

# ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ: СТРАТЕГИИ ОБЕИХ СТОРОН

Железникова Г.Ф.

Лаборатория клинической иммунологии ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург

**Резюме.** В обзоре рассматриваются современные сведения о механизмах взаимодействия возбудителей инфекций с иммунной системой хозяина. Описываются способы уклонения возбудителя от реакций иммунной системы, приводятся примеры «поведения» конкретных патогенов: вирусов, бактерий, простейших, гельминтов. Обсуждается разнообразие клеток и растворимых медиаторов, участвующих в иммунном ответе.

*Ключевые слова:* инфекция, иммунитет.

*Zheleznikova G.F.*

## INFECTION AND IMMUNITY: STRATEGIES FROM BOTH SIDES

**Abstract.** The review considers contemporary data concerning the mechanisms of interaction between infectious agents and host immune system. The ways for evasion of the host immune reactions are described, and “behavioral” patterns are provided for particular pathogens, e.g., viruses, bacteria, protozoa, helminthes. The diversity of cells and soluble mediators participating in the immune response is discussed. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 597-614)

Приоритетными проблемами иммунологии остаются механизмы иммуносупрессии, патогенез хронических инфекций, аллергических и аутоиммунных заболеваний, в дебюте которых определенную роль также играет инфекционное начало [87]. Благодаря широкому внедрению методов молекулярной биологии последние годы ознаменовались рядом открытий в области взаимодействия возбудителя инфекции и иммунной системы хозяина. При этом интерес исследователей направлен на множественные факторы взаимодействия, обусловленные самим микроорганизмом с одной стороны и иммунной системой больного – с другой.

### Стратегии возбудителей в противоборстве с иммунной системой хозяина

Многие микроорганизмы в процессе длительной синхронной коэволюции с видом хозяина приобрели целый арсенал приемов, позволяющих им противодействовать механизмам его иммунитета, создавать «дружественное» себе микроокружение и выживать в организме хозяина в течение всей его жизни. Оптимальным

результатом «динамичного противостояния живых систем» [1] является создание симбиотических взаимоотношений в системе паразит-хозяин, обеспечивающих жизнеспособность обоих видов [17]. Такие взаимоотношения возникают в результате эволюционной селекции микро- и макроорганизмов, происходящей, однако, на разных уровнях. Имея короткое время генерации, внедрившийся возбудитель создает популяцию, которая способна относительно быстро отвечать на селекционный пресс со стороны своего хозяина как единичного представителя вида. В то же время выживание инфицированного индивидуума зависит только от наличия у него полноценных механизмов защиты против возбудителя, противодействующих его атакам и вызванным ими повреждениям. Патоген может влиять на свойства иммунной системы хозяина только на популяционном уровне, способствуя в эндемичных регионах положительной или отрицательной селекции аллельных вариантов или мутаций генов, контролирующих функции иммунитета [23].

Выделяют три основных вида стратегии возбудителя в организме хозяина: «тайное присутствие» (stealth), позволяющее патогену избежать немедленного распознавания иммунной системой хозяина, «саботаж» (повреждение механизмов иммунной защиты) и «эксплуатацию», то есть использование механизмов иммунитета в своих интересах [23]. Каждая из этих стратегий обеспечивается целым рядом конкретных механизмов (табл.1). Стратегия «саботажа» включает разнообразные приемы, ограничи-

### Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург,  
ул. проф. Попова, 9, ФГУ НИИДИ,  
Железниковой Галине Федоровне.  
Тел. раб.: (812) 234-90-06, дом. (812) 555-80-74.  
E-mail: zmg@mail.ru.

Табл.1. СТРАТЕГИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИИ ПРОТИВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ХОЗЯИНА

Тайное присутствие	Саботаж	Эксплуатация
Латенция вирусов	Ингибция активации макрофагов и созревания ДК*	Инфекция циркулирующих клеток
Мутация эпитопов	Нарушение экспорта МНС, снижение экспрессии иммунных рецепторов	Размножение в активированных лимфоцитах
Инфекция привилегированных мест	Ингибция активности ЕК	Делеция Т-клеток через сверхстимуляцию
Внутриклеточная секвестрация	Нарушение ответа IFN и других цитокинов*	Индукция иммунной атаки на Т-клетки
Инфекция через иммунные рецепторы	Синтез гомологов цитокинов/хемокинов и их рецепторов	Инфекция толерогенных клеток
Молекулярная мимикрия*	Ингибция апоптоза	Использование сигнальных путей IFN I типа*

Примечание: по материалам обзора M.Brodsky, 1999 [23] с дополнениями\* [16, 18, 37, 38, 39, 40, 42, 45].

вающие реакции врожденного и адаптивного иммунитета с охватом обеих основных форм иммунной защиты – клеточной и гуморальной. Именно эта стратегия лежит в основе индуцированной патогеном иммуносупрессии, препятствующей полному удалению микроорганизма в начальную фазу инфекции и поддерживающей ее хроническое течение. Механизмы иммуносупрессии представляют наибольший интерес для исследования, так как в принципе могут служить реальной мишенью для иммунокорректирующих воздействий.

Целый ряд вирусов с успехом применяют все три вида стратегии, результатом чего является их пожизненная персистенция в организме человека. Это, прежде всего, вирус иммунодефицита человека (HIV) и вирусы группы герпес. Основной клеткой-мишенью HIV является CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцит – главный клеточный элемент становления и поддержки адаптивного иммунитета. С одной стороны, это обеспечивает вирусу возможность неопределенно долго уклоняться от механизмов его эффективного удаления, но с другой – вызывает глубокую иммуносупрессию, перерастающую со временем в клинически выраженный синдром иммунодефицита с фатальной гибелью хозяина (а вместе с ним и вируса). Проникновение HIV в клетку осуществляется через связывание молекулы CD4 во взаимодействии с одним из членов семейства хемокиновых рецепторов на поверхности Т-лимфоцита. Далее HIV применяет надежный способ стать «невидимым» для иммунной системы хозяина, интегрируясь в геном клетки и пребывая в латентном состоянии, которое нарушается лишь в периоды активации синтеза вирусных белков. Попадание внутрь Т-клетки через иммунные рецепторы, распространение в организме хозяина благодаря рециркуляции инфицированных клеток, использование биохимического аппарата активированного Т-лимфоцита для своего размножения представляют собой типичные примеры «эксплуатации» вирусом механизмов иммунитета.

В фазу репликации наиважнейшими становятся приемы «саботажа», нарушающие презентацию антигена в комплексе с HLA-антигенами I и II класса. В частности, протеины HIV Nef и Vpr подавляют экспрессию молекул HLA I класса на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК), препятствуя распознаванию вируса цитотоксическими CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. При этом продукты гена Nef снижают экспрессию HLA-антигенов локусов А и В, но не С, которые участвуют в передаче сигнала ингибиторным рецепторам естественных киллеров (ЕК) – важнейшего элемента врожденного клеточного противовирусного иммунитета [43].

Следует заметить, что HIV избегает ответа ЕК, «применяя» различные приемы – подавление продукции цитокинов, необходимых для активации ЕК, прямое подавление функций ЕК, изменение экспрессии рецепторов ЕК и так далее [14]. Генотипические особенности ЕК играют важную роль в резистентности к HIV-инфекции, определяя ее течение у HIV-инфицированных лиц.

Белки вируса Nef, Vpr и gp120 редуцируют также экспрессию CD4 на инфицированных Т-лимфоцитах, ограничивая ответ CD4<sup>+</sup> Т-хелперов (Th) на презентацию антигена в контексте молекул HLA II класса. Эффективным способом уклонения от уже сформировавшегося иммунного ответа служат мутации вируса в следующие фазы репликации. Эндогенная гипермутация HIV и других ретровирусов обусловлена недостатком обратной транскриптазы. Мутация эпитопов значительно обесценивает эффекторные механизмы уже развившегося клеточного и гуморального иммунитета [23].

Несмотря на многочисленные механизмы супрессии Т-клеточного иммунитета, HIV-инфекция у разных лиц протекает неодинаково по скорости прогрессирования, длительности и тяжести клинических проявлений СПИД. Очевидно, что результат взаимодействия HIV с иммунной системой челове-

ка во многом зависит от ее индивидуальных генетически детерминированных характеристик [9].

Вирусы группы герпес, иногда после первичной острой инфекции, пожизненно присутствуют в организме человека, проявляя высокую степень адаптации к его иммунной системе. Однако это благополучное сосуществование зависит от естественной (врожденной) и специфической иммунной защиты, активно противостоящей вирусной экспансии [18]. Бессимптомное инфицирование, обусловленное равновесием в системе «патоген-хозяин», немедленно сменяется манифестацией инфекции в условиях ослабления иммунитета.

Герпесвирусы способны длительно избегать иммунного распознавания, укрываясь в латентном состоянии в привилегированных местах, таких как нейроны, слабо экспрессирующие молекулы HLA I (вирус простого герпеса, HSV и вирус опоясывающего лишая, VZV), или лимфоидные (вирус Эпштейна-Барр, EBV) и гемопозитические (цитомегаловирус человека, CMV) клетки. Вирус опоясывающего лишая инфицирует не только нейроны, но и Т-лимфоциты, что обеспечивает его распространение по всему организму. Вирус папилломы человека (HPV) персистирует в кератиноцитах, отличительной особенностью которых является индукция периферической Т-клеточной толерантности к экспрессированным на их поверхности антигенам. Вирус Эпштейна-Барр заражает В-лимфоциты, проникая в них через CD21 – клеточный рецептор для С3d компонента комплемента. Внутри В-клетки EBV находит перmissive среду для своего обитания, чему способствует повреждение механизма физиологической гибели клетки – апоптоза [80]. Многие герпесвирусы (HSV, EBV, CMV), кодируют белки, нарушающие распознавание антигена в стадиях протеолиза, транспорта и включения антигенного пептида в связывающий сайт молекулы HLA I. Продукты генов CMV блокируют сборку и перенос молекулы HLA I класса на поверхность АПК, нарушают опосредованную интерфероном- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) экспрессию молекул HLA II класса, а HSV подавляет экспрессию антигенов HLA II класса на нейронах [23]. Некоторые вирусы синтезируют суперантигены, особенностью которых является связывание с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС) вне пептидной выемки и взаимодействие с большим количеством Т-лимфоцитов через низко вариабельный V $\beta$  фрагмент Т-клеточного рецептора (ТКР) для антигена. Активация множества Т-клеток приводит к их апоптозу, что способствует установлению периферической толерантности к возбудителю инфекции.

Суперантиген (суперАГ), который обнаруживается в ходе продуктивной EBV-инфекции, не является, однако, продуктом генов самого вируса, а синтезируется эндогенным ретровирусом человека, активизирующегося под влиянием EBV [79]. Установ-

лено, что синтез суперАГ эндогенного ретровируса может запускать IFN- $\alpha$ , индуцированный экзогенной вирусной инфекцией [78].

Стратегия «саботажа» не ограничивается нарушением презентации антигена Т-лимфоцитам. Значительная часть генома CMV контролирует синтез молекул, модулирующих иммунный ответ хозяина [56]. Продукты этих генов препятствуют активации ЕК и Т-клеток, изменяют функции цитокинов и их рецепторов, взаимодействуют с факторами комплемента, модулируют передачу сигнала в клетку и активность факторов транскрипции. Известны гены CMV, кодирующие молекулы, гомологичные клеточным иммунным рецепторам или регуляторным протеинам – рецепторы, подобные хемокиновым, связывающим белок G, гомологи СС или СХС хемокинов, молекул МНС I класса. Полагают, что эти гены были приобретены вирусом в ходе длительной коэволюции патогена и хозяина.

Синтез вирусных белков, имитирующих клеточные иммунные рецепторы и цитокины, характерен и для группы вирусов оспы, например, вируса миксомы и вируса коровьей оспы [65]. Выделен ряд вирусных протеинов, гомологичных рецепторам факторов некроза опухолей (TNF), IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha/\beta$ , интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), а также молекулы, мимикрирующие факторы роста, ингибиторы протеиназы, компоненты комплемента. Все эти вирусные белки блокируют экстраклеточные сигналы к клиренсу вируса, обеспечивая его выживание. Ряд вирусных белков нарушают внутриклеточные биохимические процессы, повреждая важные иммунные функции, в частности, апоптоз – программированную гибель клеток [65].

Вирусные гомологи цитокинов и их рецепторов оказывают глубокое воздействие на физиологию иммунной системы хозяина и могут рассматриваться как подходящая мишень для новой антивирусной стратегии [85]. Значительную роль в индуцированной CMV иммуносупрессии, очевидно, играет его способность нарушать действие IFN- $\gamma$  на клетки-мишени, ингибируя передачу сигнала и активацию транскрипции через Jak/STAT. Герпесвирусы «владеют» и другими способами подавления иммунного ответа через влияние на систему регуляторных цитокинов. Так, все вирусы этой группы модулируют ответ суперсемейства TNF, важнейших медиаторов защитных воспалительных реакций и регуляторов адаптивного иммунитета [18]. В частности, CMV-инфекция изолирует клетку от поступления сигналов со стороны иммунной системы хозяина, нарушая функцию рецепторов TNF- $\alpha$  I типа (TNF-R1 55-kDa). В норме через этот рецептор TNF- $\alpha$  активирует в клетке широкий спектр ответов, включая антивирусный. Инфицирование CMV монокультурных клеточных культур ведет к перемещению TNF-R1 с поверхности клеток, которое зависит от продуктов ранних генов вируса [16].

Несомненно, что важную роль в вирус-индуцированной иммуносупрессии играет синтез вирусных гомологов главного иммуносупрессивного цитокина – IL-10, которые известны для герпесвирусов (EBV, CMV, HVP) и вирусов оспы [35, 65]. IL-10, источником которого в организме человека могут быть активированные моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, кератиноциты, оказывает разнообразные ингибирующие и стимулирующие эффекты на клетки разных типов. Функция иммуносупрессии определяется способностью IL-10 отменять продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как основная стимулирующая активность направлена на В-лимфоциты, для которых IL-10 служит фактором выживания и дифференцировки, а также усиления продукции иммуноглобулинов (Ig) А, М, G [35]. Степень гомологии вирусных членов семейства IL-10 молекуле IL-10 человека неодинакова. Например, EBV IL-10 гомологичен IL-10 на 83 %, а CMV IL-10 – всего на 27 %. Однако оба гомолога используют клеточный рецептор IL-10 и имитируют его главные функции. Следует оговориться, что EBV IL-10 воспроизводит лишь ингибиторные, но не стимулирующие эффекты клеточного IL-10 [35]. Недавно был открыт еще один гомолог CMV IL-10, который экспрессируется не в продуктивную, а в латентную фазу CMV-инфекции и считается с другого региона вирусного генома [51]. Таким образом, CMV осуществляет стратегию «саботажа» и в латентном состоянии, стремясь избежать иммунного распознавания и клиренса в латентную фазу инфекции, когда уровень экспрессии вирусных антигенов и без того чрезвычайно ограничен.

С помощью современных ДНК-технологий установлено, что CMV регулирует экспрессию генов хозяина в ходе продуктивной инфекции, усиливая, поддерживая или подавляя уровни стабильного состояния их транскрипции [37]. Показано, что литическая CMV-инфекция культуры фибробластов человека оказывает двойное влияние на синтез ими IL-6, многофункционального цитокина, играющего одну из центральных ролей в иммунном ответе на инфекцию. Начало экспрессии вирусных генов сопровождается активацией транскрипции мРНК для IL-6, которая сменяется посттранскрипционной супрессией в результате дестабилизации мРНК. В итоге фибробласты, инфицированные живым CMV, продуцируют значительно меньше IL-6, чем клетки, стимулированные инактивированным вирусом. Супрессия синтеза IL-6 не зависит от вирусного гомолога IL-10 – CMV IL-10, демонстрируя новый механизм регуляции CMV клеточных генов на посттранскрипционном уровне [37]. Ранее было известно, что CMV стимулирует синтез IL-8 и его рецептора в фибробластах человека, усиленно размножаясь именно в оснащенных IL-8R клетках в при-

сутствии IL-8 [12]. Вероятно, подавляя продукцию протективных цитокинов, вирус может стимулировать синтез тех молекул, которые способствуют его репликации.

Течение герпесвирусных инфекций часто бессимптомное, что свидетельствует о возможности действенного контроля репликации вируса со стороны иммунной системы хозяина, несмотря на многочисленные способы его уклонения от иммунного ответа. Однако герпесвирусные инфекции могут протекать как рецидивирующие или хронические и даже сопровождаться развитием угрожающих жизни состояний. Среди последних особое место занимают воспалительные заболевания ЦНС [10], в частности, демиелинизирующий энцефаломиелит, причинным фактором которого могут быть вирусы группы герпес – CMV, HSV, EBV [11]. В основе неблагоприятного течения персистирующих герпетических инфекций, по-видимому, лежат отклонения в системе взаимодействия вирус-хозяин, обусловленные индивидуальными врожденными особенностями защитных реакций хозяина. Так, описан случай редко встречающейся активной EBV-инфекции с летальным исходом через 10 лет после ее начала у пациента с селективным врожденным иммунодефицитом. Причиной иммунодефицита была мутация гена перфорина, нарушающая синтез функционально активного белка, необходимого для осуществления цитотоксического эффекта ЕК, CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и других клеток – эффекторов клеточного иммунитета [52].

Многие вирусы уклоняются от ответа системы интерферонов, подавляя их продукцию или блокируя эффекты [1]. Известны эффекты парамиксовирусов на разные этапы индукции, синтеза IFN и воздействия IFN на клетку-мишень [38]. Вирус кори, например, подавляет продукцию IFN, что служит одним из разнообразных механизмов индуцированной этим вирусом иммуносупрессии, которая была известна давно из клинических наблюдений над перенесшими корь лицами [23]. Возбудитель кори инфицирует моноциты, макрофаги, дендритные клетки, являющиеся профессиональными АПК, связываясь с рецептором комплемента CD46 на их поверхности. Перекрестное связывание CD46 приводит к подавлению секреции IL-12 инфицированными АПК, нарушая развитие основного, клеточного механизма адаптивного противовирусного иммунного ответа, который зависит от генерации Т-хелперов I типа (Th1).

Установлено, что вирус кори ингибирует синтез цитокинов, нарушая передачу сигнала через систему клеточных переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT) [69]. Экспрессия V протеина вируса кори предотвращает передачу сигналов к транскрипции, индуцированную в клетке IFN- $\alpha$ ,

IFN- $\beta$  и IFN- $\gamma$ , а также IL-6. Показано, что V протеин вируса кори связывается с молекулами STAT1, STAT2 и STAT3, нарушая аккумуляцию этих белков в ядре или фосфорилирование тирозина. Нарушение передачи сигнала от IFN I типа – факторов врожденного иммунитета – служит еще одним важным механизмом супрессии иммунного ответа. В одном из последних сообщений описан один из ключевых механизмов коревой иммуносупрессии, а именно – нарушение развития и экспансии дендритных клеток, главных АПК противовирусного иммунного ответа [42]. Этот механизм также осуществляется благодаря генерации IFN I типа, который действует через STAT2-зависимый путь транскрипции. Следовательно, вирус кори способен обращать известный противовирусный эффект IFN I типа в свою пользу, для поддержки своего выживания в организме хозяина [42].

Другие представители вирусов семейства Paramyxovirinae, не вызывающие столь глубокой иммуносупрессии, как вирус кори, также способны ингибировать IFN-зависимый путь активации синтеза клеточных белков. Установлено, что ген Р парамиксовирусов кодирует добавочные многофункциональные вирусные протеины V и С, которые и являются антагонистами IFN I типа для вирусов парагриппа человека (PIV) и вируса эпидемического паротита (MV). Вирусный протеин С подавляет стимулированное IFN фосфорилирование STAT-белков в раннюю фазу инфекции, тогда как протеин V вызывает деградацию STAT1 или STAT2 в протеасоме. Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) тоже, по-видимому, синтезирует белки-антагонисты противовирусного эффекта IFN [38, 39]. Кроме того, не только острая, но и персистирующая RSV-инфекция изменяет функции инфицированных макрофагов. Персистенция RSV в макрофагальной культуре клеток усиливала экспрессию Fc-рецепторов для IgG (Fc $\gamma$ R) на их поверхности, Fc $\gamma$ R-зависимый фагоцитоз, продукцию IL-1 $\beta$  и IL-6. В то же время секреция и биологическая активность секретируемого TNF- $\alpha$  снижались [40].

Вирусы гриппа, осповакцины, ротавирусы и реовирусы блокируют двухнитевую РНК с помощью своих белков NS1, E3L, NSP3 и  $\gamma$ 3 соответственно, нарушая индукцию IFN I типа [1]. Вскрыт новый механизм иммуносупрессии, индуцированной вирусом гриппа [67]. Авторы показали, что обработка гемагглютинином вируса гриппа костномозговых дендритных клеток, стимулированных бактериальным липополисахаридом (ЛПС), селективно ингибирует высвобождение мономера IL-12p70, независимо от продукции IL-10. Супрессия происходит на уровне транскрипции и состоит в селективном подавлении считывания р35 субъединицы мРНК. Этот механизм может вносить существенный вклад в подавление клеточного иммунитета и способствовать

предрасположенности к бактериальной суперинфекции, столь часто осложняющей грипп [67].

Другие возбудители острых респираторно-вирусных инфекций – аденовирусы – с помощью продуктов своих генов подавляют продукцию IFN, блокируют сборку и экспорт на клеточную поверхность молекул МНС I класса, ингибируют апоптоз инфицированных клеток, опосредованный TNF или связыванием молекул Fas/Fas-лиганд (FasL) при взаимодействии ЦТЛ с клеткой-мишенью [23].

Приведенные примеры показывают, что возбудители острых респираторных инфекций, не владея стратегией «тайного присутствия», применяют приемы «саботажа» противовирусных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, облегчая себе выживание на ранних сроках инфекции.

Использование индуцированных IFN I типа сигнальных путей и подавление его противовирусных функций свойственно также вирусу гепатита С (HCV). Этот вирус вызывает хроническую инфекцию у большинства инфицированных им лиц, причем терапия препаратами IFN чаще всего не дает положительного эффекта. Резистентность больных к IFN-терапии связывают со способностью HCV ослаблять противовирусный эффект IFN [45]. Два вирусных белка – NS5A и E2 – ингибируют индуцированную IFN протеинкиназу, главный медиатор биологических ответов клетки на IFN. Тем самым прерываются сигнальные пути, включенные IFN. Белок HCV E2, кроме того, способен связываться с молекулой CD81 на поверхности ЕК, ингибируя в них синтез цитокинов и цитотоксическую активность [82]. По-видимому, роль ЕК в защите от HCV значительна, так как гены, кодирующие ингибиторный рецептор ЕК, и его HLA-C лиганды влияют на течение и исход HCV-инфекции [53]. Выявлен новый иммунодоминантный эпитоп в протеине NS3 вируса, мутация которого с заменой единичного аминокислотного остатка значительно снижает распознавание HCV CD8<sup>+</sup> Т-клетками. Установлено, что ответ CD8<sup>+</sup> ЦТЛ в острую фазу HCV-инфекции способствует положительной селекции вирус-носителей мутантного эпитопа NS3, избежавших контроля репликации CD8<sup>+</sup> Т-клетками [41].

Вирус гепатита В (HBV), по-видимому, обеспечивает себе длительное выживание в гепатоцитах, ингибируя их апоптоз с помощью своего Х протеина [33]. Совсем недавно открыты новые противовоспалительные свойства поверхностного протеина HBV – HBsAg [29]. Выяснилось, что рекомбинантный HBsAg в культуре моноцитов человека ингибирует экспрессию COX-2 и синтез IL-18, вызванные ЛПС, причем в обоих случаях эффект обусловлен блокадой активации ядерного фактора транскрипции NF $\kappa$ B. Ожидаемым результатом такого воздействия может быть снижение продукции медиатора воспаления простагландина E2 и провоспалительных ци-

токинов IL-18 и IL-12. Эти эффекты HBsAg подтверждают также, что HBV способен регулировать синтез главного медиатора клеточного иммунного ответа – IFN- $\gamma$ , подавляя продукцию макрофагами IL-18 и IL-12 [29].

Многие бактерии также применяют стратегию «саботажа» или «эксплуатации» механизмов иммунной защиты, реже – стратегию «тайного присутствия» [23]. Известные возбудители тяжелых хронических инфекций – *M. tuberculosis* и *Chlamydia* – владеют двойной стратегией: укрываться от реакций иммунной системы и вызывать их нарушение. Постоянное присутствие этих бактерий в клеточных вакуолях повреждает или модифицирует внутриклеточные пути биосинтеза и транспорта молекул, участвующих в иммунном ответе, например, МНС II класса. Так, *M. tuberculosis* вызывает изменение процесса окисления внутриклеточных компартментов и нарушает созревание антигенов МНС II класса. Заражение *Chlamydia trachomatis* изменяет перемещение липидов из сети аппарата Гольджи и оказывает глубокое влияние на экспрессию молекул МНС II класса. Риккетсии *Coxiella burnetii* изменяют презентацию антигенных пептидов, обитая в месте погружения пептидов в молекулу МНС II и физически искажая этот компартмент [23].

Многие бактерии «манипулируют» механизмами врожденного иммунитета [72]. Ряд кишечных бактерий секретируют продукты, включая токсины, которые изменяют процесс презентации АГ молекулами МНС II класса. Два вида кишечных бактерий – *Yersinia* и *Salmonella* – владеют специализированным механизмом секреции III типа, который обеспечивает не только образование токсичных молекул, но и их проникновение через мембрану клетки-мишени. Токсины, произведенные с помощью такого механизма, оказывают множественные ингибирующие эффекты на ряд макрофагальных функций [23, 72].

Мощное воздействие на ход инфекции оказывают суперАГ, которые синтезируются многими бактериями. Эффект суперАГ бактериального происхождения может быть двояким. Как любые суперАГ, они связывают молекулы МНС II класса на АПК с  $\beta$ -цепью ТКР для АГ, вызывая массивную активацию и пролиферацию Т-клеток с их последующей делецией и развитием периферической толерантности к АГ возбудителя. Однако при массивном поступлении суперАГ стафилококков и стрептококков неограниченная стимуляция Т-лимфоцитов производит «иммунологический хаос», ведущий к токсическому шоку из-за чрезмерной секреции провоспалительных цитокинов, особенно TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [23, 26].

Важным фактором выживаемости некоторых бактерий служит капсула, которая в определенной степени защищает их от иммунной системы хозяи-

на. Капсульный полисахарид *Streptococcus pneumoniae* отличается к тому же чрезвычайной изменчивостью. Известны по крайней мере 84 его антигенных варианта, что нивелирует адаптивный иммунитет, приобретенный в ходе первичной инфекции [1]. Примером капсульных бактерий является также менингококк *Neisseriae meningitidis*, который в некапсулированном виде связывается с рецептором на клетках-мишенях через собственные наружные мембранные белки. Показано, что взаимодействие *Neisseria meningitidis* с клетками млекопитающих в культуре зависит от плотности специфических рецепторов на поверхности клеток-мишеней [21]. При этом наличие капсулы не отменяет связывание бактерий при условии высокой экспрессии клеточных рецепторов. Но в еще большей степени высокая плотность клеточных рецепторов способствует инвазии бактерий, в том числе капсулированных, внутрь клетки. Следовательно, капсула не является абсолютным барьером для взаимодействия микроба с клеткой хозяина, а факторы хозяина могут определять возможность связывания и инвазии капсулированных бактерий. Так как экспрессия рецепторов к менингококкам может усиливаться под воздействием провоспалительных цитокинов, эти новые факты объясняют высокий риск диссеминированной менингококковой инфекции на фоне предшествующей инфекции или воспаления. В этих условиях увеличение плотности клеточных рецепторов к менингококку может привести к проникновению малого количества полностью капсулированных бактерий через эпителий слизистых оболочек в кровоток, с быстрой диссеминацией возбудителя по всему организму [21].

Недавно раскрыт еще один важный механизм взаимодействия в системе патоген-хозяин – способность бактерий изменять свое «поведение» в организме хозяина в зависимости от численности собственной популяции – так называемое «чувство кворума». Сенсорные белки бактерий активируются только при достижении определенного уровня специальных химических сигналов, поставляемых самими бактериями в количестве, пропорциональном их плотности. Активированные сенсорные белки включают транскрипцию генов факторов патогенности возбудителя, что и служит сигналом к атаке на клетки хозяина [1]. Этот механизм, в частности, «чувство кворума» *Pseudomonas aeruginosa*, рассматривают как новую мишень для антибактериальной терапии [81].

Одноклеточные грибы, паразитируя внутри клеток хозяина, владеют такими же способами уклонения от иммунного ответа, как вирусы и бактерии с внутриклеточным выживанием. Так, *Candida albicans* противодействует развитию протективного клеточного иммунного ответа, индуцируя синтез IL-10 [66].

Богатый арсенал приемов, обеспечивающих длительный симбиоз паразита и хозяина, приобрели в процессе эволюции другие внутриклеточные «микроразнообразия» – простейшие. Стратегии protozoa направлены, прежде всего, на приобретение устойчивости к токсическим метаболитам и лизосомальным ферментам, то есть к эффекторным молекулам их уничтожения внутри клетки хозяина [17]. Многие известны о стратегиях выживания *Plasmodium falciparum* – возбудителя тропической малярии. Несмотря на высокую вирулентность, *P. falciparum* в эндемичных районах Африки редко вызывает тяжелое заболевание и смерть. В этих условиях дети заражаются после утраты пассивного иммунитета, приобретенного от матери, и часто формируют иммунитет, достаточный для поддержания стабильной бессимптомной паразитемии. В зависимости от фазы своего развития плазмодии укрываются от иммунной системы в циркулирующих эритроцитах или проникают вместе с эритроцитами во внутренние органы, накапливаясь там и вызывая тяжелые повреждения. Первичным рецептором для поверхностного протеина 175-kD *P. falciparum* (EBA-175) на эритроцитах служит гликофорин А, гликопротеин, контролируемый системой группы крови MN. Существование плазмодий в эритроцитах может быть «не замеченным» иммунной системой довольно долго, так как эритроциты не имеют на поверхности молекул МНС и не являются АПК. Однако *P. falciparum* все же «метят» эритроциты, изменяя своими продуктами их поверхностные антигены. Предполагают, что эта «метка» препятствует естественному клиренсу эритроцитов, продлевая выживание паразита. Экспрессия паразитарных АГ на поверхности эритроцитов облегчает их адгезию к клеткам эндотелия сосудов через рецепторы CD36, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, способствуя проникновению паразита в ткани и развитию манифестной формы инфекции [17].

Повреждение иммунного ответа, вызываемое *P. falciparum*, состоит, в частности, в замедлении созревания дендритных клеток или в продукции гомолога фактора ингибции миграции макрофагов (MIF). MIF, являясь провоспалительным цитокином, обладает свойствами гормона и оказывает многообразное влияние на активность моноцитов/макрофагов и других клеток иммунной системы [25]. Естественно предположить, что синтез паразитарного гомолога этой важной регуляторной молекулы может вызвать серьезные нарушения физиологии иммунной системы. Малярийный плазмодий не способен к самостоятельному синтезу пуринов и поэтому «эксплуатирует» эритроцитарную систему метаболизма аденозина. В связи с этим полиморфизм гена аденозиндезаминазы (ADA) хозяина играет заметную роль в патогенезе тропической малярии, влияя на тяжесть инфекции. Важными факто-

рами защиты хозяина являются провоспалительные цитокины IL-12 и TNF- $\alpha$ , о чем свидетельствует связь полиморфизма генов этих цитокинов с заболеваемостью малярией или ее исходом [61, 62].

Способы длительного выживания в организме человека крупных экстраклеточных паразитов – гельминтов – можно рассмотреть на примере *Schistosoma mansoni*, одного из возбудителей шистозомиаза, хронической паразитарной инфекции, охватывающей более 200 миллионов человек во всем мире [17]. Симбиотические взаимоотношения в системе «паразит-хозяин» определяются способностью паразита реагировать на иммунные и эндокринные сигналы хозяина и использовать их для своей жизнедеятельности. Так, *S. mansoni* «использует» TNF- $\alpha$  человека для полового созревания женских особей червя, а IL-7 – для созревания и развития покровов. Эксперименты *in vitro* показали, что стероидные и тиреоидные гормоны человека стимулируют рост, метаболизм и созревание личинок *S. mansoni*. С другой стороны, в геноме гельминта закодирован целый ряд белков, гомологичных факторам иммунной защиты человека (C1q компоненту комплемента, инсулиноподобному рецептору, белку, связывающему инсулиноподобный фактор роста, молекулам семейства TNF) [17]. Особенно важной стратегией гельминта является нарушение комплемент-зависимого лизиса – эффекторного механизма его уничтожения. В условиях оксидативного стресса шистосомы продуцируют антиоксидантные ферменты.

Степень симбиотических отношений в системе «паразит-хозяин» существенным образом зависит от генетически закрепленных особенностей иммунитета хозяина. Заболеваемость шистозомиазом и тяжесть клинических проявлений болезни ассоциированы с полиморфизмом некоторых генов, контролирующих иммунные функции [17]. Эти гены локализованы на 5-й и 6-й хромосомах в регионах 5q31-33 и 6q22-23 соответственно, с которыми связан также уровень продукции IgE [3]. Поскольку эффективность иммунной защиты в раннюю фазу шистозомиаза определяет клеточно-опосредованная форма ответа и ее главный медиатор – IFN- $\gamma$ , развитие фиброза в хроническую фазу инфекции ассоциировано с генетическим полиморфизмом гена IFN- $\gamma$  или его рецептора [17, 31]. При шистозомиазе обнаружена функциональная дивергенция между двумя провоспалительными цитокинами – IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Полагают, что IFN- $\gamma$  служит фактором протекции от развития перипортального фиброза, тогда как TNF- $\alpha$  утяжеляет его течение [46].

Внутриклеточные патогены, далеко отстоящие друг от друга в ходе эволюции видов (вирусы, бактерии, одноклеточные грибы, паразиты), используют успешную стратегию уклонения от наиболее эффективного клеточно-опосредованного иммунитета:

ингибируют синтез IL-12, необходимого для генерации Th1, и/или стимулируют продукцию иммуносупрессивных цитокинов IL-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) антигенпредставляющими клетками. В таблице 2 суммированы возбудители, использующие эту стратегию, и указаны иммуномодулирующие молекулы, выделенные из ряда патогенов [26, 29, 34, 59, 60, 66, 67]. Патогенные микроорганизмы, особенно вирусы и простейшие, часто вмешиваются в систему хемокинов – медиаторов межклеточных взаимосвязей, участвующих в росте, развитии, гомеостазе и иммунитете хозяина. Некоторые вирусы эксплуатируют хемокиновые рецепторы для инвазии в клетку (HIV), другие (например, CMV) синтезируют белки, имитирующие хемокины или их рецепторы [30, 56].

Действенным приемом, который укрывает антигены возбудителя от распознавания иммунной системой как «чужих», является молекулярная мимикрия, то есть «подстраивание» своих антигенов под антигены хозяина. Молекулярная мимикрия осуществляется при различной степени структурного

сходства антигенов микроорганизма и хозяина [87]. Перекрестная реактивность Т-клеток может иметь место и при полном отсутствии гомологии антигенов, за счет ошибочного (degenerative) распознавания антигенного пептида. «Дегенеративное» распознавание не является чем-то из ряда вон выходящим, а отражает естественные ограничения специфичности связывания антигенного пептида с молекулой МНС и комплекса пептид-МНС с ТКР. Изучение кристаллической структуры комплекса пептид-МНС-ТКР показало, что в связывании пептид-МНС с ТКР непосредственно участвует лишь 20-30% всей поверхности контакта [87]. При этом некоторые аминокислотные остатки пептида, находящиеся в определенных позициях, являются ключевыми для «заякоривания» пептида в связывающей выемке молекулы МНС или для распознавания ТКР. Поэтому случайное совпадение отдельных «якорных» и взаимодействующих с ТКР аминокислот микробного пептида и аутопептида может привести к перекрестному реагированию аутореактивных Т-лимфоцитов [87].

Табл. 2. ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ, СПОСОБНЫЕ НАРУШАТЬ КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ОТВЕТ Th1-ТИПА

Стимуляция синтеза IL-10 или TGF- $\beta$	Ингибция синтеза IL-12
HIV (gp120)	HIV (gp120)
Measles virus (NP)	Measles virus (NP)
Rhinovirus	Rhinovirus
Coxsackievirus B3	Hepatitis B virus (HBsAg)*
Respiratory syncytialvirus	Influenzae virus*
Cytomegalovirus	
Bordetella pertussis (FHA)	Bordetella pertussis (FHA)
Mycobacterium tuberculosis (lipoarabinomannan)	Mycobacterium tuberculosis (lipoarabinomannan)
Mycobacterium leprae	
Legionella pneumophila	Escherichia coli (LT)
Listeria monocytogenes	Vibrio cholerae (CT)
Yersinia enterocolitica	Histoplasma capsulatum
Helicobacter hepaticus*	Lactobacillus reuteri
Staphylococcus aureus (superAg)*	
Candida albicans*	Plasmodium falciparum
Plasmodium falciparum	Leishmania (phosphoglycans)
Leishmania donovani	
Schistosoma mansoni (egg glycolipid)	

Примечание: по данным обзора Р. McGuirk а. К. Mills, 2002 [60] с дополнениями\* [26, 29, 34, 66, 67]. В скобках – NP – нуклеопротеин, FHA – жгутиковый гемагглютинин, LT – термолabileный энтеротоксин, CT – холерный токсин.

Табл.3. ВИРУСНЫЕ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПЕПТИДЫ, АКТИВИРУЮЩИЕ IN VITRO ОБМ-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ КЛОНЫ Т-КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Происхождение пептида	Последовательность аминокислот
Основной белок миелина человека	ENPVVHFFKNIVTPR
Herpes simplex virus	FRQLVHFVDRDFAQLL
Adenovirus type 12	DFEVVTFLLKDVLPPEF
Human papillomavirus type 7	IGGRVHFFKDISPIA
Pseudomonas aeruginosa	DRLLMLFAKDVVSPN
Staphylococcus aureus	VLARLHFYRNDVHKE
Mycobacterium tuberculosis	QRCRVHFMRLNYTAV
Mycobacterium avium	QRCRVHFLRNVLAQV
Bacillus subtilis	ALAVLHFYDPDKGAKN
Escherichia coli	DFARVHFISALHGSG
Haemophilus influenzae	?

Примечание: см. обзор К. Wucherpfennig, 2001 [87].

Так, например, обнаружена способность некоторых белков ряда вирусов и бактерий вызывать активацию Т-клеточных клонов со специфичностью к основному белку миелина (ОБМ), выделенных от больных рассеянным склерозом (табл.3). Как известно, ОБМ является одним из аутоантигенов, участвующих в патогенезе этого аутоиммунного заболевания ЦНС [5]. Предполагают инфекционное начало в запуске болезни и ее обострениях [5, 44]. Эпитопы всех перечисленных в таблице микробных пептидов, обладающие перекрестной активностью с ОБМ, не имеют структурной гомологии ни с ОБМ, ни между собой. Поэтому активация ОБМ-специфических Т-клеток в данном случае может происходить только по механизму «дегенеративного» распознавания, благодаря идентичности двух-трех аминокислот, находящихся в определенных позициях в центральной части эпитопа.

Учитывая наличие и «классических» перекрестных антигенов, поставляемых некоторыми вирусами и бактериями, а также повсеместное распространение многих возбудителей, можно сформировать ошибочное представление о значительном риске развития аутоиммунной патологии вообще в результате постоянного инфицирования патогенными и условно патогенными микроорганизмами. На самом деле аутоиммунное заболевание возникает лишь у генетически чувствительных лиц при сочетании провоцирующих условий, необходимых не только для достаточной активации аутореактивных клонов Т-клеток, но и их доступа в органы-мишени (табл. 4). Установлено, что покоящиеся аутореактивные Т-клетки составляют часть нормального Т-клеточного репертуара и не вызывают аутоиммунную болезнь [87]. В отсутствие воспалительных стимулов, исходящих от патогена, толерантность периферических Т-лимфоцитов поддерживается постоянным представлением аутоАГ покоящимися дендритными клетками, которые экспрессируют низкие уровни молекул костимуляции и не способны вызвать активацию Т-клеток [73]. Первым толчком к аутоиммунному процессу служит активация аутореактивных Т-лимфоцитов, которая практически может быть спутником любой инфекции. Однако следует

различать пути первоначальной активации аутореактивных Т-лимфоцитов, обусловленные инфекцией, и условия развития аутоиммунной болезни, определяемые особенностями иммунной системы хозяина (см. табл. 4). При этом генетическая чувствительность к развитию определенного заболевания обусловлена не одним геном риска, а комбинацией нескольких генов, которая в популяции встречается относительно редко.

Механизмы поддержания периферической толерантности к аутоантигенам, которые защищают от аутоиммунной патологии абсолютное большинство людей, в последние годы привлекают пристальное внимание исследователей. Ясно, что эти механизмы должны осуществлять постоянный и жесткий контроль состояния аутореактивных Т-лимфоцитов с высокоаффинными рецепторами к собственным антигенам, которые избежали отрицательной селекции в тимусе и вышли на периферию.

Значение этих механизмов в поддержании иммунного гомеостаза вытекает, в частности, из того, что два эволюционно закрепленных приема стратегии возбудителя – молекулярная мимикрия и продукция суперантигенов – составляют основу возможной взаимосвязи между инфекцией и аутоиммунной патологией.

#### Стратегии иммунной системы хозяина в противостоянии возбудителю инфекции

Со своей стороны, иммунная система в ходе эволюции также «изобрела» множество контрмер, направленных на нейтрализацию вредных для организма хозяина приемов возбудителя. По-видимому, главный принцип функционирования иммунной системы, выработанный в ходе длительной эволюции, состоит в многообразии факторов иммунной защиты, клеточных и растворимых, действующих в синергизме или антагонизме друг с другом, обеспечивая два противоположных, но приемлемых исхода взаимоотношений с инфекционным агентом – его элиминацию или «мирное сосуществование».

Принцип множественности и разнообразия факторов защиты реализуется, прежде всего, в основ-

Табл.4. МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-КЛЕТОК ПРИ ИНФЕКЦИИ И УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННОЙ БОЛЕЗНИ

Пути активации аутореактивных Т-клеток при инфекции	Условия развития аутоиммунной болезни
1. Молекулярная мимикрия	1. Достаточная клональная экспансия аутореактивных Т-клеток
2. Суперантигены	2. Индукция патогенного фенотипа Т-клеток
3. Высвобождение аутоантигенов при повреждении клеток	3. Доступ активированных аутореактивных Т-клеток в органы-мишени
4. Побочная (bystander) активация цитокинами	4. Экспрессия достаточного уровня МНС и молекул костимуляции на АПК в органе-мишени для реактивации Т-клеток

Примечание: см. обзор К. Wucherpfennig, 2001 [87].

ных ее механизмах (фагоцитоз, эндогенные антибиотики, комплемент, цитокины, цитотоксические лимфоциты и антитела). Уникальной особенностью адаптивного иммунитета является чрезвычайная вариабельность ТКР Т-лимфоцитов и антител, превышающая  $10^8$  специфичностей [1]. Кроме того, функциональное разнообразие (гетерогенность) присуще, по-видимому, всем основным типам клеток иммунной системы, участвующим в иммунном ответе. Специфический иммунный ответ развивается с помощью гетерогенных субпопуляций Т-клеток, активированных антигеном. Дихотомия двух форм иммунной защиты – клеточной и гуморальной – явилась результатом длительной эволюции иммунной системы в условиях постоянной агрессии со стороны разнообразных микро- и макропаразитов. Целесообразность этого принципа несомненна, так как он позволяет избрать более эффективную форму борьбы в зависимости от способа паразитирования возбудителя – внутри- или внеклеточного.

Еще в середине 80-х годов прошлого века Mosmann с сотрудниками выделили из организма мышей две субпопуляции активированных антигеном Th – Th1 и Th2, стимулирующих клеточную и гуморальную форму иммунной защиты соответственно. Позднее аналогичные клоны Т-лимфоцитов были выделены и из организма человека. Эти две субпопуляции Th продуцируют разные цитокины, из них главным цитокином Th1 является IFN- $\gamma$ , а Th2 – IL-4, запускающие, соответственно, клеточный или гуморальный механизм иммунного ответа [63]. На этапе дифференцировки Th эти цитокины действуют как антагонисты, препятствуя экспансии противоположного клона Т-лимфоцитов. Открытие дихотомии Th явилось

мощным толчком в изучении иммунопатогенеза инфекционных и аутоиммунных заболеваний, механизмов резистентности или чувствительности к ним, подходов к иммунотерапии и иммунокоррекции. В настоящее время общепринято представление о важной роли дисбаланса между Th1 и Th2 в патогенезе хронических инфекций, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Однако долгое время оставались неизученными на современном методическом уровне супрессорные функции Т-клеток, необходимые для ограничения агрессии Th1 и CD8<sup>+</sup>ЦТЛ, специфичных к чужеродным или аутоантигенам. Этот пробел стал заполняться сравнительно недавно с обнаружением в разных условиях эксперимента Т-клеток, отвечающих за противовоспалительный эффект и секретирующих IL-10 или TGF- $\beta$ , но не IL-4. Такие Т-клетки были обозначены как «регуляторные» Т-лимфоциты (Treg, Tr) с учетом их основной функции в иммунном ответе, которая заключается в предотвращении избыточной экспансии Th1 и/или Th2 [60, 61, 70, 74, 77].

Оказалось, что популяция CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-лимфоцитов гетерогенна и включает различные клоны клеток, активированных антигеном и различающихся между собой условиями активации, пролиферации и дифференцировки, спектром продуцируемых цитокинов и функциональными свойствами (табл. 5). Среди них три ранее известные субпопуляции – Th0 (низкодифференцированный фенотип), Th1 и Th2 – относительно хорошо изучены и часто интерпретируются как «эффекторные», а Th3, Tr1 и «естественно активированные» CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-клетки объединяют под термином Treg. «Естественно активированные» (EA) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg отличаются

Табл.5. СУБПОПУЛЯЦИИ CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-ЛИМФОЦИТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Признаки, функции	Активированные антигеном					Естественно активированные CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Treg
	Th0	Th1	Th2	Th3	Tr1	
Факторы роста/дифференцировки	IL-2	IL-2	IL-2 IL-4	IL-4 TGF- $\beta$ IL-10	IL-10 IFN- $\alpha$	IL-2
Цитокины*						
IL-2	++	+++	-	+	-	-
IFN- $\gamma$	++	++++	-	+	+	+
IL-4	++	-	++++	+	-	+
IL-5	++	-	+++	?	++	?
TNF- $\alpha$	++	++	-	+	?	+
IL-10	+	+	++	+	++++	+
TGF- $\beta$	++	+	+	++++	++	+
Помощь	ГЗТ, ГНТ IgG, IgA	ГЗТ, ЦТЛ IgG	ГНТ IgE, IgA IgG	IgA	IgM IgA (?) IgG	-
Супрессия	-	Th2 IgE	Th1	Th1, Th2	Th1, Th2	Th1

Примечание: \* - продукция цитокинов *in vitro* в присутствии АГ или спонтанная для активированных АГ или естественно активированных Т-клеток соответственно. ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа, ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа, ЦТЛ – цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-клетки. По данным обзоров [60, 70, 74, 86].

от обычных активированных АГ CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Т-клеток тем, что дифференцируются в тимусе и выходят на периферию, конститутивно экспрессируя CD25 (α-цепь рецептора IL-2), в то время как обычные CD4<sup>+</sup>Т-лимфоциты начинают экспрессировать CD25 только после активации антигеном. EA CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg спонтанно секретируют некоторые цитокины, включая IL-10 и TGF-β (см. табл. 5). Эти клетки осуществляют контроль за эффекторными (в том числе аутореактивными) Т-лимфоцитами, вызывая их супрессию в основном путем прямого межклеточного контакта, отчасти за счет синтеза IL-10 и TGF-β [60, 70, 77]. Они резистентны к апоптозу и не подвергаются клональной делеции при введении суперАГ *in vivo*, что обеспечивает реализацию их регуляторных функций. Предполагают, что EA CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg играют важную регуляторную роль в инициальную фазу инфекции, подавляя раннюю продукцию IL-12 и IFN-γ и снижая тем самым воспалительный ответ на вирусный суперАГ [70]. Хотя основные сведения о Treg получены в опытах на мышцах, клетки фенотипа CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>Treg выделены также из тимуса и периферической крови человека [77].

Интенсивно изучается антигенспецифическая субпопуляция Т-клеток с супрессорными функциями – Tr1, которая, по-видимому, развивается в ходе иммунного ответа одновременно с Th1 или Th2, но под влиянием IL-10, а не IL-12 или IL-4 соответственно [60, 74]. Показано, что IFN-α синергичен с IL-10 в индукции Tr1. Основным цитокином, продуцируемым этими клетками в ответ на повторную активацию АГ, является IL-10 – основной медиатор их регуляторного действия. В эксперименте на мышцах установлена индукция Tr1 в слизистых респираторного тракта под влиянием жгутикового антигена *Bordetella pertussis*. Эти клетки секретируют большие количества IL-10 и опосредуют подавление местного Th1-ответа против возбудителя коклюша [60]. По-видимому, Tr1 участвуют в негативной регуляции гипериммунного Th1-ответа на стафилококковый суперАГ, дифференцируясь при повторной стимуляции и определяя благоприятный исход инфекции [26]. У лиц с HCV-инфекцией имеются одновременно CD4<sup>+</sup>Th1 и Treg со специфичностью к одному и тому же эпитопу core-белка [58].

Третья субпопуляция Treg – Th3 – была выделена еще в 90-х годах при индукции оральной толерантности к ОБМ, отменяющей развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита [86]. Особенностью этой субпопуляции Treg является синтез больших количеств другого иммуносупрессивного цитокина – TGF-β, который подавляет развитие Th1 и Th2, одновременно оказывая помощь в продукции IgA В-клетками слизистой кишечного тракта. Специфическими маркерами CD4<sup>+</sup>Treg в

настоящее время считают экспрессию молекулы адгезии CD103 (α<sub>E</sub>-интегрин) и внутриклеточного фактора транскрипции Foxp3, ген которого локализован в X-хромосоме [13, 55].

Все перечисленные субпопуляции Treg в условиях эксперимента предотвращают развитие различных аутоиммунных заболеваний или воспалительной болезни кишечника, вызванной кишечными бактериями-комменсалами, у животных генетически чувствительных линий [70, 77, 86]. По мнению Janeway С., Treg являются основным барьером для возникновения аутоиммунной патологии, которая без этого механизма контроля была бы почти неизбежна, так как адаптивная иммунная система функционирует с постоянным обращением к ауто-протеинам в процессах селекции клеток и распознавания чужеродного АГ [50]. Патоген-специфические Treg, по-видимому, участвуют в иммунном ответе против возбудителя инфекции и оказывают влияние на соотношение Th1/Th2 [60]. Поскольку дифференцировка и развитие Treg требуют присутствия IL-10 или TGF-β, естественно предположить, что возбудители инфекций, стимулируя синтез этих цитокинов и/или подавляя продукцию IL-12 в АПК, способствуют индукции Tr1 или Th3 в ходе иммунного ответа. Как указано выше (см. табл. 2), многие возбудители используют эти механизмы, индуцируя иммуносупрессию, которую ряд вирусов усугубляет продуктами своих генов – гомологами IL-10 [35]. В свете открытия Treg становится ясно, что эти возбудители эксплуатируют еще один важный механизм иммунной защиты хозяина, а именно генерацию особых субпопуляций Т-лимфоцитов с супрессивными функциями [60]. Действительно, клетки фенотипа Tr1, синтезирующие большие количества IL-10, выделены в экспериментальной модели коклюша [59], кандидоза [66], у пациентов с хронической HCV- или ретровирусной инфекцией [58, 60].

С одной стороны, Treg приносят несомненную пользу хозяину, сдерживая экспансию активированных Т-клеток и предотвращая тем самым развитие воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний. С другой стороны, избыточное накопление Treg препятствует элиминации возбудителя эффекторными механизмами защиты, способствуя его выживанию и длительной персистенции в организме хозяина. По-видимому, именно отклонения в индукции Treg или в их функциональной активности лежат в основе патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний или хронических инфекций [60, 74, 77, 86]. Генетически обусловленный дефицит Treg у человека ведет к развитию тяжелого первичного иммунодефицита, сцепленного с X-хромосомой и характеризующегося полиорганной аутоиммунной патологией и аллергией (IPEX-по-

добный синдром). При тяжелой аутоиммунной миастении обнаружен функциональный дефект EA CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg. Иными словами, аутоиммунные заболевания могут быть проявлениями первичных иммунодефицитов, затрагивающих количество или функции Treg [13].

С учетом опережающей активации Treg нарушение баланса Th1/Th2 может иметь вторичный характер, не являясь первопричиной болезни. Соотношение эффекторных Т-лимфоцитов и Treg в иммунном ответе определяют не только свойства возбудителя, но и его доза [77]. Доза антигена чрезвычайно важна для передачи сигнала активации через Toll-подобные рецепторы (TLR) на поверхности АПК – недавно открытые молекулы распознавания консервативных поверхностных структур (ассоциированных с патогеном молекулярных паттернов) вирусов, бактерий, одноклеточных грибов, простейших. Через TLR передается сигнал к дифференцировке CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg или к протективному ответу CD4<sup>+</sup> Т-клеток в случае преодоления пороговой дозы антигена [66, 71].

В настоящее время разрабатывается новый принцип терапии с применением Treg. Так, на экспериментальной модели полимикробного сепсиса показано, что стимулированные *in vitro* CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg повышают выживаемость зараженных мышей, усиливая клиренс бактерий, предположительно за счет активации тучных клеток [47]. Введение мышам CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg после инфицирования *Helicobacter hepaticus*, вызывающего воспалительное заболевание кишечника, значительно снизило тяжесть воспаления и риск развития рака толстой кишки впоследствии [34]. Полагают, что Treg – наша главная надежда в предупреждении аутоиммунных болезней [50].

Иные разновидности клеток – дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, ЕК также разделяются на субпопуляции, различающиеся по происхождению, местам резиденции, функциональным свойствам. Это многообразие позволяет системе врожденного иммунитета дифференцированно реагировать на различные патогенные стимулы *in situ* и формировать адекватные сигналы к усилению клеточной или гуморальной формы специфического иммунного ответа.

Принцип множественности и разнообразия распространяется и на систему цитокинов. Целый ряд открытий, осуществленных в последние годы в этой области, убеждает, что иммунная система млекопитающих обладает гораздо большим арсеналом растворимых медиаторов регуляции и защиты, чем предполагалось до недавнего времени. На сегодня открыто уже свыше 100 цитокинов, в том числе более 30 интерлейкинов (включая IL-32) и около 50 хемокинов, регулирующих перераспределение клеток в иммунной системе. На основании структур-

ной гомологии с прототипом выделены семейства некоторых ранее известных цитокинов: семейства IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF [7].

Фундаментальное значение имеет открытие новых цитокинов семейства IL-12 [4]. Как известно, IL-12 является ключевым цитокином в развитии клеточного иммунитета. Выяснилось, что каждый цитокин этого семейства (IL-12, IL-23, IL-27), несмотря на их структурное сходство, играет определенную роль в дифференцировке Th1. Так, IL-27 индуцирует пролиферацию наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и экспрессию в них функционального рецептора для IL-12. Затем под воздействием IL-12 эти клетки пролиферируют и дифференцируются в Th1. Кроме того, IL-12, IL-18, IL-27 в синергизме с IL-2 стимулируют синтез IFN- $\gamma$  в Th1 и ЕК. IL-27 участвует не только в запуске Th1-ответа, но и в его негативной регуляции, что показано при экспериментальном токсоплазмозе [84]. С другой стороны, IL-27 подавляет воспаление Th2-типа при гельминтозе. Другой член семейства – IL-23 действует на Т-клетки-эффекторы или Т-лимфоциты памяти, что предполагает его активную роль на более поздних стадиях инфекции [48]. Считают, что IL-23 активирует особую популяцию CD4<sup>+</sup>Th1, обладающих его рецептором и продуцирующих IL-17 в ответ на активацию липидсодержащими антигенами бактерий. В ряде ситуаций IL-23 активнее, чем IL-12, поддерживает Th1-ответ и цитотоксические лимфоциты, и, по-видимому, служит фактором патогенеза некоторых аутоиммунных заболеваний [4].

Тонкая настройка Th1-ответа, уравнивающая его защитные и повреждающие стороны, достигается, вероятно, еще более сложной комбинацией цитокинов, в том числе семейства IL-12. Кроме гетеродимеров IL-12, IL-23 и IL-27, описан гомодимер IL-12p80, который действует как антагонист IL-12 и IL-23, связываясь с их рецептором [24, 48]. Последний из открытых цитокинов – IL-32 – не имеет структурной гомологии с цитокинами известных семейств, индуцируется в лимфоцитах крови митогенами, в клетках эпителия IFN- $\gamma$ , в ЕК комбинацией IL-12 и IL-18, а сам вызывает синтез провоспалительных цитокинов в моноцитах/макрофагах. Все эти факты указывают на весомый вклад IL-32 в иммунное воспаление Th1-типа [54].

Большой интерес вызывает новое семейство IL-17, представленное его структурными вариантами А, В, С, D, Е, F [36, 49]. Эти цитокины синтезируются активированными Т-лимфоцитами и модулируют Th1- или Th2-ответы, причем 5 из 6 членов нового семейства стимулируют синтез провоспалительных цитокинов и активность Th1. Только один IL-17Е резко усиливает Th2-ответ, что побудило номенклатурный подкомитет IUIS выделить его как

IL-25. Этот цитокин индуцирует в Th2 синтез IL-4, IL-5 и IL-13 и может быть ассоциирован с аллергическими заболеваниями [36].

Разнообразие молекул цитокиновой сети, по-видимому, еще в большей степени расширяет механизм альтернативного сплайсинга генов цитокинов и их рецепторов, обеспечивающий синтез ряда изоформ продукта одного и того же гена [6]. Альтернативные изоформы мРНК обнаружены для IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15, TGF- $\alpha$ , IL-1Ra и других цитокинов, а также для рецепторов IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9. Биологический смысл вариативности этих молекул, вероятно, сводится к уточнению регуляторных эффектов на уровне клеток-мишеней. Изоформы цитокинов (например, IL-1Ra и IL-4) обладают тканеспецифичностью, представляют мембранносвязанные, внутриклеточные и секреторные молекулы (IL-1Ra, IL-15), ведут к усилению или, наоборот, ослаблению эффекта основного медиатора [6]. Так, изоформы IL-2 и IL-4 являются их антагонистами и, по-видимому, могут влиять на локальную экспрессию Th1- и Th2-ответов. Если главный цитокин Th2 – IL-4 – препятствует экспансии Th1 на этапе дифференцировки Th, то сплайс-вариант IL-4 $\delta$ 2 как естественный антагонист IL-4, возможно, поддерживает развитие Th1-ответа. Вероятно, синтез IL-4 $\delta$ 2 имеет особое значение в локальном иммунном ответе. Так, у лиц с сочетанной HIV-туберкулезной инфекцией в клетках смыва из легких преобладала мРНК для IL-4 $\delta$ 2, а в крови – полноразмерная мРНК для IL-4 [32].

Как сказано выше, для внутриклеточных патогенов важной мишенью стратегии «саботажа» является фактор естественной противовирусной защиты – IFN I типа. Однако клетки врожденного иммунитета продуцируют не один, а семь структурных вариантов IFN I (IFN $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ,  $\tau$ ,  $\omega$ ), причем IFN- $\lambda$  в свою очередь представлен субвариантами, которые включены в номенклатуру интерлейкинов под наименованием IL-28A/B и IL-29 [22]. Можно предположить, что разнообразие молекул IFN I типа является ответным ходом эволюции иммунной системы на целевую стратегию возбудителей инфекций. Показано, например, что эпителиальные клетки кишечника человека и мыши оснащены рецепторами для IFN- $\lambda$ , под воздействием IL-28A или IL-29 усиленно продуцируют IL-8 и приобретают устойчивость к CMV-инфекции [22]. В последние годы значительно расширились представления о роли IFN I типа в механизмах врожденного иммунитета не только при вирусных, но и при бактериальных, а также протозойных инфекциях [20].

В семейство IL-10 включены новые цитокины IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 и IL-26 [35]. Но, в отличие от семейства IL-12, члены которого проявляют не

только структурное, но и функциональное сходство, новые цитокины семейства IL-10 (гомологичные ему всего на 20-28%) не воспроизводят функциональные эффекты IL-10. Экспрессия IL-19 обнаружена в В-клетках, в том числе трансформированных EBV, и моноцитах, продуцентами IL-24 могут быть Th2-лимфоциты [76], моноциты и клетки меланомы, IL-22 – CD4<sup>+</sup>T-лимфоциты, IL-26 – Т-клетки и моноциты. Следует заметить, что гены IL-19, IL-20 и IL-24 расположены по соседству с геном IL-10 в локусе хромосомы 1q32, тогда как IL-22 и IL-26 закодированы в хромосоме 12q15. Биологические эффекты этих цитокинов еще мало изучены, однако заявлено участие IL-20 в дифференцировке клеток кожи, IL-22 – в индукции синтеза острофазовых белков гепатоцитами, IL-24 – в противоопухолевом иммунитете [35].

Дуализм иммунной защиты обеспечивается сложным набором клеточных и растворимых факторов. Расширенный спектр цитокинов, участвующих в клеточно-опосредованном ответе Th1-типа, сегодня предположительно выглядит следующим образом: IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-32, TNF- $\alpha/\beta$ . Перечень медиаторов гуморального ответа Th2-типа значительно меньше: IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25 [35, 36, 48, 49, 63, 84]. Вероятно, усиленная оснащенность клеточного иммунитета в ходе эволюции иммунной системы складывалась под давлением патогенных микроорганизмов с внутриклеточным паразитированием, обильно представленных в окружающей среде. Чрезвычайно важную группу регуляторных молекул составляют хемокины, привлекающие иммунные клетки в очаг воспаления, а также противовоспалительные цитокины, предохраняющие организм хозяина от действия «патогенных» иммунных клеток и медиаторов. К цитокинам с противовоспалительными свойствами, кроме IL-10 и TGF- $\beta$ , можно причислить хорошо известный рецепторный антагонист IL-1 $\beta$  [15] и, по-видимому, сплайс-варианты IL-2 (IL-2 $\delta$ 2 и IL-2 $\delta$ 3) [6]. Антагонистами биологических эффектов цитокинов являются также цитокин-связывающие белки, в том числе их растворимые рецепторы [19, 28]. К примеру, описан белок, связывающий провоспалительный цитокин IL-18, концентрация которого в крови здоровых лиц или у больных сепсисом на порядок превышала уровень самого цитокина [68]. Снижение уровня свободного IL-18 при вирусных и бактериальных инфекциях, по-видимому, ограничивает возможность развития хронических воспалительных заболеваний [64].

## Заключение

Противостояние двух систем (патоген-хозяин) в процессе совместной эволюции разреша-

лось изобретением все новых разнообразных приемов, обеспечивающих выживание обеих сторон. В принципе иммунная система обладает широкими возможностями маневрирования в организации защитных реакций, восполняя недостаток (генетически детерминированный или индуцированный патогеном) одних факторов другими и управляя сложным ансамблем элементов для достижения наибольшего эффекта при наименьшей «цене» защиты. Однако течение и исход одной и той же инфекции имеет множество вариантов, зависящих от генотипа хозяина. Обнаружена связь определенных аллелей генов HLA с предрасположенностью к тяжелому или хроническому течению инфекций, развитию аутоиммунных или аллергических заболеваний [27, 53, 87]. Генетический полиморфизм некоторых важных факторов врожденного иммунитета, по-видимому, вносит существенный вклад в патогенез инфекции, влияя на ее течение и исход. К примеру, различные мутации гена лектина, связывающего маннозу, ассоциированы с заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом В или с различной активностью хронического вирусного гепатита С [75].

В последние годы особое внимание направлено на выявление наследственных особенностей цитокиновой сети, определяющих интенсивность и качество иммунного ответа. Дефицит IFN- $\gamma$  и несостоятельность Th1-типа иммунного ответа при инфекциях, вызванных внутриклеточными бактериями (туберкулез, сальмонеллез), могут быть обусловлены дефектами генов рецепторов IFN- $\gamma$ , цитокинов семейства IL-12, их рецепторов или молекул, участвующих в передаче сигнала от рецепторов IFN- $\gamma$ . Обнаружены, например, мутации гена IL-12RB1, ведущие к нарушению рецепции IL-12 и IL-23 и резкому снижению продукции IFN- $\gamma$  [8]. Полиморфизм этого гена влияет на функциональное состояние рецепторов для IL-12 и IL-23 [83].

Функциональный полиморфизм генов цитокинов, связанный с заменой единичных нуклеотидов, определяет уровень синтеза продуктов этих генов и тем самым влияет на выраженность защитных реакций и, возможно, определяет предрасположенность к различной иммунопатологии [8, 9]. В частности, обнаружены различные высокопродуктивные аллели гена TNF- $\alpha$ , предрасполагающие к образованию язв желудка и 12-перстной кишки при инфекции *Helicobacter pylori* [57] или к тяжелому течению церебральной малярии, а также гена IL-1 $\beta$ , ассоциированные с риском развития неспецифического язвенного колита. Заболеваемость ревматоидным артритом и тяжесть течения болезни связаны с полиморфизмом генов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 [9]. По-

видимому, полиморфизм гена рецепторного антагониста IL-1 в разных ситуациях определяет степень риска развития сепсиса, ревматоидного артрита или рассеянного склероза [8]. Таким образом, врожденная особенность одного и того же звена цитокиновой сети с одной стороны может стать одной из причин неблагоприятного течения и исхода инфекции, а с другой – фактором риска развития воспалительной или аутоиммунной патологии.

## Список литературы

1. Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммунитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Детские инфекции. - 2005. - Т.4. - №1. - С.11-21.
2. Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Мазуров В.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: роль иммунологических и иммуногенетических факторов // Мед. Иммунол. - 2000. - Т.2. - №3. - С.257-270.
3. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях // Мед. Иммунол. - 2002. - Т. 4. - № 4-5. - С.515-534.
4. Кетлинский С.А. Роль гетеродимерных цитокинов семейства ИЛ-12 в развитии и регуляции врожденного иммунитета и ТН1 иммунного ответа // Мед. академ. журн. - 2005. - Т.5. - № 3. - С.13-27.
5. Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. А.Дж. Томпсона, К. Полмана, Р.Холфелда: Перевод с англ. - СПб.: Политехника, 2001. - 422 с.
6. Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Роль альтернативного сплайсинга генов цитокинов в формировании полиморфной структуры цитокиновой сети // Мед. Иммунол. - 2001. - Т. 3. - № 3. - С.389-400.
7. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспал. - 2004. - Т. 3. - № 2. - С.16-22.
8. Симбирцев А.С. Цитокинзависимые наследственные иммунодефицитные состояния // Рос. Аллергол. Журн. - 2005. - № 3. - С.27-40.
9. Смольникова М.В., Коненков В.И. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека / Мед. Иммунол. - 2001. - Т. 3. - № 3. - С.379-389.
10. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. - 416 с.
11. Старшинов Я.Ю. Клинико-лучевые и иммунологические особенности диссеминированных энцефаломиелитов у детей. Автореф. дис...к.м.н. СПб., 2003. - 23 с.

12. Тотолян А.А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунол. - 2001. - № 5. - С.7-15.
13. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Регуляторные Foxp3<sup>+</sup> Т-клетки и их роль при аллергии // Рос. Аллергол. Журн. - 2005. - № 2. - С.22-26.
14. Ahmad A., Ahmad R. HIV's evasion of host's NK cell response and novel ways of its countering and boosting anti-HIV immunity // Current HIV Res. - 2003. - Vol.1. - N3. - P. 295-307.
15. Arend W. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease // Cytokine Growth Factor Rev. - 2002. - Vol.13. - P.323-340.
16. Baillie J., Sahlender D., Sinclair J. Human cytomegalovirus infection inhibits tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) signaling by targeting the 55-kilodalton TNF- $\alpha$  receptor // J. Virol. - 2003. - Vol.77. - N 12. - P.7007-7016.
17. Barnes K. Parasite evolution and the immune system // Allergy Clin. Immunol. Int. - J. World Allergy Org. 2005. - Vol.17. - P.229-236.
18. Benedict C., Ware C. Virus targeting of the tumor necrosis factor superfamily // Virology. - 2001. - Vol.289. - N 1. - P.1-5.
19. Benson M., Strannegard I., Wennergren G., Strannegard O. Increase of the soluble IL-4 receptor (IL-4sR) and positive correlation between IL-4sR and IgE in nasal fluids from school children with allergic rhinitis // Allergy Asthma Proc. - 2000. - Vol.21. - N 2. - P.89-95.
20. Bogdan C., Mattner J., Schleicher U. The role of type I interferons in non-viral infections // Immunol. Rev. - 2004. - Vol. 202. - P.33-48.
21. Bradley C., Griffiths N., Rowe H., Heyderman R., Virji M. Critical determinants of the interaction of capsule-expressing *Neisseria meningitidis* with host cells: the role of receptor density in increased cellular targeting via the outer membrane Opa proteins // Cell. Microbiol. - 2005. - Vol.7. - N 10. - P.1490-1503.
22. Brand S., Beigel F., Olstak T., Zitzmann K., Eichhorst S., Otte J., Diebold J., Diepolder H., Adler B., Auernhammer C., Goke B., Dambacher J. IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2005. - Vol.289. - N 5. - P.960-968.
23. Brodsky M. Stealth, sabotage and exploitation // Immunol. Rev. - 1999. - Vol.168. - P.5-11.
24. Brombacher F., Kastelein R., Alber G. Novel IL-12 family members shed light on the orchestration of Th1 responses // Trends Immunol. - 2003. - Vol.24. - N 4. - P.207-212.
25. Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor and host innate immune responses to microbes // Scand. J. Infect. Dis. - 2003. - Vol.35. - N 9. - P.573-576.
26. Cameron S., Nawijn M., Kum W., Savelkoul H., Chow A. Regulation of T cell responses to staphylococcal superantigens // Eur. Cytokine Netw. - 2001. - Vol.12. - N 2. - P.210-222.
27. Carosella E., Moreau P., Aractingi S., Rouas-Freiss N. HLA-G: a shield against inflammatory aggression // Trends Immunol. - 2001. - Vol.22. - N 10. - P.553-555.
28. Chan K., Phillips A., Walker-Smith J. A., MacDonald T.T. Serum IL-2 receptor in infants and young children // Acta Paediatr. - 1995. - Vol.84. - N 2. - P.151-156.
29. Cheng J., Imanishi H., Morisaki H., Liu W., Nakamura H., Morisaki T., Hada T. Recombinant HBsAg inhibits LPS-induced COX-2 expression and IL-18 production by interfering with the NFkappaB pathway in a human monocytic cell line, THP-1 // J. Hepatol. - 2005. - Vol.43. - N 3. - P.465-471.
30. Chensue S. Molecular machinations: chemokine signals in host-pathogen interactions // Clin. Microbiol. Rev. - 2001. - Vol.14. - N 4. - P.821-835.
31. Chevillard C., Moukoko C., Elwali N., Bream J., Kouriba B., Argiro L., Rahood S., Mergani A., Henri S., Gaudart J., Mohamed-Ali Q., Young H., Dessein A. IFN-gamma polymorphisms (IFN-gamma +2109 and IFN-gamma +3810) are associated with severe hepatic fibrosis in human hepatic schistosomiasis (*Schistosoma mansoni*) // J. Immunol. - 2003. - Vol.171. - P.5596-5601.
32. Dheda K., Chang J., Breen R., Haddock J., Lipman M., Kim L., Huggett J., Johnson M., Rook G., Zumla A. Expression of a novel cytokine, IL-4delta2, in HIV and HIV-tuberculosis co-infection // AIDS. - 2005. - Vol.19. - N 15. - P.1601-1606.
33. Diao J., Khine A., Sarangi F., Hsu E., Iorio C., Tibbles L., Woodgett J., Penninger J., Richardson C. X protein of hepatitis B virus inhibits Fas-mediated apoptosis and is associated with upregulation of the SARK/JNK pathway // J. Biol. Chem. - 2000. Nov. 30.
34. Erdman S., Rao V., Poutahidis T., Ihrig M., Ge Z., Feng Y., Tomczak M., Rogers A., Horwitz B., Fox J. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory lymphocytes require interleukin 10 to interrupt colon carcinogenesis in mice // Cancer Res. - 2003. - Vol.63. - N 18. - P.6042-6050.
35. Fickensher H., Hör S., Küpers H., Knappe A., Wittman S., Sticht H. The interleukin-10 family of cytokines // Trends Immunol. - 2002. - Vol.23. - N 2. - P.89-96.
36. Fort M., Cheung J., Yen D., Li J., Zurawski S.M., Lo S., Menon S., Clifford T., Hunte B., Lesley R., Muchamuel T., Hurst S.D., Zurawski G., Leach M.W., Gorman D.M., Rennick D.M. IL-25 induces IL-4, IL-5 and IL-13 and Th2-associated pathologic in vivo // Immunity. - 2001. - Vol.15. - P.985-995.
37. Gealy C., Denson M., Humphreys C., McSharry B., Wilkinson G., Caswell R. Posttranscriptional suppression of IL-6 production by human

cytomegalovirus // *J. Virol.* - 2005. - Vol.79. - N 1. - P.472-485.

38. Gotoh B., Komatsu T., Takeuchi K., Yokoo J. Paramyxoviruses accessory proteins as interferon antagonists // *Microbiol. Immunol.* - 2001. - Vol.45. - N 12. - P.787-800.

39. Gotoh B., Komatsu T., Takeuchi K., Yokoo J. Paramyxoviruses strategies for evading the interferon response // *Rev. Med. Virol.* - 2002. - Vol.12. - N 6. - P.337-357.

40. Guerrero-Plata A., Ortega E., Gomez B. Persistence of respiratory syncytial virus in macrophages alters phagocytosis and pro-inflammatory cytokine production // *Viral. Immunol.* - 2001. - Vol.14. - N 1. - P.19-30.

41. Guglietta S., Garbuglia A., Pacciani V., Scotta C., Perrone M., Laurenti L., Spada E., Mele A., Capobianchi M., Taliani G., Folgori A., Vitelli A., Ruggeri L., Nicosia A., Piccolella E., Del Porto P. Positive selection of cytotoxic T lymphocyte escape variants during acute hepatitis C virus infection // *Eur. J. Immunol.* - 2005. - Vol.35. - N 9. - P.2627-2637.

42. Hahm B., Trifilo M., Zuniga E., Oldstone M. Viruses evade the immune system through type I interferon-mediated STAT2-dependent, but STAT1-independent, signaling // *Immunity.* - 2005. - Vol.22. - N 2. - P.247-257.

43. Hamerman Y., Ogasawa K., Lanier L. NK cells in innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.* - 2005. - Vol.17. - N 1. - P.29-35.

44. Haring J., Pewe L., Perlman S. Bystander CD8 T cell-mediated demyelination after viral infection of the central nervous system // *J. Immunol.* - 2002. - Vol.169. - N 3. - P. 1550-1555.

45. He Y., Katze M. To interfere and to anti-interfere: the interplay between hepatitis C virus and interferon // *Viral Immunol.* - 2002. - Vol.15. - N 1. - P.95-119.

46. Henri S., Chevillard C., Mergani A., Paris P., Gaudart J., Camilla C., Dessein H., Montero F., Elwali N., Saeed O., Magzoub M., Dessein A. Cytokine regulation of periportal fibrosis in humans infected with *Schistosoma mansoni*: IFN-gamma is associated with protection against fibrosis and TNF-alpha with aggravation of disease // *J. Immunol.* - 2002. - Vol.169. - P.929-936.

47. Heuer J., Zhang T., Zhao J., Ding C., Cramer M., Justen K., Vonderfecht S., Na S. Adoptive transfer of in vitro-stimulated CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis // *J. Immunol.* - 2005. - Vol.174. - N 11. - P.7141-7146.

48. Holsher C. The power of combinatorial immunology: IL-12 and IL-12-related dimeric cytokines in infectious diseases // *Med. Microbiol. Immunol.* - 2004. - Vol.193. - N 1. - P.1-17.

49. Hurst S., Muchamuel T., Gorman D., Gilbert J.M., Clifford T., Kwan S., Menon S., Seymour B., Jackson C., Kung T.T., Brieland J.K., Zurawski S.M.,

Chapman R.W., Zurawski G., Coffman R.L. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25 // *J. Immunol.* - 2002. - Vol.169. - N 1. - P 443-453.

50. Janeway C. How the immune system works to protect the host from infection: a personal view // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2001. - Vol.98. - P.7461-7468.

51. Jenkins C., Abendroth A., Slobedman B. A novel viral transcript with homology to human IL-10 is expressed during latent human cytomegalovirus infection // *J. Virol.* - 2004. - Vol.78. - N 3. - P.1440-1447.

52. Katano H., Ali M., Patera A., Catalfamo M., Jaffe E., Kimura H., Dale J., Straus S., Cohen J. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation // *Blood.* - 2004. - Vol.15. - N 4. - P.1244-1252.

53. Khakoo S., Thio C., Martin M., Brooks C.R., Gao X., Astemborski J., Cheng J., Goedert J.J., Vlahov D., Hilgartner M., Cox S., Little A.M., Alexander G.J., Gramp M.E., O'Brien S.J., Rosenberg W.M., Thomas D.L., Carrington M. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection // *Science.* - 2004. - Vol.305. - P.872-874.

54. Kim S.-H., Han S.-Y., Azam T., Yoon D.-Y., Dinarello Ch. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF $\alpha$  // *Immunity.* - 2005. - Vol.22. - N 1. - P.131-142.

55. Li L., Greenwald R., Lafuente E., Tzachanis D., Berezovskaya A., Freeman G., Sharpe A., Boussiotis V. Rap1-GTP is a negative regulator of Th cell function and promotes the generation of CD4<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup> regulatory T cells in vivo // *J. Immunol.* - 2005. - Vol.175. - N 1. - P.3133-3139.

56. Loenen W., Bruggeman C., Wiertz E. Immune evasion by human cytomegalovirus: lessons in immunology and cell biology // *Semin. Immunol.* - 2001. - Vol.13. - N 1. - P.41-49.

57. Lu C., Sheu B., Chen T., Yang H., Hung K., Kao A., Chuang C., Wu J. Host TNF-alpha-1031 and -863 promoter single nucleotide polymorphisms determine the risk of benign ulceration after *H. pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* - 2005. - Vol.100. - N 6. - P. 1274-1284.

58. McDonald A., Duffy M., Brady T.M., McKiernan S., Hall W., Hegarty J., Curry M., Mills K. CD4 T helper type 1 and regulatory T cells induced against the same epitopes on the core protein in HCV-infected persons // *J. Infect. Dis.* - 2002. - Vol.185. - P.720-727.

59. McGuirk P., McCann C., Mills K. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates IL-10 production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by *Bordetella pertussis* // *J. Exp. Med.* - 2002. - Vol.195. - N 2. - P.221-231.

60. McGuirk P., Mills K. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases // *Trends Immunol.* - 2002. - Vol.23. - N 9. - P.450-455.

61. Meyer C., May J., Luty A., Lell B., Kremsner P. TNF $\alpha$ -308A associated with shorter intervals of *Plasmodium falciparum* reinfections // *Tissue antigens*. - 2002. - Vol.59. - P.287-292.
62. Morahan G., Boutlis C., Huang D., Pain A., Saunders J., Hobbs M., Granger D., Weinberg J., Peshu N., Mwaikambo E., Marsh K., Roberts D., Anstey N. A promoter polymorphism in the gene encoding IL-12p40 (IL12B) is associated with mortality from cerebral malaria and with reduced nitric oxide production // *Genes Immunol.* - 2002. - Vol.3. - P.414-418.
63. Mosmann T., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // *Immunol. Today*. - 1996. - Vol.17. - N 3. - P.138-146.
64. Muhl H., Pfeilschifter J. IL-18 bioactivity: a novel target for immunopharmacological anti-inflammatory intervention // *Eur. J. Pharmacol.* - 2004. - Vol.500. - N 1-3. - P.63-71.
65. Nash P., Barrett J., Cao J.-X., Hota-Mitchell Sh., Labani A. Immunomodulation by viruses: the myxoma virus story // *Immunol. Rev.* - 1999. - Vol.168. - P.103-120.
66. Netea M., Suttmuller R., Hermann C., Van der Graaf C., Van der Meer J., van Krieken J., Hartung T., Adema G., Kullberg B. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells // *J. Immunol.* - 2004. - Vol.172. - N 6. - P.3712-3718.
67. Noone C., Lewis E., Frawely A., Newman R., Mahon B., Mills K., Johnson P. Novel mechanism of immunosuppression by influenza virus haemagglutinin: selective suppression of IL-12 p35 transcription in murine bone marrow-derived dendritic cells // *J. Gen. Virol.* - 2005. - Vol.86 (Pt 7). - P.1885-1890.
68. Novick D., Schwartsburd B., Pinkus R., Suissa D., Belzer I., Stoege Z., Keane W., Chvatchko Y., Kim S., Fantuzzi G., Dinarello C., Rubinstein M. A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18 // *Cytokine*. - 2001. - Vol.14. - N 6. - P.334-342.
69. Palosaari H., Parisien J., Rodriguez J., Ulane C., Horvath C. STAT protein interference and suppression of cytokine signal transduction by measles virus V protein // *J. Virol.* - 2003. - Vol.77. - N 13. - P.7635-7644.
70. Papiernik M. Natural CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. Their role in the control of superantigen responses // *Immunol. Rev.* - 2001. - Vol.182. - P.180-189.
71. Pasare Ch., Medzhitov R. Toll-dependent control mechanisms of CD4 T cell activation // *Immunity*. - 2004. - Vol.21. - N 5. - P.733-741.
72. Portnoy D. Manipulation of innate immunity by bacterial pathogens // *Curr. Opin. Immunol.* - 2005. - Vol.17. - N 1. - P.25-28.
73. Redmond W., Sherman L. Peripheral tolerance of CD8 T lymphocytes // *Immunity*. - 2005. - Vol.22. - P.275-284.
74. Roncarolo M., Bacchetta R., Bordignon C., Narula S., Levings M.K. Type 1 T regulatory cells // *Immunol. Rev.* - 2001. - Vol.182. - P.68-79.
75. Sasaki K., Tsutsumi A., Wakamiya N., Ohtani K., Suzuki Y., Watanabe Y., Nakayama N., Koike T. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2000. - Vol. 35. - N 9. - P.960-965.
76. Schaefer G., Venkatamaran C., Schindler U. Cutting edge: FISP (IL-4-induced secreted protein), a novel cytokine-like molecule secreted by Th2 cells // *J. Immunol.* - 2001. - Vol.166. - P.5859-5863.
77. Singh B., Reads S., Asseman C., Malmstrom V., Mottet C., Stephens L., Stepankova R., Tlaskalova H., Powrie F. Control of intestinal inflammation by regulatory T cells // *Immunol. Rev.* - 2001. - Vol.182. - P.190-200.
78. Stauffer Y., Marguerat S., Meylan F., Ucla C., Sutkowski N., Huber B., Pelet T., Conrad B. Interferon- $\alpha$ -induced endogenous superantigen. A model linking environment and autoimmunity // *Immunity*. - 2001. - Vol.15. - P.591-602.
79. Sutkowski N., Conrad B., Thorley-Lawson D., Huber B. Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen // *Immunity*. - 2001. - Vol.15. - P.579-590.
80. Tanner J., Alfieri C. Epstein-Barr virus induces Fas(CD95) in T-cells and Fas ligand in B-cells leading to T-cell apoptosis // *Blood*. - 1999. - Vol.94. - N 10. - P.3439-3447.
81. Tateda K., Ishii Y., Yamaguchi K. Quorum-sensing system of *Pseudomonas aeruginosa* - a novel target for antibacterial agents // *Nippon Saikingaku Zasshi*. - 2004. - Vol.59. - N 4. - P.543-549.
82. Tseng C., Klimpel G. Binding of the HVC envelope protein E2 to CD81 inhibits NK cell function // *J. Exp. Med.* - 2002. - Vol.195. - P.43-49.
83. Van de Vosse E., Lichtenauer-Kaligis E., van Dissel J., Ottenhoff T. Genetic variations in the IL-12/IL-23 receptor (beta1) chain, and implications for IL-12 and IL-23 receptor structure and function // *Immunogenetics*. - 2003. - Vol.54. - N12. - P.817-829.
84. Villarino A., Hibbert L., Lieberman L., Wilson E., Mak T., Yoshida H., Kastelein R., Saris C., Hunter C. The IL-27R (WSX-1) is required to suppress T cell hyperactivity during infection // *Immunity*. - 2003. - Vol.19. - N5. - P.641-644.
85. Vink C., Smit M., Leurs R., Bruggeman C. The role of cytomegalovirus-encoded homologs of G protein-coupled receptors and chemokines in manipulation of and evasion from the immune system // *J. Clin. Virol.* - 2001. - Vol.23. - N 1-2. - P.43-55.
86. Weiner H. Induction and mechanism of action of TGF- $\beta$ -secreting Th3 regulatory cells // *Immunol. Rev.* - 2001. - Vol.182. - P.207-214.

87. Wucherpfennig K. Structural basis of molecular mimicry // J. Autoimmunity. - 2001. - Vol.16. - P. 293-302.

88. Yamamoto A., Deschamps I., Garchon H., Rousely H., Moreau N., Beaurain G., Robert J.J., Bach

J.F. Young age and HLA markers enhance the risk of progression to type 1 diabetes in antibody-positive siblings of diabetic children // J. Autoimmunity. - 1998. - Vol.11. - N 6. - P.643-650.

*поступила в редакцию 28.01.2006*

*отправлена на доработку 15.02.2006*

*принята к печати 06.03.2006*