

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	11
Список аббревиатур	14
Глава 1. Введение в иммунологию.	15
1.1. Краткий обзор истории иммунологии	15
1.1.1. Зарождение иммунологии	15
1.1.2. Развитие иммунологии до середины XX века	17
1.1.3. «Новая иммунология» 50–80-х годов XX века	19
1.1.4. Современный этап развития иммунологии — молекулярная иммунология	22
1.2. Естественная история иммунитета	23
1.3. Краткое изложение иммунологии	28
1.3.1. Молекулы-мишени иммунитета (образы патогенности, антигены) и распознающие их рецепторы	29
1.3.2. Иммунная система	31
1.3.3. Первая линия иммунной защиты	35
1.3.4. Адаптивный иммунный ответ	36
1.3.5. Эффекторные механизмы иммунного ответа. Взаимосвязь факторов врожденного и адаптивного иммунитета	41
1.3.6. Иммунологическая память	44
Глава 2. Врожденный иммунитет	47
2.1. Миелоидные клетки как основа врожденного иммунитета	47
2.1.1. Кроветворные стволовые клетки и миелопоэз	47
2.1.2. Нейтрофилы	52
2.1.3. Эозинофилы	57
2.1.4. Тучные клетки и базофилы	58
2.1.5. Моноциты и макрофаги	63
2.1.6. Дендритные клетки	71
2.1.7. Клетки, вовлекаемые в иммунные процессы при воспалении	78
2.2. Распознавание чужого в системе врожденного иммунитета	79
2.2.1. Toll-подобные рецепторы	80
2.2.2. Лектиновые и другие мембранные паттернраспознающие рецепторы	85
2.2.3. Цитоплазматические паттернраспознающие рецепторы	88
2.2.4. Активация клеток врожденного иммунитета	88
2.2.5. Биологическая опасность, ее маркеры и реакция на них организма	94
2.3. Клеточные механизмы врожденного иммунитета	95
2.3.1. Молекулы адгезии	96
2.3.1.1. Селектины и их рецепторы	96
2.3.1.2. Интегрины и их рецепторы	98
2.3.2. Хемотаксические факторы. Хемокины	105
2.3.2.1. Основные группы хемоаттрактантов	105
2.3.2.2. Хемокины и их рецепторы	106
2.3.2.3. Хемокины в очаге воспаления. Интерлейкин-8 и другие провоспалительные хемокины	115
2.3.3. Эмиграция и хемотаксис лейкоцитов	118

2.3.4. Фагоцитоз	122
2.3.4.1. Адгезия фагоцитов к объектам фагоцитоза. Феномен опсонизации	123
2.3.4.2. Рецепторы для распознавания опсоинов (Fc- и C3-рецепторы)	126
2.3.4.3. Активация, обусловленная связыванием рецепторов фагоцитов. Формирование фагоцитарной чаши	130
2.3.4.4. Формирование и созревание фагосомы	132
2.3.5. Бактерицидная функция фагоцитов	133
2.3.5.1. Кислородзависимые факторы бактерицидности	134
2.3.5.2. Оксид азота и его производные	137
2.3.5.3. Факторы бактерицидности, не зависящие от кислорода и оксида азота	138
2.3.6. Секреторная и киллерная активность фагоцитов	143
2.3.6.1. Выброс фагоцитами продуктов деградации (дегрануляция)	143
2.3.6.2. Дегрануляция эозинофилов как основа внеклеточного цитоллиза	145
2.3.6.3. Контактная киллерная активность миелоидных клеток	147
2.4. Вклад лимфоидных клеток во врожденный иммунитет. Естественные киллеры	149
2.4.1. Характеристика естественных киллеров	149
2.4.2. Развитие и гомеостаз популяции естественных киллеров	151
2.4.3. Рецепторы естественных киллеров	153
2.4.3.1. Активирующие рецепторы естественных киллеров	155
2.4.3.2. Ингибирующие рецепторы естественных киллеров	158
2.4.4. Эффекторные функции естественных киллеров	160
2.4.4.1. Контактный цитоллиз и его стадии	160
2.4.4.2. Цитолитический иммунный синапс и передача сигнала от рецепторов естественных киллеров	161
2.4.4.3. Механизмы контактного цитоллиза	164
2.4.5. Естественные киллеры и иммунная защита	165
2.5. Гуморальные факторы врожденного иммунитета	166
2.5.1. Система комплемента	167
2.5.1.1. Факторы системы комплемента	168
2.5.1.2. Активация комплемента по альтернативному пути	171
2.5.1.3. Активация комплемента по классическому пути	174
2.5.1.4. Активация комплемента по лектиновому пути	176
2.5.1.5. Атака клеточной мембраны	177
2.5.1.6. Факторы контроля системы комплемента	179
2.5.1.7. Роль комплементзависимых процессов в иммунной защите и повреждении	180
2.5.2. Белки острой фазы воспаления. Пентраксины	181
2.5.3. Биогенные амины	185
2.5.4. Липидные медиаторы. Эйкозаноиды	186
2.5.5. Цитокины	190

2.5.5.1. Общая характеристика цитокинов	190
2.5.5.2. Рецепторы для цитокинов	198
2.5.5.3. Внутриклеточная передача сигнала при действии цитокинов	201
2.5.5.4. Особенности функционирования системы цитокинов. Цитокиновая сеть	203
2.5.5.5. Провоспалительные цитокины	206
2.5.6. Интерфероны	218
2.5.6.1. Интерфероны типов I и III	220
2.5.6.2. Интерферон γ	226
Глава 3. Адаптивный иммунитет	231
3.1. Молекулы, распознающие антигены	231
3.1.1. Иммуноглобулины/антитела	231
3.1.1.1. Строение иммуноглобулинов. Полипептидные цепи	232
3.1.1.2. V-домены и антигенсвязывающие участки иммуноглобулинов	238
3.1.1.3. С-домены, изотипы и антигенные варианты иммуноглобулинов	239
3.1.2. В-клеточный рецептор	242
3.1.2.1. Мембранный иммуноглобулин	242
3.1.2.2. Дополнительные полипептидные цепи В-клеточного рецептора	243
3.1.3. Т-клеточный рецептор и связанные с ним молекулы	244
3.1.3.1. Димеры $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$	245
3.1.3.2. Комплекс CD3	247
3.1.3.3. Корцепторы Т-клеток	249
3.1.4. Генетические основы формирования и перестройки генов антигенраспознающих рецепторов	251
3.1.4.1. Формирование генов рецепторов лимфоцитов	252
3.1.4.2. Соматический мутагенез V-генов иммуноглобулинов	260
3.1.4.3. Переключение константных генов иммуноглобулинов	260
3.1.4.4. Переключение синтеза с мембранных на секретируемые иммуноглобулины	262
3.2. Антигены	263
3.2.1. Антигены, распознаваемые В-клетками, и их взаимодействие с антителами	263
3.2.1.1. Чужеродность антигенов	264
3.2.1.2. Иммуногенность антигенов	265
3.2.1.3. Специфичность антигенов	271
3.2.1.4. Взаимодействие антигенов и антител	276
3.2.2. Главный комплекс гистосовместимости и антигены, распознаваемые Т-клетками	281
3.2.2.1. Главный комплекс гистосовместимости	282
3.2.2.2. Процессинг антигена для Т-клеток	288
3.2.2.3. Особенности распознавания антигенных лигандов рецепторными комплексами Т-клеток	295

3.2.2.4. Суперантигены	297
3.3. Лимфоидные клетки	298
3.3.1. В-лимфоциты	301
3.3.1.1. Характеристика В-лимфоцитов	301
3.3.1.2. Развитие В-лимфоцитов	302
3.3.1.3. Субпопуляции В-лимфоцитов	310
3.3.2. Т-лимфоциты	314
3.3.2.1. Субпопуляции Т-клеток	314
3.3.2.2. «Классические» $\alpha\beta$ Т-клетки	317
3.3.2.3. Развитие $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов	318
3.3.2.4. Селекция тимоцитов и формирование субпопуляций CD4 ⁺ и CD8 ⁺ клеток	326
3.3.2.5. Естественные регуляторные Т-клетки	333
3.3.2.6. НКТ-клетки	336
3.3.2.7. $\gamma\delta$ Т-клетки	338
3.4. Органы иммунной системы	342
3.4.1. Первичные лимфоидные органы	344
3.4.1.1. Костный мозг	344
3.4.1.2. Тимус	345
3.4.1.3. Бурса Фабриция. Аналоги бурсы и тимуса	358
3.4.1.4. Гуморальные факторы, контролирующие развитие лимфоцитов	359
3.4.1.5. Апоптоз, его роль в развитии и функционировании клеток иммунной системы	364
3.4.2. Вторичные (периферические) лимфоидные органы	371
3.4.2.1. Лимфатические узлы	372
3.4.2.2. Селезенка	374
3.4.2.3. Лимфоидная ткань слизистых оболочек	376
3.4.2.4. Лимфоидная ткань, связанная с кожей	380
3.4.2.5. Рециркуляция лимфоцитов	381
3.4.2.6. Обновление и гомеостаз лимфоидной популяции	385
3.5. Активация лимфоцитов и запуск иммунного ответа	389
3.5.1. Презентация антигена	389
3.5.1.1. Миграция клеток, участвующих в презентации антигена	392
3.5.1.2. Иммунный синапс	394
3.5.1.3. Костимуляция	399
3.5.2. Активация Т-лимфоцитов	403
3.5.2.1. Молекулярные основы активации Т-клеток	403
3.5.2.2. Проявления активации Т-клеток	413
3.5.2.3. Пролиферативная экспансия клонов Т-хелперов	414
3.5.3. Дифференцировка Т-хелперов	416
3.5.3.1. Th1- и Th2-клетки	416
3.5.3.2. Th17 и другие адаптивные субпопуляции Т-клеток	423
3.5.3.3. Цитокины, контролирующие и опосредующие адаптивные реакции лимфоцитов	426
3.6. Иммунный ответ	430

3.6.1. Клеточный иммунный ответ	432
3.6.1.1. Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ	433
3.6.1.2. Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ	441
3.6.2. Гуморальный иммунный ответ	446
3.6.2.1. Активация В-лимфоцитов. Роль Т-клеток и цитокинов	447
3.6.2.2. Дифференцировка и селекция В-клеток в зародышевых центрах	453
3.6.2.3. Дифференцировка плазматических клеток и секреция антител	458
3.6.2.4. Эффекторные функции антител	462
3.6.2.5. Гибридомы и моноклональные антитела. Генно-инженерные антитела	465
3.6.3. Иммунологическая память и вторичный иммунный ответ	468
3.6.3.1. В-клетки памяти	469
3.6.3.2. Т-клетки памяти	470
3.6.3.3. Вторичный иммунный ответ	476
3.6.4. Неклассические проявления иммунных реакций	479
3.6.4.1. Функциональная активность В1-клеток	479
3.6.4.2. Тимуснезависимый иммунный ответ и антигеннезависимая дифференцировка антителообразующих клеток	481
3.6.4.3. Проявления активности $\gamma\delta$ T- и CD8 $\alpha\alpha^+$ Т-клеток	483
3.6.4.4. Иммунологические функции НКТ-клеток	485
3.6.5. Иммунные процессы в слизистых оболочках (мукозальный иммунный ответ)	486
3.6.5.1. Локальные процессы в слизистых оболочках при внедрении патогенов	486
3.6.5.2. Афферентное и центральное звенья мукозального иммунного ответа	487
3.6.5.3. Роль миграции клеток в мукозальном иммунитете	488
3.6.5.4. Эффекторные механизмы мукозального иммунитета	492
3.6.5.5. Развитие мукозального иммунного ответа при повторном контакте с патогеном	495
3.6.6. Контроль и регуляция иммунного ответа	495
3.6.6.1. Генетический контроль иммунного ответа	496
3.6.6.2. Эндокринный и нервный контроль иммунного ответа	500
3.6.6.3. Регуляция иммунного ответа	505
3.6.6.4. Регуляторные Т-клетки	512

Глава 4. Иммуитет в защите и повреждении организма.

Патология иммунитета	518
4.1. Защитные функции иммунитета	518
4.1.1. Противоинфекционный иммунитет	518
4.1.1.1. Инфекционные агенты как иммуногены. Запуск противоинфекционного иммунитета	518

4.1.1.2. Проявления иммунной защиты против основных групп патогенов	532
4.1.1.3. Протективный иммунитет при инфекционных заболеваниях.	540
4.1.2. Противоопухолевый иммунитет	541
4.1.2.1. Концептуальные аспекты	541
4.1.2.2. Антигены, ассоциированные с опухолями	543
4.1.2.3. Эффекторный механизмы противоопухолевого иммунитета	546
4.1.2.4. Механизмы избегания опухолью иммунного надзора.	550
4.1.2.5. Пути активизации противоопухолевой защиты	552
4.2. Иммунитет в аллогенных системах.	553
4.2.1. Генетика гистосовместимости	554
4.2.2. Трансплантационный иммунитет	555
4.2.3. Трансплантация костного мозга. Реакция «трансплантат против хозяина».	560
4.2.4. Пересадка органов в клинической практике. Подходы к преодолению трансплантационной реакции	563
4.2.5. Переливание крови.	564
4.3. Иммунологическая толерантность и анергия.	566
4.3.1. Искусственная иммунологическая толерантность к трансплантатам.	566
4.3.2. Естественная иммунологическая толерантность	569
4.3.2.1. Ауто толерантность и ее механизмы	569
4.3.2.2. Выбор между активацией и анергией в лимфоидной ткани слизистых оболочек.	577
4.3.2.3. Иммунологически привилегированные органы	580
4.3.2.4. Иммунологические взаимоотношения матери и плода	582
4.4. Аутоиммунная патология	588
4.4.1. Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний.	589
4.4.1.1. Причины нарушения ауто толерантности	589
4.4.1.2. Генетические аспекты аутоиммунной патологии	597
4.4.1.3. Иммунологические механизмы повреждения при аутоиммунных процессах	598
4.4.2. Аутоиммунные заболевания.	600
4.4.2.1. Органоспецифические аутоиммунные заболевания	601
4.4.2.2. Системные аутоиммунные заболевания.	605
4.5. Гиперчувствительность	607
4.5.1. Аллергия немедленного типа (гиперчувствительность I типа)	609
4.5.1.1. Общая схема развития и проявления аллергических процессов.	609
4.5.1.2. Аллергены.	611
4.5.1.3. Индукция аллергического иммунного ответа	612
4.5.1.4. Механизмы реализации аллергических реакций	615
4.5.1.5. Роль нарушения баланса субпопуляций Т-клеток	622
4.5.1.6. Роль наследственных и внешних факторов в развитии аллергии.	623

4.5.1.7. Аллергические заболевания	624
4.5.1.8. Принципы лечения аллергических заболеваний	627
4.5.2. Другие типы гиперчувствительности	630
4.5.2.1. Цитотоксический тип гиперчувствительности (гиперчувствительность II типа)	630
4.5.2.2. Гиперчувствительность, связанная с иммунокомплексной патологией (гиперчувствительность III типа)	632
4.5.2.3. Гиперчувствительность замедленного типа (гиперчувствительность IV типа)	635
4.6. Опухоли иммунной системы — лимфопролиферативные процессы	639
4.6.1. Лимфоидные клетки при лимфопролиферативных процессах и их соответствие нормальным прототипам	640
4.6.2. Генетические перестройки и вирусная инфекция при лимфопролиферативных процессах	642
4.7. Иммунодефициты	646
4.7.1. Первичные иммунодефициты	646
4.7.1.1. Общие проблемы генетики первичных иммунодефицитов	647
4.7.1.2. Локализация иммунологических дефектов при первичных иммунодефицитах	648
4.7.1.3. Нарушение иммунной защиты и проявления иммунопатологии при первичных иммунодефицитах. Проблемы диагностики и лечения	651
4.7.1.4. Первичные иммунодефициты, связанные с поражением врожденного иммунитета	655
4.7.1.5. Первичные иммунодефициты, связанные с поражением адаптивного иммунитета	660
4.7.1.6. Другие иммунодефициты с поражением лимфоцитов	669
4.7.2. ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита	676
4.7.3. Вторичные иммунодефициты	686
4.7.3.1. Иммунодефицитные состояния, обусловленные гибелью иммуноцитов	688
4.7.3.2. Вторичные иммунодефициты, обусловленные функциональными нарушениями лимфоцитов	692
4.7.3.3. Физиологические иммунодефициты	694
4.8. Применение методов и принципов иммунологии в практической медицине: иммунодиагностика, иммунопрофилактика, иммунотерапия	700
4.8.1. Основы современной иммунодиагностики	700
4.8.1.1. Области использования иммунологических методов в клинико-лабораторной практике	700
4.8.1.2. Методология лабораторной иммунодиагностики	701
4.8.1.3. Оценка состояния врожденного иммунитета	704

4.8.1.4. Оценка состояния адаптивного иммунитета	705
4.8.2. Иммунопрофилактика	709
4.8.2.1. Вакцинация против возбудителей инфекционных заболеваний.	709
4.8.3. Иммунотерапия.	720
4.8.3.1. Медикаментозная иммунотерапия.	721
4.8.3.2. Иммунодепрессанты	725
4.8.3.3. Иммунобиотерапия	727
Послесловие	738
Предметный указатель	740

ПРЕДИСЛОВИЕ

Данная книга первоначально задумывалась как переработанный и обновленный вариант учебника «Основы иммунологии», вышедшего более десяти лет тому назад (в 1999 г.) в издательстве «Медицина». Однако изменения, которые произошли за этот срок в иммунологии, столь глубоки, что потребовали не просто обновления или дополнения старого текста новыми сведениями, а создания новой книги. В этом читатель сможет убедиться, сопоставляя структуры старой и новой книг или, проще, сравнивая их оглавления.

Задача, которую ставил перед собой автор, состояла в создании систематизированного свода современных иммунологических знаний, приемлемого как для начинающих изучать иммунологию, так и для опытных иммунологов. Учитывая значительную степень сложности этой науки, ее многочисленные пересечения со смежными фундаментальными научными дисциплинами, эта задача во всей ее полноте выглядит практически неразрешимой. Однако может быть избрана некая степень приближения к этому идеалу, определяемая возможностями охвата «иммунологического поля» самим автором и соблюдения баланса полноты описания и доступности изложения.

При написании книг, претендующих на отражение современного состояния науки, возникает еще одна проблема: темп развития науки в наше время очень стремителен и можно не сомневаться, что уже через 5 лет книга будет выглядеть, по крайней мере в некоторых ее разделах, устаревшей. Избежать этого невозможно, и единственным выходом из положения может служить периодическое переиздание книги с внесением изменений хотя бы по узловым вопросам.

Сосредотачивая внимание на последних достижениях науки, не следует, однако, забывать о существовании другой задачи, менее подверженной влиянию времени и, возможно, более существенной, чем отражение последних новаций. Эта задача (на этот раз вполне соответствующая требованиям к учебникам) состоит в выявлении стабильных устоев данной конкретной науки, наиболее существенных ее составляющих, которые мало изменяются со временем. Именно эти устои определяют индивидуальный «портрет» науки. Отмечу, что уникальная особенность иммунологии состоит в том, что ее «сердцевина» не вполне стабилизировалась и меняется во времени в большей степени, чем основы других наук. Достаточно сказать, что на протяжении полувека парадигма иммунологии менялась по меньшей мере два раза — сначала при рождении «неинфекционной» (по преимуществу клеточной) иммунологии в 50–60-е годы XX века и затем — совсем недавно, при формировании новых представлений об иерархии и взаимодействии врожденного и адаптивного иммунитета. Читатели с большим стажем знакомства с руководствами и учебниками по иммунологии, написанными в разное время, согласятся, что книги по иммунологии, опубликованные в 30-х, 60-х и 2000-х годах, порой как будто излагают основы разных наук. Уточнение сущности иммунологии и сохранение преемственности с предшествующими периодами развития науки являлось одной из важных задач, стоявших перед автором данной книги.

Структура книги во многом определяется желанием автора донести многообразие иммунологических знаний по возможности широким способом.

Этой цели служит развернутое «Введение в иммунологию», представляющее собой первую главу руководства. Можно сказать, что в ней содержится трехкратное изложение основ иммунологии. Сначала это сделано в форме экскурса в историю — как описание основных вех становления и развития иммунологии. Не следует рассматривать это описание как краткую историю иммунологии: автор не владеет спецификой этой науки. Второй раз динамический аспект использован в эскизном описании естественной истории иммунитета, которая также не является сколько-нибудь полным изложением филогенеза иммунитета, а отражает лишь реализацию во времени самых важных событий развития иммунологических явлений и процессов. Наконец, в этой главе представлено краткое описание основ иммунологии в ее современном понимании, но без каких-либо деталей. Пользуясь возможностью, автор вводит основные термины иммунологии (антиген, антитело, иммунологическое распознавание и т.д.), но намеренно избегает использования более частных терминов. Задача этой главы состоит в таком кратком и нерасчлененном изложении материала, которое позволит охватить предмет иммунологии единым взглядом.

Остальные главы книги содержат описание того же материала, но уже в детализованном виде, который может быть воспринят лишь как сумма фрагментов. Их объединение в целое потребует особых усилий, которые могут быть подкреплены возвращением к главе 1. Этот материал размещен в трех главах. Назначение двух из них очевидно: они посвящены описанию феноменологии и механизмов соответственно врожденного и адаптивного иммунитета. Отмечу, что еще недавно эти разделы иммунологии казались несопоставимыми по объему и значимости, поскольку к врожденному иммунитету иммунологи традиционно относились свысока как к «предымунологии» и охотно уступали соответствующий материал другим наукам, например, патофизиологии. Следы такого несбалансированного отношения к врожденному и адаптивному иммунитету видны в любом учебнике по иммунологии, написанном после второй мировой войны, включая учебник-предшественник этой книги. Лишь коренное изменение иммунологической идеологии, порожденное работами С.А. Janeway и его последователей, привело к восстановлению должного баланса.

Содержание последней главы требует отдельного комментария. В предыдущих главах описываются явления и их механизмы практически без оценки их значимости с точки зрения поддержания здоровья или развития болезней. Для восполнения этого пробела потребовалось специальное рассмотрение роли иммунных механизмов в защите от двух основных проявлений биологической агрессии — инфекционных атак и опухолевого роста. Здесь же отражены «издержки» иммунитета, в основном адаптивного, в виде поломок тонкого механизма дискриминации «свое—чужое» с развитием аутоагрессии, а также чрезмерных проявлений иммунных процессов (гиперчувствительности), вызывающих повреждение, и их недостаточности, проявляющейся в виде разнообразных иммунодефицитов. Глава завершается кратким изложением областей, касающихся прямого применения в практике принципов и методов иммунологии — иммунодиагностики, иммунопрофилактики и иммунотерапии. Эти стремительно

развивающиеся направления клинической иммунологии еще не сложились в зрелые разделы науки, многое в них основано на поспешных выводах, продиктованных практическим запросом. Однако они чрезвычайно важны и перспективны. Автор совершенно сознательно отказался от более полного и детального рассмотрения этих проблем — в силу их научной «незавершенности» и заведомо прикладной ориентации, не соответствующей доминирующей направленности книги.

Обилие иллюстративного материала отражает основную идеологию книги — стремление к доступному описанию сложных явлений и процессов.

Автор совершенно отчетливо представляет, что предлагаемая книга полна недочетов и несовершенств, что может быть компенсировано знакомством с другими аналогичными изданиями — отечественными и зарубежными.

А.А. Ярилин

СПИСОК АББРЕВИАТУР

- BCR — антигенраспознающий рецептор В-лимфоцитов (*B-cell reseptor*)
CDR — участок, определяющий комплементарность (*Complementarity determining region*)
CLP — общий лимфоидный предшественник (*Common lymphoid progenitor*)
ELP — ранний лимфоидный предшественник (*Early lymphoid progenitor*)
G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GM-линия — гранулоцитарно-макрофагальная линия
HLA — лейкоцитарный антиген человека (*Human leukocyte antigen*)
IFN — интерферон
IL — интерлейкин
ITAM — активационный тирозинсодержащий мотив иммунорецепторов (*Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*)
ITIM — ингибирующий тирозинсодержащий мотив иммунорецепторов (*Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*)
KIR — иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток (*Killer cell Ig-like reseptor*)
LFA — функциональный антиген лимфоцитов (*Lymphocyte fuctional antigen*)
MBL — маннозасвязывающий лектин (*Mannosa-binding lectin*)
M-CSF — моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
MHC — главный комплекс гистосовместимости (*Major histocompatibility complex*)
MHC-I — молекула главного комплекса гистосовместимости I класса
MHC-II — молекула главного комплекса гистосовместимости II класса
NK-клетки — естественная киллерная клетка (*Natural killer*)
РАМР — патогенассоциированные молекулярные паттерны, образы патогенности (*Pathogen-associated molecular patterns*)
PI₃K — фосфатидилинозитол 3-киназа
PLC — фосфолипаза С
SCF — фактор стволовых клеток (*Stem cell factor*)
TCR — антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов (*T-cell reseptor*)
TGF — трансформирующий фактор роста (*Transforming growth factor*)
TIL — лимфоцит, инфильтрирующий опухоль (*Tumor-infiltrating lymphocyte*)
TLR — Toll-подобный рецептор (*Toll-like reseptor*)
TNF — фактор некроза опухоли (*Tumor necrosis factor*)
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АПК — антигенпрезентирующая клетка
АТФ — аденозинтрифосфат
БЦЖ — бацилла Кальмета–Жерена
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГДФ — гуанинозиндифосфат
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛПС — липополисахарид
РНК — рибонуклеиновая кислота
РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»
СКВ — системная красная волчанка
ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
ТН — тимуснезависимый
ТН-1 антиген — тимуснезависимый антиген (ответ) типа 1
ТН-2 антиген — тимуснезависимый антиген (ответ) типа 2
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

Глава 1

Введение в иммунологию

1.1. КРАТКИЙ ОБЗОР ИСТОРИИ ИММУНОЛОГИИ

1.1.1. Зарождение иммунологии

По происхождению иммунология — прикладная медицинская наука. Ее предыстория насчитывает более 2 тыс. лет. На протяжении этого времени основным подходом в данной области был эмпирический поиск путей предотвращения инфекционных заболеваний. В основе такого поиска было достоверное наблюдение о том, что люди, перенесшие некоторые «заразные болезни», повторно ими не заболели. Ярко и очевидно этот факт проявлялся при оспе — именно это заболевание стало «плацдармом» для формирования иммунологии.

Описано предупреждение развития оспы у наследника китайского императора с помощью нанесения на слизистую носа материала из пустул людей, выздоравливающих от оспы. Это первое письменное свидетельство, которое однозначно можно отнести к области иммунологии (около 1 тыс. лет до н.э.). Профилактический опыт в данном случае был успешным. Подобный подход, позже названный европейцами вариоляцией (от лат. *variola* — оспа), был, по-видимому, независимо разработан в разных вариантах во многих регионах Азии. Во всяком случае, вариоляция была широко распространена к началу XVIII века, когда жена британского посла в Константинополе, леди Монтегю, в своих письмах (это был скорее роман в письмах) описала и пропагандировала эту процедуру. На протяжении XVIII века практика вариоляции, особенно после ее усовершенствования Р. Суттоном (*R. Sutton*), получила широкое распространение в Европе, вписавшись в идеологию эпохи Просвещения. Европейские монархи подвергали вариоляции своих детей и внуков в знак причастности прогрессивным веяниям времени (по настоянию Екатерины II оспа была привита ей и ее сыну — будущему императору Павлу I). Надо признать, что вариоляция несла значительный риск и нередко приводила к развитию заболевания и смерти, что в конце концов было осознано европейцами, не готовыми жертвовать даже единичными гражданами ради абстрактного прогресса (в азиатской традиции с большей легкостью относятся к индивидуальным утратам). Вариоляция была запрещена в большинстве стран.

В 90-х годах XVIII века английский врач Э. Дженнер (*E. Jenner*), работавший в сельской скотоводческой местности, сделал наблюдение, что коровницы, контактировавшие со скотом, больным коровьей оспой, если и заболели человеческой оспой, то переносили ее легко (самим коровницам этот факт был известен давно). Основываясь на этом подтвержденном, но все-таки эмпирическом факте, Э. Дженнер предпринял рискованный эксперимент на человеке: он привил коровью оспу от заболевшей ею коровницы 8-летнему Джеймсу Фиппсу. Реакция на прививку проявилась в виде кратковременного недомогания. Повторная прививка коровьей оспы дала еще более слабую реакцию. После этого Дженнер предпринял шаг, который в

настоящее время мог бы быть расценен как преступление: привил подростку материал от больного человеческой оспой. Заболевание не развилось. Отчет об этом успешном опыте вакцинации (от латинского *vacca* — корова) был опубликован в научной прессе в 1796 г. Однако эту публикацию нельзя расценивать как начало иммунологии, поскольку речь в ней шла о конкретной профилактической процедуре, а не об общих принципах и правилах, которые можно было бы расценивать как фундамент новой науки. На протяжении XIX века вакцинация приобрела широкое распространение в цивилизованном мире и применялась в практически неизменном виде до недавнего времени, когда международное сообщество признало факт элиминации оспы (1980).

Рождение иммунологии как науки связано с именем Л. Пастера (*L. Pasteur*). Широко известно, что Л. Пастер создал микробиологию и доказал роль микроорганизмов в развитии и распространении заразных (инфекционных) заболеваний. Он же сформулировал общие принципы иммунологической профилактики инфекционных заболеваний, что рассматривают как отправную точку иммунологии как самостоятельной науки. В качестве точки отсчета ее существования принимают 1880 г., когда были опубликованы результаты исследований Л. Пастера по созданию и успешному испытанию живой ослабленной вакцины против куриной холеры. Суть экспериментов состояла в том, что курам прививали вибрионы куриной холеры, долгое время культивированные в неблагоприятных условиях, что не вызывало у животных заболевания и в то же время предотвращало развитие заболевания при последующем введении активных возбудителей холеры кур, убивавших невакцинированных птиц. Фактически был получен результат, сходный с результатом Э. Дженнера, но с двумя существенными различиями. Во-первых, Л. Пастер ставил эксперимент на птицах, а не на человеке. Во-вторых, профилактический эффект основывался не на «перекрестной защите», индуцированной предварительным введением родственного, но иного инфекционного агента, а на сознательно разработанной процедуре «ослабления» (аттенуации) возбудителя, используемого для профилактической иммунизации. Тем не менее термин «вакцинация» применяют ко всем типам профилактики, основанным на предварительном введении инфекционного материала, возбудителя или его молекул.

В результате этого исследования Л. Пастер ввел еще один, более значимый термин — **иммунитет**. Он происходит от латинского *immunitas* — освобождение. Феодалное право обозначало этим термином наличие у некоторых слоев населения привилегий, их освобождение от податей и т.д. Термин сохранился в качестве правового до наших дней и используется для обозначения неприкосновенности дипломатов — дипломатического иммунитета. Интересно, что в древности термином «иммунитет» обозначали также устойчивость к ядам, в том числе приобретенную благодаря приему их в малых дозах («Фарсалия» Лукана, I век н.э.). Слово «иммунитет» с медицинским значением («освобождение от болезни») впервые зафиксировано в 1869 г. в словаре Литтре (*Littrais*). Л. Пастер вкладывал в это понятие близкий, но более конкретный смысл — снижение вероятности развития инфекционного заболевания после повторного заражения, т.е. после ранее перенесенной инфекции.

Серия исследований Л. Пастера привела к созданию вакцин против сибирской язвы и краснухи свиней. В 1885 г. Л. Пастер и его ученики создали вакцину против бешенства, на этот раз предназначенную для человека (элемент риска при этом также присутствовал, но апробация вакцины была оправдана предшествующим экспериментальным опытом; важно отметить, что для оценки эффективности вакцины вирус бешенства не вводили). Фактически при этом использовали уже современные принципы клинических испытаний препаратов.

1.1.2. Развитие иммунологии до середины XX века

В ближайшие десятилетия после открытий Л. Пастера в результате интенсивной деятельности в основном французско-русской (в Институте Пастера работало много русских, внедрявших затем идеи и практические подходы иммунологии в России) и немецкой школ были достигнуты успехи в развитии прикладной иммунологии и заложены основы иммунологической теории.

Первыми следует упомянуть работы И.И. Мечникова, открывшего фагоцитоз и интерпретировавшего его как фундаментальный механизм иммунитета. В это время был создан ряд новых вакцин, причем не только учениками Л. Пастера, но и немецкими учеными, тяготевшими, главным образом, к школе Р. Коха (*R. Koch*). В этом ряду надо выделить работы Э. Беринга (*E. Behring*), показавшего (совместно с С. Китазато, 1890) возможность иммунизации против инактивированных токсинов (анатоксинов) и «переноса иммунитета» с сывороткой крови. Фактически опыт с переносом иммунитета послужил первым свидетельством существования **антител** — гуморальных факторов, опосредующих специфичный в отношении возбудителя инфекционного заболевания иммунитет. Термин «антитело» ввел П. Эрлих (*P. Ehrlich*) в 1891 г. Р. Кох, прославившийся открытием и изучением возбудителя туберкулеза и внесший большой вклад в развитие иммунологии, описал реакцию на туберкулин (1890), ставшую первым примером иммунного процесса, обусловленного лимфоцитами (задолго до того, как возможность развития таких реакций была теоретически обоснована).

Ученые один за другим описывали новые иммунологические феномены и факторы. И.И. Мечников первым стал говорить о существовании специализированной системы (иммунной системы), функция которой — формирование и осуществление реакций иммунитета. Л. Дейтч (*L. Deutsch*) ввел термин «**антиген**» (1903) для обозначения веществ, на которые реагирует иммунная система, обеспечивая их удаление из организма. Разработав способ окрашивания клеток, П. Эрлих описал основные разновидности лейкоцитов, которые уже тогда считали эффекторными (исполнительными) клетками иммунитета. Он же описал тучные клетки — главные эффекторы аллергических реакций немедленного типа. **Аллергия** была открыта в 1902 г. Ш. Рише (*C. Richet*) и П. Портье (*P. Portier*), описавшими феномен анафилаксии. Ж. Борде (*J. Bordeau*) открыл **систему комплемента**. Начало развиваться учение о неинфекционном иммунитете, т.е. о возможной направленности иммунологических механизмов не против инфекционных агентов, а против тканей — чужеродных и даже собственных. Основы иммунологических процессов, направленных против чужеродных тканей внутри вида

животных, были в принципе раскрыты К. Ландштейнером (*K. Landsteiner*), показавшим наличие генетически детерминированного полиморфизма на примере эритроцитов — он открыл группы крови системы АВ0. Возможность аутоиммунных процессов, т.е. иммунных процессов, направленных против собственных антигенов, была обоснована П. Эрлихом и Ю. Моргенротом (*Y. Morgenroth*) в первые годы XX века.

Этот новый и разнообразный фактический материал осмысливали в процессе его накопления. К началу XX века существовало 2 основных теоретических направления в иммунологии — клеточное, созданное И.И. Мечниковым, и гуморальное, родоначальником которого был П. Эрлих (именно за альтернативные, но равные по значимости теории иммунитета они были удостоены Нобелевской премии в 1908 г.). И.И. Мечников полагал, что в основе иммунной защиты лежат клеточные механизмы фагоцитоза, хотя и не отрицал вклада гуморальных факторов (прежде всего антител), например, в качестве опсонизирующих агентов. В теориях П. Эрлиха содержались элементы, значительно опережающие время, в частности, идея предсуществования и селекции рецепторов для антигенов, ставшая через полвека на ином научном фундаменте основой современной иммунологии.

Открытия, разработки и теории рубежа XIX–XX вв. послужили основой классической иммунологии. За работы этого периода было присуждено 6 Нобелевских премий, в том числе самая первая премия по физиологии и медицине, присужденная Э. Берингу (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Нобелевские премии по физиологии и медицине, присужденные за исследования, относящиеся к области иммунологии

Год	Ученые	Формулировка
1901	Е. von Behring (Германия)	За работы по серотерапии и ее использование в борьбе против дифтерии
1905	R. Koch (Германия)	За исследования и открытия в области туберкулеза
1908	И.И. Мечников (Россия), P. Ehrlich (Германия)	За создание теорий иммунитета
1913	C. Richet (Франция)	За открытие и изучение анафилаксии
1919	J. Bordet (Бельгия)	За открытие комплемента
1930	K. Landsteiner (Австрия)	За открытие групп крови человека
1951	M. Theiler (ЮАР)	За создание вакцины против желтой лихорадки
1960	F. Burnet (Австралия), P. Medawar (Великобритания)	За исследование приобретенной иммунологической толерантности
1972	R. Porter (Великобритания), G. Edelman (США)	За установление химического строения антител
1980	B. Benacerraf (США), J. Dausset (Франция), G. Snell (США)	За открытие поверхностных структур клеток, регулирующих иммунологические реакции

Окончание табл. 1.1

Год	Ученые	Формулировка
1984	N. Jerne (Великобритания), C. Milstein (Великобритания), G. Koehler (Германия)	За разработку теории идиотипической сети; за разработку технологии гибридом
1987	S. Tonegawa (Япония)	За открытие генетических механизмов генерации разнообразия антигенраспознающих рецепторов
1996	R. Zinkernagel (Швейцария), P. Doherty (США)	За открытие механизмов распознавания антигенов Т-клетками с участием молекул МНС

Однако на протяжении 20–30 гг. XX века иммунология постепенно превращалась в раздел медицинской микробиологии и интенсивность ее развития существенно снизилась. Единственное серьезное фундаментальное достижение за этот период — создание иммунохимии (*K. Landsteiner*, *M. Heidelberger* и др.) в результате приложения к иммунологии законов химической кинетики. Это способствовало прогрессу в понимании взаимодействия антигенов и антител в период, когда антитела еще не были выделены в чистом виде, и их природу только начали изучать (работы *A.W. Tiselius* по электрофорезу сывороточных белков, показавшие, что антитела принадлежат преимущественно к фракции γ -глобулинов).

1.1.3. «Новая иммунология» 50–80-х годов XX века

Несмотря на то, что во время второй мировой войны фундаментальные научные исследования практически не проводили, именно тогда была доказана роль лимфоцитов в иммунологических процессах. Сразу после окончания войны начался новый этап развития иммунологии, на котором доминировало неинфекционное клеточное направление. Работы в области инфекционной иммунологии (в тот период они практически полностью сводились к вакцинологии) продолжались, но были оттеснены на периферию науки, поскольку основывались исключительно на принципах «классической иммунологии» предшествующего периода. Тогда иммунологические процессы особенно четко разделили на специфические (в современной терминологии — адаптивный иммунитет) и неспецифические (такowymi считались проявления врожденного иммунитета); последние не вызывали интереса в рамках «новой иммунологии». Довольно активно проводили исследования в области гуморального иммунитета; достаточно сказать, что именно в этот период антитела не только были выделены, но и достаточно полно охарактеризованы с химической точки зрения в качестве особых белков — иммуноглобулинов в работах Р. Портера (*R. Porter*) и Дж. Эдельмана (*G. Edelman*). Однако основные успехи нового витка развития иммунологии были связаны не с ними.

Иммунология в течение 4 послевоенных десятилетий была основана прежде всего на изучении роли лимфоцитов в иммунитете. П. Медавар (*P. Medawar*) в исследованиях, начатых еще во время войны, доказал иммунологическую природу отторжения аллотрансплантатов и вместе с други-

ми исследователями показал, что главный фактор трансплантационного иммунитета — не антитела, а лимфоциты, способные перенести эту форму иммунитета интактным реципиентам (*E. Mitchison*). Одновременно с этим генетики обнаружили гены, которые кодируют молекулы, определяющие тканевую несовместимость. Главные из этих генов образуют комплекс, названный главным комплексом гистосовместимости — МНС (от *Major histocompatibility complex*). В контексте этих исследований сформировалось очень важное противопоставление «свое—чужое».

Эти экспериментальные факты, а также революционные достижения в области биологии (точнее, возникшей тогда молекулярной биологии) вступили в противоречие с «инструктивными» теориями синтеза антител, возникшими в 30-е годы. Суть этих теорий сводилась к тому, что уникальная структура антител и их способность специфически связывать антиген обусловлена влиянием антигена на химическую структуру белка-антитела или на его конформацию (по современной терминологии — фолдинг). Такие представления противоречили аксиомам молекулярной биологии и были отвергнуты. Взамен было предложено несколько вариантов селекционных теорий, возрождавших представления П. Эрлиха (теория боковых цепей) о стимуляции антигеном синтеза предсуществующих комплементарных ему рецепторов. Наиболее полно отражала воззрения тех лет (а по принципиальным позициям — и сегодняшнего дня) селекционно-клональная теория Ф.М. Бернета (*F.M. Burnet*, 1957), особенно в совместной редакции Ф.М. Бернета и Дж. Ледерберга (*J. Lederberg*).

Суть селекционно-клональной теории сводится к следующему. В организме спонтанно возникают клоны лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы, специфичные ко всем возможным антигенам (точнее их участкам — эпитопам). При этом 1 клон распознает 1 эпитоп. Характер реакции лимфоцитов на распознаваемый их рецепторами антиген зависит от степени зрелости: недостаточно зрелые лимфоциты погибают, а зрелые пролиферируют и дифференцируются в антителообразующие и другие эффекторные клетки. Поэтому клоны, распознающие антигены, представленные в данном организме, погибают и остаются только клоны, распознающие чужеродные антигены.

В процессе экспериментальной разработки этой проблемы П. Медавар и его сотрудники открыли явление иммунологической толерантности, т.е. «терпимости» к чужеродным субстанциям, если они вводилось до завершения созревания иммунной системы. Тем самым было показано, что дискриминация «своего» и «чужого» не задана генетически, а формируется в онтогенезе.

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

трансплантата или защите от вирусов) в качестве цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). В начале 70-х годов возникло учение о Т-супрессорах — клетках, подавляющих иммунный ответ, в частности на аутоантигены. Тогда же была открыта еще одна разновидность лимфоцитов — естественные киллеры (НК-клетки) — аналоги цитотоксических Т-лимфоцитов в системе врожденного иммунитета.

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

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

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

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

1.1.4. Современный этап развития иммунологии — молекулярная иммунология

Молекулярно-биологические методы и технологии стали неотъемлемой частью иммунологии на рубеже 80-х и 90-х годов, что ознаменовало ее переход на новый уровень. В это время важным показателем достоверности данных стало применение при исследованиях генетических подходов. Чрезвычайно широкое применение получили трансфекция и нокаут генов, а также использование клеточных клонов и моноклональных антител. Для этого периода характерно активное обращение (на новом методическом и идеологическом уровнях) к инфекционной иммунологии, включая создание вакцин нового типа. Одновременно обострился интерес к практическому применению получаемых результатов (возможно, это стало следствием чрезвычайного удорожания научных исследований, проведению которых необходимо было дать практическое обоснование). Излюбленной областью создания и применения новых молекулярно-биологических моделей стала иммуноонкология. Понятие «вакцина» претерпело изменения: теперь этим термином стали обозначать не только профилактические антиинфекционные препараты, как прежде, но и препараты для лечения онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний. Однако следует признать, что, несмотря на большую интенсивность исследований и чрезвычайно высокий методический и технологический уровень работ, проводимых в данных направлениях, реальные практически значимые достижения в них невелики.

К особенностям этого периода развития иммунологии можно отнести чрезвычайно высокие требования к методической стороне исследований, явно выраженную прикладную ориентацию и очевидное пренебрежение теоретическими обобщениями. Экспериментальные достижения этого периода очень многочисленны, но их значимость не всегда можно оценить. Назовем лишь некоторые из них: расшифровка сигнальных путей, обеспечивающих активацию лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета; изучение дендритных клеток, как клеток, связывающих врожденный и адаптивный иммунитет (с дендритными клетками связаны многие попытки практического применения достижений иммунологии, в частности при создании вакцин разного рода); расшифровка факторов и механизмов, определяющих распределение клеток в организме и пути их рециркуляции, а также гомеостаз лимфоидных клеток; открытие механизмов формирования лимфоидных органов; обнаружение гетерогенности хелперных Т-лимфоци-

тов и их связи с патологией; повторное открытие супрессорных Т-клеток (теперь в качестве регуляторных Т-лимфоцитов) и др.

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

В настоящее время часто высказывают опасение, что иммунология как самостоятельная научная дисциплина исчезает, растворяясь в молекулярной биологии (аналогичное «растворение» в микробиологии констатировалось в предвоенный период). Едва ли это возможно, поскольку у иммунологии есть собственный объект исследований — специфические взаимодействия между антигенами и их рецепторами, лежащие в основе дискриминации «свое—чужое», — имеющий разнообразные проявления и со временем приобретающий все новые аспекты.

1.2. ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ ИММУНИТЕТА

Филогенез иммунитета неотделим от истории возникновения и развития многоклеточных организмов. Возникновение *Metazoa* (многоклеточные) означает формирование автономных организмов, имеющих внутреннюю среду, заполненную принадлежащими данному организму клетками и ограниченную барьером, отделяющим ее от окружения. Окружение *a priori* враждебно организму, поскольку служит источником агрессии, конкуренции и т.д. Агрессия может состоять в проникновении других организмов (прежде всего одноклеточных) во внутреннюю среду многоклеточного организма с последующей конкуренцией за территорию и ресурсы, а также возможным активным повреждением клеток или их отравлением токсинами и метаболитами. Таким образом, сам факт возникновения обособленного сообщества клеток, имеющего хотя бы элементарные интегрирующие системы и воспроизводящегося как единое целое, послужило достаточным основанием для возникновения «службы» поддержания клеточного и молекулярного постоянства внутренней среды. Такая «служба» и стала прообразом иммунной системы.

Из сказанного выше следует, что первое условие формирования иммунитета — наличие «охраняемой» замкнутой территории с ее обязательным отграничением от внешней среды. Второе условие — появление факторов, специализированных для обеспечения постоянства охраняемой внутренней среды путем ее освобождения от поступивших извне агентов (т.е. для обеспечения иммунитета в его прямом первоначальном смысле — освобождение). Со времен И.И. Мечникова общепризнано, что таким фактором

стали специализированные клетки мезенхимального происхождения — подвижные амебоциты, предки фагоцитов млекопитающих. Они обладают выраженной способностью к фагоцитозу — механизму, обеспечивающему элиминацию потенциально агрессивных клеток, проникших во внутреннюю среду организма.

Важное условие эффективной работы этого гомеостатического механизма — способность защитных клеток отличать потенциально агрессивные чужие клетки от собственных. Принцип, на который опирается такое распознавание, стал основой иммунитета во всех его проявлениях. Таким образом, иммунная система, не имея возможности «дождаться» проявления агрессивности проникших извне клеток, рассматривает в качестве потенциально опасных любые чужеродные клетки и молекулы. По-видимому, такое «решение» эволюции наиболее универсально и оправдано: действительно чужеродные объекты практически всегда вредны, даже если они не проявляют активной агрессии.

Возникновение рецепторов, позволяющих «опознать» чужое, стало третьим основополагающим событием на пути формирования иммунитета (после возникновения внутренней среды многоклеточных и специализированных клеток-фагоцитов). Действительно, наличие патогенраспознающих рецепторов, как их теперь называют, — чрезвычайно древнее «изобретение» эволюции, общее для животных и растений. Отметим сразу, что иммунитет растений и животных эволюционировал в последующем разными путями, однако общий принцип распознавания чужеродных объектов сохранился.

В процессе эволюции вида закреплялись гены, кодирующие молекулы, предназначенные для распознавания не просто «чужого», но заведомо опасного для данного организма. Эти рецепторы — мембранные или растворимые молекулы, обладающие пространственным сродством (и потому способные их распознавать) к наиболее общим и связанным с патогенностью молекулярным маркерам чужеродных агентов: компонентам клеточной стенки бактерий, эндотоксинам, нуклеиновым кислотам и т.д. Каждый рецептор распознает не индивидуальную молекулу, а целую группу подобных молекул, служащих **образами (паттернами) патогенности**. Молекулы-рецепторы представлены не только на поверхности клеток-эффекторов иммунитета, но и в гранулах, в которые попадают чужеродные агенты при фагоцитозе. Патогенраспознающие молекулы присутствуют также в жидких средах организма и способны инактивировать токсины и убивать чужеродные клетки. Относительно небольшое число генов, кодирующих такие рецепторы, обеспечивает распознавание практически всех патогенов, не составляя чрезмерной «обузы» для многоклеточного организма.

В результате распознавания образов патогенности происходит активация клеток — иммуноцитов, что позволяет им убивать и затем элиминировать патогены. Это происходит с помощью цитолиза — внутриклеточного (наиболее совершенного, связанного с фагоцитозом), внеклеточного (вызываемого секретлируемыми факторами) и контактного. Патогены могут быть убиты или подготовлены к фагоцитозу растворимыми бактерицидными факторами и рецепторными молекулами. Во всех случаях окончательное расщепление убитых патогенов происходит в процессе фагоцитоза.

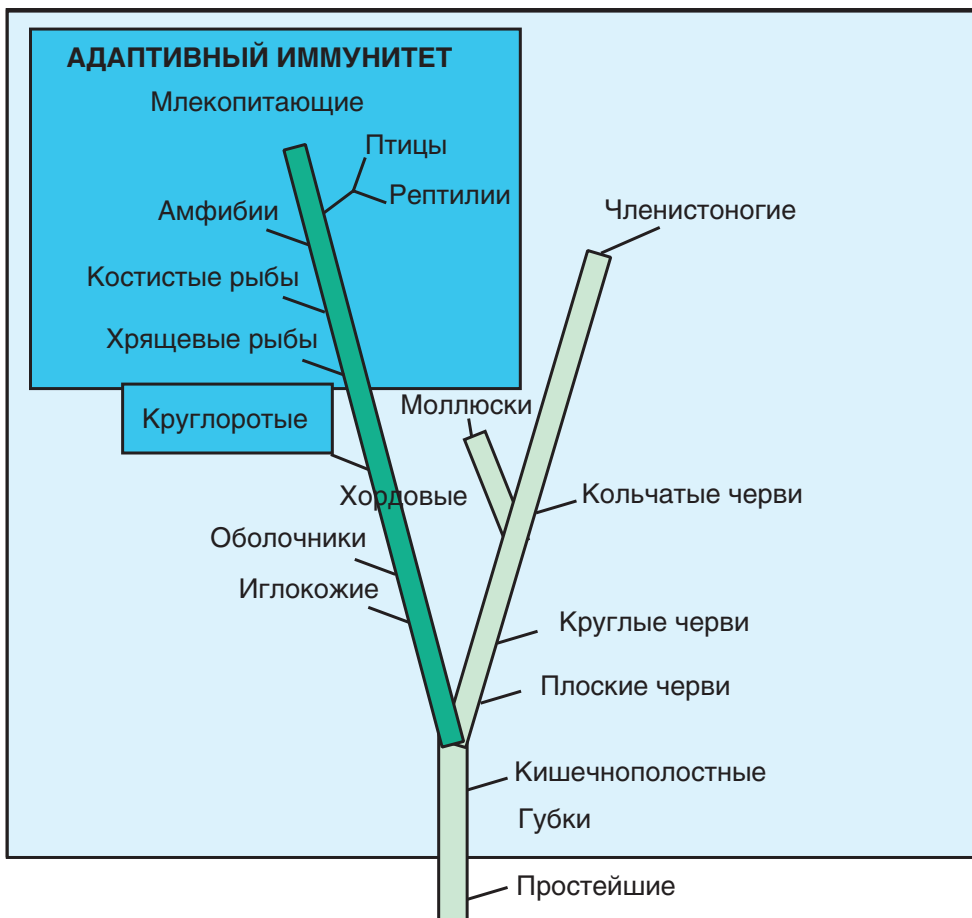


Рис. 1.1. Филогенез врожденного и адаптивного иммунитета. На упрощенном филогенетическом древе (обозначены только те таксоны, у которых исследовали иммунитет) отмечены зоны действия врожденного и адаптивного иммунитета. Круглоротые выделены в особую группу как животные, у которых адаптивный иммунитет развивался не по «классическому» пути

Так, схематично можно представить систему иммунитета, которую принято называть врожденной. Эта форма иммунитета характерна для всех многоклеточных животных (в несколько иной форме — и для растений). Ее возраст — 1,5 млрд лет. Система врожденного иммунитета весьма эффективно защищала первичноротых многоклеточных животных, а также низших вторичноротых, часто имевших крупные размеры (рис. 1.1). Проявления врожденного иммунитета на разных стадиях эволюции и в разных таксонах чрезвычайно разнообразны. Однако общие принципы его функционирования одинаковы на всех стадиях развития многоклеточных. Главные составляющие врожденного иммунитета:

- **распознавание** чужеродных агентов во внутренней среде организма с помощью рецепторов, специализированных на узнавании «образов» патогенности;
- **элиминация** опознанных чужеродных агентов из организма путем фагоцитоза и расщепления.

У хордовых произошло скачкообразное формирование другой разновидности иммунитета: примерно 500 млн лет назад возник адаптивный (т.е. приспособительный) или приобретенный иммунитет. Ветвь адаптивного иммунитета, получившая интенсивное развитие, зародилась у хрящевых рыб. Особый вариант адаптивного иммунитета, основанный на использовании других распознающих и эффекторных молекул, обнаружен у более примитивных хордовых — круглоротых. Адаптивный иммунитет тесно связан с врожденным и во многом основывается на его проявлениях. Однако эти типы иммунитета сильно различаются (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Основные свойства врожденного и адаптивного иммунитета

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

Существенное отличие адаптивного иммунитета от врожденного — способ распознавания чужого (табл. 1.3). В адаптивном иммунитете оно осуществляется при помощи молекул особого типа (иммуноглобулинов или других белков суперсемейства иммуноглобулинов), при этом распознаются не паттерны, а индивидуальные молекулы или небольшие группы сходных молекул, называемые антигенами. Существует порядка 10^6 различных антигенов. Такое число рецепторов не только не может быть представлено на одной клетке, но и не может быть закодировано в геноме позвоночных, содержащем только десятки тысяч генов. Именно поэтому в процессе эволюции адаптивного иммунитета сформировался сложный механизм генерации разнообразия антигенспецифических рецепторов: при развитии специализированных клеток (лимфоцитов), происходит перестройка их генов, кодирующих антигенраспознающие рецепторы, что приводит к образованию в каждой клетке рецептора с уникальной специфичностью. При активации каждая клетка может дать начало клону, все клетки которого будут иметь рецепторы той же специфичности. Таким образом, каждый конкретный антиген распознают не все лимфоциты, а только отдельные их клоны, имеющие специфические антигенраспознающие рецепторы.

Таблица 1.3. Основные типы иммунологического распознавания

Характеристика	Групповое (паттерновое)	Индивидуальное (антигенное)
Объект распознавания	Консервативные молекулярные структуры — образы патогенности	Антигенные эпитопы (в составе свободных молекул или встроенные в молекулы МНС)
Дискриминация «свое—чужое»	Совершенная, сложилась в филогенезе	Несовершенная, формируется в онтогенезе
Потребность в костимуляции	Нет	Есть
Время реализации эффекта	Немедленно	Требует времени (адаптивный иммунный ответ)
Связь с различными формами иммунитета	Связано с врожденным иммунитетом	Связано с адаптивным иммунитетом
Формирование генов рецепторов	Детерминированы генетически	Формируются в процессе дифференцировки клеток
Клетки, несущие рецепторы	Любые ядерные клетки (преимущественно миелоидные)	Только В- и Т-лимфоциты
Распределение на клетках	Все клетки в популяции экспрессируют одинаковые рецепторы	Клональное
Рецепторы	TLR, NLR, CLR, RIG, DAI, <i>Scavenger</i> -рецепторы, растворимые рецепторы	BCR (на В-клетках), TCR- $\gamma\delta$, (на $\gamma\delta$ Т-клетках), TCR- $\alpha\beta$ (на $\alpha\beta$ Т-клетках)

Если паттернраспознающие рецепторы врожденного иммунитета образовались в процессе эволюции как молекулы, распознающие чужеродные, но не собственные молекулы организма, то специфичность антигенраспознающих рецепторов системы адаптивного иммунитета формируется случайно. Это потребовало развития дополнительных механизмов селекции для устранения «ненужных» и «опасных» (направленных против «своего») клонов лимфоцитов. Такие механизмы достаточно эффективны, однако все же не полностью устраняют риск развития аутоиммунных процессов — иммунных реакций, направленных против собственных антигенов, вызывающих повреждение организма хозяина.

Оба типа иммунитета образуют целостную систему, при этом врожденный иммунитет служит фундаментом для развития адаптивного. Так, лимфоциты распознают антиген в процессе презентации, осуществляемой преимущественно клетками врожденного иммунитета. Удаление из организма антигена и несущих его клеток происходит с помощью реакций, в основе которых лежат механизмы врожденного иммунитета, получившие специфический компонент, т.е. направленные на конкретный антиген и действующие с повышенной эффективностью.

Клональный характер адаптивного иммунного ответа создал возможность возникновения иммунологической памяти. При врожденном иммунитете память не развивается и каждый раз реакции на внедрение чужерод-

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

Таким образом, адаптивный иммунитет базируется на трех главных процессах:

- распознавании антигенов (как правило, чужеродных для организма) независимо от их связи с патогенностью, с помощью клонально распределенных рецепторов;
- элиминации распознанных чужеродных агентов;
- формировании иммунологической памяти о контакте с антигеном, позволяющей быстрее и эффективнее удалять его при повторном распознавании.

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

1.3. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ИММУНОЛОГИИ

Все вопросы, затронутые в этой главе, будут детально рассмотрены в других разделах книги. Задача этой главы — описание структуры и функций иммунной системы в общем виде, без подробностей. Это позволит сформировать общее представление о системе иммунитета, в частности, представить план ее строения и определить основные решаемые ею задачи. При этом будут введены основные понятия иммунологии, знакомство с которыми облегчит восприятие последующего, значительно более сложного материала.

Иммунитет — это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям. При этом под «чужеродными макромолекулами» понимают прежде всего продукты чужеродной генетической информации (по Р.В. Петрову), отличимые от продуктов собственных генов организма-хозяина. Развитие иммунных реакций против собственных макромолекул возможно, но только при патологии.

1.3.1. Молекулы-мишени иммунитета (образы патогенности, антигены) и распознающие их рецепторы

В недавнем прошлом существовало единственное понятие для обозначения чужеродных агентов, против которых может быть направлен иммунитет — антигены. В настоящее время ситуация коренным образом изменилась и возникла необходимость в выделении нескольких групп таких агентов.

- **Образы патогенности**, или патогенассоциированные молекулярные паттерны (*Pathogen-associated molecular patterns — PAMP*) — группы молекул, как правило, отсутствующие в организме-хозяине, но характерные для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов). При этом PAMP однозначно связаны с патогенностью и поэтому могут рассматриваться как знаки опасности, наиболее универсальный сигнал о проникновении в организм **не просто чужеродного, но биологически агрессивного** агента. Рецепторы для PAMP (**паттернраспознающие рецепторы**) позволяют распознавать все возможные типы патогенов и представлены у всех многоклеточных, включая не только животных, но и растения. Узнавание PAMP — основа распознавания во врожденном иммунитете; в определенной степени PAMP способны узнавать и клетки адаптивного иммунитета.
- **Антигены** — высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоидные клетки и обеспечивать тем самым развитие иммунного ответа. Распознавание антигенов происходит индивидуально (а не по группам, как в случае PAMP). Антигены распознаются **антигенспецифическими рецепторами**, представленными на клетках одного типа — лимфоцитах. Распознавание антигенов — позднее эволюционное приобретение, связанное с возникновением адаптивного иммунитета.
- **Стрессорные молекулы** — собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие преимущественно об опасности эндогенного происхождения. Они распознаются рецепторами некоторых разновидностей лимфоцитов (например, естественными киллерами). По своей активности эти молекулы и их рецепторы занимают промежуточное положение между врожденным и адаптивным иммунитетом. Родственную группу молекул образуют **образы опасности** (*danger-associated molecular patterns, DAMP*) — эндогенные молекулы, сигнализирующие о любом повреждающем воздействии (температурном, лучевом, инфекционном и т.д.); эти процессы не полностью контролируются иммунной системой. Некоторые образы опасности (белки теплового шока) распознаются паттернраспознающими рецепторами и их можно рассматривать как эндогенные эквиваленты PAMP.

Чужеродность — не обязательное, но очень важное свойство факторов, против которых направлены реакции иммунитета. Именно поэтому должна существовать четкая граница, отделяющая внутреннюю среду организма от внешней — барьерные ткани (кожа и слизистые оболочки). Однако иногда возникает необходимость расширить или сузить границы чужеродности. Так, отнюдь не на все компоненты содержимого кишечника и других трактов развивается иммунный ответ (например, компоненты пищи, микроорганизмы-симбионты не рассматриваются иммунной системой как чужеродные), а некоторые участки внутренней среды организма, в силу особого рода

изоляции, оказываются в значительной степени исключенными из зоны контроля со стороны адаптивного иммунитета (например, ЦНС, полость глаза) и при нарушении изоляции, становятся объектом иммунной атаки.

Молекулы трех названных выше групп распознаются тремя типами рецепторов клеток иммунной системы.

- **Рецепторы, распознающие патогены** (*Pathogen-recognizing receptors*, PRR), предназначены для распознавания PAMP. К этой группе относят мембранные и внутриклеточные **толл-подобные рецепторы** (Toll-like receptors — TLR), т.е. рецепторы, подобные первоначально обнаруженным у *Drosophila melanogaster* toll-рецепторам; внутриклеточные NOD-рецепторы (от *Nucleotide oligomerizing domains*) и ряд других мембранных, внутриклеточных и растворимых рецепторов. Наибольшее количество и наиболее широкий спектр патогенраспознающих рецепторов экспрессируют миелоидные клетки врожденного иммунитета. Однако в той или иной степени эти рецепторы присутствуют и на (или в) других клетках, включая лимфоидные. Патогенраспознающие рецепторы обладают сродством к PAMP и некоторым эндогенным образам опасности. Через эти рецепторы в клетку поступают сигналы, включающие «гены воспаления», что обуславливает последующее развитие воспалительного процесса и других реакций врожденного иммунитета.
- **Антигенраспознающие рецепторы** представлены только на В- и Т-лимфоцитах. Важная особенность этих рецепторов — гигантская вариабельность их антигенраспознающих доменов (миллионы вариантов в пределах одного организма). Все варианты антигенраспознающих рецепторов не могут быть одновременно представлены на одной клетке. Они распределяются между клетками клонально, т.е. рецепторы, отличающиеся по специфичности, представлены на разных клонах лимфоцитов. Выделяют 3 разновидности антигенраспознающих рецепторов. На В-клетках представлены **В-клеточные рецепторы** (BCR — *B-cell receptors*), имеющие иммуноглобулиновую природу. При дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки в ходе иммунного ответа эти рецепторы секретируются в растворимой форме, называемой **антителами**. BCR распознают свободный и связанный с мембраной антиген, точнее, фрагмент молекулы антигена, называемый **эпитопом**. **Т-клеточные рецепторы** (TCR — *T-cell receptor*) существуют в двух вариантах. По названию входящих в их состав полипептидных цепей, эти рецепторы обозначают как $\alpha\beta$ TCR и $\gamma\delta$ TCR. Они представлены на мембране двух различных типов Т-клеток и не секретируются. $\alpha\beta$ TCR распознает не нативный антиген, а его фрагмент (эпитоп), презентуемый в составе специализированных **молекул главного комплекса гистосовместимости** — МНС (*Major histocompatibility complex*), которые экспрессируются на поверхности клеток. Существует 2 класса молекул МНС — I и II. МНС-I присутствуют на всех клетках и связывают эндогенные пептиды, транспортируемые в эндоплазматический ретикулум — место синтеза МНС — из цитозоля. МНС-II экспрессированы только на специализированных — антигенпрезентирующих клетках (АПК) (см. далее) и связывают пептиды экзогенного происхождения, попадающие в клетку в результате эндоцитоза. Соответственно распознавание чужеродных пептидов в составе МНС-I сигнализирует о

цитозольной локализации патогена или его продуктов, а распознавание таких пептидов в составе МНС-II — о внеклеточной локализации патогена или присутствии его в эндосомах или фагосомах. В распознавании TCR-комплексов антигенного пептида с молекулами МНС принимают участие **корцепторы** — CD4 и CD8, обладающие сродством соответственно к молекулам МНС-II и МНС-I (но не к антигенному пептиду). Таким образом, антигенный пептид в составе молекул МНС-I распознают Т-клетки, несущие корцептор CD8, а в составе МНС-II — Т-клетки, несущие CD4. Распознавание липидных эпитопов происходит при участии «неклассических молекул МНС» — CD1. Эти комплексы распознаются $\alpha\beta$ TCR ограниченной вариабельности, экспрессируемыми Т-клетками популяции **НКТ**. Условия распознавания антигена $\gamma\delta$ TCR изучены слабо; известно, что для этого не требуется образования комплекса фрагментов антигена с молекулами МНС.

- **Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы**, представлены преимущественно на естественных киллерах (НК-клетках), однако их выявляют также на $\gamma\delta$ Т-клетках, реже — на других субпопуляциях Т-лимфоцитов. Выделяют несколько групп этих рецепторов — NKG2D, NCR и др. НК-клетки экспрессируют также группу рецепторов, распознающих молекулы МНС, независимо от связанного с ними антигенного пептида (NKG2, некоторые рецепторы группы KIR и др.). Однако, в отличие от рассмотренных выше, рецепторы, распознающие стрессорные молекулы, нередко генерируют не активирующий, а ингибирующий сигнал.

1.3.2. Иммунная система

Иммунные процессы осуществляются клетками костномозгового происхождения, относящимися к двум кроветворным линиям — **миелоидной** и **лимфоидной**. Миелоидные клетки «отвечают» за реакции врожденного, лимфоидные — преимущественно за реакции адаптивного и только частично — врожденного иммунитета (рис. 1.2).

Врожденный иммунитет реализуется клетками (преимущественно фагоцитами), практически не нуждающимися в межклеточных контактах и коммуникациях. В связи с этим отсутствует необходимость их локализации в специализированных органах иммунной системы: амебоциты беспозвоночных и миелоидные клетки позвоночных широко распределены по организму; особенно богаты ими барьерные ткани. До формирования адаптивного иммунитета (например, у беспозвоночных) специальные органы иммунной системы отсутствовали.

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

Иммунная система состоит из центрального и периферического отделов (рис. 1.3). Центральный отдел содержит органы (**первичные, или цент-**

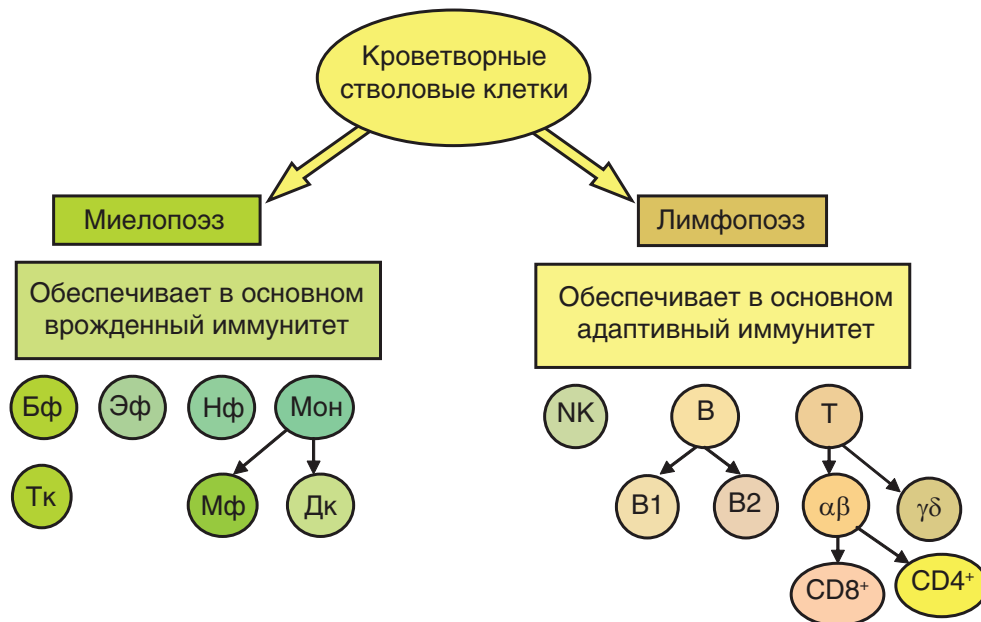


Рис. 1.2. Основные ветви гемопоэза, обеспечивающие функционирование врожденного и адаптивного иммунитета: Бф — базофилы; Эф — эозинофилы; Нф — нейтрофилы; Мон — моноциты; ТК — тучные клетки; Мф — макрофаги; ДК — дендритные клетки; NK — NK-клетки (естественные киллеры); В (B1, B2) — В- (B1-, B2-) лимфоциты; Т — Т-лимфоциты; $\alpha\beta$, $\gamma\delta$ — Т-клетки, несущие антигенные рецепторы TCR, содержащие α - и β -цепи или γ - и δ -цепи; $CD8^+$ и $CD4^+$ — Т-клетки, экспрессирующие указанные молекулы (корцепторы)

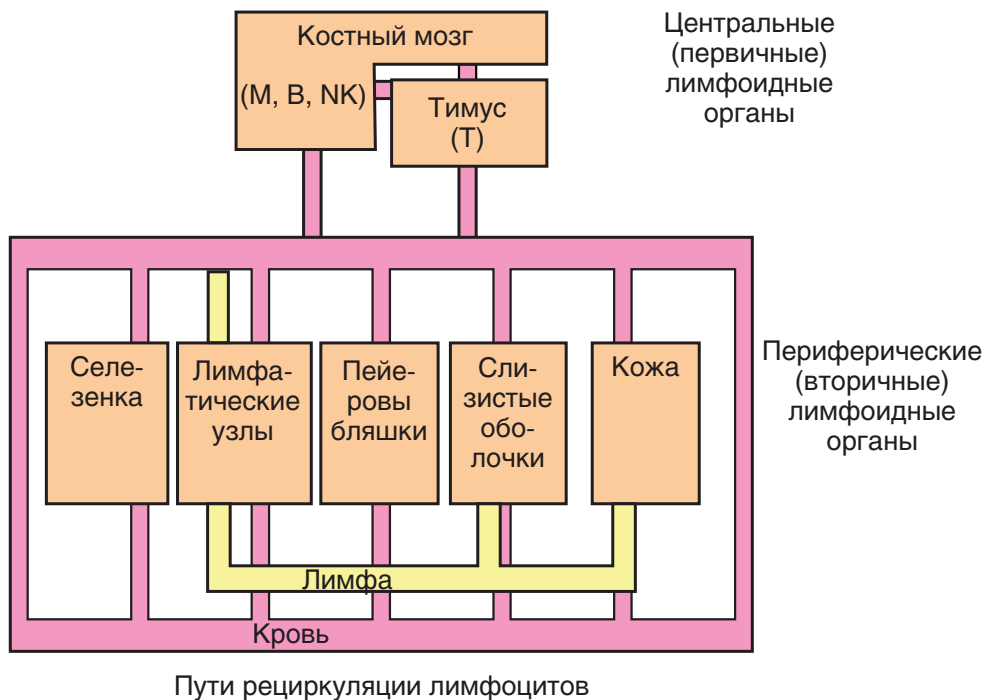


Рис. 1.3. Схема организации лимфоидной ткани. В прямоугольниках указаны обозначения органов. Между ними — пути циркуляции клеток — кровь и лимфа

ральные, лимфоидные органы), в которых происходят дифференцировка и созревание лимфоцитов: **костный мозг** и **тимус (вилочковая железа)**. Костный мозг — основной орган лимфо- и гемопоэза. Кроме того, он служит местом сосредоточения эффекторных клеток адаптивного иммунитета (например, плазмочитов). Таким образом, только тимус является чисто центральным лимфоидным органом. Основная его функция — обеспечение развития Т-лимфоцитов (см. ниже). У птиц, некоторых рептилий, а также у жвачных млекопитающих имеется особый тип центральных лимфоидных органов или лимфоидных структур, в которых развиваются В-лимфоциты (у птиц и рептилий — сумка, или **бурса Фабриция**). Название центральных лимфоидных органов определило обозначение основных типов лимфоцитов: **Т (тимусзависимые)** и **В (бурсазависимые)**. Название третьего типа лимфоидных клеток — **НК-клеток** — происходит от выполняемой ими функции (**естественные киллеры** — *natural killers*).

Периферический отдел иммунной системы образован **вторичными** (периферическими) **лимфоидными органами**: неинкапсулированными лимфоидными структурами, связанными со слизистыми оболочками, диффузно распределенными лимфоидными и миелоидными клетками и инкапсулированными (т.е. истинными, морфологически изолированными) лимфоидными органами. Лимфоидные органы взаимосвязаны путями **рециркуляции** лимфоцитов (лимфатическая и кровеносная системы). Выделяют 3 разновидности инкапсулированных лимфоидных органов — **лимфатические узлы, селезенка и пейеровы бляшки**. Все лимфоидные органы организованы сходным образом. В качестве примера можно рассмотреть структуру лимфатических узлов (см. рис. 3.68). В них выделяют зоны сосредоточения Т-лимфоцитов (паракортикальные зоны), В-лимфоцитов (фолликулы), а также сегменты, в которых В- и Т-клетки соседствуют друг с другом. В селезенке аналогично структурирована белая пульпа. Собственно, именно белая пульпа представляет вторичный лимфоидный орган, тогда как красная пульпа имеет иную структуру и ее функции только частично относятся к иммунитету. Аналог лимфатических узлов — пейеровы бляшки кишечника, содержащие структуры, связанных с транспортом антигенов через эпителиальный барьер; их главным компонентом являются эпителиальные М-клетки. Лимфоидные образования слизистых оболочек (миндалины, одиночные фолликулы, аппендикс) соответствуют отдельным структурным элементам лимфоидных органов, чаще всего лимфоидным фолликулам. Комплекс этих образований вместе с диффузно распределенными лимфоцитами, пейеровыми бляшками и региональными лимфатическими узлами формирует **лимфоидную ткань, связанную со слизистыми оболочками** (*Mucosa-associated lymphoid tissue* — **MALT**). Стромальные клетки лимфоидных органов и MALT способны привлекать клетки соответствующих типов и поддерживать их жизнеспособность, т.е. формируют для них нишу.

Завершив развитие в костном мозгу, миелоидные клетки поступают в кровь и некоторое время (обычно короткое) циркулируют в кровотоке. Из кровотока они мигрируют в ткани, в которых живут от нескольких суток до месяцев или лет. Кроме такого конститутивного пути миграции, существует экстренная миграция клеток (в основном миелоидных) из кровотока в места контакта с патогеном и очаг воспаления. Миелоидные клетки, участвую-

щие в иммунных процессах, представлены **моноцитами, нейтрофильными, эозинофильными и базофильными гранулоцитами**. Некоторые разновидности миелоидных клеток практически не выявляются в кровотоке (хотя они тоже проходят стадию циркуляции), но присутствуют в тканях: тучные клетки и 2 типа тканевых клеток, образующихся из моноцитов, — **макрофаги и дендритные клетки**. Последние играют роль посредника между врожденным и адаптивным иммунитетом. Миелоидные клетки экспрессируют комплекс рецепторов, распознающих PAMP.

Как уже было упомянуто, выделяют 3 основных типа лимфоцитов — Т-, В- и естественные киллеры. НК-клетки относят к клеткам врожденного иммунитета. Естественные киллеры распознают молекулы (стрессорные молекулы), отличные от распознаваемых миелоидными клетками (PAMP). Как отмечалось, В- и Т-лимфоциты распознают антигены, однако это распознавание происходит по-разному. Иммуноглобулиновый рецептор В-клеток (BCR) дает им возможность распознавать нативный антиген как в свободной, так и в связанной с мембранами формах. Рецептор Т-клеток (TCR) распознает только фрагменты антигена, связанные с молекулами МНС. В процессе дифференцировки в Т- и В-лимфоцитах происходит перестройка генов, кодирующих рецепторы для антигенов. В результате каждая клетка экспрессирует рецептор, уникальный по специфичности. Рецепторы такой же специфичности имеют все потомки этой клетки (клон). В процессе селекции погибает большинство опасных аутоспецифических клонов как Т-, так и В-клеток. Популяции Т- и В-лимфоцитов участвуют в иммунных реакциях клонального типа, при которых в ответ вовлекаются только клетки клонов, экспрессирующих рецепторы нужной специфичности (в отличие от естественных киллеров, не отличающихся друг от друга по специфичности).

Популяции лимфоцитов гетерогенны не только по структуре антигенраспознающего рецептора. К естественным (т.е. формирующимся в процессе нормальной дифференцировки, не связанной с действием чужеродных антигенов) относят 3 субпопуляции В-клеток. **В1-клетки** локализованы в серозных полостях и барьерных тканях, несут рецептор с низкой специфичностью к антигену, спонтанно вырабатывают низкоаффинные антитела преимущественно IgM-изотипа, в том числе к аутоантигенам. **В-клетки маргинальной зоны** — клетки, сходные с В1, но локализующиеся в маргинальной зоне селезенки. **В2-клетки**, которые мы привыкли называть обычными В-клетками, локализованы в селезенке и лимфатических узлах (в том числе в фолликулах), костном мозгу, лимфоидных тканях кишечника; эти клетки отвечают за образование высокоспецифичных и высокоаффинных антител разных изотипов.

Число естественных субпопуляций Т-лимфоцитов значительно больше. Прежде всего это — $\gamma\delta$ Т и $\alpha\beta$ Т-клетки, отличающиеся типом TCR, а следовательно специфичностью распознавания и спектром функций. Среди $\alpha\beta$ Т-клеток выделяют НКТ-лимфоциты, совмещающие большинство функций НК клеток и некоторые функции Т-лимфоцитов. От обычных $\alpha\beta$ Т-клеток они отличаются ограниченностью репертуара специфичностей TCR и преимущественным участием в распознавании липидных (а не пептидных) эпитопов. Среди «классических» $\alpha\beta$ Т-клеток выделя-

ют субпопуляции $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток, отличающиеся двумя основными особенностями — распознаванием антигенных пептидов в составе разных молекул МНС (соответственно классов II и I) и функцией: после стимуляции антигеном **$CD4^+$ Т-клетки** выступают в качестве **хелперов**, а **$CD8^+$ Т-клетки** — в качестве **цитотоксических Т-лимфоцитов**. Если $CD8^+$ Т-клетки в процессе иммунного ответа функционируют как единая субпопуляция, то среди $CD4^+$ клеток выделяют несколько «адаптивных» субпопуляций, о которых будет сказано ниже. Однако существует одна естественная субпопуляция $CD4^+$ Т-клеток, существенно отличающаяся от остальных Т-хелперов — **естественные регуляторные Т-клетки**. Их функция состоит в контроле активности аутоспецифических клонов Т-лимфоцитов, не удаленных в процессе отрицательной селекции, мигрировавших в периферический отдел иммунной системы и создающих опасность аутоагрессии.

Лимфоциты, особенно Т-клетки, постоянно **рециркулируют** — выходят из лимфоидных органов в лимфу, мигрируют с ней в кровоток и возвращаются через посткапиллярные венулы обратно в орган. При этом благодаря экспрессии молекул адгезии и рецепторов для хемокинов (хемотаксических факторов, определяющих направление миграции клеток) рециркулирующие клетки при каждом «витке» рециркуляции с высокой избирательностью попадают в участки лимфоидных органов, специализированные для этого типа клеток. Некоторые миелоидные и лимфоидные клетки (в особенности ранее контактировавшие с антигеном) диффузно распределяются в барьерных и в меньшей степени — в других нелимфоидных тканях.

Клетки иммунной системы существенно различаются по сроку жизни. В соответствии с этим варьирует скорость их обновления. Численность клеток каждого типа строго контролируется **гомеостатическими механизмами**.

1.3.3. Первая линия иммунной защиты

Проникновение патогенов во внутреннюю среду организма приводит к мобилизации иммунной системы. Ключевое событие при этом — контакт патогена с клетками иммунной системы, присутствующими почти во всех тканях (прежде всего в барьерных). Эти клетки формируют первую линию защиты (рис. 1.4). Наиболее важную роль в запуске иммунных процессов играют макрофаги благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах рецепторов, распознающих РAMP. Распознав патоген, макрофаги активируются и начинают выделять активные белковые вещества — провоспалительные **цитокины**, способствующие дальнейшей активации клеток врожденного иммунитета. Таким образом, активация макрофагов, приводящая к секреции цитокинов, — это первая реакция системы врожденного иммунитета на проникновение во внутреннюю среду организма патогенов.

При этом цитокины выполняют 2 основные функции:

- 1) вовлечение в защитную реакцию других клеток (например, эпителиальных, эндотелиальных, дендритных) без обязательного их контакта с патогеном (хотя эти клетки также могут распознавать патоген и реагировать на него непосредственно);
- 2) «организация» **эмиграции лейкоцитов** из кровотока в очаг воспаления. Это событие особенно важно, поскольку, как правило, содержание



Рис. 1.4. Первая линия иммунной защиты. Клеточные и гуморальные факторы

макрофагов и других эффекторных клеток в месте проникновения патогена невелико и достаточно только для запуска реакции.

Приток лейкоцитов из крови способствует реализации полноценной местной защитной реакции с участием факторов врожденного иммунитета. Сначала в очаг воспаления поступают наиболее мобильные лейкоциты — нейтрофилы, обладающие высоким защитным потенциалом, реализуемым главным образом в виде **фагоцитоза**. Затем мигрируют моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги, которые, помимо фагоцитоза, выполняют регуляторные функции, стимулируют пролиферацию клеток и вызывают другие проявления репаративных процессов. Одновременно вовлекаются вспомогательные гуморальные факторы: происходит активация системы комплемента, синтезируются белки острой фазы, выделяются бактерицидные вещества. При вирусной инфекции патоген распознают в основном плазматоидные дендритные клетки и естественные киллеры (при этом происходит их активация).

Помимо классических факторов врожденного иммунитета, в ответ на проникновение патогена активируются другие факторы первой линии защиты. К ним относят лимфоидные клетки — NKT, $\gamma\delta$ T-клетки, B1-лимфоциты. B1-лимфоциты продуцируют полиспецифические антитела с низким сродством к антигену. Однако, взаимодействуя с патогеном, эти антитела активируют каскад комплемента. Посредством комплемента антитела могут вовлекать в иммунные реакции фагоциты. NKT-клетки — ранний источник интерферона γ , усиливающего активацию макрофагов.

1.3.4. Адаптивный иммунный ответ

Первая линия защиты должна обеспечивать элиминацию патогена. Однако это происходит не всегда. В таких случаях запускается вторая

линия защиты, связанная с развитием адаптивного иммунного ответа, основные типы которого представлены на рис. 1.5, а стадии развития — на рис. 1.6. Развитие иммунного ответа включает индуктивную и продуктивную (эффекторную) фазы. Индуктивная фаза состоит в формировании исполнительных механизмов адаптивного иммунитета и реализуется в первые 7 сут после появления патогена в организме. В этот период основную роль в иммунной защите играет врожденный иммунитет. По мере развития эффекторных механизмов адаптивного иммунитета они берут на себя основную нагрузку в защите организма.

Одновременно с активацией факторов врожденного иммунитета происходит событие, иллюстрирующее связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. **Дендритные клетки**, как и макрофаги, присутствующие в барьерных тканях, поглощают патогены или их фрагменты и транспортируют их в региональный лимфатический узел. В процессе перемещения в гранулах этих клеток происходит расщепление поглощенных антигенов на фрагменты, взаимодействующие с молекулами МНС-II, и транспорт образовавшихся комплексов на клеточную поверхность. Это необходимо для запуска адаптивного иммунитета, поскольку Т-лимфоциты способны распознавать антиген только в комплексе с молекулой МНС. Таким образом, дендритная клетка вовлекает в реакцию Т-лимфоциты, ответственные за запуск других клеток адаптивного иммунитета. В лимфатических узлах происходит взаимодействие дендритных клеток с Т-лимфоцитами, распознающими антигенные пептиды в составе молекул МНС на мембране дендритной клетки. Это взаимодействие облегчается локализацией дендритных клеток и Т-лимфоцитов в одной и той же зоне лимфатического узла (Т-зоне), обусловленной влиянием одних и тех же хемотаксических

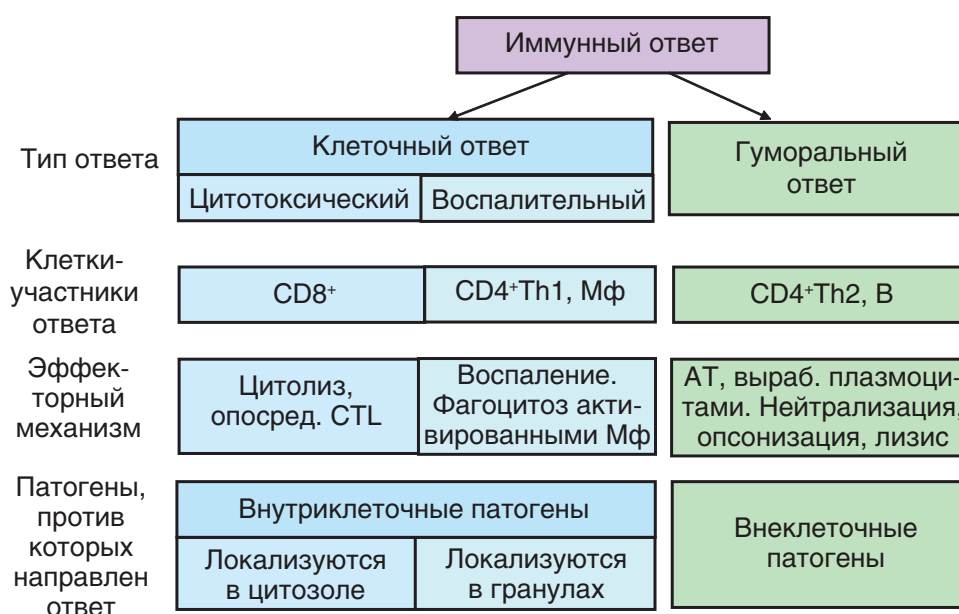


Рис. 1.5. Типы иммунного ответа, развивающегося в ответ на действие патогенов с различной локализацией (участвующие клетки и механизмы)

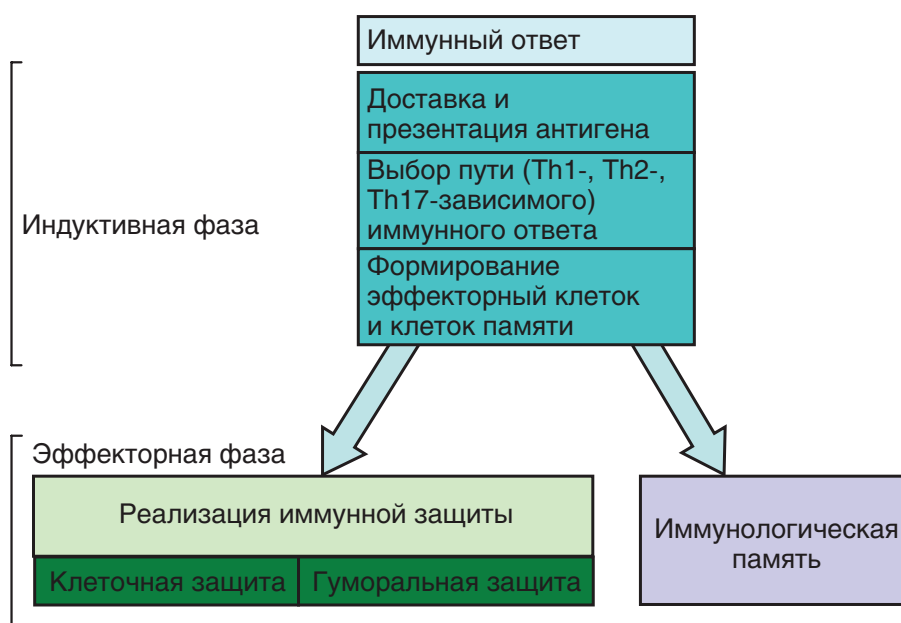


Рис. 1.6. Основные события иммунного ответа

сигналов. Дендритные клетки проникают в Т-зоны лимфогенным, а рециркулирующие Т-лимфоциты — гематогенным путем.

TCR распознает антигенный пептид в составе молекул МНС с участием корецепторов CD4 (Т-хелперы) и CD8 (цитотоксические Т-клетки или Т-киллеры). Этому способствует сродство корецепторов к молекулам МНС (CD4 — к МНС-II, CD8 — к МНС-I). Процесс представления антигенного пептида Т-клеткам в составе молекул МНС называют **презентацией антигена**. Таким образом, Т-хелперы распознают комплекс МНС-II-антигенный пептид. Это служит необходимым, но недостаточным условием для активации Т-клеток. Дополнительные активационные стимулы клетки получают через **костимулирующие молекулы**. В их роли на дендритных клетках выступают молекулы B7 (CD80 и CD86), а на Т-клетках — CD28. Сигнал, поступающий в Т-клетку через молекулу CD28, дополняет сигнал от TCR, что обеспечивает активацию клетки. Если CD28 исходно присутствует на большинстве Т-клеток, то молекула CD80 на дендритных клетках барьерных тканей почти отсутствует, а CD86 представлена на них в количествах, недостаточных для костимуляции. Усиление экспрессии молекул B7 на дендритных клетках (а также макрофагах и других клетках, способных презентировать антиген) происходит при распознавании PAMP и тесно связано с другими проявлениями врожденного иммунитета. Таким образом, для запуска адаптивного иммунитета необходима предварительная активация клеток врожденного иммунитета.

При активации Т-клетки начинают экспрессировать гены своего ростового фактора — IL-2 и его рецептора. В результате аутокринного действия IL-2 Т-клетки активированных клонов пролиферируют. Пролиферации, индуцированной антигеном, подвергаются также Т-киллеры и В-лимфоциты. Поскольку исходно число клеток каждого клона невелико, пролиферация имеет большое значение для обеспечения эффективной иммунной

защиты (7–8 делений обеспечивают увеличение числа клеток в 250–500 раз). На следующем этапе CD4⁺ Т-клетки дифференцируются на основные разновидности Т-хелперов, из которых упоминаются наиболее изученные — Th1- и Th2-клетки. Эти клетки различаются, главным образом, спектром продуцируемых цитокинов, отвечающих за развитие двух важных ветвей иммунного ответа — клеточного, направленного на элиминацию внутриклеточных патогенов, и гуморального, играющего основную роль в борьбе с внеклеточными патогенами и макропаразитами.

Окончательная дифференцировка Т-хелперов происходит в Т-зонах вторичных лимфоидных органов. Th1-клетки мигрируют из Т-зон в очаги воспаления, в том числе в места проникновения патогенов, вызывающих иммунный ответ. Распределение активированных и эффекторных Т-лимфоцитов отличается от такового наивных Т-клеток, что обусловлено изменением набора экспрессируемых молекул адгезии («рецепторов хоминга») и хемокиновых рецепторов. Эффекторные Т-лимфоциты мигрируют преимущественно в те отделы иммунной системы, из которых дендритные клетки доставили антиген в лимфатический узел. Th1-клетки реализуют свою активность, кооперируя с макрофагами, а Th2-клетки — с В-лимфоцитами.

Запуск Th1-зависимого иммунного ответа происходит, если клетка фагоцитировала микроорганизм, но не смогла его убить и расщепить. В этом случае фагоцит (макрофаг) получает стимулирующие сигналы со стороны Т-хелперов типа Th1. Взаимодействие между клетками осуществляется в форме повторной презентации антигенного пептида Т-клетке — на этот раз макрофагом. В виде ответной реакции Th1-клетка активирует макрофаг, передавая костимулирующий сигнал через мембранную молекулу CD40 и секретируемый цитокин — интерферон (IFN) γ .

В-клетка распознает антиген в его нативном состоянии без участия дендритной клетки. Более того, она сама выступает в роли АПК: поглотив комплекс антигена с рецептором, В-лимфоцит обрабатывает его, встраивая антигенный пептид в состав молекулы МНС-II. В-клетка презентует пептид Th2-клетке, получая при этом от нее активационные сигналы через ту же костимулирующую молекулу CD40 (как и макрофаги) и цитокин IL-4 (фактор роста В-клеток). Это вызывает сначала пролиферацию клонов активированных В-лимфоцитов (в реакцию вовлекаются клоны, распознавшие антиген), а затем их дифференцировку в антителообразующие клетки — плазмочиты. Эти процессы проходят наиболее эффективно в зародышевых центрах, формирующихся при иммунном ответе в лимфоидных фолликулах (при этом происходит превращение первичных фолликулов во вторичные).

В зародышевых центрах В-клетки интенсивно пролиферируют, при этом происходит резкое (на 4–6 порядков) повышение частоты соматических мутаций в гипервариабельных зонах вариабельных генов иммуноглобулинов. В клетках ослабляется экспрессия факторов, предотвращающих развитие **апоптоза** (программированной гибели клеток), что приводит к быстрой гибели В-лимфоцитов при отсутствии дополнительных сигналов к выживанию. Таким сигналами служит распознавание рецепторами BCR антигенов в составе **иммунных комплексов**, которые локализуются на поверхности фолликулярных дендритных клеток. Ограниченное содержание антигена в зародышевых центрах вызывает конкуренцию за его

связывание между антигенспецифичными В-клетками, в которой побеждают В-клетки, несущие BCR, обладающие наибольшим сродством к антигену. Этот процесс называют **созреванием аффинитета** антигенраспознающих рецепторов (или антител, поскольку мембранные рецепторы на следующих этапах дифференцировки В-клеток будут секретироваться в виде растворимых иммуноглобулинов — антител). Параллельно происходит переключение изотипа секретируемых иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA и IgE. Процесс завершается в апикальной части зародышевых центров превращением активированных В-клеток (В-лимфобластов) в **плазматические клетки**, непосредственно секретирующие антитела. Одновременно с образованием плазматических клеток В-лимфоциты дифференцируются в **В-клетки памяти**. Плазматические клетки мигрируют в другие отделы иммунной системы (маргинальную зону селезенки, мозговые шнуры лимфатических узлов и т.д.). Большинство их попадает в костный мозг. Микроокружение этого органа обеспечивает длительное существование плазмоцитов.

Особую роль играет третий вариант реакции адаптивного иммунитета — ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. Презентацию антигенного пептида этим Т-клеткам тоже осуществляют дендритные клетки, но с участием молекул МНС-I. Цитотоксические клетки, предназначенные для защиты от вирусов и других внутриклеточных патогенов (присутствуют в цитозоле), в меньшей степени зависят от Т-хелперов. Контактные взаимодействия цитотоксических Т-клеток с Т-хелперами не играют такой важной роли, как для эффекторных клеток при развитии двух других рассмотренных выше форм ответа. Акцессорная функция Th1-клеток в реакциях цитотоксичности состоит, главным образом, в снабжении Т-киллеров необходимым для экспансии их клонов ростовым цитокином IL-2. Цитотоксические Т-лимфоциты развиваются в Т-зонах лимфоидных органов, а затем расселяются по организму, в основном мигрируя в очаги воспаления и барьерные ткани.

В результате описанных выше процессов происходит активация клеток сначала врожденного, а затем адаптивного иммунитета, причем связующим звеном между ними служат дендритные клетки. При этом происходит активация всех клеток врожденного иммунитета в очаге проникновения патогена и развития воспаления, тогда как в системе адаптивного иммунитета в активацию вовлекаются только специфичные к распознаваемым антигенам клоны лимфоцитов. При этом существует определенная избирательность в вовлечении различных факторов врожденного и адаптивного иммунитета в зависимости от природы возбудителя (бактерии или вирусы, внеклеточные или внутриклеточные патогены и т.д.).

Таким образом, запуск адаптивного иммунного ответа невозможен без участия факторов врожденного иммунитета, прежде всего активированных дендритных клеток, презентующих антиген Т-клеткам и экспрессирующих костимулирующие молекулы. Антиген только отбирает клоны лимфоцитов, которые будут активированы. Для активации клеток, распознавших антиген, они должны получить дополнительные сигналы через костимулирующие молекулы. При этом активационную «эстафету» от дендритных клеток принимают CD4⁺ Т-хелперы, которые расширяют спектр вовлекаемых в иммунный ответ клеток, оказывая костимулирующее действие на В-лимфоциты, макрофаги и снабжая ростовым фактором цитотоксические

T-лимфоциты. Подобная схема развития иммунного ответа соответствует ситуации, когда антиген действует совместно с PAMP, что имеет место при инфицировании — попадании в организм потенциально патогенных микроорганизмов.

Однако часто антиген действует на лимфоциты, в том числе T-клетки, изолированно от PAMP. Это бывает при приеме пищи, росте иммуногенной опухоли, при пересадке чужеродных органов, действии аллергенов. В отношении пищевых антигенов развивается анаergia, т.е. активная форма «неотвечаемости», распространяющаяся только на данный антиген. Вероятно, развитие анаергии происходит и при росте опухоли, однако при этом действует другой сигнал опасности — экспрессия стрессорных молекул, активирующих NK-клетки. Природа дополнительного сигнала, участвующего в развитии аллергического ответа в отсутствие PAMP, не ясна. Вероятно, именно особенности этого сигнала определяют выбор Th2-типа иммунного ответа на аллергены. Как отмечалось выше, в норме иммунная система не реагирует на собственные антигены организма (аутоантигены). Однако при локальном воспалении, сопровождающемся экспрессией стимулирующих молекул на соматических клетках (не дендритных), а также в некоторых других ситуациях может развиваться аутоиммунная патология.

1.3.5. Эффекторныe механизмы иммунного ответа.

Взаимосвязь факторов врожденного и адаптивного иммунитета

Особенности развития иммунного ответа определяются природой и локализацией патогенов. Существует 3 главные стратегии адаптивного иммунитета в отношении внутриклеточных и внеклеточных патогенов (рис. 1.7). Наиболее разнообразные эффекторные механизмы задействованы в защите от внеклеточных патогенов, при которой преобладает гуморальный иммунный ответ. Основные эффекторные молекулы при этом — антитела, секретируемые плазматическими клетками, дифференцирующимися из B-лимфоцитов при участии Th2-клеток.

Антитела способны связываться с антигенами, представленными как на клеточной мембране, так и в свободной растворимой форме. Прямое защитное действие антител в отношении свободных антигенов проявляется в нейтрализации их биологической активности (наиболее характерный пример — нейтрализация токсинов). В отношении антигенов, связанных с мембраной патогена, нейтрализующее действие антител проявляется в изменении биологической активности микроорганизма, например, в подавлении его подвижности или способности к адгезии на клетках хозяина, в предотвращении инфицирования вирусом клетки и т.д.

Более универсальны защитные механизмы, реализуемые антителами с участием других факторов или клеток. Главный из них — **опсонизация** — покрытие клеток молекулами иммуноглобулинов, облегчающими их распознавание и поглощение фагоцитами, которые имеют на мембране рецепторы для «хвостовой» части антител (Fc-рецепторы). Опсонизация значительно ускоряет фагоцитоз патогенов. Другой механизм защитного действия антител состоит в активации комплемента по классическому пути. Комплекс «антиген–антитело» связывает сывороточный фактор C1q, что вызывает каскадную активацию других компонентов комплемента. Этот процесс имеет

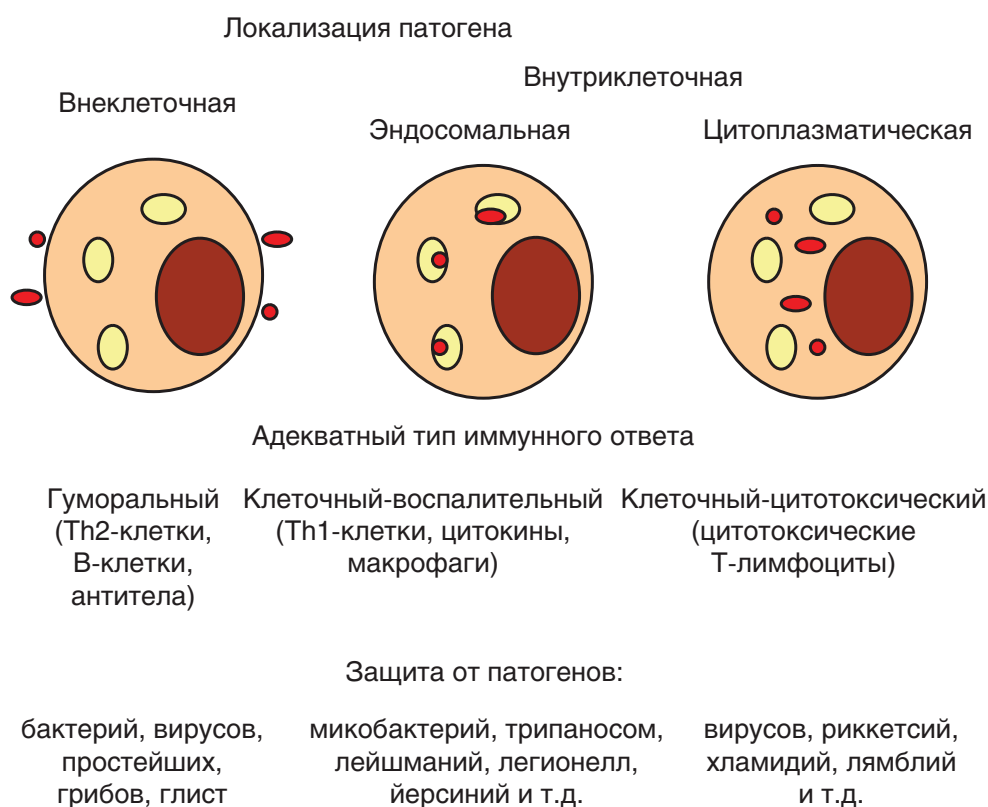


Рис. 1.7. Стратегия иммунной защиты зависит от локализации патогена

2 основных эффекта. Первый и главный из них — опсонизация клеток, но не антителами, а продуктами расщепления С3-компонента — С3b. Фагоциты имеют рецепторы к фрагментам С3 компонента и легко распознают опсонизированный патоген. Второй результат, опосредующий защитный эффект комплемента, — цитолиз клетки за счет формирования мембраноатакующего комплекса. Кроме того, имеющие Fc-рецепторы естественные киллеры распознают опсонизированную антителами клетку и вызывают ее лизис по контактному механизму. Наконец, антитела облегчают распознавание патогенов макрофагами, имеющими высокоаффинные Fc-рецепторы, что резко усиливает защитные свойства этих клеток.

Защита от другой разновидности внеклеточных патогенов — макропаразитов (гельминтов) также осуществляется по Th2-зависимому механизму. Однако в этом случае наибольшую роль играют эозинофилы, привлекаемые цитокинами, которые секретируют Th2-лимфоциты и тучные клетки. Эозинофилы располагаются по поверхности паразита и выделяют содержащиеся в их эозинофильных гранулах высокоактивные белки, убивающие паразитов.

Антитела не способны проникнуть внутрь клеток и фактически бессильны против патогенов, имеющих внутриклеточную локализацию. Для защиты от внутриклеточных патогенов иммунная система имеет 2 стратегии. Как уже упоминалось, Th1-клетки активируют макрофаги. При взаимодействии этих клеток Th1-лимфоцит получает дополнительный стимул через TCR, а макрофаг — через действие $IFN\gamma$ и костимулирующую молекулу CD40. Этот

«диалог» приводит к дополнительной активации макрофагов, в частности, к повышению бактерицидной активности этих клеток и формированию нового фактора — оксида азота и его производных (благодаря экспрессии макрофагами индуцибельной NO-синтазы). Это стимулирует разрушение внутриклеточных патогенов, резистентных к действию факторов врожденного иммунитета до подключения Т-хелперов.

Таким образом, в данном случае истинными эффекторами становятся клетки врожденного иммунитета — макрофаги, завершающие элиминацию патогенов, поглощенных ими путем фагоцитоза. Только стимулирующие сигналы, поставляемые Th1-клетками, позволяют реализовать этот способ защиты от внутриклеточных (поглощенных, но не разрушенных) патогенов. В процессе иммунного ответа возникает еще одна разновидность индуцируемых Т-хелперов — Th17 (названы по доминирующему продукту — IL-17). Они привлекают нейтрофилы и реализуют свои эффекты, активируя эти клетки. В то же время их действие часто переходит в область патологии, выражающийся в развитии аутоиммунных процессов.

Другая стратегия борьбы с внутриклеточными патогенами направлена на элиминацию локализуемых в цитозоле патогенов (микоплазмы, лямблии и т.д.) или вирусов, геном которых интегрируется в геном клетки. Если в основе предыдущего механизма лежит усиление активности эффекторных клеток врожденного иммунитета, позволяющее им «излечиться» от патогена, то в данном случае иммунная система выбирает более радикальный путь — убивает инфицированную клетку вместе с патогеном (убитая клетка затем фагоцитируется). Функцию киллеров выполняют цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты, отличающиеся от естественных киллеров не столько механизмом цитолиза, сколько специфичностью: прежде чем убить клетку, цитотоксический Т-лимфоцит должен распознать антигенный пептид патогена, выносимый на поверхность клетки-мишени в составе молекул МНС-I. Такой же механизм иммунная система использует при борьбе с опухолевыми клетками и при отторжении чужеродного трансплантата. Он же может участвовать в развитии аутоиммунной патологии (сахарный диабет I типа и др.).

Сопоставляя эффекторные механизмы врожденного (реализуемые на первой линии защиты) и адаптивного иммунитета (формируются в ходе иммунного ответа), следует отметить их сходство; при адаптивном ответе они незначительно модифицируются. Действительно, и во врожденном, и в адаптивном иммунитете используется киллинг патогенов или инфицированных клеток, регулируемый цитокинами или антителами. Таким образом, под влиянием факторов адаптивного иммунитета фагоцитоз интенсифицируется и становится более целенаправленным. Т-киллеры действуют подобно натуральным киллерам, но спектр их мишеней ограничен специфичностью их рецепторов, т.е. Т-киллеры действуют более избирательно. Внеклеточный цитолиз, осуществляемый эозинофилами, при адаптивном ответе проявляется локально благодаря выработке цитокинов, привлекающих эозинофилы к гельминтам. Наконец, реакции комплемента, активируемого через альтернативный и классический пути, приводят к одинаковым результатам, но включаются по антигенспецифическому механизму только во втором случае. Иными словами, адаптивный иммунитет использует

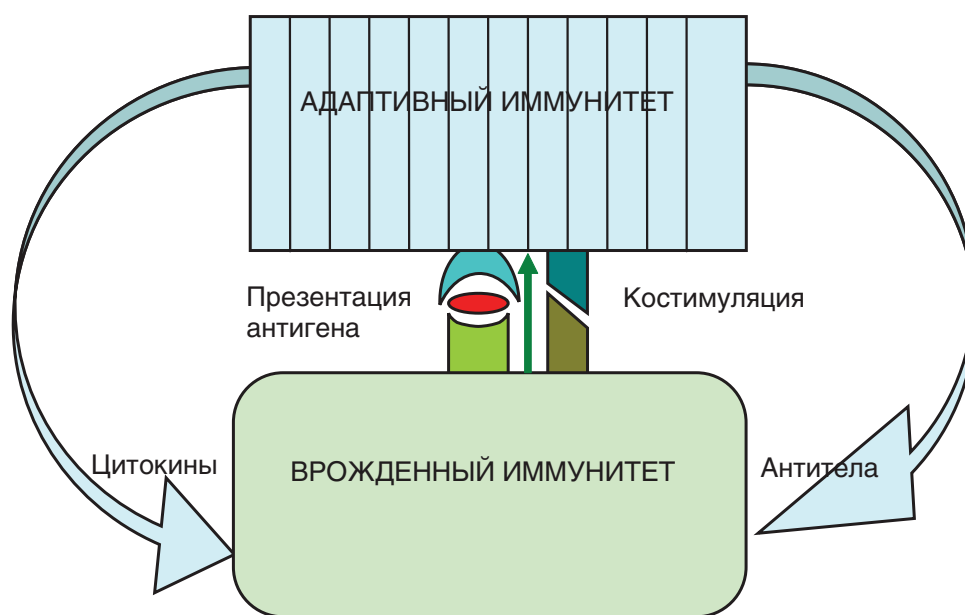


Рис. 1.8. Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета. Врожденный иммунитет обеспечивает презентацию антигена и костимуляцию, необходимые для запуска адаптивного иммунитета. В свою очередь, адаптивный иммунитет благодаря выработке антител и цитокинов придает реакциям врожденного иммунитета избирательность действия и повышает их эффективность

эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придавая им специфичность и усиливая их путем контактных межклеточных взаимодействий и стимулирующего действия цитокинов (рис. 1.8).

1.3.6. Иммунологическая память

В процессе иммунного ответа происходит элиминация патогена. Устойчивость к нему, называемая протективным иммунитетом, поддерживается упомянутыми эффекторными факторами (антитела, цитотоксические Т-лимфоциты, другие активированные клетки адаптивного и врожденного иммунитета) (рис. 1.9). Однако срок жизни этих клеток и гуморальных факторов ограничен. После их разрушения организм сохраняет иммунитет к патогену, но он имеет другую основу. Выше отмечалось, что при иммунном ответе одновременно с эффекторными клетками образуются клетки памяти, не вовлекаемые в текущий иммунный ответ, но формирующие пул защитных клеток при повторной встрече с тем же антигеном. Клетки памяти морфологически не отличаются от наивных клеток, но несут ряд характерных мембранных молекул, определяющих пути рециркуляции, отличные от таковых для наивных лимфоцитов. Численность клеток в каждом клоне клеток памяти на 2–3 порядка выше, чем в клонах наивных лимфоцитов. В-клетки памяти уже прошли этап переключения изотипа секретируемых антител и V-гены их иммуноглобулинов содержат соматические мутации, произошедшие в зародышевых центрах. CD4⁺ Т-клетки памяти уже дифференцированы на субпопуляции. Все это ускоряет развитие иммунного ответа при повторной встрече с антигеном — вторичного иммунного ответа.

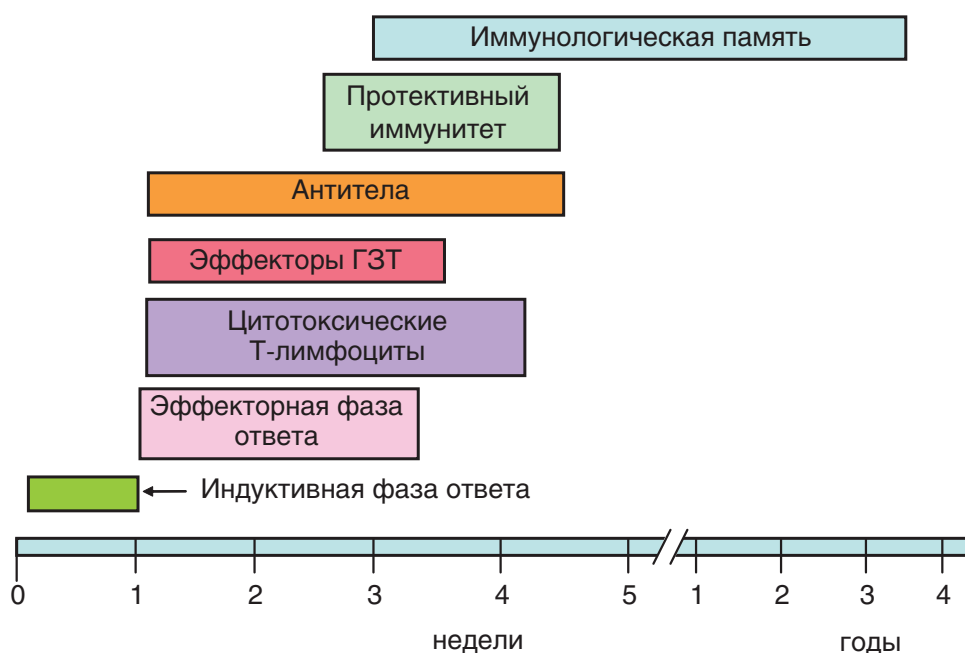


Рис. 1.9. Временная динамика проявлений адаптивной иммунной защиты при инфекции. По оси абсцисс отмечены сроки после введения патогена

Однако природа этой повышенной эффективности клеток памяти пока не вполне ясна.

Как известно, основное и наиболее эффективное направление практической иммунологии, с развитием которого связано зарождение этой науки, — вакцинация, т.е. индукция эффективной иммунологической памяти без проявления заболевания. В последние годы сходные принципы стали использовать в лечебных целях: проводят большую работу по созданию онковакцин, алерговакцин, а также вакцин для лечения аутоиммунных заболеваний. Во всех этих случаях поставленной цели пытаются достигнуть не столько путем формирования клеток памяти (хотя и это имеет место, по крайней мере, при создании онковакцин), сколько путем переориентации иммунного ответа, вызываемого вакцинами, в желаемом направлении. Например, при аллергии пытаются индуцировать Th1-опосредованный иммунный ответ на аллерген вместо уже сформировавшегося Th2-ответа, обуславливающего проявления аллергии. При аутоиммунных процессах пытаются индуцировать анергию к аутоантигенам; при опухолях — наоборот, усиливают иммунный ответ на опухолевые антигены и направляют его по Th1-пути.

РЕЗЮМЕ

Система иммунитета имеет две основные ветви, что отражает ее эволюционную историю. Она включает древний компонент — врожденный иммунитет, и более позднее филогенетическое приобретение — адаптивный иммунитет. Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности — чужеродных молекул, экспрессируемых возбудителями инфекций, — и уничтожении их носителей с помощью комплекса реакций, из которых наиболее важен фагоцитоз. В рамках врожденного иммунитета сформировался дополнительный механизм ответа на эндогенные сигналы опасности, служащий основой защиты от трансформированных (опухолевых) клеток. Адаптивный иммунитет основан на индивидуальном распознавании антигенов — макромолекул, обычно чужеродных, но не обязательно связанных с патогенами. Это придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, но создает риск развития аутоиммунного повреждения. Для запуска адаптивного иммунитета необходима активация врожденного иммунитета. Адаптивный иммунитет практически не располагает собственными эффекторными механизмами, но, используя эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придает им большую избирательность и повышает их эффективность. Главное преимущество адаптивного иммунитета перед врожденным — формирование иммунологической памяти, резко повышающей эффективность иммунной защиты при повторной встрече с антигеном и фактически предотвращающей при этом развитие заболевания.