

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Черешнев В.А., Черешнева М.В.

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Резюме. В лекции представлены современные данные, а также авторский взгляд на проблему участия иммунной системы в воспалении. Рассматриваются общепфизиологические закономерности функционирования иммунной системы. Разбираются иммунологические механизмы локального воспаления, участие компонентов иммунной системы в защитно-приспособительных реакциях в очаге воспаления. Приводятся авторские формулировки основных понятий с позиций патофизиологии, иммунопатофизиологии, клинической иммунологии на рассматриваемую проблему.

Ключевые слова: иммунная система, локальное воспаление, иммунологические механизмы.

Chereshnev V.A., Chereshneva M.V.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF LOCAL INFLAMMATION

Abstract. The lecture presents current data, as well as authors' view to the issue of immune system involvement into inflammation. General physiological principles of immune system functioning are considered in details. Immunological mechanisms of local inflammation and participation of immune system components are analyzed with regard of protective/adaptive reactions in inflammatory foci. Original formulations of basic concepts are presented from the viewpoint of pathophysiology, immunopathology and clinical immunology, as being applied to the issues discussed. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 6, pp 557-568)

Keywords: immune system, local inflammation, immunological mechanisms.

Современное состояние учения об иммунитете характеризуется 7 основными положениями.

Положение 1. Система иммунитета имеет двойственную структуру в соответствии с ее эволюционной историей.

Она включает, во-первых, древний компонент – **врожденный, базисный, или палеоиммунитет**; во-вторых, более позднее филогенетическое приобретение – **адаптивный, приобретенный, или неои иммунитет**.

Врожденному иммунитету 1,5 млрд. лет, и он присущ всем многоклеточным организмам – животным и растениям.

Адаптивному иммунитету всего лишь 500 млн. лет, т.е. он в 3 раза моложе врожденного. Адаптивный иммунитет возник в период так называемого кембрийского эволюционного взрыва во время массивной атаки патогенных микроорганиз-

мов на позвоночных и имеется лишь у 1,5% видов животных. Впервые адаптивная иммунная система появилась у челюстных рыб в виде лимфоцитов. Предполагается, что Т- и В-лимфоцитарный иммунитет возник при внедрении генов, кодирующих ферменты RAG-1/RAG-2, ответственные за рекомбинацию генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, в гаметы древних челюстных рыб в результате ретровирусной инфекции. Формирование лимфоидных органов стало необходимым условием обеспечения антиген-независимой и антигензависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, что определило выживание позвоночных животных.

Положение 2. Врожденный иммунитет – наиболее ранний защитный механизм не только в эволюционном плане, но и по времени ответа на чужеродный агент.

Скорость ответной реакции гуморальных и клеточных компонентов врожденного иммунитета – секунды, минуты и часы, в то время как адаптивная иммунная реакция проявляется лишь через несколько дней (начиная с 3-4 суток), так как требует пролиферации и дифференцировки клеток.

Положение 3. Адаптивная иммунная система включается лишь тогда, когда оказались неэф-

Адрес для переписки:

Черешнев Валерий Александрович,
директор Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, г. Екатеринбург
академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук,
профессор
Тел.: (343) 374-00-70.
E-mail: v.chereshnev@iip.uran.ru, mchereshneva@mail.ru

фективными врожденные иммунные механизмы, которыми часто завершается иммунный ответ.

Положение 4. Условием включения адаптивного иммунитета является предварительная активация врожденного иммунитета, элиминация патогена приобретенным иммунитетом обеспечивается эффекторными системами палеоиммунитета.

По концепции опасности, предложенной П. Мессингер (P. Matzinger), активация дендритных клеток и продукция провоспалительных цитокинов – необходимое условие запуска реакций адаптивного, или приобретенного, иммунитета. Обладая недостаточными собственными эффекторными механизмами, он использует эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придавая им большую прицеленность и повышая их эффективность.

Положение 5. Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности, а адаптивного – индивидуальных антигенов.

Образы патогенности – это не индивидуальные чужеродные субстанции, а общие структуры целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток. Их удаление обеспечивается с помощью комплекса реакций, важнейшей из которых является фагоцитоз. Приобретенный иммунитет основан на распознавании индивидуальных субстанций (антигенов), что придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, однако создает риск развития аутоиммунного повреждения.

Положение 6. Особое преимущество адаптивного иммунитета – это наличие иммунологической памяти, т.е. способности более быстро и эффективно реагировать на повторное поступление антигена.

В основе иммунологической памяти лежит увеличение численности Т- и В-клеток памяти в антигенспецифических клонах в результате пролиферации. На феномене иммунологической памяти базируется современная вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний.

Положение 7. Все активированные защитные факторы врожденного, базисного, и приобретенного, адаптивного, иммунитета в конечном итоге реализуют свою эффекторную активность в очаге воспаления.

Воспаление как основной, главный типовой патологический процесс является универсальным, генетически запрограммированным на любое флогенное воздействие различной природы комплексом реакций на повреждение. С позиций иммунологии биологическая роль воспаления заключается в концентрации различных защитных факторов в зоне повреждения и ликвида-

ции в ней биологически агрессивного материала, а также в восстановлении структуры и функции поврежденной ткани.

Расшифровка механизмов воспаления является фундаментальной проблемой общебиологического уровня, поскольку большинство (70-80%) заболеваний человека прямо ассоциированы с воспалительным процессом. Воспаление – это поле битвы агрессора и защитников организма. И, как важное сражение, оно развивается поэтапно.

Общая последовательность участия иммунной системы в воспалении

1) Начало воспаления. Первичное узнавание «чужого» и/или «измененного своего».

2) Процессинг, презентация антигена. Вторичное распознавание «чужого».

3) Развитие адаптивного иммунного ответа.

4) Накопление иммунокомпетентных клеток и концентрация антител в очаге воспаления.

5) Деструкция иммунокомпетентными клетками и эффекторными молекулами антигенов и клеток, поврежденных патогеном.

6) Выведение продуктов распада общеорганизменными системами выделения.

7) Регенерация. Выздоровление. Поствоспалительная иммуносупрессия с сохранением иммунологической памяти.

Начало воспаления. Первичное узнавание «чужого» и/или «измененного своего»

До середины 90-х гг. XX в. существовало единственное понятие для обозначения чужеродных агентов – антигены. В настоящее время возникла необходимость признать существование 2 групп таких агентов – 1) образов (молекулярных паттернов) патогенности и 2) антигенов.

1) *Образы (молекулярные паттерны) патогенности* – это либо общие молекулы, характерные для целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, которые Ч. Джаневэй и Р. Меджитов (С. Janeway, R. Medzhitov, 1996) предложили обозначать как *патоген-ассоциированные молекулярные паттерны* (англ. pathogen-associated molecular pattern – PAMP), либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток.

Первая подгруппа молекул в большинстве случаев связана с целыми группами микроорганизмов (вирусы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, простейшие, паразиты) и может однозначно распознаваться как маркер «чужого».

Вторая подгруппа молекул связана с повреждением своих собственных клеток и тканей, либо образуется при клеточном стрессе и является маркером «измененного своего» (англ. damage-associated molecular pattern – DAMP). К ней относятся связанные с повреждением молекулы теплового шока (англ. heat shock proteins – HSP),

фибронектин, фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты, распознаваемые преимущественно рецепторами фагоцитирующих клеток. К этой же подгруппе относятся стрессорные молекулы (MICA, MICB, RAE-1, ULBP1, ULBP2, ULBP3), которые распознаются преимущественно рецепторами НК-клеток.

Рецепторы для PAMP и DAMP получили название паттерн-распознающих рецепторов (англ. pattern-recognition receptors, PRR). Они имеются у всех многоклеточных, включая не только животных, но и растения. Узнавание образов патогенности – основа распознавания во врожденном иммунитете. Раньше врожденный иммунитет называли неспецифическим, однако в настоящее время общепризнано, что в основе распознавания лежат специфические взаимодействия между рецептором и лигандом, пускай не столь тонкие, как при адаптивном иммунитете.

Поскольку и PAMP и DAMP часто распознаются одними и теми же паттерн-распознающими рецепторами (например, TLR-4 распознает липополисахариды грамотрицательных бактерий, а также образующиеся при повреждении собственных клеток и тканей белки теплового шока, фибронектин, фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты и др.), что приводит к одинаковым молекулярным и функциональным последствиям, границы между двумя этими подгруппами размыты. В связи с этим некоторые исследователи предлагают использование для эндогенных молекул, распознаваемых паттерн-распознающими рецепторами, термин «алармины» (англ. alarm – опасность, тревога).

2) *Антигены* – это продукты генетической чужеродной информации, распознаваемые инди-

видуально, а не в качестве группы, как в случае PAMP и DAMP. Антигены распознаются в случае отсутствия к ним иммунологической толерантности антигенспецифическими рецепторами Т- и В-лимфоцитов (адаптивный иммунитет), сигнализируют о чужеродности материала, но не информируют напрямую о связи с патогенностью, т.е. об опасности.

Перечисленные группы молекул, способные индуцировать иммунные процессы и быть их мишенями, распознаются рецепторами клеток иммунной системы. Этим двум типам лигандов соответствуют 2 типа рецепторов:

1) Рецепторы, распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, или паттерн-распознающие рецепторы (англ. pattern-recognition receptor – PRR). В 1996 г. группой Ж. Гоффмана (J. Hoffmann) открыт иммунодефицит у мух *Drosophila*, связанный с дефектом Toll-рецепторов, в том же году Ч. Джаневей и Р. Меджитов (С. Janeway, R. Medzhitov) открыли аналог этих рецепторов у млекопитающих, названный «Toll-подобные рецепторы» (англ. Toll-like receptors – TLR). В настоящее время выделено 11 вариантов TLR. В таблице 1 представлены лиганды, распознаваемые каждым из вариантов TLR. Позже аналоги этих рецепторов были открыты и у растений.

Основной функцией вышеперечисленных рецепторов является запуск сигнальных путей цитокиновых генов, приводящий к повышению синтеза провоспалительных цитокинов, что обуславливает последующие развитие воспаления и активацию врожденного иммунитета. Аналогичную функцию выполняют и открытые позже NOD-рецепторы (англ. nucleotide oligomerising

ТАБЛИЦА 1. СПЕЦИФИЧНОСТЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецептор	Лиганды (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)
TLR1	Триациллипептиды (бактерии и микобактерии)
TLR2	Липопротеины (грамположительные бактерии), липоарабиноманан (микобактерии), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), зимозан (грибы), гликофосфатидилинозитол (<i>Trypanosoma cruzi</i>), белок теплового шока hsp70 (хозяин)
TLR3	Двухспиральные РНК (вирусы)
TLR4	Липополисахариды (грамотрицательные бактерии), таксол (растения), F-протеины (респираторно-синтициальные вирусы), белки теплового шока hsp60 и hsp70 (хозяин), фибронектин (хозяин), фибриноген (хозяин), олигосахариды гиалуроновой кислоты (хозяин)
TLR5	Флагеллин (бактерии)
TLR6	Диациллипептиды (микоплазма), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), зимозан (грибы)
TLR7	Одноцепочечные РНК (вирусы) и некоторые противовирусные препараты
TLR8	Одноцепочечные РНК (вирусы) и некоторые противовирусные препараты
TLR9	Бактериальные ДНК с CpG-мотивом
TLR10	Лиганд неизвестен
TLR11	Уропатогенные бактерии

domains), являющиеся внутриклеточными сенсорами патогенов.

Другие варианты паттерн-распознающих рецепторов представлены в таблице 2.

Рассмотренные варианты рецепторов характерны не только для фагоцитирующих клеток, но и для клеток эндотелия, эпителиальных клеток слизистых, а также составляют основу гуморальных механизмов врожденного иммунитета.

Особняком стоят паттерн-распознающие рецепторы филогенетически древней популяции лимфоцитов – NK-клеток (естественных киллеров). Отечественный иммунолог Л.Н. Фонталин назвал эти клетки палеолимфоцитами, поскольку их аналоги есть не только у позвоночных, но и у беспозвоночных животных. На уровне NK-клеток (так же, как и в системе комплемента) реализуется стратегия распознавания, получившая название «избегание своего» (англ. missing self). Киллер-ингибирующие рецепторы NK-клеток относятся к суперсемействам иммуноглобулиноподобных (англ. killer Ig-like receptor – KIR) и лектиновых молекул С-типа. Они распознают собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса, экспрессия которых может подавляться при вирусной инфекции или злокачественной опухолевой трансформации клеток. В случае успешного распознавания активация NK-клеток подавляется, так как происходит фосфорилирование по остаткам тирозина иммунорецепторного тирозинового ингибирующего мотива (англ. immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif – ITIM), через который на внутриклеточном уровне передается ингибирующий сигнал со всех известных к настоящему времени киллер-ингибирующих рецепторов. При отсутствии распознавания запускается программа цитолиза. В активации NK-клеток участвуют относящиеся к тем же суперсемействам киллер-активирующие рецепторы. Передача активационного сигнала у части из них связана с фосфорилированием по остаткам тирозина иммунорецепторных тирозиновых активацион-

ных мотивов (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation motif – ITAM), которые содержатся в γ - и ζ -цепях, либо в димерах DAP12. Часть киллер-активирующих рецепторов распознает молекулы, появляющиеся на клетках при стрессе. Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы – NKG2D, представлены преимущественно на естественных киллерах. В отличие от других киллер-активирующих рецепторов они передают внутриклеточный активирующий сигнал через молекулы DAP10, содержащие в цитоплазматическом хвосте YINM-мотив (однобуквенный аминокислотный код), к которому после фосфорилирования остатка тирозина присоединяется фосфатидилинозитол-3-киназа, ответственная за дальнейшую активацию клетки.

2) Антигенраспознающие рецепторы представлены только на T- и B-лимфоцитах. Они характеризуются высоким разнообразием, и потенциальное количество их вариантов на много порядков превышает общее число лимфоцитов в организме. В отличие от паттерн-распознающих рецепторов, кодирующихся зародышевыми генами, рецепторы T- и B-лимфоцитов кодируются генами, формирующимися в результате генетических рекомбинаций (V-, (D-), J-реаранжировка) при антигеннезависимой дифференцировке T- и B-лимфоцитов.

Продолжая рассмотрение начальных событий при воспалении, необходимо отметить, что проникновение патогенов во внутреннюю среду организма переводит работу иммунной системы в новый режим. Ключевым событием при этом служит контакт патогена с клетками врожденного иммунитета, которые присутствуют практически во всех тканях, прежде всего – в барьерных. Эти клетки реализуют первую линию защиты (рис. 1).

Наиболее важная роль во включении иммунных процессов принадлежит макрофагам.

Благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах макрофагов рецепторов, распознающих образы патогенности, макрофаги фиксируют факт инфицирования,

ТАБЛИЦА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ (ПО R. MEDZHITOV, 2008)

Группа рецепторов	Представители
1. Мембранные и внутриклеточные рецепторы, участвующие в запуске сигнальных путей цитокиновых генов	Toll, TLR1-TLR11 и аналоги у растений, NOD-семейство (NBS-LRR, nucleotide-binding site leucine-rich repeat); 2'-5'-олигоденилатсинтаза; протеинкиназа, активируемая двухспиральной РНК
2. Паттерн-распознающие рецепторы, участвующие в фагоцитозе и эндоцитозе	Scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики, SR-A, MARCO), макрофагальный маннозный рецептор, бета-глюкановые рецепторы
3. Секретируемые паттерн-распознающие рецепторные молекулы	Коллектины (маннозосвязывающий протеин, сурфактантные протеины A и D), пентраксины (C-реактивный протеин и сывороточный амилоид A), белки семейства липидных трансфераз (липополисахаридсвязывающий протеин и др.), пептидогликан-распознающие протеины

активируются и выделяют провоспалительные цитокины (IL-1β и IL-1α, IL-6, TNFα и TNFβ), которые расширяют зону активации клеток врожденного иммунитета. Секреция цитокинов – первая реакция системы врожденного иммунитета на поступление патогенов.

Цитокины обуславливают два следующих события:

1 – вовлечение в сферу защитной реакции других клеток – эпителиальных, эндотелиальных, дендритных и т.д. – без обязательного их контакта с патогеном;

2 – «организация» процесса эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления.

Благодаря притоку лейкоцитов в зону воспаления реализуется полноценная местная защитная реакция силами факторов врожденного иммунитета. Сначала в очаг поступают более мобильные нейтрофилы (микрофаги), которых больше всего – до 70%, обладающие фагоцитозом (полинуклеарная стадия воспаления по И.И. Мечникову). Затем, спустя 1-2 суток мигрируют моноциты, которые дифференцируются в макрофаги (моноклеарная стадия); вновь происходит фагоцитоз не только патогенного и разрушенного материала, но и содержащего его нейтрофилов; стимулируется пролиферация клеток.

Но эта первая линия защиты не всегда обеспечивает радикальное удаление патогена, а если и обеспечивает, то на этом реакции врожденного иммунитета и заканчиваются. Вторая линия защиты связана с началом развития адаптивного иммунного ответа (рис. 1). Ведущую роль в запуске последнего играют дендритные клетки,

макрофаги и другие профессиональные антиген-презентирующие клетки, относящиеся к подсистеме врожденного иммунитета и осуществляющие процессинг и презентацию антигена.

Процессинг, презентация антигена.

Вторичное распознавание «чужого»

Параллельно с активацией факторов врожденного иммунитета миелоидные дендритные клетки, как и макрофаги, начинают поглощать патогены или их фрагменты и транспортировать их в региональный лимфатический узел. В процессе перемещения они расщепляют содержащиеся в микробных клетках антигены (процессинг), включают их фрагменты в состав собственных молекул главного комплекса гистосовместимости (англ. major histocompatibility complex – МНС) I и/или II классов и выносят образующиеся комплексы антигенных пептидов с МНС на свою поверхность, поскольку только в такой форме антиген может быть распознан Т-лимфоцитами.

В лимфатических узлах происходит взаимодействие дендритных клеток с клонами Т-лимфоцитов, распознающими антигенные пептиды в комплексе с МНС, которые несет дендритная клетка.

Процесс представления антигенного пептида Т-клеткам в составе молекул МНС называют презентацией антигена. Среди Т-лимфоцитов обязательно находится клетка с соответствующим рецептором, комплементарным данному антигену. Этот механизм объясняется клонально-селекционной теорией Ф. Бернета (F. Burnet, 1960). Происходит селекция для дальнейшей ак-

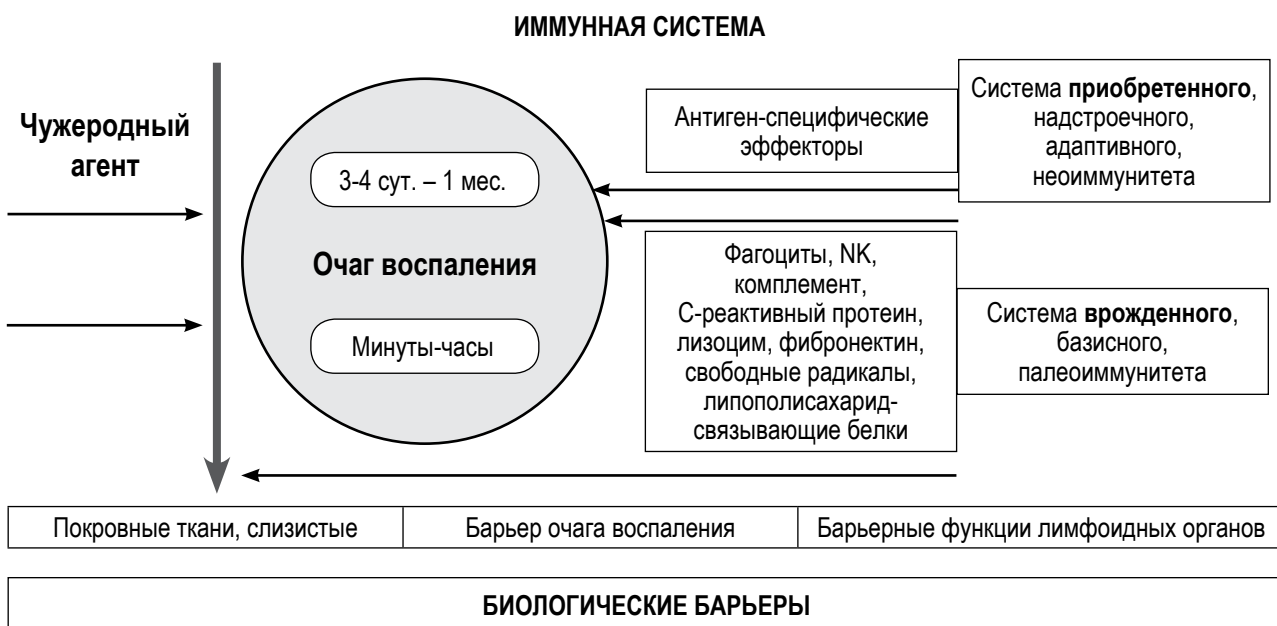


Рисунок 1. Схема участия компонентов иммунной системы в защитно-приспособительных и патологических реакциях в очаге воспаления

тивации соответствующих клонов лимфоцитов и развивается адаптивный иммунный ответ.

Развитие адаптивного иммунного ответа

Дальнейшие события прежде всего определяются особенностями поступающего в организм антигена. Антиген захватывается дендритной клеткой, процессируется и в виде комплекса МНС (I или II классов) + пептид представляется соответствующему (специфическому) клону Т-лимфоцитов. Зрелые Т-лимфоциты помимо Т-клеточного антигенраспознающего рецепторного комплекса несут на своей мембране корецепторные молекулы CD4 (Т-хелперы, корецептор к МНС II класса) или CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты и их предшественники, корецептор к МНС I класса).

После распознавания лиганда (антигенный пептид + МНС II класса) наивные Т-хелперы (Th) начинают дифференцироваться в субпопуляции зрелых Th1-, Th2-, Th9-, Th17-, Tfh-клеток, т.е. активационную эстафету от дендритных клеток принимают Т-лимфоциты-хелперы (рис. 2).

Каждый из этих типов лимфоцитов отвечает за свой комплекс реакций, особенно полно он изучен для Th1 и Th2, в меньшем объеме — для Th9, Th17, Tfh. Характеристика этих клеток и их функции представлены в таблице 3.

Недавно открытые Th9-клетки обеспечивают противопаразитарный иммунитет, Th17 играют центральную роль в аутоиммунных процессах, Tfh обеспечивают помощь активированным В-лимфоцитам в лимфоидных фолликулах периферических органов иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные образования слизистых). Все варианты иммунного ответа

контролируются регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), имеющими фенотип $CD4^+CD25^+FoxP3^+$. Выделяют две разновидности этих клеток — естественные nTreg (регулируют другие клетки без предварительной активации антигеном) и индуцибельные iTreg (активируются антигеном). Эти клетки продуцируют тормозные цитокины IL-10 и TGF- β и являются функциональным аналогом ранее описанных супрессорных лимфоцитов.

В зависимости от преимущественной активации тех или иных субпопуляций Th, которая во многом определяется цитокиновым микроокружением, возможна поляризация иммунного ответа с преимущественной активацией разных типов вторичных эффекторных клеток.

Th1-тип иммунного ответа. В первом варианте Th1-ответа (рис. 3) активированные после повторного контакта с антигенными пептидами в комплексе с МНС II класса (на поверхности макрофага или другой антигенпрезентирующей клетки) Th1-клетки реализуют свою активность путем взаимодействия с макрофагами, выступающими в качестве вторичных эффекторных клеток при реакции ГЗТ. Th1-клетки активируют макрофаги, передавая костимулирующий сигнал через взаимодействие CD154 (на поверхности Th1-клетки) с молекулой CD40 (на мембране макрофага), а также через секретируемый ими цитокин IFN γ . Этот двунаправленный диалог приводит к мощной дополнительной активации макрофагов, усилению всех факторов микробцидности и формированию нового микробцидного агента — оксида азота. Благодаря экспрессии макрофагами индуцибельной NO-синтазы фагоцитоз становится завершенным. Помимо

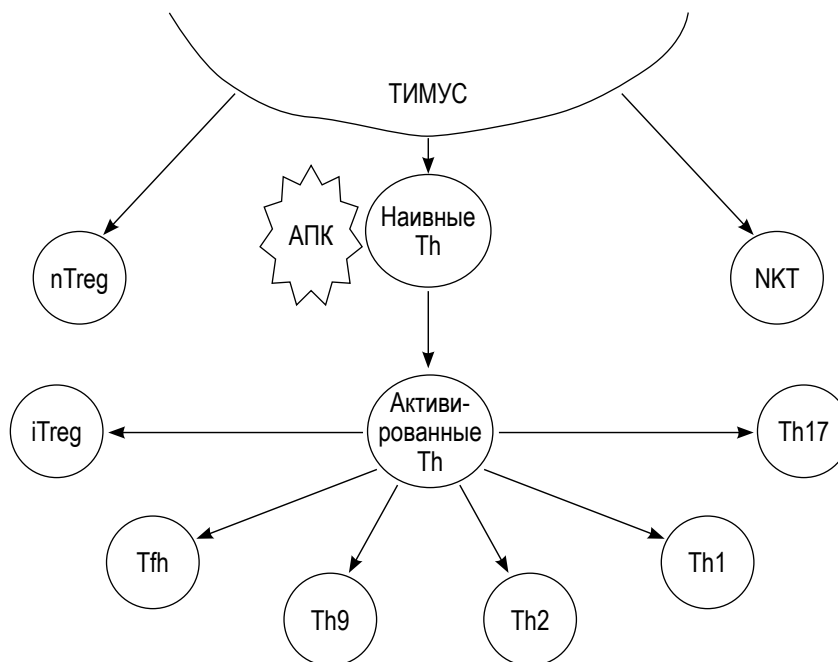


Рисунок 2. Схема развития субпопуляций Т-хелперов после распознавания антигенных пептидов

ТАБЛИЦА 3. СУБПОПУЛЯЦИИ CD4⁺T-ХЕЛПЕРОВ, ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И ФУНКЦИИ

Свойства	Th1	Th2	Th9	Th17	Tfh	Treg
Продукция цитокинов	IFN γ , IL-2, TNF α , TNF β	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	IL-9	IL-17A, IL-17F IL-21, IL-22, IL-25, IL-26, TNF α	IL-21	TGF- β , IL-10
Транскрипционные факторы	STAT-4, T-bet, Hlx	STAT6, GATA3, c-maf, IRF4, Gfi-1	GATA3, Smads, STAT6	ROR- α , ROR- γ t	BCL6, MAF	FoxP3
Индукующие цитокины	IL-12, IL-18, IL-27, IFN γ	IL-4	TGF- β , IL-4	IL-6, TGF- β , IL-1 β и/или IL-1 α , IL-21, IL-23	IL-21, IL-6	TGF- β , IL-10, IL-2, TSLP
Патогены	Вирусы, внутриклеточные бактерии, простейшие, грибы	Внеклеточные патогены, в том числе гельминты, доступные для антител классов IgE и IgG4	Гельминты	См. текст	Внеклеточные патогены, доступные для антител классов IgM, IgG, IgA	Негативная регуляция клиренса патогенов
Имунопатология	Аутоиммунные заболевания, реакция трансплантат против хозяина	Аллергические реакции I типа		Аутоиммунные заболевания, аллергия		Поддержание иммунологической толерантности

клеток моноцитарно-макрофагального ряда активированные Th1-клетки в качестве вторичных эффекторов используют и NK-клетки.

Второй вариант Th1-ответа (рис. 3) реализуется через цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Эти клетки предназначены для защиты от вирусов и патогенов, живущих в цитозоле. Зрелые активные ЦТЛ и их наивные предшественники несут на своей мембране корецептор CD8, что позволяет распознавать «чужие» антигенные пептиды в комплексе с МНС I, которые представлены на мембране всех ядросодержащих клеток организма (в отличие от МНС II, которые находятся на мембране только профессиональных антигенпрезентирующих клеток). Эта особенность позволяет ЦТЛ осуществлять эффективный надзор за вирусными инфекциями, опухолевой трансформацией, мутациями – процессам, которым могут быть подвержены любые ядросодержащие клетки. Помощь от Th1-клеток состоит главным образом в снабжении цитотоксических Т-лимфоцитов ростовым цитокином IL-2, необходимым для достаточного накопления

этих клеток. ЦТЛ выполняют функцию киллеров: уничтожают инфицированные клетки вместе с патогеном, а также опухолевые, участвуют в отторжении трансплантатов. При этом используется перфорин-гранзимовый механизм: из гранул ЦТЛ на мембрану клетки-мишени сначала действуют перфорины, в результате чего образуются поры диаметром 16 нм, через которые из тех же гранул внутрь клетки просачиваются гранзимы, которые инициируют программу апоптоза. При этом разрушается и сама инфицированная клетка, и вирусы в ней. Возможна и контактная форма запуска апоптоза клетки-мишени без цитолиза за счет взаимодействия находящегося на мембране ЦТЛ FasL с мембранным рецептором апоптоза клетки-мишени CD95 (Fas). Остатки погибших клеток утилизируются макрофагами.

Антителообразование или гуморальный иммунный ответ, реализуется в трех вариантах:

1) тимусзависимый иммунный ответ с последовательным переключением при участии всех типов Th-клеток класса образующихся антител с IgM на IgG и на IgA;

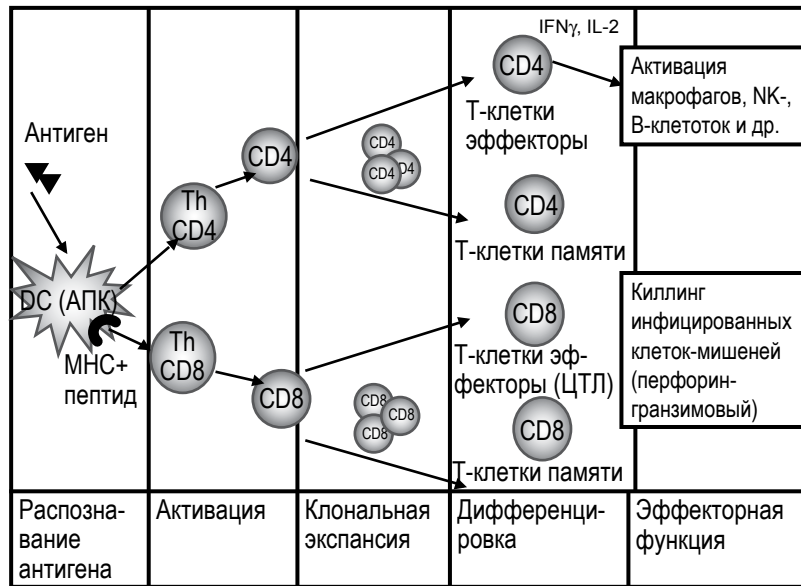


Рисунок 3. Развитие первичного иммунного ответа по Th1-типу

2) тимусзависимый Th2-тип иммунного ответа с переключением класса синтезируемых антител на IgE и IgG4;

3) тимуснезависимый иммунный ответ с продукцией только IgM антител.

Первый вариант ответа развивается на большинство тимусзависимых антигенов. Для активации В-лимфоцитов помимо антигенспецифического сигнала с антигенраспознающих В-клеточных рецепторов (распознающая часть рецептора у наивных В-лимфоцитов – мембранные IgM и IgG, они способны в отличие от Т-клеток взаимодействовать с антигеном в нативной форме) необходимы сигналы со стороны Т-хелперов, реализуемые как за счет межклеточного контакта, так и короткодистантно при участии цитокинов. Контактные взаимодействия носят двунаправленный характер. С одной стороны, В-клетка сама выступает в роли антигенпрезентирующей клетки: поглотив антиген, обрабатывает его, встраивая антигенный пептид в состав молекулы МНС II-класса, презентует этот комплекс Т-хелперу. С другой стороны, она получает активирующий сигнал от Т-хелпера за счет взаимодействия CD40 (на мембране В-лимфоцита) с CD154 (на мембране Т-лимфоцита). В ходе контактных взаимодействий происходит максимальное сближение клеток при участии молекул клеточной адгезии на расстояние 15 нм с формированием иммунологического синапса. В короткодистантных взаимодействиях последовательно участвуют цитокины многих субпопуляций Т-хелперов (рис. 4). Так, для образования из В-лимфоцитов плазматических клеток, продуцирующих антитела класса IgM, необходимы IL-2 (Th1-клетки), а также IL-4 и IL-5 (Th2-клетки); переключения на IgG – IFN γ (Th1-клетки), а на

IgA – TGF- β (Th3-, nTreg-, iTreg-клетки). Ключевую роль в индукции пролиферации, дифференцировки в направлении плазматических клеток и переключения классов иммуноглобулинов играет IL-21, продуцирующийся Tfh-клетками. В эффекторных функциях образовавшихся антител, направленных на уничтожение прежде всего внеклеточных патогенов, участвуют клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета. Из них наиболее важную роль играют фагоцитирующие клетки и белки системы комплемента.

Второй вариант ответа направлен на защиту от другой разновидности внеклеточных патогенов – макропаразитов (гельминтов), однако при этом защита обусловлена в наибольшей степени микрофагами – эозинофилами, которые привлекаются цитокинами IL-3, 5, 13, секретируемыми Th2-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами. При этом эозинофилы сорбируются на поверхности паразита, выделяют из своих эозинофильных гранул высокоактивные белки, которые убивают гельминт, вызывают его деградацию, а макрофаги завершают процесс. Помимо этого в эффекторные реакции вовлечены тучные клетки и базофилы, выброс медиаторов которых запускает локальный воспалительный ответ. В условиях патологии при системном выбросе провоспалительных медиаторов тучными клетками развиваются аллергические реакции I типа. Переключение синтеза антител на классы IgE и IgG4 происходит на уровне В-лимфоцитов главным образом при участии IL-4 и IL-13. Продуцируемый Th2-клетками IL-5 способен непосредственно активировать эффекторные функции эозинофилов без участия антител класса IgE (рис. 5).

Третий вариант гуморального иммунного ответа развивается на тимуснезависимые антигены

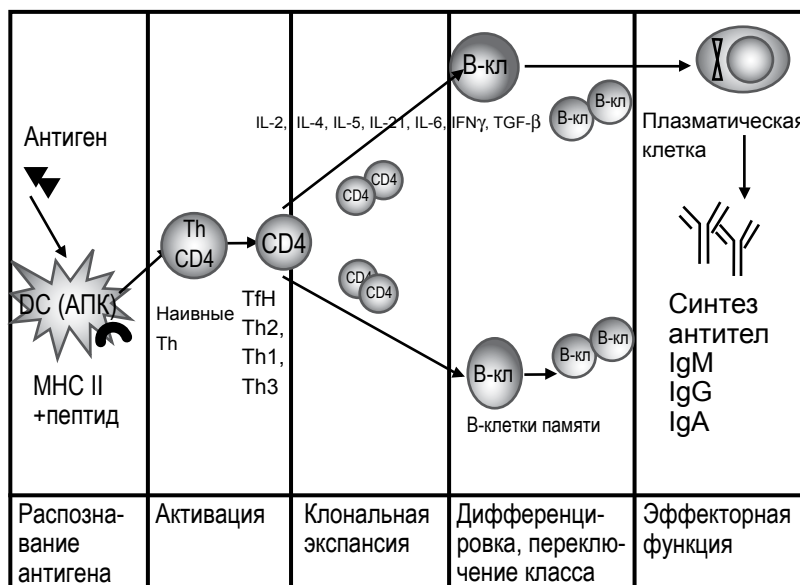


Рисунок 4. Развитие первичного иммунного ответа с продукцией антител классов IgM, IgG, IgA

без участия Т-хелперов. К тимуснезависимым антигенам относятся бактериальные гетерополисахариды, характеризующиеся жесткой структурой и наличием часто повторяющихся антигенных детерминант (например, пневмококковый полисахарид); бактериальные липополисахариды, обладающие адьювантным действием (например, липополисахарид *E. coli*); некоторые синтетические антигены. В ответе на эти антигены участвуют минорные субпопуляции В-клеток: В1-лимфоциты и В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки.

Th17-тип иммунного ответа. Th17-клетки – субпопуляция Т-хелперов, открытая несколько лет назад. Свое название эти клетки получили в связи с тем, что они продуцируют IL-17A, E

(или IL-25) и F, относящиеся к семейству IL-17 (которое помимо названных цитокинов включает IL-17B, C и D). Помимо этого Th17-клетки продуцируют IL-21 и IL-22. Th17-тип иммунного ответа имеет сходство как с Th1-, так и с Th2-ответами. Th17-клетки обеспечивают резистентность к возбудителям *Listeria*, *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Leishmania* и *Francisella*. Преимущественная продукция IL-17 отмечается при инфекциях, вызванных *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacteroides fragilis*, грибами. Существенную и специфичную роль Th17-ответ имеет в таких экспериментальных моделях у грызунов, как поражение легких *Klebsiella*, инфекция, развивающаяся при внутривенном введении *Candida albicans*, а также вызванная

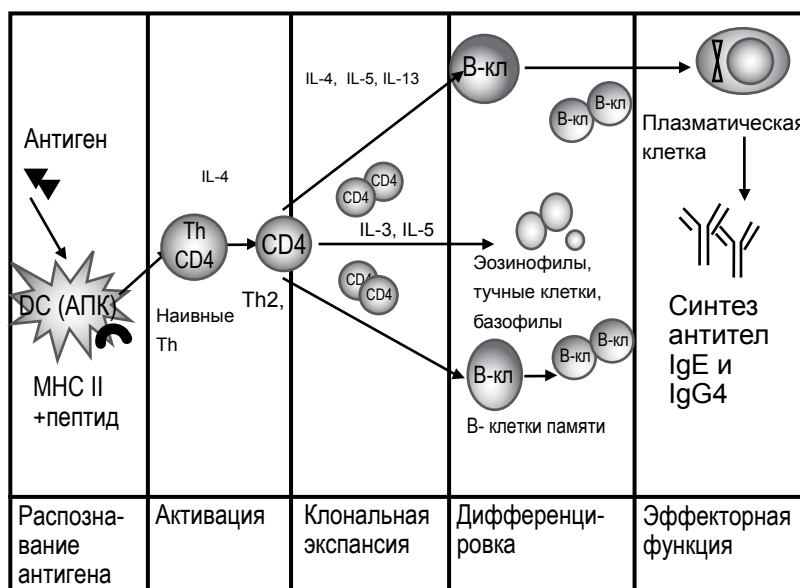


Рисунок 5. Развитие первичного иммунного ответа по Th2-типу

в кишечнике естественным патогеном *Citrobacter rodentium*. Кроме участия в контроле инфекций Th17-клетки играют важную роль в индукции и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, в частности рассеянного склероза. В качестве вторичных эффекторных клеток в реакции Th17-типа вовлекаются гранулоциты и клетки моноцитарно-макрофагального ряда.

Таким образом, в динамике адаптивного иммунного ответа помимо антител как эффекторных молекул и цитотоксических Т-лимфоцитов в элиминацию антигенов и клеток, несущих их, вовлекаются клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета. Главными клеточными эффекторами при реакциях Th1-типа выступают макрофаги и NK-клетки, при антителообразовании с продукцией IgM, IgG, IgA – нейтрофилы и макрофаги, при реакциях Th2-типа – эозинофилы, тучные клетки, базофилы и макрофаги. Основной гуморальной эффекторной системой врожденного иммунитета является система комплемента (рис. 6).

При сопоставлении эффекторных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета нетрудно заметить, что в элиминации патогена используются почти идентичные механизмы. Эффекторные антигенспецифические молекулы и клетки адаптивного иммунитета придают более высокую специфичность эффекторным механизмам врожденного иммунитета и усиливают их за счет контактных межклеточных взаимодействий и стимулирующего действия цитокинов. Во всех вариантах основной эффекторной клеткой, завершающей элиминацию патогена, является макрофаг.

Накопление иммунокомпетентных клеток и концентрация антител в очаге воспаления

Основной территорией, на которой происходит активация, пролиферация, дифференцировка клеток при развитии адаптивного иммунного

ответа с образованием антител и/или эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов, являются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны селезенки, лимфатических узлов и лимфоидных образований слизистых. Образующиеся в этих вторичных органах иммунной системы антитела и эффекторные Т-лимфоциты через систему кровообращения поступают в очаг воспаления, где и разыгрываются главные события, связанные с элиминацией патогена. Привлечению эффекторных Т-лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета в зону воспаления способствуют хемоаттрактанты, среди которых наибольшую роль играют хемокины, С3а- и С5а-компоненты комплемента, формилметионин-содержащие пептиды бактерий, низкомолекулярные медиаторы воспаления, а также повышение экспрессии клетками эндотелия посткапиллярных венул Р- (CD62P) и Е-селектинов (CD62E), ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106). Еще раз напомним, что по концепции опасности, предложенной П. Матсингер (P. Matzinger), ведущую роль в запуске реакций приобретенного иммунитета играют активация дендритных клеток и продукция ими провоспалительных цитокинов, включая хемокины. Дендритные клетки, как и другие антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, клетки Лангерганса), – это, по сути, мостик между врожденным и приобретенным иммунитетом. Для поступления в очаг воспаления антител, а также гуморальных эффекторов врожденного иммунитета важное значение имеет повышение проницаемости капилляров и увеличение гидростатического давления, связанное с развитием венозной гиперемии.

Деструкция иммунокомпетентными клетками и эффекторными молекулами антигенов и клеток, поврежденных патогеном

Полное разрушение патогена в очаге воспаления происходит в результате реализации эф-

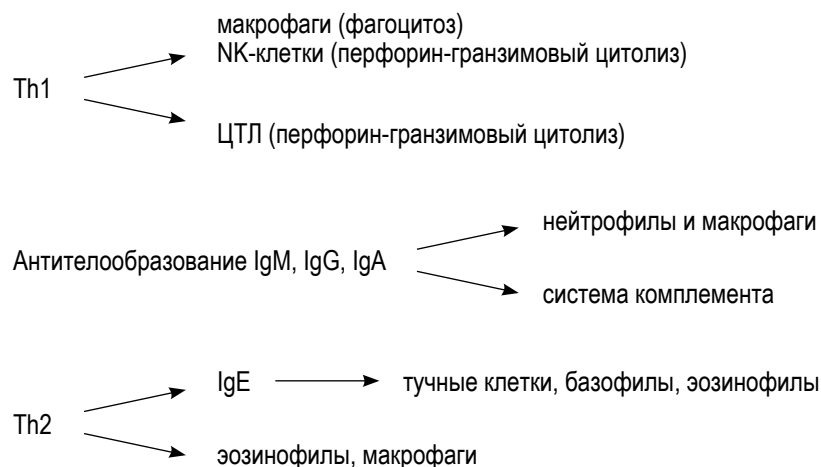


Рисунок 6. Участие эффекторных систем врожденного иммунитета в эффекторных реакциях приобретенного иммунитета

факторных механизмов, связанных с активацией белков системы комплемента и комплемент-зависимым цитолизом, опсонизацией при фагоцитозе, деструкцией фагоцитами при участии радикалов кислорода и оксида азота, НК-клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами клеток, несущих антигены, PAMP или DAMP.

Выведение продуктов распада общеорганизменными системами выделения

Низкомолекулярные метаболиты, образовавшиеся в предшествующей стадии удаляются из организма через системы выделения — почки и желудочно-кишечный тракт.

Регенерация Выздоровление. Поствоспалительная иммуносупрессия с сохранением иммунологической памяти

В организме, санированном от патогена, развивается последняя, завершающая стадия — продолжается регенерация, наступает выздоровление, отмечается спад продуктивного иммунного ответа с появлением иммунологической памяти.

Иммунологическая память — это приобретенная способность иммунной системы отвечать более быстро и эффективно на повторный контакт с тем же антигеном в виде антигенспецифических гуморальных и клеточных реакций.

Благодаря клеткам памяти, которые длительное время персистируют в организме (часто на протяжении всей жизни), при повторном попадании того же антигена в организм вторичный иммунный ответ развивается значительно быстрее (сокращается продолжительность индуктивного периода) и интенсивнее, причем продукция антител детерминирована строго генетически. В ранние сроки первичного иммунного ответа до 80% антител приходится на IgM, а вторичного — до 90% приходится на IgG. При вторичном иммунном ответе нет характерного для первичного последовательного переключения с IgM на IgG, а затем на IgA. Уровень послед-

них повышается одновременно с IgM, так как в организме имеются увеличенные в численности клоны В-клеток памяти, несущих мембранные IgG и IgA. Антитела классов IgG и IgA обладают значительно более высоким сродством (аффинностью) к антигенным детерминантам. Повышение аффинности — результат соматических гипермутаций генов иммуноглобулинов в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов и антигензависимой селекции клонов В-лимфоцитов при иммунном ответе.

Общезиологические закономерности функционирования иммунной системы

Динамика первичного и вторичного иммунного ответа демонстрирует, что реакция клеток иммунной системы подчиняется тем же физиологическим закономерностям, которые установлены проф. Н.Е. Введенским для нервно-мышечного препарата. Академик П.Ф. Здродовский (1969 г.) сформулировал следующие законы функционирования иммунной системы:

- 1) Закон силы.
- 2) Закон конкуренции.
- 3) Закон интервалов.
- 4) Закон суммации раздражений.

При исследовании действий патогена (антигена) П.В. Здродовским установлено, что иммунная система подчиняется общезиологическим иммунологическим закономерностям специального порядка.

Закон силы: чем больше доза антигена, тем выше титр антител и больше эффекторных клеток; все это происходит в определенном диапазоне доз, которые являются иммуногенными. На сверхбольшие дозы антигена иммунный ответ не развивается, формируется приобретенная иммунологическая толерантность высокой зоны. Эта закономерность впервые описана в 1944 г. Фелтоном (иммунологический паралич Фелтон). Феномен сходен с описанным в 1920 г. Н.Е. Вве-

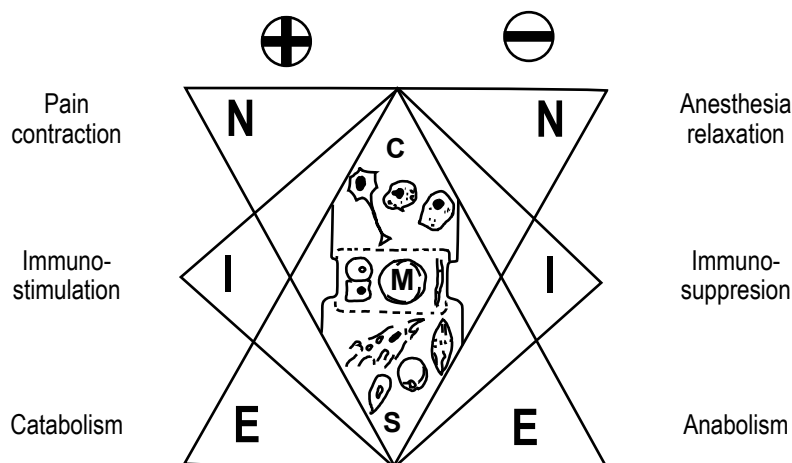


Рисунок 7. Структура реакции организма на патогенное воздействие (по M. Aller et al., 2001)

денским явлением парабиоза. В условиях ежедневного длительного введения очень малых доз антигена развивается иммунологическая толерантность низкой зоны, связанная с активацией регуляторных Т-клеток.

Закон конкуренции антигенов: при одновременном воздействии нескольких антигенов иммунный ответ возникает только на тот, который является оптимальным антигенным раздражителем, на остальные антигены ответ слабее. Например, при вакцинации детей АКДС-вакциной развивающийся ответ неодинаков. При оценке уровня антител к коклюшному антигену, дифтерийному и столбнячному анатоксинам удовлетворительный ответ выявляется у 50-60% детей, слабый или отрицательный у 35-45%, а у 3-5% развивается аллергия. Увеличение количества антигенов в эксперименте на этапе доклинических испытаний приводит к полной утрате иммуногенности вакцин.

Закон интервалов: необходимо использовать оптимальные интервалы между повторными инъекциями антигена для получения наиболее высокого иммунного ответа при вакцинации, опираясь на закономерности функционирования иммунной системы. По сути, это закон ревакцинации: оптимальный вторичный иммунный ответ развивается, если интервал между инъекциями составляет не менее 3-4 недель, а лучше несколько месяцев.

Закон суммации раздражений: чем больше инъекций, тем выше титры антител, т. е. идет суммация раздражений.

Иммунная система как составная часть единой НЭИМ-системы

Иммунная система является составной частью единой гомеостатической нервно-эндокринно-иммунной (НЭИМ) системы.

Во-первых, иммунная система отвечает за сохранение генетического гомеостаза организма. Подобно органам чувств, она является своеобразным сканером поступающей в организм информации — проверяет внутри организма поступающие извне и эндогенные макромолекулы и биологические объекты на наличие опасности нарушения биологической индивидуальности организма. В случае обнаружения «чужих» или «измененных своих» антигенов она их анализирует, отвечает на их воздействие и запоминает.

Иммунная система наряду с ЦНС обладает на основе приобретенного опыта свойством дополнять генетически детерминированную программу поведения организма за исключением того, что ее аналитическая деятельность протекает вне рамок нашего сознания.

Во-вторых, иммунная система, наряду с нервной и эндокринной является важнейшей регуляторной системой организма. И в условиях нормы, и особенно в условиях повреждения все

3 системы работают синхронно, кооперативно, способствуя развитию общего адаптационного синдрома, мобилизующего ресурсы организма для устранения и самого повреждающего фактора, и последствий его воздействия. При этом иммунная система, подобно центральной нервной системе формирует морфофункциональную доминанту, ядром которой выступают антигенспецифические клоны Т и В-лимфоцитов.

В процессе эволюции резко усложнились механизмы, обеспечивающие взаимосвязь трех регуляторных систем. На любые воздействия реагируют все три системы: они включаются сразу, динамично, однако вклад ответа каждой во времени различен (рис. 7). Особую роль в их взаимодействии при этом играет цитокиновая сеть, включающаяся на всех этапах во всех системах.

В целом во всех системах формирование единого нейро-эндокринно-иммунного комплекса стало эволюционной вершиной развития биоинформационных систем.

Подводя итог сказанному, можно дать следующее определение.

Иммунитет — это способ защиты организма от различных веществ, характеризующийся изменением функциональной активности иммунных клеток, обладающий выраженным регуляторным влиянием и реализующий свои эффекты преимущественно в очаге воспаления.

Список литературы

1. Патология: Учебник: в 2 т. / Под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 608 с.; Т. 2. — 640 с.
2. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патолофизиология: учебник. — М.: Вече, 2001. — 704 с.
3. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 259 с.
4. Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие / под ред. В.А. Черешнева. — Екатеринбург: УрО РАН, 2010. — 262 с.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
6. Хайтов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 320 с.
7. Ярилин А.А. Иммунология : Учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
8. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт / Пер. с англ. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
9. Бурместер Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто / Пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. — 320 с.

поступила в редакцию 25.04.2011
принята к печати 31.05.2011