построения, наличие «боковых радикалов», состоящих из отдельных аминокислот, обеспечивает большое разнообразие взаимодействия (рис. 3). Роль молекул ICAM (Intercellular Adhesion Molecules) состоит в обеспечении неспецифической адгезии между различными клетками и сопутствующей их стимуляции (костимуляции). Молекулы ICAM широко представлены на лейкоцитах и эндотелях сосудов (см. CD кластеры). Они участвуют в восполнении, в миграции лейкоцитов через стенки сосудов, в активации T- и B-лимфоцитов. Связываются интегринами – CD11a/18 (LFA-1).

Селектины представляют небольшое семейство лектинов, в которое входят три основные типа молекулы: E-селектин (на активированном эндотелии - CD62E), L-селектин (CD62L - на лейкоцитах) и P-селектином (CD-62P - на активированных тромбоцитах и эндотелии). В отличие от других адгезинов, которые взаимодействуют с белками, селектины связываются с гликопротеидами, содержащими остатки маннозы и фукозы, имеющимися на эндотелии (качение, прокатывание). Это взаимодействие определяет «роллинг-эффект» лейкоцитов – начальный этап их миграции через эндотелий. Селектины состоят из трех различных типов доменов (рис. 3). N-концевой домен отвечает за связывание селектина с соответствующим лигандом. В этом взаимодействии участвуют ионы кальция. Второй домен по строению сходен с белками-факторами роста (в частности - с фактором роста эпидермиса). Структура третьего домена напоминает некоторые белки, регулирующие активность комплемента. Посредством четвертого трансмембранного участка домена селектины связаны с мембраной клетки.

L-селектин лимфоцитов обеспечивает их начальное взаимодействие с высоким эндотелием в лимфоузлах, заканчивающееся миграцией через стенку венкулы.

Интегрины являются главными молекулами, опосредующими взаимодействие клеток с межклеточным веществом. Они связывают цитоскелет клеток с компонентами межклеточного матрикса. Помимо этого, они вовлекаются и в межклеточные взаимодействия. Интегрины представляют семейство рецепторов, состоящих из двух субъединиц - альфа и бета, которые могут по-разному комбинироваться друг с другом. Бета-субъединицы обладают 30-50% гомологией аминокислотной последовательности между собой. Альфа-субъединицы являются различными. На своем N-конце они имеют 3-4 участка для связывания двухвалентных катионов (в первую очередь магния).

Исходно интегрины классифицировали на три подсемейства по бета-субъединице - бета-1-молекулы (VLA - very late adhesion molecules - молекулы поздней адгезии, CD49); бета-2-молекулы (лейкоцитарные

молекулы адгезии – лейкоциты – CD18, CD11a,b,c) и бета-3-рецепторы (цитoadгезины – CD61). Основная функция интегринов - образование связи между цитоскелетом и компонентами межклеточного вещества. Большинство интегринов распознают одновременно несколько молекул: ламинин, коллаген, фибронектин, витронектин. Это, например, рецептор к витронектину – CD51/CD61. Другие – реагируют только с одним типом молекул, например, VLA-5 с фибронектином, а VLA-6 и 7 с ламинином.

Из остальных адгезинов наибольшее значение имеют селектиноподобный *пептидогликан CD44*, который определяет хоминг, т. е. средство циркулирующих лимфоцитов к лимфоидным органам. Эти молекулы реагируют с гиалуронатами эндотелия посткапиллярных венул. Они широко представлены на поверхности многих клеток СИ, эпителия, глиальных клетках. Молекулы кодируются единственным геном, расположенным в 11 хромосоме, однако в результате альтернативного сплайсинга образуется большое количество изоформ рецептора. Основная форма CD44 связывается с *гиалуроновой* кислотой, другие взаимодействуют с фибронектином, ламинином и коллагеном.

Все адгезины играют критическую роль как в проникновении клеток СИ в ткани, так и во взаимодействии с клетками-мишенями.

Миграция лейкоцитов в норме и при воспалительных процессах протекает в несколько этапов. В ранние стадии лейкоциты и эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности соответствующие селектины, что приводит к слабому исходному взаимодействию. Каждый селектин распознает и связывается с углеводными остатками этих типов клеток. Это приводит к оседанию необходимых клеточных субпопуляций в очаге. Выделение факторов, активирующих адгезию (IL-8 и других факторов, угнетающих миграцию), ведет к активации синтеза интегринов в лейкоцитах и экспрессии их на мембране. Лейкоцитарные интегрины связываются со своими «партнерами по межклеточному взаимодействию» - молекулами группы ICAM. После прочного связывания происходит миграция лейкоцитов сквозь стенку сосудов в ткани и далее в очаг воспаления.

2. ЛИМФОИДНАЯ СИСТЕМА. В- и Т- ЛИМФОЦИТЫ

• *Контрольные вопросы:*

1. *Центральные и периферические органы системы иммунитета*
2. *В-лимфоциты: развитие, дифференцировка, функции*
3. *Иммуноглобулины: определение, структура*
4. *Классы иммуноглобулинов*
5. *Антитела: определение, виды антител*
6. *Т-лимфоциты: развитие, дифференцировка*
7. *Субпопуляции Т-лимфоцитов, функция*
8. *Т-клеточный рецептор*

Лимфоидная система

Лимфоидная система представлена центральными и периферическими органами. К *центральному* относятся красный костный мозг и тимус (см. Т-лимфоциты). К *периферическим* - циркулирующие лимфоциты крови, лимфатические узлы, селезенка, миндалины, лимфоидная ткань кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы, лимфоидные образования аппендикса и др.), бронхоассоциированная лимфоидная ткань (в области бифуркации трахеи), лимфоидные образования кожи печени. Общая масса лимфоидной ткани сопоставима с массой печени и содержит 10^{13} лимфоцитов.

Все клетки крови, в том числе и лимфоциты, возникают из *гемopoэтических стволовых клеток* (ГСК), которые находятся у эмбрионов в печени и костном мозге, а у взрослых только в костном мозге. Основной их маркер CD34, а также CD117 (c-kit). Из ГСК под влиянием различных цитокинов возникают предшественники лимфоцитов (Т- и В-типа), а также других лейкоцитов и эритроцитов (рис. 4). Развитие и созревание (дифференцировка) лимфоидной ткани у новорожденных происходит под влиянием микроорганизмов, заселяющих слизистые оболочки. У животных - гнотобионтов, выращенных в стерильных, безмикробных условиях, лимфатические узлы остаются недоразвитыми.

Лимфоциты неоднородны. Различают две их популяции: *Т-лимфоциты*, которые дифференцируются в тимусе ("тимусные") и *В-лимфоциты*, созревающие в костном мозге. Процесс первичной дифференцировки и созревания обозначается как *лимфопоэз*. Деление лимфоцитов и последующая дифференцировка под влиянием антигенов с образованием иммунных лимфоцитов и антител – *иммунопоэз*.

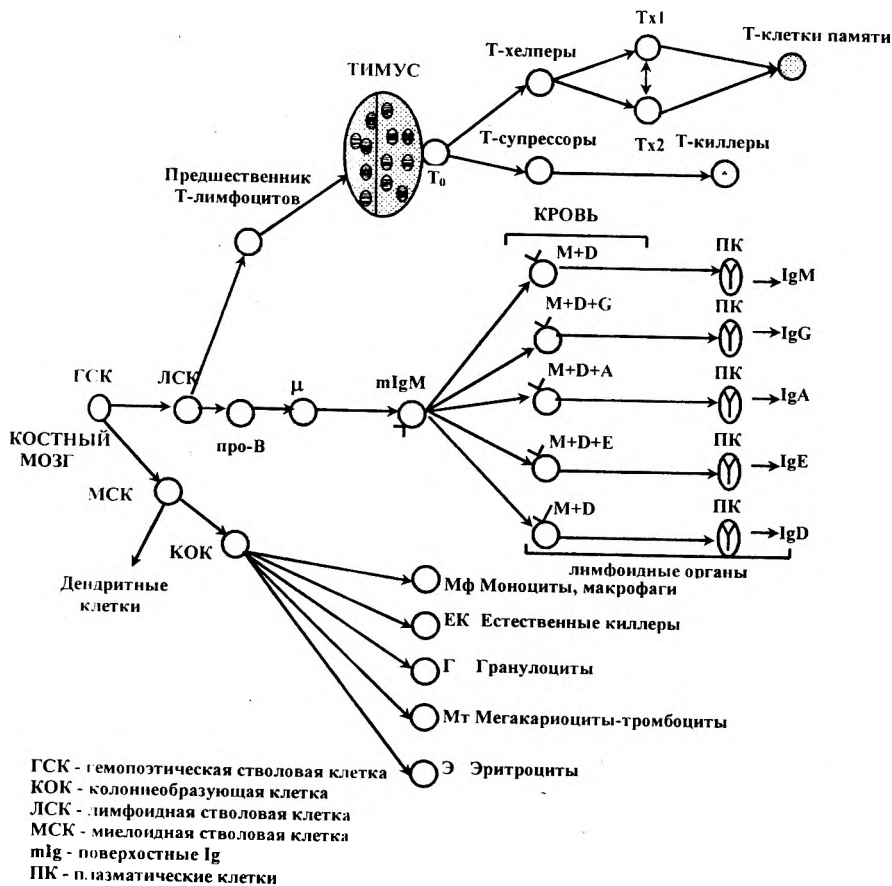
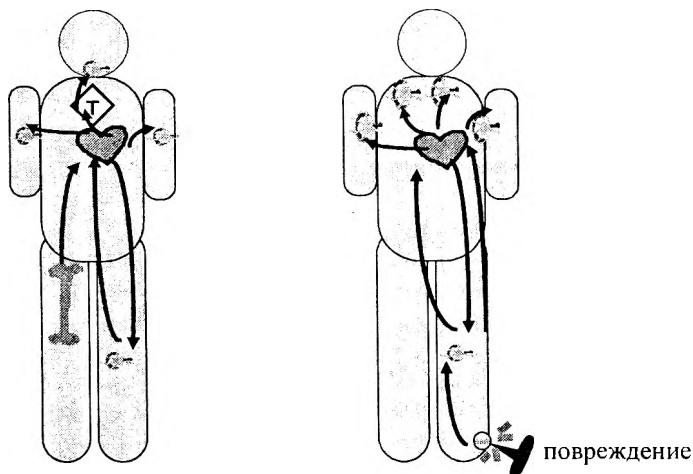


Рис. 4. Этапы развития клеток, принимающих участие в иммунном ответе

Рециркуляция лимфоцитов. Лимфоциты – автономные клетки, постоянно рециркулирующие в организме из лимфоидных органов в кровь и обратно (рис. 5).



Из тимуса (Т) и костного мозга (В) наивные лимфоциты попадают в кровь и лимфу и заселяют периферические органы

При инфекции первыми вовлекаются клетки периферических лимфоузлов путем рециркуляции обеспечивающие системный ответ

Рис. 5. Роль рециркуляции лимфоцитов в иммунитете

Через лимфатический узел за 1 час проходит около 10^9 лимфоцитов. Миграция лимфоцитов имеет большой биологический смысл – это обмен информацией, перенос активных субстанций, генерализация иммунного ответа. В лимфатических узлах местом миграции лимфоцитов из сосудов и обратно служит высокий эндотелий посткапиллярных вен. Миграция осуществляется при участии адгезинов, интегринов и селектинов и особых хоминг-рецепторов (home – дом), определяющих место «проживания» конкретных лимфоцитов: слизистая оболочка, кожа, печень, лимфатический узел, что создает определенные фенотипические отличия лимфоцитов, необходимые им для выполнения функций в соответствующих тканях (рис. 6).

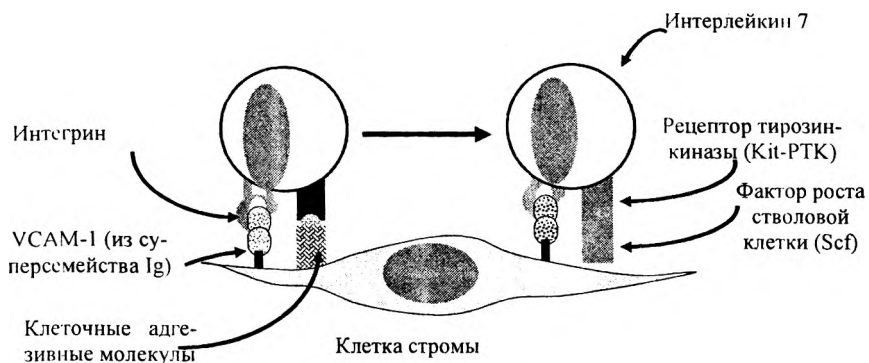


Рис. 6. Цитокины и клеточные контакты каждой стадии дифференцировки лимфоцитов различаются

Лимфатические узлы являются важнейшими органами системы иммунитета, расположенными по всему телу у ворот различных органов и в соединительной ткани. Через афферентные лимфатические сосуды, дренирующие соответствующий регион, ткани или органы, они собирают лимфу в свой капсулярный синус и «профильтровывают» ее в своих морфологических структурах. В дальнейшем она через афферентный сосуд и грудной лимфатический проток попадает в кровь нижней полой вены и общий кровоток. Именно в регионарную лимфу, в которой много Т-хелперов (Тх) (85%), попадают различные антигены, проникшие через барьеры эпителия кожи и слизистых оболочек, а с ней в лимфатический узел.

В лимфатических узлах имеются *корковая, паракортикальная и мозговая* зоны (рис. 7).

В *корковой* зоне, разделенной трабекулами на сектора, находятся лимфоидные *фолликулы*, образованные скоплением делящихся В-лимфоцитов. В строме этих фолликулов имеются антигенпредставляющие *фолликулярные дендритные клетки*, длительно сохраняющие антиген.

До стимуляции антигеном фолликулы небольшие – *первичные*. Под его влиянием антигенов В-лимфоциты пролиферируют и образуют *герминативные центры*. После затихания иммунного ответа фолликул уменьшается в размерах, становится *вторичным*.

В *паракортикальной*, Т-зависимой зоне локализуются Т-лимфоциты, преимущественно Т-хелперы. Эта зона снабжена посткапиллярными венулами, эндотелий которых становится высоким (HEV – high endothelial venules) при иммунном ответе (стимуляции антигеном). Через такие венулы лимфоциты из крови мигрируют в эту зону. В ее

строме имеются антигенпредставляющие для Т-лимфоцитов *интердигитальные дендритные клетки* костномозгового происхождения.

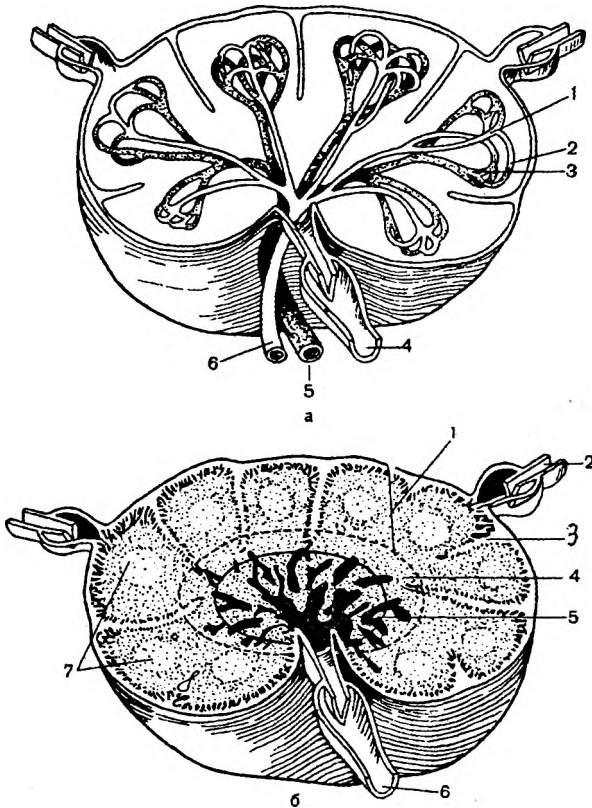


Рис. 7. Структура лимфатического узла (по Л. Йегер, 1990 г)

а – система сосудов: 1 – артериола, 2 – посткапиллярная венула, 3 – венула, 4 – эфферентный лимфатический сосуд, 5 – вена, 6 – артерия; *б* – тимусзависимые и тимуснезависимые зоны: 1 – тимуснезависимая зона (кора), 2 – афферентный лимфатический сосуд, 3 – трабекула, 4 – тимусзависимая зона, 5 – мозговой слой, 6 – афферентный лимфатический сосуд, 7 – зародышевые центры.

Мозговая зона содержит мягкотные тяжи, где присутствуют В- и Т-лимфоциты, другие лейкоциты и макрофаги, а после стимуляции антигенами – плазматические клетки.

Лимфатический узел служит центральным местом развития иммунного ответа. Несмотря на относительную избирательность локализации Т-, В-лимфоцитов и макрофагов, они взаимодействуют при попадании антигена и формируют В-клеточный (антитела) или Т-клеточный (Тх1) ответ. Формирование этого ответа сопровождается увеличением лимфатического узла – воспалением (лимфаденит). Если в него попадает много бактерий, он может стать гнойным (инфильтрация нейтрофилами).

При Т-клеточном типе иммунного ответа на антиген наблюдается гиперплазия паракортикальных Т-зон лимфоузла, а при гуморальном ответе с преимущественным образованием антител гиперплазируются В-зоны – лимфоидные фолликулы, появляется много плазмоцитов.

Селезенка. Если лимфатические узлы – «фильтр» лимфы, то фильтром крови, плазмы, эритроцитов, лейкоцитов, где могут содержаться различные антигены, связанные с белками и клетками, служит селезенка. В ней происходит эритро- и миелопоэз. Лимфоциты заселяют ее в позднем эмбриональном периоде и у новорожденных. Они окружают центральные артерии, выходящие из трабекул. Эти артерии на границе белой и красной пульпы (маргинальная зона) разветвляются на более мелкие, в дальнейшем переходящие в капилляры, из которых кровь собирается в венозные синусы красной пульпы и далее в вену. Через эндотелий капилляров лимфоциты мигрируют в лимфоидные муфты и обратно (рис. 8).

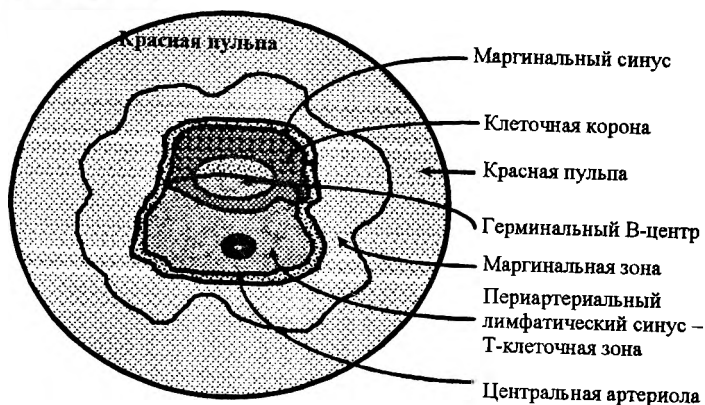


Рис. 8. Селезенка, белая пульпа

В красной пульпе осуществляется миелопоэз, а в ее мягкотных шнурах имеется много лейкоцитов (лимфоциты, плазмоциты, макрофаги, гранулоциты). В маргинальной зоне преобладают лимфоциты (Т-супрессоры/цитотоксические) и много дендритных клеток, которые связывают, сохраняют антигены и переносят их в белую пульпу.

Белая пульпа представлена центральными артериолами и лимфоидными муфтами. Периартиолярно муфты образованы Т-лимфоцитами (Т-хелперы), а ближе к венозным синусам находятся лимфоидные фолликулы с В-лимфоцитами.

В селезенке 35% лимфоцитов – Т-клетки, а 65% – В-клетки.

Структуры местного иммунитета

Особенностью лимфоидной ткани слизистых оболочек является наличие мукоза – ассоциированной лимфоидной ткани, ее тесный контакт с эпителием, через который проникают антигены и который может участвовать в представлении антигенов. Другой ее особенностью является отличие в субпопуляционном спектре лимфоцитов и их функциях. Местами общения лимфоцитов и бактерий в кишечнике служит плоский эпителий, покрывающий пейеровы бляшки, а в бронхах – эпителий, покрывающий места расположения бронхоассоциированной лимфоидной ткани, в миндалинах – эпителий крипт. Эти места независимо от вида эпителия самой слизистой (реснитчатый, цилиндрический) всегда покрыты близким плоскому эпителием.

Миндалины по структуре напоминают тимус. В их ткани имеются В-зоны (первичные и вторичные лимфоидные фолликулы) и межфолликулярные скопления Т-лимфоцитов. Крипты, покрытые многослойным плоским эпителием, глубоко проникают в лимфоидную ткань. В глоточной миндалине имеются лакуны, покрытые многоядным мерцательным эпителием. В эпителии постоянно присутствуют межэпителиальные лимфоциты. Они взаимодействуют с отростками эпителиальных клеток и антигенами микроорганизмов, имеющимися в криптах и лакунах. Такое взаимодействие стимулирует лимфоидную ткань в физиологических пределах. В итоге в миндалинах формируются структурно-функциональные *образования* – *криптолимфоны* (крипта – межэпителиальные и субэпителиальные лимфоциты – Т- и В-клеточные зоны), обеспечивающие пролиферацию дифференцировку лимфоцитов миндалин под влиянием антигенов крипт.

В миндалинах преобладают В-лимфоциты, которые чаще всего синтезируют IgA, в том числе секреторный. Миндалины регулируют взаимодействие эпителия и клеток СИ и антигенов внешней среды в слизистых оболочках верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта и, возможно, наряду с пейеровыми бляшками, служат центральным органом мукозального иммунитета.

В **кишечнике** имеются различные лимфоидные образования: пейеровы бляшки, солитарные фолликулы толстой кишки, лимфоидные структуры аппендикса, диффузно рассеянные лимфоидные клетки подслизистой оболочки. Все эти образования тесно взаимодействуют с регионарными лимфатическими узлами, лимфоидную ткань брюшины и сальника. Места локализации *пейеровых бляшек* покрыты уплощенным эпителием, в котором имеются М-эпителиоциты, связывающие и представляющие антигены глужележащим Т- и В-лимфоцитам субэпители-

альной зоны купола бляшки. Под этим куполом находится зона Т-лимфоцитов (преимущественно Тх чаще с $\alpha\beta$ ТCR, но около 5% из них имеют $\gamma\delta$ -рецептор). В центре этой зоны имеется артериола. Еще глубже находится В-зона с фолликулом. В-лимфоциты преобладают в пейеровой бляшке (до 70%). Созревая в плазмциты, они синтезируют секреторные IgA и IgE.

Ежедневно В-лимфоциты слизистой оболочки кишечника синтезируют до 3 г IgA и более 90% всего IgE.

Кроме того, диффузно в lamina propria слизистой оболочки и в подслизистой преимущественно находятся В-1 лимфоциты (субпопуляция В-лимфоцитов, заселившей брюшную и плевральную полость в эмбриональном периоде).

В 1 мм^3 слизистой оболочки имеется до 100 млн лимфоцитов. Среди ее эпителиальных клеток присутствуют интраэпителиальные Т-лимфоциты, обычно несущие молекулы CD8^- (до 90%), $\alpha\beta$ ТКР или $\gamma\delta$ ТКР и имеющие молекулу адгезии к энтероцитам – HML-1 (human mucosal lymphocyte antigen-1).

Субэпителиально в слизистых оболочках находится много нелимфоидных клеток СИ. Это другие лейкоциты, дендритные клетки и макрофаги, которые способны представлять антигены Т-лимфоцитам и запускать местную иммунную реакцию.

В *синусоидах печени* присутствуют особые макрофаги – купферовские клетки, большая часть естественных киллеров (ЕК) и особые субпопуляции Т-клеток.

Кожа не только служит барьером, но и является иммунокомпетентным органом. Кератиноциты вырабатывают цитокины (ИЛ-1, 3, 6, 7, ГМ-КСФ и др.), особенно после стимуляции и повреждения; в кожу мигрируют Т-лимфоциты (CD4), несущие кожный хоминг-антиген CLA-1 (cutaneous lymphocyte antigen-1). В эпидермисе постоянно присутствуют Т-лимфоциты и дендритные клетки (ДК) – белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса), связывающие и обрабатывающие антиген (см. ДК).

В-лимфоциты: дифференцировка, функции

В-лимфоциты происходят из ГСК и дифференцируются в эмбриональной печени, затем в костном мозге. У птиц эти клетки созревают в Фабрициевой сумке (bursa). Отсюда они и получили название "В-лимфоциты".

Различают В-1 и В-2 субпопуляции лимфоцитов.

Особая В-1 субпопуляция имеет маркер CD5 , возникает из лимфоидной стволовой клетки (ЛСК) и локализуется в брюшной и плевральной полостях, сальнике, миндалинах. Рецепторы этих лимфоцитов и обрабатываемые иммуноглобулины класса IgM (см. ниже) служат антителами к полисахаридам различных бактерий. Вероятно, это клетки естественного

иммунитета, а образуемые иммуноглобулины – естественные антитела. Кроме того, IgM, продуцируемые В-1 лимфоцитами могут быть аутоантителами.

В-2 субпопуляция – обычные В-лимфоциты имеют на поверхности Ig-рецепторы для распознавания антигена. При стимуляции антигенами они созревают в плазмоциты, секретирующие иммуноглобулины – антитела.

В процессе *лимфопоэза* В-2 лимфоциты проходят несколько этапов (см. рис. 4): ЛСК → про-В-клетка → большая пре-В-клетка → малая пре-В-клетка → незрелая В-клетка → зрелый В-лимфоцит → плазмоцит. Эти этапы созревания стимулируются микроокружением (клетками стромы) и цитокинами. На ранней про-В-клетке экспрессируется c-kit-рецептор для первого фактора роста (stem-cell factor) стволовой клетки. Затем на ней появляется рецептор для ИЛ-7, секретируемого клетками стромы – ключевого цитокина для про-В-клеток (см. рис. 6). На них возникают первые пан-В-клеточные маркеры – димеры полипептидов Igα и Igβ (CD79a и b) и CD19. Процесс созревания стимулируется ИЛ-3 и ИЛ-4. В цитоплазме и на мембране пре-В-клеток появляется тяжелая цепь для будущего mIgM, а на мембране ряд новых В-клеточных маркеров CD20, 21, 72 и др. Появление незрелых В-клеток характеризуется возникновением В-клеточного рецептора BCR (ВКР) – полноценного мономерного мембранного mIgM в комплексе с вспомогательными полипептидами Igα и Igβ. Этот mIgM может взаимодействовать с антигеном, а мембранные Igα и Igβ проводят сигнал в клетку, что ведет к апоптозу (программированной клеточной смерти) или к аутоотолерантности (рис. 9).

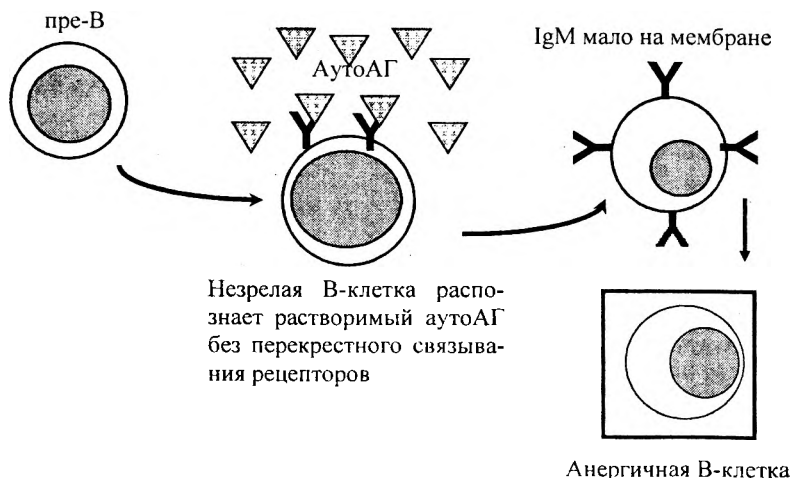


Рис. 9. Аутоотолерантность В-лимфоцитов

Так удаляются высокоаутореактивные В-клетки и создается толерантность к своему. Процесс обозначают – *делеция клона*. Этого не происходит со зрелыми В-клетками, особенно если они получают дополнительные сигналы активации от Т-лимфоцитов (см. ниже).

На зрелых В-лимфоцитах экспрессируется IgD и другие маркеры (табл. 1). Из костного мозга зрелые В-лимфоциты с кровью попадают в лимфоидные органы, где находятся преимущественно в фолликулах. Под влиянием стимуляции антигенами (антигенспецифическая дифференцировка – *иммунопоз*) на них экспрессируются другие иммуноглобулиновые рецепторы – IgG (четыре субкласса), IgA и IgE и они превращаются в *плазмоциты*, синтезирующие антитела.

На всех этапах дифференцировка В-лимфоцитов определяется активацией и *перестройкой* соответствующих генов, контролирующих синтез тяжелой и легкой цепей IgM и других молекул. *Рearанжировка генов* определяет разнообразие этих молекул (см. ниже).

Предсуществует 10^9 - 10^{16} вариантов В-клеток, исходно запрограммированных на синтез иммуноглобулинов – антител определенной специфичности.

На зрелых В-лимфоцитах имеются мембраносвязанные иммуноглобулины (mIg), преимущественно mIgM и mIgD. В крови 5-15% В-лимфоцитов несут IgM, на многих дополнительно (или только один) присутствует mIgD. Только на 0,3-0,7% находится mIgG (к нему не относятся IgG, связанные через Fcγ-рецептор, их больше), редко встречается mIgA – 0,1-0,9% лимфоцитов.

В-лимфоциты через свои рецепторы могут стимулироваться Т-независимыми антигенами (липополисахаридами или полисахаридами) Эти антигены имеют линейно повторяющиеся структуры. С помощью Т-хелперов В-лимфоциты реагируют на остальные антигены.

В норме в крови у человека содержится 17-30% В-клеток от общего числа лимфоцитов.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины (Ig) - это белки сыворотки крови, синтезируемые В-лимфоцитами и плазматическими клетками, которые при электрофорезе образуют фракцию γ-глобулинов. Из-за сходства в строении они входят в суперсемейство *иммуноглобулинов* вместе с Т-клеточным рецептором и рецепторами для цитокинов. В строении иммуноглобулиновой молекулы различают 2 тяжелые (H - heavy) и 2 легкие (L - light) полипептидные цепи, соединенные между собою дисульфидными связями. Существуют 2 вида L-цепей (χ-каппа и λ-лямбда) и 5 разновидностей H-цепей - гамма (γ), мю (μ), альфа (α), эpsilon (ε) и дельта (δ). Тяжелые цепи определяют принадлежность иммуноглобулинов к соответ-

ствующему классу: IgG - тяжелая цепь - γ , IgA - α , IgM - μ , IgD - δ , IgE - ϵ (рис. 10).

В цепях молекулы иммуноглобулинов различают константные (constant) и переменные (variable) фрагменты. Отдельные замкнутые в виде сфер участки цепей иммуноглобулина получили название *доменов*. Различают CL, CH1, CH2 и CH3 домены, а в IgM и IgE и CH4 домены, в V-фрагменте - VH и VL домены (в зависимости от цепи). Гипервариабельные участки (часты замены аминокислот) доменов тяжелой (VH) и легкой (VL) цепей иммуноглобулинов (регионы, определяющие комплементарность - CDR) формируют *активный центр* молекулы иммуноглобулина (антитела). Это полость длиной 6 нм, шириной 1-1,7 нм, глубиной 0,6-0,7 нм, в которую вмещается детерминанта (*эпитоп*) антигена. Структуры активного центра Ig, которые непосредственно соединяется с эпитопом образуют *паратоп*.

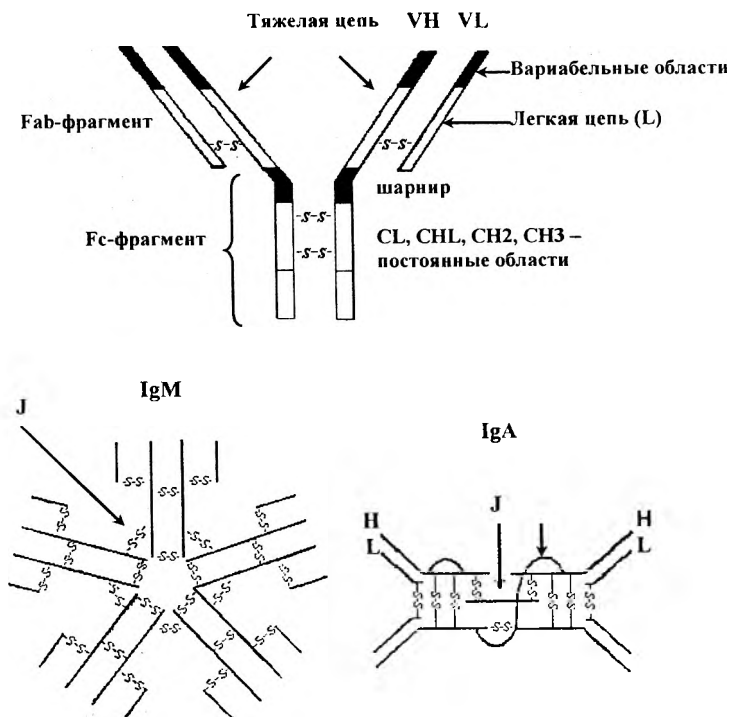


Рис. 10. Структура молекул иммуноглобулинов
(J – соединяющая цепь, Sc – секреторный компонент)
(объяснения в тексте)

Таблица 1

Фенотип (маркеры) лимфоцитов человека

| Структуры лимфоцитов | В-лимфоциты | Т-лимфоциты |
|---|--|--|
| Рецепторы для антигенов | Иммуноглобулины классов М, D, G, A, CD79a (Ig α), CD79b (Ig β) | TCR, $\alpha\beta$ -тип TCR, $\gamma\delta$ -тип |
| Основные CD-маркеры лимфоцитов | CD19; CD20; CD22; CD72; CD40 | CD2; CD3 |
| Молекулы генов гистосовместимости (HLA-антигены) | Антигены класса I (HLA-A, B, C и др.) Антигены класса II (HLA-DR, DP, DQ) | HLA I класса – A, B, C и др., HLA II класса (после активации) |
| Маркеры субпопуляций | CD5; CD21 (CR2); CD1a, b, c | CD4; CD5; CD7; CD8; CD1a, b, c; CD45RA (наивные); CD45RO (памяти) |
| Частые рецепторы и ферменты | CD10 (Zn-металлопротеиназа); CD21 (CR2); CD32 (Fc γ RII); CD23 (Fc ϵ RII); CD35 (CR1); CD73 (экзо-5'-нуклеотидаза); CD95 | CD28; CD26 (дипептидилпептидаза IV); CD44 (рецептор хоминга); CD73; CD90 (Yhy1); CD95; CD99 |
| Молекулы адгезии | CD11a/CD18 (LFA-1) CD11b/CD18 (Mac-1) VLA-2, 3 и 4 CD29/CD49 CD31 (PECAM-1) CD34 CD58 (LFA-3) CD62L (L-селектин) CD80 (B7.1) CD86 (B7.2) CD102 (ICAM-2) | CD11a/CD18 (LFA-1) CD11c/CD18 (CR4) VLA-2, 4, 5 и 6 CD29/CD49 CD54 (ICAM-1) CD58 (LFA-3) CD56 (N-CAM) CD31 (PECAM) CD48 CD54 (ICAM-1) CD50 (ICAM-3) CD62L (Lселектин) |
| Маркеры активации | CD25, CD30, CD40, CD54, CD69, CD70, CD126, CD130, молекулы HLA II класса | CD25; CD69; CD71; CD95 (Fas, APO-1); CD99; HLA_DR, DQ, DP |
| Рецепторы для цитокинов (на активированных клетках) | CD25/122/132 (для ИЛ-2; $\alpha/\beta/\gamma$) CD119 (для γ -интерферона) CD121b (для ИЛ-1, тип II) CD124/132 (для ИЛ-4) CD125 (для ИЛ-5, α/β) CD126/130 (для ИЛ-6) CD127/132 (для ИЛ-7) | CD117 (c-kit, для ФСК) CD121a (для ИЛ-1, тип I) CD25/122/132 (для ИЛ-2) CD124/132 (для ИЛ-4) CD127/132 (для ИЛ-7) CD129/132 (для ИЛ-9) |

Между CH1 и CH2 доменами тяжелой цепи локализуется подвижный - "шарнирный" участок молекулы иммуноглобулина, чувствительный к протеолитическим ферментам (папаину, пепсину, трипсину). Под действием папаина молекула иммуноглобулина расщепляется на 2 Fab-

фрагмента (Fragment antigen binding - фрагмент, связывающий антиген) и Fc-фрагмент (Fragment crystallable - фрагмент кристаллизующийся).

Когда молекула Ig связывает антиген, CH₂ домен Fc-фрагмента иммуноглобулина активирует комплемент по классическому пути, CH₃ домен может связываться с Fc-рецепторами, имеющимися на лейкоцитах и других клетках.

Имуноглобулины класса G (м.м. 150 кД) составляют основную массу иммуноглобулинов сыворотки крови (75-85%) - 10 г/л (8-12 г/л). Они неоднородны по строению Fc-фрагмента и различают их четыре субкласса: G1, G2, G3, G4, процентное соотношение которых - 60:20:15:5.

Снижение концентрации IgG обозначается как *гипогаммаглобулинемия* IgG, увеличение - *гипергаммаглобулинемия* IgG. Антитела класса IgG появляются в большом количестве при вторичном иммунном ответе, поэтому основную массу антител против бактерий и вирусов составляют IgG. При образовании комплекса с антигеном IgG активирует комплемент по классическому пути. IgG является единственным иммуноглобулином, проникающим через плаценту в организм плода. Будучи антителом, он защищает новорожденных и детей раннего возраста от инфекций и составляет основную массу иммуноглобулинов в крови.

Имуноглобулины класса M (м.м. 950 кД) содержатся в сыворотке крови в концентрации от 0.8 до 1.5 г/л, в среднем - 1 г/л. В крови они находятся в виде пентамеров, состоящих из 5-ти мономеров, соединенных J-цепью (рис. 10). Такие молекулы содержат 10 активных центров и могут связывать больше антигенных детерминант (от 5 до 10). Антитела IgM синтезируются в организме при первичном иммунном ответе, низкоаффинны, но высокоavidны из-за большого числа активных центров. В комплексе с антигеном они более эффективно активируют комплемент по сравнению с IgG. Момеры IgM являются рецепторами В-клеток.

Имуноглобулины класса A имеются в крови и секретах слизистых оболочек. В сыворотке крови содержится 2 г/л (от 1,5 до 3 г/л) IgA (субклассы A₁ и A₂). В крови IgA присутствуют в виде мономеров, а в секретах в форме димеров (рис. 10). Димеры характеризуются наличием дополнительной J-цепи, сшивающей два мономера в районе Fc-фрагмента, и секреторного компонента, который присоединяется к IgA в эпителиальной клетке. Он (гликопротеид) обеспечивает прохождение IgA через эпителиальную клетку и защиту его от расщепления протеолитическими ферментами секретов. Секреторные IgA (sIgA), будучи антителами, формируют местный иммунитет, препятствуют адгезии микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек, опсонизируют микробные клетки, усиливают фагоцитоз. Кроме этого, они препятствуют адсорбции и репродукции вирусов в клетках эпителия. Ежедневно в кишечнике синтезируется до 3 г секреторного IgA. Новорожденные получают секреторный IgA с молоком матери.

Иммуноглобулины класса D содержатся в сыворотке крови в концентрации 0.03-0.04 г/л. Они служат рецепторами созревающих В-лимфоцитов. Количество IgD увеличивается при некоторых вирусных инфекциях.

Иммуноглобулины класса E (м.м. 190 кД) присутствуют в сыворотке крови в концентрации около 0,00005 г/л или от 0 до 100 МЕ/мл (одна международная единица равна 2,4 нг). При аллергии (см. тему 5) их содержание в крови увеличивается и многие из них специфичны к аллергену, т.е. являются антителами. Эти IgE-антитела отличаются по строению (степени гликозилирования) от обычных IgE-иммуноглобулинов. Существует два субкласса молекул IgE.

У *новорожденных* в крови имеется только материнский IgG (8-10 г/л); уровень его снижается к 5-6 месяцам (до 5 г/л), а затем увеличивается за счет синтеза собственного IgG. Количество IgM очень небольшое (0,02-0,1 г/л), к году уровень их увеличивается, IgA и IgE - отсутствуют. В возрасте 2-х лет уровень всех иммуноглобулинов близок к нормам взрослых, а полностью соответствует им к 10 годам. У пожилых здоровых людей уровни иммуноглобулинов существенно не изменяются, а возникшие сдвиги обусловлены заболеваниями.

Аллотипы иммуноглобулинов - это вариации в их строении у разных индивидуумов, обусловленные разными аллелями соответствующих генов.

Тяжелые цепи IgM отличаются по GT маркеру (вместо аспарагина и глутамина в участке их цепи имеются глутамин и метионин).

Изотипы – классы и субклассы иммуноглобулинов, отличающиеся константными доменами цепей: например различия классов Ig по тяжелым цепям или изотипы каппа и лямбда легких цепей.

Переключение изотипа – изменение класса синтезируемого иммуноглобулина в процессе иммунного ответа и созревания плазматической клетки (с IgM на IgA и IgG).

Fc-рецепторы для иммуноглобулинов - важная группа молекул, находящихся на поверхности различных клеток, особенно лейкоцитов. Они связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных изотипов (классов). Их разновидности обозначаются греческими буквами соответственно обозначениям тяжелых цепей иммуноглобулинов, которые они связывают: Fc γ R связывает IgG, Fc μ R связывает IgM, Fc α R - IgA, Fc δ R - IgD, Fc ϵ R - IgE. Субтипы этих рецепторов обозначают прописными цифрами - Fc γ RI (CD64) Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16) и Fc ϵ RI и Fc ϵ RII (CD23). В скобках указано каким CD-молекулам они соответствуют при выявлении моноклональными антителами. Каждый FcR состоит из нескольких субъединиц (α , β , γ) и иногда переходит с мембраны в растворимую форму. Клетка, связавшая иммуноглобулин-антитело своим Fc-рецептором, может специфично взаимодействовать с соответствующим антигеном и выделять после этого медиаторы и ферменты. Значи-

тельная часть иммуноглобулинов связана с Fc-рецепторами лейкоцитов, тогда как несвязанные циркулируют в сыворотке крови, где их можно определить. При болезнях экспрессия Fc-рецепторов на клетках, как и концентрация иммуноглобулинов в крови, меняется; взаимоотношение "Fc-рецептор-иммуноглобулин" определяет их уровень в крови и на клетках, и от этого зависит развитие патологического процесса.

Антитела

Имуноглобулины любого из 5 классов, специфично взаимодействующие с определенным антигеном, называют *антителами* (АТ).

Идиотипы – варианты антител, отличающиеся по V-доменам и активным центрам.

Популяция В-лимфоцитов состоит из большого числа отличающихся клонов, каждый из которых синтезирует антитела определенной специфичности. Поэтому существует несколько миллиардов вариантов антител разной специфичности. Такое разнообразие обусловлено генетическими рекомбинациями, мутациями V- региона и вариантами транспозиции генов иммуноглобулинов. В предшественниках лимфоцитов гены, кодирующие разные области (домены) пептидных цепей антител, расположены не рядом друг с другом, а в разных участках молекулы ДНК, кластеры генов цепей иммуноглобулинов находятся в различных хромосомах.

При дифференцировке лимфоцитов наблюдается перенос генов (транспозиция) и их объединение. Три группы генов образуют участок ДНК, ответственный за синтез *легкой каппа-цепи* Ig: 1) около 250 зародышевых V-генов, каждый из которых кодирует 94-95 аминокислотных остатков; 2) 5 J-(joint-соединение)-мини-генов, один из которых неактивный – псевдоген; остальные кодируют фрагменты из 12-14 остатков аминокислот; 3) C_κ-ген кодирует постоянный фрагмент каппа-цепи. Рекомбинация начинается с объединения одного фрагмента их V_κ-генов с одним J-мини-геном. Это происходит путем делеции – удаления тех нуклеотидов, которые находятся между ними. В результате формируется V_κ-локус, состоящий из трех экзонов. Для лямбда-легких цепей известны два локуса, в каждом из них есть один V_κ-ген и по два J- и C-гена. Однако рекомбинация сходна.

Структурная организация генов для *тяжелых цепей* иммуноглобулинов аналогична. Варибельный участок тяжелой (H) цепи синтезируется под контролем трех случайно объединенных генов V, D (diversity) и J, каждый из которых существует в виде многих аллелей (V_n - около 500, D до 15, J до 4) (рис. 11). Вначале объединяется D- и J-сегменты (мини-гены), а затем DJ с V-геном. После этого VDJ-ген на ранних этапах созревания В-лимфоцита сливается с геном, контролирующим постоянную область C_H IgM. В результате образуется более 4000 вариантов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Аналогично объединяются гены

легких цепей, вариантов которых около 4000. Разные тяжелые и легкие цепи тоже соединяются случайно, поэтому число вариантов иммуноглобулинов связывающих разные антигены, т.е. антител увеличивается до 2×10^8 и более. Их разнообразие формируется за счет:

- исходной множественности V-генов и их гипермутабельности (в V_H -гене – 2-4%);
- комбинаций V-генов с различными J и D сегментами;
- использования разных рамок считывания и вставок;
- комбинаций V-доменов легких и тяжелых полипептидных цепей.

При созревании В-лимфоцитов синтез IgM переключается на другие классы Ig. Для этого VDJ-ген объединяется с CH-генами других классов Ig. Возможно объединение разных VDJ-генов с одинаковым CH-геном, что формирует разные специфичности антител.

Различают *естественные* и *иммунные* антитела. Естественные АТ находятся в организме без предварительного введения антигена (иммунизации). Примером таких АТ являются α - и β -изогемагглютинины сыворотки крови человека I группы, направленные против А и В антигенов эритроцитов людей других групп крови (II-IV) - это чаще антитела класса IgM. У человека есть также IgM-антитела против эритроцитов животных. Встречаются естественные антитела против микробов, которые служат факторами естественного и видового иммунитета. Такие IgM-антитела образует В-1 субпопуляция лимфоцитов.

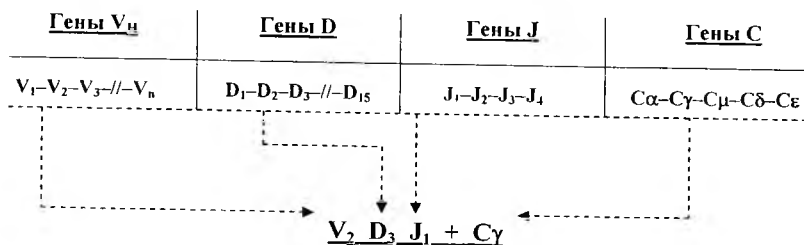


Рис. 11. Объединение (транспозиция) генов тяжелой цепи IgG

В небольшом количестве в крови имеются "нормальные АТ", способные взаимодействовать с собственными антигенами организма (аутологичные АТ), они стимулируют дифференцировку клеток.

Иммунные АТ накапливаются и выявляются в сыворотке крови после предварительной иммунизации антигенами. Они связываются с нативными антигенами. Различают несколько видов таких АТ. *Противоинфекционные АТ* образуются после попадания в организм антигенов микробов, вирусов, простейших, грибов, токсинов. Соответственно различают антибактериальные, антитоксические, антивирусные и др. АТ.

Неинфекционные антигены тоже вызывают появление в организме антител. Среди таких антител различают *ксеногенные* (антивидовые - против АГ другого вида), *аллогенные* (внутривидовые - против изоантигенов одного вида) и *аутоантитела* (к собственным антигенам организма).

Каждое антитело может связывать разные антигены.

В зависимости от оптимальной температуры взаимодействия с антигеном различают *холодовые* (реакция от 0 до 18°C) и *тепловые* (37°C) антитела.

Холодовые антитела проявляют цитотоксическую активность при 3-15°C в присутствии комплемента. Чаще это IgM, реагирующие с аллогенными лимфоцитами (изолимфоцитотоксины), или аутолимфоцитотоксины, которые выявляются при аутоаллергических заболеваниях. Холодовые аутолимфоцитотоксины могут разрушать лимфоциты при переохлаждении организма и в условиях гипотермии и тем самым подавлять иммунитет (феномен простуды).

Механизмы действия антител:

- ⇒нейтрализация активных центров токсинов (токсиннейтрализующий эффект);
- ⇒образование комплекса антиген-антитело, который активирует комплемент с последующим лизисом клетки (литический эффект при участии комплемента);
- ⇒опсонизация объектов фагоцитоза (усиление фагоцитоза);
- ⇒связывание с Fc-рецепторами лейкоцитов, которые приобретают способность специфично взаимодействовать с антигенами ("вооружающий" эффект антител);
- ⇒антирецепторные антитела, связываясь с соответствующим рецептором, блокируют или стимулируют функцию клетки (блокирующие и стимулирующие эффекты);
- ⇒ антитела обладают собственной ферментативной активностью и могут расщеплять (медленно) некоторые субстраты (*абзимная активность*).

Бивалентные АТ (обычно класса Ig G), имеющие 2 активных центра, получили название *полных АТ*. Наряду с ними существуют моновалентные *неполные АТ*, у которых действует один связывающий активный центр из-за пространственной блокировки второго центра.

Сила связывания (средство) одного активного центра АТ с эпитопом антигена получила название **аффинности (аффинитета)**. *Прочность* связывания всей иммуноглобулиновой молекулы с антигеном называется **авидностью (авидитетом)**. Обычно она прогрессивно увеличивается с увеличением количества активных центров в иммуноглобулиновой молекуле. Отсюда наибольшей авидностью обладают IgM.

При иммунизации антигеном в сыворотке крови появляется широкий спектр АТ с различной аффинностью. Это обусловлено тем, что антиген стимулирует большое количество клонов В-клеток. Получаемые таким образом поликлональные иммунные антитела и сыворотки представляют смесь иммуноглобулиновых молекул различных классов.

Моноклональные антитела (рис. 12) разработаны на основе соматической гибридной технологии. Такие АТ моноспецифичны, направлены к одному эпитопу АГ. Для их получения мышей иммунизируют изучаемым антигеном (в клеточной или растворимой форме). Из селезенки иммунизированных животных получают суспензию клеток, среди которых есть антителообразующие. Затем проводят слияние этих антителообразующих В-клеток, которые долго не живут, с В-клетками мышиной опухоли - плазмцитомы (делятся непрерывно, «бессмертные» клетки). Сама плазмцитомы к синтезу АТ не способна. Слияние геномов этих клеток под одной клеточной мембраной (с помощью полиэтиленгликоля) приводит к появлению гибридных клеток. Они приобретают способность к синтезу специфических антител (от иммунных В-лимфоцитов) и становятся долгоживущими, непрерывно делящимися (как плазмцитомы). Чтобы их выявить, взвесь клеток культивируют в специальной среде, в которой не растут обычные негибридные клетки.

Из выращенной смеси гибридных клеток выделяют по 1 клетке и помещают в одну лунку с жидкой питательной средой и размножают (клонировать). После роста клонов в их надосадочной жидкости ищут антитела к изучаемому антигену. После их обнаружения, в одной из лунок, соответствующий клон отбирают и размножают. Накопившийся клон клеток продуцирует моноклональные АТ специфичные к единственному эпитопу изучаемого антигена.

Моноклональные АТ оказались исключительно удобным диагностическим средством. С их помощью выявляют антигены бактерии и вирусов, маркеры клеточных популяций, гормоны, медиаторы и т.д.

Для лечения их используют реже, так как после введения человеку они вызывают выработку АТ к иммуноглобулинам мыши и аллергические реакции.

Получены гетерогибридомы (человеческая антителообразующая клетка + мышиная опухолевая В-клетка), которые образуют антитела человека против нужных антигенов.

Квадромы – клетки, образующиеся при слиянии двух гибридом. Они синтезируют бифункциональные антитела, имеющие активные центры к разным антигенам.

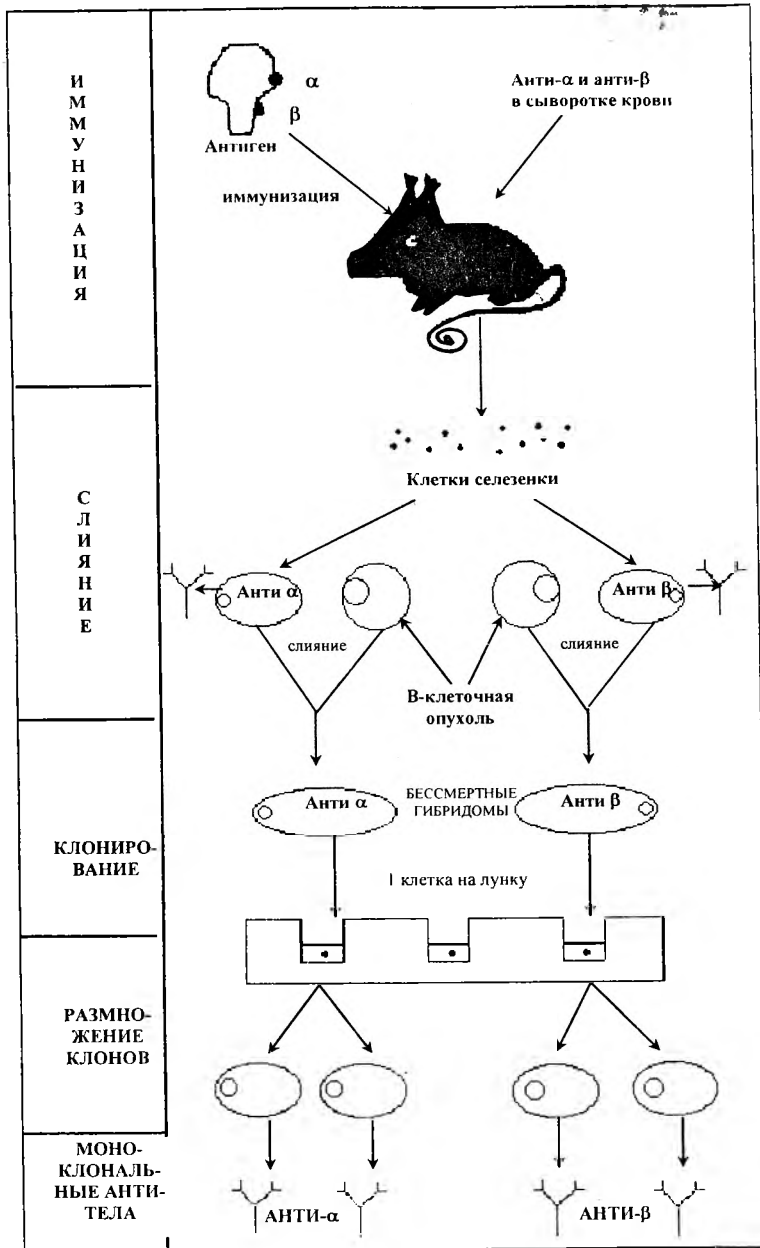


Рис.12. Получение моноклональных антител (по А. Роуту, 1991)

Химерные антитела – искусственные антитела, в которых постоянная часть цепей синтезирована генами человека, а переменная – генами мышинной гибридомы (МАТ). Они менее антигенны при лечении больных. Другим вариантом этих антител являются «замещенные», в которых только контактирующие с антигеном участки переменных доменов («минимально узнающие пептиды») являются мышинными, а остальная часть молекулы человеческая.

Итак, В-клетки:

- в эмбриогенезе развиваются в печени, а постнатально в костном мозге
- аутореактивные В-клетки удаляются в результате «делекции клона» и клональной анергии
- стадии дифференцировки проходят путем реаранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов
- созревание сопровождается изменением экспрессии молекул адгезии и рецепторов под влиянием цитокинов стромы
- В-клетки созревают в герминальных центрах лимфоузлов, селезенки и др. при участии ДК и несут IgM-молекулы, IgD и другие иммуноглобулины – рецепторы на поверхности, которые могут взаимодействовать с антигенами
- конечная стадия дифференцировки – плазматические клетки – продуцируют иммуноглобулины – антитела различных изотипов (классов)
- локализуются в зародышевых центрах лимфоидных органов; циркулируют в крови и лимфе

Т-лимфоциты: развитие, дифференцировка, субпопуляции

Тимус имеет большие правую и левую доли и дольки, разделенные перегородками. Это лимфоэпителиальный орган, находящийся за грудной и функционирующий только у эмбрионов и у детей до полового созревания, затем он подвергается инволюции. В каждой дольке находятся тимоциты – предшественники Т-лимфоцитов, в общей мозговой зоне находятся эпителиоидные клетки, вырабатывающие гормоны тимуса (см. рис. 4).

Эпителиоидные клетки корковой зоны происходят из эктодермы 3-го и 4-го бронхиальных выпячиваний, а мозговой зоны – из энтодермы 3-го и 4-го глоточных карманов. В коре эпителиоидные клетки служат «няньками» для тимоцитов (*nurse cells*) – тесно обнимают их своими отростками и секретируют α_1 -тимозин. В мозговой зоне имеются плотные образования из эпителиоидных клеток – тельца Гассала (тельца вилочковой железы), функция которых неясна.

Ранние предшественники, про-Т-лимфоциты несут CD34, CD7. На пре-Т-клетках, мигрирующих в тимус, появляется CD4 маркер, CD5 и

CD2, а в тимусе и CD25. После поступления в тимус происходит *антигеннезависимая дифференцировка* Т-клеток под влиянием гормонов тимуса (α - и β -тимозины, тимулин, тимопозитин). Здесь Т-лимфоциты дифференцируются в иммунокомпетентные клетки и приобретают способность к распознаванию антигена. На пре-Т-клетках («двойные негативные») появляются Т-клеточные рецепторы (ТКР), а в цитоплазме – комплекс CD3 молекул. Появление CD3 вместе ТКР на поверхности клетки указывает на переход пре-Т в стадию незрелых кортикальных тимоцитов. Такие тимоциты несут одновременно еще и CD4 и CD8 молекулы. Это «двойные позитивные» кортизончувствительные клетки, их фенотип: ТКР⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺. Кроме того, на них есть CD1, 2, 5, 7, 38 антигены. При контакте с эпителиоидными клетками мозгового вещества Т-лимфоциты, реагирующие на «свое», разрушаются путем запуска апоптоза (запрограммированная клеточная смерть при некоторых условиях активации клеток через CD95 - Fas антиген). Так исчезают аутореактивные клоны клеток и возникает толерантность к «своему». Оставшиеся Т-лимфоциты утрачивают CD4 или CD8 молекулы и становятся зрелыми Т-клетками. Сохранившие CD4 молекулы являются Т-хелперами-индукторами, а имеющие CD8 – супрессорами/цитотоксическими. Из тимуса они мигрируют в периферические лимфоидные органы, в первую очередь в лимфоузлы, где заселяют преимущественно Т-зависимую паракортикальную зону.

Основные молекулы-маркеры, присутствующие на поверхности Т-лимфоцитов (см. табл. 1): CD2 (он же рецептор к эритроцитам барана), CD3, CD4 (у Т-хелперов), CD8 (у Т-супрессоров). На субпопуляциях зрелых Т-клеток встречаются CD5, 6, 7, 27, 43, 45, 58, 63, 73, 76, 122 молекулы. На Т-клетках памяти имеется вариант CD45 – CD45RO, а на неконтактировавших с антигеном «наивных» – CD45RA (реже CD45RB).

Часть Т-клеток экспрессируют CD28-молекулы – проводники сигнала активации. На активированных Т-лимфоцитах появляются рецепторы для ИЛ-2, HLA-антигены II класса, рецептор к трансферрину (CD71), CD26, на некоторых субпопуляциях CD38, CD54, CD69.

В норме у человека Т-лимфоциты составляют 60% (50-75%) всех лимфоцитов крови.

Т-лимфоциты неоднородны по функциям. Различают следующие основные их субпопуляции: T₀ (нулевые, тимические, «наивные», незрелые), Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-клетки памяти (см. рис. 4).

Т-хелперы (Тх) стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выделяя интерлейкины. Среди них различают Тх первого типа (Тх1), выделяющие ИЛ2, ИЛ-12, γ -интерферон и другие, и в итоге обеспечивающие реакции Т-клеточного иммунитета; Тх второго типа (Тх2), секретирующие ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, ИЛ13 и стимулирующие синтез антител (рис. 13).

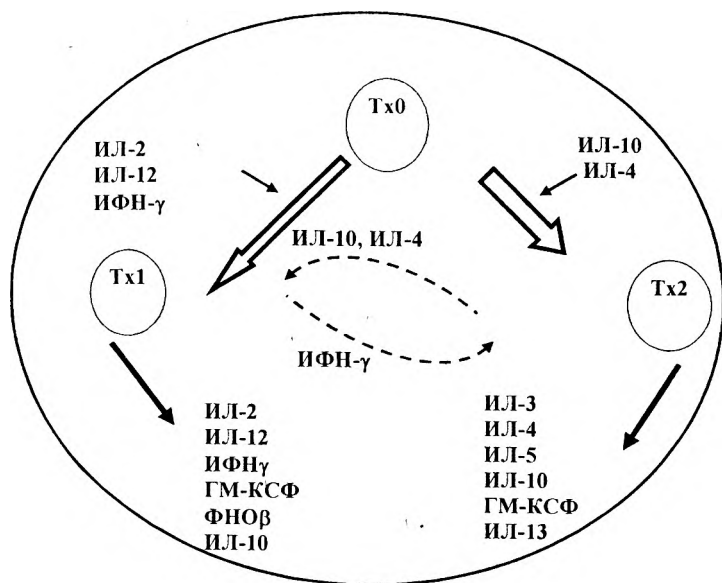


Рис. 13. Цитокины Т-хелперов первого и второго типа и их взаимодействия (указаны стрелками)

Выделяя γ -интерферон, ИЛ2 и ИЛ12, Tх1 стимулируют иммунитет против вирусов и внутриклеточных бактерий. Tх2, усиливая выработку антител, активируют иммунитет против обычных бактерий, их токсинов, а также образование IgE- антител. У мышей между Tх1 типа и Tх2 типа существует антагонизм: при повышении активности одних, угнетается функция других. В итоге преобладают Т-клеточный (Tх1, Т-киллеры) или В-клеточный (Tх2, антитела) иммунитет, что во многом зависит от вида антигена. Правда у человека, в отличие от мышей, такое деление менее четкое из-за наличия Tх0, секретирующих одновременно ИЛ2, ИЛ4 и γ -интерферон и преобладание активности Tх 1 над Tх 2 зависит от секреции цитокинов окружающими клетками.

На поверхности Т-хелперов имеются те же маркеры, что и на Т-лимфоцитах (CD2, CD3), а также свойственная им CD4-молекула адгезии, которая участвует как вспомогательная при взаимодействии с антигеном Т-клеточного рецептора (см. ниже), служит рецептором к ВИЧ-вирусу (СПИД) и к молекулам главного комплекса гистосовместимости II класса (ГКГС-II) других клеток. Кроме того, Tх имеют рецептор к IgM (Fc μ R).

В норме у человека Tх составляют 34-45% лимфоцитов крови.

Т-супрессорами/цитотоксическими называют те Т-лимфоциты (18-22% в крови), которые несут антиген CD8 и рецептор к IgG (Fc γ). Макромолекула CD8 служит рецептором для антигенов главного ком-

плекса гистосовместимости I класса (ТКГ-I). Эти клетки не угнетают иммунный ответ. После активации антигеном Т-супрессоры / цитотоксические клетки – **Т-киллеры** связываются с антигенами на поверхности клеток и, выделяя цитотоксин (белок перфорин), разрушают их. При этом Т-киллер остается жизнеспособным и может разрушать следующую клетку.

Т-клетки иммунологической памяти, имеющие маркер CD45 RO, - это долгоживущие Тх и Тс, потомки клеток, встречавшихся с антигенами и сохранивших к ним рецепторы.

Т-клеточный рецептор

На поверхности Т-лимфоцитов имеется около 3×10^4 прочно связанных с мембранами Т-клеточных рецепторов (ТКР) к антигену, по структуре напоминающих антитела. Т-клеточный рецептор является гетеродимером и состоит из альфа- и бета- (молекулярная масса 40-50 kDa) и, реже, из γ/δ -цепей (1-5%-клеток в крови). В эпителии кишечника и в коже находятся тимуснезависимые Т-лимфоциты с γ/δ рецепторами (до 5% всех Т-лимфоцитов). Для них характерно наличие CD2, 3, 5, 7 и отсутствие CD4, CD8. Они распознают антигены микобактерий и взаимодействуют с белком р65 теплового шока.

Т-клетки, имеющие $\gamma\delta$ рецептор, дифференцируются в барьерных тканях (коже, слизистых) независимо от тимуса. Этим рецептором они взаимодействуют с нативными антигенами, независимо от HLA-молекул I или II классов. Однако антигены для них могут представлять особые молекулы – CD1 (см. ниже).

Каждая цепь ТКР имеет переменный и постоянный участки-домены, подобные тем, что имеются у иммуноглобулинов. Учитывая это сходство, ТКР относят к суперсемейству иммуноглобулиновых рецепторов. Переменные домены цепей (рис. 14) образуют структуру, обеспечивающую распознавание антигена.

При активации Т-клеток и распознавании антигена ТКР электростатически ассоциируется с CD3-комплексом, состоящим из 5-ти полипептидных цепей: (γ , δ , ϵ , ξ , η), три на поверхности, а две последние в цитоплазме. Они передают сигнал от рецептора внутрь клетки через тирозинкиназу ZAP-70. Вся ТКР-CD3 структура функционирует как семипептидный комплекс. Варианты Т-клеточных рецепторов специфичны для каждого антигена заранее предсуществуют. Такое разнообразие рецепторов запрограммировано генетически (у эмбрионов имеется 30-50 зародышевых генов, контролируемых переменными V-доменами цепей). Переменность V-доменов ТКР рецепторов обусловлена:

- наличием множественных V-генов, комбинациями различных D и J-участков двух типов цепей (α и β , γ и δ)

- сдвигом рамки считывания (один и тот же D-сегмент при трансляции на РНК может считываться различными способами из-за смещения рамки считывания)
- гипермутациями и другими генетическими механизмами.

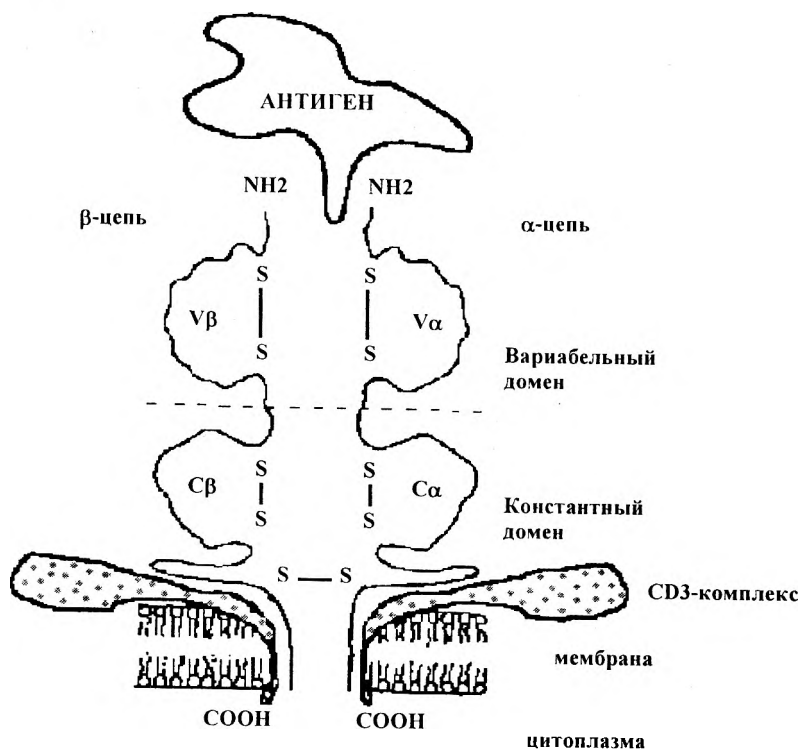


Рис. 14. Т-клеточный рецептор

За синтез α -цепи ответственны гены, находящиеся в 14-й хромосоме, а синтез β -цепи определяется локусами минигенов V, D, J. Между ними, также как у генов иммуноглобулинов, наблюдаются рекомбинации, объединения, которые создают различные варианты рецепторов для многих антигенов. Рекомбинации генов переменных цепей приводят к появлению около 10000 вариантов α и 2800 вариантов β цепей и только 40 γ и 27 δ . Их различные ассоциации создают около $3,0 \times 10^7$ антиген-специфических рецепторов Т-клеток. Антиген связывается с теми рецепторами, которые ему наиболее соответствуют, и стимулирует деление соответствующих клеток. Эти клетки образуют большой клон.

У Тх и Тс ТКР одинаковы по строению. Однако Т-хелперы взаимодействуют с антигеном, ассоциированным с HLA-молекулами II класса, а Т-супрессоры распознают антиген в комплексе с HLA-молекулами I

класса. Причем белковый антиген должен быть переварен антигенпредставляющими клетками и представлен в виде пептида длиной 8-11 аминокислот для Т-супрессоров и 12-25 для Т-хелперов. Такое различие в связывании Тх и Тс пептидов обусловлено участием во взаимодействии молекул – CD4 у Тх и CD8 у Тс (рис. 15). С обычными нативными белками, полисахаридами, липидами ТКР не взаимодействует.

Хотя в тимусе Т-клетки дифференцируются на основные субпопуляции, однако это еще нулевые (Т0) или *наивные* Т-клетки. Их созревание в функционально активные клетки происходит в тимусзависимой зоне лимфоидной ткани, куда они попадают в результате взаимодействия их L-селектина и других молекул адгезии (LFA-1) с адрессинами сосудов лимфоузлов (феномен хоминга).

Первичная *активация* наивных Т-клеток антигеном-пептидом в комплексе с молекулами HLA I или II класса – примирование, происходит в результате взаимодействия с соответствующим ТКР, который встречается у одной из 10^5 клеток. В активации участвуют костимулирующие молекулы и цитокины и в итоге на Т-клетках меняется экспрессия поверхностных молекул: усиливается экспрессия CD2, LFA-1, появляются активные изоформы тирозин-фосфатазы (CD45), появляется интегрин VLA-4 для связывания с сосудами очага воспаления, но исчезает L-селектин. Одновременно активируется секреция цитокинов. Так, при стимуляции Т-клеток моноклональными антителами против CD3-комплекса уже через 2 ч появляется мРНК для ИЛ2, через 4 ч – для ИЛ4, с 6 часа – для ИЛ10, а через 24 часа – для ИЛ9, что отражает последовательную активацию генов цитокинов.

В дифференцировке наивных Т-клеток на субпопуляции участвуют АПК. Если антиген представлен макрофагом, она превращается в Тх1, а если В-лимфоцитом, то в Тх2.

Существует другая особая субпопуляция Т-лимфоцитов с $\alpha\beta$ рецептором, у которых имеется – инвариантная цепь α – V α 14; они обозначаются как НК-Т-клетки (CD4⁺NK1.1⁺), не взаимодействуют с HLA-молекулами II класса, но участвуют в распознавании небелковых (липидных) антигенов, ассоциированных с CD1 молекулами (см. CD-список). Эти лимфоциты активируются быстро после проникновения антигена, продуцируют много ИЛ-4 и стимулируют дифференцировку наивных CD4 Т $\alpha\beta$ в Тх 2 типа.

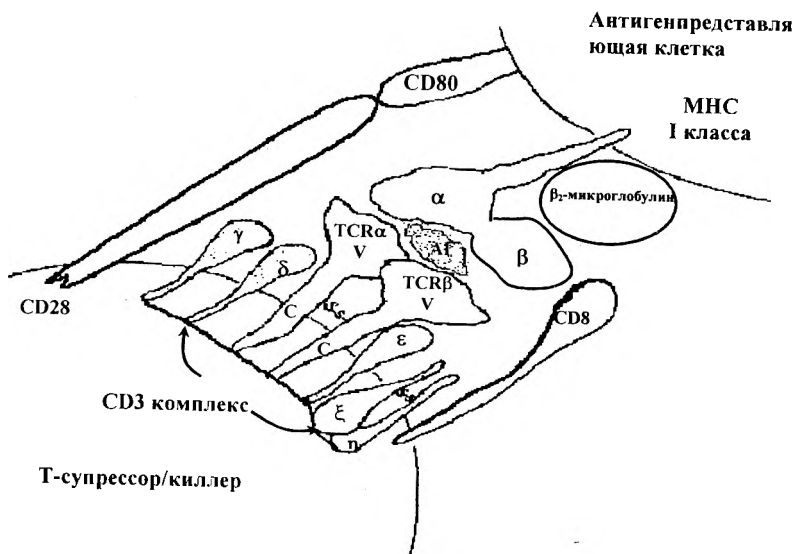
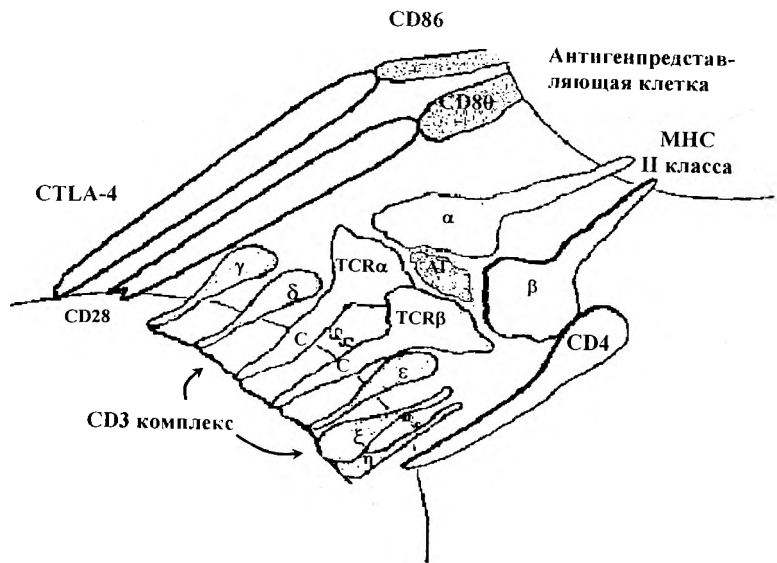


Рис. 15. Взаимодействие Т-хелпера и Т-супрессора с антигеном

Итак, Т-клетки:

- дифференцируются в тимусе на две субпопуляции «наивных» клеток (T₀) с основными маркерами CD3⁺ CD4⁺ (хелперы) и CD3⁺ CD8⁺ (супрессоры / цитотоксические)
- локализуются в паракортикальных зонах лимфоидных органов (периартериолярно)
- несут αβ или γδ Т-клеточные рецепторы, генетически запрограммированные для взаимодействия с антигеном в составе CD3 комплекса – проводника сигналов в клетку
- в тканях под влиянием цитокинов дифференцируются: T₀-хелперы в T_h 1 – продуцирующие ИЛ-2 и γ-интерферон для «клеточного» ответа и в T_h 2 – секретирующие ИЛ-4, ИЛ-5 и др. для синтеза антител; T₀-супрессоры/цитотоксические в зрелые Т-киллеры, разрушающие клетки-мишени
- Т-хелперы распознают антиген, комплексированный с HLA-молекулами II класса (DR, DP, DQ), а Т-супрессоры – с HLA молекулами I класса (HLA-A, B, C).

3. ЕСТЕСТВЕННЫЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

• *Контрольные вопросы:*

1. *Гуморальные факторы естественного иммунитета, лизоцим, СРБ, интерфероны, лектины*
2. *Система комплемента, пути активации комплемента, значение*
3. *Естественные киллеры*
4. *Мононуклеарные фагоциты, функции, значение*
5. *Фагоцитоз. Стадии, иммунный и неиммунный фагоцитоз, завершенный и незавершенный. Значение*
6. *Роль макрофагов в иммунном ответе*
7. *Характеристика системы гранулоцитов: нейтрофилы, базофилы, эозинофилы. Участие в иммунитете*
8. *Роль системы тромбоцитов в иммунитете и аллергии*

3.1. ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА

В естественном иммунитете против микроорганизмов участвуют белки острой (ранней) фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид, альфа₂-макроглобулин, фибриноген, β-лизины, интерфероны, система комплемента, лизоцим и др.

Лизоцим (мурамидаза М.М. 13-18 кД) – катализирует гидролиз гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином в пептидогликане клеточной стенки бактерий, что приводит к их лизису. Наиболее чувствительны к нему грамположительные бактерии. Впервые обнаружен в 1922г. А.Флемингом в белке куриного яйца. В лейкоцитах, особенно макрофагах, имеется 10 г/кг, в плазме крови – 2,7-9 мг/л, в молоке – 0,04 г/л, в слезной жидкости – 7 г/кг, слюне – 0,2 г/кг лизоцима. Он имеется в мокроте, во внутренних органах, селезенке, легких, почках и др. В значительном количестве содержится в репе, хрене, редьке, капусте и других растениях. Обнаружен в бактериях (*Bac. subtilis*) и в бактериофагах.

В кислой среде устойчив к нагреванию (до 80°C), к трипсину и папаину. Количество определяют по лизису чувствительных к нему *Micrococcus lysodeicticus*, что имеет значение для диагностики инфекционных заболеваний, обусловленных его недостаточностью.

Препарат лизоцима для лечения гнойных заболеваний получают из белка куриных яиц. Он усиливает действие антибиотиков, особенно пенициллина; применяют местно (конъюнктивиты, гаймориты и др.) и внутримышечно.

Бета-лизины – катионные сывороточные белки (М.М. 6 кД), термостабильны, обладают бактерицидной активностью к аэробным спорообразующим бактериям *B. subtilis* и *B. anthracis* (бациллы сибирской яз-

вы). Образуются протромбоцитами. Их уровень в сыворотке крови определяют по лизису или задержке роста чувствительной к ним *B. subtilis*.

C-реактивный белок. Синтезируется гепатоцитами и макрофагами под влиянием ИЛ 1, 6, ФНО α ; связывается рецепторами нейтрофилов макрофагов и Т-лимфоцитов и активирует их. Действие СРБ на бактерии напоминает действие антител. СРБ состоит из пяти полипептидных цепей, образующих замкнутый пентамер (пентраксин). При участии ионов кальция он неспецифично связывается с бактериями и грибами, если в их мембране есть незкранированный фосфорилхолин, фосфатидилхолин, галактаны. Образовавшийся комплекс активирует комплемент (см. ниже) по классическому пути подобно комплексу антиген-антитело. В результате микробы или лизируются, или опсонизируются за счет активации и появления на их поверхности компонентов комплемента (С3b и др.), что способствует фагоцитозу, т. к. на фагоцитах есть рецепторы для этих компонентов комплемента.

В норме в крови содержится <10 мг/л СРБ. Повышение его уровня указывает на наличие воспалительного процесса. Его определяют в реакции преципитации: к сыворотке крови больного добавляют антисыворотку против СРБ и по количеству преципитата оценивают уровень СРБ.

Фибронектин (холодовой нерастворимый глобулин). Синтезируется макрофагами, связывается с бактериями, коллагеном и другими клеточными и бесклеточными структурами. При инфекциях уровень фибронектина в крови падает.

Интерфероны – гетерогенная группа белковых молекул. Известно 4 типа интерферонов - альфа-интерферон, омега-интерферон (лейкоцитарный), бета-интерферон (фибробластный), гамма-интерферон - иммунный (Т-клеточный). Альфа-интерферон и омега-интерферон обладают противовирусным и антипролиферативным, противоопухолевым действием. Бета-интерферон усиливает экспрессию HLA-антигенов на клетках, активирует естественные клетки-киллеры (ЕК) и фагоциты.

Гамма-интерферон усиливает противовирусное и антипролиферативное действие предыдущих. Кроме того, он является важнейшим иммунорегулятором. В основном его продуцируют Т-хелперы. Гамма-интерферон усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распознавания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, антителогенез, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз.

Интерфероны не лизируют вирусы, но блокируют их репликацию в клетках. Они вырабатываются клетками, инфицированными вирусом, а также после их стимуляции веществами-интерферогенами или вакцинами. Интерфероны видоспецифичны: человеческие не влияют на инфекции животных и наоборот. При стимуляции лейкоцитов вирусными и другими антигенами они выделяются в значительном количестве. Интерфероны-препараты применяют для лечения гепатитов, опухолей и других заболеваний (см. тему 9).

Лектины. Ра – реактивный фактор (RaRF М.М.300-400кД) и маннансвязывающий белок (лектин) (МСБ, 400-700кД) обнаружены в сыворотке крови. РаRF лизирует без антител и комплемента грамотрицательные бактерии, имеющие Ра-хемотип липополисахарида.

МВР (семейство колектинов) в присутствии Са⁺⁺ связывает маннозу и N-ацетил-глюкозамин дрожжей или липополисахарид грамотрицательных бактерий, опсонировав их, усиливает фагоцитоз, может запускать классический лектиновый путь активации комплемента (см. ниже). В сыворотке крови содержится 0-870 мкг/л белка МВР.

К семейству колектинов относятся сурфактантные протеины легких SPA-A и SP-D, которые могут опсонировать микробы.

Пептиды различных клеток: эпителии (β -дефензины), нейтрофилов (α -дефензины) способны убивать бактерии.

Система комплемента

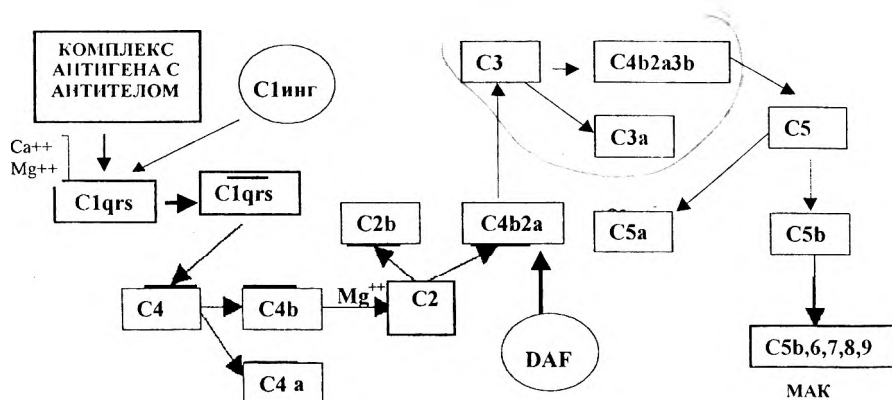
Комплементом (complement – дополнять) называют сложную систему белков (более 30) сыворотки крови, многие из которых являются проферментами. Основные компоненты системы комплемента обозначаются буквой С с соответствующим номером (С1, С2, С3 и т.д.) Они образуются в печени и секретируются макрофагами. Активация системы комплемента протекает *классическим, лектиновым и альтернативным* путями в виде каскадной цепной реакции, управляемой семью регуляторными белками. При этом каждый предыдущий компонент каскада активирует последующий за счет ферментативного расщепления. Продукты расщепления обозначают дополнительно малыми буквами «а» (меньший), «b» (большой, кроме С2b). Активированные компоненты комплемента обозначаются сверху чертой.

Естественные ингибиторы тормозят активацию С1q компонента (ингибитор С1q) и С1 ингибитор (С1 Инг).

Классический путь активации запускается комплексом антиген-антитело в присутствии катионов Са и Mg обычно на поверхности клетки-мишени (микроб покрыт антителами). Кроме того, активаторами этого пути могут быть липид А липополисахаридов и пептидогликаны бактерий, РНК-вирусы, СРБ, эндотоксин менингококка, микоплазмы, белок А стафилококка. Комплекс антиген-антитело связывается с С1q, который относится к семейству колектинов (кальций-зависимых лектинов). Места связывания открываются после связывания с антигеном. Они находятся в С_μ4-домене Fc фрагмента IgM и С_γ2-домене IgG. Связанный с одним из них С1q активирует С1г и С1s – протеиназы.

Регулятором этого этапа является С1 Инг (*ингибитор С1s* сериновой протеазы). Его дефицит ведет к спонтанной активации комплемента, проявляющейся наследственным ангионевротическим отеком. Активированная протеаза С1s расщепляет С4 на С4а и С4b (рис. 16). С4а является анафилотоксином; С4b присоединяется либо к комплексу С1, либо

к поверхности клетки-мишени. Далее, в присутствии ионов Mg^{++} , к нему присоединяется C2.



C3a и C5a - анафилатоксины
C4b2a - конвертаза классического пути

Рис. 16. Классический путь активации комплемента

В свою очередь, C2 расщепляется на C2a и C2b предыдущим C13 компонентом. C2a остается связанным с C4b. Комплекс C4b2a получил название *C3-конвертаза классического пути* активации комплемента. Конвертаза расщепляет C3 компонент на C3a (анафилатоксин) и C3b. Этот момент является центральным в активации комплемента, так как C3b связывается с мембраной бактерий и усиливает образование новых C3b (усиливающая петля). Связывание с мембраной чужеродной (бактерии и др.) клетки C3b препятствует его расщеплению фактором, ускоряющим его диссоциацию (DAF – decay accelerating factor). В норме в крови наблюдается постоянная самопроизвольная активация C3b, которую инактивирует DAF. C3b присоединяется к C2a, образуя C5-конвертазу (C4b2a3b). Этот макромолекулярный комплекс активирует компонент C5. Он распадается на C5a (анафилатоксин) и C5b. Фрагмент C5b связывает C6 и C7. Комплекс C5bC6C7 связывается с мембраной и присоединяет C8, а затем C9 компоненты. Агрегат C5b C6-C9 получил название *мембраноатакующего комплекса* (МАК). В механизме его литического действия много общего с перфорином. МАК встраивается в мембрану клетки-мишени за счет гидрофобных взаимодействий, образуя трансмембранный канал диаметром 10 нм. Через него в клетку поступают ионы натрия и вода, а выходят ионы калия, что приводит к набуханию клетки и лизису. Однако, если комплекс C5bC7 не связался с мембраной, то он может присоединить липопроteid низкой плотности или

регуляторный S-белок (витронектин), после чего уже не способен связываться и лизировать клетки.

Лектиновый путь активации (без антител) запускает маннан-связывающий белок, когда связывается с манновыми группами на бактериях. Последующие стадии аналогичны классическому пути.

Альтернативный путь активации комплемента (рис. 17) является неспецифическим. Он запускается полисахаридной частью липополисахаридов клеточной стенки бактерий (эндотоксинами), агрегированными иммуноглобулинами, лекарственными препаратами и т.д. Они стимулируют распад C3 на C3a и C3b.

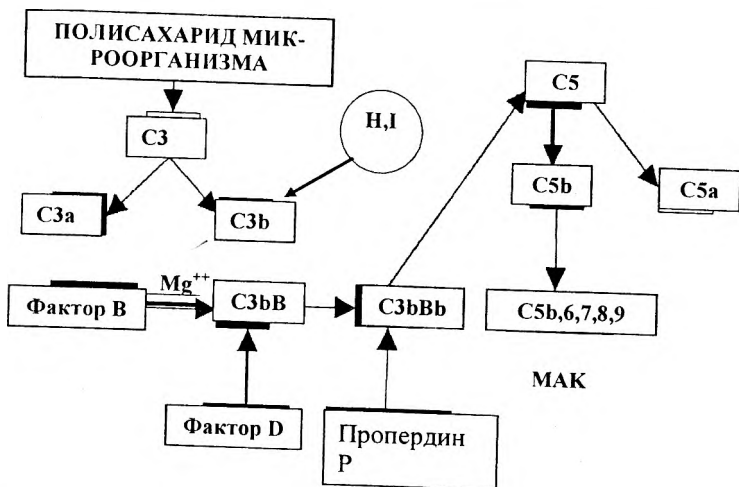


Рис. 17. Альтернативный путь активации комплемента

Факторы Н и I контролируют этот процесс, частично расщепляя образовавшиеся C3b. Появившийся в избытке C3b-компонент в присутствии ионов магния связывается с фактором В сыворотки (неактивная сериновая протеаза). На комплекс C3bB действует фактор D - активная сывороточная протеаза. Она расщепляет фактор В на Ba и Bb. Появившийся комплекс C3bBb представляет собой C3-конвертазу альтернативного пути активации, которая усиливает расщепление C3 (усиливающая петля). В норме она неустойчива, но стабилизируется белком-пропердином (белок Р), который она активирует. Конвертаза альтернативного пути расщепляет C5 компонент на C5a и C5b. Дальнейшая активация комплемента не отличается от классического пути. Таким образом, C3-компонент является ведущим в активации комплемента по всем путям, определяя процессы цитолиза.

В процессе активации комплемента образуются биологически активные фрагменты. Так, компоненты C4a, C3a и C5a служат *анафилатоксинами*, действуя на макрофаги, гранулоциты, тучные клетки, они

вызывают выделение из них медиаторов, дегрануляцию тучных клеток. Возникающий патологический процесс клинически проявляется аллергическими (шок и др.), псевдоаллергическими реакциями, воспалением и повреждением тканей.

При заболеваниях, сопровождающихся образованием иммунных комплексов (аутоиммунные болезни, инфекции), уровень белков комплемента снижается - *гипокомплементемия*. Комплемент стимулирует фагоцитоз и *расщепление иммунных комплексов*.

Уровень комплемента наиболее высок у морских свинок, поэтому их сыворотка крови используется как "комплемент" в серологических реакциях, он инактивируется при 56°C за 30 мин.

Компоненты активированного комплемента связываются с *рецепторами* для комплемента, имеющимися на клетках. Известно четыре типа рецепторов на лейкоцитах, связывающих субкомпоненты C3: C3b, iC3b и C3dg.

CR1(CD35) - рецептор 1-го типа связывает C3b, присутствует на эритроцитах и лейкоцитах, обеспечивает иммуноадгезию, усиливает фагоцитоз; разрушает C3b подобно фактору H и препятствует активации комплемента, что уменьшает воспаление и повреждение тканей (получен рекомбинантный препарат); CR2(CD21) присоединяет iC3b, C3dg, присутствует на В-лимфоцитах, может связывать вирус Эпштейна – Барра, активирует В-клетки; CR3(CD11b/CD18); связывает iC3b, экспрессирован на гранулоцитах, лимфоцитах, участвует в фагоцитозе; CR4 (CD11c/CD18) – для iC3b и C3dg присутствует на фагоцитах, как и CR3 относится к семейству лейкоцитарных β_2 -интегринов – молекул адгезии. C1qR – имеется на макрофагах, В-лимфоцитах, эндотелии, связывает иммунные комплексы.

Взаимодействуя с этими рецепторами клеток, продукты активации комплемента *стимулируют функции лейкоцитов*, запускают воспаление; *усиливают противомикробный иммунитет*.

Так, МАК активированного комплемента может *лизировать* некоторые бактерии. С другой стороны, компоненты классического или альтернативного пути покрывают бактерию, *опсонируют* ее и связывают с фагоцитом (см. рис. 19).

При недостаточности комплемента развиваются иммунодефициты (см. 7).

3.2. КЛЕТКИ ЕСТЕСТВЕННОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА

Клетки естественного иммунитета (естественные киллеры, моноциты-макрофаги, гранулоциты, тромбоциты, дендритные клетки) в большинстве случаев являются первыми, которые связывают антигены. Хотя это связывание считается неиммунным, неспецифическим, однако их рецепторы и адгезины обладают элементами специфичности, так как взаимодействуют с определенными нативными химическими группами

рвовками антигенов. во многих случаях это углеводы (гликопротеины и гликолипиды), которыми «пренебрегают» Т-лимфоциты, взаимодействующие только с «презентированными» этими клетками пептидами. Поэтому они не только дополняют иммунитет, но нередко играют в нем решающую роль, особенно после активации их цитокинами. Следовательно, они активно участвуют в реакциях первичного иммунного ответа, а также, уже после активации, служат его эффекторами (вторичный ответ) и осуществляют приобретенный противоинфекционный иммунитет. Всеми перечисленными свойствами обладают естественные или натуральные киллеры (ЕК, НК).

Естественные киллеры (ЕК)

Это клетки естественного, врожденного иммунитета. Представляют собой самостоятельную, третью популяцию лимфоцитов. Возникают из костно-мозговых предшественников под влиянием ГМ-КСФ и ИЛ 2. Представляют собой крупные гранулярные лимфоциты (5-15% среди лимфоцитов в крови, много в печени и селезенке), имеющие почковидное ядро и азурофильные гранулы в цитоплазме. Однако они могут быть похожими на малые лимфоциты. В гранулах содержится перфорин (вызывает образование пор в клетке) и гранзимы (сериновые эстеразы, индуцирующие апоптоз в клетках-мишенях). В активированные цитотоксические клетки ЕК превращаются под влиянием альфа- и гамма-интерферонов и ИЛ-21, а также СРБ. Сильными активаторами служат ИЛ2, 12, 5, 6, 7, угнетающими – ИЛ1, 3 и простагландин Е2. Зрелые ЕК несут CD56, CD57, CD94 и CD161, а также адгезины, общие с другими клетками (CD2, CD54, CD58). Не имеют ТКР и Ig. Субпопуляция К – несет CD16 (FcγRIII) и вызывает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). Обладают специальными рецепторами (NKRP1 – CD161), принадлежащими к семейству лектинов С-типа, а также рецепторами (KAR – killer activation receptor).

Рецепторы ЕК связываются с гликопротеинами и гликолипидами, узнавая олигосахаридные маннозные детерминанты, которые имеются на вирусзараженных опухолевых и некоторых клетках, не имеющих МНС (HLA) I класса. Контакт усиливается другими молекулами адгезии (CD16, CD56 и др.). Однако лизис клетки-мишени наступает только если одновременно на ней отсутствуют аутологичные молекулы МНС-I класса (HLA-A, B, C), которые его ингибируют. На клетках, пораженных вирусами и опухолевых, такие молекулы утрачиваются. Так осуществляется распознавание клеток «своих» от «не своих». На трофобласте отсутствуют HLA A, B, C – антигены, но есть HLA-G антиген, подавляющий активность ЕК и возможность повреждения его клеток.

Для лизиса мишеней ЕК выделяют белок *перфорин* (подобен компоненту комплемента C9); связываясь с мембраной, он формирует в ней трансмембранный канал, через который в клетку-мишень впрыскивают-

ся *гранзимы*, активирующие в ней каспазы (серпиновые протеазы), а они активируют эндонуклеазы, осуществляющие фрагментацию ДНК – апоптоз. Разрушение мишеней происходит и за счет осмозиса (некроз). Весь процесс лизиса продолжается 1-2 часа.

Активированные ЕК выделяют цитокины: интерфероны α , β , γ , ИЛ-1 и ИЛ-2, ФНО α и β (лимфотоксин), хемотаксические факторы, β -эндорфин, адреналин. Активность ЕК угнетают ингибиторы протеаз, кортикостероиды, адреналин, агенты, повышающие уровень цАМФ.

Дефициты функций ЕК служат причиной вирусных, особенно герпетических инфекций.

Хотя ЕК не имеют альфа цепи рецептора для ИЛ-2 (CD25), они активируются им *in vitro*, связывая его β (CD122) и γ (CD132) цепями и превращаются в активированные клетки (ЛАК), которые могут разрушать опухолевые клетки.

Система мононуклеарных фагоцитов

В систему мононуклеарных фагоцитов объединяют моноциты крови и различные макрофаги (купферовские клетки печени – звездчатые ретикулоэндотелиоциты, альвеолярные макрофаги, макрофаги соединительной ткани, астроциты глии, остеокласты). Все они возникают из гемопоэтической стволовой клетки и проходят ряд стадий: монобласт-промоноцит-моноцит-макрофаг. Созревают под влиянием четырех гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов (ГМКСФ), выделяемых Т-лимфоцитами, фибробластами и макрофагами. В зависимости от последующей локализации макрофаги приобретают специфические структурные и морфологические черты.

Они несут на поверхности маркеры: CD13 (аминопептидаза N), CD14, CD17 (лактозилцерамид), CD33, CD36, CD64 (Fc γ R I), CD32 (Fc γ R II), CD16 (Fc γ R III), CD14, CD68, CD80), CD65, CD68, серотониновые рецепторы для иммуноглобулинов, рецепторы для C1q и C3-компонентов комплемента и МНС I и II классов (HLA-DR и др.) антигены. CD14 молекулы связывают липополисахариды бактерий комплексированные с липополисахарид-связывающим белком сыворотки крови, при активации макрофагов они сбрасываются с клетки. Адгезины, в частности, интегрины – VLA2 и 4 обеспечивают взаимодействие с фибронектином, коллагеном и клеточными рецепторами. Имеется также рецептор «уборки мусора» (scavenger) – погибающих клеток, рецепторы для цитокинов и хемокинов, стимулирующих подвижность. Описаны Toll-4-рецепторы, распознающие ЛПС-грамотрицательных бактерий и стимулирующие выделение ИЛ-1 из макрофагов.

Эти фагоциты обладают развитым лизосомальным аппаратом, где содержится большое количество ферментов.

Функции макрофагов:

- фагоцитоз,

- распознавание и представление (презентация) антигенов,
- секреция медиаторов системы иммунитета (моноккинов).

Фагоцитоз. Феномен фагоцитоза открыт в 1883 году И. И. Мечниковым (см. историю развития иммунологии).

Процесс фагоцитоза происходит в несколько стадий (рис. 18).

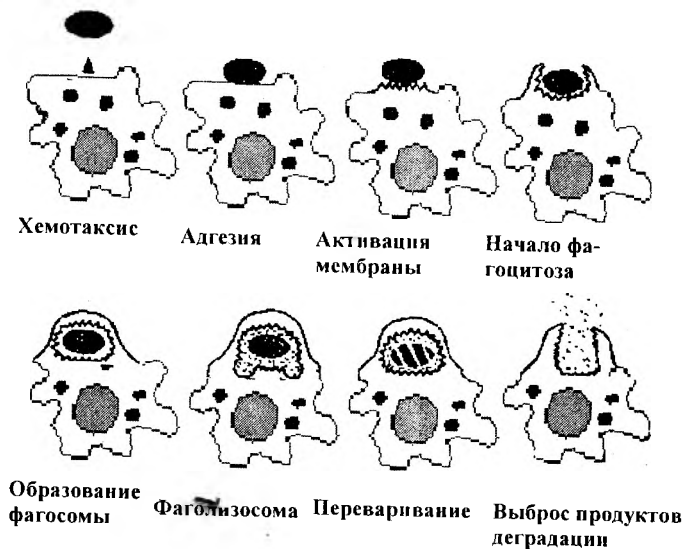


Рис. 18. Фагоцитоз

Для фагоцитоза необходима активация фагоцита бактериальными продуктами, цитокинами (особенно γ -интерфероном), компонентами комплемента, адгезией к чужеродным клеткам. Макрофаги «узнают» бактериальные липополисахариды, пептидогликаны, концевые сахара мембранных гликопротеинов своими рецепторами – интегринами, селектинами, Toll-рецепторами и др. Это *доиммунитетное распознавание* (проявление естественного иммунитета).

Хемотаксис резко усиливают специальные цитокины - β -хемокины, выделяемые моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелием.

Стадия хемотаксиса – целенаправленное движение макрофагов к объекту фагоцитоза (корпускулярный антиген), который выделяет хемотаксические факторы (бактериальные компоненты и пептиды, компоненты комплемента – C5a и др., хемокины и т.д.).

Стадия адгезии реализуется 2 механизмами: иммунным и неиммунным. *Неиммунный фагоцитоз* осуществляется за счет неспецифической адгезии антигена на поверхности макрофага. В *иммунном фагоцитозе* участвуют Fc-рецепторы макрофагов к иммуноглобулинам. В одних случаях макрофаг несет на своей поверхности антитела, за счет которых прикрепляется к клетке-мишени. В других - с помощью Fc-рецептора он сорбирует Fc-фрагменты антител, связавшихся с бактерией (рис. 19). Антитела, факторы комплемента, а также СРБ, МСБ, усиливающие фагоцитоз, называют *опсонинами* (opsonin – усиливающий).

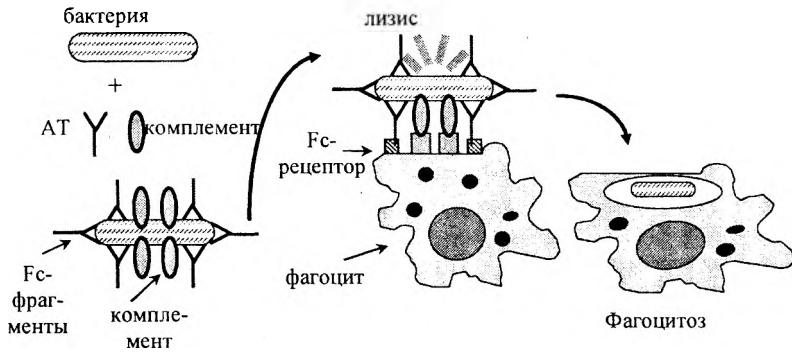


Рис. 19. Иммунный фагоцитоз осуществляется через связывание Fc-фрагментов антител и компоненты комплемента опсонизирующие бактерию

Стадия эндоцитоза (поглощения). По типу "триггера" происходит инвагинация мембраны фагоцита и обволакивание крупного объекта фагоцитоза большими псевдоподиями с образованием фагосомы. В дальнейшем фагосома сливается с гранулами-лизосомами и образуется фаголизосома. Мелкие частицы фагоцитируются по типу "зиппера" с мелкими псевдоподиями в точке адгезии с мембраной. Процесс сопровождается резкой активацией метаболизма – «респираторным взрывом» (см. ниже).

Стадия переваривания. В эту стадию происходит активация лизосомальных ферментов, выделение перекиси водорода, окиси азота, радикала NO[•], разрушающих объект фагоцитоза (см. рис. 18).

Различают *завершенный* и *незавершенный* фагоцитоз. При завершенном фагоцитозе происходит полное переваривание и бактериальная клетка погибает. При незавершенном фагоцитозе микробные клетки остаются жизнеспособными. Это обеспечивается различными механизмами. Так, микобактерии туберкулеза и токсоплазмы препятствуют слиянию фагосом с лизосомами; гонококки, стафилококки и стрептококки

могут быть устойчивыми к действию лизосомальных ферментов, риккетсии и хламидии могут долго персистировать в цитоплазме вне фаголизосомы.

Разрушение бактерий в фагоцитах осуществляется несколькими механизмами:

- кислородзависимая бактерицидность включает восстановление O_2 с образованием токсичного супероксидного анион-радикала ($-O_2^-$), а из него возникают гидроксильные радикалы (OH), синглетный молекулярный кислород и пероксид водорода (H_2O_2), из последнего образуются гипоиодит и гипохлорид (HIO и $HClO$);
- под влиянием цитокинов индуцибельная синтетаза образует бактерицидный оксид азота – NO ;
- катионные белки (катепсин G и др.) с антибиотикоподобным действием;
- лизоцим разрушает пептидогликаны стенки бактерий.

Распознавание и представление антигенов макрофагами. В результате фагоцитоза и процессинга (переваривания и обработки) антигенов образуется большое количество низкомолекулярных антигенных фрагментов. Часть из них в виде пептидов перемещается на поверхность макрофага.

Если перевариванию подвергался вирусный или аутоантиген организма, то его пептид длиной 8-11 аминокислотных остатков связывается с молекулами HLA I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Экзоантигены-пептиды длиной 12-25 аминокислот связываются с молекулами II класса (HLA-DR), которые имеются на активированных макрофагах. Только после этого они взаимодействуют с Т-хелперами. Таким образом, макрофаги представляют переработанный антиген Т-хелперам в комплексе со своими HLA антигенами (1-й сигнал).

Секреция медиаторов системы иммунитета. Вторым сигналом для активации Т-хелперов является выделение макрофагами интерлейкина I - цитокина с многообразным биологическим и пирогенным действием. Кроме этого, макрофаги, особенно активированные, выделяют другие медиаторы: ИЛ-3, 6, 8, 10, 12, 15, 18, фактор некроза опухоли (ФНО α), ГМ-КСФ, простагландины, лейкотриены, интерфероны α и β , факторы комплемента, ферменты. Выделяя ИЛ-12, активированные макрофаги чаще стимулируют Тх 1.

ИЛ-1 β и ФНО - основные медиаторы макрофагов, выделяются под действием эндотоксина-липополисахарида многих видов бактерий, индуцируют синтез белков острой фазы воспаления, септического шок. Главным их свойством является провоспалительное действие. Они стимулируют пролиферацию клеток-киллеров, направленных против чужеродных, в том числе опухолевых клеток, а также непосредственно разрушают многие клетки. ФНО α увеличивает продукцию интерферонов, ИЛ-1 и ИЛ-2. Кроме этого, он оказывает и системное действие, в част-

ности усиливает выделение гормонов гипоталамусом, вызывает лихорадку.

Контактный киллерный эффект на клетки-мишени оказывают «вооруженные» макрофаги, связавшие антитела – опсонины через Fc-рецепторы.

Система гранулоцитов

В нее входят нейтрофильные, базофильные и эозинофильные гранулоциты (микрофаги). Все они происходят из ГСК в костном мозгу через ряд предшественников в костном мозге: миелобласт – промиелоцит – миелоцит – юный – палочкоядерный – зрелый под влиянием ГМ-КСФ. В костном мозгу имеется резерв зрелых лейкоцитов (три четверти всех), в крови около 3%, остальные находятся в тканях.

Гранулоциты помимо HLA молекул I класса имеют органоспецифические антигены, присущие миелоидной ткани. У нейтрофилов 5 генных локусов ответственны за аллогенные антигены: NA, NB, NC, NE, V (az), которые выявляются с помощью изоантител в реакциях лейкоагглютинации. Антигены NA могут вызывать сенсбилизацию людей, не имеющих этого антигена (0,12%). При аутоиммунных нейтропениях выявляются аутоантитела против нейтрофилов. Изоантитела против лейкоцитов возникают при переливании цельной крови (лейкоцитов) и у многопородных женщин, иммунизированных антигенами плода. Эти антитела могут вызывать гемотрансфузионные реакции. Поэтому при их наличии у реципиента для переливания используют очищенную эритроцитарную массу.

Нейтрофилы. Общее количество в организме составляет около $1,0 \cdot 10^{13}$, в крови ($2,5 - 4,5 \cdot 10^9/\text{л}$), 55-60% всех лейкоцитов. Увеличение в крови – *нейтрофилия* наблюдается при воспалении и инфекциях. Средний срок циркуляции нейтрофилов в крови – 9 часов, а в тканях 2-3 дня, после чего они подвергаются апоптозу. В цитоплазме имеют азурофильные и специфические гранулы. Азурофильные гранулы содержат β -глюкуронидазу, катепсины, кислые гидролазы, кислые и нейтральные протеазы, эластазу, миелопероксидазу. В специфических гранулах находятся коллагеназа, лизоцим, белок, связывающий витамин B_{12} .

Основные маркеры на нейтрофилах: HLA-A, B, C, CD13 (аминопептидаза), CD14 (появляется после активации), рецепторы к C1q, C3b, C5a компонентам комплемента, рецепторы к эритроцитам барана и мыши, CD-64 (высокоаффинный Fc γ R1-рецептор после активации), CD32 (Fc γ RII) и CD16 (Fc γ RIII), связывающие IgG в иммунных комплексах, три типа Fc ϵ рецепторов, связывающих IgE, много адгезинов (CD11/18, CD62L- селектин и др.). Нейтрофилы быстро отвечают на различные раздражители и активируются хемокином ИЛ-8. На них имеются рецепторы к другим хемокинам, в частности к N-формилметионилпептиду (хемоаттрактант из бактерий) и синтетическим

производным, которые служат сильными активаторами нейтрофилов. Присутствуют рецепторы к ИЛ-6, интерферону гамма, низкоаффинный рецептор П типа к ИЛ-1, Н1 и Н2 гистаминовые рецепторы, лейкотриеновые и др.

Нейтрофилы быстро мигрируют в очаг воспаления из сосудов. Вначале под влиянием цитокинов поврежденных клеток на эпителии экспрессируются Р и Е селектины и вырабатываются α -хемокины. На этапе «качения» нейтрофил катится по эндотелию вены или капилляра за счет слабых связей с Р и Е селектинами. Затем наступает этап активации, когда усиливается экспрессия интегринов и их рецепторов как на эндотелии, так и на нейтрофилах. Следствием этого является этап задержки нейтрофила из-за более прочного связывания и прилипания. В итоге нейтрофил проникает через поры между эндотелиальными клетками, которые на этом этапе сокращаются под влиянием цитокинов.

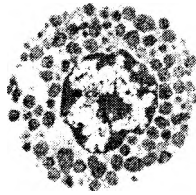
Основной функцией нейтрофилов является фагоцитоз чужеродных объектов (бактерий, клеток), после чего они превращаются в «гноеродные тельца», составную часть гноя. При фагоцитозе происходит усиление обмена веществ по гексозомонофосфатному пути с активацией дыхания – «*респираторного взрыва*». Из гранул высвобождаются ферменты, под влиянием НАДФ-оксидазы и цитохрома В образуются супероксид-анион (O_2^-), гидроксильные радикалы, перекись водорода, синглетный кислород, NO, гипохлорит ($HCIO$), действующие бактерицидно и мембранолитически. Важные факторы бактерицидности катепсины, лизоцим и катионные пептиды – *дефензины*, вызывающие образование ионных каналов в клеточной стенке стафилококков, кишечной палочки, криптококков. Лактоферрин связывает железо, делая его недоступным для бактерий.

Выделяя ферменты и мембранолитические вещества нейтрофилы разрушают окружающие клетки и формируют гнойный очаг распада, который в результате воспаления ограничивается от окружающих тканей.

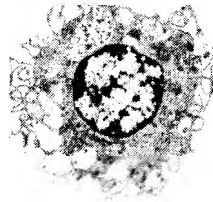
Через Fc γ -рецепторы нейтрофилы связывают IgG-антитела и за счет них могут специфично взаимодействовать с антигенами. Под влиянием растворимых антигенов они дегранулируют, повреждаются и выделяют ферменты и медиаторы. Они могут лизировать клетки, покрытые антителами, так как связываются своими Fc-рецепторами с Fc-фрагментами этих иммуноглобулинов (антитело-зависимая клеточная цитотоксичность – АЗКЦ).

Базофилы (0,5-1% в крови) участвуют в аллергических реакциях. На поверхности базофилов имеется от 6000 до 60000 высокоаффинных Fc ϵ -рецепторов, связывающих IgE. В гранулах базофилов содержится большое количество медиаторов аллергии (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, факторы хемотаксиса, гепарин). Эти медиаторы выделяются при дегрануляции базофилов, которая возникает после взаимодействия связанного базофилом

антитела класса IgE с соответствующим аллергеном (рис. 20). Базофилы могут выделять ИЛ3, 4, 5, 6 и другие.



Покоящийся базофил



Дегранулированный базофил

Рис. 20. Дегрануляция базофилов (тучных клеток)

Тучные клетки находятся в соединительной ткани и слизистых оболочках (на 1 г 10^4 - 10^6 клеток) и имеют много общих свойств с базофилами. В них содержатся гранулы, богатые медиаторами аллергии. Они имеют до 100000 рецепторов для IgE и являются эффекторными клетками аллергических реакций. Тучные клетки I типа кожи и слизистых оболочек содержат химазу, хондриотинсульфат, а II типа в слизистых оболочках альвеол, бронхов, кишечника – триптазу, гепарин.

Эозинофилы играют большую роль в противопаразитарном иммунитете и аллергии. В крови их 0,5-3%, созревают под действием ИЛ-5. В их гранулах содержится основной белок - цитотоксин и нейротоксин, повреждающий паразитов и собственные клетки организма. Кроме этого, при активации эозинофилов из гранул высвобождаются те же медиаторы аллергических реакций, что и из базофилов, а также цитокины: ИЛ – 4, 5, 10, 12, 13, ГМ-КСФ и ФНО α . Имеют рецепторы для C4, C3, C3b компонентов комплемента, для Fc-фрагментов IgG, IgE (CD23 – низкоаффинный рецептор), молекулы HLA I и II классов (могут быть антигенпредставляющими).

Система тромбоцитов

Тромбоциты (норма в крови – 180 - 320×10^9 /л) участвуют в иммунных и аллергических реакциях. Возникают из мегакариоцитов, пролиферацию которых усиливает ИЛ11. Тромбоциты несут рецепторы к иммуноглобулинам (IgG, IgE), C3- и C1q-компонентам комплемента, ламинину (CD29, CD46), тромбину (CD42d), фактору Виллебранда (CD42b), тромбоспондину (CD36), фибриногену (CD61, CD41), витронектину (CD61, CD51), коллагену (CD29, CD49) и другие. Тромбоциты имеют HLA-антигены и органоспецифические аллогенные антигены Zw (P1^A), Ko (Sib), BAK, Yuk (Pen) и Br. На эти антигены могут появляться антитела и посттрансфузионные реакции у людей с иными, несовместимыми антигенами.

Под влиянием иммунных комплексов и факторов активированного комплемента, а также тромбоцитарного фактора (ТАФ) происходит агрегация тромбоцитов и выделение из них медиаторов. В их гранулах содержатся: гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, ТАФ, лизоцим, β -лизины, лизосомальные ферменты, факторы, стимулирующие фагоцитоз и хемотаксис лейкоцитов, активирующие кининовую и свертывающую систему крови и др. Из α -гранул выделяется β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста гладкомышечных клеток, ингибитор активатора плазминогена. Для тромбоцитов характерны следующие свойства: адгезия (Р-селектин, CD62P) к поврежденному эндотелию и другим клеткам, агглютинация, агрегация, секреция медиаторов и факторов, а также вязкий метаморфоз, т.е. превращение в аморфную массу.

Помимо участия в свертывании крови и воспалении, медиаторы и факторы тромбоцитов модифицируют иммунные реакции. Тромбоциты могут фагоцитировать и убивать бактерии, вирусы и участвовать в АЗКЦ.

Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) – гетерогенная популяция подвижных клеток с характерной звездчатой формой, многочисленными выростами и ворсинками (см. рис. 2); присутствуют во всех тканях в незрелом виде и отличаются по свойствам, экспрессии рецепторов.

В коже ДК – белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса) находятся в исчерпанном сквамозном слое эпидермиса, высокочувствительны к ультрафиолетовым лучам.

Все ДК возникают из костно-мозговых миелоидно-моноцитарных предшественников под влиянием ГМ-КСФ, ФНО α , ИЛ-3. Могут быть получены из мононуклеаров крови (где их 0,5-1%) после культивирования 6-7 суток в присутствии ГМ-КСФ и ИЛ-4; их предшественники CD14⁺ моноциты несут ряд рецепторов и маркеров: много молекул HLA (MHC) I и II классов, CD1a, CD4, ICAM-1, Fc γ и Fc ϵ -рецепторы, рецепторы комплемента, включения Бирбека; могут синтезировать ИЛ-1, 6, 7. Своими рецепторами для маннозы (MMR), DEC-205 и другими они распознают сложные углеводы мембран микроорганизмов (остатки маннозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина), которые отсутствуют на аутологичных клетках и фагоцитируют их. На ДК имеются рецепторы, связывающие вирусы: CD155 – рецептор полиовирусов, CD46 – рецептор вируса кори, CCR5 – корецептор ВИЧ-вируса. Они связывают, перерабатывают антиген и сохраняют его в виде пептидов, помещенных в молекулу HLA-II класса. Из-за отсутствия костимулирующих молекул B7 (CD8 и CD86) и продукции ИЛ-12 незрелые ДК неспособны стимулировать Т-лимфоциты. Только после миграции в паракортикальные зоны лимфати-

ческих узлов и превращения в *интердигитальные* клетки у последних появляется способность активировать наивные Т-лимфоциты.

Зрелые ДК отличаются от незрелых высокой экспрессией HLA-DR, CD80, CD86, CD54 и CD83, они представляют антиген и стимулируют на него ответ, а незрелые, связавшие антиген – угнетают иммунную реакцию.

Дендритные клетки (ДК) слизистых оболочек сходны по свойствам с клетками Лангерганса, но могут, в отличие от них, сразу представлять антигены Т-лимфоцитам.

Особая субпопуляция дендритных клеток (потомки фибробластов) находится в фолликулах лимфоузлов (*интрафолликулярные*). Они связывают и длительно сохраняют антиген, поддерживают иммунологическую память, стимулируют созревание В-лимфоцитов.

Основные свойства ДК:

- связывание, переработка и презентация белковых и липогликопротеидных антигенов CD4 Тх, CD8 Т-клеткам (интердигитальные ДК) и В-лимфоцитам (фолликулярные ДК)
- секреция и выделение цитокинов, хемокинов, привлекающих и активирующих другие лейкоциты
- индукция ауто толерантности Т-лимфоцитов в тимусе и периферических органах
- участие в развитии аллергических и аутоаллергических (аутоиммунных) реакциях при патологической активации
- участие в противоопухолевом иммунитете

Эндотелиальные и эпителиальные клетки

Эндотелий капилляров и посткапиллярных венул может иметь много молекул адгезии, которые сильно экспрессируются после его активации: селектины Р и Е (распознают углеводы), интегриновые рецепторы ICAM-1 и 3, рецепторы для хемокинов, для ИЛ-1, 3, 4, 6, ФНО- α , интерферона- γ . При аутоиммунном ответе и воспалении эндотелий выделяет ряд цитокинов - ИЛ-1, 6, 7, ФНО- α и др.

В лимфоузлах и пейеровых бляшках посткапиллярные венулы покрыты высоким (кубовидным) эндотелием, что в норме обеспечивает миграцию через него лимфоцитов.

Эндотелиоциты имеют HLA-молекулы I и II классов и могут представлять антигены Т-лимфоцитам памяти, т.е. запускать вторичный ответ или индуцировать толерантность при взаимодействии с наивными Т-лимфоцитами. При иммунном воспалении – основной защитной реакции – через эндотелий при участии молекул адгезии происходит миграция лейкоцитов в экстравакулярное пространство. В этом процессе участвуют селектины, интегрины и молекулы межклеточных взаимодействий ICAM-1 (CD54) и ICAM-2 (CD102). Под влиянием цитокинов воспали-

ния экспрессия этих молекул усиливается и они «сдуваются» с клеток. В крови в ICAM-1 в норме – 200 нг/мл, а при воспалении – 600 нг/мл.

При воспалении миграция лейкоцитов через эндотелий осуществляется в три стадии: 1) *псрекатывание*, которое зависит от взаимодействия селектинов (P-селектин-CD62P, E-селектин-CD62E, L-селектин-CD62L) с олигосахаридами мембран лейкоцитов (сиалил – Льюис X.); 2) адгезия – прилипание лейкоцитов к эндотелию при участии интегринов ICAM-1 и 2 (intercellular adhesion molecule-1 и 2) и VCAM-1 (CD-106, vascular adhesion molecule); 3) миграция через стенку сосуда, обусловленная предыдущими, а также PECAM (CD31, platelet endothelial adhesion molecule) и IAP (CD47, integrin-associated protein) молекулами адгезии, причем в этом процессе участвуют хемокины и их рецепторы.

В норме экспрессия Fas-лиганда на эндотелии подавляет миграцию через него лейкоцитов (лимфоцитов), имеющих Fas-рецептор.

Эпителий кожи и слизистых оболочек служит не только механическим защитным барьером, но и активно участвует в иммунных реакциях и воспалении (рис. 21). При любом повреждении эпителия выделяются хемокины (RANTES, ИЛ-8 и др.), привлекающие лейкоциты. С другой стороны, клетки эпителия несут рецепторы, связывающие цитокины клеток СИ (ИЛ-2, γ -интерферон и др.), под влиянием которых могут экспрессировать молекулы HLA (MHC) II класса (HLA-DR и др.) и через них участвовать в презентации антигенов.

Кроме того, эпителиальные клетки синтезируют специальные молекулы, входящие в структуру иммуноглобулинов-антител. В частности, это гликопротеины секреторных IgA и IgM, обеспечивающие их защиту от ферментов, содержащихся в секретах. Повреждение эпителия (вирусами и др.) приводит к нарушению процесса сборки этих иммуноглобулинов и к недостаточности местного секреторного иммунитета.

Взаимоотношения между эпителием и прилежащими к нему лимфоидными клетками, макрофагами и дендритными клетками определяет местный иммунитет кожи и слизистых оболочек (см. рис. 21).

Фибробласты – основные клетки соединительной ткани, секретируют различные молекулы адгезии, цитокины; реагируют на те, которые выделяют клетки СИ, участвуют в воспалении, формируя межклеточные структуры и соединительно-тканые волокна, обеспечивая фиброз очага воспаления.

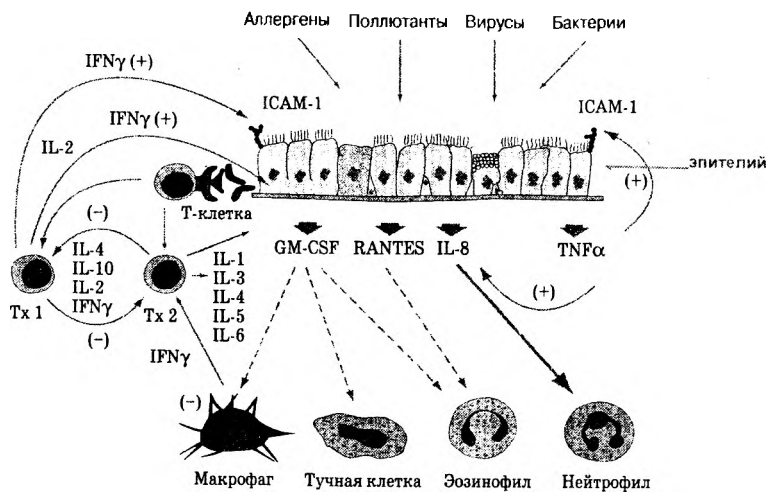


Рис. 21. Взаимодействие системы иммунитета с клетками эпителия

4. АНТИГЕНЫ

- *Контрольные вопросы:*

1. *Антигены: определение, свойства. Гаптены*
2. *Виды антигенов*
3. *Антигены бактерий, вирусов, паразитов. Антигенная мимикрия*
4. *Неинфекционные антигены, их виды*
5. *Антигены эритроцитов и лейкоцитов. HLA-система*
6. *Эндоантигены (аутоантигены)*

Свойства антигенов

Антигены (АГ) - это любые простые или сложные вещества, которые при попадании внутрь организма тем или иным путем вызывают иммунную реакцию и способны специфично взаимодействовать с продуктами этой реакции: антителами и иммунными Т-клетками.

Иммунизация – введение антигенов в организм с целью создания иммунитета или получения антител.

Антигенность – способность молекул антигена вызывать реакцию системы иммунитета у данного организма. Она зависит от чужеродности для него молекул этого вещества, а чужеродность, в свою очередь, от степени генетических различий между организмом-продуцентом молекул антигена и иммунизируемым организмом. Поэтому различают:

- *ксеногенные* (гетерологичные) антигены – биомолекулы животных при введении их человеку (межвидовые различия), наиболее сильные антигены
- *аллогенные* антигены или *изоантигены*, внутривидовые, отличающие людей (и животных) друг от друга.
- *аутоантигены* – собственные молекулы организма, на которые из-за нарушения аутоотолерантности развивается иммунная реакция.

Толерогены – вещества-антигены, индуцирующие в организме не иммунный ответ, а неотвечаемость – толерантность. Это особый вид специально изготовленных антигенов (дезагрегированных мономеров с одним изотопом). Антигены, вводимые в организм в очень больших или очень низких дозах тоже могут вызвать толерантность (см. 5).

Основными свойствами антигенов являются иммуногенность и специфичность. Под иммуногенностью понимают способность антигена индуцировать в организме иммунную реакцию. Специфичность

определяется взаимодействием антигена только с комплементарными ему антителами или рецепторами Т-лимфоцитов определенного клона.

Полноценными антигенами являются природные или синтетические биополимеры, чаще всего белки и их комплексные соединения (гликопротеиды, липопротеиды, нуклеопротеиды). Они имеют молекулярную массу обычно более 10000 дальтон (минимально – м.м. 450), обладают достаточно жесткой структурой. Полноценные антигены обычно поливалентны - на 1 молекуле высокомолекулярного АГ может быть 10-20 и более эпитопов.

Белки более иммуногенны. Например, свиной гормон поджелудочной железы – инсулин имеет молекулярную массу 3,8 кДа и является антигеном для человека, в то время как декстран с молекулярной массой 100 кДа - слабый антиген. Слабыми антигенами являются также коллаген, желатин, протамины и т.д. Это связано с тем, что во многом антигенность обуславливается наличием в молекуле боковых радикалов, разветвленных цепей, заряженных функциональных групп, ароматических аминокислот. Чем более сложную пространственную структуру имеет биомолекула, тем выше ее антигенные свойства.

Степень иммуногенности антигена зависит от генотипа организма: одни организмы на данный антиген вырабатывают много антител (сильный ответ), другие – мало (слабый ответ). Это показано на разных гибридных линиях мышей и важно для человека при вакцинации, так как от степени иммунного ответа на вакцину зависит иммунитет к возбудителю.

Участок молекулы антигена, взаимодействующий с одним активным центром АТ или Т-клеточного рецептора, получил название *антигенной детерминанты* или *эпитопа*.

Размер детерминанты – $2-3 \text{ нм}^3$, что составляет 7-15 остатков аминокислот (м.м. 600-1000). Взаимодействие эпитопа антигена и активного центра антитела определяет феномен *специфичности* иммунной реакции.

Эпитопами могут быть как линейные участки молекулы белка, образующие конформационную α -спираль, так и ее ответвления (секвенциальные детерминанты). Размеры конформационных эпитопов в миоглобине составляют 6-8 аминокислот и этот тип эпитопов широко представлен в различных молекулах.

Гаптены - низкомолекулярные вещества, которые в обычных условиях не вызывают иммунную реакцию. Однако при связывании с высокомолекулярными молекулами-"носителями" они приобретают иммуногенность. К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. Они способны запускать им-

мунный ответ после связывания с белками организма, например с альбумином, а также с белками на поверхности клеток (эритроцитов, лейкоцитов). В результате образуются антитела, способные взаимодействовать с гаптеном. При повторном попадании гаптена в организм возникает вторичный иммунный ответ, нередко в виде повышенной аллергической реакции.

Кроме того, выраженный иммунный ответ может возникать при введении антигенов с *адьювантами* (adjuvantis - вспомогательный). Обычно антиген сорбируется на адьюванте. В месте введения антигена адьюванты создают депо, из которого антиген медленно поступает в организм, обеспечивая длительную антигенную стимуляцию. Адьюванты стимулируют фагоцитоз, обладают митогенным действием на лимфоциты. В качестве адьювантов используют гидроксид или фосфат алюминия, масляную эмульсию, адьювант Фрейнда - сложную смесь, состоящую из минерального масла, эмульгатора и убитых микобактерий туберкулеза.

Антигены или гаптены, которые при повторном попадании в организм вызывают аллергическую реакцию, называются *аллергенами*. Поэтому все антигены и гаптены могут быть аллергенами.

Иммунный ответ на одни антигены (белки и др.) зависит от активного участия Т-лимфоцитов. Это *тимусзависимые антигены*. Другие - *тимуснезависимые антигены* (высокополимерные полисахариды, липополисахариды, агрегированные или связанные с частицами белка) запускают иммунный ответ и синтез антител В-клетками без Т-лимфоцитов.

Кроме того, даже одни и те же антигены в одних условиях вызывают защиту от инфекции - иммунитет, в других - толерантность, неответственность, в третьих - гиперчувствительность (аллергию).

Виды антигенов

Существует два вида антигенов (АГ): *экзогенные* и *эндогенные* (аутологичные). Экзогенные антигены попадают в организм из внешней среды. Среди них различают *инфекционные* и *неинфекционные* АГ.

Инфекционные антигены - это антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших.

Известны следующие разновидности бактериальных антигенов:

⇒ группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства);

⇒ видоспецифические (у различных представителей одного вида);

⇒ типоспецифические (определяют серологические варианты - серовары, антигеновары внутри одного вида).

В зависимости от локализации в бактериальной клетке различают К-, Н- и О-антигены (обозначают буквами латинского алфавита).

К-АГ (М.М. около 100кД) - это гетерогенная группа наиболее поверхностных, капсульных АГ бактерий. Характеризуют групповую и типовую принадлежность бактерий. Они находятся в капсуле и связаны липидным фрагментом с поверхностным слоем липополисахарида клеточной стенки. Содержат главным образом кислые полисахариды, в состав которых входят галактуриновая, глюкуроновая и идуроновая кислоты. Встречаются вариации в строении этих антигенов внутри вида, на основании чего, например, различают 75 типов (серотипов) пневмококков, 80 типов клебсиелл и т.д. Капсульные антигены используются для приготовления вакцин менингококков, пневмококков, клебсиелл. Однако введение высоких доз полисахаридных антигенов может вызывать толерантность. У кишечной палочки К-АГ подразделяются на фракции А, В, L. Наиболее термостабильна А-фракция, выдерживающая кипячение более 2 часов. В и L являются термолабильными и разрушаются при кипячении. Разновидностью К-АГ является поверхностный Vi-АГ. Он встречается у живых сальмонелл брюшного тифа и некоторых других энтеробактерий. Ранее его считали фактором, обуславливающим вирулентность (Vi) микроба. Однако в большей степени Vi-Аг ответственен за персистенцию возбудителя у бактерионосителей.

О-АГ - полисахарид, входит в состав клеточной стенки бактерий, являясь частью *липполисахарида* (ЛПС). Этого антигена много у грамотрицательных бактерий. О-АГ определяет антигенную специфичность ЛПС и по нему различают много сероваров бактерий одного вида. Например, для каждой группы сальмонелл характерно наличие определенного О-АГ (полисахарида) - у группы А - это фактор 2, у группы В - фактор 4 и т.д. У R-форм бактерий О-АГ теряет боковые цепи полисахарида и типоспецифичность. Чистый О-АГ слабо иммуногенен. Он термостабилен (выдерживает кипячение в течение 1-2 часов), химически устойчив (выдерживает обработку формалином и этанолом).

Эпитопы О-АГ представлены гексозами (галактоза, рамноза и др.) и аминсахарами (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин). У Грам+ бактерий в состав О-АГ входят также глицеринтейхоевая и рибитолтейхоевая кислоты.

Строение ЛПС сложное. Центральная часть ЛПС (ядро) - олигосахаридный «кор» состоит из остатков 2-кето-3-дезоксикетоната, галактозы, глюкозы, гептозы и N-ацетилглюкозамина. С одной сто-

роны к этому ядру присоединен *липид А*, а с другой стороны - О-специфические полисахаридные цепочки из 3-4 сахаров, которые являются наиболее иммуногенными в ЛПС и определяют его специфичность.

Липид А - это гетеродимер, содержит глюкозамин и жирные кислоты, обладает сильной адьювантной, неспецифической иммуностимулирующей активностью и токсичностью; не иммуногенен, т.к. экранирован полисахаридом. Однако антитела к нему могут возникать. Липид А обеспечивает митогенную активность ЛПС для В-лимфоцитов.

В целом ЛПС является *эндотоксином*. Уже в небольших дозах вызывает лихорадку из-за активации макрофагов и выделения ими ИЛ1, ФНО α и других цитокинов, поликлональную тимуснезависимую активацию В-лимфоцитов и синтез антител, дегрануляцию гранулоцитов, агрегацию тромбоцитов. Он может связываться с любыми клетками организма, но особенно с макрофагами. В больших дозах угнетает фагоцитоз, вызывает токсикоз, нарушение функции сердечно-сосудистой системы, тромбозы, эндотоксический шок. ЛПС некоторых бактерий входит в состав иммуностимуляторов (продигиозан, пирогенал).

Тейхоевые и липотейхоевые кислоты относятся к О-АГ. Они присоединены одним концом к глубинному слою пептидогликана, являются высокомолекулярными полисахаридами и Т-независимыми антигенами.

Пептидогликаны клеточной стенки бактерий, особенно полученные из них фракции мурамилпептидов обладают сильным адьювантным эффектом на клетки СИ, неспецифически усиливая ответ на различные антигены. Они активируют макрофаги через серотониновые рецепторы.

Н-АГ входит в состав бактериальных жгутиков, основа его - белок флагеллин, термолабилен.

Антигенами бактерий являются также их экзотоксины, рибосомы и ферменты.

Антигены грибов. У грибов содержатся полисахариды клеточной стенки (гликаны с хитином), цитоплазматические и ядерные белки. Среди них выявлено более 80 антигенов, они менее иммуногенны, чем антигены бактерий и обладают общими детерминантами, из-за чего перекрестно реагируют с антителами. Для иммунологических тестов используют экстракты цельных клеток, очищенный маннан или цитоплазматические белки. Антигены (аллергены) вызывают немедленные (антитела IgM, IgG, IgA, IgE классов) и замедленные (Т-клеточные) реакции и сенсибилизацию без клинических проявлений. Антитела также выявляются у многих здоровых лиц (к

Candida albicans до 30%). В крови больных слизисто-кожным кандидозом находят антигены кандид.

Антигены грибов обладают иммуностимулирующим, аллергическим и иммунодепрессивным действием.

Антигены вирусов. У большинства вирусов имеются суперкапсидные - поверхностные оболочечные, белковые и гликопротеидные АГ (например, гемагглютинин и нейраминидаза вируса гриппа), капсидные - оболочечные и нуклеопротеидные (сердцевинные) АГ. Определение вирусных антигенов в крови и других биологических жидкостях широко используется для диагностики вирусных инфекций. Наиболее иммуногенные, протективные пептиды вирусов используются для создания синтетических вакцин. По строению они вариабельны даже у одного вида вирусов.

Антигены паразитов. Гельминты и другие паразиты сложны по строению и содержат большое количество полисахаридных и белковых антигенов. Антигенная мозаика специфична для каждого вида паразитов. Стимулируя иммунные реакции, они часто вызывают аллергию (см. тему 7).

Протективные антигены. Это совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторной инфекции данным возбудителем.

Пути проникновения инфекционных агентов и их антигенов в организм разнообразны:

- через поврежденную и иногда неповрежденную кожу;
- через слизистые оболочки носа, рта, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей. Пути распространения инфектов и их антигенов - кровь, лимфа, а также по поверхности слизистых оболочек.

Антигенная мимикрия. У микробов различных видов и у человека встречаются общие, сходные по строению АГ. Это явление называется *антигенной мимикрией*. Часто гетероантигены отражают филогенетическую общность данных представителей, иногда являются результатом случайного сходства конформации и зарядов молекул АГ. Например, АГ Форсмана содержится в эритроцитах барана, сальмонеллах и у морских свинок. Гемолитические стрептококки группы А содержат перекрестно реагирующие АГ (в частности, М-протеин), общие с АГ эндокарда и клубочков почек человека. Такие бактериальные антигены вызывают образование антител, перекрестно реагирующих с клетками человека, что приводит к развитию ревматизма и постстрептококкового гломерулонефрита. У возбудителя сифилиса есть фосфолипиды, сходные по строению с теми, которые имеются в сердце животных и человека. Поэтому кардиолипиновый

антиген сердца животных используется для выявления антител к спирохете у больных людей (реакция Вассермана).

Суперантигены - особая группа антигенов, которые в дозах значительно меньших, чем митогены, вызывают неспецифическую поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов (до 20%, обычные антигены - 0,01%). Эти антигены так же, как и обычные, распознаются Т-хелперами в ассоциации с антигенами гистосовместимости II класса или Т-супрессорами с молекулами I класса. Они высокотропны к β -цепям некоторых типов Т-клеточных рецепторов и стимулируют все Т-клетки, несущие их, независимо от антигенной специфичности. При этом вырабатывается много ИЛ-2 и других цитокинов, вызывающих воспаление и повреждение тканей. Суперантигенами являются бактериальные энтеротоксины, стафилококковые, холерные токсины и другие бактериальные антигены, некоторые вирусы (ротавирусы). После активации наступает апоптоз - гибель Т-лимфоцитов и возникает их дефицит.

Митогены - вещества, стимулирующие пролиферацию лимфоцитов. Фитогемагглютинин, конконавалин А стимулируют деление преимущественно Т-лимфоцитов, а ЛПС - В-лимфоцитов.

Неинфекционные антигены

К *неинфекционным антигенам* относятся АГ растений, лекарственные препараты, химические, природные и синтетические вещества, антигены клеток животных и человека.

Антигены *растений* часто вызывают у чувствительных к ним людей аллергические реакции, т.е. являются аллергенами. Пыльца растений - причина поллинозов (пыльцевой аллергии). Пищевые продукты растительного происхождения индуцируют пищевую аллергию.

Практически все *химические* вещества, особенно ксенобиотики (синтетические вещества не встречающиеся в природе) и лекарства - это гаптены, которые индуцируют аллергию у длительно контактировавших с ними людей.

Среди антигенов тканей и клеток животных и человека различают *стромальные* антигены, поверхностные клеточные - *мембранные* АГ, *цитоплазматические* (микросомальные, микротубулярные), *митохондриальные*, *ядерные* (нуклеопротеиды, нуклеиновые кислоты).

Антигены животных по отношению к человеку являются *ксеногенными* антигенами. Поэтому при введении, например, белков сыворотки животных (лошадиной противодифтерийной и др.) всегда возникает иммунная реакция, которая будет аллергической при по-

вторном их поступлении. Шерсть и перхоть животных (кошек, собак) является сильным аллергеном для человека.

Аллогенные антигены

Антигены, отличающие одного индивидуума от другого, называют *аллогенными или изоантигенами*. К аллогенным АГ относятся АГ эритроцитов и лейкоцитов - главного комплекса гистосовместимости (HLA-система) и др.

Антигены эритроцитов. На поверхности эритроцитов имеется более 100 антигенов, относящихся к 14 системам. Наиболее важными являются изогемагглютиногены системы АВ0 групп крови. По наличию А и В АГ и соответствующих им естественных антител (α - альфа и β -бета) различают 4 группы крови у человека: 0(I) - нет антигенов, есть α и β -антитела, А(II) - присутствует только А антиген и β -антитела, В(III) - есть В-АГ и α -антитела, АВ(IV) - есть оба АГ, нет антител.

Группоспецифические антигены - 0, А, В контролируются генами, находящимися на 9 хромосоме. Возможны шесть комбинаций антигенов: 00, А0, АА, В0, ВВ, АВ в связи с передачей одного из трех аллельных генов от матери и другого от отца. Так как серологически нет различий между А0 и АА и В0 и ВВ, то по фенотипу - антигенам различают четыре основные группы крови.

Антитела против антигенов АВ0 класса IgM являются полными изогемагглютинидами и встречаются у здоровых лиц в титрах 1:16 - 1:128.

Людам, имеющим антитела против антигенов А и В, нельзя переливать кровь тех, эритроциты которых несут соответствующие антигены. Так, реципиентам I группы крови (антитела альфа и бета) нельзя переливать эритроциты любой из остальных групп, так как наступит агглютинация и лизис этих эритроцитов.

У 85% людей на эритроцитах есть резус-АГ (Rh+), обнаруженный впервые у обезьян вида макака-резус. Такой антиген отсутствует у 15% людей. При наличии у резус-отрицательной женщины плода, на эритроцитах которого есть этот антиген (за счет генов отца), происходит иммунизация матери, и ее антитела могут разрушать эритроциты плода, особенно при повторной беременности.

Аллогенные антигены лейкоцитов. В сыворотке крови больных, которым многократно переливали кровь доноров, а также у многорожавших женщин были обнаружены антитела агглютинирующие и лизирующие лейкоциты доноров. В итоге на лейкоцитах (лимфоцитах) крови выявлена целая система молекул лейкоцитарных АГ - HLA (Human Leucocyte Antigen), которая контролируется генами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ или MHC - major histocompatibility complex). Название «комплекс» (включает

около 4×10^6 пар нуклеотидов) указывает на то, что он состоит из множества тесно сцепленных генетических локусов (генов), каждый из которых представлен несколькими аллелями (всего более 700). У мышей хорошо изучен аналогичный ГКГ-локус H-2 в 17-й хромосоме. Свое название «гистосовместимости» он получил потому, что впервые был обнаружен и изучен при трансплантации тканей на мышах.

У человека продукты этих генов – HLA-антигены – белки клеточных мембран. Их набор у каждого человека индивидуален и только у однойцевых близнецов он одинаков. Основные функции HLA-молекул (антигенов):

- участвуют в распознавании экзогенных антигенов
- межклеточных взаимодействиях
- определяют предрасположенность к заболеваниям
- являются маркерами «своего»
- вызывают реакцию отторжения трансплантата тканей донора

Гены главного комплекса гистосовместимости или гены HLA системы и соответствующие им HLA-антигены определяют силу и специфичность иммунного ответа.

Поэтому иммуногенетика, изучающая структуру, взаимодействия генов и генетический контроль иммунитета во многом стала определяющей в развитии иммунологии.

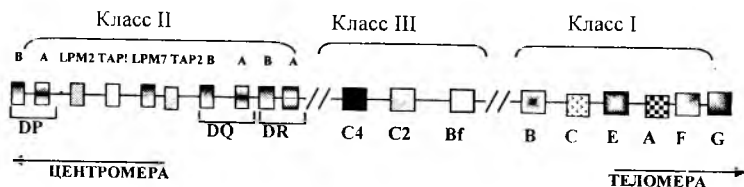
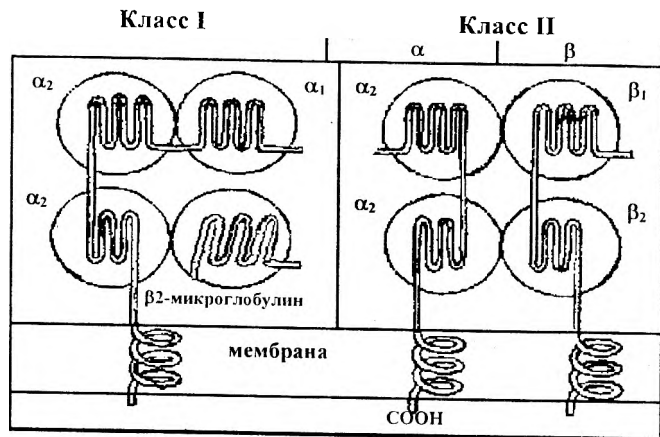
Гены ГКГ (HLA-системы), контролирующие синтез HLA антигенов, локализованы в 6 хромосоме. Они занимают обширный генетический район и делятся на 5 классов. Важнейшее значение в иммунорегуляции имеют гены I и II классов гистосовместимости. Локусы генов I класса локализируются в периферическом плече хромосомы, II класса – ближе к центромере (рис. 22).

Кластер генов I класса HLA находится наиболее дистально на коротком плече 6 аутосомной хромосомы и включает в себя около 4 млн. пар оснований. Этот кластер состоит из трех локусов: A, B, C, (рис. 22). Кроме них к I классу относятся еще гены HLA-E, F, G (псевдогены и гены транскрипции). Ближе к центромере расположен локус HLA-B, а в сторону теломеры находятся локусы HLA-C и HLA-A (рис. 22).

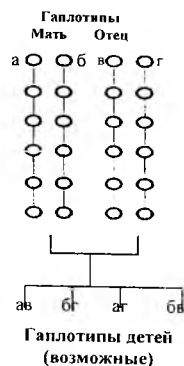
Молекулы антигенов HLA I класса, продукты генов, являются гетеродимерами и состоят из двух различных цепей (рис. 22) Одна из них – тяжелая, с молекулярной массой 45 kDa, вторая – легкая, с молекулярной массой 12 kDa, нековалентно связана с первой. Она представляет собой β 2-микроглобулин. Тяжелая цепь имеет три домена (α 1, α 2, α 3), выступающих на поверхности клетки, гидрофобный участок, фиксирующий цепь в мембране, и концевой участок в цитоплазме.

Домены α_1 и α_2 тяжелой цепи молекул HLA I класса образуют *антигенсвязывающую полость*. В ней связываются пептиды длиной до 9 аминокислотных остатков. Эти пептиды получаются из молекул антигена, предварительно расщепленного («процессированного») внутри клетки и экспрессированного в виде пептидов на ее поверхности уже в полостях молекул HLA I класса. HLA-молекулы – продукты разных генных аллелей у людей связывают строго определенные пептиды, отсюда возникает специфичность связывания антигена. Однако на этом первом этапе распознавания антигена специфичность невысока, но «полость» и «пептид» приспособляются друг к другу.

HLA-АГ I класса имеются на всех ядросодержащих клетках: лимфоцитах, в меньшей степени - на клетках печени, легких, почек, очень редко на клетках мозга и скелетных мышц. Антигены I класса контролируются генными локусами: HLA-A, HLA-B, HLA-C и другими. В каждом локусе существует много аллелей, ответственных за синтез соответствующей антигенной специфичности (эпитопа) и обозначаемых цифрами. Аллели локуса HLA-A кодируют синтез 60 специфичностей, HLA-B - 258, HLA-C – 74; HLA-E – 5, HLA-G -14 специфичностей. С применением цепной полимеразной реакции для анализа генов ДНК количество вновь открываемых аллелей резко увеличилось. Эти аллели определяют неоднородность HLA-антигенов у разных людей, т.е. их антигенную несовместимость. Причем гены отца и матери кодоминантны – экспрессируются по одному каждого А, В, С локуса на своей хромосоме – отца и матери, т.е. всего шесть. Антигены I класса занимают примерно 1% клеточной поверхности на лимфоцитах, их почти нет на эритроцитах и клетках трофобласта. Они регулируют и ограничивают взаимодействие между Т-киллерами и клетками-мишенями. Отсюда их основная биологическая роль заключается в том, что АГ I класса являются маркерами "своего". Клетки, несущие эти АГ, не атакуются собственными Т-киллерами в связи с тем, что в эмбриогенезе аутореактивные Т-киллеры, распознающие АГ I класса на собственных структурах, подвергаются апоптозу или супрессируются.



| HLA-локусы | Всего аллелей (по ДНК) |
|-------------|------------------------|
| DP (A1, B1) | 100 |
| DQ (A1, B1) | >58 |
| DR (B1, B7) | >270 |
| B | 258 |
| C | 74 |
| A | 124 |
| E | 5 |
| G | 14 |



Наследование HLA-АГ

Комплекс расположен на 6 хромосоме, locus DP наиболее близок к центромере. Существует несколько возможных аллелей для каждого локуса. Однако весь гаплотип HLA-АГ от каждого родителя наследуется целиком.

Рис. 22. Молекулы HLA I и II классов и наследование HLA-антигенов (по А. Ройту, 1991 с изменениями)

Гены HLA II класса (рис. 22) представлены многими вариантами. По ДНК-типированию выявлено более 270 аллелей HLA-DR. DQ locus содержит, как и DR, по две пары генов А и В (рис. 22), причем DQA имеет 19, а DQB – 39 аллелей. DP locus представлен двумя ге-

нами DPA1 (38 аллелей) и DPB1 (62 аллелей). Постоянно выявляются новые аллели. Ко II классу относятся также локусы HLA – DOB, HLA-DNA и HLA-DM (DMA – 4 и DMB – 50 аллелей), которые менее изучены.

Молекулы антигенов II класса системы HLA состоят из двух полипептидных цепей: α (молекулярная масса 34 kDa) и β (молекулярная масса 28 kDa) (см. рис. 22). Обе цепи имеют по два домена ($\alpha 1, \alpha 2$ и $\beta 1, \beta 2$), закрепленных в клеточной мембране дополнительным участком. HLA-АГ II класса экспрессированы на В-лимфоцитах, ДК, макрофагах, активированных Т-лимфоцитах, а также появляются на эндотелиальных и эпителиальных клетках после стимуляции их γ -интерфероном. HLA-АГ II класса антигенпредставляющих клеток участвуют в распознавании чужеродных антигенов – пептидов (размером до 30 остатков аминокислот), возникших после расщепления в протеосомах поглощенных крупных его молекул (см. тему 5 «процессинг»). Комплекс HLA-II-пептид затем экспрессируется на мембране – представляется Т-хелперам.

Антигены системы HLA наследуются по кодоминантному типу, т.е. экспрессируются оба антигена отцовской и материнской хромосом. У индивидуума может быть не более 12 аллелей локусов A, B, C (минимум по 2 из каждого локуса). Совокупность всех аллелей на одной хромосоме (гаплотип) наследуется целиком (см. рис. 22).

Не все антигенные детерминанты достаточно иммуногенны (или слабо экспрессированы), поэтому не выявляются с помощью антител. Антителами выявляется значительно меньше аллельных специфичностей, чем методами ДНК-типирования (более 900). Поэтому существует большое количество возможных вариантов наборов антигенов у индивидуумов (более 400 млн), что в итоге обуславливает их несовместимость при трансплантации тканей.

Частота встречаемости отдельных HLA-антигенов различна у разных рас. У европеоидов часты HLA-A1, A3, B8 и др.; негроидов – A23, A28, DR3; у монголоидов – A11, A24, DR4. У этих рас одни и те же заболевания ассоциируются с различными HLA-антигенами.

Гены HLA класса III расположены на хромосоме между генами класса I и II (см. рис. 22), причем C4 (C4A и C4B) кодируют 4 компонента, а ген B (Bf) – фактор В системы комплемента (тема 3).

Определение HLA-антигенов необходимо в следующих ситуациях:

1. При типировании тканей с целью подбора донора реципиенту (пересадки органов, костного мозга). Наибольшее значение имеет совместимость по антигенам локуса II класса
2. Для установления связи экспрессии определенных антигенов и предрасположенности к тому или иному заболеванию. Наибо-

лее сильная корреляция выявлена между наличием HLA-B27 и болезнью Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит): 95% больных имеют этот антиген. Предрасположенность к аллергии (см. тему 7) и аутоиммунным заболеваниям (см. тему 7) ассоциированы с конкретными фенотипами HLA – системы, также как и резистентность к инфекциям. Среди европеоидов, выживших после вспышки брюшного тифа на Суринаме, были только те, которые имели HLA – DR3, - A1, - B8 антигены. Жители Замбии, носители HLA – B53, оказались резистентными к малярии

3. При оценке иммунного статуса, когда используется выявление активированных Т-клеток, несущих HLA-DR антигены, и определение HLA-DR экспрессирующих мононуклеаров, участвующих в распознавании антигенов
4. В антропологических исследованиях рас и народностей.

Эндогенные (аутологичные) антигены

В норме существуют аутоантитела к аутоантигенам в низкой концентрации. При патологии ситуация меняется.

Под эндогенными антигенами понимают собственные аутологичные молекулы (аутоантигены) или их сложные комплексы, вызывающие в силу разных причин активацию системы иммунитета. Чаще всего это связано с нарушением аутоотолерантности. При этом может происходить изменение конформации собственных молекул, а также нарушение механизмов супрессии аутоиммунной реакции. В результате накапливаются антитела и иммунные Т-клетки, специфично взаимодействующие с аутоантигеном и при участии вспомогательных систем вызывающие повреждение органов и тканей, в состав которых входит данный аутоантиген.

Вариантом аутоантигенов являются "патологические" антигены, возникающие в результате ожогов, действия радиоактивного излучения и других воздействий. Экзогенные антигены могут участвовать в формировании аутоантигенов, изменяя структуру макромолекул организма. Различают:

- естественные первичные АГ (нормальная ткань хрусталика глаза, нервная ткань и др.)
- приобретенные вторичные - продукты повреждения тканей микробами, вирусами или комплексы микробный антиген + антиген ткани, ожоговые, лучевые, холодовые АГ.

Кроме того, по тканевой и клеточной принадлежности можно выделить следующие виды органоспецифических и тканевоспецифических веществ, которые могут быть антигенами:

- стромальные (антигены эластических, коллагеновых и других волокон).
- клеточные (мембранные, цитоплазматические, ядерные и т.д.).
- внеклеточные аутоантигены (антигены межтканевой жидкости, антигены жидких сред и др.).

5. МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО ОТВЕТА ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

• *Контрольные вопросы:*

1. *Генетические основы разнообразия антител и рецепторов*
2. *Молекулярные механизмы кооперации клеток в иммунном ответе*
3. *Принципы распознавания антигенов пептидов, липидов и полисахаридов*
4. *Динамика иммунного ответа*
5. *Первичный и вторичный иммунный ответ, клетки памяти*
6. *Супрессия иммунного ответа*
7. *Иммунологическая толерантность, виды. Теория идиотипической сети*
8. *Регуляция иммунного ответа. Роль нервной и эндокринной систем*

Генетические основы разнообразия рецепторов и антител

С самого начала развития иммунологии как науки возникла необходимость в объяснении наиболее важных признаков иммунного ответа: наличия огромного разнообразия специфичностей антител и клеточных рецепторов, а также способности к распознаванию собственных и чужеродных для организма структур. Основные гипотезы, касающиеся механизма иммунного ответа, были предложены еще к 50-60 годам XX века. Центральной среди теорий иммунитета явилась селекционно-клональная теория, предложенная Ф.М.Бернетом. Основные положения ее следующие:

- ⇒ в организме исходно присутствуют клоны клеток, несущих рецепторы (антитела) ко всем возможным антигенам;
- ⇒ клоны клеток, способные реагировать с собственными тканями и органами, элиминируются (или супрессируются) еще в эмбриональном периоде;
- ⇒ антиген при попадании в организм связывается с наиболее соответствующим ему (комплементарным) рецептором или антителом. Если связывание достаточно прочное (и есть дополнительные координирующие сигналы), то этот клон вступает в пролиферацию и дифференцировку, обеспечивая иммунный ответ.

Все вышеприведенные положения получили соответствующие экспериментальные доказательства. В дальнейшем селекционно-клональная теория подвергалась лишь модификациям и уточнениям.

Так, например, оказалось, что неотвечаемость (толерантность) к собственным АГ может поддерживаться не только удалением аутореактивных клонов, но и их супрессией, подавлением активности. Единственным неясным обстоятельством оставалась проблема громадного разнообразия антигенсвязывающих молекул иммунной системы. Трудно было представить возможность полного кодирования всех специфичностей антител и рецепторов еще в ДНК половых клеток отца и матери до рождения организма. Генетические исследования, разрешившие эту проблему, были проведены японским исследователем С. Тонегавой в 1970-1980 годах. Было выявлено, что как *тяжелая, так и легкая цепи иммуноглобулина кодируются несколькими генными фрагментами, расположенными на разных хромосомах*. В ДНК половых клеток они разобщены и объединяются непосредственно в В-лимфоцитах и плазматических клетках. Варибельные участки легких цепей кодируются V-сегментами (до нескольких сотен вариантов) и J-сегментами (несколько вариантов). Варибельные участки тяжелых цепей кодируются V-, D- и J- генными сегментами. Кроме того, каждый такой генный сегмент формируется из нескольких участков ДНК. Несколькими сочетаниями представлены и константные участки легких и тяжелых цепей. Суммарное количество вариантов молекул иммуноглобулинов достигает уже в этом случае нескольких миллионов. Кроме того, при объединении фрагментов генома в единую последовательность ДНК происходят множественные рекомбинации и мутации (делеции, инверсии, дупликации) в области соединения сегментов. Это приводит к лавинообразному нарастанию возможных вариантов. Разнообразие антител увеличивается и при последовательной смене (переключении) классов иммуноглобулинов (с IgM и IgD на IgG, IgA и т.д.), продуцируемых одной клеткой. Это обусловлено генетическими *транслокациями*. Наконец, разнообразие вариантов иммуноглобулинов продолжает постоянно увеличиваться и после непосредственных контактов СИ с антигеном, что связано с наличием генетического механизма, обуславливающего постоянные соматические мутации в последовательности ДНК уже сформированных антител. Общее разнообразие иммуноглобулинов достигает таким образом миллиардов вариантов.

Аналогичным способом возникает разнообразие антигенсвязывающих участков Т-клеточных рецепторов (миллионы возможных вариантов). Все это подтвердило справедливость положения, высказанного Ф.М. Бернетом о том, что в организме исходно существуют рецепторы и антитела к любому сочетанию антигенных детерминант.

Механизмы распознавания антигенов и кооперация клеток в иммунном ответе

Основные клетки, обеспечивающие развитие иммунного ответа – макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты. Но в зависимости от вида антигена и конкретных условий в нем активно принимают участие различные гранулоциты (эозинофилы, базофилы – при аллергии, нейтрофилы при ответе на бактерии) и комплемент.

Антигенсвязывающие рецепторы и распознавание антигенов

HLA II класса – молекулы АПК особенно связывают нативные пептиды-антигены, которые могут долго персистировать в комплексе с ними, обеспечивая иммунологическую память. Эти молекулы служат универсальными рецепторами для нативных, прежде всего белковых (пептидных) антигенов.

Другими универсальными рецепторами для ряда антигенов, в том числе полисахаридных являются *мембранные иммуноглобулины В-лимфоцитов*. В этом плане естественные иммунные антитела тоже распознают и связывают антигены. Возникшие иммунные комплексы в дальнейшем связываются многочисленными клеточными Fc-рецепторами, что обеспечивает их усиленный фагоцитоз антигенпредставляющими клетками, а в итоге может привести к классическому процессингу антигенов и появлению пептидов, стимулирующих Т-клетки в комплексе с молекулами HLA-I или II класса.

Липидные антигены связываются с CD1 молекулами, которые имеются на многих АПК и образовавшийся комплекс представляет Т-лимфоцитам.

Многочисленные молекулы адгезии ICAM, NCAM, VLA не только выполняют вспомогательную роль, усиливая межклеточные взаимодействия, но и, по-видимому, могут образовывать своеобразные комплексы с некоторыми антигенами, которые в последующем стимулируют Т- и/или В-лимфоциты.

Следовательно, первичное распознавание различных по структуре антигенов обеспечивается многочисленными рецепторными молекулами как клеточными, так и свободными, которые образуют с ними комплексы и в таком виде представляют клеткам II уровня иммунного ответа, которыми обычно служат Т- и/или В-лимфоциты.

Т-клеточные рецепторы (TCR) уникальны в том смысле, что воспринимают и распознают только «подготовленные» антигены-пептиды в комплексе со «своими» HLA-I, II класса или CD1 молекулами. В результате такой их стимуляции появляются высокоспециализированные клоны Т-клеток – Тх1 и Тх2 с более специфичными TCR. Вероятно их основное отличие от «предков» состоит в том, что они менее зависимы от АПК и других вспомогательных клеток и межклеточных взаимодействий и могут прямо

межклеточных взаимодействий и могут прямо стимулироваться нативными антигенами и гаптенами, увеличивая свой клон и выделяя цитокины.

Значение В-клеток в этом процессе двойко: с одной стороны, они, связывая некоторые антигены, стимулируют Т-лимфоциты; с другой стороны, некоторые из них избирательно могут активироваться Т-лимфоцитами. Эти взаимные стимуляции обеспечиваются рецепторно-адгезивными взаимодействиями.

Центральным механизмом развития иммунного ответа на антигены-пептиды является *генетическая рестрикция* (ограничение), заключающееся в том, что для естественного взаимодействия клеток СИ в иммунном ответе необходимо наличие на их мембранах HLA-молекул (ГКГ) данного генотипа («своих»). Молекулы HLA I класса образуют комплекс с эндогенными, собственными, опухолевыми и вирусными антигенами, синтезированными своими клетками, а молекулы HLA II класса АПК представляют Т-хелперам экзогенные пептиды-антигены. Этот процесс обозначают как *“презентация”* (представление) антигена (рис. 23). Обычно он осуществляется молекулами HLA-DR-макрофагов, дендритных и других антигенпредставляющих клеток. Если АПК будет отличаться по генотипу, то она не может представить экзогенный антиген-пептид, так как иммунный ответ будет развиваться на HLA-антигены данной клетки. Этот феномен генетической рестрикции лежит в основе распознавания «своего и чужого», а в итоге запускает элиминацию чужого.

Из-за сходства в строении некоторых эпитопов молекул HLA и антигенов вирусов и бактерий (антигенная мимикрия), иммунный ответ на них может не развиваться. С другой стороны, при взаимодействии с возбудителями болезни эпитопы молекул HLA могут модифицироваться так, что распознаются как чужие и на них развивается аутоиммунная реакция.

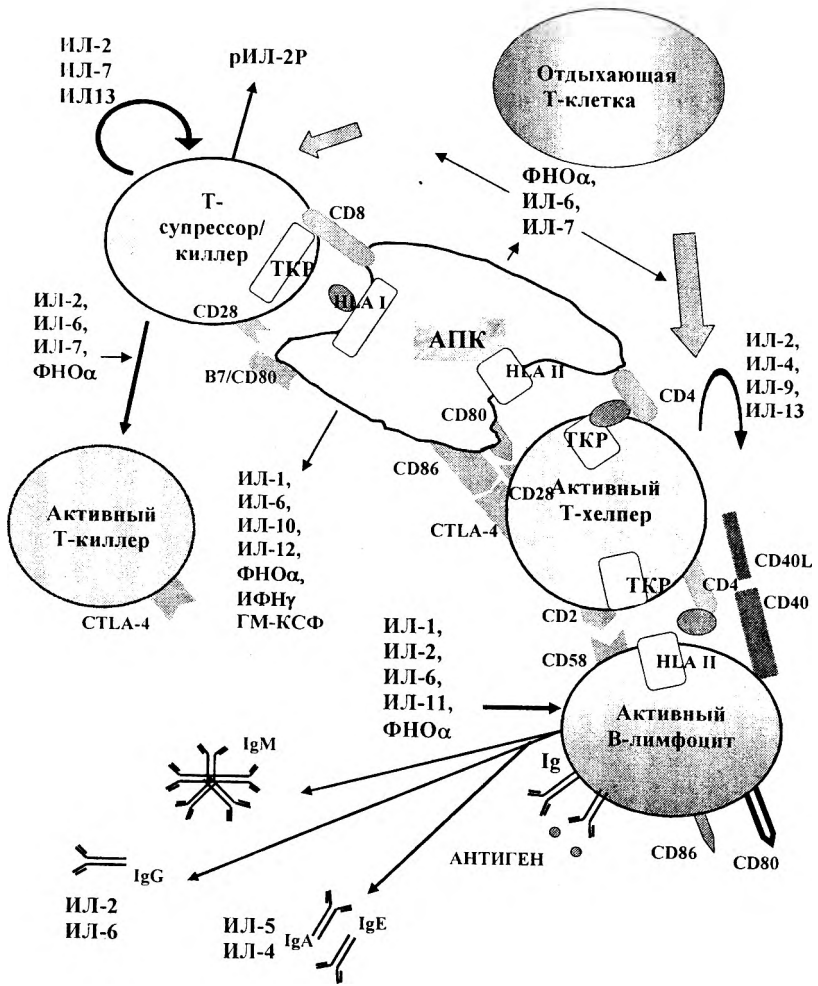


Рис. 23. Кооперация клеток в иммунном ответе.

Принципы распознавания антигенов

1. «Чужое» узнается в связи со «своим», т.е. антиген в комплексе с аутологичными молекулами HLA I или II классов.
2. Основными первичными АПК являются дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты, но могут быть и другие клетки, не-

сущие соответствующие HLA-молекулы, в том числе эпителиальные, эндотелиальные, Т-лимфоциты после активации цитокинами.

3. Антигенспецифические рецепторы – ТКР (TCR) на Т-лимфоцитах и мембранные на В-лимфоцитах генетически предопределены и имеются еще до контакта с антигеном. Большое разнообразие этих рецепторов позволяет антигену «находить» связывающий рецептор и активировать несущую его клетку; т.е. антиген осуществляет селекцию антигенспецифических клонов клеток.

Процессинг антигенов. Экспрессию молекул HLA I и II классов, презентующих антиген, регулируют три генетических локуса HLA-TAP, DM и LMP, определяющие их взаимодействие с антигенами. Первыми в систему процессинга различных экзогенных антигенов включаются молекулы HLA-LMP₂ и HLA-LMP₇, которые экспрессируются под влиянием γ -интерферона. Они запускают протеолиз поглощенных антигенов в протеосомах и регулируют размер и специфичность пептидов для связывания с молекулами HLA. Протеосома представляет собой ферментный комплекс из 24 белковых субъединиц. Две цепи молекул HLA II класса синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, временно соединяются с третьей, инвариантной Ii(CD74) цепью, которая предотвращает связывание их с аутопептидами.

Взаимодействие Т-клеточного рецептора (ТКР), Т-хелпера или Т-супрессора со специфическим пептидом, представленным HLA-молекулой I или II класса антигенпредставляющей клетки (АПК) ведет к их активации, пролиферации и продукции интерлейкинов только при наличии взаимодействий дополнительных – костимулирующих молекул CD4, 8, 28, 40, 58, 80, 86 и др. (2й сигнал). При отсутствии костимуляции наступает апоптоз Т-клеток.

Затем этот комплекс переносится в эндосомы, где связывается с соответствующим экзогенным пептидом-антигеном длиной 9-25 аминокислот, вытесняющим инвариантную Ii цепь. Путем слияния эндосомы с мембраной, молекулы HLA II класса экспрессируются с антигеном-пептидом на поверхности клетки. Вытеснение пептида инвариантной цепи и замену его специфическим пептидом-антигеном осуществляют особые белки локуса HLA-DM, катализирующие этот процесс. Комплекс «HLA-II класса-пептид» представляется Т-хелперам, которые узнают его своим антигенспецифическим рецептором (ТКР); взаимодействие усиливается молекулами CD4, сигнал в клетку передается через CD3-комплекс. Таким классический путь презентации чужеродных антигенов молеку-

лами HLA II класса. Существует альтернативный путь, когда ими могут представляться аутологичные пептиды.

Молекулы HLA I класса постоянно синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме клетки и стабилизируются белком *калнексин*. Эндогенные и вирусные антигены (в случаях заражения клетки) предварительно расщепляются в протеосоме на пептиды размером 8-11 аминокислотных остатков. При связывании с антигенном-пептидом калнексин отщепляется, а молекулы HLA переносятся с помощью транспортных белков HLA-TAP (transporter of antigen processing) на поверхность клетки, где этот комплекс представляется CD8⁺ T-супрессорам/киллерам, их рецепторы – ТКР взаимодействуют с пептидом, а α -цепь вспомогательной молекулы CD8 с доменом α_3 молекул HLA I класса. Взаимодействие с аутопептидами поддерживает ауто толерантность, а с чужеродными – индуцирует T-киллеры. CD8⁺ T-лимфоциты распознают пептиды в комплексе с HLA молекулами I класса, представленные любыми клетками. так как на них тоже имеются эти HLA-молекулы.

Особенности структуры молекул HLA II класса в отличие от HLA I класса таковы, что обеспечивают связывание более полиморфных пептидов-антигенов.

Стабильную трехмерную форму на клетках молекулы HLA приобретают только после связывания их складками-сайтами соответствующих пептидов. Презентируемый комплекс «молекула HLA – пептид» остается на клетке (макрофаге и др.) несколько недель, что позволяет другим клеткам, в частности T-лимфоцитам, взаимодействовать с ним. В связь с конкретным пептидом-антигеном вступают конкретные аллельные специфичности молекул HLA (ГКГ), что и обеспечивает распознавание антигена. Так, например пептид вируса герпеса связывается с гаплотипом HLA-DQA 1*0501/DQB 1*2001, но не с другим, отличающимся только на 15 аминокислотных остатков.

Иначе распознаются небелковые антигены (тимус независимые, антигены I класса – ТН-1). Липиды связываются молекулами CD1 (a, b, c, d), которые имеются на дендритных клетках, В-лимфоцитах, энтероцитах и тимоцитах и представляются особым НК-T-клеткам.

Другая ситуация возникает с полисахаридами бактерий (тимус независимые антигены 2-го класса, ТН-2), которые могут прямо активировать В1 клетки, синтезирующие в итоге IgM-антитела или взаимодействовать с тимуснезависимыми T γ δ -лимфоцитами.

Антигензависимая активация T-лимфоцитов. Распознавание T-лимфоцитами комплекса антигенный пептид – молекула HLA ведет к их активации. Процесс распознавания включает взаимодейст-

вие комплекса Т-клеточный рецептор—CD3, обеспечивающего специфичность, и участие вспомогательных костимулирующих молекул В-лимфоцитов и/или макрофагов. Молекулы Т-лимфоцита CD28 взаимодействуют с В7 (CD80), CD2 с LFA-3 (CD58), LFA-1 (CD11a/CD18) с ICAM – 1, 2, 3, CD40L с CD40 В-лимфоцита (рис. 23). К стимуляции через CD28, особенно чувствительны Тх, которые дифференцируются в Тх2, активирующие В-клетки через CD80. При слабой экспрессии CD28 и в присутствии CTLA формируются Тх1. их появлению способствуют макрофаги, секретирующие ИЛ-12. CD40 рецептор на В-клетках взаимодействует с CD40L (CD154) активированных Т-клеток. Сигнал, получаемый В-клетками через CD40, обеспечивает переключение С-генов иммуноглобулинов с синтеза IgM на IgG, А или Е под влиянием ИЛ-4, -5, -6, дифференцировку и созревание В-клеток памяти. В итоге оба вида взаимодействий стимулируют как Т, так и В-клетки. Активация Т-клеток при отсутствии костимулирующих молекул и сигналов ведет к их *апоптозу*.

Сигналы о взаимодействии проводится внутрь клетки. Это осуществляется при участии CD3 комплекса (его ζ цепи) ассоциированного с ТКР, и других костимулирующих молекул.

Цитоплазматические участки ТКР и костимулирующих молекул CD3, CD4 и CD8 ассоциированы с тирозинкиназами семейства SzC Fyn, Lck, blk, Lyn. Поэтому при связывании рецептора с антигеном изменение его конформации в итоге приводит к активации тирозинкиназ, которые иницируют цепную реакцию фосфорилирования в клетке.

Эти тирозинкиназы фосфорилируют определенные остатки тирозина цитоплазматических цепей рецепторов. Фосфорилированная ζ цепь присоединяет и активирует цитозольную тирозинкиназу ZAP70 (ζ - associated protein-70), а последняя, в свою очередь фосфолиназу С- γ , которая расщепляет фосфатидил-инозитол-4,5-бифосфат до диацилглицерола (ДАГ) и инозитол-трифосфата (ИТФ). ДАГ активирует протеинкиназу С, а она – фактор транскрипции NFkB. ИТФ мобилизует Ca^{2+} , который активирует фосфатазу-кальцийневрин, а последняя – фактор транскрипции NFAT. Факторы NFkB и NFAT индуцируют транскрипцию генов, что приводит к синтезу белков и делению клетки.

Передача сигналов приводит к активации метаболизма и трансформации Т-лимфоцитов в лимфообласты, секретирующие цитокины и делящиеся на дочерние клетки, имеющие более специфичные ТКР-рецепторы по сравнению с материнскими клетками.

Следовательно, в процессе пролиферации увеличивается клон антигенспецифических Т-лимфоцитов, растет аффинность их рецеп-

торов к антигену, секретируются цитокины, активирующие другие клетки. Причем, в зависимости от вида антигена и особенностей иммунного ответа могут преобладать его разные специфические продукты: антитела одного из классов иммуноглобулинов. Т-эффекторы, потомки исходных Тх1, Тх2, или Т-супрессоры/киллеры. Образование антител и иммунных Т-лимфоцитов всегда сопровождается неспецифическим участием макрофагов, гранулоцитов, других клеток и синтезом неспецифических иммуноглобулинов.

Развитие и динамика иммунного ответа

Антигены проникают в организм через кожу и слизистые оболочки. В эпидермисе имеются белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса), которые связывают антигены и через лимфу мигрируют в паракортикальные зоны регионарных лимфоузлов, где представляют процессированные антигенные пептиды Т-лимфоцитам в комплексе с HLA молекулами II класса. В коже неактивированные ДК не экспрессируют HLA-молекулы II класса и не активируют Т-лимфоциты, но могут это осуществлять при заболеваниях кожи, например, при атопическом дерматите.

Сходные процессы происходят в слизистых оболочках. Антигены здесь связываются и обрабатываются макрофагами и местными ДК и представляются Т-лимфоцитам, среди которых многие несут ТКР $\gamma\delta$, тогда как в крови и в других тканях - ТКР $\alpha\beta$. Эти Т-лимфоциты обычно находятся в лимфоидных скоплениях слизистой оболочки и в специализированных структурах – пейеровых бляшках и др.

Если антиген попадает непосредственно в кровь, то исчезает из циркуляции через несколько часов или суток. Он взаимодействует с белками и рецепторами клеток крови – может сорбироваться эритроцитами, нейтрофилами, связываться специфично или полуспецифично естественными иммуноглобулинами, компонентами комплемента, СРБ, маннансвязывающим белком, моноцитами и лимфоцитами крови. Белки и клетки, связавшие антиген, задерживаются в основном фильтре крови – селезенке, где и происходит обработка и процессинг антигенов макрофагами, стимуляция лимфоцитов, появление антителопродуцирующих клеток. Антигены разносятся кровью по организму и связываются макрофагами различных органов, а в лимфоузлах фолликулярными дендритными клетками В-клеточных зон, где они могут персистировать месяцы и годы.

Обычно в процесс вовлекаются регионарные месту проникновения антигена лимфатические узлы, в которых гиперплазируются

фолликулы (В-зоны) и паракортикальные Т-зависимые зоны, а также мозговое вещество (зона макрофагов). Все зоны инфильтрируются лейкоцитами. Процесс обычно протекает как *лимфаденит* – воспаление лимфоузла. Под влиянием антигенов, поступающих через приносящие лимфатические сосуды, резко активируются макрофаги, усиливается фагоцитоз. В В-зонах появляются плазматические клетки, а в Т-зонах – иммунные Т-лимфоциты с ТКР.

Иммунный ответ обычно развивается в несколько этапов (рис. 24).

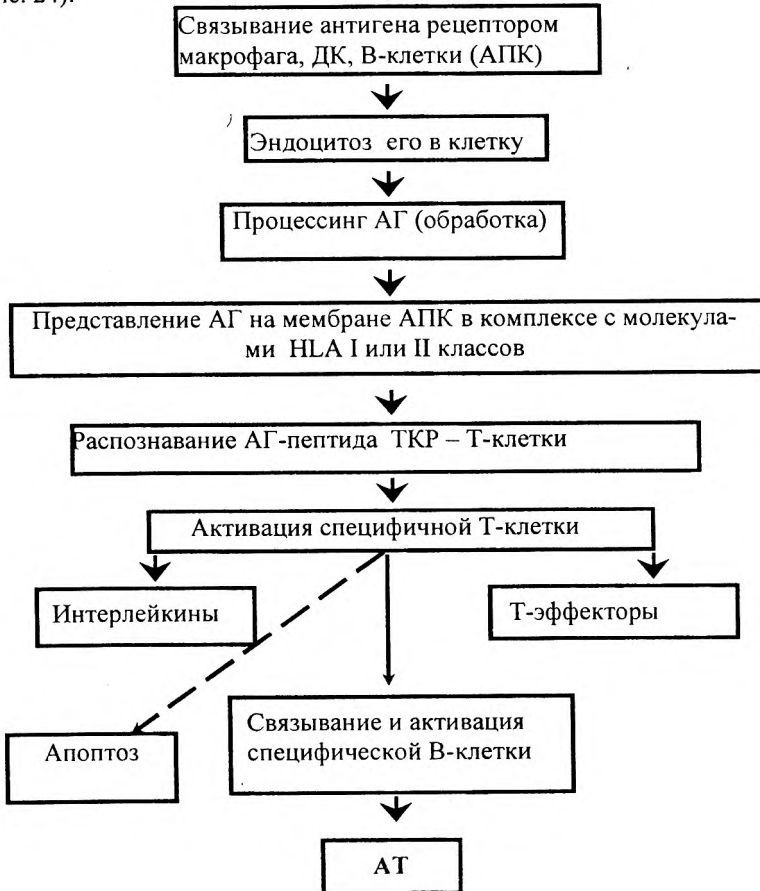


Рис. 24. Последовательность этапов Т-зависимого иммунного ответа на белковые антигены

1. **Представление антигена.** Если антиген корпускулярный (микроб или другая частица), то он захватывается макрофагами и переваривается в фагосоме. Небольшие пептиды снова экспрессируются на мембране в комплексе с HLA-DR антигеном II класса и представляется Т-хелперам (I сигнал). Одновременно макрофаг активируется и выделяет ИЛ-1 и другие цитокины, активирующие Т-хелперы (II сигнал). Макрофаги, стимулированные бактериями, выделяют ИЛ-12, усиливающий дифференцировку Тх в Тх1. Если антиген представляют В-лимфоциты, то возникают Тх2.
2. **Индуктивная фаза.** Т-хелперы 1, и/или Тх2, получив 2 сигнала от макрофагов, выделяют соответствующий набор цитокинов, которые стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов (рис. 25).

Причем активируются В-лимфоциты, имеющие мономерный IgM в качестве рецептора, который соответствует этому антигену, т.е. наступает селекция и избирательная стимуляция В-лимфоцитов.

3. **Эффекторная стадия.** В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, синтезирующие антитела, специфичность которых увеличивается у потомков делящихся клеток (феномен нарастания аффинитета за счет гипермутабельности генов). Параллельно возникают антигенспецифичные Т-эффекторы, несущие на своей поверхности антигенспецифические Т-клеточные рецепторы (ТКР). В итоге под влиянием антигенов в организме образуются антитела и иммунные Т-клетки (рис. 25).

Одновременно с развитием иммунного ответа стимулируются механизмы и клетки супрессоры, его тормозящие. Поэтому через определенное время в норме иммунная реакция затихает. В организме остается иммунологическая память: Т- и В клетки памяти.

Антигензависимая активация В-лимфоцитов. Первый путь, изложенный выше, - Т-зависимая активация В-лимфоцитов. Второй путь - прямая стимуляция В-клеток митогенами (PWM - pokeweed mitogen) и тимус-независимыми антигенами. Это могут быть ЛПС грамотрицательных бактерий в высоких концентрациях (10 мкг/мл), которые являются поликлональными В-активаторами. Полисахариды пневмококков, поливинил-пирролидон и некоторые липиды, связывающие перекрестно два Ig-рецептора В-клетки, индуцируют синтез IgM антител. Для синтеза IgG и других изотипов необходимы Т-клеточные интерлейкины, также как и для формирования клеток памяти. В-клетки, связывая антигены своими Ig-рецепторами, могут представлять их Т-лимфоцитам.

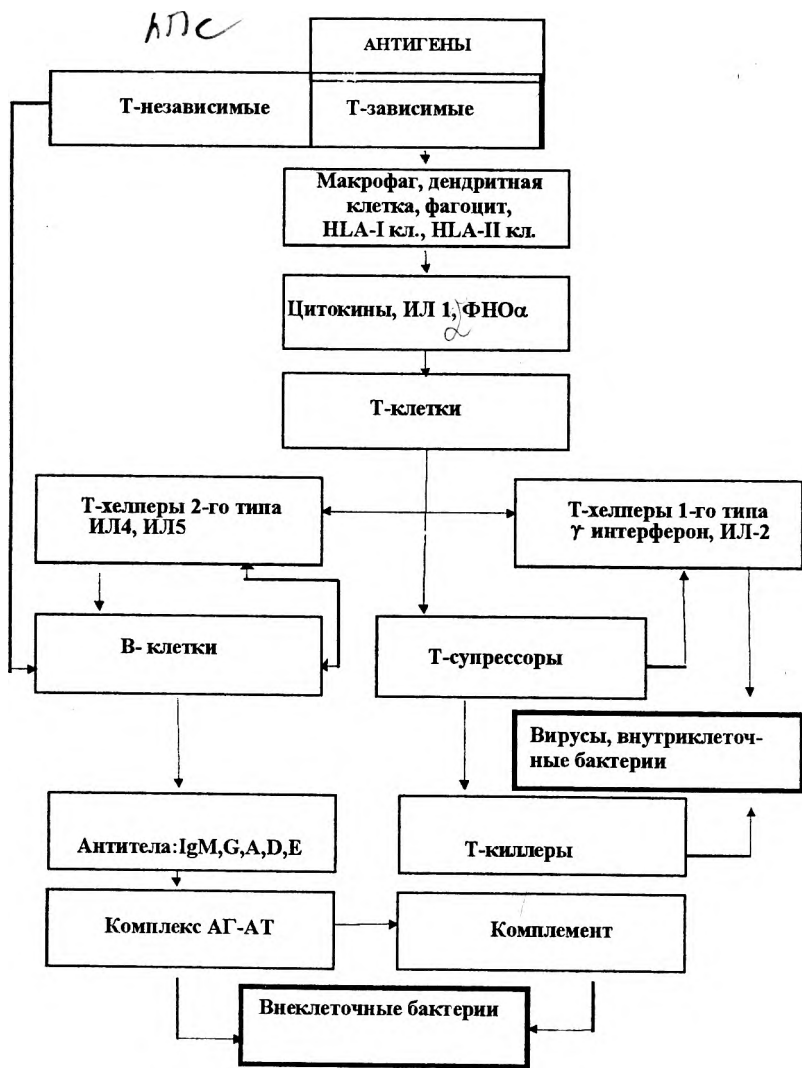


Рис.25. Т-клеточный и В-клеточный иммунный ответ

Первичный и вторичный иммунный ответ. При попадании антигенов в организм в первые сутки наблюдается антигенемия (циркуляция антигенов в крови). Основное количество антигена ис-

чезает из крови через сутки и накапливается в лимфоузлах. В случаях бактериемии или вирусемии количество антигена может увеличиваться.

Иммунный ответ – это реакция СИ на инфекционный или неинфекционный антиген, которая заканчивается накоплением антител и иммунных Т-лимфоцитов (с ТКР). Однако эта реакция может быть abortивной, неполной, если антиген слабый, а клетки и гуморальные факторы неспецифического иммунитета (макрофаги, ЕК, комплемент) обеспечивают достаточную и быструю его элиминацию. Естественная стимуляция антигенами персистирующих на коже и слизистых оболочках условно-патогенных микроорганизмов поддерживает «тонус» клеток СИ, которые постоянно «фонов» пролиферируют, а В-клетки могут секретировать немногочисленные антитела – иммуноглобулины. Только сильная антигенная стимуляция вызывает видимый морфологически и функционально иммунный ответ, включающий все эти этапы взаимодействия клеток СИ – от распознавания антигенов до синтеза антител.

Первичный иммунный ответ развивается после латентного периода (2-3 дня). Первыми синтезируются IgM (выявляются через 2-3 суток), а затем IgG (пик – 10-14 суток, могут сохраняться в низком титре в течение всей жизни). Может быть небольшое увеличение уровня IgA, E, D. Образуются комплексы антиген-антитело. Одновременно уже с 3-х суток появляются иммунные Т-лимфоциты. В зависимости от вида антигена преобладают или иммунные Т-лимфоциты, или антитела (рис. 26).

Первичный иммунный ответ затихает через 2-3 недели после стимуляции антигеном. После него обычно остаются лимфоциты памяти и может долго поддерживаться следовой уровень IgG-антител.

Вторичный ответ (рис. 26). Долгоживущие антигенспецифические Т- и В-лимфоциты «памяти» способны к рециркуляции и находятся не в покое, а в фазе G1. Они несут мембранные антигенспецифические рецепторы: В-клетки преимущественно IgG, реже – IgA или IgE, Т-клетки – ТКР.

Частота встречаемости их по сравнению с исходными, «наивными» предками увеличена в 100 и более раз, а аффинность рецепторов значительно выше. Это обеспечивает их быструю пролиферацию при повторной встрече с антигенами (без дополнительных ко-стимуляций). Т-клетки памяти формируются под влиянием антигена в паракортикальных зонах лимфоузлов и муфтах селезенки. Они отличаются по фенотипу от других Т-клеток тем, что имеют CD45RO изоформу тирозинфосфатазы, ассоциированную с ТКР, что способствует их активации, у них повышен уровень CD44 (рецептор хо-

минга), Bcl-2 (ингибитор апоптоза) и они слабо экспрессируют селектин CD62L.

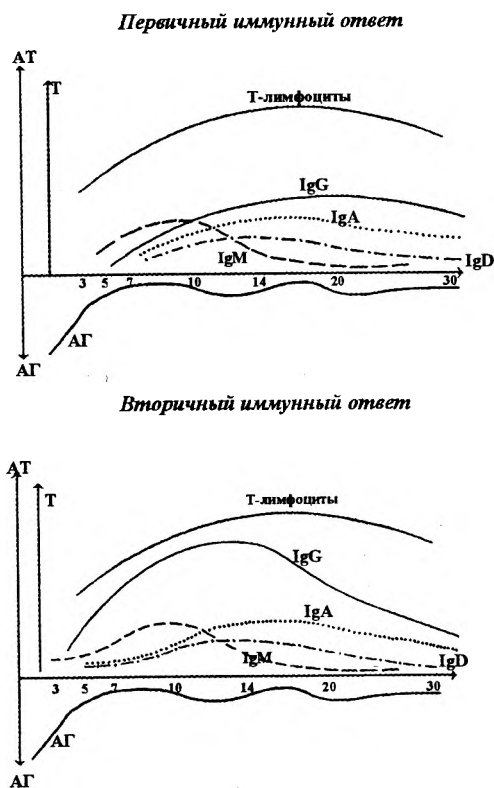


Рис. 26. Динамика иммунного ответа на антиген

В-клетки памяти формируются в зародышевых центрах вторичных лимфоидных фолликулов под влиянием фолликулярных дендритных клеток и не дифференцируются в плазмциты. Они несут на мембране IgG и IgA, в отличие от обычных В-клеток, имеющих IgM или IgM/IgD. При стимуляции антигеном В-клетки памяти интенсивно мигрируют в костный мозг, где превращаются в плазмциты, секретирующие антитела (особенно у пожилых людей).

Персистирующие в низких титрах IgG-антитела, образуя иммунный комплекс, опсонирова антиген, способны тоже усиливать вторичный иммунный ответ.

Основные этапы активации клеток иммунной системы при вторичном иммунном ответе сводятся к следующему. Поливалентный АГ взаимодействует с 2-мя и более молекулами соответствующего рецептора на иммунной клетке памяти (Ig или ТКР). При этом происходит перекрестная сшивка данного рецептора. Затем возникают изменения физико-химических свойств мембраны клетки с активацией мембранных регуляторных белков и ферментов (аденилатциклазы, фосфолипазы С и др.). При этом образуются вторичные внутриклеточные посредники (цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерол, ионы Ca), активирующие системы протеинкиназ и Ca-связывающих белков (кальмодулин). Далее сигнал передается на геном клетки, которая быстро дает клон высокоспецифичных клеток.

При вторичном иммунном ответе за счет клеток памяти стимуляция синтеза антител и иммунных Т-клеток наступает быстро (через 1-3 дня), количество антител резко увеличивается (период полураспада 15 суток). Причем сразу синтезируются IgG-антитела, титры которых во много раз больше, чем при первичном ответе (см. рис. 26). Возрастает их сродство (аффинность) к антигену. Часть антител связывается с Fc-рецепторами лейкоцитов.

Чем больше контактов с антигенами, тем выше уровень и аффинность антител. Это явление используют при иммунизации (многократном введении антигена животным) с целью получения антисывороток, которые применяют для диагностики и лечения. Как правило, у взрослых накапливаются Т- и В-клетки памяти, а у новорожденных их нет.

Уровень IgM-антител существенно не меняется из-за отсутствия IgM⁺ В-клеток памяти. Однако в слизистых оболочках присутствуют В-клетки памяти, продуцирующие секреторные IgA-антитела, уровень которых тоже увеличивается при повторных стимуляциях, например пероральными вакцинами.

Т-клетки памяти, активированные антигеном, быстро превращаются в эффекторные. При преобладании T_H 2 усиливается образование антител, а T_H 1 – стимулируют реакции клеточного иммунитета, активируют γ -интерфероном макрофаги и развитие повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ). Стимуляция CD8⁺-клеток приводит к развитию цитотоксического ответа.

Повторные антигенные стимуляции могут приводить к развитию иммунопатологии: аллергии и аутоиммунным реакциям. При аллергии основные носители «памяти» о предыдущей встрече с аллергеном – IgE⁺ В-лимфоциты и алергенспецифичные Т-клетки, а также персистирующие IgE-антитела, обеспечивающие быструю повторную реакцию на новый контакт с аллергеном.

Регуляция и супрессия иммунного ответа. Этапу активации иммунного ответа предшествует наличие антигена и стимулирующих взаимодействий клеток и цитокинов. Преобладание антигена в иммунных комплексах, его опсонизация – усиливает ответ, также как и наличие в них IgM-антител, связывающихся Fc γ -рецепторами T α 2 и дендритными клетками, что ведет к их активации.

Как правило, иммунный ответ, достигнув своего пика, затихает, супрессируется. Основой супрессии служат два фактора: 1) элиминация антигена, или резкое уменьшение его количества и связывание клетками-хранителями (дендритные клетки и др.); 2) включение комплекса специфических супрессорных регуляторных механизмов. Этот супрессорный комплекс объединяет клетки с соответствующими рецепторами и цитокины.

Хотя супрессорная функция CD8⁺ Т-лимфоцитов-цитотоксических иногда может проявляться, они не являются специалистами-супрессорами. Супрессию эти клетки могут вызывать, если несут Fas-лиганд, связывая через который Fas-рецептор активированных Т-клеток, могут индуцировать их апоптоз.

Супрессия иммунного ответа обеспечивается сочетанием различных механизмов, включающих:

- индукцию апоптоза активированных Т- и В-лимфоцитов и других лейкоцитов различными путями (основной механизм супрессии иммунного ответа)
- накопление типов CD4⁺-лимфоцитов (T α 3), выделяющих много цитокина TGF- β ₁, который сильно подавляет лимфопоз и активность макрофагов
- местные, органые супрессорные субпопуляции ЕК и ЕК-подобных Т-клеток, которые имеются в печени, дедуциальной оболочке плода и, видимо, в других тканях
- продуцируемые тучными клетками и T α 2 ИЛ-4 и ИЛ-13 подавляющие дифференцировку T α 0 в T α 1 и ИФН- γ , выделяемый T α 1, который ингибирует созревание T α 2
- антитела класса IgG, которые связываясь с Fc γ RII (CD32) рецептором на зрелых В-клетках подавляют их созревание в плазмоциты

Следовательно, в самом развитии иммунного ответа заложены механизмы ингибирующие его по мере нарастания.

Нервная и эндокринная системы осуществляют регуляцию функций СИ. Гормоны и медиаторы эндокринной и вегетативной нервной системы взаимодействуют с соответствующими рецепторами клеток СИ и усиливают или угнетают их функции. На клетках СИ широко представлены рецепторы для гормонов, медиаторов, нейропептидов.

Кортизол, адrenокортикотропный гормон, адrenалин, андрогены, эстрогены индуцируют апоптоз и подавляют пролиферацию лимфоцитов и иммунный ответ.

Кортикостероиды угнетают преимущественно продукцию цитокинов Тх 1 типа (больше чем Тх 2) и усиливают образование ТФРβ, ингибирующего пролиферацию лимфоцитов.

Соматотропин, тироксин, инсулин усиливают пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Однако эффекты часто зависят от конкретных условий и могут быть противоположными. С другой стороны, цитокины ИЛ-1 и ФНОα оказывают влияние на гипоталамус индуцируя лихорадку. Центральная нервная система оказывает влияние на СИ в том числе путем условно-рефлекторной стимуляции или угнетения ее активности.

Иммунологическая толерантность и сетевая регуляция иммунного ответа

Возможны ситуации, когда СИ макроорганизма не способна отвечать на определенные АГ. Такая ее неотвечаемость получила название *иммунологической толерантности* (толерантность - терпимость, неотвечаемость). Она характеризуется специфическим подавлением иммунного ответа, вызванным предварительным введением антигена. Это явление было открыто П. Медавара на мышах. Оказалось, что если эмбрионам белых мышей ввести клетки селезенки других линий мышей (черных), то взрослые белые особи, выросшие из этих эмбрионов, не отторгают трансплантаты кожи черных мышей, т.е. становятся к ним толерантными. Обычные мыши отторгали такие аллогенные трансплантаты. Аналогичные опыты провел М. Гашек на разных породах кур.

В результате этих экспериментов доказано, что врожденная толерантность к антигену (толерогену) возникает, когда происходит внутриутробный контакт организма с этим антигеном. В этом случае организм после рождения будет воспринимать данный АГ как "свое". Такая толерантность объясняется тем, что в эмбриогенезе происходит гибель или супрессия клонов-предшественников Т-лимфоцитов, способных взаимодействовать с антигеном. Толерантность может развиваться на любые антигены: аллогенные клетки, вирусные и бактериальные антигены. Она может быть полной - отсутствие ответа, и частичной - подавление синтеза антител одного изотипа или Т-клеточного ответа.

Существует *врожденная* и *приобретенная* толерантность. К врожденной относится ауто толерантность к собственным клеткам и

молекулам. Она нарушается при аутоиммунных реакциях. Особый вид толерантности наблюдается у матери к антигенам плода в период его вынашивания.

Приобретенная толерантность бывает 2-х видов: *высокодозовая* и *низкодозовая*. Высокодозовая толерантность возникает при попадании в организм больших доз антигена, особенно введенного на фоне подавления иммунитета (облучение, применение иммунодепрессантов). Такое большое количество АГ вызывает гибель реактивных к нему лимфоцитов (*иммунологический паралич*).

В ситуациях высокодозовой толерантности может иметь место *клональная делеция* (элиминация, инактивация) антигенреактивного клона в результате апоптоза, или *анергия* – блокада рецепторов специфических клонов Т- и В-лимфоцитов. *Анергия* – неответчаемость на антиген; встречается как вариант высокодозовой толерантности на фоне подавления иммунного ответа.

Низкодозовая толерантность возникает при введении малых доз определенных АГ. Она может быть обусловлена активацией Т- или В-клеток супрессоров, подавляющих иммунную реакцию. Особым ее видом является десенсибилизация и специфическая иммунотерапия (аллерговакцинация) аллергенами при лечении аллергических заболеваний, когда введение малых, а затем больших доз аллергена подавляет иммунный – аллергический ответ. Считают, что при этом характерный для аллергии синтез антител класса IgE переключается на образование антител класса IgG.

Механизмы разных видов толерантности различны. В одних случаях она обусловлена естественной регуляцией иммунного ответа. Таким вариантом является ауто толерантность к «своему». Эта регуляция иммунного ответа может осуществляться по механизму *идиотип-антиидиотипической сети* (по Н.К. Эрне). Сущность ее заключается в следующем. К одному и тому же АГ антигена синтезируются различными клонами лимфоцитов. Такие АТ (или, что равнозначно – Т-клеточные рецепторы) будут несколько отличаться по строению друг от друга. В активном центре таких АТ или рецепторов находятся уникальные антигенные детерминанты, присущие только данному клону лимфоцитов и отличающие его от любых других. Они получили название *идиотопов*. Сам АГ-связывающий участок АТ был назван *паратопом*. Совокупность всех идиотопов данного антигена получила название *идиотипа*. При развертывании иммунного ответа первоначально синтезируются АТ первого поколения, направленные к данному АГ. Они получили название *идиотипических* антител (несущих идиотип). К их активным центрам, в свою очередь, впоследствии вырабатываются АТ второго поколения – *антиидиотипические*. Они блокируют синтез идиотипических АТ.

Так осуществляется естественное затухание иммунного ответа, снижающее вероятность развития аутоиммунных процессов.

В целом же в настоящее время оба механизма поддержания толерантности (деления клонов и их супрессия) рассматриваются как взаимодополняющие.

Полезные виды толерантности: ауто толерантность, толерантность матери к антигенам плода и полученная к аллергенам при иммунотерапии. Патологический вид – это анергия, неответаемость на вирулентные микроорганизмы.

ТЕМА 6. ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

- *Контрольные вопросы:*
 1. *Инфекция, инфекционный процесс*
 2. *Механизмы преодоления микроорганизмами барьеров системы иммунитета*
 3. *Патогенность и вирулентность. Факторы вирулентности*
 4. *Экзотоксины и эндотоксины бактерий*
 5. *Иммунитет и инфекция, их взаимоотношения*
 6. *Особенности антибактериального иммунитета: анти-токсического, против вне- и внутриклеточных бактерий*
 7. *Противовирусный иммунитет, роль неспецифических факторов, антител и Т-лимфоцитов*
 8. *Роль вирусов в развитии иммунопатологии*
 9. *Противопаразитарный иммунитет*
 10. *Противогрибковый иммунитет*
 11. *Иммунитет и воспаление*

Инфекция (инфекционный процесс) – патологический процесс в организме, возникающий вследствие взаимодействия между патогенным микроорганизмом и системой иммунитета макроорганизма и сопровождающийся размножением микроорганизма, изменением реактивности макроорганизма, повреждением тканей. Инфекция – это один из возможных результатов взаимодействия микро- и макроорганизма. Другим, вероятно, более частым является естественная резистентность, возникновение иммунитета или его усиление (при наличии).

Собственно «инфекционная болезнь» – это частное проявление инфекционного процесса, крайняя степень его развития.

Условия возникновения инфекционного процесса. Для возникновения инфекционного процесса необходимы три основных условия: *патогенный возбудитель, проникновение его во внутренние среды организма, восприимчивость макроорганизма.* Причем активность инфекционного процесса определяется степенью выраженности трех названных условий. Интенсивность инфекционного процесса при первом условии зависит от дозы и вирулентности возбудителя, при втором – от состояния естественных барьеров макроорганизма и места проникновения возбудителя, при третьем – от резистентности макроорганизма.

Резистентность может быть видовой, обусловленной врожденной генетически детерминированной (у человека против некоторых инфекций животных). Популяционная резистентность возникает из-

за иммунитета у большей части населения после вакцинации или перенесенной инфекции. Восприимчивость для большинства инфекций (кроме особо опасных) является индивидуальной и обычно обусловлена недостаточностью иммунитета.

Условно-патогенные микробы могут индуцировать инфекционный процесс в организме с нормальными защитными механизмами лишь тогда, когда соотношение инфицирующей дозы на единицу защитного фактора, например, на один фагоцит, будет превышать некий критический уровень. В такой ситуации фагоцит не в состоянии поглотить и переварить данное число микробов. Обычно инфекции, реализуемые («вызываемые») условно-патогенными микробами, возникают у людей с дефицитами в системе иммунитета, когда для этого достаточно небольшой дозы микроорганизмов, не инфицирующей людей с нормальной СИ.

Облигатно-патогенные микроорганизмы (особо опасных инфекций – чумы, сибирской язвы и др.) обладают высокой вирулентностью, факторами подавления и преодоления естественных барьеров иммунитета. Для защиты от них требуется предварительная активация СИ, индукция антител и/или иммунных Т-клеток, обладающих способностью резко усиливать реакцию иммунитета.

Инфекционные болезни - это обширная группа заболеваний человека, вызываемых патогенными вирусами, бактериями, риккетсиями, грибами и простейшими. Они развиваются вследствие взаимодействия макроорганизма и микроорганизма, каждый из которых обладает собственной биологической активностью. Инфекционные болезни - ведущая причина смертности в мире: ежегодно погибает около 17 млн. человек. Появились новые инфекции - ВИЧ-инфекция, лихорадка Эбола и др. Отмечается активация ранее известных болезней - туберкулеза, гепатитов, малярии и т.д.

6.1. Механизмы преодоления микроорганизмами барьеров иммунитета

Все микроорганизмы различаются по своей способности вызывать инфекционный процесс у человека или животных, т.е. по патогенности. **Патогенность**, или болезнетворность, является видовым признаком и представляет собой потенциальную возможность микроорганизма вызывать заболевание в чувствительном к нему макроорганизме. Патогенность определяет специфику инфекционного процесса, закреплена генетически и зависит от способности микроорганизмов образовывать факторы патогенности: токсины, ферменты агрессии, наличия рецепторов к клеткам-мишеням.

Гены, ответственные за *факторы патогенности* (ГФП) входят в состав мобильных генетических элементов (транспозонов, плазмид, умеренных бактериофагов). Эти гены – токсинов, адгезинов, факторов инвазии участвуют в селекции патогенных клонов микробов, обеспечивая быстрый способ приобретения новых генов в процессе эволюции и возникновение новых типов возбудителей, или новых вариантов среди известных. Таким путем возникают штаммы микробов с множественной лекарственной устойчивостью (микобактерии и др.).

Особенности организации ГФП позволяют создавать их «острова патогенности». Эти «острова», попадая в сапрофиты, переносят им новые свойства паразитизма в том числе способность *синтеза транспортной системы III типа*, ответственной за доставку факторов патогенности в эукариотные клетки макроорганизма.

Вирулентность - степень патогенности, является индивидуальным фенотипическим признаком каждого отдельного штамма патогенного микроорганизма и измеряется минимальными смертельными дозами (DLM или LD 50). Высоковирулентные микроорганизмы даже в малых дозах могут вызывать заболевания со смертельным исходом у иммунологически здоровых индивидуумов, а условно-патогенные - лишь при иммунодефицитах и большой дозе инфекта. Вирулентность патогенных микроорганизмов связана со способностью избирательно прикрепляться к чувствительным клеткам хозяина (*адгезия*), размножаться на их поверхности (*колонизация*), проникать в эти клетки (*пенетрация*) или подлежащие ткани (*инвазия*), преодолевать неспецифические и специфические факторы иммунитета (*агрессия*), образовывать экзотоксины (*токсигенность*), иметь общие антигены с клетками макроорганизма (*антигенная мимикрия*), оказывать *иммунодепрессивное действие*.

Первые этапы инфекционного процесса - *адгезия и колонизация* обусловлены неспецифическими и специфическими факторами.

Место проникновения микроба в организм обозначается как *входные ворота инфекции*.

Адгезия микробов к эпителию необходима для их размножения и образования колоний. В этом процессе участвуют электростатические силы и гидрофобные связи: чем выше гидрофобность поверхности бактерии, тем сильнее ее адгезия к клетке хозяина.

Многие бактерии имеют пили, которыми прилипают к поверхности клеток. Некоторые варианты *E. coli* несут пили I типа и могут связываться с клеточными рецепторами, содержащими D-маннозу, которая блокирует это взаимодействие. Другие имеют P-пили, прилипающие к P-фрагменту антигенов групп крови. Эта адгезия обусловлена наличием в пилиях дисахарида α -D-галактопиранозил-(1-4)-

β -D-галактопиранозид (GAL-GAL адгезия). Тщпы *E. coli*, прилипающие к эпителию кишечника, энтеропатогенны и индуцируют диарею. Липотейхоевые кислоты и М-белки стрептококков (*Streptococcus pyogenes*) имеются на фимбриях и обуславливают их адгезию к эпителию слизистой оболочки полости рта. Причем лигандом является липидная часть липотейхоевой кислоты, а рецептором – фибронектин на эпителии. Шигеллы прилипают к интегрину на мембранах М-клеток, находящихся в эпителии, покрывающем пейеровы бляшки, фагоцитируются ими, но не убиваются и, таким образом, избегают киллинга макрофагами. *Neisseria gonorrhoeae* использует пили как первичные адгезины и Ора-белок (opacity associated proteins) как вторичный адгезин для прикрепления и проникновения в лейкоциты. Антитела, блокирующие молекулы адгезии бактерий, препятствуют развитию инфекции.

Специфичность взаимодействия микроорганизмов с рецепторами на поверхности клеток обуславливает тропность отдельных возбудителей к определенным органам и тканям. Она определяет основные пути проникновения (входные ворота) и механизм передачи инфекции. Так ряд бактерий и вирусов имеет специфические адгезины к рецепторам эпителия дыхательных путей и могут распространяться только с помощью аэрогенного механизма передачи (респираторная группа инфекций).

Эти возбудители проникают через слизистую оболочку дыхательных путей. Проникновению бактерий способствует повреждение эпителия тропными вирусами (аденовирусы, риносинцитиальный вирус, грипп). Заражение происходит воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем. Крупные частицы с бактериями задерживаются слизистой носа и бронхов, а мелкие (менее 5 мкм) достигают альвеол.

Из входных ворот возбудитель распространяется различными путями. В одних случаях он попадает в лимфатические сосуды и током лимфы разносится по органам и тканям (лимфогенный путь распространения). В других случаях возбудитель распространяется с током крови (гематогенный путь распространения). От места входных ворот зависит клиническая картина заболевания. Например, если чумный микроб проникает через кожу, развивается бубонная или кожно-бубонная форма, через дыхательные пути - легочная.

Многие возбудители инфекционных заболеваний размножаются внутриклеточно и способны распространяться в межклеточном пространстве различных органов, в связи с чем очень важными компонентами вирулентности являются *пенетрация и инвазия*, которые, как правило, связаны со способностью микроорганизмов продуци-

рывать ферменты, вызывающие повреждение мембран живых клеток и волокон тканей: гиалуронидазу, нейраминидазу, протеиназы и др.

Инвазия в ткани для многих бактерий – ведущий механизм вирулентности. Некоторые виды сальмонеллы проникают в стенку кишечника через контакты эпителиальных клеток.

Агрессия – собирательный фактор вирулентности, определяется способностью микроорганизмов подавлять неспецифическую и иммунную защиту организма с помощью специальных веществ различной природы, встроенных в поверхностные структуры стенки (белок А стафилококка, белок М-гемолитического стрептококка, липополисахариды грамотрицательных бактерий, корд-фактор возбудителя туберкулеза, H-, O- и Vi-антигены энтеробактерий и др.), а также специальных ферментов или токсических метаболитов, которые разрушают и инактивируют иммуноглобулины, комплемент, лизоцим, интерфероны и другие гуморальные и клеточные компоненты иммунитета.

Уклонение от переваривания фагоцитами – распространенный механизм преодоления иммунитета. Иногда бактерии выделяют токсины, подавляющие их хемотаксис, а некоторые из них имеют капсулы, препятствующие адгезии фагоцитов. Шигеллы, сальмонеллы, риккетсии «скрываются» от макрофагов в клетках эпителия, которые их не переваривают. Другие «обходят» механизмы переваривания в самих макрофагах. Так, *Legionella pneumophilla* проникает в альвеолярные макрофаги и индуцирует пневмонию. Прилипание их к макрофагам вызывает появление длинных псевдоподий, которые образуют вокруг легионеллы кольца, формирующие затем пузырьки (кольцевой или спиральный фагоцитоз). Фаголизосомы ингибируются и бактерии размножаются в пузырьках. Микобактерии туберкулеза и бруцеллы живут в цитоплазме, препятствуют образованию фагосом, а другие бактерии могут быть резистентны к ферментам фаголизосом. Существуют и иные антифагоцитарные механизмы: выделение каталазы, разрушающей перекись водорода; связывание белков хозяина. Стафилококк имеет белок А, который связывает Fc-фрагмент IgG. Фагоцит может не узнать такой стафилококк, покрытый IgG.

Грамотрицательные бактерии имеют на мембране длинные О-специфические цепи, которые активируют комплемент альтернативным путем, но на удалении от клеточной стенки, не вызывая ее повреждения.

Наконец, при неблагоприятных условиях (действии антибиотиков, факторов иммунитета) бактерии (хламидии, микобактерии и др.) могут трансформироваться в L-формы, которые длительно персистируют в клетках, не вызывая иммунной реакции.

Капсулы бактерий богаты сialовыми кислотами, способствующими связыванию с СЗb-компонентом фактора Н, а не В, что подавляет активность СЗ-конвертазы комплемента. Поэтому капсулообразующие бактерии, кишечная палочка, стрептококки группы А и другие, мало чувствительны к комплементу. Более того, М белок стрептококков связывает фактор Н, что приводит к усилению распада комплекса СЗbВ.

Токсическое действие микробов обусловлено синтезом ими экзо- и эндотоксинов.

Экзотоксины и эндотоксины

Экзотоксины продуцируются в основном *грамположительными микробами* (возбудителями дифтерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены и др.) и выделяются во внешнюю среду. По химической природе они являются термолабильными *белковыми* веществами, обладающими ферментативными свойствами и избирательно поражающими отдельные органы и ткани. *Высокотоксичны*: 5 нг/кг ботулинического токсина – смертельны для человека. Экзотоксины изменяют обмен веществ, нарушают окислительный цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), вызывают выраженные явления интоксикации, сопровождающиеся нарушением деятельности физиологических систем: нервной, эндокринной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Они *органотропны*, например, экзотоксин возбудителя столбняка избирательно блокирует холинергические структуры двигательных центров спинного и продолговатого мозга, а холероген и некоторые энтеротоксины активируют аденилатциклазу энтероцитов, что приводит к увеличению выхода жидкости в просвет кишечника и диарее.

Эти экзотоксины состоят из субъединиц двух типов. *Субъединица А* ответственна за токсичность, активирует аденилатциклазу, а *субъединица В* обеспечивает прикрепление токсина к клеточным рецепторам.

Многие экзотоксины (энтеротоксины и др.) действуют как *суперантигены*, вызывая поликлональную активацию Т-лимфоцитов, что приводит к выделению избытка цитокинов и развитию воспаления.

Описано около ста бактериальных токсинов, которые отличаются друг от друга по молекулярной массе, химической структуре, рецепторам к различным клеткам макроорганизма, биологической активности и др.

По механизму действия токсины можно разделить на четыре основных типа: "*цитотоксины*", блокирующие синтез белка на субклеточном уровне и вследствие этого вызывающие гибель клеток (дифтерийный гистотоксин, дермонекротоксин и др.); "*мембрано-*

токсины", повышающие проницаемость клеточных мембран и вызывающие лизис эритроцитов (гемолизины), разрушение лейкоцитов (лейкоцидины) и т.п.; "**функциональные блокаторы**", блокирующие передачу нервных импульсов в клетках спинного и головного мозга (нейротоксины столбняка и ботулизма) или блокирующие отдельные ферментные системы (сибиреязвенный и чумный токсины, блокирующие аденилатциклазу); "**эксфолиатины**" и "**эритрогенины**", влияющие на взаимодействие клеток между собой и с межклеточным веществом. Многие бактерии могут синтезировать не один, а несколько разных токсинов.

Эзотоксины вызывают иммунный ответ со стороны макроорганизма и нейтрализуются соответствующими антителами (антитоксинами). Инактивированные формалином или другим способом, утратившие токсичность, но сохранившие антигенность эзотоксины получили название **анатоксинов**, которые применяются в качестве вакцин для профилактики и лечения заболеваний.

Эндотоксины тесно связаны с клеточной мембраной микробной клетки и освобождаются только после ее разрушения. Они содержатся преимущественно в **грамотрицательных** микробах. По химической природе относятся к липополисахаридам (ЛПС), в составе имеют О-антиген. Эндотоксины, в отличие от белковых эзотоксинов, более устойчивы к высокой температуре и вызывают однотипную реакцию не зависящую от того, из каких бактерий они происходят.

После освобождения из бактерии эндотоксин связывается с липополисахаридсвязывающим белком LBP (lipopolysaccharide-binding protein), а этот комплекс с рецептором CD14 на поверхности макрофага, что и вызывает выброс из него ИЛ-1, ФНО α и других цитокинов. Кроме того, на макрофагах имеются особые Toll белки, служащие рецепторами для ЛПС.

Эндотоксины (ЛПС) стимулируют образование макрофагами цитокинов, простагландинов и свободных кислородных радикалов.

При выделении бактериями небольшого количества эндотоксина, секретируемые макрофагами биологически активные вещества, способствуют уничтожению инфекции, инициируя локальный регулируемый иммунный ответ. Типичные эффекты, которые при этом наблюдаются (небольшая температура, мобилизация специфического и неспецифического иммунитета в ответ на микроорганизмы) обеспечивают в норме выздоровление. Тяжелая инфекция, сопровождаемая освобождением большого количества эндотоксина, вызывает системное выделение различных медиаторов, а они дилатируют сосуды и резкое падение артериального давления, что наблюдается при бактериальном, эндотоксиновом шоке.

Эндотоксины, в отличие от экзотоксинов, не вызывают сильного специфического иммунного ответа и синтеза нейтрализующих антител.

Иммунодепрессивное действие экзо-, эндотоксинов, других факторов патогенности – важный фактор преодоления защитных барьеров. Многие вещества микробов подавляют активность фагоцитов, метаболизм нейтрофилов, угнетают активность Т-хелперов и, наоборот, несколько активируют супрессивные механизмы иммунного ответа.

К факторам вирулентности относится также "*антигенная микрия*" - наличие у возбудителей общих антигенов с антигенами человека. Белки теплового шока hsp 60 и 70 кД имеются у микобактерий туберкулеза, сальмонелл и в клетках человека, что приводит к уклонению бактерий от иммунологического ответа хозяина. С одной стороны, - макроорганизм толерантен, не отвечает на антигены микроба, сходные по строению с его собственными, с другой стороны, - в случае возникновения такого ответа развивается аутоиммунная реакция на свои макромолекулы.

Изменение вирулентности микроорганизмов

Вирулентность микробов не постоянна и может изменяться спонтанно или целенаправленно:

I. Снижение или утрата:

Механизм

- Мутации генов (радиация и др.)
- Утрата плазмид с генами токсинов

Способы

- Длительное культивирование на голодных средах (БЦЖ)
- Культивирование в маловосприимчивом организме
- Воздействие мутагенами

Применение

- Для создания вакцин

II. Усиление или появление вирулентности

Механизм

- Генетические рекомбинации (конъюгации, трансформации, трансдукции), мутации
- Умеренные фаги (дифтерийная палочка)
- Приобретение плазмид (кишечная палочка)

Способы

- Пассажи через восприимчивый организм
- Воздействия и взаимодействия

Значение

- Внутрибольничные и другие инфекции. создание бактериологического оружия

6.2. Взаимоотношения иммунитета и инфекции

Взаимодействие между человеком и микроорганизмом может либо не иметь последствий, либо привести к колонизации им тканей, что проявится широким спектром клинических вариантов инфекционного процесса. Факторы, определяющие форму и тяжесть течения инфекционного процесса, зависят от микроорганизмов (доза, патогенность, вирулентность и т.д.) и от состояния макроорганизма (возраст, общее состояние здоровья, состояние иммунокомпетентных систем и т.д.).

Способность организма человека противостоять различным микроорганизмам обусловлена двумя механизмами: неспецифической противоинойфекционной резистентностью, которая сразу направлена на множество инфекционных агентов и развитием специфического иммунитета к конкретным микроорганизмам.

Результатом взаимодействия микробов и макроорганизма может быть *нестерильный иммунитет*, когда факторы патогенности и иммунитет уравновешены, *стерильный иммунитет* – освобождение от инфекта и *инфекция* – размножение вирулентного микроба (рис. 27).

Неспецифическая резистентность и местный иммунитет.

Возбудители заболеваний часто проникают в организм через слизистые оболочки носа, дыхательных путей, глаз, мочеполовых путей и кишечного тракта. Реже это происходит через кожу, преимущественно при повреждении эпителия.



Рис. 27. Соотношение иммунитета и вирулентности

На пути проникновения микробов находятся местные факторы защиты. Неповрежденные кожа и слизистые оболочки непреодолимы для многих микроорганизмов. Кроме механического барьера, кожа обладает значительными бактерицидными свойствами, которые связаны с выделением молочной и жирных кислот, ферментов, пота, сального секрета и т.д. Слизистые оболочки носоглотки и дыхательных путей обладают выраженными защитными свойствами. Секреты, выделяемые слизистыми, слюнными и пищеварительными железами, не только смывают микроорганизмы с поверхности сли-

зистых оболочек, но и оказывают существенное бактерицидное действие за счет содержащихся в них лизоцима, различных ферментов, кислой среды желудочного содержимого, нормальной микрофлоры организма и др. Важную роль для обеспечения функционирования неспецифических защитных механизмов играет сбалансированное питание. Угнетают эти механизмы неблагоприятные воздействия на организм: переохлаждение, переутомление, физические и психические травмы, хроническая алкогольная интоксикация и т.п.

Нормальная бактериальная флора слизистых оболочек, особенно кишечника, препятствует развитию патогенных микроорганизмов. Ее нарушение при антибиотикотерапии ведет к дисбактериозам и инфекции.

Неспецифическая защита организма в значительной мере контролируется генетическими механизмами, которые обеспечивают *видовой иммунитет* - невосприимчивость организмов одного вида к инфекционным заболеваниям другого вида вследствие исключения возможности размножения возбудителей. Имеются данные о генетически наследуемой невосприимчивости в отдельных популяциях людей к ряду инфекционных заболеваний (малярия, туберкулез, корь, полиомиелит и др.), нередко ассоциированной с системой HLA - антигенов.

Тяжелое течение инфекционного процесса или фатальный для хозяина исход может наблюдаться при снижении уровня неспецифической защиты и иммунологической реактивности хозяина, большой дозе и высокой вирулентности возбудителя, а также при неестественных путях его проникновения. Хронизация инфекционного процесса, как правило, определяется несостоятельностью иммунного ответа к возбудителю.

Неспецифические факторы врожденного иммунитета постоянно противостоят воздействию факторов патогенности условно-патогенных микроорганизмов, постоянно персистирующих на коже и слизистых оболочках. Они ограничивают их пролиферацию, элиминируют их избыточное количество и препятствуют проникновению во внутреннюю среду организма. Однако при ослаблении факторов иммунитета или поступлении избыточной дозы даже условно-патогенных микроорганизмов возможен прорыв барьеров естественного иммунитета и проникновение инфекта в организм - инфекция.

Комплекс факторов естественного врожденного иммунитета может полностью элиминировать микроорганизмы без развития специфического иммунного ответа. В этот комплекс входят гуморальные факторы: лизоцим, СРБ, маннансвязывающий белок, комплемент (альтернативный путь активации), трансферрин, а также клетки. ЕК могут лизировать некоторые бактерии (грамотрицатель-

ные). Еще эффективнее действуют фагоциты, поглощающие и переваривающие микроорганизмы, особенно после активации цитокинами. Все же фагоциты в ряде случаев (см. выше) не могут переваривать некоторые микробы, имеющие механизмы защиты и даже подавления фагоцитоза и переваривания.

В некоторых ситуациях микроорганизмы персистируют без явного иммунного ответа на фоне полезной ареактивности организма. Однако существуют механизмы, сдерживающие их размножение. К такой ситуации можно отнести *бактерионосительство*.

Факторы естественного иммунитета служат первым этапом защиты, а затем они включают механизмы адаптивного (приобретенного) иммунитета.

Приобретенный иммунитет.

Клетки СИ (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) широко представлены в коже и под эпителием слизистых оболочек. Часть их находится на эпителии в криптах миндалин, в местах покрытых плоским эпителием (пейеровы бляшки, бронхоассоциированная лимфоидная ткань). Здесь происходит первая встреча клеток СИ с вирусными и бактериальными антигенами. Иммунный ответ носит местный характер. Вдоль желез эпителия сосредоточены клетки, продуцирующие IgA, который, мигрируя через эпителиальную клетку, приобретает секреторный компонент и становится секреторным. Антитела этого класса играют важную роль в защите слизистых оболочек от микробов, т.к. опсонизируют микроорганизмы, препятствуют их прикреплению к эпителию и размножению. В секретах слизистых оболочках представлены иммуноглобулины IgM, IgE и IgG классов, в значительном количестве присутствуют лейкоциты.

Специфический иммунный ответ развивается в макроорганизме против антигенов возбудителя, его токсинов и других продуктов жизнедеятельности или против антигенов вакцин и анатоксинов. В результате такого взаимодействия клетки СИ, в первую очередь макрофаги, распознают чужеродные антигены уже в местах первичного внедрения и запускают иммунный ответ. В зависимости от химической природы антигенов возбудителя, внутри- или внеклеточной его локализации и других факторов, механизм санации макроорганизма может происходить с преобладанием Т-клеточного или антительного В-клеточного иммунитета. После элиминации возбудителя клоны эффекторных клеток под влиянием супрессии иммунного ответа уменьшаются и остаются долгоживущие клетки памяти, обеспечивающие длительный, а при отдельных инфекциях - пожизненный иммунитет.

При повторной встрече макроорганизм за счет даже небольшого фонового количества антител, а также способности быстрого раз-

множения Т- и В-лимфоцитов с привлечением клеток памяти способен нейтрализовать возбудителя. *Феномен развития иммунологической памяти* после первичной встречи с антигенами возбудителя лежит в основе применения вакцин и анатоксинов, а феномен усиления иммунологической памяти после повторных встреч с антигенами используется при ревакцинации - повторном введении вакцин с целью поддержания достаточно напряженного иммунитета.

Специфический иммунитет у части компактно проживающего населения (коллектива) составляет основу *коллективного иммунитета*: 80% иммунных людей достаточно для прекращения эпидемического распространения самых контагиозных инфекционных заболеваний. Однако в связи с тем, что не все вакцинированные отвечают достаточным иммунитетом, на практике для прекращения эпидемического процесса при различных инфекциях требуется прививать не менее 95% населения. Для объективного контроля за уровнем индивидуального и коллективного иммунитета определяют титры протективных антител в крови.

Способность к иммунному ответу изменяется с возрастом. В организме новорожденного функционируют уже все механизмы системы иммунитета, однако дети первых месяцев и даже первых лет жизни иначе чем взрослые реагируют на антигены. Защита новорожденных от микроорганизмов обеспечивается антителами - иммуноглобулинами класса G, проходящими трансплацентарно от матери. Существенный вклад в поддержание иммунологической реактивности детей вносит поступление секреторных иммуноглобулинов А, лизоцима и даже иммунокомпетентных клеток с молоком матери. У многих пожилых людей, особенно на фоне вирусных инфекций и других заболеваний, наблюдается снижение иммунологической реактивности и повышение чувствительности к инфекции.

Особенности приобретенного антибактериального иммунитета

Приобретенный иммунитет к бактериальным инфекциям различается по механизмам в зависимости от факторов патогенности возбудителя. В одних случаях, когда бактерии выделяют токсины, или чувствительны к антителам, он эффективен, в других - неэффективен, например, при индукции антител к внутриклеточным бактериям, в третьих - при выделении избытка цитокинов, иммунный ответ повреждает собственные ткани.

Бактериальные инфекции, которые зависят от продукции *экзотоксинов*, индуцируют антитоксический иммунитет (дифтерия, столбняк, ботулизм и др.). Ведущая роль в нейтрализации токсинов принадлежит IgM- и IgG-антителам (рис. 28). IgM-антитела в крови выявляются уже через 48 часов после заражения и достигают пика через 4-7 дней. Позже преобладают IgG-антитела. Молекула антите-

ла, присоединившись вблизи активного центра токсина, может стероохимически заблокировать его связь с рецептором. В комплексе с антителами токсин теряет способность к диффузии в тканях и может стать объектом фагоцитоза.

Основным механизмом *антибактериальной защиты* является фагоцитоз (рис. 28). В иммунном организме эффективность фагоцитоза повышается за счет опсонизирующего действия специфических IgM- и IgG-антител, взаимодействующих Fab-фрагментами с антигенами на поверхности бактерий и одновременно с Fc-рецепторами на мембранах фагоцитов.

Это приводит к окислительному взрыву и активации других бактерицидных систем фагоцитирующих клеток.

Активация системы комплемента комплексами «антитела-бактерии» приводит к разрушению липопротеиновых оболочек грамотрицательных бактерий, особенно нейссерий, а также к высвобождению анафилотоксинов, которые стимулируют дополнительный приток из плазмы крови гуморальных компонентов иммунитета и вызывают хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, осуществляющих фагоцитоз.

Некоторые бактерии уклоняются от контактов с фагоцитирующими клетками, прикрепляясь к поверхности слизистых оболочек и заселяя их. Функцию защиты слизистых оболочек выполняет секреторный IgA. Во всех секретах IgA, связавшись с бактериями или другими микроорганизмами, предотвращает их адгезию к поверхности слизистой.

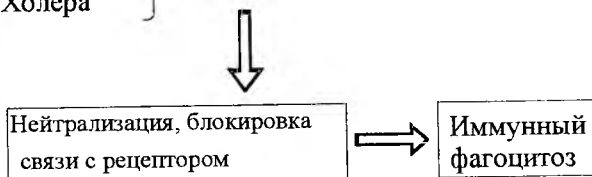
Секреторная система иммунитета защищает контактирующие с внешней средой слизистые оболочки. IgA подавляют адгезию бактерий к клеткам. IgE, связанные с тучными клетками, могут стимулировать аллергическое воспаление с участием лейкоцитов.

Приобретенный антибактериальный иммунитет, особенно с антителами против полисахаридных антигенов, как правило, является типоспецифическим и нестойким. Этим объясняются частые случаи повторных заболеваний бактериальными инфекциями и необходимость проведения частых ревакцинаций при использовании бактериальных профилактических вакцин, формирование нестерильного иммунитета, или неэффективность вакцинации при отдельных бактериальных инфекциях.

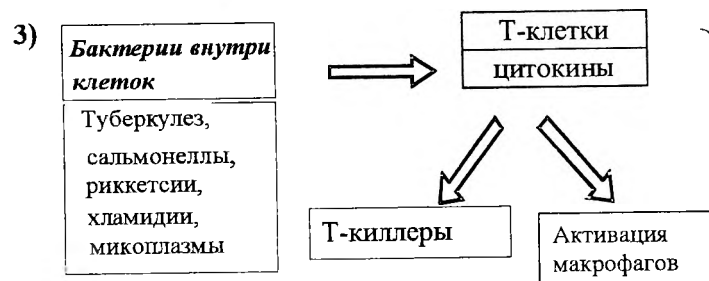
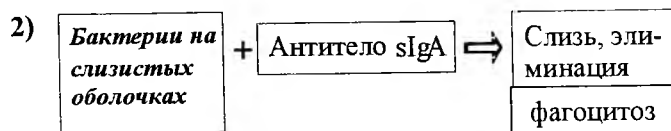
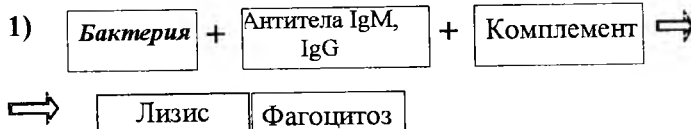
I. Инфекции, зависимые от экзотоксинов

- Дифтерия
- Столбняк
- Холера

Экзотоксин + антитело IgM, IgG



II. Бактериальные инфекции



антительный

Т-клеточный

Рис. 28. Особенности антибактериального иммунитета

Внутриклеточно паразитирующие бактерии: микобактерии туберкулеза, бруцеллы, сальмонеллы и др., а также риккетсии, хламидии и микоплазмы отличаются повышенной устойчивостью к ги-

бели после фагоцитоза. Они защищаются от механизмов уничтожения, подавляя слившиеся фагосомы с лизосомами, образуя наружную оболочку или выходя из фагосомы в цитоплазму. Эти бактерии уничтожаются механизмами Т-клеточного иммунитета (см. рис. 28). Специфические *цитокин-продуцирующие Т-хелперы* при контакте с зараженными макрофагами выделяют γ -интерферон, активирующий ЕК, макрофаги, которые становятся после этого более эффективны. Однако важнейший механизм – это индукция активности Т-киллеров, которые разрушают инфицированные клетки и делают доступными бактерии для других бактерицидных факторов, в том числе для активированных макрофагов. Поэтому напряженность антибактериального иммунитета при внутриклеточных инфекциях определяется не гуморальным, а Т-клеточным иммунитетом. Выраженность и сила этого иммунитета определяется путем постановки кожно-аллергических проб и в тестах оценки Т-клеточного иммунитета *in vitro*.

В большинстве случаев для оценки уровня противобактериального иммунитета используют различные методы выявления антител в сыворотке крови, даже если их уровень и не определяет напряженности антибактериального иммунитета. Для серологической диагностики используют *феномен нарастания титра циркулирующих антител* в динамике инфекционных заболеваний (метод парных сывороток), или определение в острую фазу заболевания ранних IgM. IgG-антитела появляются несколько позже, в период ранней реконвалесценции, и могут циркулировать в течение всей жизни, как после перенесенного заболевания, так и после вакцинации.

Таким образом, иммунитет к бактериям это постоянное взаимодействие между защитными механизмами организма и микробами, изменяющимися свойствами, эволюционная цель которых – выжить и противостоять действию этих механизмов. Выживаемость микробов обеспечивается защитой от фагоцитоза за счет капсул, секрецией экзотоксинов, подавляющих фагоциты и иммунные реакции. Иногда микробы заселяют относительно недоступные для СИ места организма. Антитела обеспечивают иммунитет, нейтрализуя токсины, активируя комплемент непосредственно на поверхности бактерий, и преодолевая антифагоцитарные свойства капсулы, опсонировав её с помощью IgG и C3b. Недостаточный эффект антител могут дополнить Т-киллеры.

Противовирусный иммунитет

Вирусы проникают в организм через кожу или слизистые оболочки. Многие из них непосредственно поражают слизистые обо-

лочки дыхательного и желудочно-кишечного трактов: риновирусы, микровирусы, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, ротавирусы. Другие, размножаясь в слизистой оболочке, затем быстро распространяются по крови, лимфе, нейронам: пикорнавирусы, вирусы кори, паротита, простого герпеса, гепатитов и др. Некоторые путем переноса насекомыми и другими способами попадают в кровь и органы: альфавирусы, флавивирусы, буньявирусы и др.

Для развития вирусной инфекции необходимы следующие условия: а) достаточно вирулентный вирус; б) проникновение его через входные ворота во внутреннюю среду организма; в) чувствительный к инфекции организм. Если имеется естественная и/или приобретенная резистентность и иммунитет, то организм будет невосприимчив даже к высоковирулентному вирусу. С другой стороны, ослабленный штамм вируса создает иммунитет даже в организме, чувствительном к инфекции, что используется для вакцинации.

Противовирусный иммунитет – состояние устойчивости организма к патогенному вирусу, осуществляемое системой иммунитета. Однако кроме системы иммунитета невосприимчивость к инфекции зависит от неиммунитетных факторов.

Неспецифическая резистентность и иммунитет. Резистентность и иммунитет к вирусам зависят от комплекса причин и факторов. Существует генетически обусловленная, врожденная, неспецифическая резистентность к вирусной инфекции у одних видов по сравнению с другими видами. Животные не восприимчивы ко многим инфекциям людей и, наоборот, человек не болеет чумой собак, а последние – гриппом, ВИЧ-инфекцией, другими инфекциями человека. Такая резистентность – обычно результат отсутствия условий у данного вида для паразитирования конкретного вируса. Часто она зависит от того, что на клетках этого вида не экспрессируются рецепторы, связывающие вирус. Например, для проникновения ВИЧ-вируса в клетку нужна молекула-рецептор CD4, связывающая его gp120, а также необходим корецептор CCR5. Вирус Эпштейна-Барра связывается с CD21 (CR2 рецептор комплемента), вирус кори – с CD46, широко представленной на лейкоцитах и других тканях, и т.д. Поэтому, вирусы тропны (обладают сродством) к клеткам и тканям, несущим к ним рецепторы: вирусы гепатита к клеткам печени – гепатоцитам, вирусы гриппа к эпителию верхних дыхательных путей, ВИЧ к Т-хелперам и т.д. Отсутствие тропизма обеспечивает местную тканевую резистентность к определенным вирусам.

На пути проникновения вирусов в клетку существуют различные неспецифические барьеры и факторы резистентности (табл. 2).

Таблица 2

Неспецифическая резистентность и иммунитет к вирусам

| Локализация вируса | Неспецифические факторы резистентности | Факторы системы иммунитета, действующие при данной локализации |
|--------------------|---|---|
| Накожно | Барьеры кожи (рН, эпидермис), неспецифические вироцидные факторы | |
| Слизистые оболочки | Слизь, эпителий, секрет, рН среды (кислоты желудочного сока), ферменты, вироцидные факторы местной воспалительной реакции | Фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), секреторные IgA антитела, интерфероны, ЕК, $\gamma\delta^+$ Т-клетки, В-клетки |
| Плазма крови | Вироцидные факторы, вируссвязывающие белки, СРБ, комплемент | Интерфероны, фагоциты, ЕК, антитела IgM, IgG, IgD, Т-киллеры, комплемент |
| Мембраны клеток | Наличие или отсутствие рецепторов для вируса, местное воспаление | Т-лимфоциты с рецепторами для вирусов на клетках (например, CD4 или CD8), антитела, Т-киллеры |
| Внутриклеточная | Ферменты активированных интерфероном клеток | Специфические Т-киллеры (СТКР), антитела |

Кожа служит защитным барьером против большинства вирусов, и они могут проникнуть в организм только при ее повреждении. То же самое относится к слизистым оболочкам, где на пути вирусов имеется слизь с вироцидными и вируссвязывающими факторами, которая удаляется вместе с ними. Ферменты слизи, протеазы, кислая среда желудочно-кишечного сока, желчь разрушают многие вирусы. Вирусы могут удаляться и выделяться всеми органами выделения: почками с мочой, печенью с желчью, секретами экскреторных желез, как в результате повреждения клеток, так и из-за повышения проницаемости эпителия.

На эпителии слизистых оболочек имеются фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), которые могут нейтрализовать вирусы, хотя сами могут служить мишенью для этих паразитов, особенно когда они предварительно не активированы и находятся в покое. Дефективные нейтрофилы разрушают вирус простого герпеса.

Нейтрализовать вирусы могут ЕК-клетки. Наиболее эффективны активированные (например, интерфероном) ЕК, которые появляются обычно через двое суток после проникновения вируса. ЕК разрушают клетки, пораженные вирусом, так как они теряют антигены МНС I класса и поэтому становятся «чужими».

Комплемент, активированный вирионом по классическому или альтернативному пути, может повреждать его суперкапсид. Этот процесс более эффективен, если вирусные оболочки покрыты антителами и комплемент активируется образовавшимся комплексом антиген-антитело.

Интерфероны, которые могут содержаться в секрете в значительном количестве, стимулируют резистентность клеток к вирусам.

Сильным специфическим защитным фактором слизистых оболочек против проникновения вирусов служат *секреторные IgM и IgA-антитела*, которые, связываясь с ними, блокируют рецепторы вирусов и их способность адсорбироваться на клетках. Однако такие антитела имеются или после предварительной иммунизации, или после перенесенной инфекции, т.е. при наличии *иммунологической памяти к антигенам* данного вируса.

Т-клетки, несущие $\gamma\delta$ -рецепторы, которые имеются в слизистых оболочках, и их рецепторы обладают специфичностью ко многим вирусным антигенам, а также $CD5^+$ В-лимфоциты, секретирующие естественные антитела, тоже служат ранним, относительно специфичным, барьером для вирусов.

Однако даже при микротравмах кожи и слизистых оболочек механическими, физическими и биологическими факторами, а также химическими веществами, вирусы легко преодолевают их барьеры. Это происходит и при метаболических расстройствах, нарушении секреции слизи, десквамации эпителия, угнетении трофики и особенно подавлении синтеза секреторного IgA, что наблюдается уже при любом повреждении эпителия слизистых оболочек, который синтезирует его секреторный компонент.

В плазме крови или лимфе, куда вирусы попадают, преодолев барьеры кожи или слизистой оболочки, они могут нейтрализоваться IgM, IgG-антителами и комплементом, а возможно и Т-киллерами, если таковые имеются при наличии поствакцинного иммунитета или после перенесенной инфекции.

Следовательно, резистентность и иммунитет к вирусам зависят от исходного состояния неспецифической резистентности и иммунитета к вирусу, предшествующей неспецифической и антиген-специфической активации клеток системы иммунитета.

Критическим моментом в развитии инфекции является связывание поверхностных структур вируса с мембраной клетки мишени, в котором участвуют или специальные белки и гликопротеиды-рецепторы или молекулы адгезии. Однако и после проникновения вируса в клетку у нее есть механизм защиты – блокировка его репликации, если она активирована интерфероном.

Интерфероны и их роль в противовирусном иммунитете (см. 3). Интерфероны блокируют репликацию вирусов в клетках. В ответ на интерфероны клетка синтезирует два энзима. Один из них – 2'5'-олигоаденилатсинтетаза, продукт которой, олигоаденилат, активирует внутриклеточную рибонуклеазу, разрушающую вирусную РНК. Второй энзим – протеинкиназа, активирующаяся в присутствии двуспиральной РНК вируса, катализирует фосфорилирование (инактивацию) фактора eIF2 α , необходимого для инициации синтеза вирусных белков. Следовательно, интерфероны не блокируют проникновение вируса в клетку и их противовирусный эффект является опосредованным через изменение клеточного метаболизма. Вирусные, особенно двуспиральные РНК, являются сильными индукторами интерферонов (интерфероногенами). Поэтому, если вирус частично разрушается неспецифическими факторами иммунитета до проникновения в клетку, вирусная РНК может индуцировать синтез интерферона и тем самым резистентность клетки к вирусу. В свою очередь интерфероны активируют макрофаги и ЕК и тем самым повышают возможность разрушения вирусов.

Уклонение вирусов от иммунитета. Антигены вирусов. Антигены вирусов – это белки и гликопротеиды их суперкапсида, капсида, внутренние белки-ферменты и нуклеопротеиды. Так, у вируса гриппа основными антигенами служат нейтроаминидаза и геммагглютинин, у вируса гепатита В – поверхностный HB_s антиген, а также HB_e, HB_c, у ВИЧ вируса – его белки p14, 18 и гликопротеиды – gp120 и другие. У вируса гепатита А идентифицировано более 40 антигенореактивных доменов в структурных и неструктурных белках. Каждая такая антигенная молекула имеет много антигенных эпитопов, поэтому антитела к ним могут отличаться по специфичности. Кроме того, антигенная структура многих вирусов может изменяться, что препятствует развитию иммунитета. протективными свойствами – способностью индуцировать иммунитет обладают поверхностные, оболочечные антигены вирусов.

Вирусы уклоняются от элиминации системой иммунитета, изменяя антигенные свойства. Точечные мутации вызывают небольшие изменения (*антигенный дрейф*), а большие изменения, приводящие к эпидемиям, могут возникать в результате пересортировки сегментов генома или обмена генетическим материалом с другими вирусами, имеющими иных хозяев (*антигенный шифт*).

Зараженные вирусом клетки экспрессируют на своей поверхности его антигены, так как оболочки вирусов часто формируются из клеточных мембран. Если экспрессируется белок слияния, то клетки образуют синцитий. Вирусные антигены на поверхности клеток распознаются системой иммунитета с образованием антител и Т-киллеров. Антитела и Т-киллеры специфичны против разных эпитопов одного антигена.

Иммунитет возникает если уничтожаются свободные вирионы или/и зараженные ими клетки.

Вирусные антигены (наряду с антителами) могут присутствовать в крови и других биологических жидкостях больных. Их выявление (обычно методом ИФА или РИФ) используется для диагностики инфекций.

Приобретенный противовирусный иммунитет. Резистентность к вирусам в иммунном организме, например, после вакцинации вирусными вакцинами, при прочих равных условиях с неиммунным организмом по неспецифической резистентности, зависит от наличия специфических факторов иммунитета – IgG, IgM, секреторных IgA антител, возможно IgD антител, а также иммунных Т-киллеров.

Все вирусные антигены являются Т-зависимыми. Антигенпредставляющие клетки презентуют одни вирусные антигены, связанные с МНС-I класса CD8⁺ Т-лимфоцитам, из которых возникают иммунные Т-киллеры. Другие антигены представляются в комплексе с МНС-II класса CD4⁺ Т-хелперам, которые индуцируют синтез антител к вирусным антигенам вначале IgM, а затем IgG-класса. Антитела против вирусных антигенов, даже в низких концентрациях, способны нейтрализовать вирус, блокируя его рецепторы и проникновение через входные ворота в кровь и/или фиксацию на клетках-мишенях (IgG, IgM), а также при первичном попадании его на эпителий слизистых (sIgA). Это объясняет высокую эффективность вакцинации для долговременной профилактики и эффективности введения специфических иммуноглобулинов для экстренной кратковременной профилактики при многих вирусных инфекциях. Антитела, при их наличии в достаточном количестве могут нейтрализовать свободные вирионы, особенно в тех случаях, если они находятся в крови внеклеточно. Однако антитела только блокируют

вирионы, а их лизис осуществляют компоненты активированного комплемента. Разрушать вирион, «покрытый» антителами, могут К-клетки – (гранулоциты, макрофаги) осуществляющие антителозависимую клеточную цитотоксичность. Антитела же обеспечивают защиту и от повторного заражения. Они эффективны при кори, полиомиелите, паротите, краснухе, гриппе (к конкретному серотипу) и других инфекциях. При таких инфекциях уровень антител отражает напряженность иммунитета. Однако антитела не всегда эффективны против вирусов, особенно после их проникновения в клетку.

Появление антител у больных не ликвидирует развившуюся ВИЧ-инфекцию, гепатиты и другие инфекции. Для этого необходимо дополнительное сочетание факторов: активированные макрофаги, Т-киллеры, активация интерферонами резистентности к вирусам у клеток-мишеней. В некоторых ситуациях антительный иммунный ответ препятствует развитию эффективного Т-клеточного ответа (конкуренция активности Тх 2 и Тх 1). Более того, покрывая вирус, но не повреждая его, антитела могут усиливать его проникновение в клетку, связываясь своими Fc-фрагментами с Fc-рецепторами клеток (например, вирус денге).

Комплемент осуществляет нейтрализацию некоторых вирусов, покрытых антителами. Без антител он способен инактивировать вирусы, имеющие рецепторы для C1q комплемента (ретровирусы и др.), связывая который, они активируют классический путь его активации.

Вирусы, которые проникают в соседние клетки, минуя встречу с антителами, уничтожаются механизмами клеточного иммунитета. Макрофаги фагоцитируют вирусы, и многие из них разрушают. Фагоцитоз усиливается, если вирион опсонирован антителами. Однако некоторые вирусы, например ВИЧ, резко активируют макрофаги, которые выделяют избыток цитокинов (ИЛ-1, ФНО α), повреждающих другие клетки, но не вирусы.

Важным фактором противовирусного иммунитета служат *вируспецифические Т-киллеры*.

После стимуляции антигенами Т-лимфоциты становятся анергичными, если не получают второго сигнала от костимулирующих молекул. Во многом это также зависит от количества, распределения, процессинга и кинетики антигена как в антигенпредставляющих клетках, так и среди регионарных лимфоидных и других органов и тканей.

При большинстве контролируемых вирусных инфекций Т-клетки либо элиминируют вирус, либо супрессируют его, что приводит к развитию безвредной персистентной инфекции. Однако, например, ВИЧ инфицирует ключевые клетки СИ – CD4⁺ и дезоргани-

зует ее реакции. Инфицированные клетки начинают экспрессировать поверхностные вирусные антигены через короткое время после проникновения в них вируса. Быстрое уничтожение таких клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами (рис. 29) предотвращает репликацию вируса, а Т-хелперы 1 типа, выделяя гамма-интерферон, подавляют репликацию вируса в здоровых клетках. Вирус-специфические Т-клетки находят как при иммунитете, так и при персистирующей инфекции, однако для иммунитета количество их должно быть достаточным. Так, в крови больных, выздоравливающих от инфекционного мононуклеоза имелось 2250-8200 $CD8^+$ -Т-клеток (35% $HLA-DR^+CD8^+$ и 34-60% $CD45RO^+CD8^+$) в 1 мкл специфичных против вируса Эпштейна-Барра, что было достаточным для развития иммунитета.

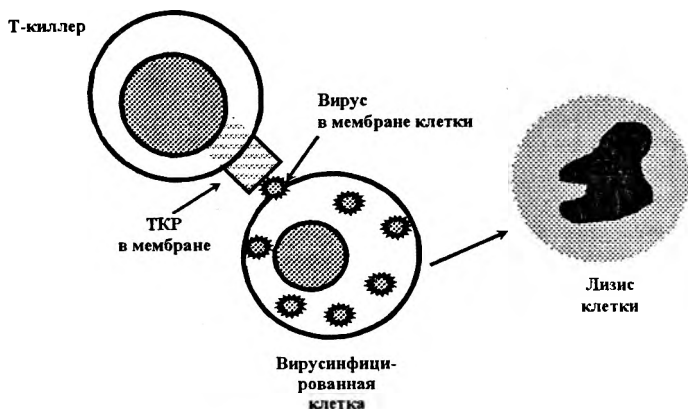


Рис. 29. Лизис вирус-инфицированных клеток Т-киллером
ТКР – рецептор Т-киллера

При персистирующих инфекциях в крови имеется от 1 до 10% распознающих антиген $CD8^+$ Т-лимфоцитов, определяемых по связыванию меченых тетрамеров главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса I, несущих вирусные пептиды.

Существуют неясные механизмы резистентности к ВИЧ-вирусу. Некоторые люди остаются неинфицированными после многочисленных половых контактов с инфицированными. Антител и антигенов ВИЧ-вируса у них не выявляется. $CD4^+$ -клетки *in vitro* чувствительны к заражению вирусом, но $CD8^+$ -клетки подавляют его репликацию нецитолитическим механизмом.

Хронические вирусные гепатиты сопровождаются повышением уровня интерлейкинов, особенно ФНО α и ИЛ-4, что не способст-

ует иммунитету. $CD8^+$ эффекторные клетки присутствуют в крови здоровых, контактировавших с болезнями вирусным гепатитом С. У больных с хронической инфекцией таких клеток меньше. Хронизация гепатита С связана с преобладанием функций $T_H 2$.

Результат иммунной реакции на внедрение вирусов может быть различным: уничтожение или инактивация самого вируса, без разрушения зараженных вирусом клеток; разрушение и элиминация модифицированных вирусом клеток хозяина с повреждением органов и тканей; элиминация вируса и повреждение органов и тканей; отсутствие реакции на латентную персистенцию вирусов. Некоторые вирусы паразитируют непосредственно в клетках системы иммунитета, повреждая их и вызывая иммунодефицит не только к своим антигенам, но и к возбудителям других заболеваний (цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека и др.).

Если инфекция поражает нелимфоидные органы (кожу, яичники, почки и др.), антитела и Т-клетки не могут обеспечить нейтрализацию инфекта. Только предварительно активированные Т-лимфоциты мигрируют в периферические органы и обеспечивают защиту. Однако протективные Т-клетки памяти тоже антигензависимы, как и их исходная активация. Когда В-клетки памяти переносят интактному реципиенту они не защищают от вируса, введенного через 1-2 дня. Однако нейтрализующие антитела или предварительно за 3-8 дней активированные протективным антигеном вируса В-клетки, защищают от вируса.

Продолжительность активного противовирусного иммунитета составляет от нескольких месяцев до многих лет (в течение всей жизни - к вирусам кори, полиомиелита и др.). Она зависит от наличия долгоживущих субпопуляций Т- и В-клеток памяти. Именно феномен иммунологической памяти лежит в основе приобретенного активного противовирусного иммунитета. При наличии клеток памяти они быстро активируются антигенами вируса и выделяя цитокины и антитела, активируют другие лейкоциты, обеспечивающие защиту от инфекции.

Искусственный пассивный иммунитет, созданный введенными противовирусными иммуноглобулинами, сохраняется несколько недель.

Модификация иммунного ответа вирусами и индукция иммунопатологии. Помимо антигенной изменчивости (как способаклонения от факторов иммунитета) белки вирусов могут иметь общность строения с белками клеток организма - антигенную мимикрию, что мешает распознавать их чужеродность, а в случае развития иммунного ответа вызывает аутоиммунные реакции. Более того, некоторые бел-

ки, продуцируемые вирусами, могут иметь свойства цитокинов и вызывают иммуномодуляцию. Например, один из белков вируса Эпштейна-Барр обладает свойствами ИЛ-10, цитомегаловирус (ЦМВ) усиливает синтез ИЛ-10 и поэтому они угнетают активность Тх 1 типа, переключая ответ на Тх 2 и синтез антител, неэффективный в элиминации вируса.

Вирусы блокируют процесс представления антигена молекулами HLA I и II классов, литическое действие ЕК и цитокиновую модуляцию экспрессии молекул HLA. Они ингибируют эффект цитокинов через сигнальный путь JAK/STAT, опосредованный γ -интерфероном, протеолиз белков протеасомами, TAP-опосредованный транспорт пептидов в эндоплазматический ретикулум (белки US6 и JCP47 вируса герпеса).

Цитомегаловирус подавляет индуцибельную экспрессию молекул HLA I и II классов в макрофагах, эндотелии и фибробластах. Механизм обусловлен ингибированием передачи сигнала γ -интерфероном и снижением активности янус-киназы JAK за счет ее деградации. Этим объясняется способность ЦМВ избегать иммунной элиминации и его латентная персистенция.

Вирус кори может блокировать секрецию моноцитами ИЛ-12.

Некоторые вирусы образуют короткие отрезки РНК, которые подавляют активность протеинкиназы и интерферона.

Кроме того, скорость размножения вирусов и накопление вирионов опережает более медленно формирующиеся факторы иммунитета, что служит одним из механизмов его преодоления. Другой путь преодоления иммунитета – переход в форму *провируса*, когда не формируются антигены, но сохраняется вирусная генная информация до благоприятного периода репликации.

Модификация иммунного ответа вирусами служит основой его усиления или угнетения на другие вирусы и бактерии. Еще Пирке наблюдал транзитное исчезновение ПЧЗТ на туберкулин (активный Тх 1 типа) у больных корью. Аналогичное явление могут вызывать вирусы гриппа и краснухи. Даже после вакцинации коревой и краснушной вакцинами может наблюдаться угнетение реактивности лимфоцитов, фагоцитоза, хемотаксиса. Эффекты модуляции иммунного ответа вирусами разнообразны: выявлено изменение свойств и функциональной активности субпопуляций лимфоцитов, угнетение хемотаксиса и фагоцитоза лейкоцитов, подавление образования Т-киллеров, иммунных к другому вирусу, повышение чувствительности организма к неродственным инфекционным возбудителям, угнетение первичного и вторичного антителообразования у мышей после иммунизации эритроцитами барана.

Иммунодефициты и аллергия часто индуцируются вирусами. Угнетение реактивности организма при острых вирусных инфекциях обычно транзиторны, наблюдаются в течение 7-22 дней. Однако в некоторых случаях возникший иммунодефицит может сохраняться всю жизнь, особенно если он возник у плода или новорожденного. Вирусные инфекции обычно ассоциируются с дефектами Т-клеток. При герпес-вирусной инфекции снижен уровень sIgA. Даже после вакцинации ослабленными вакцинами могут наблюдаться генерализованные инфекции. Многие вирусы (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ВИЧ) индуцируют иммунодефициты или вызывают при их наличии генерализованную патологию. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных приводит к дисиммуноглобулинемии, Т-лимфопении, изменению состава субпопуляций лимфоцитов, что сохраняется более 8 месяцев. На этом фоне легко развиваются условно-патогенные бактерии.

Вирусная иммуносупрессия ответа на один инфект может сопровождаться его гиперактивацией на другие инфекционные антигены или неинфекционные аллергены, что служит причиной развития аллергии. После гриппа и аденовирусных инфекций часто развивается бронхиальная астма и аллергические заболевания верхних дыхательных путей. Вирусы индуцируют секрецию гистамина тучными клетками, а он подавляет фагоцитоз бактерий.

Следовательно, вирусы могут изменять, модифицировать иммунный ответ. Механизм нарушений иммунореактивности при вирусных инфекциях может быть обусловлен:

- размножением вируса и разрушением части клеток (лимфотропные вирусы: Эпштейна-Барра трансформируют В-лимфоциты, а ВИЧ разрушает CD4 Т-лимфоциты, вирусы краснухи, ветряной оспы, герпеса, полиомиелита подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов);
- активацией макрофагов с выделением ими цитокинов, изменяющих реактивность (ВИЧ-вирус и др.), подавлением экспрессии HLA-DR антигенов на антигенпредставляющих клетках, нарушением адгезии, кооперации клеток в иммунном ответе (ВИЧ, вирусы гепатитов, гриппа и др.);
- апоптозом, индуцированным вирусом, некоторых субпопуляций клеток, особенно Т-хелперов; стимуляцией дисбаланса между Тх1 и Тх2, приводящего к развитию иммунодефицита или аллергии (вирус гриппа, аденовирусы, вирус кори и др.);
- цитокиноподобным действием вирусных пептидов, связыванием цитокинов вирусными белками, подавлением их синтеза (цитомегаловирус, вирусы гепатита и др.);

- подавлением бактерицидности нейтрофилов (вирусы кори, гриппа);
- поликлональной активацией Т- и В-лимфоцитов вирусными суперантигенами, приводящей к угнетению специфического противовирусного ответа и развитию аутоиммунных реакций.

Вирусы индуцируют **иммунопатологические процессы**. Комплексы «вирусный антиген - антитело» повреждают сосуды, вызывая васкулиты, которые наблюдаются при многих вирусных инфекциях и проявляются в виде сыпей.

Наиболее часто возникают вирусные иммунокомплексные гломерулонефриты (гепатит В и др.), синовиты и артриты. Вирус-специфические Т-киллеры лизируют инфицированные гепатоциты и другие клетки, даже если они не разрушаются вирусом.

Реакции повышенной чувствительности замедленного типа, вызываемые вирусами, могут повреждать окружающие ткани и приводить к развитию воспалительных процессов.

За счет антигенной мимикрии и в связи с иммунной реакцией (антитела, Т-киллеры) на антигены вируса, связанные с мембраной клетки, развиваются аутоиммунные реакции и заболевания. Больные гепатитом С, имевшие антитела к антигенам щитовидной и поджелудочной железам имеют риск развития гипотироза и сахарного диабета.

Гены вирусов, интегрированные в клеточный геном клеток СИ, изменяют активность соседних генов и могут быть причиной их повышенной или сниженной активности и как следствие этого приводить к развитию иммунодефицита, аллергии или аутоаллергии (аутоиммунной реакции).

В норме аутореактивные к эпителию желез внутренней секреции Т-лимфоциты подвергаются апоптозу при взаимодействии с его LCD95; дополнительная стимуляция вирусом предотвращает их апоптоз и ведет к пролиферации и аутоиммунному процессу.

Противопаразитарный иммунитет

Простейшие имеют много различных антигенов и вызывают длительные инфекции. При протозойных инвазиях, когда возбудитель находится *в крови* (малярия, трипаносомозы), напряженность иммунитета определяют гуморальные факторы, а когда паразиты размножаются *в тканях* – клеточные.

Простейшие в процессе эволюции выработали множество механизмов уклонения от иммунологического надзора хозяина. Например, африканские трипаносомы и многие другие характеризуются высокой *изменчивостью поверхностных антигенов* в процессе пара-

зитирования у одного хозяина. Возбудители лейшманиоза, малярии, токсоплазмоза успешно размножаются в присутствии антител. *Leishmania sp.*, *Trypanosoma cruzi* и *Toxoplasma gondii*, находят убежище от антител внутри макрофагов и используют для выживания ту же стратегию, что и внутриклеточно паразитирующие бактерии. Однако, если макрофаги обработаны («покрыты») антителами или получены от иммунизированных животных, то они подавляют размножение *Toxoplasma gondii*. Некоторые паразиты избегают распознавания, маскируясь под антигены хозяина, используя при этом либо явление мимикрии, либо, сорбируя белки хозяина на своей поверхности. Другие микроорганизмы, такие как *Trypanosoma brucei* и некоторые виды малярийного плазмодия, обладают необычной способностью экспрессировать на своей поверхности доминантный антиген, который в результате переключения генов может изменяться при появлении антител к его первому антигенному варианту. Все паразиты вызывают и неспецифическую супрессию системы иммунитета хозяина.

Полостные паразиты, находящиеся на поверхности слизистой оболочки (*Amoeba*, *Giardia*, *Trichomonas*) тоже индуцируют иммунный ответ, однако он недостаточен для их элиминации уже потому, что ограничен контакт между антигенами паразита и клетками СИ.

При протозойных инвазиях, как правило, наблюдается паразитоносительство, сопровождаемое иммунными и аллергическими реакциями. Обычно при гельминтной инвазии значительно усиливается синтез IgE, что может приводить к индуцируемому тучными клетками притоку эозинофилов к месту инфекции. Шистосомы, покрытые IgG или IgE, уничтожаются прилипающими к ним эозинофилами. Эозинофилы – основные эффекторы противопаразитарного иммунитета. С помощью низкоаффинных Fcε – рецепторов (FcεII или CD23) они прикрепляются к IgE антителу, связанному с гельминтом, дегранулируют и выделяют цитокины (интерлейкины 1, 3, 4, 5, 6, 8 и др.), главный основной белок, катионный белок, пероксидазу, анионы супероксида, которые лизируют кутикулу гельминта. Цитокины привлекают клетки, возникают клеточные инфильтраты по типу поздней фазы аллергии немедленного типа с накоплением эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов, T_H 2, выделяющих новую серию цитокинов и ферментов, что в итоге обеспечивает разрушение паразита. Его могут уничтожить макрофаги, если будут активированы лимфокинами, которые продуцируют Т-клетки. Для изгнания гельминтов из кишечника требуется совместное действие как антител, так и стимулированных лимфокинами бокаловидных клеток, выделяющих муцин.

Против простейших, паразитирующих *внутриклеточно*, основную защиту обеспечивают Тх 1, выделяющие ИФНγ и активирующие макрофаги.

Однако, в целом многие паразиты, хотя всегда вызывают иммунный ответ, довольно резистентны к его эффекторным факторам и могут долго персистировать в организме.

Хроническая персистенция антигенов паразитов, устойчивых к иммунному ответу, может вызывать повреждение тканей в результате иммунопатологических реакций, обусловленных иммунными комплексами, таких как нефротический синдром, гранулематоз печени и аутоиммунные болезни сердца. Вызываемое паразитами иммуносупрессивное состояние повышает чувствительность организма к бактериальным и вирусным инфекциям.

Антигенная изменчивость в течение жизненного цикла, низкая протективная активность антител и специфических клеточных эффекторных механизмов элиминации простейших, не позволили до сих пор создать ни одной эффективной вакцины против них (испытывается против малярии).

Для диагностики многих протозойных инвазий используются внутрикожные пробы или лабораторные тесты клеточного иммунитета. В последние годы в связи с разработкой высокочувствительных серологических тестов (иммуноферментный и радиоиммунный анализ) все более широко используют определение IgM- и IgG-антител. Особенностью противопаразитарного иммунитета является также синтез большого количества IgE-антител.

Таким образом, механизмы противинфекционного иммунитета разнообразны и зависят от вида инфекта, его свойств, дозы, а также от состояния иммунологической реактивности организма.

Противогрибковый иммунитет

Антигены грибов содержатся в их спорах (конидии), клеточных стенках (полисахариды, гликопептиды) и цитоплазме. Выявлено более 80 различных антигенов.

Споры непатогенных и условно-патогенных грибов имеются в воздухе в течение года, но особенно в весенне-осенний период, в большом количестве и являются причиной респираторной аллергии (риниты, бронхиальная астма). При этом выявляются IgE-антитела против аллергенов спор грибов.

Инфекции, вызываемые грибами, могут поражать кожу (дерматомикозы), подкожную клетчатку или глубжележащие ткани (глубокие микозы). Некоторые инфекции – кандидозы, развиваются только на фоне иммунодефицита. При каждой форме инфекций

имеются особенности реакций СИ. Однако, как правило, наблюдаются смешанные реакции.

Механизмы иммунитета к патогенным грибам подобны тем, которые встречаются при противобактериальном иммунитете.

Естественный врожденный иммунитет обеспечивается нейтрофилами и макрофагами за счет фагоцитоза и действия дефензинов и кислородзависимых механизмов цитолиза. Грибы могут запускать альтернативный путь активации комплемента.

Предрасположенность к грибковым инфекциям обусловлена недостаточностью факторов иммунитета, клеточные факторы которого (Тх 1) могут угнетаться преимущественной активацией антигенами Тх 2 и их цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-10).

Основу специфического иммунитета составляют активность Тх 1 типа, которые, выделяя ИФН γ , активируют макрофаги, фагоцитирующие грибы и оказывающие фунгицидный эффект. Участие Т-киллеров выражается в прямом фунгицидном действии.

Защитный эффект антител может проявляться в опсонизации клеток грибов для фагоцитоза, хотя некоторые из них могут быть чувствительны и к лизису комплементом. Антитела класса IgG к некоторым условно-патогенным грибам (*Candida albicans*), часто встречаются у здоровых лиц, однако увеличение титра IgM-антител указывает на инфекцию.

IgE-антитела находят при аллергических реакциях, которые часто сопровождают грибковые инфекции, или развиваются на аллергены непатогенных грибов. Выявление антител и антигенов (маннаны) в крови больных применяют для диагностики грибковых инфекций. У больных положительны немедленные и замедленные кожные пробы на аллергены грибов.

Иммунитет и воспаление

Неспецифическая и специфическая активация любых лейкоцитов антигенами микробов и вирусов всегда приводит к воспалению, которое окончательно уничтожает возбудитель. Макрофаги, выделяя цитокины (ИЛ -1, 4, 6, 8 и др. ФНО α), в процессе фагоцитоза, стимулируют не только Тх, но также лейкоциты и клетки эндотелия сосудов к экспрессии адгезинов. Адгезины Р и Е (ICAM -1 и др) эндотелия взаимодействуют с LFA-1 лейкоцитов. Они замедляют, а затем и прекращают своё движение в капиллярах. Сосуды расширяются и лейкоциты мигрируют (диapedез) между эндотелиальными клетками. Этот процесс усиливается продуктами активации комплемента и хемокинами α и β . Первые - стимулируют миграцию нейтрофилов, вторые - моноцитов. В результате в очаге воспаления накапливаются

лейкоциты всех типов, которые не только разрушают патоген, но и (вследствие неспецифичности повреждающих цитокинов и ферментов), собственные ткани.

Поэтому, будучи полезным для элиминации микробов, воспаление в той или иной степени повреждает окружающие ткани и, если оно достаточно сильное, приводит к тяжелым последствиям.

Помимо эндотоксинового шока (см. выше) избыток цитокинов может вызывать некрозы также как в реакции Шварцмана: внутривенное введение грамотрицательных бактерий кролику приводит к развитию гемморагического некроза кожи в месте предварительной (за 4 часа) внутрикожной инъекции таких бактерий. Причиной служит повторное выделение и воздействие большого количества ФНО α и других цитокинов.

7. ИММУНОПАТОЛОГИЯ

- *Контрольные вопросы*
 1. *Виды иммунопатологии*
 2. *Классификация иммунодефицитов, первичные иммунодефициты. Вторичные иммунодефициты. ВИЧ-инфекция*
 3. *Аллергия. Определение, стадии развития. Классификация аллергии*
 4. *Повышенная чувствительность немедленного типа. Анафилактические реакции. Цитотоксические реакции. Иммунокомплексные реакции. Блокирующие реакции. Гранулоцитзависимые реакции. Повышенная чувствительность замедленного типа. Псевдоаллергические реакции*
 6. *Аллергические заболевания*
 7. *Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания. Механизмы развития*
 8. *Механизмы трансплантационного иммунитета*
 9. *Механизмы противоопухолевого иммунитета*

Иммунопатология и экология

Иммунопатология включает заболевания, в основе которых лежат нарушения в системе иммунитета.

Различают 3 основных вида иммунопатологии:

- ⇒ заболевания, обусловленные угнетением реакций иммунитета (иммунодефициты);
- ⇒ заболевания, зависящие от гиперреактивности системы иммунитета (аллергия и аутоаллергические заболевания).
- ⇒ болезни с нарушением пролиферации клеток СИ и синтеза иммуноглобулинов (лейкозы, парапротеинемии).

Развитие иммунопатологии зависит от эндогенных и экзогенных причин (рис. 30). Эндогенные – наследственная предрасположенность и предшествующие заболевания, экзогенные – факторы внешней среды. Система иммунитета высокочувствительна к экологически вредным факторам, которые содержатся в воде, воздухе, пище. Особенно много иммунотоксинов встречается при различных производствах и в первую очередь – химических. Ксенобиотики, как правило, высокотропны к клеткам СИ и модифицируют иммунные реакции.

Существуют следующие группы вредных иммунотропных веществ:

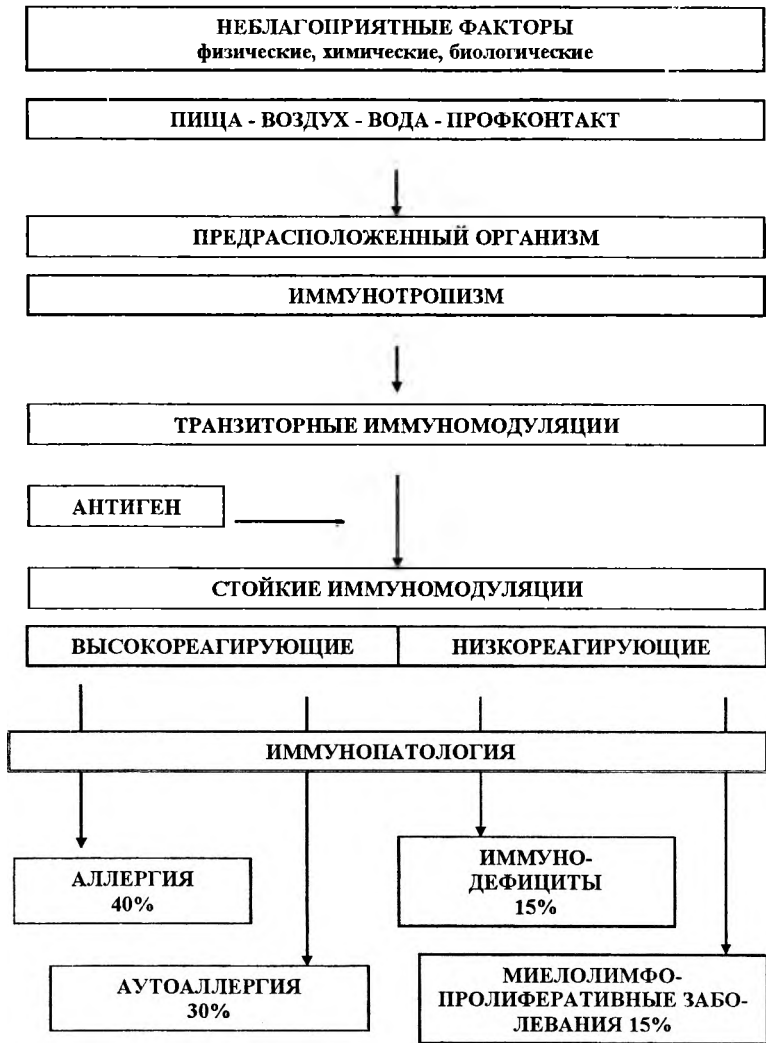


Рис. 30. Роль неблагоприятных факторов внешней среды в развитии иммунопатологии

1. Продукты полного и неполного органического сгорания, особенно дизельного топлива (токсичные радикалы и окислы).
2. Химические вещества: формальдегиды и содержащие его смолы, фенолы, бензолы, продукты синтеза пластмасс, нефтехимии, резиновой и лакокрасочной промышленности. Вещества бытовой и сельскохозяйственной химии: моющие, пищевые добавки и косметические средства, пестициды, гербициды, инсектициды и др.
3. Металлы и соли свинца, ртути, платины, кобальта, никеля и др.
4. Неорганическая и органическая пыль и аэрозоли.
5. Лекарства и медикаменты.
6. Биологические продукты: пыльцевые, бытовые, грибковые, бактериальные, вирусные антигены и аллергены.

Все иммунотропные вещества вызывают *транзиторные иммуномодуляции*, особенно у генетически предрасположенных людей. При дополнительных воздействиях антигенов они могут стать стойкими и привести к развитию иммунопатологии (см. рис. 30).

Влияние вредных факторов внешней среды на СИ человека и изменения его иммунного статуса изучает *экологическая иммунология*.

Ее предмет это: определение параметров иммунного статуса населения различных, в том числе экологически неблагоприятных регионов; установление связи между возникновением иммунопатологии и действием экологически вредных факторов, разработка методов профилактики и коррекции нарушений СИ.

Наиболее сильные иммунодепрессивные эффекты оказывают *иммунотоксины*: пестициды, гербициды, фосфорорганические соединения, соли тяжелых металлов, токсичные радиалы.

Лекарства и медикаменты в зависимости от свойств могут оказывать *иммунодепрессивное* или *аллергенное* действие. Вещества биологического происхождения чаще индуцируют реакции повышенного типа – аллергические и аутоаллергические.

Физические факторы (лучевая и волновая энергия) в больших дозах оказывают неспецифическое иммунодепрессивное действие, а в малых – нередко иммуностимулирующее на некоторые показатели СИ.

7.1. Иммунодефициты (ИД)

Снижение резистентности организма к микробам бывает генетически обусловленной или может возникнуть из-за повреждения

тканевых барьеров, дисбиоза, дефицита неспецифических факторов защиты (лизоцим, СРБ и др.), или нарушений в любом звене СИ.

Недостаточность реакций СИ обозначают как иммунодефицит. Иммунодефицит – понятие иммунологическое и может быть компенсированным, без клинических проявлений (выявляется по лабораторным данным). Иммунодефицит с клиническими проявлениями – это *иммунодефицитная болезнь*.

По происхождению иммунодефициты делят на:

♦ **Первичные** – врожденные, генетически обусловленные. Часто связаны с отсутствием или снижением активности генов, контролирующих созревание иммунокомпетентных клеток, их рецепторов, цитокинов, ферментов. Они могут быть клеточными, когда не созревают клетки СИ, субклеточными - молекулярными, и субмолекулярными в случае замены или отсутствия отдельных аминокислот в пептидах.

По локализации различают:

- недостаточность В-клеточного звена иммунитета;
- недостаточность Т-клеточного звена иммунитета;
- недостаточность функций фагоцитов;
- недостаточность системы комплемента;
- комбинированные ИД, включающие недостаточность нескольких звеньев СИ и стволовых клеток.

Согласно классификации ВОЗ (1972), иммунодефициты лимфоидной системы группировались по основным синдромам и проявлениям. Затем Ю.М. Лопухин и Р.В. Петров (1974) предложили классификацию, в основу которой положены не нозологические формы, а уровень генетических блоков различных этапов развития Т- и В-лимфоцитов. Было выделено 6 возможных дефектов на уровне:

- развития стволовой клетки
- ее перехода в Т-лимфоцит
- ее перехода в предшественник В-лимфоцитов
- дифференцировки В-лимфоцитов: переключение изотипа $BIgM^+$ в $BIgG^+$;
- переключение изотипа $BIgG^+$ в $BIgA^+$;
- дифференцировки тимических Т-клеток в периферические клетки.

Некоторые ИД оказались обусловленными недостаточной активностью определенных ферментов: аденозиндезаминазы при некоторых комбинированных иммунодефицитах, пуриноклеозидфосфоорилазы и др. Частота первичных клинически диагностируемых ИД – 4,5 на 10000 новорожденных. На самом деле их во много раз больше, так как у детей, умерших от инфекции, ассоциированной с

условно-патогенными микробами (например, сепсис стафилококковой), обычно не выявляется причина этой инфекции (дефицит какого-то фактора иммунитета).

♦ **Вторичные ИД** - приобретенные, возникают при воздействии на СИ неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов.

Могут быть иммунодефициты любых молекул (цитоклинов, рецепторов), участвующих в реакциях иммунитета. Поэтому разнообразие их велико. Правда, не все они проявляются клинически из-за больших компенсаторных возможностей СИ. Так функции большинства интерлейкинов многократно перекрываются за счет других интерлейкинов и поэтому дефект одного из них клинически сразу не манифестируется.

Основные *клинические проявления ИД* – *упорно рецидивирующие инфекции* любой локализации, ассоциированные с условно-патогенными бактериями, грибами, а также вирусными заболеваниями.

Первичные иммунодефициты

Комбинированные иммунодефициты

Тяжелый комбинированный ИД (ТКИД). При этом состоянии страдает дифференцировка различных клеток, включая стволовые. Существует несколько вариантов ТКИД.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией.

Механизм: нарушена дифференцировка и пролиферация гемопозитической стволовой клетки в лимфоидную и миелоидную стволовую клетку. Наблюдается агранулоцитоз, отсутствие лимфоцитов.

Дети погибают в первые месяцы жизни от септического процесса.

Тяжелый иммунодефицит с пониженным или нормальным количеством В-клеток.

Механизм и клиника: дефект гена, ответственного за общую цепь цитокиновых рецепторов (ИЛ2, 4,7) или гена протеинкиназы Як 3; в первые 6 месяцев жизни у ребенка начинаются упорная инфекция легких, кандидомикоз глотки, пищевода, диарея. Имеется количественный и/или функциональный дефицит Т-клеток, содержание В-клеток может соответствовать норме или превышать ее, но эти клетки слабо секретируют иммуноглобулины, уровни иммуноглобулинов А, М, G снижены.

Имунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар). Механизм: мутации, инверсии и транслокации в 7 и 14 хромосомах, перестройка гена Т-рецептора и другие изменения.

Клиника полиморфна, изменения в системе иммунитета в начальной фазе заболевания незначительные и их не наблюдают; могут преобладать неврологические и сосудистые расстройства, телеангиэктазии склер и кожи, мозжечковая атаксия, дисгенез яичников; в дальнейшем поражение системы иммунитета усиливается; характерно развитие затяжных, вялотекущих и хронических пневмоний; смерть от инфекционных и сосудисто-неврологических расстройств.

Снижен уровень Т-лимфоцитов наблюдается уровни IgG, IgG2, IgG4, ответ на ФГА и на бактериальные антигены, дисиммуноглобулинемия, нередко имеется дефицит IgA; иногда встречаются гипоплазия тимуса и атрофия лимфоузлов, дисбаланс Тх/Тс.

Синдром Вискотта-Олдрича. Сочетание экземы, тромбоцитопении, склонности к инфекциям.

Механизм: в Хр11 дефектен ген WAS и поэтому нарушена экспрессия гликолизированного кислого гликопротеина – сиалопорфирина (CD43), участвующего в активации Т-клеток; иногда – недостаточность гликозилтрансферазы; аутомно-рецессивный тип наследования. Частота – 4:1/млн детей. Имеется лимфоцитопения, Т-лимфопения, снижен уровень Т-хелперов, тромбоцитопения, отсутствуют реакции ПЧЗТ, определяемые кожными тестами; снижен ответ лимфоцитов на ФГА и антигены; значительно снижен уровень IgM, высокое содержание IgA и IgE, нормальный или высокий уровень IgG, снижена продукция антител к пневмококковым полисахаридам; макрофаги не расщепляют полисахаридные антигены.

Клиника: тромбоцитопения при рождении; кровотечения; экзема; у детей в первые месяцы жизни возникают повторные гнойные инфекции, вызываемые пневмококками и другими полисахаридсодержащими бактериями; спленомегалия; злокачественные опухоли (5-12%); имеется выраженная гипоплазия вилочковой железы и лимфоидной ткани.

Т-клеточные иммунодефициты

При этих состояниях происходит преимущественное поражение Т-звена системы иммунитета.

Гипоплазия тимуса - синдром Ди-Джорджи. Механизм: нарушено эмбриональное развитие структур 3-4-го глоточных карманов, делеция в хромосоме 22q11, не развивается эпителий тимуса и паращитовидных желез. Имеется недостаточность функции Т-клеток; снижено количество лимфоцитов и их функциональная активность, повышен уровень IgE.

Клиника: аплазия или гипоплазия тимуса; пороки развития: волчья пасть, аномалия правой дуги аорты, недоразвитие крупных сосудов, грудины; катаракта, неонатальная тетания из-за недоразви-

тия паразитовидных желез; частые инфекционные осложнения; отсутствуют реакции ПЧЗТ; уменьшено количество лимфоцитов в тимусзависимых зонах лимфоузлов.

Синдром Незелофа. Характеризуется гипоплазией тимуса, нарушением нормального созревания Т-лимфоцитов, их дефицитом в Т-зависимых зонах системы иммунитета. Резко угнетены функции Т-клеток, общее количество лимфоцитов уменьшено, синтез иммуноглобулинов нормален или снижен, антителообразование угнетено.

Недостаточность аденозиндезаминазы (АДА). Механизм: генетический дефект в локусе 20-ой хромосомы 20.q12 – 13.11, наследуется по рецессивному типу; имеется «молчаливый» аллель локуса АДА; дефицит ее в эритроцитах и лимфоцитах ведет к накоплению деоксиаденозина, токсично действующего на Т-лимфоциты. Уже в первые недели жизни отмечается лимфоцитопения; недостаточность Т-лимфоцитов, появляется сразу после рождения ребенка, сочетается с аномалиями развития скелета (деформация, окостенение), выявляются признаки инволюции вилочковой железы.

В-клеточные иммунодефициты

При этих дефицитах происходит преимущественное поражение В-звена системы иммунитета.

Агаммаглобулинемия с дефектом гормона роста, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона). Болеют мальчики, так как из-за мутации гена Хq22 в длинном плече X-хромосомы нет тирозинкиназы *btk*, не функционируют структурные гены синтеза иммуноглобулинов. Рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Отсутствуют или резко (менее 200 мг/л) снижен уровень IgM, IgG и IgA; отсутствуют плазматические клетки в лимфатической ткани и слизистых оболочках.

Клиника проявляется на 2 – 3 году жизни: снижена резистентность организма к бактериям, грибам, а резистентность к вирусам нормальная; нет реакций лимфоузлов, селезенки в периоды обострения процесса, не бывает увеличения аденоидов, гиперплазии миндалин, нередко сочетания с атопической экземой, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой. В настоящее время при проведении заместительной терапии иммуноглобулинами больные могут жить достаточно долго.

Дисиммуноглобулинемии. Это избирательная недостаточность одного или нескольких классов иммуноглобулинов. Наиболее частым из них является селективный дефицит иммуноглобулина А (1:70-1:100). Этот дефект может быть бессимптомным, однако с ним нередко связаны рецидивы заболеваний органов дыхания и пищеварения, потому, что он защищает слизистые оболочки от микробов.

Селективные дефициты IgM или IgG встречаются редко. Больные с дефицитом IgM обычно погибают от сепсиса. Дефицит IgG может проявляться различными симптомами в зависимости от отсутствующих субклассов IgG (чаще IgG2). Дефицит иммуноглобулинов класса E клинически не проявляется, однако существует синдром IgE-гипергаммаглобулинемии, который характеризуется различными аллергическими проявлениями, а также хроническими бактериальными инфекциями.

Дефекты системы мононуклеарных фагоцитов и гранулоцитов

По механизму такие ИД можно разделить на четыре группы. В первую группу входят ИД, связанные с недостаточной активностью ферментов, результатом чего является *нарушение переваривания* поглощенного объекта. Ко второй группе относятся ИД, обусловленные нарушением *хемотаксиса* фагоцитов. Третья группа ИД связана с недостаточностью *опсонизирующих факторов* сыворотки крови (антител и комплемента). Четвертая группа характеризуется недостаточной *экспрессией рецепторов* на поверхности макрофагов (для C3-компонента комплемента, для Fc-фрагментов Ig и др.).

При дефиците адгезии лейкоцитов (LAD-I синдром) из-за дефекта гена отсутствует молекула CD18 и они не прилипают к эндотелию и не мигрируют в ткани. Синдром (LAD-II) клинически сходен, но на эндотелии нет лиганда (карбогидратсиалил – Lewis^x), с которым связываются P и E селектины фагоцитов на этапе “качания” (роллинг) перед прикреплением к эндотелию.

Хроническая гранулематозная болезнь характеризуется тем, что полинуклеары способны к фагоцитозу, но не переваривают поглощенные микробы. В основе этого процесса лежит дефект НАДФ-оксидазы, катализирующей превращение кислорода в супероксид-анион, необходимый для проявления бактерицидной активности нейтрофилов. В фагоцитах персистируют каталазоположительные стафилококки, клебсиеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, грибы. На 1-4 году жизни у детей возникают экзематозный дерматит, гнойные поражения кожи, абсцессы в различных органах, лимфадениты, бронхопневмония, присоединяется грибковая инфекция.

Лабораторными диагностическими критериями служат отсутствие киллинга фагоцитированных бактерий, отрицательные и сниженные НСТ-тест, хемоллюминесценция после фагоцитоза частиц зимозана или латекса.

Синдром Чедиака – Хигаси клинически характеризуется повышенной чувствительностью к гнойной и вирусной инфекции и ослаблением окраски волос, кожи и радужки глаз. В цитоплазме нейтрофилов и макрофагов появляются гигантские гранулы, образу-

щиеся вследствие слияния цитоплазматических гранул, которые являются при окраске в а пероксидазу. Одновременно наблюдаются патологическая агрегация меланосом и, как следствие, альбинизм. Повышенная предрасположенность к инфекции объясняется нарушением процесса поступления миелопероксидазы в вакуоли и слабым ответом их на хемотаксические стимулы.

Недостаточность системы комплемента

В системе комплемента может наблюдаться дефицит любого компонента, причем отсутствие какого-либо фактора блокирует активацию последующих. Это сопровождается развитием различных патологических состояний. Дефицит C1, C2, C4 и C5 проявляется синдромом схожим с системной красной волчанкой. Дефицит C3 характеризуется возвратными гнойными инфекциями.

Кроме недостаточности основных компонентов встречаются дефициты ингибиторов системы комплемента: C1-ингибитора и C3-инактиватора. Клинически недостаточность C1-ингибитора проявляется наследственным ангионевротическим отеком. Отеки гортани, конечностей и другие возникают из-за увеличения концентрации фрагмента C2-компонента, обладающего вазоактивным действием. Обычно такие больные гетерозиготны и у них синтезируется небольшое количество ингибитора. Уровень его можно повысить, вводя анаболические стероиды, либо проводя заместительную терапию самим ингибитором.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия обусловлена лизисом эритроцитов активированным комплементом из-за недостаточной связи с их мембранами его ингибиторов: фактора DAF и CD59-протектина через фосфатидил-инозитол-гликолипид.

Направления лечения первичных иммунодефицитов

- Пересадка костного мозга, неонатального тимуса, эмбриональной печени – с целью замещения недостающих клеток и создания условий для их полноценной дифференцировки. Трансплантация используется при тяжелых комбинированных ИД.
- Заместительная терапия иммуноглобулинами, ферментами, гормонами тимуса, медиаторами, витаминами и другими факторами.
- Антибактериальная терапия при сопутствующей инфекции.
- Иммуностимулирующая терапия.
- Генная терапия: введение в клетки СИ (лимфоциты) больных нормальных генов. Первым был введен ген аденозиндезаминазы в лимфоциты больных с недостаточностью этого фермента.

Вторичные иммунодефициты

Вторичные ИД формируются под действием окружающей среды, встречаются гораздо чаще, чем первичные и проявляются хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи, верхних дыхательных путей, легких, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта и других органов. От преходящих (транзиторных) сдвигов в системе иммунитета они отличаются сохранением нарушений в системе иммунитета после окончания действия причинного фактора. Признаки вторичных ИД:

⇒ отсутствие наследственной обусловленности

⇒ возникновение на фоне нормальной реактивности организма

⇒ связь с причинным фактором, обусловившим ИД

Причины возникновения вторичных ИД:

1. *Инфекционные агенты* – вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые заболевания, которые повреждают, угнетают клетки СИ, изменяют иммунный ответ. Примером может служить ВИЧ-инфекция.
2. *Неинфекционные факторы* - методы лечения, подавляющие иммунитет; недостаточность питания, обмена веществ; интоксикации; любые тяжелые заболевания (рак, болезни сердца, легких, печени); стрессовые состояния (операционная травма, наркоз, тяжелая физическая нагрузка); ожоги; неблагоприятная экологическая обстановка (действие химических факторов, загрязняющих воду, воздух, пищу, различные физические факторы - ультрафиолетовое облучение, радиация и др.).

По тяжести течения различают *легкие, компенсированные, средней тяжести, субкомпенсированные и тяжелые декомпенсированные вторичные ИД.*

Компенсированные ИД сопровождаются повышенной восприимчивостью к возбудителям инфекций, что проявляется частыми ОРВИ, пневмониями, пиодермиями. При субкомпенсированных ИД развиваются рецидивирующие хронические гнойно-воспалительные заболевания различных органов. Декомпенсированная форма вторичного ИД проявляется в виде генерализации процессов, с участием условно-патогенных микроорганизмов, грибов и паразитов.

Вирусные иммунодефициты

Вирусы способны индуцировать ИД двумя путями: 1) непосредственно разрушая иммунокомпетентные клетки; 2) изменяя их рецепторы, активность и взаимодействия; активируя супрессоры, т.е. модифицируя иммунореактивность. Поэтому вирусы могут служить индукторами ИД и провоцировать осложнения. Вирус Эпштейна-

Барра может поражать В-лимфоциты и вызывать гипо- и агаммаглобулинемию.

Вирусы кори, гриппа, паротита, краснухи, цитомегаловирус и другие изменяют соотношения между Т- и В- лимфоцитами и их субпопуляциями, нарушают кооперацию клеток, многие из них стимулируют супрессоры и подавляют иммунные реакции. В результате возникает ИД и повышается чувствительность к бактериальной инфекции. При герпетической инфекции значительно увеличивается процентное содержание Т-активных лимфоцитов на фоне общей Т-лимфоцитопении со снижением количества Т- и В-лимфоцитов. Хроническая персистенция вируса в лейкоцитах и нервных ганглиях создает условия для развития ИД.

Сходная ситуация наблюдается при носительстве вируса гепатита В, которое может сопровождаться Т-лимфопенией и другими изменениями состава и функций иммунокомпетентных клеток.

Синдром хронической усталости, сопровождающийся потерей работоспособности и дисфункцией СИ – следствие персистирующей вирусной инфекции.

Наиболее тяжелый вторичный иммунодефицит возникает в результате воздействия на иммунную систему *вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)*.

ВИЧ-инфекция. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает инфекционное заболевание, связанное с первичным поражением СИ и развитием ярко выраженного вторичного иммунодефицита, на фоне которого активизируется условно-патогенная и непатогенная микрофлора. Заболевание имеет фазовое течение. Период выраженных клинических проявлений болезни был назван синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В мире имеется десятки миллионов людей, инфицированных ВИЧ-вирусом, но не имеющих клинических проявлений. Больных в России около 6500; в Беларуси – 35 (12 умерли), но вирусоносителей, способных заразить, во много раз больше (выявлено около 4000 случаев).

ВИЧ (серотипы I и II) относится к семейству Retroviridae. Он был открыт в 1983 г. Л. Монтанье во Франции и Р. Галло в США.

Источником инфекции служит вирусоноситель. Уже через 2 недели и раньше после заражения, когда еще в крови нет антител, он выделяет вирус со всеми биологическим жидкостями. В достаточной для заражения концентрации вирус содержится в сыворотке крови, секретах половых органов, сперме, реже в слюне, моче, женском молоке. Механизм передачи требует обязательного попадания вируса в

кровь или лимфу через поврежденные слизистые оболочки половых путей, толстой кишке или кожу.

Пути передачи: половой, особенно при гомосексуальном контакте; парентеральный через инфицированные препараты крови, загрязненные медицинские инструменты, а также – трансплацентарный, от зараженной матери к плоду. Возможна бытовая передача через зубные щетки, бритвы, иглы или татуировки. В соответствии с путями передачи различают группы риска: гомо- и бисексуалы, проститутки, наркоманы, больные гемофилией, дети больных родителей, больные, которым часто переливают кровь, а также медработники.

Патогенез заболевания.

Одним из основных механизмов ВИЧ-инфекции является специфическое взаимодействие гликопротеина gp120 оболочки ВИЧ с белком-рецептором CD4, который имеется на поверхности Т-лимфоцитов хелперов-индукторов, а также на макрофагах, моноцитах, астроцитах, эндотелиоцитах, сперматозоидах.

Кроме хелперного звена поражаются и другие звенья иммунитета: продукция иммуноглобулинов В-клетками, возникает дефицит некоторых компонентов комплемента и т.д. Активируются макрофаги, которые выделяют цитокины, повреждающие Т-лимфоциты.

Разрушение Т-хелперов и образование сингиция с другими клетками ведет к глубокому расстройству СИ. Снижается соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Оно становится меньше 1,0 (0,5-0,005) при норме 1,4 - 2,0. Падает и абсолютное число Т-хелперов (при клинически развернутом СПИДе - менее 400 клеток/мл (норма - 800-1000 клеток/мл).

Поражение иммунитета является причиной инфицирования условно-патогенными микроорганизмами: *Pneumocystis carinii*, *Herpes simplex*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Candida albicans* и т.д.

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции. Исследование обычно проводят в 2 этапа: на первом из них определяют АТ к вирусным белкам при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). На втором этапе положительные сыворотки исследуют методом иммуноблоттинга, в котором выявляют антитела против индивидуальных антигенов вируса. При выявлении антител не менее, чем к трем антигенам (например к gp120, gp41 и p24) человека считают ВИЧ-инфицированным. Ускоренный метод – тест агглютинации латекса, покрытого ВИЧ-антигенами.

Отсутствие антител не исключает инфицирование, поэтому применяют методы выявления антигенов: радиоиммунопреципитацию, иммунофлюоресценцию, полимеразную цепную реакцию. Оп-

ределяют другие важные показатели: лимфопения, Т4-лимфопения, снижены соотношения Т4/Т8<1 и др.

Лечение ВИЧ-инфекции. Для лечения применяют препараты, способные замедлить репликацию ВИЧ-вирусов, ингибиторы обратной транскриптазы. Это азидотимидин (АЗТ), тимазид, зерит, хивид, которые в организме превращаются в АЗТ-трифосфат и включаются вместо тимидинтрифосфата в вирусную ДНК, поэтому синтез дальнейшей цепи прекращается. Препараты увеличивают время выживания больных с далеко зашедшим СПИДом приблизительно на год.

В последнее время для лечения ВИЧ-инфекции используется новый класс химиопрепаратов - ингибиторы вирусных протеаз. При комбинировании азидотимидина с новыми лекарственными средствами (криксиван, инвираза, ритонавир, вирасепт) прогрессирование болезни существенно замедляется. Вирус перестает обнаруживаться в биологических жидкостях, у больного восстанавливается система иммунитета.

Однако все эти средства обладают выраженным побочным действием (развивается диарея, появляются признаки почечно-каменной болезни и т.д.). Для подавления сопутствующих инфекций применяют антибактериальные и противогрибковые препараты. Стоимость лечения одного больного по такой схеме превышает 20 тыс. долларов в год.

Профилактика ВИЧ-инфекции.

- выявление ВИЧ-инфицированных лиц среди угрожаемых контингентов (лица, контактные с инфицированными, проститутки, наркоманы, подозрительные больные)
- предупреждение инфицирования медицинского инструментария, лекарств, препаратов крови
- пропаганда знаний по предупреждению заражения ВИЧ при половых контактах (исключение случайных связей, применение средств индивидуальной защиты, презервативы)
- предупреждение заражения медработников при контакте с больными и их биологическими жидкостями (кровь, секреты, экссудаты, моча и т.д.)

Предпринимаются попытки создать вакцины на основе белка gp120 и антиидиотипические вакцины на основе АТ против CD4, однако по-прежнему главными остаются неспецифические профилактические меры.

Вторичные иммунодефициты при опухолях

Они обусловлены выделением опухолевыми клетками иммуномодулирующих факторов и медиаторов, подавляющих иммунитет. Характеризуются снижением количества Т-лимфоцитов, увеличением активности клеток-супрессоров. Особенно выраженные изменения возникают при распространенных опухолевых процессах с метастазированием.

Вторичные иммунодефициты при нарушении обмена веществ и стрессе

Такие иммунодефициты возникают при железодефицитной анемии, при дефиците в питании цинка, витаминов, так как они имеют особое значение для функционирования тимуса; при общем истощении или белковом голодании. Во всех этих случаях прежде всего страдает клеточная система иммунитета: снижается ответ лимфоцитов на митогены, обнаруживается атрофия лимфоидной ткани, угнетаются кожные пробы гиперчувствительности замедленного типа, нарушается функция нейтрофилов.

Одной из причин вторичного иммунодефицита является сахарный диабет, при котором нарушаются хемотаксис и фагоцитирующая активность нейтрофилов, в результате чего возникают кожные пиодермии, абсцессы.

Вторичные ИД при *хирургических операциях* связаны с мощной стрессовой реакцией и с действием препаратов для наркоза. Развивается временное иммунодефицитное состояние, при котором падает количество Т- и В-лимфоцитов, снижается их функциональная активность. Нарушенные показатели восстанавливаются только через месяц, если отсутствуют факторы, угнетающие иммунитет.

При ожогах ИД возникают в связи с большой потерей иммуноглобулинов с плазмой. Если площадь поражения кожи превышает 30%, развиваются нарушения клеточного иммунитета.

При старении организма ИД являются результатом иммуномодуляций, возникающих от воздействия неблагоприятных факторов и от болезней, особенно вирусных. У здоровых пожилых людей (90-100 лет) показатели СИ близки их величинам у людей среднего возраста, хотя и имеют свои особенности.

Новорожденные и дети раннего возраста имеют показатели СИ иные, чем взрослые; у них циркулирует материнский IgG, полученный через плаценту, уровень которого снижается в 3-6 месяцев, что не является ИД. Недоношенные дети рождаются с различными дефектами СИ, связанными как с ее незрелостью, так и нередко с внутриутробными инфекциями. Искусственное вскармливание детей

вызывает дефицит секреторного IgA и других защитных факторов (лизоцим и др.) материнского молока. Голодание, недостаточность белков, витаминов, микроэлементов в пище служат нередкой причиной ИД.

7.2. Аллергия: определение, стадии развития

Термин "аллергия" (allos - другой, ergon - действие) применил в 1906 г. К. Пирке, который обозначил этим понятием приобретенное специфическое изменение реакции организма на антигены. Пирке указывал: "Вакцинированный относится к вакцине, сифилитик - к возбудителю сифилиса, туберкулезный - к туберкулину, получивший сыворотку - к последней - иначе, чем индивидуум, не встречавшийся с этими агентами. Все, что мы можем о нем сказать - это то, что его реактивность является измененной. Для этого общего понятия измененной реактивности я предлагаю выражение "аллергия". Близким этому является понятие "атопия" (от греч. «атопос» - отклоняющийся от нормы, необычный), которое ввели А. Кок и Р. Кук (1923 г.) для обозначения наследственных клинических форм повышенной чувствительности, обусловленной «реагинами», непреципитирующими и неагглютинирующими антителами.

П. Портье и Ш. Рише (1902 г.) описали феномен, названный "анафилаксией", который наблюдался после повторных введений собакам чужеродных белков щупалец морских актиний, что приводило их к гибели (клиника анафилактического шока). М. Артюс и М. Бретон (1903 г.) обнаружили, что если кроликам повторно вводить лошадиную сыворотку с интервалами в несколько дней, то в конце концов у них в месте инъекции развивается воспаление с инфильтрацией, отеком и некрозом. Было установлено, что эта реакция обусловлена преципитацией антигенов сыворотки, образовавшимися антителами.

В настоящее время известно, что все перечисленные феномены отражают одно явление - аллергию.

Аллергия - это специфическая повышенная вторичная иммунная реакция на аллерген, которая сопровождается повреждением тканей.

При первом контакте с антигеном - будущим аллергеном развивается обычная иммунная реакция.

Специфичность аллергической реакции зависит от появления в организме антител (обычно иммуноглобулинов класса E или, реже, IgG) а также иммунных T-лимфоцитов (T_H 2 или T_H 1) к определенному аллергену. Они возникают после первого контакта с антигеном и уровень их увеличивается при новых контактах. Основные отличия аллергической реакции от обычной вторичной иммунной реакции - количественные, сопровождающиеся накоплением антител определенных изотипов - IgE. Аллергия развивается не сразу, а через определенный период *сенсibilизации* - это время с момента первого контакта с антигеном до возникновения способности организма отвечать повышенной аллергической реакцией на новый контакт с ним. Период сенсibilизации длится от не-

скольких дней (не менее 7) до нескольких месяцев, в течение которых развивается обычная иммунная реакция и появляются IgE-антитела и сенсibilизированные Т-лимфоциты. В результате аллергической реакции выделяется большое количество биологически активных веществ – *медиаторов и цитокинов аллергии*, которые повреждают ткани и обуславливают клинические проявления аллергии – наступает «аллергический прорыв». Ему способствуют вирусные инфекции, выхлопные газы дизельных двигателей, сернистые соединения, курение.

Наследственная, генетическая предрасположенность определяет развитие аллергии на конкретный аллерген. Гены, ответственные за аллергию, локализованы в 5-й и 11-й хромосомах. Они контролируют синтез ИЛ-4 и других цитокинов, участвующих в аллергических реакциях. У аллергенов активность «проаллергических» генов повышена, что приводит к избыточной продукции цитокинов воспаления.

Аллергены – это антигены или гаптены, которые при повторном проникновении в сенсibilизированный организм вызывает аллергическую реакцию.

Различают *неинфекционные и инфекционные* аллергены.

К *неинфекционным* относятся: вещества растений (пыльца – пыльцевая аллергия, плоды – пищевая аллергия); животных и птиц – пищевые аллергены (молоко, яйцо), эпидермальные (шерсть, перо); бытовые аллергены – домашняя пыль (постельные клещи – дерматофагоиды, библиотечная пыль, шерсть домашних животных, синтетические изделия и др.); лекарственные и медикаментозные – практически все лекарства и медикаменты; аллергены насекомых (яды и др.); профессиональные – различные химические вещества (в том числе синтетические изделия), *лаки*, краски, неорганическая и органическая пыль, аэрозоли веществ.

Аллергены вызывают аллергию будучи в *очень низких концентрациях* (ниже предельно допустимых концентраций вредных веществ в промышленности). Суммарная доза аллергенной пылицы, полученной больным за период цветения растения, может составлять 1 мкг.

Инфекционными аллергенами могут служить антигены бактерий, грибов, вирусов и паразитов (см. выше).

Классификация аллергии

По механизму развития аллергические реакции делятся на два вида: **немедленные аллергические реакции** и **замедленные аллергические реакции**. Оба вида – результат иммунного аллергического воспаления.

Немедленные аллергические реакции зависят от наличия антител различных классов к аллергену, развиваются быстро: от нескольких секунд (анафилактический шок) до 12 часов (крапивница), а чаще всего через 30 минут. Это *повышенная чувствительность немедленного типа (ПЧНТ)* или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). К реакциям немедленного типа относятся анафилактические, цитотоксические,

Классификация аллергии

По механизму развития аллергические реакции делятся на два вида: **немедленные аллергические реакции** и **замедленные аллергические реакции**. Оба вида – результат иммунного аллергического воспаления.

Немедленные аллергические реакции зависят от наличия антител различных классов к аллергену, развиваются быстро: от нескольких секунд (анафилактический шок) до 12 часов (крапивница), а чаще всего через 30 минут. Это *повышенная чувствительность немедленного типа (ПЧНТ)* или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). К реакциям немедленного типа относятся анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, антирецепторные, гранулоцит- и тромбоцитопосредованные реакции.

Реакции, развивающиеся через 4-12 часов после контакта с аллергеном, называют *отсроченными*, "поздними".

Замедленные аллергические реакции развиваются через 24-72 часа и обусловлены взаимодействием аллергена с сенсибилизированными, иммунными Т-лимфоцитами - это *повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ)* или гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

Все аллергические реакции имеют четыре стадии развития: *иммунологическую* (взаимодействие антител или Т-клеток с аллергеном), *патохимическую*, медиаторную (выделение медиаторов), *патофизиологическую* (нарушение функций тканей и органов), *клиническую* (проявление аллергии).

Повышенная чувствительность немедленного типа

Анафилактические реакции (реагиновые, IgE-зависимые). У здорового человека в сыворотке крови содержится от 0 до 100 кЕ/л IgE. При аллергических реакциях и гельминтозах количество общего IgE в сыворотке крови обычно увеличивается. Однако более 90% синтезированного в организме IgE секретируется через эпителий слизистых оболочек и удаляется со слюзью. Возможно он участвует в защите слизистых оболочек от инфекций. При глистных инвазиях его количество резко увеличивается (до 1000 кЕ/л). Антитела этого класса против различных аллергенов участвуют в аллергических реакциях. Их выявление имеет диагностическое значение.

Производство IgE регулируется разными цитокинами: ИЛ-25, ИЛ-4 и ИЛ-10, выделяемые Тх 2-го типа, стимулируют, а гамма-интерферон и ИЛ-2, секретируемые Тх 1-го типа, угнетают его синтез. Низкоаффинные рецепторы FcεRII (CD23) в совокупности с ИЛ-4 усиливают дифференцировку В-клеток в плазматические, секретирующие IgE. Тх 2-го типа продуцируют фактор, усиливающий гликозилирование CD23, который как и ИЛ-25 повышает секрецию IgE. В итоге в крови больных атопией - увеличен уровень CD23 и гликозилированного IgE.

На этапе сенсибилизации под влиянием аллергена образуются IgE-антитела, которые связываются высокоаффинными Fcε-R1α рецепторами мембран базофилов (рис. 31).

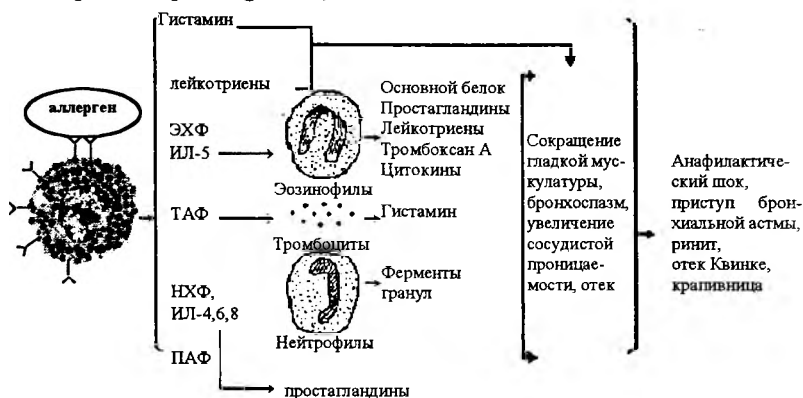


Рис. 31. Реагиновый тип аллергической реакции

ЭХФ – эозинофильный хемотаксический фактор; ТАФ – тромбоцитактивирующий фактор; НХФ – нейтрофилактивирующий фактор; ПАФ – простагландинактивирующий фактор; ИЛ-4,5,6,8-интерлейкины.

Этот рецептор состоит из трех цепей - α, β, γ, из которых α-цепь наиболее поверхностная и непосредственно связывает Fc-фрагмент молекулы IgE. Субъединицы β и γ-цепей ориентированы внутрь клетки и ответственны за передачу сигнала после связывания молекулой IgE/аллергена. Для активации рецептора и передачи сигнала внутрь клетки необходимо, чтобы минимум две молекулы IgE, ранее связавшиеся базофилами (тучными клетками), фиксировали своими Fab-фрагментами два эпитопа (детерминанты) аллергена. Это обычно происходит при повторном его попадании в организм (*иммунологическая, специфическая стадия реакции*). Такое взаимодействие аллергена и IgE-антител индуцирует трансмембранный сигнал, который уже в течение минуты активирует базофил через *src*-тирозинкиназы.

Когда наступает *патохимическая*, медиаторная стадия, гранулы базофила передвигаются по направлению к периферии клетки и покидают ее через поры мембраны. Процесс дегрануляции не сопровождается разрушением мембраны и базофил сохраняет свою жизнеспособность. Из гранул базофила освобождаются гистамин, лейкотриены, триптаза, тромбоцитактивирующий фактор, серотонин, факторы хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, группа интерлейкинов (ИЛ-4, 5, 6, 8), вовлекающих другие лейкоциты. Эти клетки, в свою очередь, выделяют вторичные медиаторы (*поздняя фаза реакции*). Выделившиеся медиаторы

приводят к сокращению гладкой мускулатуры, усилению секреции бронхиальной слизи, увеличению сосудистой проницаемости (*патофизиологическая* стадия). Реакция заканчивается стадией клинических проявлений (см. рис. 31).

Поздняя фаза этой аллергической реакции (через 4 - 12 часов) характеризуется вовлечением в процессе эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. Причем важным этапом является их прилипание к эндотелию и экзovasкулярная миграция. Этому предшествует усиление экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии (молекул ICAM-1 и ICAM-2, CD11/CD18, E-селектина и др.).

Хотя IgE- механизм развития atopических реакций считается основным, возможно участие в нем антител класса IgG, особенно IgG4 субкласса.

Клиническая картина реакции I типа может выражаться в виде анафилактического шока, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы и др.

Наиболее быстрая реакция - *анафилактический шок*, который на укусы насекомых или инъекции лекарств-аллергенов развивается в течение нескольких секунд. Ведущим клиническим синдромом является падение артериального давления (коллапс). Он возникает по нейро-рефлекторному механизму, а также вследствие уменьшения массы циркулирующей крови в связи с резким увеличением проницаемости сосудов в ответ на выделившиеся медиаторы аллергии. Основные средства помощи - адреналин, введение кровозамещающих жидкостей, глюкокортикостероиды.

Цитотоксические реакции. Эти реакции возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с антигеном или гаптеном, которые связаны с мембраной клетки (рис. 32). Так как антитела взаимодействуют с этими антигенами своими Fab-фрагментами и агрегируются, то их Fc-фрагменты активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень.

Антигенами - аллергенами могут быть лекарственные препараты, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены, сорбированные или связанные мембранами клеток, а также аутоантигены.

Помимо комплементзависимых, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лейкоциты - К-клетки (нейтрофилы и др.), которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Нередко они фагоцитируют обломки ядер, в результате образуются «волчаночные клетки», имеющие фагоцитированные и адгезированные к их поверхности фрагменты ядер (встречаются при системной красной волчанке - СКВ).

Цитотоксический тип реакции играет важную роль в иммунитете при защите организма человека от бактерий, вирусов, опухолевых кле-

ток. Примером патологии, протекающей по данному типу реакции, может быть повреждение антителами и комплементом клеток крови. При развитии лекарственной аллергии по цитотоксическому типу отмечают-ся тромбоцитопения, лейкоцитопения.

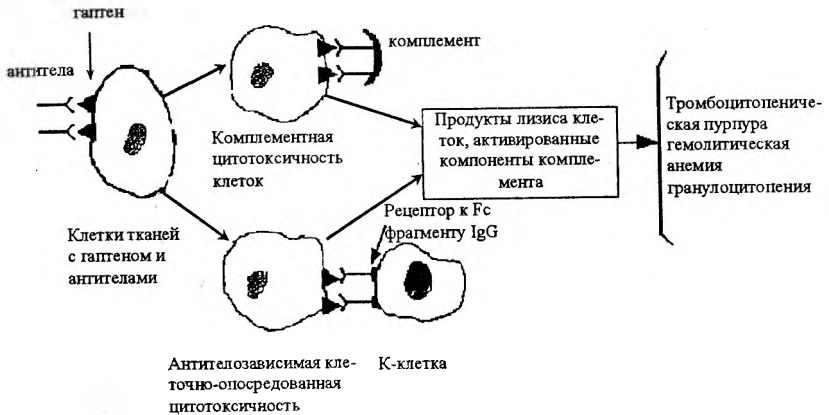


Рис. 32. Цитотоксическая аллергическая реакция

Такие реакции против клеток крови наблюдаются при переливании антигенов несовместимых эритроцитов и лейкоцитов, при резус-конфликте и др.

Имунокомплексные реакции. Образование иммунных комплексов антиген-антитело происходит при нормальном иммунном ответе. На эритроцитах имеются С3b-рецепторы (CR1), которые связывают иммунные комплексы с активированным до С3b комплементом. Эритроциты переносят их в селезенку и печень, где они фагоцитируются. Комплемент способствует их растворению и связыванию. Тем не менее, часто образуется много иммунных комплексов с небольшими размерами. Это наблюдается, когда образуются низкоаффинные антитела, в условиях недостатка С3b комплемента, или его интенсивной активации до последних компонентов – МАК. Это нарушает их фагоцитоз, затрудняет элиминацию из организма и приводит к активации комплемента (рис. 33). Комплексы, содержащие IgG и IgM, активируют систему комплемента по классическому пути, а иммунные комплексы, содержащие IgA, могут активировать комплемент по альтернативному пути.

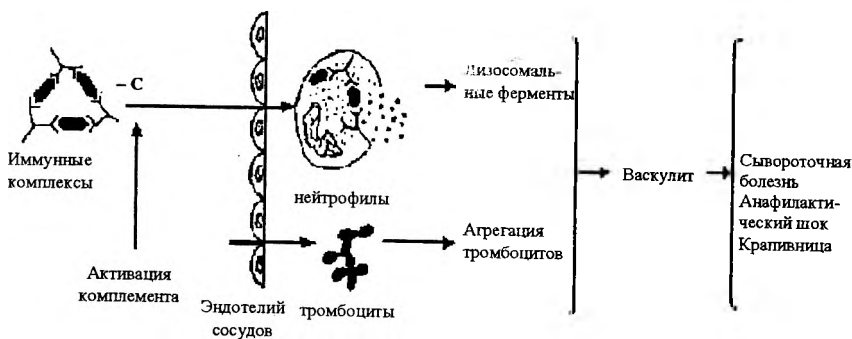


Рис. 33. Иммунокомплексная аллергическая реакция

Продукты активации комплемента, анафилотоксины (C3a, C5a) вызывают расширение, повышают проницаемость сосудов, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани.

Циркулирующие, нефагоцитированные иммунные комплексы откладываются в тканях, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, вызывают воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются *васкулиты* (воспаление сосудов). В первую очередь повреждаются органы, богатые капиллярами (легкие, почки, кожа), а также соединительная ткань. Помимо васкулитов, после введения чужеродных (ксеногенных) антисывороток (лошадиная), некоторых лекарств (ферменты животных, микробов и др.) наблюдается *сывороточная болезнь*. Основой ее служит активация иммунными комплексами комплемента и повреждение сосудов в различных тканях и органах.

Иммунные комплексы играют важную роль в патогенезе аутоаллергических заболеваний (см. ниже) и при некоторых видах ингаляционной аллергии (вдыхание антигенов, вызывающих преципитирующие антитела – легкое «фермера», «голубевода»).

Антирецепторные реакции. В некоторых случаях в организме образуются аутоантитела класса IgG против рецепторов собственных клеток. Такие антитела связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток (усиливают или угнетают).

По этому типу реакции возможна блокада любых рецепторов с их последующим интернированием внутрь клетки, или сбрасыванием ("кэппинг") с ее поверхности, что в итоге ведет к гипорецепторности. Возможно также прямое разрушение рецепторов антителами, так как они могут проявлять ферментативную, протеолитическую (абзимную) активность (рис 34).

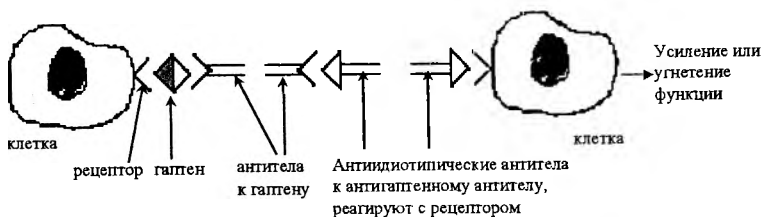


Рис. 34. Антирецепторная реакция

Типичным примером аутоиммунных расстройств подобного рода является диффузный токсический зоб. В патогенезе данного заболевания ведущую роль играет длительно действующий тиреостимулятор - антитело к рецептору тиреотропного гормона на клетках щитовидной железы. Оно обладает стимулирующим воздействием на тироцит, вызывая гиперпродукцию тироксина и трийодтиронина. При этом нарушается нормальная регуляция выделения этих гормонов по принципу обратной связи. Клинически это проявляется симптомами тиротоксикоза (болезнь Гревса-Базедова).

Противоположное явление - блокада рецепторов с нарушением взаимодействия клетки с гормонами или медиаторами - характерно для такого заболевания, как тяжелая миастения. В данном случае блокада антителом рецептора для ацетилхолина препятствует нейро-мышечной передаче импульсов, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости.

Следовательно, антирецепторные антитела индуцируют иммунопатологические реакции.

Гранулоцитопосредованные и тромбоцитопосредованные реакции. Они напоминают реакции I типа и возможно являются промежуточными (отсроченными). На любых гранулоцитах (не только базофилах) - нейтрофилах, эозинофилах имеются Fc-рецепторы для IgG и IgE. Если IgG и IgE, связавшиеся с гранулоцитом, являются антителами к аллергену, то, взаимодействуя с последним, вызывают повреждение клеток и выброс из них гранул, ферментов, медиаторов, повреждающих ткани (рис. 35).

Тромбоциты участвуют в патогенезе аллергических реакций. Связав своими рецепторами IgE или/и IgG антитела, они под влиянием аллергена активируются, выделяют медиаторы аллергии, в том числе тромбоцитаактивирующий фактор.

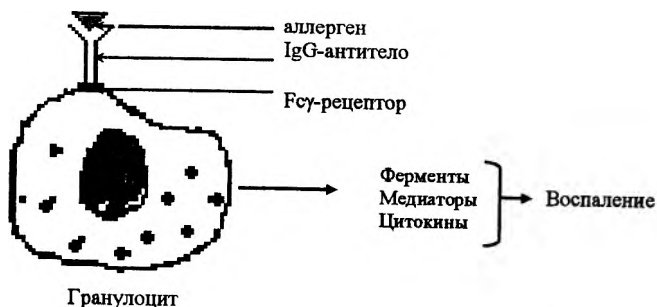


Рис. 35. Гранулоцитопосредованная реакция

***Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) -
Т-клеточные реакции***

Данная форма гиперчувствительности наблюдается при многих аллергических, аутоиммунных заболеваниях, при реакции отторжения трансплантата и при инфекциях. Главную роль в развитии этой формы иммунопатологии играют Т-лимфоциты памяти, несущие специфические рецепторы к антигену, Тх 1 типа и/или CD8⁺-киллеры (рис. 36). Они появляются после первичной реакции. Сенсибилизированные иммунные Тх 1 при повторном взаимодействии с антигеном превращаются в Т-лимфобласты - крупные клетки с большим ядром и цитоплазмой, которые в итоге делятся. В их цитоплазме синтезируются интерлейкины и другие цитокины: ФНОβ (лимфотоксин), повреждающий клетки, хемотаксический фактор, γ-интерферон, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. Выделение цитокинов может привести также к пролиферации и дифференцировке клеток-киллеров, что, в свою очередь, ведет к прямому повреждению тканей. Кроме того, CD8⁺ Т-киллеры могут разрушать клетки-мишени, например, зараженные вирусами. В месте воспаления развивается инфильтрация мононуклеарная мононуклеарами и другими лейкоцитами, формируется гранулема. Все события от взаимодействия Т-клеток с антигеном до образования клеточного инфильтрата протекают за 24-72 часа.

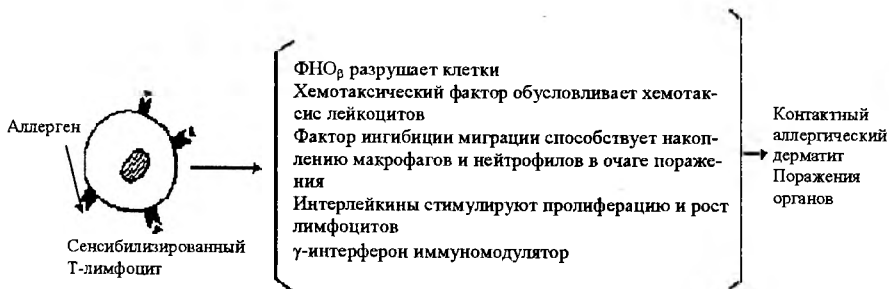


Рис. 36. Аллергическая реакция замедленного типа

Различают контактную, туберкулиновую и гранулематозную реакции ПЧЗТ.

При *контактной ПЧЗТ* антиген (обычно это гаптен) проникает в эпидермис кожи (или слизистую оболочку) и связывается с белком, а затем с дендритными клетками Лангерганса. Они переносят его в регионарный лимфоузел, в паракортикальной зоне которого индуцируют накопление $CD4^+$ -Т-лимфоцитов, несущих аллергенспецифический рецептор и рецептор хоминга (CLA), и мигрируют в кожу. Именно они индуцируют контактный дерматит при повторной встрече с аллергеном (через 7-14 дней и позже после первого контакта). Кератиноциты и клетки эндотелия при повреждении выделяют цитокины (ИЛ-1, 3, 6, 8, ФНО α), а после активации Т-клеточными цитокинами экспрессируют на поверхности HLA-молекулы II класса/и уже могут презентировать аллерген и усиливать воспаление за счет выделения новых цитокинов. При этом на эндотелии экспрессируются молекулы адгезии (ICAM-1, E-селектин и др.), что способствует миграции лейкоцитов в очаг поражения. Однако, секретиря простагландин E и ТФР β , кератиноциты и макрофаги подавляют позднюю фазу реакции (через 48-72 часа), но при экспрессии гаптена, связанного их HLA-молекулами II класса, уже активируют T γ 1 типа.

При некоторых вариантах контактной гиперчувствительности (на ксеногенные белки) наблюдается инфильтрация очага базофилами (базофильный тип гиперчувствительности).

Туберкулиновый вариант ПЧЗТ развивается на микробные антигены (микобактерий, лепры, лейшманий, бруцелл и др.). Цитокины, выделенные сенсибилизированными Т-лимфоцитами при взаимодействии с аллергеном, привлекают моноциты, количество которых в очагах инфильтрации достигает 80% всех клеток, здесь же имеется много T γ 1 типа и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов. Поэтому в инфильтрате при воспалении преобладают мононуклеары.

У всех людей, вакцинированных вакциной БЦЖ, имеется ПЧЗТ к туберкулину РРД (очищенный белок из микобактерий). После введения туберкулина внутрикожно (реакция Манту) развивается покраснение и инфильтрат. Небольшая реакция указывает на ПЧЗТ и иммунитет, сильная на возможность туберкулеза, отсутствие – на инергию и возможность заболевания.

Гранулематозный вариант ПЧЗТ служит как бы продолжением туберкулиновой гиперчувствительности и развивается при продолжающейся персистенции антигена-аллергена нередко в виде микроорганизма. Если в макрофагах и других клетках персистируют микобактерии туберкулеза, лепры, бледные спирохеты, шистосомы или другие микроорганизмы, то в связи с длительной стимуляцией цитокинами образуются крупные очаги инфильтративного воспаления, отграниченные от окружающей ткани. В них преобладают макрофаги, эпителиоидные клетки (возникают из макрофагов, имеют развитый эндоплазматический ретикулум, секретируют цитокины), гигантские многоядерные клетки (возникают из эпителиоидных), лимфоциты. По периферии гранулемы пролиферируют фибробласты, секретирующие коллаген, в результате чего она в лучшем случае подвергается фиброзу, а иногда (при избытке ФНО α и других цитокинов) – распаду, некрозу, что наблюдается при прогрессирующем туберкулезе.

Псевдоаллергические реакции

Эти реакции неспецифические: отсутствует иммунологическая стадия аллергии, нет антител и иммунных Т-клеток. Реакции включаются сразу с патохимической стадии. Они обусловлены выделением медиаторов (гистамина, лейкотриенов, серотонина и др.) из лейкоцитов под влиянием *различных неспецифических воздействий*: физических факторов (холод, физическая нагрузка), продуктов бактерий, их токсинов, химических и токсических веществ, психоэмоциональных факторов. Типичный пример этих реакций – *холодовая аллергия*. У людей с повышенной чувствительностью к этому фактору охлаждение вызывает гиперемии и отек кожи открытых участков тела. Выделившиеся медиаторы вызывают повреждение клеток и тканей, такие же по клинике как аллергические заболевания.

Эти же реакции могут возникнуть в результате *активации комплемента* по альтернативному пути, что происходит при многократных внутривенных инъекциях больным кровезамещающих жидкостей, некоторых лекарств.

При сильной неспецифической активации Т-клеток митогенами и суперантигенами могут возникать замедленные псевдоаллергические реакции.

Аллергические заболевания

Основной чертой аллергических заболеваний (табл. 3) является повышенная чувствительность к аллергенам экзогенного (несинфекционного и инфекционного) происхождения.

Таблица 3

Экзогенные аллергические заболевания

| Нозологическая форма или вид аллергии | Локализация воспалительных поражений органов и тканей | Основные аллергены (индукторы) |
|--|--|--|
| Бронхиальная астма: а) атопическая форма | Легкие и бронхи | Домашняя и библиотечная пыль, шерсть собак, кошек |
| б) инфекционно-аллергическая | Легкие и бронхи | Бактериальные, грибковые, вирусные |
| Аллергические риниты и конъюнктивиты | | |
| Аллергические риниты и конъюнктивиты | Слизистые оболочки | Пыльца растений, домашняя пыль |
| Поллиноз (пыльцевая аллергия) | Слизистые оболочки носа, верхних дыхательных путей, конъюнктивы | Пыльца растений, домашняя пыль, клещи |
| Лекарственная аллергия | Кожа, слизистые оболочки, внутренние органы | Лекарственные вещества, медикаменты |
| Пищевая аллергия | Желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, кожа, легкие и другие органы | Молоко, яйца, рыба и др., пищевые красители (Е102), консерванты (Е220-222) |
| Анафилактический шок | Сердечно-сосудистая система и др. | Вакцины, сыворотки, пищевые аллергены, лекарства, яд пчел, ос |
| Крапивница и отек Квинке | Кожа, слизистые оболочки | Пищевые, лекарственные, химические вещества |
| Аллергические дерматиты | Кожа, слизистые оболочки | Бытовые химические вещества, лекарства |
| Инсектная аллергия | Общие и кожные реакции | Аллергены яда и тела насекомых |
| Сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром | Органы и ткани (сосуды, серозные оболочки, кожа) | Вакцины, сыворотки, лекарства |
| Аллергические миокардиты | Миокард | Бактериальные, вирусные, лекарства |

Отмечается рост частоты аллергических заболеваний. Они встречаются у 25-45% людей. Им свойственны общие признаки и механизмы возникновения и развития:

- 1) *генетическая, наследственная предрасположенность* к atopическим реакциям у больного и кровных родственников;
- 2) *наличие экзогенных индукторов-аллергенов*, исключение контакта с которыми (удаление, элиминация) обычно ведет к частичному или полному выздоровлению;
- 3) *гиперергический характер* иммунных (немедленных или замедленных) реакций на аллергены;
- 4) *возможность и эффективность специфической иммунотерапии* - десенсибилизации (гипосенсибилизации) экзогенными аллергенами.

Главным патогенетическим механизмом данной группы заболевания является повышенная иммунологическая реактивность (гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов СИ: антител определенных классов (нередко IgE), сенсibilизированных лимфоцитов, интерлейкинов и других медиаторов, выделяемых лейкоцитами.

Для аллергических заболеваний характерна *цикличность* течения: периоды относительной или полной ремиссии сменяются регулярными обострениями. Это во многих случаях обусловлено контактами с соответствующими индукторами заболевания – аллергенами.

Диагностика основывается, во-первых, – на выявлении связи между аллергеном и заболеванием. Так, поллиноз, сопровождаемый ринитом и конъюнктивитом, наблюдается весной и летом в период цветения деревьев и трав. Профессиональная аллергия – на работе при контакте с химическими веществами; пищевая – при употреблении аллергенной пищи. Во-вторых, – ставятся кожные пробы с предполагаемыми аллергенами, реакция на которые, если они причинные, будет положительной. В-третьих, – в сыворотке крови определяют IgE и IgG антитела против аллергенов.

Лечение отличается в период *ремиссии* и в период *обострения*. В острый период аллергического заболевания оно направлено на ликвидацию клинических проявлений, предотвращение прогрессирования процесса. Так как состояние больного может быть тяжелым, а часто - угрожаемым жизни, то используется комплекс средств неотложной терапии. Это неспецифические патогенетические и симптоматические препараты, которые призваны подавить аллергическую реакцию и восстановить нарушенные функции органов и систем.

В случае падения артериального давления, что наблюдается при анафилактическом шоке, для его восстановления используют адреналин и норадrenalин. Глюкокортикостероиды (синтетические гормоны коры надпочечников) с их многогранным эффектом тоже незаменимы в таких случаях и применяются в средних (60 мг) и больших дозах (до 2,0

г/сутки преднизолона) с целью подавления аллергической реакции, блокады действия медиаторов, предупреждения выделения новых. Применение антигистаминных средств (диздрол, супрастин, тавегил, астемизол, кларитин и др.) бывает достаточным при легких аллергических реакциях (аллергические риниты, крапивницы и др.). Иммунодепрессанты - цитостатики (имуран, метотрексат, циклоспорин А и др.) применяют редко, обычно лишь при неэффективности глюкокортикостероидов.

Уже в острый период имеет большое значение *элиминационная терапия* - удаление индуктора аллергической реакции. Исключение контакта больного с различными аллергенами: бытовыми, пищевыми, лекарственными, химическими и др., от которых зависит поддержание патологического процесса, - позволяет быстро улучшить его состояние, достичь ремиссии. От полноты элиминации зависит как эффективность терапии в острый период, так и противорецидивная профилактика.

Вкладом в этот элиминационный подход лечения служит применение диетотерапии при всех аллергических заболеваниях. При пищевой аллергии это специальные *элиминационные диеты*, при остальных видах аллергии - общая *гипоаллергенная диета* с ограничением соленой, кислой, богатой углеводами пищи, с исключением специй и приправ, раздражающих слизистую, копченостей, алкогольных напитков. Ее цель - уменьшить влияние факторов, способствующих или индуцирующих аллергические и псевдоаллергические реакции.

В период ремиссии аллергического заболевания основной задачей является предотвращение его рецидива, т.е. профилактика данного заболевания. Если аллерген нельзя исключить, проводят аллерговакцинацию (иммунотерапию) этим аллергеном, что приводит к подавлению синтеза IgE-антител и увеличению IgG-блокирующих аллергическую реакцию.

Профессиональная аллергия врачей и фармацевтов

Главная причина аллергических реакций на лекарства - *наследственная предрасположенность*. Поэтому лицам, у которых отягощен семейный аллергоанамнез (близкие родственники болеют бронхиальной астмой, имеют атопический дерматит, крапивницы и другие аллергические заболевания), нежелательно длительно контактировать с лекарствами. Если подобные аллергические заболевания есть у кандидатов (студентов) в медработники или фармацевты, то эта работа им противопоказана. Аллергические реакции под влиянием контакта с лекарствами, как правило, прогрессируют и приводят к тяжелым осложнениям. Любые лекарства могут быть аллергенами. Часто это антибиотики, прежде всего содержащие в своей структуре бета-лактамовое кольцо (пенициллины и цефалоспорины). Однако аллергические реакции могут быть на сульфаниламиды, витамины и даже на антиаллергические препараты - антигистаминные и др. Нередко эти реакции развиваются на ферменты, вакцины и анатоксины. Широко распространена аллергия к *латексу*, который содержится в перчатках, катетерах и других изделиях. «Перча-

точная» аллергия часто наблюдается у хирургов, акушеров-гинекологов в виде контактного дерматита кожи рук.

Клиника лекарственных ой аллергии очень разнообразна: сыпи на коже, крапивницы, дерматиты, риниты (воспаление и отек слизистой оболочки носа), конъюнктивиты (воспаление слизистой оболочки глаз), кашель, бронхиты и бронхиальная астма. При сильной аллергической реакции возможен анафилактический шок на вдыхание лекарств или на их инъекции.

При легких аллергических реакциях применяют антигистаминные препараты (димедрол, тавегил, супрастин, кларитин), а при средней степени тяжести - глюкокортикостероиды (преднизолон или метипред парентерально). При шоке вводят подкожно 0.2-0.5 мл 0.1% раствора адреналина и глюкокортикостероиды.

Профилактика реакций на лекарства заключается в профориентации - исключение набора студентов и лаборантов, предрасположенных к аллергии, на специальности, связанные с контактом с лекарственными препаратами и химическими веществами.

При появлении аллергии у работающих врачей и фармацевтов необходимо их трудоустройство с исключением контакта с лекарствами и десенсибилизирующая противорецидивная терапия. Показано наблюдение у аллерголога.

7.3. Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания

Основой аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний (АЗ) служат повышенные иммунные реакции на молекулярные компоненты собственных тканей и органов, которые выступают в роли антигенов. Эти реакции возникают и поддерживаются путем нарушения распознавания "своих" молекул клетками системы иммунитета. поэтому АЗ имеют длительное, хроническое течение.

Причины и механизмы развития АЗ разнообразны. По происхождению различают первичные, генетически обусловленные АЗ и вторичные, возникшие в результате вирусных инфекций, воздействий лекарств и других факторов.

Аутоаллергические (аутоиммунные) реакции развиваются по закономерностям, сходным с экзогенной аллергией и включают *немедленные* (повышенная чувствительность немедленного типа - ПЧНТ) и *замедленные* (повышенная чувствительность замедленного типа - ПЧЗТ) реакции всех типов.

Анафилактические, IgE-зависимые реакции для АЗ не характерны.

Цитотоксические реакции обычно сопровождаются аутоантителами против мембран клеток крови, которые разрушаются при участии комплемента (см. выше). Такой тип реакций наблюдается при аутоиммунных анемиях, нейтропениях, системной красной волчанке (лимфопения).

Имунокомплексные реакции приводят к поражению сосудистой сети – *васкулитам*. Обычно они развиваются, когда образуется много иммунных комплексов мелких размеров (с низкоаффинными антителами). Эти комплексы слабо элиминируются из кровотока, чему способствует недостаточность CR1-рецепторов эритроцитов, связывающих С3b-компонент комплемента в иммунном комплексе, а также снижение активности фагоцитов, особенно в селезенке. Иммунные комплексы откладываются в стенке сосудов (капилляров). Органная локализация (суставы, почки, легкие) их отложений обычно зависит от вида антигена, входящего в их состав. Мелкие комплексы проникают через базальную мембрану и откладываются субэпителиально (поражения почек больше), а крупные – под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально (прогноз лучше, поражение почек меньше).

Антирецепторные реакции обусловлены связыванием антител с функционально активными клеточными рецепторами. Патология возникает из-за возникшего усиления или снижения функций соответствующих клеток мишеней: тиротоксикоз, миастения, инсулинзависимый диабет, пернициозная анемия, идиопатическая крапивница.

Гиперчувствительность замедленного типа (Т-клеточные реакции) лежит в основе многих АЗ. Причем преобладает ее туберкулиновый вариант с инфильтрацией пораженной ткани или органа мононуклеарами. Нередко этот вариант с преобладанием в инфильтратах CD4 1 типа и CD8-лимфоцитов наблюдается в поздние фазы аутоаллергического процесса, когда разрушаются островки поджелудочной железы при диабете, фолликулы щитовидной железы при тиреоидитах и структуры других органов.

Из-за общности механизмов их развития и сущности процессов аутоиммунные реакции правильнее обозначать как аутоаллергические (по А.Д. Адо, 1978; E.Urbach, 1946). Само понятие «аутоиммунный», хотя и широко используется, абсурдно по смыслу и не несет правильной информационной нагрузки.

Для развития АЗ необходим ряд условий (рис. 37):

- генетическая предрасположенность, ассоциированная с генами, HLA-системы и соответствующим фенотипом, реализуемая через взаимодействие клеток СИ, клеток-мишеней и тропных к ним агентов (вирусов, веществ и др.)
- наличие неблагоприятных химических, физических и биологических факторов, стимулирующих аутоаллергию
- воздействие тропных к клеткам-мишеням агентов (например, вирусов, имеющих общие эпитопы с аутологичными органоспецифическими молекулами – гормонами, ферментами, цитокинами и др.)
- генетически обусловленное наличие достаточно аффинных вариантов переменных цепей (и активных центров) рецепторов на Т- и В-лимфоцитах к органоспецифическим молекулам, а поэтому

потенциальная способность лимфоцитов образовывать клоны аутореактивных клеток.

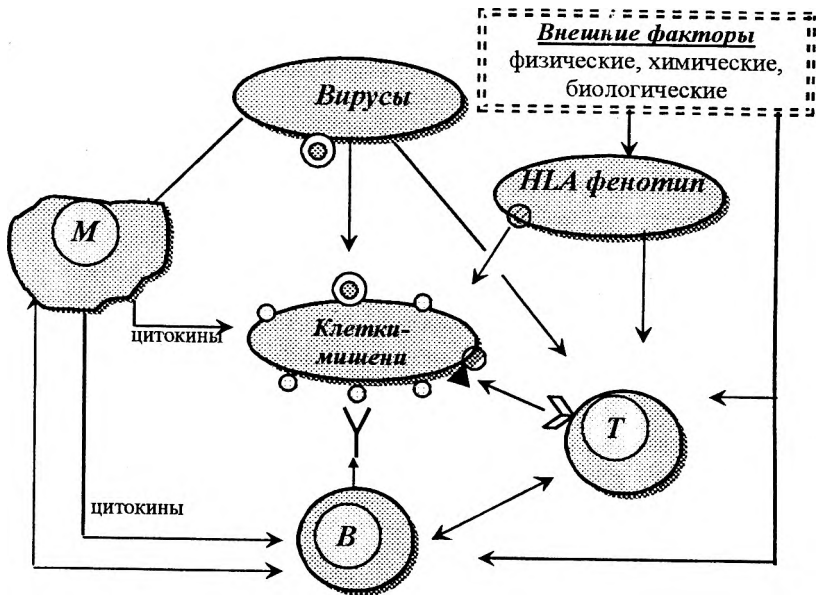


Рис. 37. Условия развития и «участники» аутоаллергического процесса

М – макрофаги; *В* – В-лимфоциты; *Т* – Т-лимфоциты; Υ – антитела; ∇ – рецепторы; $\circ \blacktriangle$ – органо-(ткане-)специфические молекулы, служащие аутоантигенами для В- или Т-лимфоцитов; $\circ \circ$ – антигенная общность (мимикрия) вирусов и клеток-мишеней; $\circ \circ$ – HLA-антигены

Генетическая обусловленность АЗ четко видна у некоторых линий животных и птиц, у которых закономерно развиваются эти заболевания. У кур линии OS (Obese Strain) спонтанно возникает аутоиммунный тиреоидит с антителами против клеток щитовидной железы и тироглобулину, а затем развивается гипотиреоз. Крысы линии BB предрасположены к диабету, мыши-гибриды (NZB/NZW)F₁ к системной красной волчанке (с гломерулонефритом и анти-ДНК-антителами), а линии NOD – к сахарному диабету. Мутации гена Aire у мышей ассоциированы с аутоиммунным синдромом полигландулярной эндокринопатии.

У людей АЗ ассоциированы с определенными HLA-гаплотипами, и нередко бывают семейными. При органоспецифических заболеваниях часто встречается гаплотип В8, DR3. Существует ассоциация пузырчат-

ки с молекулой HLA-DR4 (DRB1*0402), которая, будучи на АПК, в отличие от других субтипов DR4, осуществляет презентацию пептида десмоглеина- γ Т-хелперам. Они индуцируют синтез В-клетками IgG4-антител против этого пептида десмосом (кадгерина), участвующего в формировании контактов между клетками эпидермиса. В итоге эти антитела нарушают адгезию клеток.

При анкилозирующем спондилоартрите у больных часто встречается HLA-B27.

В норме в организме против клеток всех тканей имеются в небольшом количестве естественные аутоантитела класса IgM, синтезируемые CD5⁺B1-лимфоцитами, которые не вызывают патологических процессов, а стимулируют регенерацию этих тканей. Для аутоаллергических, повышенных реакций, необходимо не только увеличение их количества, но и появление антител класса IgG, усиление их специфичности, авидности против определенных структур. Например, при тиротоксикозе – это антитела против тироглобулиновых рецепторов тироцитов, стимулирующие синтез гормонов щитовидной железы. При аутоиммунной гемолитической анемии – антитела против эритроцитов, при нейтропении – против нейтрофилов и т.д.

Клетки эндокринных органов служат примером структур («забарьерные органы»), у которых отсутствовал контакт с клетками системы иммунитета в эмбриональном периоде, когда формируется естественная толерантность. Поэтому к ним и их молекулам легко образуются антитела в случае повреждения любым агентом – вирусами, бактериями или даже физическим, механическим воздействием. Для этого достаточно поступления молекул-антигенов поврежденного эндокринного органа в кровь или лимфу и последующего контакта с иммунокомпетентными клетками. Иммунизация животных аллогенными и даже аутологичными экстрактами или клетками эндокринных органов индуцирует против них антитела. Например, после иммунизации животных тироглобулином, экстрактами надпочечников, спермой и другими антигенами появляются антитела, взаимодействующие как с ними, так и с аутологичными клетками в связи с их антигенной общностью («мимикрией»). Такие приемы и методы применяются для получения экспериментальных моделей аутоаллергических повреждений эндокринных органов (щитовидной, поджелудочной железы и др.).

Накопление высокоспецифичных аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов в связи со стимуляцией единичных всегда персистирующих аутоспецифических клеток служит основой развития аутоаллергической реакции (рис. 38). Такие Т-лимфоциты, несущие малоспецифичные рецепторы, тоже существуют в норме. Однако, даже если проникают и входят в контакт с клетками эндокринных органов, то подвергаются апоптозу (программированная клеточная смерть). Дело в том, что клетки «забарьерных органов», к которым относятся эндокринные, несут на поверхности LСD95 (лиганд для Fas-рецептора CD95), который при взаи-

модействии с рецептором CD95 на T-лимфоците вызывает его апоптоз. Если клетки эндокринных органов, по какой-то причине (возможно, из-за иммуномодуляции вирусом) утрачивают LCD95 (это наблюдается при тироидите Хашимото), то могут разрушаться аутореактивными T-лимфоцитами (см. рис. 38).

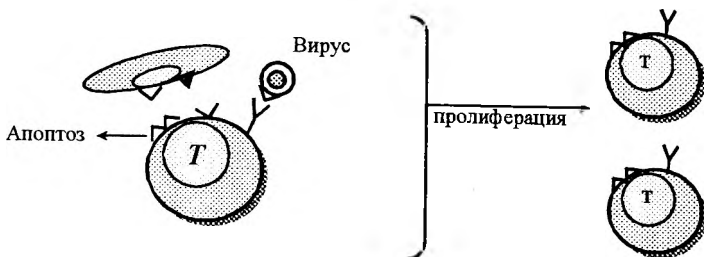


Рис. 38. Накопление аутореактивного клона T-лимфоцитов под влиянием вирусов

▽ - рецептор T-лимфоцита к клеточноспецифической молекуле Δ аутоантигену

▲ - LCD95 на клетке эпителия железы

∇ - CD95-рецептор (Fas) апоптоза на T-клетке

Y - рецептор T-лимфоцита к вирусному антигену

При одновременном взаимодействии T-лимфоцита с аутоантигеном и лигандом - LCD95 он подвергается апоптозу; при отсутствии LCD95 или/и дополнительной стимуляции T-лимфоцита вирусными антигенами, общими с аутоантигенами (⊙) наблюдается их пролиферация – клонообразование.

Другим механизмом развития АЗ служит нарушение идиотип-антиидиотипической сети (рис. 39).

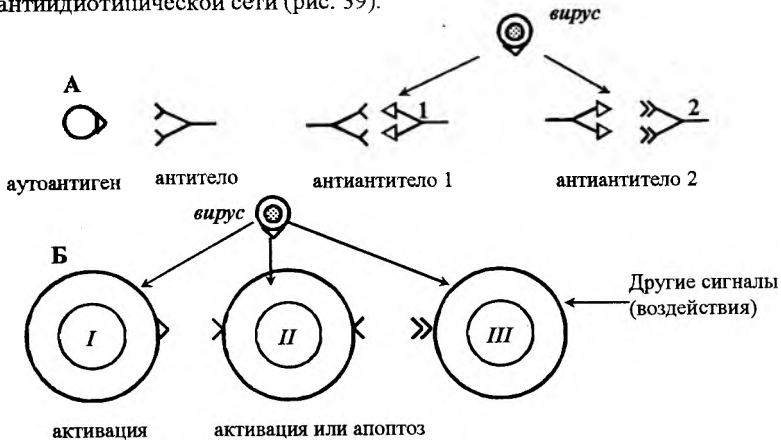


Рис. 39. Нарушения вирусом антиидиотипической сети антител и клеточных рецепторов.

А. На каждый активный центр молекулы иммуноглобулина – антитела и T-рецептора – существуют антитела и антирецепторы, блокирующие и подавляющие их активность: к антителам I порядка существуют антитела II порядка, зеркально отображающие исходный образ эпитопа антигенной детерминанты. Связывание антител или рецепторов дополнительными молекулами, например, антигенами вирусов, общими с аутоантигенами, автоматически вызывают «сдвиг в сети» и стимулируют увеличение их связывающих антител и рецепторов клеток, в том числе специфичных к аутоантигенам.

Б. Антиидиотипические veto-клетки (II и III) блокируют активацию аутореактивных T-клеток (I); вирусный антиген, блокируя рецептор одного из антиидиотипов (III), вызывает апоптоз или активацию этого (III) или оппортивного антиидиотипа (II), что зависит от дополнительных сигналов. Итогом может быть активация вирусом аутореактивного клона – I.

Следующей причиной (или следствием) АЗ может быть изменение соотношения Тх1 и Тх2 типа (см. рис. 13). Функция одной из этих конкурирующих субпопуляций может угнетаться за счет апоптоза, или, наоборот активироваться в связи с внешними воздействиями в том числе вирусными. Активация Тх 1 ведет к появлению γ -интерферона, усиливающего функцию ЕК, макрофагов и экспрессию HLA-DR антигенов, в том числе на клетках желез (β -клетки поджелудочной железы), что стимулирует ответ на аутоантигены. С другой стороны, те же Тх1 выделяют

β -трансформирующий фактор роста, подавляющий аутоаллергическое воспаление.

В норме толерантность иногда поддерживается низкой дозой потенциального антигена, как наблюдается, например, в случае с тироглобулином щитовидной железы. Эта низкодозная толерантность обусловлена комплексом супрессорных механизмов (рис. 40), в том числе наличием антиидиотипов антител и антирецепторов, направленных против немногих потенциально аутореактивных Т- и В-клеток. Толерантность также обусловлена конкурентными взаимоотношениями $Tx1$ и $Tx2$, цитокинами и лиганд-рецепторными взаимоотношениями разных популяций клеток СИ, конечными продуктами иммунной реакции, например, IgG-антителами.

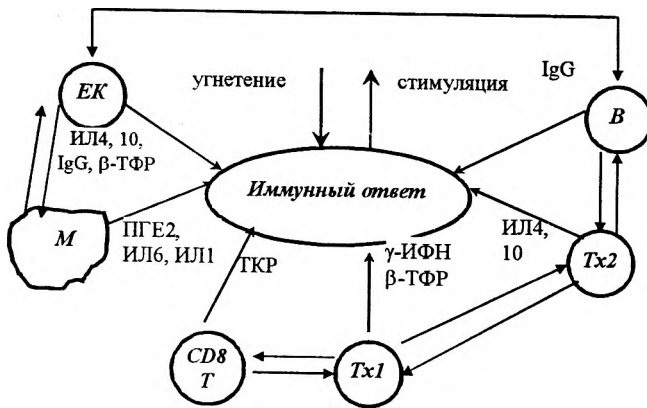


Рис. 40. Нарушение супрессорных функций клеток системы иммунитета

- $CD8^+$ Т-цитотоксические клетки и $Tx1$, после активации выделяют цитокины и рецепторы, угнетающие иммунный ответ
- активированные ЕК клетки, подавляют пролиферацию клеток СИМ
- активированные макрофаги выделяют ИЛ-6 и простагландин Е2, ингибирующие выделение ИЛ-1 и ФНО α , пролиферацию лимфоцитов, цитотоксические эффекты
- В-лимфоциты выделяют ИЛ-4, ИЛ-10, IgG-антитела, β -трансформирующий фактор роста, ингибирующие некоторые реакции

Каждая субпопуляция клеток оказывает стимулирующее и/или ингибирующее влияние на другую. Нарушение в этой сети взаимодействий - причина прогрессирующего иммунного ответа и развития АЗ.

Фоном, на котором возникают аутоаллергические реакции, нередко служат скрытые или явные иммунодефициты. Инфекты (вирусы, бактерии) могут вызывать апоптоз одной из оппозитивно реагирующих субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов первого или второго типа, в результате сохранившаяся субпопуляция приобретает преимущества и поликлонально гиперстимулируется антигенами, запуская преимущественно гуморальные (Тх 2) или клеточные (Тх 1) реакции, а в итоге воспаление, вовлекающее другие лейкоциты. Т-лимфоциты, инфильтрирующие синовиальную оболочку при ревматоидном артрите, устойчивы к апоптозу возможно за счет стимуляции ее антигенами модифицированными вирусами. Описан дефект в гене Fas-рецептора, что приводит к лимфопролиферативному синдрому с аутоиммунными реакциями.

Уже на ранних стадиях иммунного ответа макрофаги при стимуляции антигенами образуют ИЛ1 α и ФНО α , запускаящие воспаление, активность их резко возрастает на втором этапе иммунного ответа, когда Т-лимфоциты выделяют цитокины, активирующие макрофаги, а последние продуцируют различные эффекторные молекулы (оксид азота, перекись водорода, синглетный кислород, ионы хлора и др.), повреждающие клеточные мембраны.

Кроме того, поражения органов и тканей могут возникать из-за развития аллергических реакций на экзогенные неинфекционные (лекарства, пищевые добавки, химические вещества и др.) и инфекционные аллергены, которые, связываясь с поверхностью клеток, могут запускать многоэтапный иммунный процесс, приводящий к апоптозу или к лизису клеток железы (рис. 41).

На первых этапах развития АЗ большое значение имеет измененный «хоминг» Т-лимфоцитов: утрата одних и приобретение других молекул адгезии (индуктор-вирусная инфекция), появление рецепторов к хемокинам клеток-мишеней, например, к синовиальной оболочке при АЗ суставов. Миграция и адгезия к ее элементам создает инфильтрат, в котором активируются различные лейкоциты и накапливается клон Т-клеток специфичных к элементам синови.

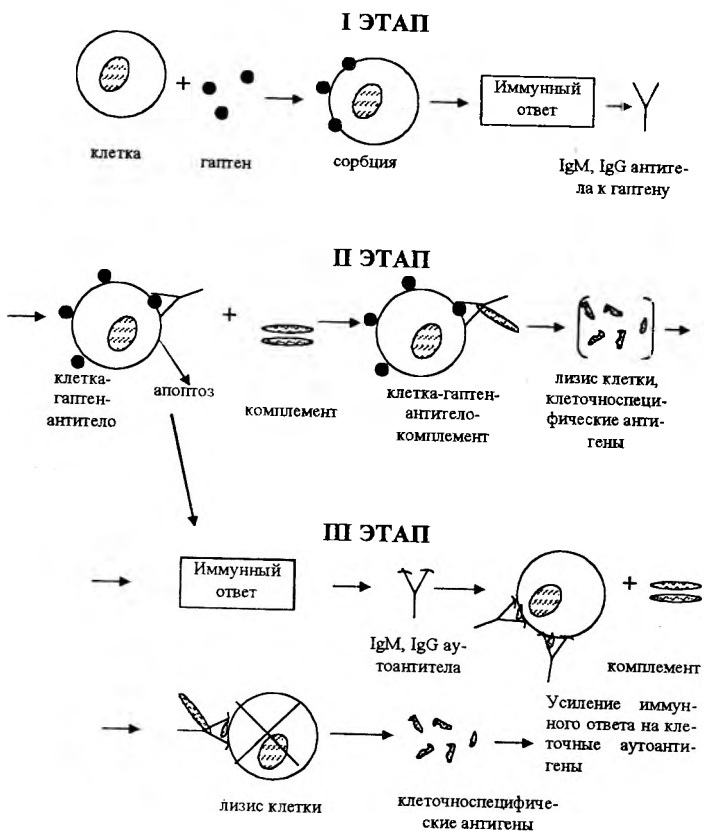


Рис. 41. Этапы формирования антителозависимых цитотоксических аутоаллергических реакций на гаптены и антигены, ассоциированные с клетками

Итак, вирусы, бактерии (их токсины), экологически вредные агенты могут запускать аутоаллергические заболевания АЗ несколькими путями:

- повреждая клетки и вызывая выход «забарьерных» антигенов в лимфу и кровь, которые прямо стимулируют аутоаллергическую реакцию
- активируя те Т- и В-лимфоциты, рецепторы которых перекрестно реагируют с клетками тканей и органов, несущих эпитопы, общие с инфекционными агентами (антигенная мимикрия)
- действуя как суперантигены и вызывая поликлональную активацию лимфоцитов, т.е. связываясь с V β -цепью Т-клеточного рецептора и

активируя до 30% Т-лимфоцитов, выделяющих при этом цитокины воспаления (характерно для токсинов бактерий).

- вызывая, в связи с аллергией к инфекционным антигенам, активацию Т- и В-лимфоцитов с образованием антител различной специфичности и широкого спектра цитокинов, запускающих воспаление, и/или приводящих к стойкой иммуномодуляции (гамма-интерферон, индуцируемый вирусом, приводит к появлению на β -клетках поджелудочной железы HLA-антигенов II класса)
- индуцируя мутации и/или активацию генов цитокинов, участвующих в воспалении и повреждении клеток
- индуцируя изменение хоминга Т-лимфоцитов в связи с подавлением или стимуляцией молекул адгезии и хемокиновых рецепторов
- вызывая или ингибируя апоптоз определенных субпопуляций клеток СИ и/или клеток-мишеней
- нарушая регуляцию идиотип-антиидиотипической сети
- стимулируя образование В-лимфоцитами абзимов – антител с ферментативной активностью, повреждающих клеточные мембраны.

Следует отметить, что многие из перечисленных механизмов могут реализоваться путем индукции апоптоза паренхиматозных клеток органов, что приводит к поступлению органоспецифических антигенов в лимфу и кровь. Некроз их чаще возникает из-за различных видов гипоксии, которая в итоге тоже может приводить к аутоаллергическому воспалению на поврежденную ткань.

Примеры аутоантител и их эффекты (обычно при участии компонента):

- Системная красная волчанка – антиядерные и анти-ДНК, клеточный лизис и образование иммунных комплексов, активация компонента, повреждение клеток.
- Ревматоидный артрит – IgM антитела против аутологичного IgG (изменение его конформации, избыток агалактогликоформ), образование иммунных комплексов.
- Вульгарная пузырчатка IgG4 – антитела к десмоглеину-3 (кадгерину) эпидермиса, отслойка эпидермиса.
- Синдром Гудпасчера – антитела к II типу коллагена базальных мембран, эпителия, почек и легких, повреждение этих мембран.
- Пернициозная анемия – антитела против внутреннего фактора Кастла, блокируют связывание витамина B₁₂, индуцируют анемию.
- Гипертироидизм (тиротоксикоз – болезнь Гревса-Базедова) – антитела к рецептору для тиротропного гормона стимулируют продукцию гормонов щитовидной железы – синдром тиротоксикоза (тахикардия, пучеглазие и др.).
- Миастения гравис – антитела к ацетилхолиновому рецептору, блокируют передачу нервных импульсов на мышцу – атрофия, слабость мышц.

- Тромбоцитопеническая пурпура – антитела к рецептору для фибриногена, интегрину GrIb/IIIa -- разрушение тромбоцитов.
- Инсулинзависимый диабет I типа – антитела к β -клеткам поджелудочной железы, их ферментам – повреждение клеток.
- Инсулинзависимый диабет II типа – антитела против рецепторов для инсулина – нарушение обмена.
- Хроническая идиопатическая крапивница – антитела к Fc ϵ I типа (высокоафинный рецептор для IgE на базофилах) – дегрануляция базофилов – сыпи.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия – антиэритроцитарные антитела – лизис эритроцитов.

Аутоаллергические (аутоиммунные) заболевания подразделяются на 5 классов: А, В, С, D, Е. По распространенности процесса заболевания класса А делят на *органоспецифические, системные и промежуточные*.

Класс А - первичные АЗ с генетической предрасположенностью и без нее. К органоспецифическим заболеваниям класса А относятся: тиреоидит Хашимото, первичная микседема, тиротоксикоз, атрофический гастрит, иммунное бесплодие, инсулинзависимый диабет, пернициозная анемия и др. Системные заболевания класса А: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, узелковый периартериит, миастения гравис.

Промежуточные АЗ класса А: первичный билиарный цирроз, хронический активный гепатит, язвенный колит, бронхиальная астма (аутоиммунная форма).

Класс В – вторичные АЗ с генетической предрасположенностью и без нее - ревматизм, лекарственные аутоиммунные реакции, увеит и др.

К классу С относятся генетические дефекты комплемента, которые проявляются в виде ангионевротического отека, волчаночно-подобных синдромов.

В класс D включены АЗ, в этиологии которых лежат медленные вирусные инфекции – рассеянный склероз, поствакцинальные реакции.

К классу Е относят сочетания болезней классов А-D.

Диагностика АЗ основывается на клинических и лабораторных признаках. Для АЗ характерны следующие иммунологические критерии:

- антитела в сыворотке крови и в жидкостях, полученных с поверхности клеток пораженной ткани, способные в присутствии комплемента повреждать соответствующие клетки-мишени или индуцировать выброс биологически активных веществ и ферментов из лейкоцитов в присутствии антигенов соответствующей ткани.
- выявление лимфоцитов, сенсibilизированных против антигенов ткани, в которых локализован аутоиммунный процесс; способность этих лимфоцитов *in vitro* выделять медиаторы, пролифери-

ровать под влиянием соответствующих антигенов, оказывать цитотоксическое действие на клетки-мишени

- наличие в сыворотке крови или очаге поражения иммунных комплексов, связь их концентрации с динамикой клинической картины
- циркуляция в крови антигенов пораженной ткани, их присутствие в иммунных комплексах
- иммуноморфологические проявления реакций повышенной чувствительности немедленного и замедленного типа в пораженных органах (моноклеарная инфильтрация, иммунные комплексы, антитела, сенсibilизированные лимфоциты, моноциты и др.).
- присутствие свободных медиаторов повышенной чувствительности замедленного и немедленного типов в крови или очагах поражения, появление их в крови при внутривенном введении соответствующего антигена.
- положительный клинический эффект от лечения иммуномодуляторами и иммуносупрессорами.

Для лечения АЗ используют противовоспалительные средства (салицилаты, индометацин, ибупрофен и др.), а также глюкокортикостероиды. В тяжелых случаях к ним добавляют иммунодепрессанты: азотиоприн, циклофосфамид, метотрексат и особенно циклоспорин А или препарат FK-506 (такролимус), которые обладают меньшей токсичностью. Испытываются антитела против ФНО α , молекул адгезии и других иммуноактивных молекул. Пероральные вакцины, приготовленные из коллагена кур, были эффективны при ревматоидном артрите.

7.4. ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

Аутотрансплантат – собственная ткань (например, кожа), пересаженная в другое место организма, приживает, если обеспечено ее нормальное кровоснабжение.

При *ксенотрансплантации* – пересадках клеток, тканей и органов от одного вида организмов - другому клетки СИ реципиента узнают чужеродные клетки и быстро разрушают их. Этот процесс отторжения осуществляется образующимися цитотоксическими антителами и компонентами активированного комплемента. Весь процесс разрушения такого трансплантата осуществляется за 3-7 дней (в зависимости от степени чужеродности).

При *аллогенной трансплантации* клеток и органов от человека - человеку набор HLA-антигенов донора, как правило, отличается от набора HLA-антигенов реципиента (только у однойяцевых близнецов он одинаков). Основная роль в отторжении аллотрансплантатов принадлежит Т-лимфоцитам. У бестимусных мышей аллотрансплантаты не отторгаются. Аллогенный трансплантат донора несет много иных антигенов и на них могут реагировать до 10% Т-лимфоцитов реципиента. Ан-

тигены донора могут представляться как собственными клетками, так и прямо донорскими лейкоцитами, что ускоряет иммунную реакцию. Поэтому при наличии лейкоцитов-пассажигов в аллотрансплантате он разрушается быстрее. В разрушении трансплантата участвуют Тх 2 и 1 типа, а также особые иммунные CD28-киллеры, которые осуществляют прямой киллинг клеток донора. Цитокины, выделяемые Тх, вызывают воспаление и повреждение сосудов трансплантата.

Антитела и комплемент имеют меньшее значение и участвуют в реакции при вторичной трансплантации от того же донора.

Основное правило трансплантации гласит: трансплантат приживает, если не отличается по антигенам от реципиента, отторгается - если есть отличие.

Для уменьшения реакции отторжения проводится подбор донора для реципиента, наиболее совместимого по HLA-антигенам. Это делают путем тканевого типирования - определения HLA-антигенов с помощью панели антител против них. HLA-антигены выявляют на В-лимфоцитах донора и реципиента в микроцитотоксическом тесте (антитела + лимфоциты + комплемент). Повреждение клеток указывает на наличие соответствующего антигена.

После подбора донора по основным HLA-антигенам возникает слабая реакция отторжения на другие антигены, которую подавляют с помощью кортикостероидов и иммунодепрессантов. Эти средства используются в практике аллотрансплантации различных органов (почек, сердца, печени и др.) и костного мозга.

7.5. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУНИТЕТ

Опухолевые клетки имеют измененную активность генов, отличную от нормальных, что обеспечивает их непрерывную пролиферацию. Иногда трансформация нормальных клеток в опухолевые индуцируется вирусами. Вирус Эпштейна-Барра индуцирует В-клеточные лимфомы, рак шейки матки и другие опухоли, а Т-лимфотропные вирусы - лейкозы. Поэтому антигенная структура опухолевых клеток отличается от структуры нормальных клеток того организма, в котором возникла и растет опухоль.

Выявлен ряд опухолеспецифических антигенов: раковоэмбриональные (α -фетопротейн и др.); α простатоспецифический антиген (при раке предстательной железы); группа мембранных пептидов; общий антиген для опухолей - полипептидный компонент теломеразы - ее каталитическая субъединица - обратная транскриптаза (TERT), активная только в опухолях.

На опухолевые клетки возникает иммунная реакция: образуются антитела и иммунные Т-клетки. Однако опухолевые клетки размножаются быстрее клеток СИ, участвующих в реакции на ее антигены, и выделяют цитокины, изменяющие иммунный ответ так, что возникает

своеобразный вариант толерантности к опухолевым антигенам. Антитела нередко прелятствуют киллерному эффекту CD8 Т-лимфоцитов. Действующие неспецифично ЕК могут разрушать только те опухолевые клетки, которые утратили HLA-антигены I класса.

В диагностике опухолей широко применяют иммунологические методы. С помощью ИФА (см. тема 8) и других тестов определяют антигены опухоли, циркулирующие в крови. Чаще других выявляют раково-эмбриональные антигены рака печени (α -фетопротеин), толстой кишки, простатоспецифический антиген и др., выявляют противоопухолевые антитела и Т-лимфоциты.

Для лечения опухолей применяют аутологичные лимфокин-активированные Т-лимфоциты/киллеры. Для этого лимфоциты крови больного активируют вне организма ИЛ-2 и другими цитокинами, а затем вводят ему обратно.

Другое направление – получение противоопухолевых вакцин. Потенциально перспективны вакцины из антигенов мембран опухолевых клеток, комплексированных с адьювантом-иммуностимулятором для усиления иммунного ответа. Активно разрабатываются вакцины с использованием дендритных клеток (ДК), с которыми связывают опухолеспецифические антигены или вводят в них ДНК или РНК, кодирующие соответствующие антигены. Такие ДК, введенные больным, активируют у них противоопухолевые Т-киллеры.

Третье направление – применение иммунотоксинов – моноклональных противоопухолевых антител, соединенных с токсином (рицин и др.). Антитела, обеспечивают контакт токсина с опухолевой клеткой, который ее разрушает.

Применяются также препараты, стимулирующие неспецифические иммунные реакции (иммуномодуляторы, цитокины и др.).

8. ИММУНОДИАГНОСТИКА. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА

⇒ *Контрольные вопросы:*

1. *Специфическая и неспецифическая иммунодиагностика*
2. *Неспецифические показатели иммунного статуса: уровни лейкоцитов, методы определения Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, фагоцитоза, комплемента*
3. *Специфические показатели иммунного статуса*
4. *Реакции антиген-антитело: механизм, цель постановки*
5. *Реакция прямой агглютинации*
6. *Реакция пассивной гемагглютинации*
7. *Реакция Кумбса (прямая и непрямая)*
8. *Реакции преципитации, механизм*
9. *Виды реакций преципитации*
10. *Реакция связывания комплемента*
11. *Реакция лизиса*
12. *Реакции нейтрализации токсинов и вирусов*
13. *Реакция иммунной флюоресценции, варианты*
14. *Иммуноферментный и радиоиммунный анализы*
15. *Клеточные методы оценки иммунитета (реакции бласттрансформации, подавления миграции лейкоцитов)*
16. *Кожные пробы*

8.1. ПРИНЦИПЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ

Иммунодиагностика - это применение совокупности иммунологических методов для выявления заболевания или определения возбудителя болезни в исследуемом материале. Все методы иммунодиагностики делятся на 2 группы:

1. *Общие неспецифические методы*, характеризующие состояние различных звеньев системы иммунитета: лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов, комплемента. Обычно их применяют для выявления дефекта в СИ, т.е. при иммунодефицитах.
2. *Специфические методы*, позволяющие выявить антитела, иммунные Т-лимфоциты, антигены в организме человека или антигены возбудителя во внешней среде. Эти методы используют для диагностики инфекций, аллергии, аутоиммунных заболеваний.

Все эти методы применяют для оценки иммунного статуса человека, т.е. для характеристики состояния иммунной системы.

«*Иммунный статус*» – это состояние СИ здорового или больного в определенный момент онтогенеза при конкретных условиях

окружающей среды. Иммунный статус ребенка отличается от такового взрослого человека и изменяется под влиянием неблагоприятных воздействий (см. тема 7). Для оценки иммунного статуса применяют определение неспецифических и специфических показателей. *Оценка иммунного статуса* – это процесс получения комплекса количественных и функциональных показателей, отражающих состояние СИ.

8.2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА

Характеристика Т-лимфоцитов

1. Определяют общее количество лейкоцитов и лимфоцитов при подсчете формулы крови. В норме их 20-36% среди других лейкоцитов (около 2000 клеток в 1 мм^3 крови).
2. Подсчитывают *процент и количество Т-лимфоцитов*. В норме среди лимфоцитов крови их 50-70% (1000-1400 клеток в 1 мм^3 крови).

Простой метод определения Т-клеток: подсчет количества (процента) лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами барана:

- ⇒ к взвеси лейкоцитов добавляют равный объем 1% взвеси отмытых эритроцитов барана и инкубируют при 37°C 15 мин и ночь при 4°C ;
- ⇒ осадок ресуспензируют, добавляют раствор глутарового альдегида до конечной концентрации 0,06% для фиксации розеток и сразу делают мазки;
- ⇒ мазки высушивают, фиксируют спиртом и окрашивают по Романовскому-Гимзе;
- ⇒ подсчитывают процент Т-лимфоцитов, связавших три и более эритроцитов;

В настоящее время тотальную популяцию Т-лимфоцитов выявляют с помощью моноклональных антител к CD-антигенам (CD2, CD3) в реакции иммунной флюоресценции (с учетом результатов на люминесцентном микроскопе, на проточном цитофлюориметре норма 60-80%) или в реакции с частицами, покрытыми такими антителами.

3. Определяют содержание Т-хелперов и Т-супрессоров с помощью моноклональных антител к CD4 (Тх) и CD8 (Тс) антигенам.

В норме имеется 33-46% Тх, 17-25% Тс, соотношение Тх/Тс=1,4-2,0 - иммунорегуляторный индекс. При заболеваниях этот индекс изменяется. Например, при СПИДе он уменьшается (0,04), т.к. угнетаются Тх (рецептором для вируса СПИДа является антиген

Тх CD4). При аутоиммунных и аллергических заболеваниях индекс больше 2.0.

4. Для выявления активированных Т-клеток определяют рецепторы к ИЛ-2 (CD25), HLA-DR антигены и CD71 (рецептор для трансферрина).

5. Определяют уровень различных интерлейкинов в крови (с помощью ИФА-систем).

Исследуют также функциональные показатели Т-лимфоцитов: пролиферативную активность (см. РБТЛ, РПМЛ), цитотоксическую и цитокиновую активность. Показатели Т-лимфоцитов снижаются при Т-клеточных иммунодефицитах.

Характеристика В-лимфоцитов.

1. Общее количество В-лимфоцитов можно определить с помощью моноклональных антител к антигенам CD19-CD22, CD72. Применяют также антитела к иммуноглобулинам, которые находятся на поверхности В-лимфоцитов. В-лимфоциты составляют 17-25% всех лимфоцитов (600-800 клеток в 1 мм^3 крови). Иногда определяют В-лимфоциты, имеющие рецепторы к эритроцитам мыши (10-15%).
2. Продукты В-лимфоцитов - иммуноглобулины G, M, A классов в сыворотке крови и различных биологических жидкостях определяют с помощью радиальной иммунодиффузии в агаре - реакции преципитации по Манчини.

Для этого на одну стеклянную пластинку (или чашку Петри) наливают 2% агар, смешанный с антителами против IgG; на вторую пластинку - с антителами против IgM, на 3-ю - против IgA. После застывания в агаре делают лунки диаметром 2 мм. В один ряд лунок каждой пластины вносят стандартную сыворотку с известной концентрацией IgG, IgM, IgA. В другие лунки добавляют исследуемые сыворотки крови больных. Иммуноглобулины диффундируют в агар и на месте встречи с антителами, которые находятся в агаре, образуется зона кольца преципитации. Диаметр этого кольца зависит от концентрации Ig (чем больше Ig, тем больше диаметр). Измеряют диаметр зоны преципитации для трех разведений стандартной сыворотки и по ней на полупрогарифмической бумаге строят график зависимости квадрата диаметра кольца преципитации (D) от количества Ig в сыворотке крови (рис. 42). Затем измеряют диаметр кольца преципитации исследуемой сыворотки, наносят на построенный график и определяют концентрацию иммуноглобулина. Для определения секреторного IgA (в слюне и др.) используют аналогичный метод в двух вариантах: определяют IgA (α -цепь) и его секреторный компонент с помощью соответствующих антител.

Нормы у взрослых: 0,8-2 г/л IgM; 8,0-13,0 г/л IgG; 1,4-3,0 г/л IgA. У новорожденных уровень IgG близок к материнскому, IgM и IgA имеются в следовых концентрациях; к 4-6 мес. уровень IgG падает до 5-6 г/л, а затем увеличивается. При нормальном развитии детей уровень иммуноглобулинов к 2-м годам близок величинам их у взрослых.

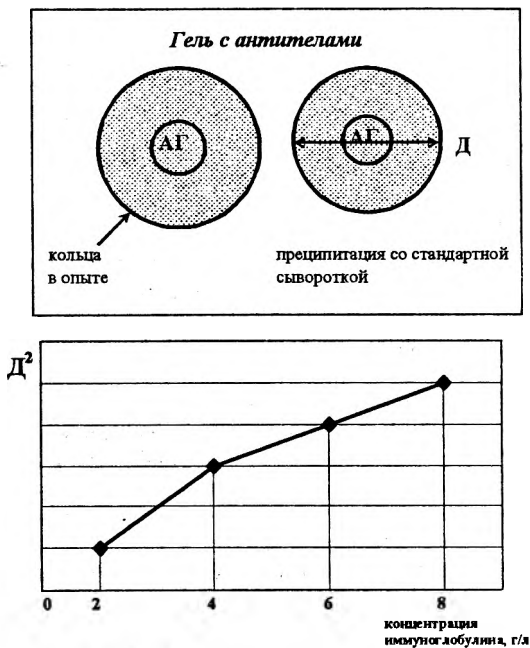


Рис. 42. Простая радиальная иммунодиффузия в агаре для определения антигенов (иммуноглобулинов)

Уровень секреторного IgA в слюне составляет 0,03-0,4 г/л.

При иммунодефицитах уровень иммуноглобулинов снижается (гипогаммаглобулинемия), а при стимуляции СИ и воспалении - повышается (гипергаммаглобулинемия).

3. Определяют уровень естественных (против антигенов групп крови, эритроцитов животных и др.) и иммунных (к распространенным бактериальным и вирусным антигенам, вакцинам) антител. Он снижен (или антитела отсутствуют) при иммунодефицитах.

Характеристика системы гранулоцитов

1. Определяют количество лейкоцитов в крови и соотношение их видов (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты).
2. Оценивают *поглотительную и переваривающую активность фагоцитов*: к взвеси лейкоцитов или капле крови добавляют взвесь отмытой суточной культуры стафилококков. Готовят 3 пробы, инкубируют при 37⁰С 1-ю пробу 45 мин, 2-ю - 60 мин, 3-ю - 90 мин. Делают мазки, высушивают их, фиксируют этанолом и окрашивают по Романовскому.

Определяют фагоцитарный индекс и фагоцитарное число.

Фагоцитарный индекс - это среднее количество частиц или микроорганизмов в одном фагоците (норма 6-12).

Фагоцитарное число - это количество фагоцитов, участвующих в фагоцитозе (норма - 60-80%).

Оценка показателей через разные промежутки времени позволяет оценить динамику фагоцитоза. В норме через 90 мин фагоцитарный индекс должен быть ниже, чем через 45 мин и 60 мин, в связи с перевариванием микробов. При нарушении переваривания он не меняется.

Переваривание микробов можно оценивать путем посева лизатов лейкоцитов (после инкубации с микробами) на питательные среды и подсчета выросших колоний. Метод предполагает использование в качестве объекта фагоцитоза живых микроорганизмов. После инкубирования с микробами (см. выше) фагоциты осаждают центрифугированием, отмывают и лизируют. Их лизаты высевают на твердую питательную среду. Переваривающую активность фагоцитов оценивают по числу выросших колоний.

Метаболическую активность фагоцитов определяют после окраски их 0.25% раствором нитросинего тетразолия. В норме метакроматично (диффузно и в виде глыбок голубого цвета) окрашивается 15-18% нейтрофилов, при инфекциях их число увеличивается до 40% и более.

Показатели фагоцитов снижаются при соответствующих иммунодефицитах, а повышаются при благоприятном течении инфекции.

3. С помощью моноклональных антител определяют антигены дифференцировки, активации и адгезии (CD14, CD11, CD18, HLA-DR и др.)
4. Выявляют рецепторы к С3 компоненту комплемента, к иммуноглобулинам и др.
5. Оценивают спонтанную и направленную миграцию (хемотаксис).
6. Определяют способность секретировать цитокины (ИЛ-1, ФНО α и др.) и их уровень в крови.

Характеристика системы комплемента.

1. Определяют гемолитическую активность комплемента в реакции гемолиза с использованием гемолитической системы. Эта система состоит из эритроцитов барана, обработанных гемолитической сывороткой.

Определение комплемента основано на способности продуктов его активации вызывать лизис эритроцитов, покрытых антителами. По степени гемолиза судят о гемолитической активности комплемента.

В качестве единицы измерения комплемента используется гемолитическая единица (СН50) - количество комплемента, вызывающее 50%-ный лизис 3% суспензии сенсibilизированных антителами эритроцитов при температуре 37⁰С в течение 45 мин. Титрование комплемента сводится к определению количества СН50 гемолитических единиц в конкретном объеме сыворотки. Для этого к различным дозам сыворотки прибавляют стандартное количество сенсibilизированных эритроцитов. Затем, используя шкалу лизиса эритроцитов дистиллированной водой, находят количество СН50 единиц.

Степень гемолиза при титровании комплемента можно определять фотометрическими методами (с помощью спектрофотометра, фотоколориметра, нефелометра) или же визуально путем сравнения интенсивности гемолиза в опытных пробирках со стандартной шкалой лизированных эритроцитов.

2. Выявляют продукты активации С4а, С3а, С5а и др.

3. Оценивают методом ИФА количество компонентов комплемента; норма в сыворотке крови в мг/л: С1q-190, С1s-120, С2-30, С4-430, С3-1300, С5-75, С6-60, С7-55, С8-60, С9-160, пропердин-25, фактор В-240, С1-ингибитор-180.

4. С помощью антител против С1q, меченных флюоресцеином, выявляют отложения комплемента с иммунными комплексами в биоптатах тканей.

5. Определяют комплементсвязывающие рецепторы на лейкоцитах (CR1, CR2, CR3).

Характеристика системы тромбоцитов.

1. Подсчитывают абсолютное количество в крови (180-300 тыс. в 1 мм³)
2. Оценивают способность к агрегации под влиянием неспецифических факторов (адреналин) и антигенов (выявляют адсорбированные на тромбоцитах антитела)
3. Ставят тромбоцитопенический тест (после введения аллергенов в сенсibilизированный организм уровень тромбоцитов падает)
4. Выявляют медиаторы, выделяемые тромбоцитами

5. Выявляют антитромбоцитарные аутоантитела (в реакции агглютинации и иммунофлюоресценции) при АЗ

8.3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И МЕТОДЫ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для оценки специфических показателей используют 3 группы методов:

1. Методы определения антител различных классов (G, M, A, E) к определенным антигенам.
2. Методы выявления иммунных T-лимфоцитов, несущих рецепторы к определенному антигену.
3. Методы обнаружения антигенов.

Эти методы основаны на иммунных реакциях, которые ставят в лабораторных условиях. Есть 2 группы реакций: серологические (основаны на взаимодействии антигенов и антител) и клеточные, базирующиеся на взаимодействии антигенов (аллергенов) с T-клетками.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ И АНТИТЕЛ

Данная группа иммунологических реакций оказалась исключительно удобной, как для исследования любых сложных смесей антигенов, так и для обнаружения антител к ним.

Первоначально эти реакции были использованы для диагностики инфекционных болезней, а также в микробиологической практике. Высокая чувствительность и специфичность серологических реакций обусловили их широкое применение в биологии и медицине.

Краткий перечень наиболее часто используемых методик, а также диапазон их чувствительности, приведены в таблице 4.

Эти реакции можно охарактеризовать как процесс взаимодействия антигенов с антителами, протекающий *in vitro* и имеющий ряд особенностей: потребность в электролитах, обратимость, двухфазность. Оптимальное специфическое взаимодействие антител с антигеном происходит в изотоническом растворе с рН, близким к нейтральному при $t = 37^{\circ}\text{C}$. Связь между антигеном и антителом в образовавшемся комплексе прочная, но обратимая. Комплексы антиген-антитело могут диссоциировать на составные компоненты без изменения свойств. Диссоциация усиливается при снижении рН до 2-3 и повышении рН до 9.0 и более.

Таблица 4

Основные серологические реакции, используемые в иммунологии

| Методы | Чувствительность, г/мл |
|--|------------------------|
| Реакция преципитации | $10^{-4} - 10^{-6}$ |
| Реакция агглютинации | $10^{-6} - 10^{-7}$ |
| Реакция связывания комплемента | 10^{-6} |
| Реакция пассивной гемагглютинации | $10^{-7} - 10^{-9}$ |
| Метод иммунной флюоресценции | 10^{-7} |
| Реакция коаггутинации | $10^{-8} - 10^{-9}$ |
| Встречный иммуноэлектрофорез | $10^{-6} - 10^{-7}$ |
| Имуноферментный и радиоиммунный анализ | 10^{-9} и менее |
| Вестерн-блоттинг | $10^{-7} - 10^{-9}$ |

Реакции протекают в две фазы:

1) *специфическая* - фаза взаимодействия, в которой происходит комплементарное соединение активных центров антител и эпитопов антигена; обычно эта фаза длится несколько секунд или минут;

2) *неспецифическая* - фаза проявления, характеризуется внешними признаками образования иммунных комплексов; может развиваться от нескольких минут до нескольких часов (в среднем - 30 мин).

Реакции антиген-антитело в системе *in vitro* может сопровождаться возникновением нескольких феноменов - *агглютинации, преципитации, лизиса*. Внешние проявления реакции зависят от физико-химических свойств антигена (размеры частиц, физическое состояние), класса и вида антител (полные и неполные), а также условий опыта (консистенция среды, концентрация солей, pH, температура).

Поливалентность антигенов и антител обеспечивает возникновение видимых невооруженным глазом агрегатов. Это происходит в соответствии с теорией образования сетей, согласно которой к образовавшемуся комплексу антиген-антитело последовательно присоединяются другие молекулы антител и антигена, реагируя со свободными детерминантами и антидетерминантами. В результате формируются сетевые - решетчатые структуры, которые превращаются в агрегаты, выпадающие в осадок. Характер и выраженность реакции зависят от количественного соотношения антигенов и антител. Наиболее интенсивно реакции проявляются в том случае, если реагенты находятся в эквивалентном соотношении.

Агрегаты, способные выпадать в осадок, образуются при соединении антигенов с полными антителами. Неполные антитела (моновалентные) не вызывают образования сетевых структур и

крупных агрегатов. Для выявления таких антител используют специальные методы, основанные на использовании антиминоглобулинов (см. реакцию Кумбса).

Серологические реакции, благодаря высокой специфичности и чувствительности, применяют для выявления и количественного определения антигенов и антител. Количество иммунореагентов в реакциях выражают *титром* - максимальным разведением сыворотки или антигена, при котором еще наблюдается реакция.

В серологических реакциях обычно решается две задачи : 1) с помощью известной антисыворотки в биологических жидкостях выявляют антиген; 2) с помощью известного антигена в сыворотке крови определяют антитела.

Для выявления неизвестного антигена (микроорганизма, белка и др.) используют *диагностические иммунные антисыворотки*, которые получают путем многократной иммунизации лабораторных животных соответствующими антигенами.

Обнаружение антител проводят с использованием специальных *антигенов - иммунодиагностикумов*. Часто это взвесь известных убитых (инактивированных) микроорганизмов. При выделении из клеток различных антигенов используют методы разрушения, экстракции, обработку ферментами и различными детергентами, центрифугирование.

Реакции агглютинации

В этих реакциях принимают участие антигены в виде частиц (микробные клетки, эритроциты и другие корпускулярные антигены), которые склеиваются антителами и выпадают в осадок.

В зависимости от вида используемого иммунодиагностикума различают реакцию микробной агглютинации, гемагглютинации, латекс-агглютинации, коагглютинации и т.д.

Для диагностики инфекционных заболеваний реакцию агглютинации проводят в двух вариантах: определяют вид выделенного от больного микроба-возбудителя с помощью диагностической агглютинирующей сыворотки (*серологическая идентификация микроба*) и выявляют антитела в сыворотке больного, используя стандартный микробный диагностикум (*серодиагностика заболевания, постановка серологического диагноза*).

Реакция прямой агглютинации микробов (РА). В этой реакции антитела (агглютинины) непосредственно агглютинируют корпускулярные антигены (агглютиногены). Обычно они представлены взвесью инактивированных микроорганизмов (реакция микробной агглютинации). По характеру образующегося агглютината различают зернистую и хлопьевидную агглютинацию. Зернистая агглюти-

нация происходит при склеивании микробов, содержащих О-антигена. Бактерии, имеющие жгутики (Н-антиген), агглютинируются с образованием крупных хлопьев.

Для определения вида микроорганизмов используют *стандартные диагностические агглютинирующие сыворотки*. Их получают гипериммунизацией лабораторных животных взвесью бактерий. *Титром* такой сыворотки является ее наибольшее разведение, при котором наблюдается отчетливая агглютинация соответствующего антигена. Однако из-за сложности антигенной структуры бактерий, агглютинирующие сыворотки содержат антитела не только к видоспецифическим, но и к групповым антигенам и могут давать групповую агглютинацию с родственными видами бактерий. Титры антител к видоспецифическим антигенам в сыворотке всегда выше, чем к групповым. Для удаления группоспецифических антител в сыворотку последовательно добавляют микроорганизмы, в состав которых входят групповые антигены (метод Каstellани). Таким методом получают адсорбированные сыворотки, которые содержат антитела к определенному виду микроба.

Методы реакции агглютинации. Наиболее распространены пластинчатая (ориентировочная) и развернутая РА. Пластинчатую РА ставят на стекле. В этой реакции используют сыворотки с небольшим разведением или неразведенные. Используют ее как ускоренный метод обнаружения антител или идентификации микроорганизмов. На стекло наносят каплю сыворотки, в которую петлей вносят неизвестную культуру бактерий, перемешивают и через 2-3 минуты наблюдают появление мелкозернистой или хлопьевидной агглютинации. Для контроля используют каплю физиологического раствора, в которой после внесения бактерий наблюдается помутнение. При использовании неадсорбированных сывороток реакция на стекле имеет только ориентировочное значение.

Развернутую РА проводят в пробирках или лунках планшет. При этом диагностическую сыворотку разводят до титра и вносят одинаковые количества антигена. При положительном результате на дне пробирки образуется рыхлый осадок в виде "зонтика", при отрицательном - осадок в виде "пуговицы". Поскольку титры группоспецифических антител в сыворотке значительно ниже, чем титр видоспецифических, групповые реакции наблюдаются лишь в небольших разведениях сыворотки. Если агглютинация происходит до титра или до половины титра сыворотки, она является видоспецифической.

Для определения антител в сыворотке больного (*серологический диагноз*) используют стандартный микробный диагностикум, содер-

жащий взвесь известных микробов или их антигенов. В этом случае также можно ставить пластинчатую и развернутую РА.

Реакция прямой агглютинации клеток. Для определения групп крови используют стандартные сыворотки крови доноров, содержащие известные анти-А или анти-В антитела. Реакции ставят на стекле или пластине. При наличии на эритроцитах А (2-я группа крови), В (3-я группа крови) или обоих антигенов (4-я группа крови) соответствующие антисыворотки агглютинируют эритроциты. Применяется также проба на совместимость крови, когда капли крови донора и реципиента смешивают и оценивают агглютинацию.

В клиниках применяют реакции агглютинации лейкоцитов, тромбоцитов и других клеток для выявления аутоантител, а также для определения антигенов на этих клетках.

Реакция непрямой (пассивной) агглютинации (рис. 43). Для получения феномена агглютинации антиген предварительно адсорбируют на корпускулярном носителе, которым служат инертные частицы (латекс, целлюлоза, полистирол, оксид бария и др.) или клетки (эритроциты барана, I(0)-группы крови человека).

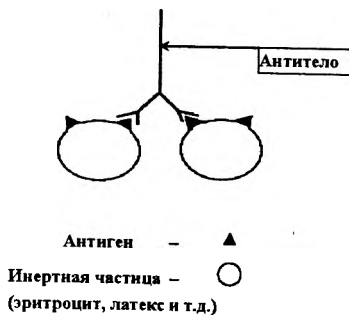


Рис. 43. Реакция пассивной агглютинации

В реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) в качестве носителя используют эритроциты. Нагруженные антигеном эритроциты склеиваются в присутствии специфических антител к данному антигену и выпадают в осадок. Сенсибилизированные антигеном эритроциты используют в РПГА как эритроцитарный антигенный диагностикум для обнаружения антител (серодиагностика, установление серологического диагноза). Если нагрузить эритроциты антителами, то их можно применять для выявления антигенов.

Прямая и непрякая антииммуноглобулиновые реакции Кумбса (рис. 44) Используются для выявления "неполных" (неагглютинирующих) антител, которые образуются при различных

рующих) антител, которые образуются при различных заболеваниях: резус-конflikте, аутоиммунных заболеваниях, некоторых инфекциях. Для постановки этих реакций необходима антиглобулиновая сыворотка, которую получают путем иммунизации кролика иммуноглобулинами человека. Такая сыворотка содержит полные (бивалентные) антитела-антииммуноглобулины.

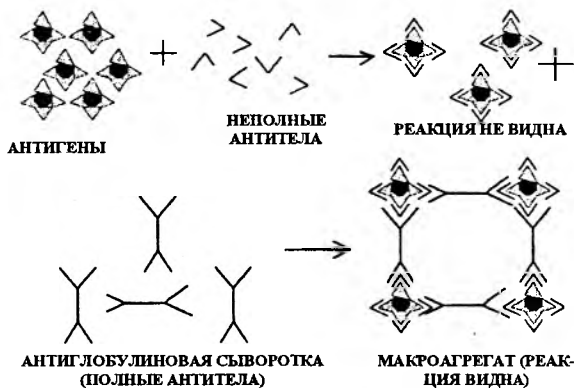


Рис. 44. Реакция Кумбса

Прямая реакция: к отмытым эритроцитам крови больного добавляют антииммуноглобулиновую сыворотку. Если на эритроцитах есть неполные антитела (иммуноглобулины), что наблюдается при гемолитической анемии, резус-конflikте (эритроциты пуповинной крови новорожденного), то они агглютинируются.

Непрямая реакция выявляет свободные антиэритроцитарные антитела в сыворотке крови больного. К этой сыворотке добавляют отмытые эритроциты донора 0(I) группы крови. Смесь инкубируют при 37°C в течение 30 минут и отмывают эритроциты. Затем к ним добавляют антииммуноглобулиновую сыворотку. Если в сыворотке больного были неполные антиэритроцитарные антитела, то наступит агглютинация.

Реакции преципитации

В основе реакций преципитации лежит образование и выпадение в осадок комплексов антиген-антитело. В реакции участвуют растворимые антигены - преципитиногены (продукты микроорганизмов, тканей, химические вещества и лекарства). Антитела (пре-

ципитины), соединяясь с растворимыми антигенами, вызывают их агрегацию, что проявляется в помутнении прозрачных жидкостей или выпадении осадка (преципитата). Диагностические преципитирующие сыворотки выпускают с высоким титром антител. Их получают путем иммунизации лабораторных животных соответствующим антигеном. Титром преципитирующей сыворотки является минимальное количество антигена, которое данная сыворотка может преципитировать.

Иммунодиффузия в геле лежит в основе реакции преципитации по Манчини, которая используется для определения классов иммуноглобулинов в сыворотке крови (см. Оценка иммунного статуса, характеристика В-лимфоцитов, раздел 8.2).

Реакции преципитации используются для: определения антигенов бактерий, тканей человека и животных; диагностики некоторых инфекционных заболеваний; определения видовой принадлежности белка в судебной медицине; выявления примесей в мясных, рыбных, мучных изделиях в санитарной практике.

Реакцию преципитации можно проводить в жидкой и плотной среде - (в агаре или геле, рис. 45).

Реакция преципитации в жидкой среде (кольцепреципитация)

Реакцию ставят в узких пробирках, куда вносят преципитирующую антисыворотку, а сверху осторожно настилают прозрачный раствор антигена. При положительной реакции через несколько минут на границе соприкосновения двух жидкостей появится кольцо преципитации. При малых количествах реагентов реакцию можно проводить в капиллярах (микропреципитация).

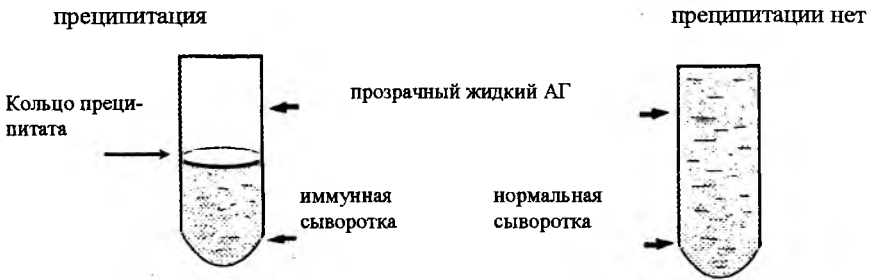
Реакция преципитации в агаре

Сущность реакции в том, что антигены и антитела, помещенные в разные лунки в агаре, диффундируют навстречу друг другу и при взаимодействии образуют комплекс, который осаждается в виде линии преципитации.

Двойная радиальная иммунодиффузия по Оухтерлони.

Реакцию проводят на пластинках с агаровым гелем. Растворы антигена и антисыворотки помещают в лунки, вырезанные на некотором расстоянии друг от друга. Иммунореагенты диффундируют в геле, при встрече образуют комплексы, которые осаждаются в виде линий преципитации. Этот метод позволяет исследовать сразу несколько образцов иммунореагентов. Например, вокруг лунки с антисывороткой можно разместить несколько лунок с растворами разных антигенов или наоборот (см. рис. 45).

Кольцо преципитации



Метод двойной диффузии по Оухтерлони



Обнаружение и титрование антител



Рис. 45. Реакции преципитации

*Метод определения токсигенности микробов в реакции
преципитации*

Принцип иммунодиффузии в геле положен в основу метода, который применяется для изучения токсигенности (способности вырабатывать токсин) бактерий. Например, для обнаружения дифтерийного токсина на чашку Петри с агаром посередине накладывают полоску фильтровальной бумаги, пропитанную антитоксической сывороткой. Рядом засевают исследуемые культуры бактерий. Если они выделяют токсин, то при взаимодействии с антитоксинами между колониями и полоской бумаги образуются линии преципитации.

Реакция связывания комплемента (РСК)

В РСК помимо антигена и антител принимает участие третий компонент - комплемент, который способен связываться с комплексом антиген-антитело (рис. 46). РСК позволяет выявлять антигены при наличии к ним антисывороток или антитела с помощью антигенов-диагностикумов.

Образование комплексов антиген-антитело и фиксация комплемента не сопровождаются видимыми изменениями. Для обнаружения связывания комплемента используют дополнительную *индикаторную гемолитическую систему*. Эта система состоит из эритроцитов барана, обработанных гемолитической антибараньей антисывороткой. Эту антисыворотку предварительно прогревают при 56°C 30 мин для разрушения ее комплемента. В присутствии комплемента (сыворотки морской свинки) происходит лизис этих эритроцитов.

Принцип метода состоит в том, что если в опытной системе образовался комплекс антиген-антитело, который связал добавленный комплемент, то не будет лизиса эритроцитов в индикаторной гемолитической системе (РСК положительная, выявлен антиген или антитело). Если в опытной системе комплекс антиген-антитело не формируется, комплемент остается свободным, взаимодействует с гемолитической системой и вызывает лизис эритроцитов (РСК отрицательная, есть гемолиз). РСК лежит в основе реакции Вассермана, которая применяется для диагностики сифилиса.

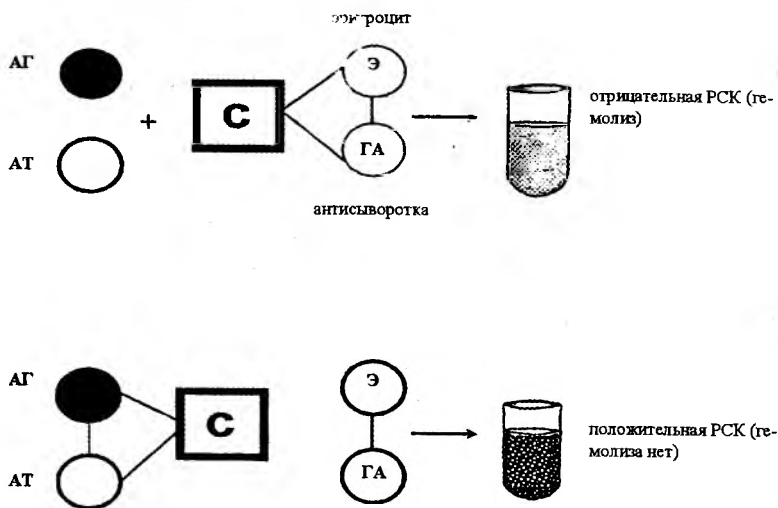


Рис. 46. Схема реакции связывания комплемента
 АГ – антиген; АТ – антитела; С – комплемент; Э – эритроциты барана; ГА – гемолитическая антибаранья антисыворотка. Объяснение в тексте.

Реакции лизиса

Сущность этих реакций состоит в том, что при взаимодействии специфических антител с антигенами клеток (эритроцитов, бактерий, лейкоцитов), на их поверхности образуется комплекс, который активирует добавленный комплемент по классическому пути, вследствие чего наступает лизис этих клеток. Примером реакции лизиса является индикаторная система в PCK: эритроциты, обработанные антисывороткой, к которым добавлен комплемент. Многие бактерии устойчивы к литическому действию комплемента, поэтому реакция бактериолизиса применяется редко.

Реакция лизиса используется для типирования (выявления) антигенов системы HLA на лимфоцитах. К типлируемым лимфоцитам добавляют антисыворотки против различных HLA-антигенов, затем их отмывают и добавляют комплемент. Если соответствующий антиген есть, то наступает лизис лимфоцитов. Мертвые клетки в отличие от живых окрашиваются трипановым синим.

Реакции нейтрализации экзотоксинов и вирусов

Реакция нейтрализации экзотоксина происходит при его взаимодействии с антитоксической сывороткой (антитела-антитоксины). В результате образования комплекса антиген-антитело токсин теряет свои ядовитые свойства.

Реакцию нейтрализации проводят с целью обнаружения и титрования токсинов, анатоксинов или антитоксинов.

Токсины получают путем фильтрования жидкой питательной среды или исследуемого материала, где размножились токсигенные бактерии. При обработке формалином в течение 30-45 дней при температуре 37°C токсин превращается в анатоксин, который используют для иммунизации животных с целью получения антитоксической сыворотки.

Варианты постановки реакции нейтрализации токсина:

Реакция флоккуляции основана на способности токсина или анатоксина при смешивании в эквивалентных соотношениях с антитоксической сывороткой образовывать помутнение в пробирке. Механизм флоккуляции аналогичен механизму реакции преципитации. Используют для количественного определения токсинов или антитоксинов.

Реакция нейтрализации in vivo. Для определения типа токсина его смешивают с диагностической антитоксической сывороткой и эту смесь вводят белым мышам. При нейтрализации токсина антитоксической сывороткой мыши не погибают, что указывает на вид токсина.

Реакцию нейтрализации используют для определения антитоксического иммунитета у детей при дифтерии (проба Шика) и скарлатине (проба Дика). Для этого в область предплечья внутрикожно вводят определенное количество соответствующего токсина (1/40 DLM). При наличии в организме антитоксинов произойдет нейтрализация токсина и реакция будет отрицательной. При отсутствии антитоксинов в организме возникает воспалительная реакция на месте введения токсина.

Реакция нейтрализации вирусов. Данная реакция используется для идентификации вирусов. Для этого к исследуемому материалу, содержащему неизвестный вирус, добавляют специфическую противовирусную сыворотку. После инкубации эту смесь вводят либо в куриный эмбрион, либо лабораторному животному, либо в культуру клеток. Наиболее распространена реакция нейтрализации вирусов в культуре клеток. Здесь в культуральную среду добавляется индикатор. Если антитела соответствуют вирусу (нейтрализуют его), то клеточная культура развивается нормально. При этом происходит выделение кислых продуктов клеточного метаболизма, pH среды

снижается, и индикатор изменяет свой цвет. В контроле вирус быстро разрушает клеточную культуру, pH не меняется, и цвет среды остается прежним.

На этом же принципе основана реакция ингибции метаболизма для идентификации микоплазм.

Методы, основанные на связывании меченых антигенов и антител

Эти методы высокочувствительны. В качестве метки антигенов или антител применяют флюоресцентные красители, радиоактивные изотопы, ферменты и др.

Иммунофлюоресцентные методы. *Прямой метод* иммунофлюоресценции (по Кунсу) основан на взаимодействии антител, меченых флюорохромом, с антигеном, который находится на клетке, в клетке или в тканях. В качестве флюорохрома используют флюоресцеинизотиоцианат (ФИТЦ). Он дает зеленое свечение в ультрафиолетовых лучах, а тетраметилродаминизотиоцианат - оранжево-красное свечение. Прямой метод одноэтапный: на фиксированный мазок клеток с антигеном наносят диагностическую сыворотку с антителами, мечеными ФИТЦ, инкубируют, отмывают и, при положительном результате, учитывают свечение в люминесцентном микроскопе (рис. 47).

Непрямой метод иммунофлюоресценции заключается в том, что первоначально антиген обрабатывают обычной диагностической сывороткой, которую получают путем иммунизации кроликов соответствующим антигеном. Для обнаружения образовавшегося комплекса антиген-антитело используют меченую флюорохромом анти-сыворотку против иммуноглобулинов кролика. Такую сыворотку получают путем иммунизации барана иммуноглобулинами кролика. Непрямой метод дает возможность обнаруживать различные комплексы антиген-антитело с помощью одной меченой антиглобулиновой сыворотки.

Метод иммунной флюоресценции применяют для идентификации бактерий, риккетсий, вирусов, а также для определения рецепторов и антигенов клеток человека и животных.

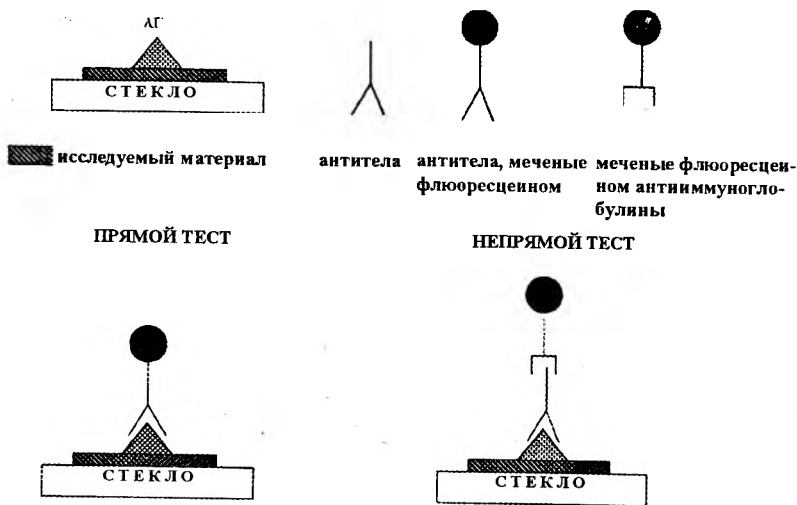


Рис. 47. Метод иммунной флюоресценции

Иммуноферментный анализ. В методах иммуноферментного анализа (ИФА) используют иммунореагенты, меченные ферментами (рис. 48). Наиболее широко применяется твердофазный ИФА. В качестве твердой фазы чаще всего используют полистироловые или поливиниловые планшеты или шарики, на которых адсорбированы антигены или антитела.

Для выявления антител известный антиген адсорбируют в лунках полистироловой пластины. Затем вносят исследуемую сыворотку, в которой хотят обнаружить антитела к данному антигену. После инкубации лунки промывают для удаления несвязавшихся белков и вносят в них антииммуноглобулиновые антитела, меченные ферментом (обычно пероксидазой). После инкубации и отмывания в лунки добавляют специфичный для фермента субстрат (перекись водорода) и хромоген (орто-фенилендиамин) для регистрации конечных продуктов расщепления субстрата. О наличии и количестве антител судят по изменению цвета и интенсивности окраски раствора. Для регистрации окраски используют специальные спектрофотометры с вертикальным ходом луча (мультисканы).

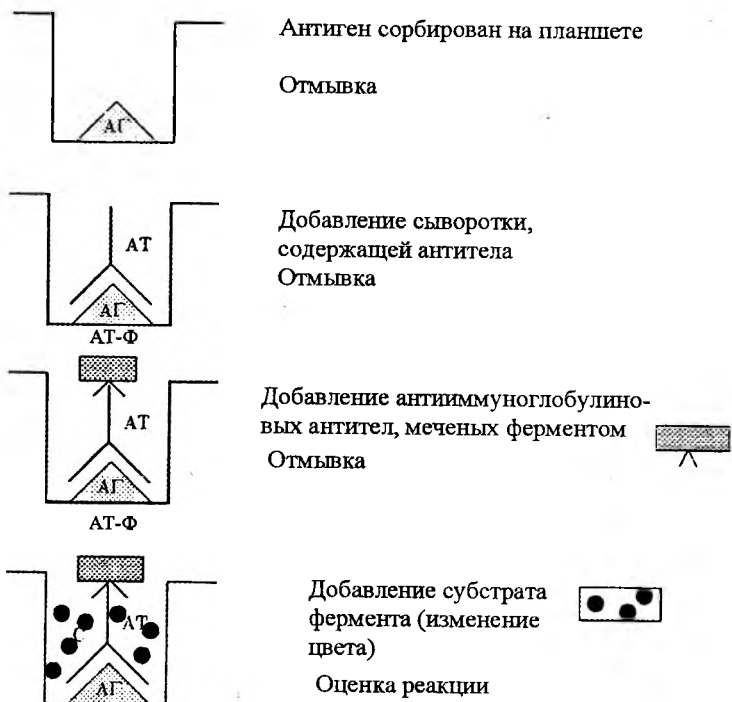


Рис. 48. Принцип выявления антител в твердофазном ИФА

Методы ИФА обладают высокой чувствительностью и специфичностью и получили широкое распространение в различных областях биологии и медицины. В клинической диагностике с помощью фиксированных на твердой фазе антител, в том числе моноклональных, определяют концентрации лекарственных препаратов в организме, присутствие антигенов раковых клеток, микроорганизмов и т.д. Используя твердофазные носители с антигенами выявляют антитела к различным видам бактерий, вирусов, простейших. Так, планшеты с соответствующими адсорбированными антигенами служат для диагностики ВИЧ-инфекции, гепатитов и др.

Радиоиммунологический анализ. Принцип радиоиммунологического анализа (РИА) основан на выявлении комплекса АГ-АТ, в котором один из иммунореагентов был мечен радиоактивным изото-

пом. Обычно используют изотопы йода (^{125}I или ^{131}I). Учет реакции проводят по убыванию или по возрастанию радиоактивности (в зависимости от методики РИА) с помощью специальных счетчиков γ -излучения. Метод высокочувствителен, но постепенно вытесняется иммуноферментным анализом, учитывая небезопасность работы с радиоактивными изотопами.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ИММУНИТЕТА

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Переход малых лимфоцитов в бластные формы, способные к пролиферации и дальнейшей дифференцировке называется бласттрансформацией и сопровождается морфологическими изменениями лимфоцитов. Бласты - крупные, округлой формы клетки имеют большое ядро, занимающее большую часть цитоплазмы. В ядре содержится несколько крупных базофильных ядрышек, цитоплазма бластов зернистая. Одна бластная клетка может дать клон из 16-32 и даже 64 клеток, обладающих более высокой иммунокомпетентностью, чем исходный лимфоцит. Бласттрансформация лимфоцитов может быть вызвана специфическими антигенами и неспецифическими стимуляторами (митогенами). К бактериальным митогенам относятся полисахариды грамотрицательных бактерий, туберкулин микобактерий и др.

Способностью вызывать бласттрансформацию лимфоцитов обладают отдельные продукты животного (иммуноглобулин, выделенный из гетерологичной иммунной сыворотки) и растительного (фитогемаглотинин - ФГА) происхождения.

Неспецифические стимуляторы вовлекают в процесс бласттрансформации большую часть лимфоцитов независимо от их иммунологической специфичности. Причем одни из них активируют Т-клетки (ФГА), другие преимущественно В-клетки (липополисахариды).

Антигены являются специфическими митогенами и вовлекают в процесс бласттрансформации иммунные к ним Т- и В-лимфоциты. В отличие от неспецифических стимуляторов антиген активирует только те лимфоциты, которые несут специфические к нему рецепторы.

При постановке РБТЛ кровь или выделенные из нее лейкоциты вносят в среду RPMI или Игла, затем добавляют антиген или митоген. Учет реакции после внесения митогенов проводят через 2-4 суток, а после стимуляции антигенами через 3-5 суток. Неспецифический митоген ФГА трансформирует в бласты 30-50%, а ЛПС - до 30% лимфоцитов крови человека. Под влиянием специфических антигенов в бласты трансформируются не более 5-10% малых лимфоцитов.

Результаты РБТЛ можно учитывать морфологически - прямым подсчетом blastов на окрашенных препаратах под микроскопом или радиометрическим методом, измеряя уровень включения в ДНК лимфоцитов тимидина, меченного тритием.

Способность к бласттрансформации отражает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, поэтому РБТЛ с антигенами и неспецифическими стимуляторами применяют для оценки иммунного статуса организма.

Реакция подавления миграции лейкоцитов (РПМЛ). Сущность ее в том, что в присутствии антигенов лимфоциты выделяют цитокины (лимфокины), в частности, фактор, подавляющий миграцию нейтрофилов и макрофагов. К взвеси лейкоцитов добавляют антиген и заполняют ею капиллярные трубочки (контроль - без антигена или посторонний антиген). Эти капилляры помещают в камеры или лунки, заполненные питательной средой. После инкубации при 37°C 18 часов измеряют зону миграции клеток из капилляров или подсчитывают их количество в лунке. Если есть иммунные клетки (т.е. организм сенсибилизирован к антигену), то миграция лейкоцитов подавляется.

Кожные пробы и другие провокационные тесты

Для определения гиперчувствительности (аллергии) к антигенам-аллергенам у людей проводят *провокационные тесты*. Суть их в том, что соответствующий аллерген вводят в организм перорально, ингаляционно, наносят на кожу при ее скарификации или вводят внутрикожно. Обычно, спустя 30 минут оценивают немедленные аллергические реакции (ПЧНТ), а через 24-48 час - замедленные (ПЧЗТ).

На пыльцевые, пищевые, лекарственные аллергены чаще наблюдаются немедленные кожные реакции в виде покраснения и припухлости. Замедленные реакции развиваются на бактериальные антигены. Пробу Манту ставят для выявления сенсибилизации к микобактериям туберкулеза (оценка вакцинации и инфицированности). Туберкулин PPD вводят внутрикожно и при положительной реакции через 24-48 час в месте инъекции возникает воспалительная реакция. Она указывает на наличие сенсибилизации к этому антигену. Сильная реакция, или, наоборот, ее отсутствие (анергия) может быть при туберкулезе.

Кожные пробы могут использоваться для выявления иммунодефицитов и оценки резистентности к конкретной инфекции. Большинство людей встречались в течение жизни с антигенами распространенных условно-патогенных бактерий и в норме имеют к ним сенсибилизацию. При постановке внутрикожных проб с аллергенами

стафилококка, стрептококка, кишечной палочки, протей, микробактерий туберкулеза (туберкулин) и другими, реакция должна быть положительной хотя бы на один из них. Отсутствие реакции может указывать на иммунодефицит.

Для оценки иммунитета против дифтерии используют кожную пробу Шика, а для скарлатины – Дика. В этих пробах используют экзотоксины соответствующих микробов – дифтерийный и скарлатинозный. Реакции основаны на нейтрализации токсина антителами *in vivo*. Суть реакций в том, что при наличии у испытуемого антител – антитоксинов, они нейтрализуют токсин и в коже, в которую ввели тест-дозу (0,1-0,2 мл) токсина, воспаления не будет. Наоборот, при отсутствии антител, экзотоксин вызывает воспалительную реакцию в коже. Такой человек может заболеть соответствующим заболеванием.

9. ИММУНОТЕРАПИЯ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА

- **Контрольные вопросы:**
 1. **Виды иммунотерапии и иммунопрофилактики**
 2. **Вакцины (живые, убитые, химические, искусственные, генно-инженерные, анатоксины)**
 3. **Серотерапия. Иммунные антисыворотки. Получение и применение**
 4. **Иммуноглобулины как препараты для иммунотерапии и иммунопрофилактики**
 5. **Неспецифические средства стимуляции иммунитета**
 6. **Иммунодепрессанты - средства, подавляющие иммунные реакции**

Иммунотерапия (ИТ) - это воздействие биологическими, химическими агентами и физическими факторами на систему иммунитета с целью лечения заболевания. **Иммунопрофилактика (ИП)** - это аналогичные воздействия на систему иммунитета, но для предупреждения заболевания. По характеру действия на систему иммунитета различают следующие виды ИТ и ИП (таблица 5):

Стимулирующие - используются для активации реакций иммунитета в здоровом организме для предупреждения инфекционных заболеваний и при иммунодефицитах.

Подавляющие - применяются для угнетения иммунных реакций при аллергии и аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваниях.

Специфические - используются препараты антигенов или антител специфичные по отношению к возбудителю или антигену.

Неспецифические включают воздействия на систему иммунитета химических веществ, физических факторов и антигенов, неспецифичных по отношению к возникшему патологическому процессу.

По механизму действия различают **активную** ИТ и ИП, когда система иммунитета активно отвечает на введенный препарат (обычно на антигены, вакцины) и **пассивную** ИТ и ИП, когда в организм вводят готовые антитела в виде антисывороток или иммуноглобулинов. Лимфоциты применяют редко из-за несовместимости по HLA-антигенам.

Для ИТ и ИП используют три группы иммунотерапевтических средств:

Таблица 5

Классификация видов иммунотерапии

| ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ | АКТИВНАЯ | | АДОПТИВ- НАЯ | ПАССИВНАЯ | | |
|---------------------|------------------------|---|---|--|--|--|
| | Стимулирующая | Подавляющая | Стимулирующая | Заместительная | Подавляющая | |
| СПЕЦИФИЧЕСКАЯ | Механизм действия | Стимуляция СИ | Индукция толерантности, гипосенсибилизация | Передача специфической информации | Передача готовых защитных факторов | Угнетение СИ |
| | Препараты | Вакцины, антигены | Антигены, алергены | Специфические факторы, фактор переноса | Антисыворотки и антитела, лимфоциты | Подавляющие и антиидиотипические антитела |
| | Клиническое применение | Противоинфекционный, противоопухолевый иммунитет | Гипосенсибилизация при аллергии | Опухоли, иммунодефициты, туберкулез | Инфекции, сепсис, иммунодефициты | Резус-конфликт, отторжение аллотрансплантата, аутоиммунные болезни |
| НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ | Механизм действия | Стимуляция СИ | Индукция аутологичных супрессивных факторов | Стимуляция дифференцировки клеток СИ | Возмещение недостающих факторов | Подавление иммунного ответа |
| | Препараты | Неспецифические стимуляторы и адьюванты, физические факторы | Иммунизация медиаторами (гистаглобулином), аутолимфоцитами, иммуноглобулинами | Гормоны, цитокины СИ, тимуса | Стволовые клетки, стимулированные лейкоциты, иммуноглобулины, цитокины | Иммунодепрессанты, противомедиаторные средства, сорбция медиаторов |
| | Клиническое применение | Рецидивы инфекции, иммунодефициты, опухоли | Аллергические заболевания | Иммунодефициты, опухоли | Иммунодефициты, опухоли | Аллергические и аутоиммунные заболевания, аллотрансплантация |

- ⇒ Биологические - вакцины, анатоксины, антисыворотки, иммуноглобулины. Эти препараты обычно используются для специфической ИТ и ИП.
- ⇒ Химические природные или синтетические вещества, лекарственные препараты, обладающие свойствами иммуномодуляторов. Используются для неспецифической стимуляции иммунитета.
- ⇒ Физические факторы, неспецифически стимулирующие или подавляющие иммунную систему (различные виды лучевой и волновой энергии).

Все средства иммунотерапии и иммунопрофилактики являются *иммуномодуляторами* - они изменяют и модифицируют иммунный ответ, стимулируют одни его показатели и нередко угнетают другие. Обычно следствием такой модуляции является коррекция иммунитета, поэтому лечение нередко обозначается как *иммунокоррекция* - исправление дефектов СИ.

Противоинфекционные и неинфекционные вакцины

Для активной ИТ и ИП инфекций используют два вида биологических препаратов: *вакцины* и *противоинфекционные антисыворотки*. Соответственно для ИП и ИТ неинфекционных заболеваний применяют *неинфекционные вакцины* и *антисыворотки*.

Противоинфекционные вакцины

Прививка коровьей оспы, предложенная Дженнером, которая предупреждала развитие у человека натуральной оспы, была первой успешной вакцинацией.

Первую в истории вакцину против вирусной инфекции - бешенства создал Л. Пастер. До этого он установил возможность снижения вирулентности микробов и получения вакцины: старение культуры возбудителя куриной холеры, или воздействие повышенной температуры на бациллу сибирской язвы снижали их вирулентность, что позволило получить вакцины.

Л. Пастер культивировал возбудителя собачьего («уличного») - дикого) бешенства в мозгу кроликов и его патогенность увеличивалась, инкубационный период снизился до 7 дней. Этот штамм был назван «стабильным». Оказалось, что его вирулентность снижалась при высушивании кусочков мозговой ткани зараженных кроликов. Образцы такой ткани и послужили вакциной, которую Л. Пастер вводил собакам, а затем прививал в мозг «уличный» или «дикий» возбудитель. Только вакцинированные животные выжили.

В июле 1885 г к Л. Пастеру привели мальчика Йосифа Мейстера, которого сильно искусала собака, нанеся ему 14 тяжелых ран. Ре-

бенок должен был умереть от бешенства, поэтому Л. Пастер (не будучи врачом) поручил клиницистам (Э. Вюльпиан и Ж. Гранше) сделать прививку ослабленным, но живым возбудителем. Прививку сделали через 60 часов после укусов. Мальчик остался жив и позже работал служителем в институте Пастера.

Вторым привитым в том же 1885 г был 14-летний пастух Жюпиль, которого искусала бешеная собака. Ему сделали серию прививок только через 6 дней после укусов, но и они оказались эффективными и этот мальчик выжил.

Уже в 1896 г Л.Пастер доложил в Парижской Академии наук, что из 950 укушенных бешеными собаками и привитых умерла только одна девочка, привитая поздно – через 36 дней после укусов.

Но было неясно как эффективна вакцинация после укусов волков. Таких случаев во Франции не было. Но Россия внесла свой «вклад»: 1 марта 1886 г из г. Белый Смоленской губернии Л. Пастеру пришла телеграмма с просьбой принять для лечения 19 человек, укушенных бешеным волком. Только на 14-е сутки смоляне прибыли в Париж. Л. Пастер, несмотря на то, что это был критический срок, начал курс прививок, состоящий из 10 инъекций вакцины. Трое больных, укушенных в голову и шею, умерли, остальные выжили. Первая Пастеровская станция в России для прививок против бешенства была открыта в Одессе Н.Ф. Гамалея.

Вакцины (лат. vacca – корова) – препараты из возбудителей заболевания или их протективные антигены, предназначенные для создания активного специфического иммунитета с целью профилактики и лечения инфекций (рис. 49). По способу получения вакцины классифицируются на живые, убитые, химические, искусственные, генно-инженерные и анатоксины.

Живые, аттенуированные (ослабленные) вакцины получают путем снижения вирулентности микроорганизмов при культивировании их в неблагоприятных условиях или при пассировании на маловосприимчивых животных.

В таких неблагоприятных условиях штаммы теряют вирулентность. Л. Пастер разработал вакцину против бешенства, пассируя «дикий» вирус в мозгу кроликов, что ослабило его вирулентность для человека. Аттенуированные, с ослабленной вирулентностью, бактерии и вирусы широко используются в качестве живых вакцин. При длительном культивировании на среде, содержащей желчь, Кальметтом и Джереном был получен авирулентный штамм микобактерии туберкулеза (БЦЖ, BCG - Bacille Calmette Guerin), которая применяется для вакцинации против туберкулеза.

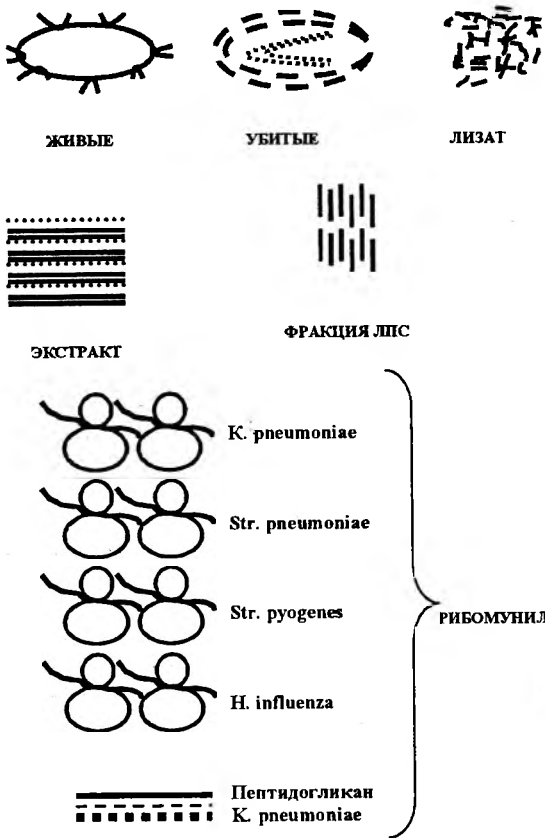


Рис. 49. Вакцины

К живым вакцинам относятся вакцины против бешенства, туберкулеза, чумы, туляремии, сибирской язвы, гриппа, полиомиелита, кори и др. Живые вакцины создают напряженный иммунитет, сходный с естественным постинфекционным. Как правило, живые вакцины вводят однократно, т.к. вакцинный штамм персистирует в организме.

Новое направление – получение вакцинных мутантных штаммов, живущих короткое время, но создающих иммунитет. У людей с иммунодефицитами даже ослабленные бактерии или вирусы живых вакцин могут вызывать тяжелые инфекционные осложнения.

Убитые вакцины готовят из штаммов микроорганизмов с высокой иммуногенностью, которые инактивируют нагреванием, ультрафиолетовым облучением или химическими веществами. К таким вакцинам относятся вакцины против коклюша, лептоспироза, клещевого энцефалита и др. Нередко используют не целые клетки, а их экстракты или фракции. Высокоиммуногенны рибосомы ряда бактерий (см. рис. 49).

Аттенуированные и убитые вакцины содержат много различных антигенных детерминант, из которых протективными, т.е. способными индуцировать иммунитет, являются немногие. Поэтому выделение из микроорганизмов протективных антигенов позволило получить *химические вакцины*. Примером такой вакцины является химическая холерная вакцина, которая состоит из анатоксина-холерогена и липополисахарида, извлечённого из клеточной стенки холерного вибриона. Аналогами бактериальных химических вакцин являются вирусные *субъединичные вакцины*, состоящие из гемагглютинина и нейраминидазы, выделенных из вируса гриппа (гриппол). Химические субъединичные вакцины менее реактогенны. Для повышения иммуногенности к ним прибавляют адъюванты (гидроксид алюминия, алюминиово-кальциевые квасцы и др.), а также иммуномодуляторы: полиоксидоний в вакцине – гриппол.

Анатоксины получают путем обработки экзотоксинов 0,3% раствором формалина. При этом токсин утрачивает свои токсические свойства, но сохраняет антигенную структуру и иммуногенность, т.е. способность вызывать образование антитоксических антител. Условия инактивации и перехода в анатоксин у разных токсинов отличаются: для дифтерийного токсина это 0,4% формалин при 39-40°C 30 дней; для стафилококкового – 0,3-0,4% формалин при 37°C 30 дней; для ботулинического – 0,6-0,8% формалин при 36°C 16-40 дней. Анатоксины используют для создания антитоксического иммунитета при дифтерии, столбняке и других инфекциях, возбудители которых продуцируют экзотоксины.

Токсоиды можно применять вместо анатоксинов. Это продукты мутантных генов экзотоксинов, утратившие токсичность. Например, энтеротоксин *E.coli* и холерный токсин состоят из А и В субъединиц. Субъединица А - ответственна за токсичность. При мутации гена она утрачивается, но сохраняется иммуногенная субъединица В, которую можно использовать для получения антитоксических антител.

Последние достижения иммунологии и молекулярной биологии позволяют получить антигенные детерминанты в чистом виде. Однако изолированные антигенные детерминанты в форме пептидов не обладают выраженной иммуногенностью. Их необходимо конъюгировать с молекулами-носителями (это могут быть природные белки

или синтетические полиэлектролиты). Соединя несколько эпитопов различной специфичности с общим носителем-полиэлектролитом и адьювантом создают *искусственные вакцины* (Р.В.Петров, 1987).

При создании трансгенных *генно-инженерных вакцин* применяют перенос генов, контролируемых нужные антигенные детерминанты, в геном других микроорганизмов, которые начинают синтезировать соответствующие антигены. Примером таких вакцин может служить вакцина против вирусного гепатита В, содержащая HBs-антиген. Её получают при встраивании гена, контролирующего образование HBs-антигена, в геном клеток эукариот (например, дрожжей).

Растительные вакцины: в геном растений встраивают гены микробов, образующие нужные антигены.

Принципиально новым является получение вакцин на основе *антиидиотипических антител*. Имеется структурное сходство между эпитопом антигена и активным центром антиидиотипического антитела, распознающим идиотипический эпитоп антитела к данному антигену. Потому, например, антитела против антигенов сывороточного иммуноглобулина (т.е. антиидиотипические АТ) могут иммунизировать лабораторных животных подобно анатоксину.

ДНК-вакцины представляют собой нуклеиновую кислоту патогена, которая при введении в организм вызывает синтез белков и иммунный ответ на них. Так, например, ДНК-вакцина на основе гена NP, кодирующего нуклеопротеин вируса гриппа, введенная мышам, защищала их от заражения этим вирусом.

Новые вакцины – *дендритные клетки, несущие иммунизирующий антиген* (ДК-АГ), являются сильными стимуляторами иммунитета, оптимальными антигенпредставляющими клетками. ДК выделяют из крови в культуре клеток и различными способами делают их антигеннесущими: путем сорбции или антигенами, или их инфицирования, или введением в них ДНК или РНК, синтезирующих в них нужный антиген. Показано, что вакцины ДК-АГ создают иммунитет у животных против хламидий, токсоплазм, а также стимулируют образование противоопухолевых Т-киллеров.

По составу вакцины могут быть в виде моновакцин (1 микроорганизм), дивакцин (2 микроба) или поливакцин (несколько микробов). Пример поливакцины - АКДС - ассоциированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, содержит убитые коклюшные бактерии, дифтерийный и столбнячный анатоксин. Рибомунил - поликомпонентная вакцина из рибосом и пептидогликана микробов, персистирующих в верхних дыхательных путях.

Показания для вакцинации различаются. Некоторые вакцины (см. календарь) используют для *обязательной* плановой вакцинации

детей: противотуберкулёзная вакцина БЦЖ, полиомиелитная, паротитная, коревая, краснушная, АКДС, гепатита В (НВ_s). Другие вакцины применяют при опасности профессиональных заболеваний (например, против зоонозных инфекций), или для введения людям в определенных районах (например, против клещевого энцефалита). Для предупреждения распространения эпидемий (например, при гриппе) показана вакцинация по эпидемиологическим показаниям. Эффективность вакцинации зависит от создания достаточной иммунной прослойки населения (*коллективного иммунитета*), для чего необходима вакцинация 95% людей.

Требования к вакцинам строгие и они должны быть: а) высокоиммуногенными и создавать достаточно стойкий иммунитет; б) безвредными и не вызывать побочных реакций; в) не содержать других микроорганизмов.

Следует отметить, что все вакцины – *иммуномодуляторы*, т. е. изменяют реактивность организма. Повышая ее против данного микроорганизма, они могут снижать ее по отношению к другому. Многие вакцины, стимулируя реактивность, инициируют развитие аллергических и аутоиммунных реакций. Особенно часто такие побочные эффекты вакцин наблюдают у больных с аллергическими заболеваниями.

Противопоказаниями для вакцинации являются острые и среднетяжелые и тяжелые заболевания.

Существуют инструкции (календари прививок) о сроках прививок для каждой вакцины, правилах применения и противопоказаниях. Многие вакцины, согласно календарю прививок, через определенные промежутки времени вводят повторно – делают *ревакцинацию*. Из-за вторичного иммунного ответа, в связи с наличием анамнестической реакции ответ усиливается, титр антител увеличивается.

С целью *иммунотерапии* вакцины используют при хронических затяжных инфекциях (убитые стафилококковая, гонококковая, бруцеллёзная вакцины).

Пути введения вакцин: *накожно* (против оспы и туляремии), *внутрикожно* (БЦЖ), *подкожно* (АКДС), *перорально* (полиомиелитная), *интраназально* (противогриппозная), *внутримышечно* (против гепатита В).

Разработан также безыгольный способ, позволяющий проводить массовую иммунизацию.

Перспективный способ введения вакцин – использование *липосом* (микроскопические пузырьки с двухслойной фосфолипидной мембраной). Антиген вакцины можно включать в состав поверхностной мембраны или вводить внутрь липосом.

Вакцины, особенно живые для сохранения свойств требуют особых условий хранения и транспортировки (постоянно на холоду – «холодая цепь»).

Иммунизация населения с целью создания иммунитета против инфекций позволила предупредить их развитие у многих людей. Вакцинация против оспы искоренила ее как болезнь; резко снизилась заболеваемость полиомиелитом, корью, дифтерией, когда строго соблюдался календарь прививок в Советском Союзе и вновь возросла в период его распада и уменьшения вакцинации детей.

В России принят Федеральный закон об иммунопрофилактике инфекционных болезней (1998 г). Согласно нему:

- иммунопрофилактика инфекционных болезней (далее – иммунопрофилактика) – система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней путем проведения профилактических прививок;
- профилактические прививки – введение в организм человека медицинских иммунобиологических препаратов для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;
- медицинские иммунобиологические препараты – вакцины, анатоксины, иммуноглобулины и прочие средства, предназначенные для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;
- национальный календарь профилактических прививок – нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок.

Календарь профилактических прививок Беларуси
(Приказ МЗ от 1 сентября 1999 г №275)

1 день (24 часа) – вакцина против гепатита В (ВГВ-1); *3-4-й день* – БЦЖ или вакцина туберкулезная со сниженным содержанием антигена (БЦЖ-М); *1 мес* – ВГВ-2; *3 мес* – адсорбированная коклюшно-дифтерийно столбнячная вакцина (АКДС), инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ-1), оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ-1); *4 мес* – АКДС-2, ОПВ-2; *5 мес* – АКДС-3, ОПВ-3, ВГВ-3; *12 мес* – тривакцина или живая коревая вакцина (ЖКВ), живая паротитная вакцина (ЖПВ), вакцина против краснухи; *18 мес* – АКДС-4, ОПВ-4; *24 мес* – ОПВ-5; *6 лет* – адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС), тривакцина (или ЖКВ, ЖПВ, вакцина против краснухи); *7 лет* – ОПВ-6, БЦЖ (БЦЖ-М); *11 лет* – адсорбированный дифтерийный анатоксин со сниженным содержанием антигенов (АД-М); *13 лет* – ВГВ; *16 лет и каждые последующие 10 лет до 66 лет включительно* – АДС-М, АД-М, анатоксин столбнячный (АС).

Приложение №1 к приказу №229 от 27.06.2001 Минздрава России (табл. 6).
Таблица 6. Национальный календарь профилактических прививок России

| Возраст | Наименование прививки | Вид вакцины |
|---------------------------------------|--|---|
| Новорожденные в первые 12 часов жизни | Первая вакцинация против вирусного гепатита В | НВ _s -рекомбинантная |
| 3-7 дней | Вакцинация против туберкулеза | БЦЖ или БЦЖ-М |
| 1 месяц | Вторая вакцинация против вирусного гепатита В | |
| 3 месяца | Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита | АКДС, оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ), тетракок |
| 4,5 месяца | Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита | -- // -- |
| 6 месяцев | Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита; третья вакцинация против гепатита В | -- // -- |
| 12 месяцев | Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита | Тривакцина и др. |
| 18 месяцев | Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита | АКДС, ОПВ |
| 20 месяцев | Вторая ревакцинация против полиомиелита | ОПВ |
| 6 лет | Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита | |
| 7 лет | Ревакцинация против туберкулеза; вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка | |
| 13 лет | Вакцинация против краснухи (девочки); вакцинация против вирусного гепатита В (ранее не привитые) | |
| 14 лет | Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка; ревакцинация против туберкулеза; третья ревакцинация против полиомиелита | |
| взрослые | Ревакцинация против дифтерии, столбняка – каждые 10 лет от момента последней ревакцинации | |

Примечание:

- Иммунизация в рамках национального календаря профилактических прививок проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению.
- Детям, родившимся от матерей, носителей вируса гепатита В или больных вирусным гепатитом В в третьем триместре беременности, вакцинация против вирусного гепатита проводится по схеме 0-1-2-12 месяцев.
- Вакцинация против гепатита В в 13 лет проводится ранее не привитым по схеме 0-1-6 месяцев.
- Вакцинация против краснухи проводится девочкам 13 лет, ранее не привитым или получившим только одну прививку.
- Ревакцинация против туберкулеза проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулинотрицательным детям.
- Ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулинотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет.
- Применяемые в рамках национального календаря для профилактических прививок, вакцины (кроме БЦЖ) можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела или с интервалом в 1 месяц.
- При нарушении срока начала прививок, последние проводят по схемам, предусмотренным настоящим календарем и инструкциями по применению препаратов.

Приложение №2 к приказу №226 от 27.06.2001 Минздрава России: календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям населения, проживающего, или лиц, работающих на энзоотических территориях, контактирую-

щих с большими животными или людьми, включает прививки: против туляремии с 7 лет и через каждые 5 лет; против чумы с 2-х лет и через 1 год; против бруцеллеза с 18 лет и через 1 год; против сибирской язвы с 14 лет и через 1 год; против бешенства с 16 лет и через 1 год; против лептоспироза с 7 лет и через 1 год; против клещевого энцефалита с 4-х лет, через 1 год и далее через каждые 3 года; против лихорадки Ку с 14 лет и через 1 год; против желтой лихорадки с 9 мес и через 10 лет; против брюшного тифа с 3-х лет и через 3 года; против менингококковой инфекции с 1 года и через 3 года; против вирусного гепатита А с 3-х лет; против холеры с 2-х лет и через 6 мес. Прививки против гриппа рекомендуются ежегодно лицам старше 60 лет, а также больным хроническими соматическими заболеваниями, ОРЗ, детям дошкольного и школьного возраста, медработникам и группам риска.

В США и некоторых других странах не применяют вакцину БЦЖ, используют вакцину против гемофильной палочки и пневмококковую поливалентную вакцину.

Виды противоифекционных вакцин

Анатоксины

Дифтерийно-столбнячный, адсорбированный (АДС - анатоксин) для профилактики дифтерии и столбняка у ослабленных детей, не переносящих АКДС.

Дифтерийно-столбнячный, адсорбированный, с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М-анатоксин) для профилактики дифтерии и столбняка при ревакцинации детей.

Дифтерийный, очищенный, адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена (АД-М -анатоксин).

Столбнячный, очищенный, адсорбированный, жидкий (АС-анатоксин) для профилактики столбняка.

Трианатоксин, очищенный, адсорбированный для профилактики ботулизма (типа А, В, Е) по эпидпоказаниям.

Стафилококковый анатоксин, адсорбированный для профилактики обострений стафилококковой инфекции.

Вакцины против антропонозов и гнойных инфекций

Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная (АКДС) вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка. Содержит в 1 мл убитые бактерии коклюша (20 млрд.), а также дифтерийный (30 единиц) и столбнячный (10 ЕД) анатоксины. Вводят с 3-х месячного возраста внутримышечно по 0,5 мл.

«Тетракок» - адсорбированная комбинированная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита. Детям в возрасте 3 мес – 4 года делают 3 инъекции с интервалом 1-2 мес и ревакцинацией через год. Иммунитет сохраняется до 5 лет.

Стафилококковая, инактивированная вакцина для лечения и профилактики гнойничковых процессов.

Рибомунил - поликомпонентная вакцина содержит рибосомы *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и пептид гликаны *K. pneumoniae*, используется перорально при рецидивирующих бронхолегочных и других инфекциях как профилактический иммуностимулирующий препарат.

ВП-4 - поликомпонентная пневмовакцина, содержит экстракты разрушенных микробов, наиболее часто персистирующих в верхних дыхательных путях, используется при рецидивах бронхолегочных заболеваний.

Стафилококковая, лечебная, жидкая (стафилококковый антифагин) для лечения стафилококковых инфекций по индивидуальным схемам.

Менингококковая группы А, полисахаридная, сухая для профилактики менингита у детей и подростков в очагах заболевания.

Гонококковая, инактивированная для диагностики гонореи, установления излеченности, иммуностимулирующей терапии.

Протейная, сухая для предоперационной профилактики, лечения длительно гноящихся ран, иммунизации доноров иммунной плазмы.

БЦЖ (BCG) для профилактики туберкулеза у детей и у взрослых до 30 лет. Представляет собой живые микобактерии (500 тыс. - 1,5 млн.) вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глютамината натрия. В ампуле 1,0 мг (разводят в 2 мл физиологического раствора хлорида натрия) БЦЖ - 20 доз, вводят внутрикожно по 0,05 мг в объеме 0,1 мл на границе верхней и средней трети плеча на 3 - 4 день после рождения. Ревакцинацию делают при отрицательной внутрикожной пробе Манту, для которой вводят внутрикожно 0,1 мл (2ТЕ) очищенного туберкулина (ПДД) и учитывают результат через 72 часа. Проба считается положительной, если диаметр инфильтрата более 5 мм. Вакцина противопоказана при недоношенности, тяжелых заболеваниях и Т-клеточных иммунодефицитах (возможна БЦЖ-инфекция).

БЦЖ-М для профилактики туберкулеза у недоношенных и ослабленных детей вводится внутрикожно, доза содержит вдвое меньше (0,025 мг) микобактерий, чем БЦЖ.

Брюшнотифозная сорбированная для профилактики брюшного тифа у взрослых в неблагополучных местностях.

Брюшнотифозная спиртовая, обогащенная Vi антигеном для профилактики брюшного тифа у детей 7-14 лет, вводится подкожно, ревакцинация - через 2 года.

Вакцины против зоонозов и риккетсиозов

Сибирезвевенная, живая, сухая для профилактики сибирской язвы — прививка плановая и по эпидемическим показаниям, применя-

ется в различных дозах накожно или подкожно, двукратно с ревакцинацией через 1 год.

Туляремийная, живая, сухая для профилактики туляремии - прививка плановая или по эпидемическим показаниям, накожно или внутрикожно, ревакцинация - через 5 лет (при отсутствии реакции на тулярин - аллерген из бактерии).

Лептоспирозная, инактивированная, жидкая для профилактики лептоспирозов у детей 7 лет и старше, а также взрослых (скотоводов), вакцинация подкожная, двукратная, ревакцинация через 1 год.

Бруцеллезная, живая, сухая для профилактики бруцеллеза козье-овечьего типа; вводят по показаниям лицам 18 лет и старше накожно или подкожно, ревакцинация через 10-12 месяцев.

Бруцеллезная, лечебная, жидкая для лечения больных острым и хроническим бруцеллезом в стадии де- и субкомпенсации.

Вакцина против Ку-лихорадки, живая, сухая, накожная; вводят рабочим в неблагополучных животноводческих хозяйствах и лабораториям.

Сыпнотифозная, комбинированная, живая, сухая вакцина Е для профилактики по эпидпоказаниям сыпного тифа у взрослых, вводят подкожно, ревакцинация через 2 года.

Сыпнотифозная, химическая, сухая, подкожная для профилактики у лиц в возрасте 16-60 лет по эпидемическим показаниям.

Вакцины против особо опасных инфекций

Чумная, живая, сухая, ЕВ для профилактики чумы по эпидпоказаниям, начиная с 6-летнего возраста, вводят подкожно, внутрикожно или накожно.

Холерная (Эль Тор) убитая сухая или жидкая; вводят подкожно для профилактики холеры с 2-летнего возраста; вакцинация плановая и по эпидпоказаниям.

Холерная (холероген-анатоксин-О-антиген), сухая или жидкая для профилактики холеры плановой или по эпидпоказаниям.

Желтой лихорадки, живая, сухая, для профилактики с 9-месячного возраста по эпидпоказаниям.

Противовирусные вакцины

Гриппозная аллантоисная, живая, сухая, содержит аллантоисную жидкость куриных эмбрионов, зараженных ослабленными вирусами гриппа штаммы А/Н1N1, А/Н3N2 и В, применяется для профилактики гриппа у детей, вводится интраназально распылителем.

Гриппозная, хроматографическая, инактивированная, жидкая для профилактики гриппа А и В у взрослых, вводится подкожно.

Грипповак СЕ-АЖ, инактивированная поливалентная субъединичная гликопротеидная вакцина, включает 7 штаммов вируса гриппа.

Гриппол – субъединичная вакцина, состоит из протективных антигенов Н и N вирусов гриппа типов А и В, связанных с иммуностимулятором – полиоксидонием.

Коревая живая, сухая, вакцина приготовлена из вакцинного штамма Л-16 вируса, выращенного в культуре клеток эмбрионов японских перепелов, содержит неомидин или канамицин и белки сывортки крови крупного рогатого скота. Применяется для профилактики кори у детей и подростков, вакцинация - в возрасте 12 месяцев по 0,5 мл подкожно. Ревакцинация в 6 лет. По эпидпоказаниям вводят детям старше 12 мес. Противопоказана при аллергии на аминоклизиды (мономицин и др.) и перепелиные яйца, а также при иммунодефицитах.

Паротитная, живая, сухая из ослабленного штамма вируса, выращенного на клетках эмбрионов японских перепелов для профилактики паротита у детей и подростков, вакцинация проводится в возрасте 24 месяцев, подкожно по 0,5 мл (не ранее, чем через 6 месяцев после кори).

Тримовакс содержит живые, аттенуированные вирусы кори — 1000 тканевых цитопатогенных доз-50 (ТЦИД-50), паротита (5000 ТЦИД-50) краснухи (1000 ТЦИД-50), вводят детям в 12 мес., подкожно или внутримышечно, а в 6 лет ревакцинация только против кори.

Полиомиелитная, жидкая, ослабленная, пероральная, из штамма Сэбина, или (за рубежом) инактивированная вакцина Солка для профилактики полиомиелита у детей и подростков; применяют в 3-х месячном возрасте и еще 2 раза с промежутками в 45 дней. Ревакцинация проводят в 18-24 мес., 7 лет, 14 лет. При иммунодефицитах применяют инактивированную вакцину.

Герпетическая, убитая, жидкая или сухая для профилактики рецидивов и лечения тяжелой, длительно текущей герпетической инфекции. Содержит убитые формалином вирусы простого герпеса I и II типов, выращенные в культуре фибробластов куриных эмбрионов (имеется пенициллин и стрептомицин). Вводятся в период ремиссии внутримышечного по 0,2 мл 5 раз с интервалом 3-4 дня.

Клещевого энцефалита, культуральная, инактивированная, сорбированная, жидкая для профилактики у детей и взрослых в эндемических районах, вводят подкожно (детям 4-6 лет вводят половинную дозу).

Японского энцефалита, культуральная, инактивированная жидкая для профилактики у взрослых в эндемических районах, курс вакцинации - 3 инъекции с интервалом 7-10 и 60 дней.

HBs вакцина против гепатита В, рекомбинантная, дрожжевая для профилактики гепатита В у новорожденных детей, а также взрослых, принадлежащих к группам риска (хирурги, зубные врачи, аку-

перы, лаборанты), курс - 3 инъекции с интервалами 2-3 месяца и 2-14 месяце? (новорожденных от матерей-носителей вируса с первого дня жизни, остальных - с возраста 1-2 мес.)

Вакцина антирабическая культуральная, сухая содержит ослабленный вирус бешенства (штамм "Внуково-32"), инактивированный ультрафиолетовыми лучами (добавлен канамицин и бычий сывороточный альбумин), применяют для профилактической вакцинации сотрудников лабораторий, работающих с вирусом бешенства, и для лечения. Курс инъекций при лечении зависит от тяжести укусов. При тяжелых или средней тяжести укусах применяют в сочетании с антирабическим иммуноглобулином.

Антирабическая, культуральная, концентрированная, очищенная, инактивированная сухая вакцина для профилактики бешенства у ветеринаров, собаководов, животноводов, охотников, лаборантов. Лечебная и профилактическая иммунизация укушенных, оцарапанных, ослоненных бешеными животными. Курс применения - внутримышечно по 1 мл на 0;3;7;14; 30 сутки после укуса. При тяжелых и средней тяжести укусах, требующих применения антирабического гамма-глобулина, применяется неконцентрированная вакцина.

Неинфекционные вакцины

Цель применения: подавление аллергических и аутоиммунных реакций, стимуляция противоопухолевого иммунитета и др.

Виды:

1. Аллерговакцины:

- экстракты пыльцы растений (поллиноз)
- экстракты домашней пыли (бронхиальная астма)
- экстракты пищевых продуктов (пищевая аллергия)

2. Вакцины для лечения аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний:

- из коллагена и хряща животных

3. Противоопухолевые вакцины (в разработке)

- из антигенов мембран опухолевых клеток+иммуномодулятор
- дендритные клетки + антигены опухоли

4. Антигистаминовые и антинаркотические вакцины (в разработке)

Среди неинфекционных вакцин наибольшее применение нашли *аллерговакцины* – аллергены для специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. Аллергены вводят с минимальных доз (не вызывающих реакции) и постепенно увеличивают десенсибилизирующую дозу. Такая иммунопрофилактика аллергенами домашней пыли и постельных клещей предупреждает приступы удушья при астме. При пылевой аллергии (поллинозе) курсы аллерговакцинации соответствующими аллергенами излечивают это заболевание.

Для лечения аутоаллергических (аутоиммунных) заболеваний находят применение вакцины из коллагена, подавляющие их прогрессирующее. Делаются попытки клинического применения противопухолевых и противонаркотических вакцин.

Серотерапия. Иммунные антисыворотки и иммуноглобулины

Серотерапия и серопротекция - использование препаратов сыворотки крови с целью лечения или профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний. Иммуноглобулины применяют при многих инфекциях как с целью экстренной иммунопротекции (при непосредственной угрозе заболевания), так и с целью иммунотерапии для создания искусственного пассивного иммунитета.

Гетерологичные (ксеногенные) антисыворотки получают путем гипериммунизации лошадей, от которых можно забрать достаточно много крови. Существуют *антимикробные* и *антитоксические* сыворотки. С целью иммунотерапии антитоксические сыворотки применяются наиболее часто. Их получают путем многократной иммунизации лошадей соответствующим анатоксином. Затем сыворотки концентрируют и очищают от балластных веществ методом ферментирования и диализа. Силу антитоксических сывороток измеряют в международных единицах (МЕ) по способности нейтрализовать определенную дозу токсина. К антитоксическим относятся противодифтерийная, противостолбнячная, противогангренозная, противоботулиническая и противостафилококковая сыворотки.

Антитоксические сыворотки необходимо вводить как можно раньше от начала заболевания, так как антитела способны нейтрализовать токсин только до его адсорбции на клетках-мишенях. Вводят сыворотки после обязательного предварительного контроля на чувствительность к лошадиному белку по Безредко, поскольку они могут вызывать аллергические реакции, особенно при повторном введении. Контроль проводят путем постановки внутрикожной пробы с лошадиной сывороткой в разведении 1:100 в объеме 0,1 мл. Результат учитывают через 20-30 минут. При отсутствии выраженной кожной реакции вводят необходимую дозу сыворотки.

Аллогенные антисыворотки получают из донорской или плацентарной крови. Из них выделяют очищенные и концентрированные иммуноглобулины.

Препараты иммуноглобулинов, полученные из нормальной или иммунной сыворотки в настоящее время широко применяются в ме-

дицинской практике. Их вводят *внутримышечно*, а специальные, дезагрегированные иммуноглобулины - *внутривенно*.

Нормальный донорский или плацентарный иммуноглобулин содержит много антител различной специфичности, направленных против всех инфекций, перенесенных донором, или образовавшихся в результате вакцинации. Как правило, такие иммуноглобулины используются для иммунотерапии затяжных, вялотекущих инфекций.

Из сыворотки крови специально иммунизированных доноров получают *гипериммунные иммуноглобулины* целенаправленного действия. Другой путь – отбор сывороток крови доноров, имеющих высокий уровень антител. Эти препараты содержат высокий титр антител к соответствующим возбудителям. Такие специфические иммуноглобулины направленного действия используют для экстренной иммунотерапии (ИТ) и иммунопрофилактики (ИП) столбняка, гриппа, клещевого энцефалита, стафилококковой инфекции. Например, *противостолбнячный донорский* иммуноглобулин используют для экстренной профилактики столбняка у людей с повышенной чувствительностью к лошадиному белку.

Противоэнцефалитный иммуноглобулин получают из сыворотки крови людей, проживающих в природных очагах клещевого энцефалита и имеющих достаточно высокий титр специфических противовирусных антител. Такой препарат вводят в случае появления клещей на теле человека, находившегося в эндемичном районе.

Дальнейшее создание более совершенных препаратов для пассивной ИТ и ИП связаны с получением моноклональных антител из клеток человека. Такие препараты будут обладать наиболее целенаправленным действием при минимальных осложнениях.

Имуноглобулины могут использоваться для *подавления реакций иммунитета*.

Антирезусный иммуноглобулин подавляет у резус-отрицательной женщины синтез антител против резус-положительного плода по типу обратной связи.

Антилимфоцитарные сыворотки получают путем иммунизации лошадей лимфоцитами человека. Используют для подавления трансплантационного иммунитета. С этой же целью и для подавления аутоиммунных реакций применяют моноклональные антитела мышей против лимфоцитов и цитокинов человека.

Антисыворотки, нейтрализующие яд змей, получают путем иммунизации им животных и применяют после укусов.

Таким образом, применяя определенные схемы, можно использовать вакцины и иммуноглобулины для стимулирующей, либо для угнетающей ИТ и ИП.

Сводные данные по серотерапии и серопрофилактике

Антисыворотки и иммуноглобулины

Виды:

1. *Противоинфекционные* (антисыворотки и иммуноглобулины для создания искусственного пассивного иммунитета):
 - антимикробные
 - антитоксические
 - антивирусные
2. *Антисыворотки и иммуноглобулины для лечения неинфекционных заболеваний:*
 - против яда змей (нейтрализующие)
 - антилимфоцитарные (иммунодепрессивные), анти-CD-антигенов
 - антицитокининовые (анти-ФНО α , ИЛ 1 и др.), моноклональные антитела

Источники получения:

1. *Ксеногенные* (гетерологичные) – иммунизация животных анатоксином (противодифтерийная, противогангренозная, противоботулиническая, противостолбнячная)
2. *Ксеногенные – моноклональные* мышинные АТ (антилимфоцитарные, антицитокининовые)
3. *Аллогенные*

- ◆ сыворотка крови доноров, содержащая антитела
- ◆ иммуноглобулин человека нормальный (противокоревый, противополиомиелитный)
- ◆ иммуноглобулин гипериммунный (антистафилококковый, противогепатитный, противогриппозный, противостолбнячный, противоцитомегаловирусный)
- ◆ антирезусный иммуноглобулин

Гетерологичные (ксеногенные) антисыворотки

Антитоксическая противостолбнячная сыворотка (лошадиная) применяется для профилактики и лечения столбняка. В целях *профилактики* она применяется при травмах с нарушением целостности кожных и слизистых покровов. Сыворотку вводят подкожно в дозе 3000 международных единиц (МЕ). Не подлежат профилактической иммунизации с помощью сыворотки лица, которым проведена иммунизация одним из препаратов, содержащих столбнячный анатоксин, менее, чем 2 года назад. С *лечебной целью* антистолбнячная сыворотка вводится при появлении первых симптомов столбняка в возможно

более ранние сроки, в дозе 100-200 тыс.МЕ, внутривенно, капельным методом.

Противодифтерийная сыворотка (лошадиная) применяется главным образом с лечебной целью по медицинским показаниям. При тяжелой клинической форме дифтерии или в запущенных случаях сыворотку вводят в дозе 30-50 тыс МЕ, подкожно или внутримышечно в область ягодиц или бедер.

Противоботулинические сыворотки типов А,В,С,Е,Ф используются с лечебной целью, а также в ряде случаев для профилактики. Их введение необходимо в-возможно более ранние сроки после постановки диагноза ботулизма. Первоначально, до выявления типа возбудителя, проводится лечение поливалентной сывороткой типов А,С,Е, которая вводится в дозе 10 тыс. МЕ, затем - сывороткой типа В в дозе 5 тыс МЕ, и далее - сывороткой типа F в дозе 3 тыс. МЕ, 1 раз в день, внутримышечно, дозы увеличивают при тяжелой форме.

С профилактической целью здоровым людям, употребившим пищевой продукт, вызвавший заболевание ботулизмом, противоботулиническая сыворотка типов А,С,Е вводится в дозе 5 тыс МЕ, типа В - в дозе 2,5 тыс МЕ, типа F - в дозе 1,5 тыс МЕ внутримышечно однократно.

Антитоксическая сыворотка против газовой гангрены выпускается как в виде моновалентных препаратов к токсинам *Clostridium perfringens* типа А, *Clostridium novii*, *Clostridium septicum*, так и в виде поливалентных. Доза каждого компонента в поливалентной сыворотке равна 50 тыс. МЕ. С профилактической целью сыворотка применяется при ранениях различного характера, сопровождающихся большим повреждением мышечной ткани, осложненных открытых переломах, при загрязнении ран землей в случаях огнестрельных ранений. Доза сыворотки для профилактики - 30 тыс МЕ (по 10 тыс МЕ каждого компонента). Для лечения больных газовой гангреной используются значительно большие дозы - не менее 150 тыс МЕ (по 50 тыс МЕ каждой моновалентной сыворотки), которые вводятся внутривенно капельным методом (после проверки на чувствительность к чужеродному белку).

Противосинегнойный иммуноглобулин готовится из сыворотки овец, применяют при тяжелой синегнойной инфекции.

Антирабический иммуноглобулин выделяют из сыворотки крови иммунизированных лошадей. Он применяется при тяжелых случаях заболевания или массивных укусах человека бешеным животным в голову, шею, верхние конечности.

В соответствующих ситуациях применяют *антисыворотки против ядов змей* - среднеазиатской кобры, эфы, также используется по-

ливалентная сыворотка против ядов кобры, гюрзы, эфы и против яда паука кара-курта.

Аллогенные антисыворотки

Другой путь создания пассивного искусственного иммунитета - это получение препаратов специфических антител на основе использования *аллогенных сывороток*. Начало этим работам положило применение сыворотки доноров с целью профилактики кори, а также успешное использование их цельной крови, плазмы или сыворотки для лечения ряда заболеваний инфекционной этиологии.

Иммуноглобулиновые фракции сывороток крови человека, содержащие оттитрованные антитела к инфекционным агентам (противостафилококковые, противогриппозные, противооспенные и др.). Их получают несколькими способами - путем сбора сыворотки от реконвалесцентов, специально иммунизированных доноров крови и из препаратов плазмы с высоким содержанием специфических антител, полученных после массовой иммунизации населения по эпидпоказаниям, или после вспышки инфекции (например, гриппозной). Из приготовленных в это время серий иммуноглобулина из плацентарного сырья отбирают препараты с высоким содержанием антител.

Все выпускаемые в настоящее время препараты иммуноглобулинов, изготовленные из крови человека, проверяются на отсутствие антигенов вирусов гепатита и ВИЧ-инфекции.

Различают:

- стандартные (поливалентные) иммуноглобулины, преимущественно класса IgG
- препараты, содержащие IgG и обогащенные IgM или IgA
- гипериммунные препараты иммуноглобулинов, обогащенные IgG-антителами против конкретных инфектов.

Препараты внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) показаны для *заместительной терапии* при первичных иммунодефицитах (агаммаглобулинемия, при тяжелых гнойно-септических заболеваниях, аутоиммунных тромбоцитопениях. Они применяются для лечения осложненных гнойно-воспалительных аутоиммунных и аллергических заболеваний. Суточные дозы для лечения - 400 мг/кг внутривенно капельно или инфузионно по 1 мл/кг/час недоношенным и 4-5 мл/кг/час доношенным детям. Недоношенным детям с массой тела менее 1500 г и уровнем IgG 3 г/л и ниже ВВИГ вводят для профилактики инфекций. При иммунодефицитах с низким уровнем IgG в крови вводят до достижения его концентрации не ниже 4-6 г/л. В случаях аутоиммунных тромбоцитопений и нейтропений вводят ежедневно в течение 5 дней (2 г/кг). При тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях вводят ежедневно 3-5 инъекций или через день до 2-2,5 г/кг отечественного или 1-1,5 г/кг импортного препаратов.

Существуют препараты иммуноглобулины различного производства (интраглобин, пентаглобин, октагам и др.).

Пентаглобин – обогащен IgM. Среди IgM имеются антитела против грамотрицательных и других бактерий, они эффективны как опсонины и индукторы комплементзависимого лизиса.

Иммуноглобулин человека нормальный выпускается в ампулах в виде 10%-ного раствора иммунологически активной фракции белка. Он применяется для профилактики кори, инфекционного гепатита, коклюша, менингококковой инфекции, полиомиелита потому, что обычно содержит небольшое количество антител против этих инфектов.

Иммуноглобулин человеческий противогриппозный выделяют из донорских сывороток; он предназначен для лечения токсических форм гриппа и предупреждения его осложнений.

Готовые коммерческие серии препаратов иммуноглобулина содержат значительные титры антител к вирусам гриппа различных типов, к аденовирусам. Содержание антител в гамма-глобулине зависит от сезона года и от того, предшествовала ли получению препарата эпидемия.

Следующую группу иммуноглобулинов составляют препараты специфического целенаправленного действия, полученные из крови человека и предназначенные для лечения стафилококковой инфекции, клещевого энцефалита и гриппа.

Антистафилококковый иммуноглобулин человека выпускается двух видов - донорский и плацентарный. Первый получают из плазмы доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином, второй - путем отбора плацентарного сырья с высоким титром противостафилококкового антитоксина. Оба препарата выпускаются в ампулах по 5,0 мл, содержание стафилококкового антитоксина составляет 100 МЕ. Показанием к применению препарата служит наличие заболевания, вызванного патогенными стафилококками, не поддающегося лечению антибиотиками и химиопрепаратами, а также противопоказания к введению последних.

Противостолбнячный иммуноглобулин из донорской плазмы используют наряду с противостолбнячной сывороткой, изготовляемой из плазмы гипериммунизированных лошадей. С целью его получения предварительно отбирают доноров из числа лиц, иммунизированных столбнячным анатоксином. Доноров иммунизируют повторно столбнячным анатоксином и через 3 недели из их крови выделяют гамма-глобулиновую фракцию. Следует отметить, что только у половины иммунизированных доноров сыворотки имеют достаточное количество столбнячного антитоксина (12-14 МЕ на 1 мл).

Иммуноглобулин для профилактики и лечения клещевого энцефалита готовят из сырья роготки с повышенным уровнем антител к вирусу клещевого энцефалита. Источником сырья служат сыворотки людей, проживающих в местах распространения данного заболевания.

Специфический противоцитомегаловирусный иммуноглобулин (цитотект) применяют: при острой ЦМВ инфекции у недоношенных новорожденных и грудных детей; по показаниям детям с первичными и вторичными иммунодефицитами; для лечения ЦМВ инфекции у реципиентов после трансплантации костного мозга или органов и тканей. Выпускается по 10, 20, 50 мл. Вводят внутривенно по 2-4 мл/кг/сутки через 1-3 дня 3-5 инъекций.

Специфический противогепатитный иммуноглобулин (гепатект) используют: для профилактики гепатита В у новорожденных от матерей-носительниц HBs Ag (параллельно применяют HBs вакцину); для экстренной профилактики гепатита В в случаях вероятного инфицирования. Выпускается 10% раствор в ампулах по 2 мл и 10 мл. Вводят внутривенно детям по 0,4 мл/кг (не менее 2 мл).

Сыворотка молозивная человека, очищенная жидкая (чиганн) применяется детям наружно при респираторных инфекциях: по 3 капли в каждый носовой ход 3 раза в день 5-10 дней; по 1 капле в глаза при конъюнктивитах; для обработки полости рта при стоматитах.

Разработаны препараты антител третьего поколения *на основе моноклональных антител*, получаемых из антителообразующих гибридных клеток животных и человека. Внедрение таких препаратов позволит решить многие проблемы лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Основным направлением их применения является подавление возбудителя или модификация иммунного ответа путем связывания некоторых ключевых его факторов моноклональными антителами. Ниже перечислены некоторые варианты использования таких моноклональных антител:

- антитела против респираторно-синцитиального вируса
- антитела против Т-хелперов 2 типа могут использоваться в терапии ВИЧ-инфекции;
- антитела против CD4⁺ лимфоцитов или ФНО α - в терапии ревматоидного артрита, других аутоиммунных заболеваний;
- антитела против рецепторов к интерлейкину-2 - при угрозе отторжения аллотрансплантата почки;
- антитела против IgE - при гяжелых аллергических реакциях.

Отмечаются большие перспективы этого нового метода иммуно-терапии.

Неспецифические иммуномодуляторы и иммунодепрессанты

Ряд препаратов биологического, химического происхождения, а также физические факторы используются для неспецифической стимуляции иммунитета.

I. Препараты бактериального и грибкового происхождения: вакцины (например, БЦЖ применяют для лечения рака), рибомунил, бронхомунал, пирогенал, продигиозан (липополисахариды бактерий); *грибкового* - нуклеинат натрия (дрожжевые нуклеиновые кислоты). Они стимулируют макрофаги, гранулоциты и лимфоциты.

II. Препараты животного происхождения: тактивин, тималин (пептиды тимуса животных) стимулируют преимущественно Т-лимфоциты, миелопид (пептиды костного мозга) избирательно стимулирует В-лимфоциты, синтез ими антител.

III. Препараты растительного происхождения: экстракты и настойки эхинацеи, женьшеня, золотого корня, элеутерококка и других растений обладают иммуностимулирующим эффектом.

IV. Природные, синтетические, генно-инженерные препараты:

Микроэлементы и витамины, особенно при их недостатке в организме, компенсируют возникшие при этом иммунодефициты.

Мумие - комплекс микроэлементов и других природных веществ, стимулирует регенерацию тканей и иммунитет.

Левамизол (декарис) - противогельминтный препарат, а также диуцифон (противолепрозный) стимулируют Т-лимфоциты и другие показатели иммунитета. Дибазол, тимоген (дипептид), ликопид, полиоксидоний также оказывают благоприятное воздействие на показатели иммунитета.

Интерфероны. Для профилактики и лечения вирусных инфекций используют генно-инженерные, рекомбинантные α -интерфероны (реаферон, интрон А) и гамма-интерфероны. Интерфероны индуцируют в клетках синтез протеинкиназ и эндонуклеаз, блокирующих синтез вирусных белков и расщепляющих вирусную и-РНК. Одновременно они являются иммуномодуляторами - активируют фагоциты, ЕК, но могут угнетать синтез антител, подавлять пролиферацию опухолевых клеток.

Интерферогены - вещества индуцирующие синтез интерферонов в организме, оказывают сходный с интерфероном эффект. Это липополисахариды, полианионы, двунитчатые РНК и др.

Цитокины и интерлейкины получают генно-инженерными методами и используют для иммунотерапии. Например, ИЛ-3 применяют для лечения анемий и лейкопений, ИЛ-2 - для лечения опухолей.

Физические факторы обладают иммуномодулирующими свойствами. При низких дозах лучевая и волновая энергия (ультрафиолетовые лучи, лазерное излучение, ультразвук, коротковолновые и магнитные воздействия и др.) стимулируют иммунитет, тогда как при высоких дозах (особенно рентгеновское и гамма-излучение) - угнетают его.

Иммунодепрессанты

Иммунодепрессанты - вещества, угнетающие иммунные реакции. Используются для подавления посттрансплантационных реакций для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний. С этой целью часто применяют *глюкокортикостероиды* - синтетические гормоны коры надпочечников, относительно нетоксичные препараты, подавляющие воспаление (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон и др.). Цитостатики различных групп - метотрексат, азотиоприн (имуран), циклофосфамид и другие подавляют синтез нуклеиновых кислот в клетках СИ и, в итоге, иммунный ответ. Применяются при аллотрансплантации органов и для лечения аутоиммунных заболеваний. Однако они высокотоксичны, угнетают кроветворение, функции почек и печени. Циклоспорин А и FK-506 (такролимус) более эффективны и менее токсичны, избирательно угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов, а также синтез ими ИЛ-2.

Список дополнительной литературы

1. Галактионов В.Г. Иммунология. М. 1998.
2. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред.Л.Йегера Т.1-3. М.; Медицина: 1990.
3. Клиническая иммунология. Под ред. Е. И. Соколова. М., Медицина: 1998.
4. Клиническая иммунология (под ред. А.В. Караулова), М. 1999.
5. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. Мн.; Беларусь: 1987.
6. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн.; Выпэйшая школа: 1991.
7. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.; 1996.
8. Новиков Д.К., Новикова В.И., Новиков П.Д. Основы иммунокоррекции. Витебск 1998.
9. Петров Р.В. Иммунология. М.: 1982.
- 10.Ройт А. и др. Иммунология. М.: 2000.
- 11.Тотоян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. I-II. С.-Петербург; Наука: 2000.
- 12.Фрейдлин И.С., Тотоян А.А. Клетки иммунной системы. III-IV. С.-Петербург; Наука: 2001.
- 13.Хайтов Р. М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: 2000.
- 14.Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Клитин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология, Екатеринбург: 2002.
- 15.Ярилин А.А. Иммунология. М.; Медицина: 1999.

Периодическая литература, журналы России

1. Аллергология
2. Аллергология и иммунология
3. Иммунология
4. Иммунопатология, аллергология, инфектология
5. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии
6. Russian Journal of Immunology
7. Реферативный журнал "Клиническая иммунология и аллергология. Иммунореабилитация. Иммунофармакология".

Учебное издание

Новиков Д.К.

МЕДИЦИНСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор Ю.Н. Деркач
Технический редактор И.А. Борисов

Библиотека ВГМУ



Подписано в печать *13.11.92* Формат 64x84 1/16
Бумага типографская №2. Гарнитура ТАЙМС. Усл. печ. листов *13,66* Уч.-изд. л. *11,2*
Тираж *500* экз., заказ № *1187*

Налоговая льгота – общегосударственный
Классификатор ОКРБ – 007 – 98. ч. 1, 22.11.20.600

Витебский государственный медицинский университет.
210, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. Лицензия ЛВ №91 от 22.12.97 г.

Отпечатано на ризографе Витебского государственного медицинского
университета

Лицензия ЛП №326 от 05.01.99 г.
210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27а.
тел. (8-0212) 261966