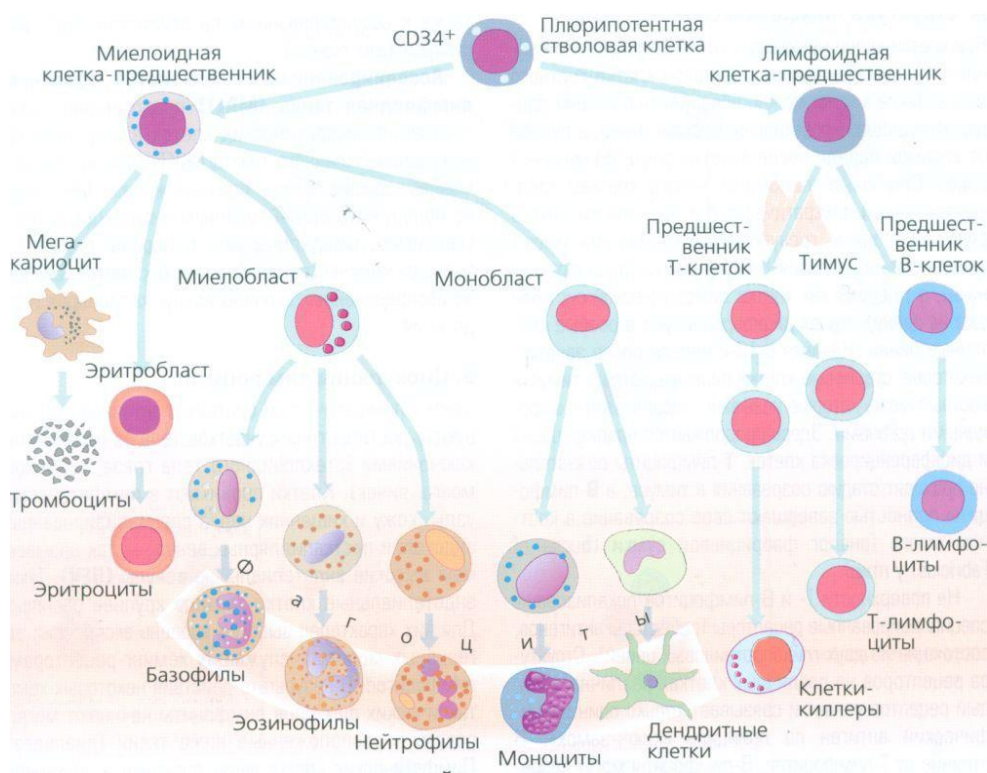


ИВАНОВ Д.В.

ИММУНОЛОГИЯ. ИММУНОДЕФИЦИТЫ ЖИВОТНЫХ

Учебное пособие



БРЯНСКАЯ ОБЛАСТЬ 2019

УДК 619:616.1/.4 (07)

ББК 48:28.674

И 20

Иванов, Д. В. Иммунология. Иммунодефициты животных: учебное пособие / Д. В. Иванов. – Брянск: Изд-во Брянский ГАУ, 2019. - 154 с.

В пособии представлены: механизмы врожденного (естественного) иммунитета и адаптивного иммунитета, возрастные особенности иммунологического статуса животных. Также рассмотрены иммунопатологические реакции животных и стратегия иммунокоррекции. Эти вопросы необходимы для усвоения курса по дисциплине "Иммунология" как под руководством педагога, так и в процессе самостоятельной работы.

Учебное пособие предназначено для студентов очной и заочной форм обучения сельскохозяйственных и аграрных вузов (36.05.01), изучающих иммунологию.

Рецензент: *доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедры эпизоотологии, микробиологии, паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Брянского ГАУ Е.В. Крапивина.*

Рекомендовано к изданию решением учебно-методической комиссии института ветеринарной медицины и биотехнологии Брянского ГАУ от «26» июня 2019 г., протокол № 11.

© Брянский ГАУ, 2019

© Иванов Д.В., 2019

Введение

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

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

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

Система иммунитета имеет две основные ветви, что отражает ее эволюционную историю. Она включает древний компонент – врожденный иммунитет, и более позднее филогенетическое приобретение – адаптивный иммунитет. Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности – чужеродных молекул, экспрессируемых возбудителями инфекций, – и уничтожении их носителей с помощью комплекса реакций, из которых наиболее важен фагоцитоз. В рамках врожденного иммунитета сформировался дополнительный механизм ответа на эндогенные сигналы опасности, служащий основой защиты от трансформированных (опухолевых) клеток. Адаптивный иммунитет основан на индивидуальном распознавании антигенов

– макромолекул, обычно чужеродных, но не обязательно связанных с патогенами. Это придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, но создает риск развития аутоиммунного повреждения. Для запуска адаптивного иммунитета необходима активация врожденного иммунитета. Адаптивный иммунитет практически не располагает собственными эффекторными механизмами, но, используя эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придает им большую избирательность и повышает их эффективность. Главное преимущество адаптивного иммунитета перед врожденным – формирование иммунологической памяти, резко повышающей эффективность иммунной защиты при повторной встрече с антигеном и фактически предотвращающей при этом развитие заболевания.

Врожденный (естественный) иммунитет

Реализация врожденного иммунитета обусловлена деятельностью многих типов клеток. Основную роль при этом играют **клетки миелоидного происхождения**, играющие роль классических эффекторов врожденного иммунитета.

К миелоидным клеткам относят, в первую очередь, большинство **лейкоцитов крови** (все лейкоциты, кроме лимфоцитов). Все они развиваются в органах кроветворения (у взрослых млекопитающих, включая человека, – в костном мозгу), все проходят стадию циркуляции в составе лейкоцитов крови. Одни клетки (дендритные, тучные) циркулируют настолько кратковременно и в столь малом количестве, что при обычном определении лейкоцитарной формулы их выявить не удастся. Другие клетки (нейтрофилы, моноциты) представляют основной компонент пула лейкоцитов крови. Все разновидности миелоидных клеток спонтанно мигрируют из крови в ткани, где быстро погибают (нейтрофилы) или длительно функционируют, проникая в качестве **резидентных клеток** практически во все органы и ткани, изменяя при этом под влиянием микроокружения свои морфофункциональные особенности (так, к тканевым формам моноцитов относят макрофаги и миелоидные дендритные клетки). Кроме того, кровоток служит депо, из которого клетки мигрируют в очаги развивающегося воспаления (например, при проникновении патогенов и т.д.), где преимущественно и реализуется их защитная функция. Таким образом, участие миелоидных клеток в обеспечении врожденного иммунитета складывается из экстренной реакции клеток, мобилизуемых из кровотока в условиях воспаления, и постоянной «фоновой» деятельности резидентных клеток. Дендритным клеткам принадлежит другая важная особенность – они обеспечивают запуск адаптивного иммунитета.

Кроветворные стволовые клетки и миелопоэз

Как уже отмечено, у взрослых млекопитающих, включая человека, миелопоэз происходит в костном мозгу. Все клетки крови происходят от гемопоэ-

тических стволовых клеток. Стволовые кроветворные клетки проходят 3 стадии развития, различающиеся по способности восстанавливать кроветворение при переносе их облученным животным:

- стволовые клетки длительного действия;
- стволовые клетки короткого действия;
- мультипотентные родоначальные клетки

Для всех стадий характерен мембранный фенотип $\text{Lin}^- \text{Sca-1}^+ \text{c-Kit}^+$ [Lin – линейные маркеры; Sca-1 – антиген стволовых клеток (*Stem cell antigen*); c-Kit – лиганд фактора стволовых клеток SCF (*Stem cell factor*)]. Стволовые клетки на 2-й и 3-й стадии развития несут на поверхности молекулу CD34 . Этот маркер чаще всего используют в качестве идентификационного для выявления стволовых клеток и их ближайших потомков. Для гемопоэтических стволовых клеток человека характерно отсутствие линейных маркеров, наличие молекулы CD34 и отсутствие молекулы CD38 . Последняя появляется на стадии коммитированных предковых клеток – общих лимфоидного (CLP) и миелоидного предшественников. В костном мозгу человека содержится 0,5–5% CD34^+ клеток, только 1–10% из них лишены CD38 , т.е. могут рассматриваться как кандидаты в стволовые клетки. Истинных стволовых клеток, т.е. клеток, способных длительно поддерживать гемопоэз *in vitro* или при пересадке в организм, значительно меньше – 1 на 10^4 $\text{Lin}^- \text{CD34}^+ \text{Thy-1}^-$ клеток.

Стволовые клетки делятся медленно (около 5% находятся в S и G2 фазах клеточного цикла; каждая клетка делится 1 раз в 30–60 сут). Жизнеспособность стволовых клеток обеспечивается стромальными клетками костного мозга, формирующими их нишу. Большинство стволовых кроветворных клеток расположено в эндостальной части костного мозга, а также в синусоидах (соответственно – эндостальная и сосудистая ниши). Таких клеток мало в центральной части костного мозга. Основную роль в поддержании жизнеспособности и обеспечении функционирования стволовых клеток играют их контакты со специализированными остеобластами ниш. В зонах контакта происходит взаимодействие многих пар молекул, включая молекулы адгезии (интегрины и их ре-

цепторы), мембранные цитокины (SCF и его лиганд, c-Kit), хемотаксические молекулы (хемокины и их рецепторы) и т.д. Роль растворимых факторов (цитокинов) в регуляции жизнеспособности и активности стволовых клеток невелика. Стволовые клетки входят в клеточный цикл и дифференцируются только при ослаблении связи с нишей и утрате контактов с остеобластами. Важная особенность стволовых клеток – сбалансированность процессов пролиферации и дифференцировки: на уровне популяции одна из дочерних клеток продолжает делиться, тогда как другая подвергается дифференцировке, то есть созревает. В результате пролиферирующие клетки образуют как бы ствол, от которого постоянно отделяются клетки, уходящие в дифференцировку.

Дифференцируясь, стволовые кроветворные клетки дают начало двум основным ветвям клеток крови – миелоидной и лимфоидной. Несколько схематизируя, можно сказать, что эти ветви обеспечивают развитие клеток соответственно врожденного и адаптивного иммунитета. Исходные клетки миелоидного пути развития клеток – общие миелоидные предшественники. Они образуются как в эндостальной, так и в сосудистой нишах и отличаются от стволовых клеток отсутствием мембранной молекулы Sca-1, а от CLP – рецептора для IL-7.

Из общего миелоидного предшественника происходят все клетки крови, кроме лимфоцитов. Рассмотрим только развитие клеток врожденного иммунитета по 3 линиям дифференцировки. Наиболее важная из них – гранулоцитарно-макрофагальная, или GM-линия. Она дает начало двум дочерним линиям – моноцитарной (M-линия) и гранулоцитарной (G-линия). Вопрос о развитии эозинофилов и базофилов до конца не решен. Есть данные о наличии у них общего предшественника, дифференцирующегося впоследствии на эозинофильную и базофильную линии. С помощью традиционного морфологического подхода выделяют несколько стадий развития миелоидных клеток: миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные (зрелые) формы. Клетки на 2 последних стадиях в норме присутствуют в кровотоке. Накапливается все больше свидетельств, что традиционное представление гемопоэза в виде «дерева» не точно, поскольку описаны многочисленные от-

клонения от сложившейся схемы. Так, известны клетки-предшественники, общие для моноцитов и В-лимфоцитов или моноцитов и Т-лимфоцитов. Гемопозезу свойственна значительная степень пластичности.

Для дифференцировки миелоидных (как и любых других) клеток необходима экспрессия определенного набора факторов транскрипции. Эти ядерные белки обладают сродством к конкретным последовательностям ДНК в промоторных участках генов и, соединяясь с ними, обеспечивают экспрессию этих генов. Обычно с промотором соединяется целый комплекс транскрипционных факторов, среди которых есть постоянно присутствующие (конститутивные) и индуцируемые факторы; некоторые из них характерны для различных стадий развития клеток. Так, при миелопозезе для большинства линий и стадий развития клеток выявлены относительно специфичные для них транскрипционные факторы. Например, экспрессия транскрипционного фактора *Ikaros* характерна для лимфоидной, но не миелоидной ветви гемопозеза. При миелопозезе высокий уровень экспрессии фактора PU.1 необходим для развития клеток GM-линии, низкий уровень выявляют в клетках эозинофильного ряда, а в базофилах этот фактор отсутствует. Моноцитарный и гранулоцитарный ряды различаются скорее комбинацией транскрипционных факторов, чем наличием одного специфичного; нейтрофилы отличаются от моноцитов экспрессией разных изоформ фактора C/EBP. Спектры дифференцировочных факторов базофилов и других миелоидных клеток крови не перекрываются.

Незрелые кроветворные клетки легко подвергаются апоптозу. Для сохранения жизнеспособности им необходимо присутствие в микроокружении цитокинов. Основным цитокином, общим практически для всех миелоидных клеток, начиная от общего миелоидного предшественника, считают гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). На ранних этапах миелопозеза сходную роль выполняет IL-3, называемый также полипоэтином. При созревании и специализации клеток для сохранения жизнеспособности им необходимы линейно-специфические цитокины: для моноцитарного ряда – моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), а для

нейтрофильного – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Подобную роль при развитии эозинофилов играет IL-5. Во всех этих случаях наряду с названными цитокинами роль фактора выживания и колониестимулирующего фактора выполняют GM-CSF и, в меньшей степени, IL-3. Базофилам для развития нужен комплекс факторов, в котором главную роль играет CSF.

Между появлением гранулоцитарно-макрофагального предшественника и его дифференцировкой на моноцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный предшественники проходит около 5 сут – это один из самых длительных этапов миелопоэза. Следующий этап – созревание – значительно отличается по продолжительности для моноцитов и гранулоцитов: если для созревания моноцита необходимо 2-3 сут, то для созревания нейтрофильного гранулоцита – 10-12 сут. После созревания моноциты находятся в костном мозгу еще сутки и затем покидают его, поступая в кровотоки. При этом клетки сохраняют способность к делению и дальнейшей дифференцировке. Нейтрофилы остаются в костном мозгу в течение 1–2 сут. и выходят в кровь не просто зрелой, а старой клеткой с ограниченными способностями, неспособной к делению, индуцированной экспрессии генов и синтезу белка. Наиболее короткий промежуток времени требуется для развития в костном мозгу эозинофилов (2-4 сут). Аналогичные данные для базофилов отсутствуют.

Выход лейкоцитов из костного мозга в кровотоки происходит вследствие ослабления взаимодействия хемокинов, выделяемых стромальными клетками костного мозга с рецепторами лейкоцитов. Наиболее важный хемокин, удерживающий созревающие клетки в костном мозгу, – CXCL12 (SDF-1 – *Stroma derived factor 1*, фактор стромальных клеток 1), распознаваемый рецептором CXCR4. Под влиянием колониестимулирующих факторов (гемопоэтинов) происходит ослабление выработки хемокинов и экспрессии их рецепторов, что позволяет созревшим клеткам покинуть костный мозг. Сегментоядерные (нейтрофильные и эозинофильные) лейкоциты пребывают в кровотоке менее 12 ч; моноциты циркулируют в течение нескольких дней. Затем клетки мигрируют из крови в ткани. Этот процесс регулируется хемокиновыми сигналами и про-

исходит с участием молекул адгезии (селектинов, интегринов) и их рецепторов. В норме экстравазация лейкоцитов осуществляется по тем же законам, что и при воспалении, но менее интенсивно в связи с меньшей проницаемостью сосудистой стенки и более слабой хемокиновой стимуляцией.

Длительность пребывания миелоидных клеток в тканях также существенно варьирует: для нейтрофилов и эозинофилов она значительно меньше, чем для моноцитов. Так, в тканях нейтрофилы живут всего 3–5 сут, эозинофилы – 10–12 сут, тогда как моноциты (точнее, макрофаги, в которые они превращаются в тканевом микроокружении) могут находиться в тканях до нескольких лет (для разных субпопуляций макрофагов этот показатель существенно различается). Нейтрофилы, эозинофилы и базофилы мобилизуются из крови в ткани в особых экстренных случаях (острое воспаление, аллергические процессы). Моноциты/макрофаги, наоборот, играют преимущественно роль клеток, длительное время живущих и функционирующих в различных тканях. В связи с этим нужно отметить значительно более высокую производительность гранулоцитопоеза по сравнению с моноцитопоезом. За сутки в организме человека образуется и поступает в кровоток около 10^{11} нейтрофилов, что по массе составляет около 100 г, т.е. примерно 0,1% от массы тела; такое же количество гранулоцитов ежедневно погибает. Производительность моноцитопоеза в 20 раз ниже: за сутки образуется и поступает в кровоток до 5×10^9 моноцитов. Это обусловлено значительно большей продолжительностью жизни моноцитов/макрофагов.

Существует еще по крайней мере 2 разновидности миелоидных клеток, происходящих из костного мозга, но использующих кровяное русло только в качестве кратковременного транзитного участка по пути в ткани – дендритные и тучные клетки. Развитие этих клеток будет рассмотрено отдельно при описании их функций.

Нейтрофилы

Нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты (нейтрофильные гранулоциты, или нейтрофилы) – преобладающая популяция белых клеток крови. Раз-

витие нейтрофилов контролируется цитокинами, из которых главную роль играет G-CSF, а вспомогательную – GM-CSF, IL-3 и IL-6. Повышение содержания нейтрофилов в условиях воспаления регулируется цитокинами IL-17 и IL-23. IL-23 индуцирует образование IL-17, а он стимулирует выработку G-CSF.

В крови человека содержится $2,0\text{--}7,5 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилов, что составляет 50–70% от общего числа лейкоцитов крови; также в крови присутствует некоторое количество ($0,04\text{--}0,3 \times 10^9/\text{л}$, т.е. 1–6%) палочкоядерных форм нейтрофилов, не завершивших созревание. Ядро таких клеток не сегментировано, хотя и имеет уплотненную структуру хроматина. В кровотоке присутствует только 1–2% общего числа зрелых нейтрофилов в организме (остальные представлены в тканях, преимущественно в костном мозгу). Срок их пребывания в циркуляции составляет 7–10 ч.

После кратковременной циркуляции нейтрофилы покидают кровоток и мигрируют в ткани. Примерно 30% нейтрофилов, выходящих из кровотока, мигрируют в печень и костный мозг; около 20% – в легкие (точнее в их микроциркуляторное русло); около 15% – в селезенку. Основными хемотаксическими факторами для нейтрофилов служат лейкотриен B₄ и IL-8, в небольших количествах вырабатываемые в тканях. Миграция происходит с участием молекул адгезии (β₂-интегрины, P- и E-селектины), а также фермента эластазы, секретлируемого самими нейтрофилами. Через 3–5 сут пребывания в тканях нейтрофилы подвергаются спонтанному апоптозу, т.е. запрограммированной гибели, и их фагоцитируют резидентные макрофаги, что предотвращает нанесение ущерба окружающим клеткам. В настоящее время допускается возможность превращения небольшой фракции тканевых нейтрофилов в долгоживущую форму и даже их дифференцировки в макрофаги. В целом функция тканевых нейтрофилов остается невыясненной.

Диаметр нейтрофилов составляет 9–12 мкм. Им свойственна уникальная морфология: ядро сегментированное (обычно состоит из 3 сегментов) с плотно упакованным хроматином (гетерохроматином); цитоплазма содержит нейтральные (по данным окрашивания) гранулы, что и определяет название

этих клеток. Особенности хроматиновой структуры ядра (недоступность промоторных участков для дифференцировочных факторов) значительно ограничивает экспрессию генов и синтез макромолекул нейтрофилами *de novo*. Тем не менее, вопреки ранее существовавшим представлениям, нейтрофилы сохраняют способность к биосинтезу, хотя и в ограниченном масштабе.

Поскольку нейтрофилы имеют характерную морфологию, потребность в определении их мембранного фенотипа возникает только при специальном цитометрическом анализе. Для нейтрофилов характерна экспрессия на поверхности клетки ряда молекул: CD13 (аминопептидаза N, рецептор для ряда вирусов), CD14 - рецептора для липополисахарида (ЛПС) (представлен в меньших количествах, чем на моноцитах), β_2 -интегринов (LFA-1, Mac-1 и p155/95); Fc-рецепторов [Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16)], рецепторов для компонентов комплемента (CR1, CR3 и CR4), рецепторов для хемотаксических факторов (C3aR, C5aR, рецептор для лейкотриена B4). Под влиянием ряда цитокинов (прежде всего GM-CSF) нейтрофилы экспрессируют молекулы MHC класса II (MHC-II); молекулы MHC-I экспрессируются на них конститутивно. Наиболее важные молекулы, определяющие развитие, миграцию и активацию нейтрофилов, – рецепторы для G-CSF (основного фактора, регулирующего их развитие), а также для IL-17 и IL-23, основного хемотаксического фактора – IL-8 (CXCR1, CXCR2) и хемокина, определяющего связь нейтрофилов с тканями – SDF-1 (CXCR4).

Наибольшее своеобразие свойственно гранулам нейтрофилов, представляющим разновидность лизосом. Различают 4 разновидности гранул этих клеток: азурофильные (первичные), специфические (вторичные), желатиновые (третичные) и секреторные везикулы. Специфические гранулы содержат ферменты, проявляющие свою активность при нейтральных и слабощелочных значениях pH: лактоферрин, щелочную фосфатазу, лизоцим, а также белок BPI, связывающий витамин B₁₂. Маркерами этой разновидности гранул служат лактоферрин и мембранная молекула CD66.

В специфических гранулах содержится большое количество фермента

NADPH-оксидазы, катализирующего «кислородный взрыв» и образование активных форм кислорода – главных факторов бактерицидности фагоцитов. Азурофильные гранулы содержат широкий набор гидролаз и других ферментов, активных при кислых значениях pH: миелопероксидазу, α -фукозидазу, 5'-нуклеотидазу, β -галактозидазу, арилсульфатазу, α -ман-нозидазу, N-ацетилглюкозаминидазу, β -глюкуронидазу, кислую глицерофосфатазу, лизоцим (мурамилидазу), нейтральные протеазы (серпроцидины) – катепсин G, эластазу, коллагеназу, азурацидин, а также дефензины, кателицидины, лактоферрин, гранулофизин, кислые глюкозаминогликаны и другие вещества. Маркерами азурофильных гранул служат фермент миелопероксидаза и мембранная молекула CD63. Желатиновые (третичные) гранулы в соответствии с названием содержат желатиназу. Наконец, четвертый тип гранул – секреторные везикулы – содержат щелочную фосфатазу.

Таблица

Свойства гранул клеток врожденного иммунитета

Тип клеток	Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное назначение содержимого
Нейтрофилы	Специфические (вторичные)	NADPH-оксидаза, лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим и т.д.	Быстрая фаза бактериолиза
	Азурофильные (первичные)	Миелопероксидаза, кислые гидролазы, лизоцим, дефензины, нейтральные протеазы (серпроцидины) и т.д.	Медленная фаза бактериолиза
	Желатиновые (третичные)	Желатиназа	Обеспечение миграции
	Секреторные везикулы	Щелочная фосфатаза	Взаимодействие с микроокружением
Эозинофилы	Специфические (крупные, вторичные)	Главный основной белок, катионный белок, пероксидаза, нейротоксин, коллагеназа, миелопероксидаза, цитокины: GM-CSF, TNF α , IL-2, IL-4, IL-6	Внеклеточный цитоллиз
	Мелкие	Арилсульфатаза B, кислая фосфатаза, пероксидаза	Бактерицидность
	Первичные	Лизофосфолипаза (в кристаллах Шарко-Лейдена)	Липидный метаболизм
	Липидные тельца	Арахидоновая кислота, липоксигеназа, циклоксигеназа	Выработкаэйкозаноидов

Продолжение таблицы

Тучные клетки	Базофильные	Гистамин, протеазы, пептидогликаны, гликозаминогликаны, протеин Шарко–Лейдена, пероксидаза	Предобразованные факторы немедленной аллергии
Базофилы	Базофильные	Гистамин, протеазы, пептидогликаны, гликозаминогликаны, кислые гидролазы, пероксидаза	Предобразованные факторы немедленной аллергии
НК-клетки	Цитотоксические	Перфорин, гранзим В, гранулизин	Осуществление цитолиза

При стимуляции нейтрофилов в первую очередь происходит высвобождение содержимого секреторных пузырьков. Преодолевать базальные мембраны нейтрофилам позволяет секрет желатиназных гранул. Специфические, а затем азурофильные гранулы сливаются с фагосомами в процессе фагоцитоза (через 30 с и 1–3 мин после поглощения частицы соответственно). Комплекс бактерицидных факторов, присутствующих в гранулах, обеспечивает разрушение многих микроорганизмов. Наиболее эффективно содержимое гранул повреждает стрептококки, стафилококки и грибы (включая кандиды). Содержимое гранул, особенно азурофильных, может секретироваться в результате дегрануляции. После дегрануляции восстановления гранул не происходит.

Наряду с моноцитами/макрофагами нейтрофилы рассматривают как основные фагоцитирующие клетки. При этом нейтрофилы мигрируют из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов. Скорость мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью развивать метаболические процессы («кислородный взрыв») в течение секунд. Все это делает нейтрофилы оптимально приспособленными для осуществления ранних этапов иммунной защиты в рамках острой воспалительной реакции.

Таблица

Функциональные различия нейтрофилов и моноцитов/макрофагов

Свойство	Нейтрофилы	Моноциты/макрофаги
Сроки жизни	Короткий (3–5 сут)	Длительный (недели, месяцы)
Темп мобилизации и активации	Быстрый (минуты)	Более медленный (часы)
Длительность активации	Короткая (минуты)	Длительная (часы)
Способность к пиноцитозу	Умеренная	Высокая

Продолжение таблицы

Способность к фагоцитозу	Очень высокая	Высокая
Регенерация мембраны	Отсутствует	Происходит
Реутилизация фагосом	Невозможна	Возможна
Нелизосомная секреция	Отсутствует	Имеется
Fc-рецепторы	FcγII, FcγIII; при активации – FcγI	FcγI (спонтанно), FcγII, FcγIII

Эозинофилы

Эозинофилы составляют небольшую часть клеток крови (у человека – 0,5–2% от числа лейкоцитов). В крови они циркулируют меньше суток (по разным данным, от 30 мин до 18 ч), после чего мигрируют в ткани и пребывают там в течение 10–12 сут. Зрелые эозинофилы представляют крупные клетки (18–20 мкм в диаметре) с сегментированным (двудольным) ядром. Они содержат крупные (до 1 мкм) эозинофильные гранулы. Помимо этих крупных гранул, называемых специфическими, или вторичными, в зрелых эозинофилах присутствуют еще три типа гранул – первичные, мелкие гранулы, а также липидные тельца.

На поверхности эозинофилов присутствуют маркерные молекулы CD9 и CD35 (рецептор для комплемента – CR1), что позволяет отличить их от нейтрофилов с помощью проточной цитометрии. Кроме того, на клеточной мембране эозинофилов содержится ряд функционально важных рецепторов для антител изотипов IgG (FcγRII, FcγRIII – соответственно CD32 и CD16) и IgE (FcεRII, или CD23), цитокинов (для IL-5, GM-CSF, IL-3 и др.) и хемокинов (в особенности рецептор для эотаксинов CCR3). На поверхности эозинофилов экспрессированы молекулы МНС, причем не только I, но и II класса, что позволяет эозинофилам в определенных ситуациях выступать в качестве АПК. Наконец, на поверхности эозинофилов представлены разнообразные молекулы адгезии, среди которых преобладают β₂-, β₁- и β₇-интегрины и их рецепторы.

Главный щелочной белок (*MBP – major basic protein*), определяющий эозинофильность гранул; эозинофильный катионный белок (*ECP – eosinophil cationic protein*); эозинофильная пероксидаза (*EPO – eosinophilic peroxydase*) и

нейротоксин, происходящий из эозинофилов (*EDN – eosinophil-derived neurotoxin*) – основные компоненты крупных (специфических) эозинофильных гранул. МВР (13,8 кДа) представлен в кристаллической форме и формирует сердцевину гранул. Три других белка содержатся в матриксе гранул. Для МВР и ЕСР характерна токсичность в отношении гельминтов, обусловленная способностью этих молекул встраиваться в мембрану клеток гельминтов и тем самым нарушать их целостность. ЕСР и EDN обладают активностью фермента, расщепляющего рибонуклеиновую кислоту (РНКаза), что определяет их участие в противовирусной защите. Все четыре белка могут быть токсичными для собственных тканей организма. В специфических гранулах присутствуют также цитокины и ферменты (коллагеназа, эластаза, β -глюкуронидаза, катепсин, РНКаза, миелопероксидаза). В мелких гранулах, присутствующих только в тканевых формах эозинофилов, содержатся ферменты (кислая фосфатаза, арилсульфатаза, пероксидаза и ряд других), а в первичных гранулах – кристаллы Шарко–Лейдена, основу которых составляет липофосфолипаза. Липидные тельца содержат все необходимое для синтеза эйкозаноидов: арахидоновую кислоту, липоксигеназу и циклоксигеназу. Секреция содержимого гранул осуществляется за счет экзоцитоза и дегрануляции. При секреции кристаллический МВР переходит в растворимую форму.

Роль эозинофилов в иммунной защите в первую очередь состоит в осуществлении внеклеточного цитолиза, которому принадлежит основная роль в защите от многоклеточных паразитов. Большинство белков эозинофилов повреждают клетки макропаразитов; некоторые (МВР, ЕСР и ЕРО) – также нормальные клетки организма; ЕСР и EDN обладают активностью рибонуклеазы и оказывают противовирусное действие. Основные белки эозинофилов способствуют развитию аллергических реакций (через активацию тучных клеток и базофилов с участием МВР), оказывают регулирующее действие на иммунные процессы (действуя на Т-клетки).

Эозинофилам свойственна слабая фагоцитарная активность. При активации в них образуются и затем секретируются разнообразные бактерицидные

вещества – производные «кислородного взрыва»: активные формы кислорода, перекиси, производные оксида азота, цианидов и галогенов.

Эозинофилы секретируют широкий спектр цитокинов: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TNF α , IFN γ , TGF β , GM-CSF, а также ряд хемокинов (эотаксин – CCL11, RANTES – CCL5, MIP-1 α – CCL3), эйкозаноиды (лейкотриены, фактор агрегации тромбоцитов – PAF), нейропептиды. Хемотаксическими факторами для эозинофилов служат эотаксины (CCL11, CCL24, CCL26), RANTES, а также IL-5. Основные хемокиновые рецепторы эозинофилов – CCR1, CCR2 и CCR3, взаимодействующие с RANTES и эотаксинами. Именно эотаксины 1, 2 и 3 обуславливают основное направление спонтанной миграции эозинофилов – в пищеварительный тракт (они локализуются в *lamina propria* слизистых оболочек). Во время менструальных циклов и при беременности усиливается миграция эозинофилов в матку и молочные железы, где они принимают участие в морфогенезе. Ограниченные количества эозинофилов мигрируют в тимус. Привлечение эозинофилов в очаг аллергического поражения осуществляется преимущественно провоспалительным хемокином RANTES (CCL5), лейкотриенами, PAF и IL-5. Из молекул адгезии наиболее важны для миграции эозинофилов в ткани интегрины: β_7 - ($\alpha_4\beta_7$), β_1 - (VLA-4 – $\alpha_4\beta_1$) и все три β_2 -интегрин, экспрессируемые на поверхности эозинофилов.

Функция эозинофилов в норме заключается в регуляции развития тучных клеток и морфогенетических процессов, связанных с беременностью и половым циклом у самок. Малоизученным остается участие эозинофилов в положительной селекции Т-клеток в тимусе. Благодаря механизму внеклеточного цитолиза, основными факторами которого служат белки гранул эозинофилов, при биологической агрессии эти клетки играют ключевую роль в защите от некоторых гельминтов и других патогенов. Являясь источником ряда цитокинов, эозинофилы участвуют в запуске Th2-зависимых иммунных процессов, в частности аллергических.

Тучные клетки и базофилы

Тучные клетки (мастоциты) и базофилы представляют тканевые клетки, содержащие в цитоплазме базофильные гранулы. Оба типа клеток имеют костномозговое происхождение и принадлежат к миелоидному ряду. Их объединяет ряд других свойств, о которых будет сказано ниже. В отличие от базофилов, относящихся к клеткам крови, тучные клетки не циркулируют в крови и представляют тканевые клетки. Мастоциты реагируют на разного рода повреждающие воздействия, участвуют в развитии воспаления, служат основными эффекторными клетками при гиперчувствительности немедленного типа и входят в первую линию иммунной защиты, обеспечивая в первую очередь защиту от многоклеточных паразитов. Базофилы также могут выполнять аналогичные функции. Однако если тучные клетки, находясь в очагах повреждения, реагируют на него немедленно, вовлечение базофилов в подобные реакции требует их миграции в ткани, что исключает участие базофилов в инициации и осуществлении ранних этапов реакций врожденного иммунитета.

Предполагают, что у тучных клеток и базофилов есть общий предшественник. Однако неясно, развивается ли он непосредственно из общего миелоидного предшественника или служит ответвлением одного из основных направлений миелоидной дифференцировки (эозинофильно-базофильного). Окончательная дифференциация предшественников этих клеток происходит в селезенке. Базофилы могут созревать как в костном мозгу, так и в селезенке, и мигрируют в кровотоки. Дифференцировка тучных клеток проходит иначе: в кровотоки поступают предшественники тучных клеток (у человека эти клетки в циркуляции имеют фенотип $CD13^+ CD33^+ CD34^+ CD38^+ CD117^+$). Из кровотока предшественники тучных клеток мигрируют в ткани (в наибольшем количестве – в слизистую оболочку кишечника), где и завершается созревание мастоцитов. Основные факторы, определяющие дифференцировку тучных клеток – SCF и IL-3; в качестве кофакторов выступают IL-4, IL-9, IL-10 и фактор роста нервов (NGF). В частности, эти факторы обуславливают формирование гранул и пролиферацию клеток. В слизистых оболочках в роли фактора, необходимого для

развития тучных клеток, выступает IL-33. Тучные клетки сохраняют способность к делению и имеют длительный срок жизни – месяцы и даже годы.

Диаметр тучных клеток варьирует от 10 до 20 мкм. Они имеют овальную форму с ворсинчатой поверхностью. Мембранный фенотип тучных клеток выражается формулой $Fc\epsilon RI^+ CD13^+ CD29^+ CD45^+ CD117^+ CD123^+$. Среди мембранных молекул тучных клеток наиболее важны для реализации их функции высокоаффинные рецепторы IgE – FcεRI.

Как уже было сказано, главная морфологическая особенность этих клеток – наличие в их цитоплазме большого количества базофильных гранул (10–150 на клетку). Гранулы разновидностей тучных клеток варьируют по составу, однако они всегда содержат вазоактивные амины, главный из которых – гистамин – реализует значительную часть эффектов тучных клеток при аллергических реакциях. Кроме того, в гранулах содержатся хондроитинсульфаты А и С и/или гепарин, а у некоторых видов животных (например, у кроликов) – серотонин. В состав гранул входят также ферменты: прежде всего протеазы, а также дегидрогеназа, пероксидаза, РНКаза, гистидинкарбоксилаза и кислые гликозамингликаны. Выделяют 3 группы протеаз тучных клеток: триптазы (ферменты со специфичностью, близкой к трипсину; у мышей – 5 разновидностей), химазы (сходны по специфичности с химотрипсином; у мышей – 4 варианта) и карбоксипептидазу А (относится к металлопротеиназам). Перечисленные факторы, содержащиеся в гранулах, – предобразованные вещества. Перекрестное связывание рецепторов FcεRI комплексами IgE-антител с аллергенами обуславливает высвобождение содержимого гранул (дегрануляцию) и проявление всех основных реакций гиперчувствительности немедленного типа. Дегрануляция может быть вызвана также повышением содержания внутриклеточного цАМФ или концентрацией в цитозоле ионов Ca^{2+} . Дегрануляция не сопровождается гибелью клеток – гранулы после выброса регенерируют. Тучные клетки несут некоторые патогенраспознающие рецепторы (TLR-2, TLR-3, TLR-4), что позволяет им распознавать патогены и их продукты напрямую.

При стимуляции тучные клетки синтезируют и секретируют эйкозаноиды и цитокины. Из эйкозаноидов в тучных клетках наибольшее количество вырабатываются лейкотриен C₄ и простагландин E₂. Спектр цитокинов, секретируемых тучными клетками, сходен со спектром цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2-го типа (Th₂): IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF. Тучные клетки вырабатывают также провоспалительные (IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23, TNF α) и гомеостатические цитокины (IL-7 и IL-15), а также TGF β , некоторые хемокины и интерфероны основных типов. IL-4, TNF и GM-CSF мастоциты вырабатывают спонтанно, образование остальных цитокинов индуцируется стимуляторами. Активированные тучные клетки продуцируют ряд пептидных ростовых факторов (сосудистый – VEGF, фибробластный – FGF, фактор роста нервов – NGF). Спектр секретируемых цитокинов (особенно спонтанная выработка IL-4) определяет иммунорегуляторную функцию тучных клеток, главное проявление которой – участие в индукции дифференцировки Th₂-клеток.

Для тучных клеток характерны поверхностные маркеры: CD117 (c-Kit) – рецептор для SCF и CD123 – рецептор для IL-3. SCF и IL-3 (помимо их роли в качестве факторов, определяющих развитие тучных клеток) служат основными факторами роста зрелых мастоцитов. Тучные клетки несут на своей поверхности также высокоаффинные Fc γ I-рецепторы и рецепторы для компонентов комплемента C3b и C3d (мукозные тучные клетки лишены CR1), что свидетельствует об их участии в реакциях врожденного иммунитета. На поверхности тучных клеток присутствуют молекулы МНС обоих классов; наличие МНС-II, а также костимулирующих молекул CD86 придает мастоцитам способность выполнять функции АПК, особенно при индукции Th₂-клеток.

Тучные клетки локализуются в подслизистом слое слизистых оболочек (особенно в кишечнике), соединительнотканном слое кожи (дерме), серозных оболочках, селезенке, периваскулярной соединительной ткани.

В 1 г названных тканей содержится 10^4 – 10^6 тучных клеток. Мастоциты легко идентифицировать по окрашиваемости толуидиновым синим или алциа-

новым синим. Выделяют два варианта тучных клеток: слизистые, или мукозные (тип t), и серозные (тип ct). Названия отражают 2 главных отличительных признака этих клеток – преимущественную локализацию и преобладающий тип протеаз (триптазы – t или хемотриптазы – ct). Оба типа тучных клеток происходят из костного мозга, но только клетки t-типа в своем развитии зависят от тимуса и отсутствуют у генетически бестимусных мышей. Продолжительность жизни серозных тучных клеток выше, чем слизистых. Основным ростовым фактором для клеток обоих типов – SCF; в качестве кофактора для слизистых тучных клеток выступают IL-3 и IL-4, для серозных – только IL-3. Преобладающий тип протеогликана в слизистых тучных клетках – хондроитинсульфат, в серозных – гепарин. На поверхности мукозных мастоцитов экспрессировано больше FcεRI, они содержат больше IgE в цитоплазме, чем серозные. Тучные клетки разных типов различаются также интенсивностью секреции эйкозаноидов: в слизистых тучных клетках больше лейкотриенов, в серозных – простагландина. Несмотря на существенные различия, до конца не известно, являются ли эти разновидности тучных клеток истинными субпопуляциями или представляют фенотипические варианты единой популяции тучных клеток, дифференцирующиеся под влиянием факторов микроокружения. У разных типов тучных клеток микроокружение различается: мастоциты типа t локализованы главным образом в подслизистом слое мукозы, а тучные клетки типа ct – в серозных полостях, дерме и миндалинах. Участие в защите от паразитов и развитии аллергических реакций доказано только для слизистых тучных клеток (типа t), тогда как серозные мастоциты причастны скорее к развитию склеротических процессов.

В противоположность тучным клеткам базофилы в норме представлены в кровяном русле. Их содержание в крови очень невелико – до 0,5% от числа лейкоцитов. По своей морфологии базофилы сходны как с другими типами гранулоцитов, так и с тучными клетками. Однако от других гранулоцитов базофилы отличаются наличием базофильных гранул, а от мастоцитов – сегментированным ядром, округлой формой и меньшей величиной. Для базофилов миграция в очаг аллергии – основное условие выполнения их функций. Базофи-

лы мигрируют из кровотока в очаг аллергического воспаления наряду с эозинофилами и нейтрофилами. На них больше, чем на тучных клетках, экспрессировано рецепторов для хемотаксических факторов – бактериального формилметионильного пептида, анафилатоксинов C3a и C5a, α - и β -хемокинов (CXCR1, CXCR4, CCR1, CCR2, CCR3). Как и тучные клетки, базофилы несут на своей поверхности высокоаффинные (Fc ϵ RI) и низкоаффинные (Fc ϵ RII, или CD23) рецепторы для IgE, H₂-рецепторы для гистамина. Однако, в отличие от мастоцитов, базофилы не экспрессируют FcR γ I. Спектр TLR, экспрессируемых базофилами, значительно беднее, чем у тучных клеток. В отличие от мастоцитов, базофилы не несут на своей поверхности c-Kit. В состав базофильных гранул входят: гистамин, протеазы (химаза и триптаза) и некоторые другие ферменты, пептидогликаны (преимущественно хондроитинсульфаты), гликозаминогликаны. Количество гранул в базофилах меньше, чем в тучных клетках, и они содержат меньше протеаз. Спектр активных веществ, секретируемых базофилами, ограничен; он включает: лейкотриен C₄, IL-4, IL-13 и ряд других цитокинов. Функция базофилов в тканях сходна с функцией тучных клеток – они поддерживают аллергический процесс, инициированный тучными клетками, высвобождая содержимое гранул в ответ на перекрестное связывание Fc ϵ RI. В отличие от тучных клеток, базофилы не способны восстанавливать гранулы.

Моноциты и макрофаги

Моноциты и макрофаги представляют стадии развития миелоидных клеток. Они образуют мононуклеарную фагоцитирующую систему. Роль макрофагов в качестве одних из основных фагоцитирующих клеток установлена в 1882 г. И.И. Мечниковым, давшим этим клеткам их название. В 20-е гг. XX века Л. Ашоф (L. Aschoff) создал учение о ретикуло-эндотелиальной системе – защитной системе, объединяющей тканевые фагоцитирующие клетки. Позже для обозначения практически той же системы стали использовать термин «мононуклеарная фагоцитирующая система».

Циркулирующий вариант клеток – моноцит, тканевый – макрофаг. Пре-

вращение моноцита в макрофаг происходит под влиянием тканевого микроокружения и сопровождается экспрессией новых генов, т.е. может рассматриваться как дифференцировка клеток. Эту дифференцировку регулирует M-CSF. Моноциты представляют довольно крупные клетки (диаметром 9–15 мкм) с ядром бобовидной формы и тонкой структурой хроматина. Макрофаги значительно крупнее моноцитов (диаметр составляет 20–25 мкм) и имеют распластанную форму. В отличие от округлых моноцитов, макрофаги имеют неправильные очертания и морфологически полиморфны.

Часто морфологических признаков оказывается недостаточно для дифференциации моноцитов от макрофагов, а также для определения их разновидностей. В этом случае используют дополнительные приемы, такие как определение ферментов или мембранных молекул-маркеров. Наиболее важные в функциональном отношении мембранные молекулы моноцитов/макрофагов – рецепторы, предназначенные для распознавания PAMP, в первую очередь – толл-подобные рецепторы (TLR). Ни на каких других клетках эти рецепторы не представлены так разнообразно, как на моноцитах и макрофагах. Это обеспечивает макрофагам и моноцитам возможность распознавать фактически все основные группы паттернов. На этих клетках обнаружены все разновидности TLR, для которых характерна экспрессия на поверхности клеток – TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-11. С мембранным рецептором TLR-4 функционально связан один из основных маркеров моноцитов и макрофагов – молекула CD14. CD14 взаимодействует с комплексом бактериального ЛПС с ЛПС-связывающим белком, что облегчает взаимодействие ЛПС с TLR-4. TLR, распознающие чужеродные нуклеиновые кислоты (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9), локализованы внутриклеточно – на мембранах цитоплазматических гранул. К группе мембранных молекул, распознающих паттерны, следует отнести молекулу CD13 (аминопептидаза N), характерную для моноцитов, но не макрофагов. Как уже было отмечено, CD13 обладает сродством к антигенам оболочки ряда вирусов.

Для моноцитов/макрофагов свойственна также экспрессия других рецепторов врожденного иммунитета – лектиновых. Лектиновые рецепторы моноцитов и

макрофагов распознают свободные D-гликозильные остатки глюкозы, галактозы, маннозы, фукозы, N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина. На собственных клетках организма такие остатки экранированы остатками сиаловой кислоты и экспонируются преимущественно на старых клетках, подлежащих элиминации. Патогены (бактерии, грибы, простейшие) несут на поверхности гликоконъюгаты с неэкранированными гликозильными остатками, распознаваемыми лектиновыми рецепторами макрофагов, что облегчает фагоцитоз патогенов.

В результате распознавания происходит эндоцитоз (пиноцитоз, фагоцитоз) образующихся комплексов. Наиболее важный рецептор лектиновой группы – маннозный рецептор (MR, CD206), характерный для макрофагов и слабее экспрессированный на моноцитах. И на моноцитах, и на макрофагах присутствуют лектиновые рецепторы DC-SIGN (CD209) и дектин-1. Экспрессия дектина-1 подавляется при активации макрофагов. Сигналом к фагоцитозу является также связывание с лигандами так называемых *scavenger*-рецепторов («мусорщиков»), к которым относят молекулу MSR (*Macrophage scavenger receptor*, CD36), обладающую сродством к коллагену.

Другая группа рецепторов, разнообразно представленных на моноцитах/макрофагах, – Fc-рецепторы (молекулы, распознающие Fc-участок молекул иммуноглобулинов, обычно в связанном с антигеном состоянии). Эти рецепторы обеспечивают распознавание и облегчают фагоцитоз и разрушение моноцитами и макрофагами опсонизированных антителами клеток (в том числе патогенных); параллельно происходит активация фагоцитов. Моноциты экспрессируют полный набор Fcγ-рецепторов – FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16). На макрофагах присутствуют только FcγRII и FcγRIII. Моноциты – единственный тип клеток, спонтанно экспрессирующих FcγRI, обладающий наиболее высоким сродством к молекуле IgG и способный связывать его даже в свободном состоянии, а не только в составе иммунного комплекса, как это происходит обычно. На моноцитах и макрофагах представлены также рецепторы для Fc-части IgA (FcαR) и низкоаффинные рецепторы для IgE – FcεRII (CD23). Эти рецепторы участвуют в регуляции синтеза антител соответствующих изотипов.

Благодаря присутствию на поверхности моноцитов и макрофагов рецепторов для комплемента (CR) эти клетки распознают фрагменты факторов комплемента, прикрепленные к поверхности патогенов. Большинство рецепторов распознает фрагменты C3b и C3d – CR1 (CD35), CR3 (CD11b/ CD18, или Mac-1) и CR4 (CD11c/CD18, или p150,95). Функция этих рецепторов сходна с таковой Fc-рецепторов: они облегчают распознавание клеток-мишеней фагоцитами и поставляют в фагоцитирующие клетки активационные сигналы. Моноциты/макрофаги экспрессируют также рецепторы для фактора C1q и хемотаксических факторов-анафилатоксинов C3a и C5a.

Поскольку для проявления функциональной активности моноцитам/ макрофагам важно взаимодействие с межклеточным матриксом (в процессе миграции) и с другими клетками (при участии в реакциях иммунитета), на их поверхности представлено большое число молекул адгезии. Среди них особенно важны интегрины, например β_1 -интегрины, обеспечивающие связи с молекулами межклеточного матрикса (коллагеном, фибронектином, ламинином). Из β_1 -интегринов на моноцитах экспрессированы VLA-4, VLA-2, VLA-5 и VLA-6; 3 последних на макрофагах отсутствуют. VLA-2, VLA-5 и VLA-6 взаимодействуют с названными молекулами матрикса, а VLA-4 – еще и с мембранной молекулой лимфоцитов и самих активированных макрофагов VCAM-1. Все 3 β_2 -интегрина – LFA-1, Mac-1 (CR3) и p150,95 (CR4) – присутствуют на поверхности как моноцитов, так и макрофагов. β_2 -Интегрины взаимодействуют преимущественно с интегриновыми рецепторами ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) и ICAM-3 (CD50), присутствующими как на Т-лимфоцитах, так и на самих макрофагах (особенно после их активации), а также на активированных эндотелиальных и эпителиальных клетках. За адгезию к эндотелиальным клеткам, необходимую при транссосудистой миграции, отвечает молекула PECAM (CD31). К молекулам адгезии необходимо отнести также CD15 (Lewis X) – углеводный компонент мембранных гликоконъюгатов (разветвленный трисахарид), служащий рецептором для молекул адгезии селектинов, который распознает углеводы.

Функционально важную группу поверхностных молекул моноцитов/ мак-

рфоагов образуют молекулы МНС и костимулирующие молекулы. Роль МНС состоит в представлении (презентации) антигенных пептидов ТСR. Если молекулы МНС-I присутствуют на всех ядродержащих клетках организма, то молекулы МНС-II экспрессированы только на специализированных АПК, к которым наряду с дендритными клетками и В-лимфоцитами относят макрофаги. Экспрессия молекул МНС-II усиливается при активации клеток. Презентация антигена – узловое событие иммунного ответа, связывающее реакции врожденного и адаптивного иммунитета. В ходе презентации молекула МНС распознается как самим ТСR, так и корецепторами – CD8 и CD4, обладающими сродством к молекулам МНС-I и МНС-II соответственно. Молекула CD4 в небольшом количестве экспрессирована на некоторых макрофагах, что делает их чувствительными к инфицированию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), для которого молекула CD4 служит основным рецептором. Помимо презентации антигена, для эффективной активации Т-клеток необходима их костимуляция. Она достигается при взаимодействии пар молекул АПК и Т-лимфоцита, называемых костимулирующими. Со стороны АПК (в том числе макрофага) в роли костимулирующих выступают молекулы CD80 и CD86. Первая из них появляется на поверхности клетки только после активации, вторая экспрессируется конститутивно (даже на покоящихся клетках), но при получении активационного сигнала ее экспрессия усиливается.

Важная группа мембранных молекул моноцитов/макрофагов – рецепторы для цитокинов. Из них наиболее специфичен для моноцитов и макрофагов Fms (CD115) – рецептор для их линейного фактора M-CSF. Наличие Fms позволяет дифференцировать моноциты и их предшественники от клеток гранулоцитарного ряда, на которых этот рецептор отсутствует. Для проявления макрофагами их функций, как эффекторных клеток иммунитета, особенно важны рецепторы для интерферона γ (IFN γ RI и IFN γ RII – CD119); для провоспалительных цитокинов (которые они сами же и секретируют) IL-1 (CD121a, CD121b) и TNF (CD120a, CD120b); а также рецепторы для IL-6, IL-12, IL-18, колониестимулирующего фактора GM-CSF (CD116) и ряда других цитокинов. Высокая по-

движность моноцитов и особенно макрофагов требует экспрессии рецепторов для хемотаксических факторов. Некоторые из них (рецепторы для C3a и C5a) уже упоминались. Моноциты и макрофаги располагают широким спектром рецепторов для специализированных хемотаксических цитокинов – хемокинов, особенно провоспалительных: CXCR1, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR8, CX₃CR1.

При гистохимической идентификации моноцитов/макрофагов определяют наличие в клетках неспецифической эстеразы, диффузно распределяющейся в цитоплазме. Выявление ряда ферментов позволяет оценить степень зрелости этих клеток. Так, например, миелопероксидаза содержится в значительном количестве в моноцитах; их превращение в макрофаги сопровождается утратой этого фермента. Экспрессия 5'-нуклеотидазы, β-галактозидазы и аминопептидазы при этом, наоборот, возрастает, а трансглутаминазу удается выявить только в зрелых макрофагах. Помимо названных, в макрофагах присутствуют и другие ферменты – коллагеназа, протеиназы, липазы, нуклеазы, фосфатазы и др. Некоторые ферменты макрофагов участвуют в реализации бактерицидной активности: кислородзависимой (NADPH-оксидаза, миелопероксидаза, каталаза), не зависящей от кислорода (лизоцим, катепсины, эластаза, аргиназа, протеазы и другие гидролазы), и в генерации оксида азота (индуцибельная NO-синтаза). Процессы, осуществляемые с участием этих ферментов, описаны далее.

Моноциты и макрофаги секретируют некоторые из указанных выше ферментов, а также цитокины, гормоны (адренокортикотропный (АКТГ) и соматотропный гормоны, β-эндорфин и др.), катионные белки, протеогликаны, метаболиты арахидоновой кислоты, компоненты комплемента, белки межклеточного матрикса (фибронектин, тромбоспондин). Некоторые из них (три последние группы факторов, некоторые ферменты) моноциты/макрофаги секретируют спонтанно, но активация обычно усиливает их выработку. С секреторной активностью связано выполнение макрофагами других функций: поставки ряда гуморальных факторов врожденного иммунитета, иммунорегуляторной роли, а также участия в обмене липидов и формировании межклеточного матрикса.

Особенность моноцитов/макрофагов – быстрая реакция на действие стимулирующих молекул, реализуемая обычно в пределах 1 ч после контакта с молекулой. Однако в этой функции макрофаги значительно уступают нейтрофилам.

В связи со значительными различиями свойств моноцитов/макрофагов и нейтрофилов физиологическая роль этих клеток практически не перекрывается, даже несмотря на то, что основная функция тех и других – фагоцитоз. Если нейтрофилы ответственны за самый ранний этап защиты, осуществляемой с помощью фагоцитоза (проходит интенсивно, но кратковременно), то моноциты/макрофаги, помимо фагоцитоза (реализуется менее интенсивно и более продолжительно), выполняют многочисленные другие функции, в том числе опосредованные секретируемыми ими гуморальными продуктами.

Среди секреторных продуктов макрофагов наиболее важную роль в развитии воспаления и реакций врожденного иммунитета играют цитокины. Их секреция, как правило, происходит при активации клеток. Спектр цитокинов, секретируемых моноцитами и макрофагами, очень широк: цитокины семейства IL-1 (IL-1 β , IL-18, в меньшей степени IL-1 α , представленный на мембране макрофагов и рецепторный антагонист IL-1) и другие провоспалительные цитокины – TNF α , IL-6, IL-12, IL-23, IL-27. Макрофаги продуцируют все 3 разновидности колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-CSF и M-CSF), интерфероны (особенно IFN α , но также IFN β и IFN γ), гомеостатический цитокин IL-15, супрессорные цитокины (IL-10 и трансформирующий фактор роста β – TGF β), ростовые/ ангиогенные факторы (фибробластный – FGF, тромбоцитарный – PDGF, сосудистый эндотелиальный – VEGF). Моноциты/макрофаги образуют большую часть провоспалительных хемокинов: CXCL8 (IL-8), CCL5 (RANTES), макрофагальные воспалительные белки (CCL3, CCL4, CCL9, CCL10, CCL15, CCL18, CCL23), макрофагальные хемотаксические белки (CCL2, CCL7, CCL8, CCL12, CCL13) и др.

Секреторная функция моноцитов и макрофагов (в отличие от гранулоцитов) реализуется в основном по классическому механизму, зависящему от аппарата Гольджи, тогда как дегрануляция, т.е. выброс содержимого лизосом и

фаголизосом, играет незначительную роль. Эти формы секреторного процесса отличаются в зависимости от наличия интактных микротрубочек – разрушение микротрубочек колхицином нарушает процесс дегрануляции, но может даже усилить аппарат Гольджи-зависимую секрецию. Дегрануляцией осуществляется выброс продуктов окислительного взрыва, производных оксида азота, кислых гидролаз и других лизосомальных ферментов. Эти факторы обуславливают внеклеточный цитолиз и переваривание клеток и их компонентов, т.е. эффекторные функции врожденного иммунитета, тогда как продукты классического секреторного процесса в большей степени участвуют в регуляции воспаления и реакций врожденного иммунитета.

Есть свидетельства неоднородности популяции моноцитов. На основе мембранного фенотипа и функциональных особенностей выделяют две основные разновидности этих клеток: $CD14^{hi} CD16^{-}$ и $CD14^{+} CD16^{+}$. Клетки первого типа составляют большинство моноцитов крови. Они имеют более крупные размеры и более высокую плотность, чем вторые клетки. Клеткам с фенотипом $CD14^{hi} CD16^{-}$ свойственна высокая фагоцитарная и бактерицидная активность. Они секретируют полный спектр провоспалительных цитокинов. $CD14^{hi} CD16^{-}$ клетки экспрессируют в большом количестве $Fc\gamma RI$ (CD64), рецепторы для хемотаксических факторов и β_2 -интегрины, особенно Mac-1 (CD11b/CD18). Таким образом, эти клетки имеют необходимые маркеры для эмиграции в очаги воспаления, осуществления фагоцитарной и цито-литической активности и поэтому рассматриваются как предшественники воспалительных макрофагов. Клетки фенотипа $CD14^{+} CD16^{+}$ экспрессируют большое количество МНС-II и костимулирующих молекул, обладают относительно слабой фагоцитарной активностью, но эффективно презентируют антиген Т-лимфоцитам, и секретируют $IFN\alpha$. $CD14^{+} CD16^{+}$ клетки рассматривают в качестве предшественников резидентных макрофагов.

Миграция моноцитов в ткани сопровождается их превращением в разнообразные формы макрофагов и дендритных клеток. Дифференцировка моноцитов в дендритные клетки будет рассмотрена в следующей главе. Выделяют две

основные разновидности макрофагов – резидентные и воспалительные. Резидентные макрофаги возникают в результате спонтанной («плановой») миграции моноцитов из кровотока в ткани, не связанной с воспалением, тогда как воспалительные макрофаги образуются в процессе экстренной миграции в очаги воспаления. Превращение в макрофаги сопровождается увеличением размера и формы клеток (обусловлены перестройкой цитоскелета), изменением экспрессии некоторых мембранных молекул (ослабевает экспрессия CD13, CD14, CD15, β_1 -интегринов, Fc γ RI, усиливается экспрессия CD16). Это сказывается на ответе клеток на внешние стимулы. Воспалительные макрофаги обладают высокой фагоцитарной и бактерицидной активностью, выделяют ряд цитокинов и других гуморальных веществ, важных для формирования воспаления и реализации иммунной защиты. Эти свойства позволяют воспалительным макрофагам играть роль эффекторных клеток воспаления и врожденного иммунитета. Резидентные макрофаги выполняют преимущественно гомеостатические и регуляторные функции, участвуя в разрушении старых клеток, регуляции иммунных и воспалительных процессов, а также выступают в роли АПК. Резидентные макрофаги обладают более длительным сроком жизни (годы по сравнению с неделями для воспалительных макрофагов).

Воспалительные и резидентные моноциты мигрируют из кровотока в ткани по-разному, поскольку в первом случае решающая роль принадлежит гуморальным факторам и молекулам адгезии, индуцируемым в процессе воспаления, а во втором – невоспалительным гомеостатическим факторам. В качестве хемокина для резидентных макрофагов выступает фракталкин (CX₃CL1). Рецепторы для этого хемокина (CX₃CR1) экспрессированы в большом количестве преимущественно на CD14⁺CD16⁺ моноцитах, при миграции в ткани становящихся резидентными макрофагами. CD14^{hi}CD16⁻ моноциты слабо экспрессируют этот рецептор, но несут рецептор CCR2 для провоспалительных хемокинов преимущественно группы MCP (CCL2, CCL7, CCL8, CCL13, CCL16). В связи с этим CD14^{hi}CD16⁻ клетки обладают способностью мигрировать в очаги воспаления и превращаться в воспалительные макрофаги. Наличие рецептора CCR2

– очень важное свойство $CD14^{hi}CD16^{-}$ клеток, поэтому эту субпопуляцию моноцитов иногда обозначают как $CD14^{hi}CCR2^{+}$. Эти клетки экспрессируют еще несколько хемокиновых рецепторов, отсутствующих у предшественников резидентных макрофагов: CCR1, CCR4, CCR7, CXCR1, CXCR2. Эти рецепторы распознают практически все провоспалительные и часть гомеостатических цитокинов. В свою очередь, предшественники резидентных макрофагов, помимо рецептора для фракталкина, несут еще несколько хемокиновых рецепторов, отсутствующих или слабо экспрессированных на воспалительных моноцитах – CCR5 и CXCR4 (отметим, что эти рецепторы служат корецепторами для ВИЧ и, следовательно, способствуют инфицированию этим вирусом макрофагов).

Резидентные макрофаги, локализованные в разных органах, могут существенно различаться по морфологии, составу экспрессируемых поверхностных маркеров, спектру секретируемых цитокинов и функциям. Большинство из них имеют собственные названия. Так, макрофаги печени, называемые клетками Купфера, имеют звездчатую форму; они занимают пространство между сосудами печени и гепатоцитами и участвуют в фильтрации продуктов, поступающих из кровотока в паренхиму печени. Численность этих клеток очень велика: на их долю приходится до 50% клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы. Определенным своеобразием отличаются альвеолярные макрофаги (способны мигрировать в просвет альвеол), перитонеальные макрофаги, макрофаги центральной нервной системы (микроглия), почек (мезангиальные клетки), костей (остеокласты), тимуса (их важнейшая функция состоит в удалении тимоцитов, в массовом порядке погибающих в процессе развития и селекции), макрофаги вторичных лимфоидных органов и т.д. Вариабельность макрофагов проявляется также и на уровне активированных клеток. Однако в этом случае разнообразие обусловлено не только собственными свойствами моноцитов/макрофагов, но и природой стимуляторов.

Дендритные клетки

Уже в начале 60-х годов XX века стало понятным, что макрофаги не являются единственным типом «вспомогательных» или, используя современную терминологию, АПК. Было сформулировано представление об А-клетках – малочисленных адгезивных клетках, обладающих очень высокой способностью обрабатывать антиген, делая его пригодным для стимуляции Т-лимфоцитов. В 1973 г. Р. Стейнман и З. Кон описали древовидные клетки лимфоидных органов и назвали их дендритными клетками. К концу 80-х годов были накоплены данные, позволяющие рассматривать эти клетки как главные «профессиональные» АПК. По эффективности презентации антигена они на 2 порядка превосходят макрофаги, что обусловлено прежде всего более высокой экспрессией на дендритных клетках продуктов генов МНС, особенно МНС-II, а также костимулирующих молекул. В результате только дендритные клетки способны активировать наивные Т-лимфоциты. Презентация антигена, являющаяся основной функцией дендритных клеток, служит сигналом для запуска иммунного ответа и в связи с этим будет рассмотрена в контексте адаптивного иммунитета. В этой главе представлено описание всех разновидностей гетерогенной популяции дендритных клеток, как миелоидных, так и лимфоидных.

Для зрелых дендритных клеток характерны 3 фундаментальных свойства, объединяющие все их разновидности:

- отростчатая, древовидная морфология в тканях и наличие псевдоподий и ворсинок (вувалевые клетки) в циркуляции и культуре клеток;
- высокая экспрессия зрелыми клетками молекул МНС не только I, но и II класса в сочетании с костимулирующими молекулами (CD80, CD86);
- способность захватывать (путем пиноцитоза и, в меньшей степени, фагоцитоза) и обрабатывать антиген с последующим его представлением Т-лимфоцитам, что вызывает активацию последних. Дендритная морфология не является исключительной особенностью дендритных клеток. Так, в коже мышей присутствуют дендритные Т-лимфоциты, гистогенетически не родствен-

ные дендритным клеткам. Только сочетание перечисленных свойств может служить основанием для отнесения клетки к разряду дендритных.

Дендритные клетки происходят от кроветворных стволовых клеток, т.е. имеют костномозговое происхождение. Главные особенности развития дендритных клеток:

- дендритные клетки происходят как из миелоидных, так и из лимфоидных предшественников;

- способность к дифференцировке в дендритные клетки присуща представителям этих ростков на разных стадиях их развития. Наряду с этим допускается существование специализированного предшественника дендритных клеток;

- в периферической крови присутствуют дендритные клетки на промежуточных стадиях развития, после чего они мигрируют в ткани;

- по крайней мере для некоторых дендритных клеток характерно перемещение из барьерных тканей в лимфоидные, сопровождающееся их созреванием.

Большинство дендритных клеток принадлежит миелоидному ряду. В условиях культуры удается получить миелоидные дендритные клетки двумя способами: путем культивирования клеток костного мозга, обогащенных CD34⁺ стволовыми элементами, в присутствии GM-CSF и других цитокинов (чаще всего – TNF α , иногда – IL-3, SCF, FLT3L или TGF β) или при культивировании выделенных из крови моноцитов в присутствии GM-CSF и IL-4. Культивирование моноцитов *in vitro* в присутствии M-CSF приводит к дифференцировке CD14⁺ макрофагов, а культивирование в присутствии GM-CSF (для клеток человека – в сочетании с IL-4) – к дифференцировке CD14⁺ дендритных клеток. Считают, что и *in vivo* миелоидные дендритные клетки могут развиваться как из гранулоцитарно-моноцитарных предшественников, так и из моноцитов.

Сходным образом происходит развитие лимфоидных дендритных клеток – они дифференцируются из CLP, а также из предшественников В- и Т-лимфоцитов, в частности из тимоцитов на самой ранней стадии их развития в тимусе – DN1 клеток. Миелоидные и лимфоидные предшественники дендритных клеток экспрессируют цитокиновый рецептор FLT-3 (*Fms-like tyrosine*

kinase 3), что отличает их от предшественников других клеток (в частности моноцитов и лимфоцитов). Таким образом, обычная дендритная клетка может дифференцироваться из 6–7 клеточных источников в пределах двух гистогенетических рядов.

Незрелые дендритные клетки обоих рядов циркулируют в крови, составляя в сумме менее 0,5% от общего числа лейкоцитов крови. В кровотоке присутствуют предшественники как миелоидных, так и лимфоидных дендритных клеток, а также клеток Лангерганса. Маркерами миелоидных предшественников служат молекулы CD11c и МНС-II.

Преобладающая разновидность циркулирующих в крови незрелых дендритных клеток – плазмоцитоидные дендритные клетки, относящиеся к лимфоидному ряду. Их название обусловлено внешним сходством с плазматическими клетками – потомками В-лимфоцитов, секретирующими антитела. Плазмоцитоидные дендритные клетки меньше моноцитов (8–10 мкм), а их ядро имеет менее выраженную выемку. В присутствии IL-3 и бактериальных продуктов они дифференцируются в зрелые лимфоидные дендритные клетки. На плазмоцитоидных клетках человека отсутствуют молекулы, характерные для миелоидных дендритных клеток (CD83, CD11b, CD11c), а также свойственные большинству миелоидных клеток – CD13 и CD14. Однако в них экспрессирован ген RAG, ответственный за запуск перестройки генов антигенраспознающих рецепторов и выражены признаки перестройки генов TCR, характерные для Т-клеток. Если для моноцитов характерна экспрессия CD45RA и рецептора для GM-CSF, то для плазмоцитоидных клеток – CD45R0 и рецептора для IL-3. Молекулы МНС-II на плазмоцитоидных клетках экспрессированы слабее, чем на миелоидных, и локализуются не только на поверхности, но и в цитоплазме. В спектре TLR, экспрессируемых плазмоцитоидными дендритными клетками, преобладают рецепторы, локализующиеся в цитоплазматических гранулах и распознающие нуклеиновые кислоты. Плазмоцитоидные дендритные клетки – главные источники интерферонов типа I (α , β , ω) синтез которых запускается в ответ на распознавание TLR специфического паттерна. Это определило их альтернативное название – клетки-

продуценты интерферона (IPC – от *Interferone-producing cells*). Они секретируют большие количества этих цитокинов преимущественно в 1-е сутки после стимуляции вирусными нуклеиновыми кислотами.

Не достигнув полной зрелости, миелоидные и лимфоидные дендритные клетки мигрируют в ткани. Этому способствует наличие на поверхности этих клеток хемокиновых рецепторов практически ко всем β -хемокинам. Дендритные клетки широко представлены в различных органах и тканях, однако они присутствуют в них в малом количестве, что и послужило причиной их позднего открытия. По аналогии с макрофагами тканевые дендритные клетки иногда разделяют на резидентные (стационарные) и воспалительные. Резидентные дендритные клетки присутствуют преимущественно в барьерных тканях – коже и слизистых оболочках. Известно несколько разновидностей этих клеток, формирующихся под влиянием микроокружения – дендритные клетки дермы, эпидермиса, слизистой оболочки кишечника, слизистой оболочки легких.

Эпидермальные дендритные клетки обладают наибольшим своеобразием. Большинство из них представлено клетками Лангерганса, относящимися к миелоидному ряду. Эти клетки были описаны гистологами в конце XIX века как отростчатые клетки эпидермиса (по современной гистологической классификации – белые отростчатые эпидермоциты), но их природа и связь с иммунными процессами была установлена только в результате их изучения как дендритных клеток. Клетки Лангерганса имеют ряд существенных особенностей, отличающих их от других дендритных клеток. Прежде всего это присутствие в цитоплазме слоистых включений – гранул Бирбека. На поверхности клеток Лангерганса присутствует лектиновый рецептор лангерин (CD208) и «неклассическая» молекула МНС – CD1a, предназначенная для презентации липидных антигенов. Лангерин присутствует уже на циркулирующих предшественниках этих клеток. Гистогенез клеток Лангерганса до конца не выяснен. В настоящее время считают, что они развиваются местно из предшественников дендритных клеток, мигрирующих из костного мозга.

В условиях воспаления дендритные клетки барьерных тканей интенсивно

поглощают (путем пино- или фагоцитоза) окружающий материал, в том числе чужеродные продукты; активируются патогенами (точнее «образами патогенности» – PAMP, представленными на поверхности патогенов) и подвергаются действию провоспалительных цитокинов. Под влиянием этих стимулов незрелые дендритные клетки покидают ткани и с тканевой жидкостью через лимфатические сосуды поступают в региональные лимфатические узлы. В процессе миграции происходит созревание дендритных клеток: их способность к эндоцитозу значительно ослабевает; они осуществляют переработку поглощенного материала и встраивают пептидные фрагменты белков в молекулы МНС; на поверхности клеток усиливается экспрессия молекул МНС-II и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Усиленная экспрессия МНС-II, CD80 и CD86 способствует выполнению дендритными клетками их основного назначения – презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам. В ходе миграции изменяется набор экспрессируемых дендритными клетками мембранных рецепторов для хемокинов, что способствует попаданию их в зоны лимфатических узлов, занимаемые Т-лимфоцитами (Т-зоны). Вместо рецепторов для хемокинов, экспрессируемых клетками барьерных тканей, на созревающих дендритных клетках появляются рецепторы CCR7 и CXCR4. Именно эти рецепторы распознают хемокины, выделяемые стромальными клетками Т-зон лимфатических узлов. Рецепторы CCR7 и CXCR4 экспрессируют также наивные Т-лимфоциты, в результате чего они тоже мигрируют в Т-зоны лимфатических узлов. В Т-зонах происходит презентация антигена. Зрелые дендритные клетки, доставившие антиген в лимфатический узел, становятся частью стромы Т-зон и обозначаются как интердигитальные дендритные клетки, поскольку между их отростками-«пальцами» располагаются Т-лимфоциты. Сходное происхождение имеют интердигитальные клетки Т-зон пейеровых бляшек и селезенки, хотя пути миграции клеток в эти структуры иные (не лимфогенные).

Резидентные миелоидные дендритные клетки также заселяют органы на стадии незрелых и даже клеток-предшественников. Завершая свое развитие местно, они уже не покидают орган. Тканевое микроокружение достаточно

сильно влияет на их свойства (сходно с резидентными макрофагами и тучными клетками). Многие из них сосредоточены в лимфоидных органах. Различают дендритные клетки тимуса, зародышевых центров, маргинальной зоны селезенки, печени и т.д.

Судьба плазмоцитоидных дендритных клеток в процессе и после их миграции в лимфоидные органы также изучена достаточно подробно. В отличие от предшественников миелоидных дендритных клеток, попадающих в лимфатические узлы с афферентной лимфой, плазмоцитоидные дендритные клетки проникают в лимфатические узлы тем же путем, что и Т-лимфоциты – через высокий эндотелий посткапиллярных венул. При стимуляции (вирусами или ИЛ-3) плазмоцитоидные дендритные клетки в течение первых суток интенсивно секретируют интерфероны I типа, а затем в течение вторых суток дифференцируются в зрелые лимфоидные дендритные клетки. При этом на них значительно возрастает экспрессия молекул МНС-II, появляются костимулирующие молекулы CD80 и CD86. Клетка продолжает секретировать интерфероны, но в меньшем количестве. При стимуляции вирусами созревающая дендритная клетка способствует дифференцировке Т-клеток-продуцентов $IFN\gamma$ (Th1-клеток), а при стимуляции ИЛ-3 – Т-клеток – продуцентов ИЛ-4 (Th2-клеток).

Наибольшие возможности для анализа структуры популяции дендритных клеток дает изучение мембранного фенотипа клеток методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител. Как уже отмечалось, характерная и функционально значимая особенность мембранного фенотипа зрелых дендритных клеток – присутствие на их мембране значительного количества молекул МНС-II (МНС-I присутствуют в более ограниченном количестве), а также костимулирующих молекул CD80 и CD86. Именно этот набор молекул делает дендритные клетки АПК. Во взаимодействии с Т-лимфоцитами (при получении от них стимулирующего сигнала) участвует мембранная молекула дендритных клеток CD40. Общий маркер миелоидных дендритных клеток и у человека, и у мыши – CD11c, т.е. α -цепь интегрина $\alpha_x\beta_2$ (CD11c/CD18). Маркер зрелых миелоидных дендритных клеток – CD83. Из данных о центральной роли GM-CSF в

качестве фактора роста дендритных клеток следует, что присутствие на их поверхности рецептора этого фактора (CD116) является обязательным.

У мышей анализ субпопуляций дендритных клеток облегчает определение экспрессии молекул CD8 и CD4 (обычно рассматриваемых как корецепторы Т-клеток), характеризующих их основные субпопуляции. CD8 маркирует значительную часть лимфоидных дендритных клеток мыши. На некоторых CD8⁻ клетках экспрессирована молекула CD4. Для различения субпопуляций дендритных клеток используют также определение лектиновых рецепторов – DEC-205 (CD205) и лангерина (CD208), а также молекулы CD11b – α_M -цепи интегрина $\alpha_M\beta_3$ (Mac-1). По наличию и степени экспрессии этих маркеров у мышей выделяют 5 субпопуляций дендритных клеток: лимфоидные (CD4⁺ CD8^{hi} CD205^{hi} CD11b⁻); 3 субпопуляции миелоидных дендритных клеток (CD4⁺ CD8⁻ CD205⁻ CD11b⁺, CD4⁻ CD8⁻ CD205⁻ CD11b⁺ и CD4⁻ CD8⁻ CD205⁺ CD11b⁺) и клетки Лангерганса (CD4⁻ CD8^{lo} CD205^{hi} CD11b⁺). Изучение распределения этих субпопуляций в лимфоидных органах показало, что в тимусе присутствуют преимущественно лимфоидные (но есть и миелоидные) дендритные клетки. В селезенке и брыжеечных лимфатических узлах преобладают (в разных соотношениях) субпопуляции миелоидных клеток. В лимфатических узлах, дренирующих кожу, наряду с миелоидными дендритными клетками, высоко содержание клеток Лангерганса. Пока не вполне ясно, являются ли зрелые клетки, развивающиеся из плазмцитоподобных дендритных клеток, единственными лимфоидными дендритными клетками вторичных лимфоидных органов или же часть клеток этой популяции может развиваться из других источников.

У человека CD4 присутствует на некоторых дендритных клетках (делая их одной из мишеней ВИЧ), тогда как CD8 на них отсутствует. В связи с отсутствием экспрессии молекулы CD8 для характеристики мембранного фенотипа субпопуляций дендритных клеток человека используют частично другие маркеры. Для миелоидных дендритных клеток человека характерен фенотип – CD11c⁺ CD11b⁺ CD45R0^{hi}, для лимфоидных дендритных клеток – CD11c⁺ CD11b⁻ CD45R0^{lo}, для клеток Лангерганса – CD11c⁺ CD207⁺.

В настоящее время в качестве конечных продуктов дифференцировки миелоидных и лимфоидных дендритных клеток (особенно у человека) рассматривают соответственно субпопуляции DC1 и DC2. Наиболее характерные отличительные черты этих клеток – особенности экспрессии молекул CD11c и рецептора для IL-3 – CD123: миелоидные клетки DC1 имеют фенотип CD11c^{hi} CD123^{lo} (выявлена минорная разновидность миелоидных дендритных клеток с фенотипом CD11c^{lo} CD123^{hi}), а лимфоидные DC2 – CD11c⁻ CD123^{hi}. В периферической крови содержится по 0,2% клеток DC1 и DC2. Дифференцировка DC1 и DC2 может регулироваться действием на клетки-предшественники различных комбинаций провоспалительных и противовоспалительных факторов. DC1-клетки обладают сильной способностью активировать Т-лимфоциты при презентации антигена, а также индуцируют дифференцировку Th1-клеток, В то же время DC2-клетки при презентации антигена направляют дифференцировку Т клеток по Th2-пути. И наконец, можно получить дендритные клетки, избирательно индуцирующие регуляторные Т-клетки, т.е. являющиеся толерогенными.

Клетки, вовлекаемые в иммунные процессы при воспалении

Важная особенность функционирования системы врожденного иммунитета – способность вовлекать в развитие реакций, помимо «профессиональных» клеток иммунной системы, клетки других типов, прежде всего сосудистого эндотелия, эпителия слизистых оболочек, кожи, печени и т.д. Для вовлечения в реакции эти клетки должны быть активированы под влиянием стимулов двух типов:

- патогенов и выделяемых ими продуктов;
- провоспалительных цитокинов и других продуктов активированных клеток иммунной системы, прежде всего макрофагов.

В распознавании микроорганизмов и их продуктов участвуют специализированные патогенраспознающие рецепторы (в первую очередь TLR), экспрессируемые на покоящихся клетках сосудистого эндотелия. Так, показано присутствие TLR-2, TLR-4 и других рецепторов, распознающих PAMP на эпителиальных и эндотелиальных клетках. На эндотелиальных и многих эпители-

альных клетках конститутивно (спонтанно) экспрессированы рецепторы для цитокинов, например для IL-1, TNF α , IL-6, IL-8 и других.

В ответ на связывание соответствующих цитокинов эндотелиальные и эпителиальные клетки активируются и приобретают некоторые черты клеток врожденного иммунитета, особенно макрофагов: они экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1, ICAM-3, селектины и их рецепторы и другие молекулы); секретируют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF α); колониестимулирующие факторы и хемокины; приобретают способность к фагоцитозу благодаря экспрессии Fc γ -рецепторов и рецепторов для комплемента, а также некоторых факторов, обеспечивающих бактерицидность. Наконец, эти клетки экспрессируют молекулы МНС-II и костимулирующие молекулы (CD40, CD80, CD86), что придает им свойства АПК и позволяют «вести диалог» с клетками иммунной системы. Все перечисленные свойства выражены значительно слабее, чем у макрофагов. Тем не менее, они обеспечивают участие этих клеток в защитных реакциях врожденного иммунитета и (пусть и в ограниченном масштабе) позволяют выполнять роль АПК для клеток памяти.

Таким образом, вовлечение различных типов клеток существенно расширяет сферу действия провоспалительных факторов и увеличивает защитный потенциал организма. После завершения воспалительной реакции и прекращения стимуляции со стороны клеток врожденного иммунитета эти «факультативные» иммунциты утрачивают свои макрофагоподобные свойства и восстанавливают исходный фенотип и свойственные им функции.

Естественные киллеры

Основные эффекторы в системе врожденного иммунитета – миелоидные клетки. Они играют основную роль в распознавании PAMP и осуществлении фагоцитоза, обеспечивающего внутриклеточный киллинг. Однако в реализации функций врожденного иммунитета участвуют также и лимфоидные клетки – естественные киллеры, или NK-клетки (от *Natural killer*). Они были открыты позже «классических» популяций лимфоцитов – T- и B-клеток – в 1974 г. [И.

Геллстрём, К.Е. Геллстрём]. Этим клеткам свойствен особый способ выявления чужеродных молекул, отличный от распознавания как образов патогенности миелоидными клетками, так и антигенов лимфоцитами. Естественные киллеры распознают сигналы опасности в виде эндогенных стрессорных молекул, а основная функция этих клеток – контактный цитолиз несущих сигналы опасности клеток. Таким образом, несмотря на формальную принадлежность естественных киллеров к системе врожденного иммунитета, основная их функция значительно отличается от таковой миелоидных клеток.

К клеткам врожденного иммунитета относят также некоторые разновидности лимфоцитов, а именно $\gamma\delta$ T-клетки, NKT-клетки и В1-лимфоциты. Однако их роль в естественной защите пока изучена недостаточно. Кроме того, В1-лимфоциты и $\gamma\delta$ T-клетки участвуют также в реакциях адаптивного иммунитета. Эти субпопуляции лимфоцитов обычно обозначают как «подобные клеткам врожденного иммунитета» (*innate-like cells*). Подробно $\gamma\delta$ T-клетки, NKT-клетки и В1-лимфоциты будут рассмотрены в соответствующих разделах.

Характеристика естественных киллеров

Естественные киллеры – довольно крупные (10–12 мкм в диаметре) лимфоциты с азурофильной зернистостью в цитоплазме. Их характеризуют как большие гранулярные лимфоциты. Главное отличие NK-клеток от других популяций лимфоцитов – отсутствие на естественных киллерах антигенспецифических рецепторов, кодируемых генами, перестраиваемыми в процессе дифференцировки клеток (как это свойственно другим лимфоцитам). С этим связано отсутствие клональной структуры популяции NK-клеток: все естественные киллерные клетки идентичны по строению их ключевых рецепторов. Основные маркеры NK-клеток у мышей – молекула адгезии NK1.1, у человека – комбинация молекул CD56 и CD16. CD56 – молекула гомофильной адгезии; она экспрессирована на нервных и мышечных клетках, а также на некоторых T-лимфоцитах. CD16 – низко-аффинный Fc-рецептор Fc γ RIII, представленный на нейтрофилах и моноцитах. Ни один из этих двух маркеров не специфичен для NK-клеток.

Характерная особенность естественных киллеров, имеющая прямое отношение к выполнению ими своей основной функции, – наличие цитоплазматических **азурофильных гранул**. Как и гранулы гранулоцитов по своему генезу они представляют разновидность лизосом, хотя и имеют некоторые черты секреторных везикул. Величина гранул варьирует от 100 до 500 нм.

Перфорин, гранзимы и гранулолизин – основные компоненты гранул НК-клеток, связанные с их цитолитической функцией. **Перфорин** – белок с молекулярной массой 66–70 кДа. Это структурный аналог терминального компонента комплемента C9. Перфорин способен полимеризоваться в гидрофобном окружении и формировать поры в мембране клетки-мишени. **Гранзимы** – сериновые протеазы. Выделяют несколько разновидностей гранзимов (А, В, С), из которых гранзим В, проникающий в клетку-мишень через перфориновые поры, индуцирует ее апоптоз. **Гранулизины** (изоформы 15 и 9 кДа, вторая более активна) содержатся только в зрелых гранулах в связанной с липидами форме. Помимо перфорины и гранзимов гранулы НК-клеток содержат амины (гистамин, серотонин), протеогликаны (хондроитинсульфат, гепарин), а также катехоламины (адреналин, норадреналин), ферменты (катепсины, химотрипсиноподобные протеазы, кислые фосфатазы) и ряд пептидных гормонов.

Выделяют 2 субпопуляции НК-клеток, различающиеся соотношением мембранных маркеров и функциями (табл. 2.22): $CD56^{hi} CD16^{-}$ и $CD56^{lo} CD16^{+}$ клетки (значки hi и lo – соответственно, высокий и низкий уровень экспрессии маркера). Субпопуляция НК-клеток, слабо экспрессирующая CD56, преобладает в кровотоке (90–95%, против 5–10% $CD56^{hi}$ клеток), однако в печени, эндометрии матки и децидуальной оболочке плода преобладают $CD56^{hi}$ естественные киллеры. $CD56^{hi}$ клетки преобладают также в лимфатических узлах, составляя 75% от числа НК-клеток. Различия между субпопуляциями НК-клеток связаны не только с особенностями мембранного фенотипа, но и с их функциями. $CD56^{lo} CD16^{+}$ клетки обладают выраженной цитотоксической активностью и относительно слабо секретируют цитокины, тогда как $CD56^{hi} CD16^{-}$ клетки – активные продуценты $IFN\gamma$ и других цитокинов ($TNF\alpha$ и β , GM-CSF, IL-10), но

проявляют слабую киллерную активность. Только CD56^{hi} CD16⁻ NK-клетки экспрессируют α -цепь рецептора IL-2, т.е. несут высокоаффинный рецептор для этого цитокина. Именно поэтому *in vitro* CD56^{hi} CD16⁻ NK-клетки интенсивно пролиферируют в ответ на IL-2. Рецептор IL-2 CD59^{lo} CD16⁺ естественных киллеров состоит из β - и γ -цепей и обладает промежуточной аффинностью. Именно поэтому эти клетки слабо пролиферируют и только при действии высоких концентраций IL-2. Таким образом, CD59^{lo} CD16⁺ клетки можно охарактеризовать как эффекторные, а CD56^{hi} CD16⁻ – как регуляторные NK-клетки. В настоящее время преобладает мнение, что CD59^{lo} CD16⁺ клетки представляют терминальную, а CD56^{hi} CD16⁻ клетки – промежуточную стадию развития NK-клеток.

Наиболее важные функции NK-клеток – цитотоксическая активность отношении измененных (трансформированных, инфицированных вирусами, подвергшихся действию стресса) клеток организма и секреция цитокинов (в первую очередь IFN γ), что играет важную роль в регуляции иммунных процессов. Эти свойства реализуются за счет поликлонального распознавания маркеров клеточного стресса в сочетании с контролем «свой–чужой» (по экспрессии клетками-мишенями молекул МНС-I).

Естественные киллеры и иммунная защита

Естественные киллеры, присутствующие в органах и кровотоке (особенно субпопуляция CD56^{dim}CD16^{lo}) практически готовы к реализации цитолитической активности. Контакт с трансформированными или инфицированными клетками приводит к быстрой активации NK-клеток и мобилизации их цитолитического потенциала. При инфицировании вирусом создаются условия, повышающие готовность NK-клеток к цитотоксической реакции еще до контакта с клетками-мишенями. Такая предварительная активация естественных киллеров происходит в результате воздействия на них цитокинов, продуцируемых в ответ на инфекцию (в наибольшей степени – IL-12).

Цитокины индуцируют особую разновидность активированных цитотоксических клеток – ЛАК-клеток (*Lymphokine-activated killer*). При длительном

(обычно 5–6 сут) культивировании мононуклеаров крови в присутствии ИЛ-2 образуются киллеры, обладающие более выраженной цитотоксической активностью и действующие на более широкий спектр клеток-мишеней, включая свежесыведенные опухолевые клетки. Первоначально предполагали, что ИЛ-2 повышает цитолитический потенциал суспензии клеток, стимулируя пролиферацию и повышая активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако впоследствии выяснили, что, хотя Т-лимфоциты (как $\gamma\delta$ -, так и $\alpha\beta$ -типа) и вносят вклад в суммарный цитолитический эффект в суспензиях клеток, основную роль в усилении цитолиза при добавлении ИЛ-2 играли НК-клетки. Таким образом, термин «ЛАК-клетки» в настоящее время применяют к НК-клеткам, стимулированным ИЛ-2.

Образование ЛАК-клеток происходит и под действием других цитокинов (ИЛ-7, ИЛ-1, GM-CSF, ИЛ-4, интерферонов), хотя и менее эффективно. При этом ограничение цитолиза сингенных МНС-I⁺ клеток для них сохраняет силу, но роль этого запрета в балансе стимулов, способствующих и препятствующих лизису, снижается.

Молекулярные основы изменения активности НК-клеток при их превращении в ЛАК-клетки под влиянием ИЛ-2 и других цитокинов не выяснены. Известно только, что при этом экспрессируется один из активационных рецепторов группы NCR – НКр44. Считают, что именно этот факт обуславливает усиление активности и расширение спектра мишеней ЛАК-клеток.

ЛАК-клетки, полученные при культивировании мононуклеаров крови опухолевых больных с ИЛ-2, используют в комплексном лечении некоторых видов злокачественных опухолей. В то же время сам факт образования ЛАК-клеток в естественных условиях не доказан.

В современной иммунологии НК-клеткам отводят важную роль в элиминации видоизмененных клеток, утративших признаки принадлежности данному организму (МНС-I) и приобретшие новые признаки, сигнализирующие об опасности (стрессорные молекулы). В наибольшей степени такие изменения проявляются при опухолевой трансформации клеток и инфицировании их ви-

русами. Действительно, при этом происходит ослабление экспрессии и даже утрата молекул МНС-I. Возможно, биологический смысл прекращения экспрессии клетками МНС-I состоит в попытке «уйти» от цитотоксического действия Т-киллеров. Если это предположение верно, то эволюционно естественные киллеры должны были появиться позже антигенспецифических Т-лимфоцитов.

В конечном счете, и при инфицировании вирусами, и при перерождении клеток роль разных типов цитотоксических клеток (NK-клеток и Т-лимфоцитов) определяется балансом экспрессии на пораженных клетках МНС-I и стрессорных молекул. Наличие на клетках МНС-I делает их мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов, но не NK-клеток. При отсутствии или слабой экспрессии МНС-I наличие стрессорных молекул на клетках делает их мишенями для естественных киллеров.

Гуморальные факторы врожденного иммунитета

Гуморальная составляющая врожденного иммунитета представлена несколькими взаимосвязанными системами – системой комплемента, цитокиновой сетью, бактерицидными пептидами, а также гуморальными системами, связанными с воспалением. Действие большинства этих систем подчиняется одному из двух принципов – **каскада** и **сети**. По каскадному принципу функционирует система комплемента, при активации которой происходит последовательное вовлечение факторов. При этом эффекты каскадных реакций проявляются не только в конце активационного пути, но и на промежуточных стадиях. Принцип сети характерен для системы цитокинов и предполагает возможность одновременного функционирования различных компонентов системы. Основа функционирования такой системы – тесная взаимосвязь, взаимное влияние и значительная степень взаимозаменяемости компонентов сети.

Система комплемента

Система комплемента была открыта раньше других гуморальных систем врожденного иммунитета. В 1898 г. сотрудник Института Пастера в Париже

Борде (*J. Bordet*) обнаружил термолабильную составляющую системы факторов, ответственных за иммунный гемолиз, и назвал ее термином «алексин» (термин «комплемент», от лат *complementare* – дополнять, введен П. Эрлихом позже). Вскоре выяснилось, что комплемент – не одиночный фактор, а целая система факторов. Значительно позже, в 70-е годы XX века, на основе работ Л. Пиллемера (*L. Pillemer*), выполненных в 50-е годы XX века, было сформулировано представление о пропердиновой системе, которое вскоре было трансформировано в учение об альтернативном пути активации комплемента (с тех пор классическим путем активации стали называть антителозависимый путь, открытый Ж. Борде). Наконец, в 90-е годы XX века было признано существование 3-го пути активации комплемента – лектинового.

Активация системы комплемента осуществляется в два основных этапа (фазы):

- запуск активации (происходит при участии факторов различной природы, не относящихся к системе комплемента), завершающийся формированием C3/C5-конвертаз;

- лизис клеток-мишеней.

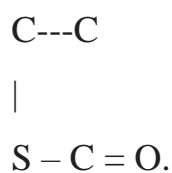
Пути активации кардинально различаются особенностями первой фазы, тогда как фаза клеточного лизиса одинакова для всех трех путей.

Факторы системы комплемента

Выделяют факторы, запускающие три основных пути активации комплемента, общие факторы (C3, C5, белки литического комплекса), а также регулирующие и ингибирующие белки. Факторы классического пути активации, также общего для всех путей этапа – атаки клеточной мембраны – обозначают заглавной буквой С с добавлением порядкового номера (например, C3), обычно соответствующего последовательности их вступления в процесс активации (исключение – C4). Фрагменты, образующиеся при расщеплении компонентов комплемента обозначают так же, как «родительский» компонент, с добавлением строчных букв «а» или «b». При этом крупный фрагмент помечают буквой «b», а мелкий – «а» (например, C3a и C3b). Для факторов альтернативного и лектинового путей приняты другие обозначения.

Белки системы комплемента в норме содержатся в сыворотке крови, главным образом во фракции β -глобулинов. Только некоторые регулирующие белки представлены исключительно на мембранах клеток. Факторы комплемента вырабатываются клетками печени – гепатоцитами (до 90% всех факторов системы комплемента), а также моноцитами/макрофагами, клетками почечного эпителия, эндотелиальными клетками. Только C7 и фактор D вырабатываются преимущественно вне печени – соответственно в нейтрофилах и жировой ткани. Хотя факторы комплемента продуцируются постоянно, при воспалении под влиянием цитокинов (IFN γ , цитокины семейства IL-1) их секреция усиливается.

Белки системы комплемента содержат домены (модули), относящиеся к различным семействам. Упомянем три семейства доменов, наиболее широко представленных среди белков комплемента. К **семейству C3/ α_2 -макроглобулина**, относят C3, C4 и C5. Для всех этих белков характерна **тиоэфирная связь** между COOH-группой остатка глутаминовой кислоты и SH-группой цистеина (в молекуле C5 она утрачена в ходе филогенеза):



Эта связь играет ключевую роль в активации альтернативного пути и в фиксации компонентов комплемента на клеточных мембранах. В присутствии воды происходит гидролиз этой связи с восстановлением групп SH и COOH:



Карбоксил при этом может формировать связь с NH₂-группами различных молекул, в том числе мембранных белков клеток. Обычно эта тиоэфирная связь экранирована, и окружающие молекулы, в том числе вода, не имеют к ней доступа. Экранирование тиоэфирной связи исчезает только при определенной конформации молекулы, которую компоненты C3 и C4 могут приобретать спонтанно или при частичном расщеплении (активации). Как уже отмечалось, с

неэкранированной тиоэфирной связью реагируют молекулы воды или мембранных белков.

Второй тип доменов, распространенных в белках системы комплемента, – короткие **согласительные (*consensus*) повторы**. Они характерны для белков, регулирующих активацию комплемента (фактор H, C4bp, DAF, CR1, CR2) и поэтому их называют также доменами контроля комплемента (доменами CCP – от *Complement control proteins*). Такие домены входят в состав мозаичных (т.е. содержащих домены различных типов) белков – фактора В, C2, C1r, C1s, C6, C7, MASP-1, MASP-2, MASP-3. Третий тип доменов, распространенных в системе комплемента – **модуль сериновых протеаз**, присутствующий в C2, а также факторах В, D, I, MASP-1, MASP-2, MASP-3, C1r, C1s.

Основная молекула системы комплемента – C3. Она представляет собой α -глобулин, состоящий из двух полипептидных цепей, скрепленных дисульфидной связью: α (120 кДа) и β (75 кДа). Тиоэфирная связь располагается в α -цепи; ее экранирование обеспечивается конформацией α -цепи, закрепленной дисульфидной связью.

Пусковые молекулы классического и лектинового путей – соответственно C1q и MBL – принадлежат к семейству **коллектинов**. Они имеют большие размеры и комплексное строение. C1q и MBL образованы тремя типами цепей (А, В и С), скрученных в жгуты. Молекула C1q содержит 6, а молекула MBL – от 2 до 6 таких жгутов (т.е. всего C1q содержит 18, а MBL – от 6 до 18 полипептидных цепей), что и обуславливает их большую молекулярную массу. В собранном виде молекула C1q и тяжелый вариант молекулы MBL имеют вид «букета тюльпанов»: N-концевые домены молекул, имеющие коллагеноподобную структуру, спирально переплетаясь, формируют ствол «букета», тогда как глобулярные C-концевые части цепей образуют расходящиеся «ветви букета» (в каждой из этих ветвей присутствуют все три типа цепей – А, В и С). Бутонообразные завершения этих «ветвей» участвуют во взаимодействии с естественными лигандами – комплементсвязывающими участками молекул иммуноглобулинов-антител (в случае C1q) и лектинами (в случае MBL). Несмотря на зна-

чительное сходство четвертичной структуры C1q и MBL, они обладают низкой гомологией.

Структурное сходство характерно для некоторых белков, относящихся к разным путям активации, но выполняющим сходные функции: факторов В и С2, а также C1r, C1s, MASP-1, MASP-2 и MASP-3. Еще одну группу сходных белков образуют белки литического комплекса – С6, С7, С8 и С9; к ней относят также порообразующий белок цитотоксических лимфоцитов – перфорин. Это амфифильные белки, обладающие как гидрофильными, так и липофильными свойствами, что обеспечивает им возможность встраиваться в клеточные мембраны. Эти молекулы состоят из различных доменов – тромбоспондинового, рецептора липопротеинов низкой плотности, эпидермального фактора роста.

Роль комплементзависимых процессов в иммунной защите и повреждении

Комплементзависимый лизис бактериальных клеток – один из факторов противoinфекционной защиты, участвующий в повреждении микроорганизмов при инфекционном процессе. В то же время он обуславливает гемолиз при переливании несовместимой крови и анемии аутоиммунного генеза, участвует в повреждении ядросодержащих клеток при аутоиммунной патологии. Однако литическая функция комплемента в отношении ядросодержащих клеток, проявляется весьма слабо в связи с существованием на их поверхности белков, инактивирующих факторы комплемента. В настоящее время считают, что система комплемента вносит ограниченный вклад в защиту от патогенных микроорганизмов. В частности, комплемент эффективно уничтожает нессерий, поскольку, как уже отмечено, при наследственном дефекте компонентов литического комплекса снижается резистентность именно к этим возбудителям. При этом значимость С9 и, следовательно, комплемент-зависимого цитолиза, подвергается сомнению вследствие полной «безнаказанности» с клинической точки зрения инактивации его гена.

Роль системы комплемента в защите от патогенов заключается, по-видимому, в первую очередь в опсонизации клеток-мишеней, что делает их доступными для действия эффекторных клеток, имеющих рецепторы для компо-

нентов комплемента, – прежде всего фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов). Наиболее распространены рецепторы для C3b и его фрагментов C3d, C3bi, что свидетельствует об особой функциональной значимости избыточной фиксации C3b на поверхности клеток. Лимфоциты тоже имеют рецептор для фрагментов C3b (CR2, или CD21). Более того, CR2 в качестве корецептора входит в состав рецепторного комплекса В-лимфоцитов. Полагают, что распознавание опсонизированных клеток лимфоцитами (особенно В-клетками) является одним из механизмов, определяющих их активацию и участие в регуляции иммунных процессов. Иммунорегуляторная роль компонентов комплемента состоит и в солюбилизации (переводе в растворимую форму) иммунных комплексов.

Как уже упоминалось, освобождающиеся при активации комплемента фрагменты C4a, C3a и C5a – активные хемотаксические и сосудорасширяющие факторы, а C5a и C3a обладают анафилактогенной активностью и участвуют в реакциях воспаления и гиперчувствительности (отсюда их название – анафилактоксины). Рецепторы для этих фрагментов присутствуют на поверхности нейтрофилов и макрофагов, что обуславливает хемотаксический эффект названных фрагментов, а также на тучных клетках и базофилах, что определяет их анафилактогенные функции. C4a, C3a и C5a играют особую роль в системе комплемента, поскольку факторы, ограничивающие их действие, отсутствуют (у всех остальных компонентов системы комплемента ингибиторы имеются).

Система комплемента взаимодействует с другими гуморальными системами, активируемыми при воспалительных процессах и способствует вовлечению этих систем в реакцию иммунного воспаления. Наконец, отложение компонентов комплемента в составе иммунных комплексов на биологических мембранах инициирует развитие иммунопатологии в результате привлечения в очаг поражения макрофагов и других эффекторов иммунного воспаления.

Белки острой фазы воспаления. Пентраксины

Некоторые гуморальные реакции врожденного иммунитета по своему назначению аналогичны реакциям адаптивного иммунитета и могут рассматри-

ваться как их эволюционные предшественники. Такие реакции врожденного иммунитета имеют преимущество перед адаптивным иммунитетом в скорости развития, однако недостаток их заключается в отсутствии специфичности в отношении антигенов. Пару сходных по результатам реакций врожденного и адаптивного иммунитета мы рассмотрели выше в разделе, посвященном комплексу (альтернативная и классическая активация компонента). Другой пример будет рассмотрен в данном разделе: белки острой фазы в ускоренном и упрощенном варианте воспроизводят некоторые эффекты антител.

Белки (реактанты) острой фазы представляют группу протеинов, секретлируемых гепатоцитами. При воспалении продукция белков острой фазы изменяется. При усилении синтеза белки называют положительными, а при понижении синтеза – отрицательными реактантами острой фазы воспаления. Динамика и выраженность изменений сывороточной концентрации различных белков острой фазы при развитии воспаления неодинакова: концентрация С-реактивного белка и сывороточного амилоида Р возрастает очень сильно (в десятки тысяч раз) – быстро и кратковременно (практически нормализуется к концу 1-й недели); уровни гаптоглобина и фибриногена возрастают слабее (в сотни раз) соответственно на 2-й и 3-й неделях воспалительной реакции. В данной главе будут рассмотрены только положительные реактанты, участвующие в иммунных процессах.

Согласно выполняемым функциям выделяют несколько групп белков острой фазы. К транспортным белкам относят преальбумин, альбумин, орозо-мукоид, липокалина, гаптоглобин, трансферрин, маннозасвязывающий и ретинолсвязывающий белки и т.д. Они играют роль переносчиков метаболитов, ионов металлов, физиологически активных факторов. Роль факторов этой группы существенно возрастает и качественно изменяется при воспалении. Другую группу образуют протеазы (трипсиноген, эластаза, катепсины, гранзимы, триптазы, химазы, металлопротеиназы), активация которых необходима для формирования многих медиаторов воспаления, а также для осуществления эффекторных функций, в частности киллерной. Активация протеаз (трипсина, хи-

мотрипсина, эластазы, металлопротеиназ) уравнивается накоплением их ингибиторов. α_2 -Макроглобулин участвует в подавлении активности протеаз разных групп. Помимо перечисленных, к белкам острой фазы относят факторы коагуляции и фибринолиза, а также белки межклеточного матрикса (например, коллагены, эластины, фибронектин) и даже белки системы комплемента.

Пентраксины

Наиболее полно проявляют свойства реактантов острой фазы белки семейства пентраксинов: в первые 2–3 сут развития воспаления их концентрация в крови повышается на 4 порядка.

Основа для выделения этого семейства белков – структурные особенности модуля, являющегося их обязательной составной частью. Пентраксиновый модуль представляет кольцевидный гомопентамер. Он состоит из 5 нековалентно связанных одинаковых субъединиц. Субъединица образована 206 аминокислотными остатками и имеет молекулярную массу около 20–23 кДа. Структура субъединицы стабилизируется дисульфидной связью, придающей ей форму глобулы, в которой преобладают β -слоистые структуры (примерно 50%), соединенные α -спирализированными участками (12%). Сердцевину каждого мономера образуют 2 антипараллельных β -слоя. Такие структуры обозначают термином «желатиновый рулет» (*jelly roll*).

Выделяют 2 группы пентраксинов – короткие и длинные.

К коротким, содержащим только пентраксиновые домены, относят 2 острофазных реактанта – С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р.

К длинным пентраксинам относят белки, содержащие С-концевой пентраксиновый домен и N-концевой домен (тоже пятичленный, но имеющий другую структуру). Наиболее изучен в этой группе белок РТХ3 (пентраксин 3).

С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р образуются и секретируются гепатоцитами. Основным индуктором их синтеза – ИЛ-6. Белок РТХ3 вырабатывают миелоидные (макрофаги, дендритные клетки), эпителиальные клетки и фибробласты в ответ на стимуляцию через TLR, а также под действием провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 β , TNF α). Концентрация пентракси-

нов в сыворотке резко возрастает при воспалении: С-реактивного белка и сывороточного амилоида Р – с 1 мкг/мл до 1–2 мг/мл (т.е. в 1000 раз), РТХЗ – с 25 до 200–800 нг/мл. Пик концентрации достигается через 6–8 ч после индукции воспаления.

Для пентраксинов характерна способность связываться с самыми разнообразными молекулами. С-реактивный белок был впервые идентифицирован благодаря его способности связывать полисахарид С (*Streptococcus pneumoniae*), что и определило его название. Пентраксины взаимодействуют с множеством других молекул: С1q, бактериальными полисахаридами, фосфорилхолином, гистонами, ДНК, полиэлектролитами, цитокинами, белками межклеточного матрикса, сывороточными липопротеинами, компонентами комплемента, друг с другом, а также с ионами Ca^{2+} и других металлов. Для всех рассматриваемых пентраксинов существуют высокоаффинные рецепторы на миелоидных, лимфоидных, эпителиальных и других клетках. Кроме того, эта группа белков острой фазы обладает достаточно высоким сродством к таким рецепторам, как FcγRI и FcγRII.

Многочисленность молекул, с которыми взаимодействуют пентраксины, определяет широкое разнообразие их функций. Распознавание и связывание пентраксинами РАМР дает основание рассматривать их как вариант растворимых патогенраспознающих рецепторов. К наиболее важным функциям пентраксинов относят их участие в реакциях врожденного иммунитета в качестве факторов, запускающих активацию комплемента через С1q и участвующих в опсонизации микроорганизмов. Комплементактивирующая и опсонизирующая способность пентраксинов делает их своеобразными «протоантителами», частично выполняющими функции антител на начальном этапе иммунного ответа, когда истинные адаптивные антитела еще не успели выработаться. Роль пентраксинов во врожденном иммунитете заключается также в активации нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, регуляции синтеза цитокинов и проявлении хемотаксической активности по отношению к нейтрофилам.

Помимо участия в реакциях врожденного иммунитета пентраксины регу-

лируют функции межклеточного матрикса при воспалении, контроле апоптоза и элиминации апоптотических клеток.

Биогенные амины

К этой группе медиаторов относят **гистамин** и **серотонин**, содержащиеся в гранулах тучных клеток. Освобождаясь при дегрануляции, эти амины вызывают разнообразные эффекты, играющие ключевую роль в развитии ранних проявлений гиперчувствительности немедленного типа.

Гистамин (5-β-имидазолилэтиламин) – главный медиатор аллергии. Он образуется из гистидина под влиянием фермента гистидиндекарбоксилазы. Поскольку гистамин содержится в гранулах тучных клеток в готовом виде, а процесс дегрануляции происходит быстро, гистамин очень рано появляется в очаге аллергического поражения, причем сразу в большой концентрации, что определяет проявления немедленной гиперчувствительности. Гистамин быстро метаболизируется (95% за 1 мин) с участием 2 ферментов – гистамин-N-метилтрансферазы и диаминооксидазы (гистаминазы); при этом образуется (в соотношении примерно 2:1) соответственно N-метилгистамин и имидазолацетат.

Известно 4 разновидности рецепторов для гистамина H₁-H₄. При аллергических процессах гистамин действует преимущественно на гладкие мышцы и эндотелий сосудов, связываясь с их H₁-рецепторами. Эти рецепторы поставляют активационный сигнал, опосредованный превращениями фосфоинозитидов с образованием диацилглицерола и мобилизацией Ca²⁺. Этот процесс в различных клетках проявляется по-разному, однако конечный результат его – расширение сосудов с усилением локального кровотока и повышением проницаемости капилляров. Указанные эффекты частично обусловлены образованием в клетках (мишенях гистамина) оксида азота и простаглицлина. Действуя на нервные окончания, гистамин вызывает ощущение зуда, характерного для аллергических проявлений в коже.

У человека гистамин играет важную роль в развитии кожной гиперемии и аллергического ринита. Менее очевидно его участие в развитии общих аллер-

гических реакций и бронхиальной астмы. В то же время через рецепторы гистамин и родственные вещества оказывают регуляторное действие, иногда уменьшающее проявления воспаления, ослабляя хемотаксис нейтрофилов и выброс ими лизосомных ферментов, а также высвобождение самого гистамина. Через H_2 -рецепторы гистамин действует на сердце, секреторные клетки желудка, подавляет пролиферацию и цитотоксическую активность лимфоцитов, а также секрецию ими цитокинов. Большинство этих эффектов опосредовано активацией аденилатциклазы и повышением внутриклеточного уровня цАМФ. Данные об относительной роли различных рецепторов гистамина в реализации его действия очень важны, поскольку многие антиаллергические препараты представляют собой блокаторы H_1 (но не H_2 и других) рецепторов гистамина.

Липидные медиаторы. Эйкозаноиды

Важную роль в регуляции иммунных процессов, а также в развитии аллергических реакций играют гуморальные факторы липидной природы. Наиболее многочисленны и важны из них эйкозаноиды.

Эйкозаноиды – продукты метаболизма **арахидоновой кислоты** – жирной полиненасыщенной кислоты, молекула которой содержит 20 атомов углерода и 4 ненасыщенные связи. Арахидоновая кислота образуется из мембранных фосфолипидов как прямой продукт действия фосфолипазы (PLA) или косвенный продукт превращений, опосредованных PLC. Образование арахидоновой кислоты или эйкозаноидов происходит при активации различных типов клеток, особенно участвующих в развитии воспаления, в частности аллергического: эндотелиальных и тучных клеток, базофилов, моноцитов и макрофагов. Метаболизм арахидоновой кислоты может проходить по 2 путям – катализироваться циклооксигеназой или 5'-липоксигеназой. Циклооксигеназный путь приводит к образованию **простагландинов** и **тромбоксанов** из нестабильных промежуточных продуктов – эндоперекисных простагландинов G_2 и H_2 , а липоксигеназный – к образованию **лейкотриенов** и 5-гидроксиэйкозатетраеноата через промежуточные продукты (5-гидроперокси-6,8,11,14-эйкозатетраеновую кисло-

ту и лейкотриен А4), а также **липоксинов** – продуктов двойной липоксигенации (под действием двух липоксигеназ).

Простагландины и лейкотриены во многих отношениях проявляют альтернативные физиологические эффекты, несмотря на то, что внутри этих групп существуют значительные различия в активности. Общее свойство этих групп факторов – преобладающее действие на стенку сосудов и гладкие мышцы, а также хемотаксический эффект. Эти эффекты реализуются при взаимодействии эйкозаноидов со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Некоторые представители семейства эйкозаноидов усиливают действие других вазоактивных и хемотаксических факторов, например, анафилатоксинов (С3а, С5а).

Лейкотриены (LT) – С₂₀-жирные кислоты, молекула которых в положении 5 содержит ОН-группу, а в положении 6 – боковые серосодержащие цепи, например глутатион. Выделяют 2 группы лейкотриенов: одна из них включает лейкотриены С4, D4 и E4, называемые цистеиниллейкотриенами (Cys-LT), во вторую входит один фактор – лейкотриен В4. Лейкотриены образуются и секретируются в течение 5–10 мин после активации тучных клеток или базофилов. Лейкотриен С4 присутствует в жидкой фазе в течение 3–5 мин, при этом он превращается в лейкотриен D4. Лейкотриен D4 существует в последующие 15 мин, медленно превращаясь в лейкотриен E4.

Лейкотриены оказывают свое действие через рецепторы, относящиеся к группе пуриновых рецепторов семейства родопсиноподобных рецепторов, 7-кратно пронизывающих мембрану и связанных с протеином G. Известны 2 группы рецепторов для лейкотриенов – CysLT-R и BLT-R соответственно для цистеиниллейкотриенов и лейкотриена В.

В каждую группу входят по 2 разновидности рецепторов (CysLT-R1, CysLT-R2, BLT-R1 и BLT-R2). Сродство лейкотриена E к CysLT-R выше, чем лейкотриенов D и C. CysLT-R1 имеет максимальное сродство к лейкотриену D, тогда как CysLT-R2 с одинаковой эффективностью связывает лейкотриены D и C. Рецепторы лейкотриенов экспрессируются на клетках селезенки, лейкоцитах крови, кроме того, CysLT-R1 представлен на макрофагах, клетках кишечника,

воздухоносного эпителия, а CysLT-R2 – на клетках надпочечников и головного мозга.

Цистеиниловые лейкотриены (особенно лейкотриен D4) вызывают спазм гладкой мускулатуры и регулируют локальный кровоток, снижая артериальное давление. Активность лейкотриена D4 в отношении гладких мышц в 100 раз выше, чем у гистамина, и в 2–4 раза выше, чем лейкотриенов C4 и E4. Лейкотриены C4 и E4 также оказывают хемотаксическое действие, но более слабое, чем лейкотриен D4. Цистеиниловые лейкотриены – медиаторы аллергических реакций, в частности, медленной фазы бронхоспазма при бронхиальной астме. Кроме того, они подавляют пролиферацию лимфоцитов и способствуют их дифференцировке. Ранее комплекс этих факторов (лейкотриены C4, D4 и E4) называли медленно реагирующей субстанцией А. Лейкотриен B4 (дигидроксизэйкозатетраеновая кислота) проявляет хемотаксическое и активирующее действие преимущественно в отношении моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и даже Т-клеток. Еще один продукт липоксигеназного пути – 5-гидроксиэйкозатетраеноат – менее активен, чем лейкотриены, но может служить хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов и тучных клеток.

Простагландины (PG) – C₂₀-жирные кислоты, молекула которых содержит цикlopentanовое кольцо. Варианты простагландинов, отличающиеся по типу и положению замещающих групп (окси-, гидрокси-), обозначаются различными буквами; цифры в названии означают число ненасыщенных связей в молекуле. Простагландины накапливаются в очаге воспаления позже кининов и гистамина, несколько позже лейкотриенов, но одновременно с монокинами (через 6–24 ч после запуска воспаления). Помимо вазоактивного и хемотаксического эффекта, достигаемого в кооперации с другими факторами, простагландины (особенно простагландин E2) оказывают регулирующее действие при воспалительных и иммунных процессах. Экзогенный простагландин E2 вызывает некоторые проявления воспалительной реакции, но подавляет иммунный ответ и аллергические реакции. Так, простагландин E2 снижает цитотоксическую активность макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов, пролиферацию лимфоцитов,

выработку этими клетками цитокинов. Он способствует дифференцировке незрелых лимфоцитов и клеток других кроветворных рядов. Некоторые эффекты простагландина E₂ связаны с повышением уровня внутриклеточного цАМФ. Простагландины E₂ и D₂ подавляют агрегацию тромбоцитов; простагландины F₂ и D₂ вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов, тогда как простагландин E₂ расслабляет ее.

Тромбоксан A₂ (ТХА₂) – С₂₀-жирная кислота; в его молекуле есть 6-членное кислородсодержащее кольцо. Это очень нестабильная молекула (время полужизни – 30 с), превращающаяся в неактивный тромбоксан В₂.

Тромбоксан A₂ вызывает сужение сосудов и бронхов, агрегацию тромбоцитов с высвобождением из них ферментов и других активных факторов, способствующих митогенезу лимфоцитов. Другой продукт циклоксигеназного пути – простагландин I₂ (простациклин) – тоже нестабилен. Он проявляет свое действие через цАМФ, сильно расширяет сосуды, увеличивает их проницаемость, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Наряду с пептидным фактором брадикинином простациклин вызывает ощущение боли при воспалении.

Еще один липидный медиатор – **фактор, активирующий тромбоциты** (PAF – *Platelet activating factor*) имеет другое происхождение. Он синтезируется *de novo* из лизоглицеринового эфира фосфорилхолина в тучных клетках, базофилах, нейтрофилах и моноцитах при их активации. Вызывая агрегацию тромбоцитов, этот фактор способствует выбросу содержащихся в них ферментов и активных факторов. Он повышает проницаемость сосудов, вызывая сокращение эндотелиальных клеток, активирует нейтрофилы, вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов и расслабляет гладкие мышцы сосудистой стенки. В связи с коротким сроком жизни PAF играет ограниченную роль в развитии аллергических реакций.

Последними в ряду эйкозаноидов были открыты липоксины. Они образуются из арахидоновой кислоты в результате последовательного действия двух липоксигеназ. Одна из них – 5-липоксигеназа – катализирует синтез лейкотриенов. В качестве другой липоксигеназы при синтезе липоксинов могут

выступать 15-липоксигеназа или 12-липоксигеназа. В результате образуются липоксины A4 и B4. К сходному результату приводит действие циклоксигеназы 2 в присутствии аспирина. При этом образуется аспирин-стимулированный липоксин (*Aspirin-triggered lipoxin*), обладающий сходными эффектами с липоксинами A4 и B4. Липоксины быстро метаболизируются моноцитами. Действие этих молекул реализуется через рецепторы, экспрессируемые лейкоцитами, эндотелиальными и некоторыми другими клетками. Рецепторы для липоксинов сходны по структуре с лейкотриеновыми и формилпептидными (родопсиноподобными) рецепторами. Биологическое действие липоксинов состоит в подавлении хемотаксиса и адгезии клеток. В результате липоксины подавляют транс-сосудистую миграцию лейкоцитов. В то же время *in vitro* они вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и расширяют сосуды. *In vivo* липоксины отменяют эффекты лейкотриенов. Таким образом, суммарный эффект липоксинов – противовоспалительный, на чем основано использование препаратов липоксинов в клинической практике.

Цитокины

Цитокины – самая многочисленная, наиболее важная и универсальная в функциональном отношении группа гуморальных факторов системы иммунитета, в равной степени важная для реализации врожденного и адаптивного иммунитета. Цитокины участвуют во многих процессах; их нельзя назвать факторами, относящимися исключительно к иммунной системе, поскольку они играют важную роль в кроветворении, тканевом гомеостазе, межсистемной передаче сигналов.

Цитокины можно определить как белковые или полипептидные факторы, лишенные специфичности в отношении антигенов, продуцируемые преимущественно активированными клетками кроветворной и иммунной систем и опосредующие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях.

Существует несколько классификаций цитокинов, основанных на разных

принципах. Традиционная классификация отражает историю изучения цитокинов. Идея о том, что цитокины играют роль факторов, опосредующих функциональную активность клеток иммунной системы, возникла после открытия гетерогенности популяции лимфоцитов и осмысления факта, что только некоторые из них – В-лимфоциты – ответственны за образование антител. Пытаясь выяснить, не играют ли гуморальные продукты Т-клеток роль в реализации их функций, начали изучать биологическую активность факторов, содержащихся в культуральной среде Т-лимфоцитов (особенно активированных). Решение этой задачи, а также возникшего вскоре вопроса о гуморальных продуктах моноцитов/макрофагов, привело к открытию цитокинов. Вначале их называли лимфокинами и монокинами, в зависимости от того, какие клетки их продуцировали – Т-лимфоциты или моноциты. Вскоре выяснилось, что четко разграничить лимфокины и монокины нельзя, и был введен общий термин – «цитокины». В 1979 г. на симпозиуме по лимфокинам в Интерлакене (Швейцария) установили правила идентификации факторов этой группы, которым присвоили групповое название «интерлейкины» (IL) (название не только отражает способность этих молекул опосредовать межклеточные взаимодействия, но и несет отзвук названия места, где родился этот термин). Тогда же свои названия получили два первых члена этой группы молекул – IL-1 и IL-2. С тех пор все новые цитокины (кроме хемокинов) получали обозначение IL и порядковый номер.

Изучение биологической роли цитокинов показало, что некоторые цитокины и даже целые их группы уже давно открыты и получили другие названия (которые за ними были сохранены). Это касается цитокинов с противовирусной активностью – интерферонов (IFN), колониестимулирующих факторов – CSF (цитокины с гемопоэтической активностью, поддерживающие рост кроветворных клеток) и факторов некроза опухоли – TNF (медиатор ЛПС, вызывающий некроз опухолевых клеток). Наконец, после введения термина «интерлейкин» была описана еще одна группа цитокинов – хемокины (хемотаксические цитокины). Общим для всех перечисленных групп признано название «цитокины». Первоначально к цитокинам относили только растворимые факторы. Однако со

временем выяснилось, что некоторые из них (например IL-1 α у человека) существуют в основном в связанной с мембранами форме. Затем оказалось, что целым семействам цитокинов (например, семейству TNF) больше свойственна мембранная, чем секретируемая форма.

Понятие «цитокины» достаточно трудно отграничить от понятия «ростовые факторы». Более точному пониманию понятия «интерлейкин» (фактически совпадающего с понятием «цитокин») способствовало введение Номенклатурным комитетом Международного союза иммунологических обществ в 1992 г. критериев, регламентирующих присвоение новым интерлейкинам очередного номера: для этого требуется молекулярное клонирование, секвенирование и экспрессия гена интерлейкина, удостоверяющие уникальность его нуклеотидной последовательности, а также получение нейтрализующих моноклональных антител. Для установления отличий между интерлейкинами и сходными факторами важны данные о выработке этой молекулы клетками иммунной системы (лейкоцитами) и доказательство ее роли в регуляции иммунных процессов. Таким образом, подчеркивается обязательное участие интерлейкинов в функционировании иммунной системы. Если считать, что интерлейкинами называют все открытые после 1979 г. цитокины (кроме хемокинов) и, следовательно, эти понятия фактически тождественны, то можно считать, что такие ростовые факторы, как эпидермальный, фибробластный, тромбоцитарный не являются цитокинами, а из трансформирующих факторов роста (TGF) по признаку функциональной причастности к иммунной системе лишь TGF β может быть отнесен к цитокинам. Однако этот вопрос в международных научных документах строго не регламентирован.

Гены цитокинов расположены в самых разных хромосомах, однако в некоторых случаях выявляется определенная закономерность. Так, 6 генов – IL3, IL4, IL5, IL9, IL13, GM-CSF – формируют кластер в длинном плече хромосомы 5 человека (сегмент 5q23–33). В длинном плече хромосомы 2 локализованы гены, кодирующие несколько представителей семейства IL-1. Полагают, что это отражает происхождение разнообразия этих генов за счет дупликаций. Гены

цитокинов семейства фактора некроза опухоли (TNF, LTA и LTB) расположены в пределах МНС (короткое плечо хромосомы 6); формально их относят к молекулам МНС класса III.

Подавляющее большинство генов цитокинов индуцибельные. Это означает, что без специального стимулирующего воздействия ген не экспрессируется и белковый продукт не образуется. Однако существует ряд исключений, например, гомеостатические цитокины (IL-7, IL-15 и некоторые другие), образуются спонтанно, однако и их выработка, как правило, при активации усиливается. Спонтанная экспрессия цитокиновых генов характерна на определенных стадиях эмбриогенеза, а также для некоторых типов клеток (в частности, для эпителиальных клеток тимуса, кератиноцитов). Индукторами цитокинов служат, как правило, естественные лиганды клеток. Для моноцитов/макрофагов – это ЛПС и другие бактериальные продукты, действующие через TLR, для лимфоидных клеток – антигены (в экспериментальных условиях также митогены), действующие через антигенраспознающие рецепторы.

Хотя разделение на монокины и лимфокины уже не применяют, необходимо признать, что существует 2 основных типа клеток-продуцентов цитокинов, отличающиеся кинетикой экспрессии генов и выработки белковых продуктов (цитокинов) – миелоидные и лимфоидные клетки. Наиболее активные продуценты – соответственно моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты хелперной (CD4⁺) субпопуляции. В миелоидных клетках процессы активации цитокиновых генов и секреции цитокинов происходят быстрее, чем в лимфоидных. Однако даже в клетках одного типа различия в кинетике экспрессии генов и синтеза различных цитокинов могут быть существенными. Так, экспрессия гена IL-1 β (появление мРНК) в моноцитах человека регистрируют через 15 мин после стимуляции ЛПС, она достигает максимума через 3–4 ч, в то время как экспрессия гена IL-1 α в тех же условиях начинается через 3–4 ч и достигает максимума только через 11–12 ч. Преобладающее количество белка IL-1 α синтезируется в мембраносвязанной форме. У Т-лимфоцитов экспрессию мРНК IL-2 регистрируют через 1 ч после стимуляции клеток митогеном, и она достигает максимума

через 4–6 ч, а белковый продукт появляется в секрете через 6–10 ч, достигая максимальной концентрации к 24 ч, после чего секреция ослабевает. Экспрессия генов IFN γ и IL4 и синтез соответствующих цитокинов происходит медленнее. Причины кратковременности экспрессии генов индуцибельных цитокинов – регуляторные механизмы, быстро ограничивающие экспрессию гена, а также короткий срок жизни мРНК.

Интерфероны

Интерфероны образуют автономную группу цитокинов. Общее свойство интерферонов – наличие у них противовирусной активности. В то же время, подобно другим цитокинам, они участвуют в регуляции иммунных процессов. Сочетание этих свойств делает интерфероны важными факторами врожденного (а в случае IFN γ еще и адаптивного) иммунитета и служит основанием для широкого применения интерферонов в качестве лечебных препаратов.

Интерфероны были открыты в 1957 г А. Исааксом и Дж. Линдемманом как гуморальные факторы, опосредующие интерференцию вирусов – индуцируемую вирусами неспецифическую резистентность, распространяющуюся не только на вирус-индуктор, но и на другие вирусы. В 70-е годы были описаны варианты интерферонов – типы I и II, продуцируемые разными клетками под влиянием различных стимулов. Тогда же были обнаружены регуляторные функции интерферонов, что послужило основанием для причисления этой группы факторов к цитокинам. Клонирование генов интерферонов и получение рекомбинантных продуктов дало начало биотехнологическому производству этих молекул и значительно расширило возможности их использования в клинической практике. Интерфероны оказались первыми описанными цитокинами и первыми цитокинами, применяемыми в практике.

В настоящее время выделяют 12 (у человека – 9) видов интерферонов, обозначаемых греческими буквами. По способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства. Больше всего видов принадлежит к интерферонам I типа: IFN α , IFN β , IFN δ , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ω , а также

лимитин (у человека $IFN\delta$, $IFN\tau$ и лимитин не обнаружены). Тип II, ранее обозначавшийся как иммунный интерферон, включает единственный член – $IFN\gamma$. Описанный недавно тип III содержит 3 представителя – $\lambda 1$, $\lambda 2$ и $\lambda 3$, называемые также IL-29, IL-28A и IL-28B соответственно. $IFN\alpha$ имеет 13 разновидностей, обозначаемых цифрами (1, 2, 4–8, 10, 13, 14, 16, 17, 21) или латинскими буквами. Каждый вид и разновидность интерферонов кодируются отдельным геном. Некоторые гены существуют в нескольких аллельных вариантах, которым соответствуют изоформы $IFN\alpha$ (например, $\alpha 2a$, $\alpha 2b$, $\alpha 2c$). Таким образом, в настоящее время всего выделяют 49 вариантов молекул интерферонов. Интерфероны типов I и III различаются по локализации генов (у человека – соответственно в хромосомах 9p и 19q), наличию интронов в генах интерферонов III, но не I типа и, что особенно существенно, по действию на разные рецепторы. IFN II типа ($IFN\gamma$) отличается от других интерферонов по всем показателям; спектр его биологической активности коренным образом отличается от таковой интерферонов I и III типов.

Важное проявление активности $IFN\gamma$ – усиление экспрессии молекул МНС-I и особенно МНС-II на поверхности дендритных клеток, макрофагов и других АПК, а также стимуляция процессинга антигенов путем индукции иммунопротеасом, что особенно важно для эффективной презентации антигена – пускового события адаптивного иммунного ответа. Таким образом, $IFN\gamma$ можно рассматривать как фактор, действующий на стыке врожденного и адаптивного иммунитета.

Естественный иммунитет – филогенетически древний вариант иммунитета, основанный на распознавании чужеродных и опасных организмов, их разрушении и удалении из организма.

Эффекторные клетки врожденного иммунитета – лейкоциты миелоидного ряда (нейтрофилы, моноциты и их тканевые формы – макрофаги, дендритные клетки, а также эозинофилы, базофилы и тучные клетки) и некоторые лимфоидные клетки. Реакции врожденного иммунитета тесно связаны с воспалением, на фоне которого они осуществляются.

Чужеродные и опасные организмы (патогены) распознаются по молекулам, характерным для разных групп возбудителей. Иногда эти молекулы непосредственно связаны с патогенностью микроорганизмов. Эти молекулы – РАРР распознаются рецепторами нескольких групп, расположенными на поверхности клеток (TLR, лектиновые рецепторы), внутри клеток (NOD и другие рецепторы) или в тканевых жидкостях (комплемента, пентраксины и т.д.). Рецепторы детерминированы генетически, их число относительно невелико (десятки).

Главный механизм врожденного иммунитета при защите от про- и эуэриотических патогенов – фагоцитоз с внутриклеточным разрушением. Фагоциты целенаправленно мигрируют к патогенам за счет хемотаксиса, распознают РАРР или опсонины – белки, вырабатываемые клетками организма и фиксирующиеся на патогенах (компоненты комплемента, естественные антитела, пентраксины) и поглощают возбудителя. В формирующейся фаголизосоме происходит лизис фагоцитированной клетки. Механизмы лизиса включают закисление среды, действие активных форм кислорода и азота, бактерицидных пептидов, катионных белков и других факторов. Погибшие клетки расщепляются ферментами.

Защита от вирусов основана на подавлении репликации их нуклеиновых кислот интерферонами и разрушении инфицированных клеток. Основной продуцент интерферонов – плазматоцитоподобные дендритные клетки. Киллинг инфицированных клеток осуществляют естественные киллеры (разновидность лимфоцитов, распознающих стрессорные молекулы).

Важный вклад в защиту от патогенов в системе врожденного иммунитета вносят гуморальные факторы системы комплемента, пентраксины, бактерицидные пептиды и т.д. В интеграции врожденного иммунитета основная роль принадлежит цитокинам.

Врожденный иммунитет не имеет механизмов индукции иммунологической памяти.

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Основные особенности адаптивного иммунитета, отличающие его от врожденного иммунитета:

- адаптивный иммунитет узкоспецифичен, поскольку он направлен против индивидуальных чужеродных молекул – антигенов;
- в адаптивном иммунитете эффекторные клетки не преобразованы, а формируются в процессе иммунного ответа на антиген *de novo*;
- в результате адаптивного иммунного ответа формируется иммунологическая память (память о встрече с антигеном), ускоряющая и усиливающая ответ на повторное поступление антигена.

Основой для понимания природы адаптивного иммунитета являются знания о молекулах, специфически распознающих чужеродные субстанции. Существует три разновидности антигенраспознающих молекул: иммуноглобулины/антитела и TCR двух типов – $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$. Все они существуют в форме мембранных рецепторов лимфоцитов, а антитела – также в виде свободных растворимых молекул.

Иммуноглобулины/антитела

Первыми из антигенраспознающих молекул были открыты **антитела**, которые к настоящему времени изучены полнее других молекул этой группы. Свойствами антител обладают белковые молекулы, называемые **иммуноглобулинами**. Таким образом, термин «иммуноглобулин» отражает химическую структуру молекулы без учета ее специфичности к конкретному антигену, а термин «антитело» определяет функциональные свойства молекулы и учитывает специфичность конкретного иммуноглобулина в отношении антигенов (обычно уточняют, к какому антигену направлены антитела, например антитела к бычьему сывороточному альбумину). Как уже отмечалось в главе 1, иммуноглобулины/антитела существуют в 2 формах: мембранной (в составе BCR) и растворимой (собственно антитела).

Антитела были открыты в 1890 г., когда Э. Беринг и С. Китасато установили, что сыворотки кроликов, которым вводили дифтерийный токсин, приобретали способность нейтрализовать этот токсин и оказывать лечебное действие при дифтерийной инфекции. Иммуноглобулины как разновидность белков были первоначально выявлены методом электрофореза во фракциях сывороточных γ - и β -глобулинов (А. Тизелиус, 1937). Позже они были очищены методами хроматографии и подвергнуты структурному изучению с помощью ограниченного протеолиза (Р. Поттер) и восстановления дисульфидных связей (Дж. Эдельман). Большой вклад в изучение антител внесли исследования гомогенных опухолевых (миеломных) иммуноглобулинов (С. Мильштейн), которые в конечном счете привели к созданию гибридомной технологии (Г. Кехлер, С. Мильштейн, 1975), позволившей получать моноклональные антитела заданной специфичности. При помощи гибридом можно получать моноклональные антитела необходимой специфичности. Наконец, в конце 1970-х годов С. Tonegawa открыл молекулярные основы формирования разнообразия антигенраспознающей способности антител и описал явление соматической перестройки иммуноглобулиновых генов.

Существование на поверхности лимфоцитов рецепторов для антигенов было предсказано П. Эрлихом. На предположении о существовании таких рецепторов Ф. Бернет основывал свою клонально-селекционную теорию. Во 2-й половине 60-х годов XX века рецепторы В-клеток были идентифицированы как мембранные иммуноглобулины (mIg). Позже было показано, что BCR содержит, помимо иммуноглобулина, дополнительные белковые молекулы, обеспечивающие передачу сигнала внутрь клетки. Сокращенное обозначение этого молекулярного комплекса – BCR (*B-cell receptor*).

Раскрытие природы антигенраспознающего рецептора Т-клеток (TCR) оказалось одной из наиболее трудных задач за всю историю иммунологии. Несмотря на целенаправленные исследования с конца 60-х годов XX века, эта задача была разрешена только в начале 80-х годов, когда совместными усилиями нескольких исследовательских групп, использовавших моно-клональные анти-

тела, специфичные к клонам Т-клеток, были идентифицированы 2 полипептидные цепи (α и β), входящие в состав основного типа рецептора Т-клеток для антигенов. Рецептор стали обозначать как TCR (*T-cell receptor*), или $\alpha\beta$ TCR. К концу 80-х годов было открыто еще две разновидности полипептидных цепей (γ и δ), образующих другой тип TCR – $\gamma\delta$ TCR. Еще до открытия полипептидных цепей TCR был описан комплекс молекул CD3, который оказался связанным с TCR обоих типов. Они непосредственно не участвуют в распознавании антигенов, но несут сигнальную функцию.

Лимфоидные клетки

Лимфоциты – ключевые клетки адаптивного иммунитета. Они несут антигенраспознающие рецепторы и выполняют основные эффекторные и регуляторные функции. Лишь естественные киллеры, или НК-клетки, не способны распознавать индивидуальные антигены и относятся к клеткам врожденного иммунитета, занимая в нем обособленное место. К клеткам врожденного иммунитета или к «промежуточной зоне» между врожденным и адаптивным иммунитетом относят также $\gamma\delta$ T-, НКТ-, В1- клетки, а также В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки. Тем не менее, учитывая общность происхождения этих лимфоцитов и «классических» Т- и В-клеток, рассмотрим их в разделе, посвященном адаптивному иммунитету.

Лимфоциты – клетки малого размера (6–8 мкм), имеющие округлую форму с большим бобовидным ядром, занимающим почти всю клетку, и слабо выраженной цитоплазмой, бедной гранулами. Однако морфология не может служить специфичным и надежным признаком для идентификации лимфоцитов, поскольку сходной морфологией обладают и другие клетки в период функционального покоя (например, кроветворные стволовые клетки). Специфическим признаком Т- и В-лимфоцитов является наличие на их поверхности антигенраспознающих рецепторов. Популяции Т- и В-клеток имеют клональную структуру: в процессе дифференцировки каждая клетка приобретает рецептор уникальной специфичности. При встрече с антигеном и активации лимфоциты

пролиферируют, образуя клон, каждая клетка которого несет рецептор точно такой же специфичности, что и «материнская» клетка. Клетки разных клонов отличаются по структуре и специфичности антигенраспознающих рецепторов. Напомним, что Т-лимфоциты дифференцируются в тимусе, а В-лимфоциты развиваются у птиц в бурсе (сумке) Фабриция, а у млекопитающих – в костном мозге.

В-лимфоциты

Выделяют несколько субпопуляций В-клеток: В1, В2 и В клетки маргинальной зоны (МЗВ). Основная из них – В2-лимфоциты, или «обычные» В-клетки. Практически все данные о В-лимфоцитах получены на В2-клетках.

Основное свойство В-лимфоцитов – экспрессия иммуноглобулинового рецептора для распознавания антигенов – ВСR. На поверхности зрелой В-клетки содержится около 150 000 комплексов ВСR.

Напомним, что на мембране зрелой наивной В-клетки (т.е. В-клетки, ранее не контактировавшей с антигеном), содержатся иммуноглобулины классов IgM и IgD. Если IgM-антитела, секретлируемые клеткой, являются пентамерами (т.е. содержит 5 мономерных структур IgM), мембранный IgM В-клеточного рецептора представляет собой мономер. Для зрелых В2-клеток характерна низкая экспрессия мембранного IgM и высокая – IgD. После активации антигеном (т.е. в ходе иммунного ответа) класс антигенраспознающего рецептора В-клетки может изменяться: вместо IgM и IgD на мембране появляются иммуноглобулины других классов – IgG, IgE и IgA. Н-цепи мембранных иммуноглобулинов отличаются от соответствующих молекул растворимых иммуноглобулинов-антител наличием на С-конце двух дополнительных участков – трансмембранного и цитоплазматического. При помощи трансмембранного участка молекула иммуноглобулина встраивается в мембрану клетки.

Антигенраспознающий рецептор В-клеток (ВСR) уже рассматривался выше. В состав ВСR входит также ряд молекул, относящихся к суперсемейству иммуноглобулинов. С мембранными иммуноглобулинами нековалентно связа-

ны 2 пары молекул – гетеродимеры, содержащие полипептидные цепи Ig α (CD79a) и Ig β (CD79b). Обе полипептидные цепи встроены в мембрану В-лимфоцита. Их цитоплазматическая часть контактирует с тирозинкиназами Fyn, Lck, Blk, что позволяет им участвовать в передаче сигнала о связывании антигена внутрь клетки. С BCR ассоциировано еще несколько мембранных молекул – CD19, CD21 (рецептор для компонента CR2) и CD81. Они не являются интегральной частью рецептора, но при взаимодействии с антигеном между ними и В-клеточным рецептором устанавливается связь, и они вносят существенный вклад в усиление активационного сигнала, поступающего в клетку от рецептора. Особенно четко это показано для молекулы CD21, являющейся рецептором для компонента (CR2) и связывающего фрагмент C3b после взаимодействия с антигеном. Молекулы, связанные с BCR, рассматривают как маркеры В-лимфоцитов и их экспрессию определяют (с помощью моноклональных антител) для подсчета численности В-клеток. Однако строгоспецифичной для В-лимфоцитов является только молекула CD19. Маркером фолликулярных, В2-клеток является мембранная молекула CD23.

На поверхности В-лимфоцитов конститутивно или под влиянием активации экспрессируются также молекулы, необходимые для выполнения функций, не связанных с распознаванием антигена и выработкой антител. Так, В-клетки несут на поверхности молекулы МНС не только I, но и II класса, также костимулирующие молекулы CD40, CD86, а при активации – также CD80. Благодаря экспрессии этих молекул В-лимфоциты могут выполнять роль «профессиональных» АПК. В-клетки экспрессируют молекулы адгезии (β_1 -интегрины VLA-2 и VLA-4, β_2 -интегрин LFA-1, L-селектин CD62L и др.), позволяющие им мигрировать из сосудов и перемещаться в тканях. Присутствие на их поверхности Fc-рецепторов (Fc γ RIII – CD32) и уже упомянутых рецепторов для компонента (CR2) в регуляции активности В-клеток играет большую роль, чем для выполнения ими эффекторных функций.

В-клетки экспрессируют многочисленные рецепторы для цитокинов, из которых наиболее важны рецепторы для IL-4, IL-5, IL-6, IL-2, IL-1, IL-10 и не-

которых других. На их поверхности присутствуют рецепторы для цитокинов семейства TNF: BAFF (*B-cell activating factor of TNF family*) – BAFF-R, BCMS, TAC-1, а также APRIL (*A proliferation inducing ligand*) – HSPG. Эти цитокины защищают В-клетки от развития апоптоза и выполняют гомеостатическую функцию, поддерживая численность этих клеток на постоянном уровне. На В-лимфоцитах представлены рецепторы для хемокинов: например, CXCR4 (для SDF-1), CXCR5 (для BLC, служащего основным хемоаттрактантом для наивных В-клеток), CCR3 (для эотаксинов), CCR6 (для LARC).

Главное средоточие В2-клеток – лимфоидные фолликулы – наиболее универсальная лимфоидная структура, которая может входить в состав вторичных лимфоидных органов или существовать самостоятельно. В связи с этим В2-клетки иногда называют фолликулярными В-лимфоцитами. В2-клетки выявляют в костном мозгу, в пространстве вокруг синусоидов. Кроме того, В-клетки, относящиеся к различным субпопуляциям, присутствуют в значительных количествах в межфолликулярных областях, в мозговых шнурах лимфатических узлов, краевых зонах белой пульпы селезенки. В виде диффузно распределенных клеток В-лимфоциты представлены в соединительнотканых отделах барьерных тканей – дерме, собственной пластине слизистых оболочек, подслизистом слое. В2-лимфоциты рециркулируют, хотя и значительно слабее, чем Т-клетки. Их содержание в кровотоке невелико: по данным разных авторов, В-клетки составляют 10–13% от общего числа лимфоцитов крови (нормальный разброс – 5–25%). Абсолютное содержание В-лимфоцитов в крови составляет $110\text{--}375 \times 10^9/\text{л}$.

Ранее В-лимфоциты считали короткоживущими клетками. Действительно, вне фолликулов В2-клетки живут около недели. Однако в их естественном микроокружении В-клетки способны существовать достаточно долго – в течение нескольких недель и даже месяцев. Срок полуобновления пула В-клеток при действии повреждающих факторов составляет 13 сут. Главные факторы, поддерживающие жизнеспособность В-лимфоцитов, – цитокины семейства TNF – BAFF и APRIL.

Т-лимфоциты

Т-клетки – разновидность лимфоцитов, основные этапы развития которых проходят в тимусе, что и определило их название (тимусзависимые, или Т-лимфоциты). Для них характерен определенный способ распознавания антигенов (большинство Т-клеток распознает комплекс антигенов молекулами МНС) и участие в реализации иммунного ответа в качестве исполнительных и регуляторных клеток.

Т-лимфоциты морфологически неотличимы от В-лимфоцитов. Эти клетки дифференцируют по экспрессии на их поверхности маркерных молекул. Общий маркер для всех разновидностей этих Т-лимфоцитов, отсутствующий у других клеток, – молекулярный комплекс TCR–CD3. Как уже упоминалось, этот комплекс включает антигенраспознающий димер TCR и вспомогательный молекулярный комплекс CD3. Выявление CD3 – константных молекул, общих для всех разновидностей Т-лимфоцитов – применяют для идентификации Т-клеток (моноклональные анти-CD3-антитела обычно распознают ϵ -цепь этого комплекса).

Субпопуляции Т-клеток

Субпопуляции Т-клеток различаются по мембранным маркерам, а также способу распознавания антигена и функциям. Наивные Т-лимфоциты включают 2 основных варианта клеток, отличающихся по структуре TCR: $\gamma\delta$ Т-клетки (TCR образован цепями γ и δ) и $\alpha\beta$ Т-клетки (TCR образован цепями α и β). Т-клетка может нести только один вариант рецептора. Разделение на $\gamma\delta$ Т- и $\alpha\beta$ Т-клетки – наиболее фундаментальное проявление разнообразия Т-лимфоцитов. Однако этим гетерогенность Т-лимфоцитов не ограничивается. Выделяют еще несколько субпопуляций Т-клеток, обозначаемых как естественные, т.е. формирующиеся в процессе нормального развития, независимо от поступления в организм чужеродных антигенов. Это важно для отличия этой формы гетерогенности клеток от адаптивного разнообразия Т-клеток – их субпопуляций, формирующихся в ходе иммунного ответа.

В составе $\alpha\beta$ Т-клеток выявляют 4 субпопуляции. Две основные субпопуляции $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов различают по экспрессии корецепторов CD8 или CD4 и,

соответственно, по способу распознавания антигена – в составе молекул МНС-I или МНС-II. $CD8^+$ Т-лимфоциты выполняют функции цитотоксических клеток, что и определило их название – цитотоксические Т-лимфоциты, или Т-киллеры. Большинство $CD4^+$ Т-клеток относят к Т-хелперам (от англ. *helper* – помощник), поскольку Т-хелперы поставляют вспомогательные сигналы при активации В-лимфоцитов и макрофагов. Взаимодействие Т-хелперов с дендритными клетками служит пусковым событием Т-зависимого иммунного ответа.

Некоторые $CD4^+$ Т-клетки, экспрессирующие внутриклеточный фактор FOXP3 и мембранные молекулы CD25 и CTLA-4 (CD152), образуют самостоятельную субпопуляцию естественных регуляторных Т-клеток (T_{reg}). Их основная функция – предотвращение реакции других Т-клеток на аутоантигены, а также ограничение (супрессия) любых форм иммунного ответа.

Особую субпопуляцию Т-лимфоцитов образуют НКТ-клетки, формирующиеся в процессе Т-лимфопоэза, но на поздних этапах развития приобретающие признаки НК-клеток. В результате они коэкспрессируют ключевые маркеры Т- и НК-клеток: на их поверхности представлены комплекс TCR–CD3 и типичные молекулы НК-клеток CD56 и CD16, а также ингибирующие (KIR, NKRG2) и активирующие (NKG2D) рецепторы.

Вариабельность $\gamma\delta$ TCR ограничена и спектр антигенов, распознаваемых $\gamma\delta$ Т-клетками, узок. $\gamma\delta$ Т-клетки распознают антиген независимо от молекул МНС. Поэтому корецепторы CD4 и CD8 не обязательно присутствуют на их поверхности. Эти клетки, слабо представленные во вторичных лимфоидных органах, сосредоточены преимущественно в барьерных тканях. Среди $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов выделяют субпопуляцию клеток, экспрессирующих гомодимерный вариант молекулы CD8 – $CD8\alpha\alpha$ ($CD8\alpha\alpha^+$ $\gamma\delta$ Т-клетки). Такие Т-лимфоциты локализованы почти исключительно в лимфоидной ткани слизистых оболочек. У мышей $CD8\alpha\alpha^+$ Т-клетки выявляют среди как $\gamma\delta$ Т-, так и $\alpha\beta$ Т-клеток, тогда как у человека они принадлежат исключительно $\gamma\delta$ Т-субпопуляции.

Возможно, существуют и другие субпопуляции Т-клеток. Так, в печени и костном мозге (в значительно меньшей степени – в крови и вторичных лимфо-

идных органах) выявляют Т-клетки, лишенные корецепторов ($CD3^+CD4^+CD8^-$). На периферии обнаруживают очень немногочисленные $CD3^+CD4^+CD8^+$ лимфоциты, по ряду свойств отличающиеся от незрелых кортикальных тимоцитов того же мембранного фенотипа. Функции тех и других клеток не установлены.

Среди большого числа субпопуляций Т-клеток только две можно безусловно отнести к системе адаптивного иммунитета. Это $CD4^+$ и $CD8^+$ $\alpha\beta$ Т-клетки. Все остальные субпопуляции в настоящее время обычно относят к клеткам врожденного иммунитета. Однако более справедливо присвоить им статус клеток «промежуточного типа» (*Innate-like*).

В связи с тем, что их гистогенез неразрывно связан с развитием «классических» адаптивных Т-лимфоцитов, а также с наличием у всех субпопуляций Т-клеток клональной структуры и способности к антигенспецифическому распознаванию, рассматриваем все эти клетки в едином контексте.

Иммунный ответ

При адаптивном иммунном ответе происходит формирование эффекторных механизмов, направленных на защиту от конкретных возбудителей и других агентов, представляющих угрозу для организма. В отличие от врожденного иммунитета, эффекторные механизмы которого предобразованы в распознавание источника опасности только активирует их, компоненты адаптивного иммунитета формируются заново при каждом попадании в организм чужеродных агентов (единственным «ослаблением» служит ускоренное развитие иммунных процессов при повторном поступлении одних и тех же патогенов). Этот вариант иммунитета потому и называют адаптивным, что он приспособлен (адаптирован) для защиты от индивидуальных чужеродных организмов или их продуктов. Формой реализации этих адаптивных реакций и является иммунный ответ.

Иммунный ответ представляет собой реакцию преимущественно лимфоидной составляющей иммунной системы, однако его запуск и осуществление невозможны без участия факторов врожденного иммунитета. Их значение проявляется уже на начальном этапе иммунного ответа – при вовлечении в реакцию

специфических клонов Т-хелперов, несущих рецепторы, специфически распознающие чужеродные эпитопы. Эти эпитопы могут быть распознаны только с участием АПК, прежде всего дендритных, которые являются частью подсистемы врожденного иммунитета. Презентация антигена должна сопровождаться коstimуляцией, которую осуществляют специальные молекулы, появляющиеся на поверхности антигенпрезентирующих клеток при условии их активации. Только при соблюдении этих условий происходит активация клонов Т-хелперов, распознающих чужеродные эпитопы, и их пролиферативная экспансия.

События, основанные на взаимодействии клеток врожденного и адаптивного иммунитета, которые обеспечивают распознавание чужеродных агентов и запуск иммунного ответа, рассмотрены в предыдущей главе. За ними следуют процессы, приводящие к формированию эффекторных клеток, участвующих в разрушении патогена и его удалении из организма. Конкретные пути и формы реализации этих процессов могут значительно различаться в зависимости от локализации патогена. Внеклеточные возбудители, а также их растворимые продукты (токсины), доступны для специфических гуморальных факторов иммунитета – антител. Именно поэтому адекватной формой ответа на такие возбудители служит гуморальный иммунный ответ. Патогены, локализующиеся в цитоплазматических гранулах (в частности фагоцитируемые, но устойчивые к действию бактерицидных факторов), недоступны для антител. Однако они могут быть разрушены при стимуляции бактерицидной активности фагоцитов провоспалительными факторами. Адекватная форма иммунного ответа на возбудители этого типа – воспалительный вариант клеточного иммунного ответа. При интеграции генов возбудителя (вируса) в геном клетки или при локализации патогена в цитозоле единственным эффективным способом защиты становится уничтожение инфицированной клетки. Эта форма защиты реализуется в форме цитотоксического варианта клеточного иммунного ответа.

Типы иммунного ответа, определяемые локализацией патогена

Локализация патогена	МНС, презентирующий антиген	Корцептор, участвующих в распознавании	Т-хелперы	Формируемые эффекторы	Эффекторные факторы
Внеклеточная (микроорганизмы)	II	CD4	Th2	Антителопродуценты	Антитела, комплемент
Внеклеточная (макропаразиты)	II	CD4	Th2	Эозинофилы и др.	Цитотоксические белки, антитела
Внутриклеточная (цитозоль)	I	CD8	Th1	Цитотоксические Т-лимфоциты	Факторы контактного цитоллиза
Внутриклеточная (гранулы)	II	CD4	Th1	Макрофаги	Цитокины, бактерицидные факторы фагоцитоза

Выбор формы иммунного ответа происходит в период его запуска путем индукции развития преимущественно тех субпопуляций Т-хелперов, которые способны обеспечить ту или иную форму защиты и способствовать вовлечению в иммунный ответ различных предшественников эффекторных клеток. Он диктуется, с одной стороны, свойствами антигенов возбудителей, с другой – дополнительными факторами (пути поступления патогена, его способность взаимодействовать с различными клетками врожденного иммунитета и т.д.). Правильность выбранной иммунной системой формы иммунной защиты и ее адекватность особенностям возбудителя – ключевые моменты, определяющие успешность защиты. В случае отсутствия такой адекватности возникает задача коррекции направления иммунной защиты, требующая точных знаний о механизмах различных форм иммунного ответа.

Любой иммунный ответ включает две основные фазы – индуктивную и эффекторную. Содержанием индуктивной фазы являются восприятие антигенного стимула лимфоцитами (достигаемое презентацией антигена) и дифференцировка эффекторных клеток. На осуществление этих процессов требуется

примерно 1 неделя. Содержание эффекторной фазы состоит в осуществлении защитных реакций эффекторными клетками; в случае гуморального иммунитета она включает также выработку антител и поэтому называется еще продуктивной фазой ответа. Эффекторная фаза реализуется в последующие 1–2 нед. После реализации иммунного ответа, т.е. элиминации чужеродных антигенов и их носителей, происходит запуск регуляторных (ограничительных) механизмов, приводящих к устранению морфологических и метаболических последствий иммунного ответа. В иммунной системе сохраняется «след» иммунного ответа в виде иммунологической памяти, носителями которой служат Т- и В-клетки памяти.

Клеточный иммунный ответ

Из сказанного выше следует, что клеточный иммунный ответ, осуществляемый Т-лимфоцитами, направлен на защиту от внутриклеточных патогенов. В зависимости от локализации патогенов в цитозоле или в гранулах различают 2 варианта клеточного иммунного ответа – цитотоксический и воспалительный. Характер иммунного ответа в наибольшей степени зависит от доминирующего направления дифференцировки Т-клеток, играющих универсальную роль в развитии иммунного ответа: они выступают в качестве не только хелперов и регуляторов, но и эффекторов, выполняющих собственные защитные функции.

Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ

Цитотоксический иммунный ответ осуществляют Т-лимфоциты, экспрессирующие корецептор CD8. Это определяет главную особенность процесса распознавания антигенов при цитотоксическом ответе: антигенный пептид презентуется в составе молекул МНС-I (поскольку именно к этим молекулам проявляет сродство корецептор CD8). Особая важность этого варианта распознавания обусловлена тем, что, в отличие от молекул МНС-II, молекулы МНС-I локализуются на всех ядродержащих клетках организма, а не только на специализированных АПК. Вторая особенность этой формы иммунного ответа состоит в том, что в основе его эффекторных механизмов лежит контактный цитолиз, т.е.

та же форма цитолиза, которая характерна для естественных киллеров – лимфоидных клеток врожденного иммунитета. Фактически цитотоксические Т-лимфоциты дублируют функции естественных киллеров, однако Т-клетки реализуют контактный цитолиз на основе специфического распознавания конкретных антигенов возбудителя и формируют иммунологическую память.

Цитотоксический иммунный ответ проходит в 4 этапа:

1. Презентация дендритными клетками антигена $CD8^+$ Т-лимфоцитам, приводящая к их активации.
2. IL-2-зависимая пролиферация $CD8^+$ Т-клеток, аутокринная или индуцируемая $CD4^+$ Т-лимфоцитами.
3. Дифференцировка $CD8^+$ Т-клеток в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), сопутствующая пролиферации.
4. Реализация цитолиза клеток-мишеней.

Распознавание антигенного пептида и активация $CD8^+$ Т-клеток

Вирусом может быть инфицирована практически любая клетка организма. Однако запуск цитотоксического иммунного ответа при контакте $CD8^+$ Т-лимфоцита с любой инфицированной клеткой, не являющейся при этом АПК, невозможен в связи с отсутствием костимуляции. Активация $CD8^+$ Т-клетки с последующей дифференцировкой в Т-киллер (цитотоксический Т-лимфоцит) возможна только при презентации ей АПК антигенного пептида в составе молекулы МНС-I (при первичном иммунном ответе – дендритной). Канонический механизм включения антигенного пептида в молекулу МНС-I может быть реализован только при инфицировании АПК, что действительно может иметь место, но происходит не при любой вирусной инфекции. В типичном случае вирус или его антигены попадают в АПК в результате эндоцитоза (пино- или фагоцитоза) и оказываются в компартменте МПС, что приводит к встраиванию антигенного пептида в молекулы МНС-II. Противоречие разрешается благодаря срабатыванию механизма перекрестной презентации, состоящего в транспортировке антигенного материала из компартмента МПС в цитозоль или непосредственно в эндоплазматический ретикулум, в котором происходит встраивание

фрагментов антигена внеклеточного происхождения в молекулы МНС-I. Это создает возможность распознавания такого пептида $CD8^+$ Т-клетками – будущими цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Презентация антигенного пептида $CD8^+$ Т-клеткам происходит практически так же, как и презентация пептидов $CD4^+$ Т-клеткам. Отличие заключается в том, что в распознавании комплекса пептид–МНС-I в качестве корецептора участвует молекула CD8. В соответствии с особенностями строения антигенсвязывающей щели (закрытый тип) пептид, встраиваемый в молекулу МНС-I, имеет более стандартный размер (8–10 остатков), закорен в двух позициях и не выходит за пределы щели. Расположение варьирующих остатков, формирующих участки, распознаваемые TCR и корецептором $CD8^+$ Т-клетки в молекуле МНС-I отличается от такового в молекуле МНС-II. Презентация пептида $CD8^+$ Т-клетке также осуществляется с участием иммунного синапса и включает обязательную костимуляцию за счет взаимодействия молекулы CD28 Т-лимфоцита с костимулирующими молекулами CD80 и CD86 АПК. Гуморальным факторам, вырабатываемым дендритными клетками (IL-12, IFN α), принадлежит вспомогательная роль в костимуляции. Сигнальные пути, приводящие к активации $CD8^+$ Т-клеток, идентичны таковым для $CD4^+$ Т-клеток, поскольку оба типа корецепторов (CD4 и CD8) ассоциированы с одними и теми же тирозинкиназами Lck. Известно, что часть $CD8^+$ Т-клеток не экспрессирует CD28. Механизм презентации антигена таким клеткам не установлен. По некоторым данным, $CD8^+CD28^-$ Т-лимфоциты являются не эффекторными, а регуляторными Т-клетками.

Роль Т-хелперов и IL-2 в ответе $CD8^+$ Т-клеток

Долгое время участие $CD4^+$ Т-хелперов в развитии цитотоксического ответа подвергали сомнению. Однако в настоящее время показано, что для развития эффективного противовирусного ответа $CD8^+$ Т-клетки должны получить стимулы от $CD4^+$ Т-клеток. Они включают контактную и гуморальную составляющие. Контактные стимулы Т-хелперы передают через костимулирующую молекулу CD40, гуморальные – через рецепторы для IL-2.

Спектр генов, экспрессируемых при активации $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-клетками, сходен, но не идентичен. Помимо включения в случае $CD8^+$ клеток дифференцировочной программы, обеспечивающей реализацию механизмов цитолиза, эта разница касается преимущественно степени экспрессии гена IL2. Активированные $CD8^+$ Т-клетки экспрессируют в большом количестве α -цепь рецептора для IL-2, что приводит к формированию его высокоаффинной формы. Однако сам ген IL2 экспрессируется слабее, чем в $CD4^+$ Т-клетках. Выраженность экспрессии гена IL2 зависит от интенсивности стимуляции дендритными клетками в процессе презентации антигена. В результате уровень секреции IL-2 может существенно варьировать и в разной степени обеспечивать потребность в этом цитокине на этапе пролиферативной экспансии клонов Т-лимфоцитов.

Именно степень самообеспечения активированных $CD8^+$ Т-клеток аутокринным ростовым фактором (IL-2) определяет роль Т-хелперов в развитии цитотоксических Т-лимфоцитов и цитотоксического иммунного ответа в целом. Если $CD8^+$ Т-клетки при распознавании презентируемого им дендритными клетками пептида получают достаточно сильный сигнал, развивающиеся цитотоксические Т-лимфоциты активно секретируют IL-2 и полностью обеспечивая свою потребность в этом факторе. При более слабой стимуляции синтез IL-2 Т-киллерами менее интенсивный, поэтому возникает потребность в экзогенном IL-2, источником которого служат $CD4^+$ Т-хелперы. Этим роль Т-хелперов в цитотоксическом ответе не ограничивается. Они секретируют $IFN\gamma$, усиливающий экспрессию молекул МНС обоих классов. Действуя на дендритные или другие АПК, $IFN\gamma$ повышает число мембранных молекул МНС-I на их поверхности, что влечет за собой повышение числа мембранных молекул, несущих антигенный пептид, а следовательно увеличивает число взаимодействий с TCR и делает передачу сигнала более интенсивной. Аналогичным действием обладают интерфероны класса I, продуцируемые плазмоцитоидными дендритными клетками и макрофагами. IL-12, секретируемый макрофагами и дендритными клетками, усиливает экспрессию как молекул МНС, так и костимулирующих молекул. В результате повышения эффективности презентации $CD8^+$ Т-клетки

получают стимул, достаточный для индукции синтеза необходимого количества IL-2.

Таким образом, хотя CD8⁺ Т-клетки, вовлекаемые в цитотоксический иммунный ответ, способны действовать самостоятельно, они могут нуждаться в помощи со стороны Т-хелперов, дендритных клеток и макрофагов. Прежде всего эта помощь состоит в обеспечении CD8⁺ Т-клеток ростовым фактором IL-2 для эффективной пролиферативной экспансии клонов, участвующих в иммунном ответе. В качестве ростового фактора для активированных CD8⁺ Т-клеток могут выступать некоторые другие цитокины (IL-7, IL-15, IL-4) или их комбинации. Трудно сказать, насколько велик вклад этих цитокинов в физиологических условиях развития цитотоксического иммунного ответа. В отсутствие IL-2 (например, при нокауте его гена) цитотоксический ответ ослабляется, но не очень сильно.

Пролиферативная экспансия клонов CD8⁺ Т-клеток длится 5–7 сут, за которые клетки проходят 6–8 делений. При вирусных инфекциях эти лимфоциты осуществляют 15–20 делений за несколько более длительный период. Интенсивность деления активированных CD8⁺ Т-клеток выше, чем любых других лимфоцитов, вовлекаемых в иммунный ответ. Пролиферация обеспечивает увеличение численности цитотоксических Т-клеток в 50 000 раз, чего достаточно для реализации их эффекторной функции. При острых вирусных инфекциях у мышей пик численности цитотоксических Т-лимфоцитов достигается уже на 7-е сутки, а к 15-м суткам их количество снижается.

Цитотоксические Т-лимфоциты

Как и в случае Т-хелперов, дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов начинается в процессе их пролиферативной экспансии. Основа этого процесса – экспрессия комплекса генов, кодирующих молекулы, которые обеспечивают реализацию цитотоксической функции, прежде всего белков перфоринового комплекса и Fas-лиганда. Дифференцировка слабо влияет на морфологию клетки. Цитотоксический Т-лимфоцит имеет несколько больший

размер, чем наивный CD8⁺ Т-лимфоцит и, что особенно существенно, содержит в цитоплазме лизосомоподобные гранулы. В гранулах содержатся белки, участвующие в реализации цитолиза – перфорин, гранзимы, гранулизин, их мембраны несут белок CD107.

В процессе дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов существенно изменяется экспрессия ими мембранных молекул. Для любых эффекторных Т-клеток (а также Т-клеток памяти) характерно изменение структуры мембранной молекулы CD45. При дифференцировке Т-клеток в эффекторы и клетки памяти происходят изменения во внеклеточных доменах молекулы CD45. Внеклеточную часть этой очень большой молекулы кодируют 7 экзонов. Три из них (как и кодируемые ими домены с содержащимися в них эпитопами) обозначают буквами А, В и С. В наивных Т-клетках транскрибируемая мРНК транслируется в полном объеме и формируется белок, содержащий домены (и, соответственно, антигенные эпитопы) А, В и С.

В процессе дифференцировки в эффекторные клетки происходит сплайсинг участков РНК, кодируемых экзонами сначала А, затем В и, наконец, С. Соответственно белковый продукт лишается доменов А, В и С. Продукт, содержащий все названные домены, обозначают как CD45RA (молекулярная масса – 220 кДа), промежуточные продукты – CD45RB и CD45RC (соответственно 200 кДа и 190 кДа), а продукт конечной модификации РНК, лишенный всех названных доменов, называют CD45R0 (180 кДа). Наивные Т-клетки экспрессируют CD45RA, эффекторные Т-клетки – различные переходные формы и CD45R0, Т-клетки памяти – только CD45R0.

Изменения затрагивают также комплекс мембранных молекул, определяющих направление миграции клеток. Молекулы, свойственные наивным Т-клеткам («рецептор хоминга» во вторичные лимфоидные органы CD62L, хемокиновый рецептор CCR7, направляющий клетки в Т-зоны), исчезают и заменяются другими. Эффекторные клетки приобретают β_1 -интегрины (в частности, VLA-4), а также – β_7 -интегрины ($\alpha_E\beta_7$ -интегрин направляет миграцию в слизистые оболочки, а $\alpha_4\beta_7$ -интегрин – только в их кишечный отдел). В ходе диффе-

ренцировки цитотоксических Т-лимфоцитов усиливается экспрессия ими β_2 -интегрина LFA-1 – функционально важной молекулы, обеспечивающей контакт с клеткой-мишенью. Этот интегрин впервые обнаружили именно на цитотоксических Т-лимфоцитах и его название – функциональный антиген лимфоцитов (*Lymphocyte functional antigen*) – отражает его роль в реализации киллерной функции Т-клеток. Хемокиновый рецептор CCR7 практически исчезает с поверхности Т-киллеров и заменяется рецепторами CCR4, CCR6 и других цитокинов, обуславливающих миграцию клеток не в лимфоидные органы, а в барьерные ткани и очаги воспаления.

Иммунный Т-клеточный цитолиз

Цитолиз клеток-мишеней цитотоксическими Т-лимфоцитами осуществляется с использованием механизмов, практически идентичных тем, которые реализуются при цитолизе, осуществляемом естественными киллерами. Цитолиз клеток Т-лимфоцитами происходит также в 4 этапа:

- распознавание клетки-мишени;
- формирование конъюгата киллера и клетки-мишени с их поляризацией;
- экзоцитоз гранул (программирование лизиса);
- индукция гибели клетки-мишени.

Распознавание цитотоксическим Т-лимфоцитом клетки-мишени осуществляется с участием практически тех же молекул, которые формируют иммунный синапс при презентации антигенного пептида АПК. Центральное событие при этом – распознавание комплекса антигенного пептида с молекулой МНС-I, осуществляемое TCR и корецептором CD8. Наиболее существенное отличие состоит в том, что клетки-мишени лишены костимулирующих молекул, и поэтому костимуляция при распознавании клетки-мишени отсутствует.

Как и при цитолизе, осуществляемом естественными киллерами, между цитотоксическим Т-лимфоцитом и клеткой-мишенью формируется синапс, называемый цитолитическим. Формирование синапса также происходит с участием мембранных рафтов. Прочность синапса определяют молекулы адгезии, локализованные вначале в центре синапса, а затем оттесняемые на периферию.

Обычно при формировании синапса основную роль в адгезии играют молекулы β_2 -интегрина LFA-1 на Т-клетке и его рецептор ICAM-1 – на клетке-партнере. При взаимодействии цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-мишенью вовлечение этой пары молекул лимитируется экспрессией ICAM-1. Являясь активационной молекулой, ICAM-1 не всегда присутствует на клетках-мишенях. Однако в условиях трансформации (например, опухолевой) ICAM-1 экспрессируется на поверхности клетки. Более стабильно участие в формировании синапса молекул CD2 (на Т-клетке) и CD58 (на клетке-мишени), поскольку CD58 присутствует на большинстве клеток. Определенную роль в формировании синапса могут играть β_1 -интегрины, в частности VLA-4, которые появляются в ходе дифференцировки на поверхности цитотоксических Т-клеток. Центральная часть синапса, как обычно, занята молекулами, осуществляющими специфическое распознавание – TCR и CD8 на Т-клетке и MHC-I, несущей антигенный пептид, на клетке-мишени. Цитолитический синапс в данном случае ориентирован преимущественно на организацию цитолитического процесса. Происходит поляризация Т-клетки (как и клетки-мишени) и ориентация элементов ее цитоскелета (микротрубочек и микрофиламентов) на осуществление экзоцитоза. Одновременно происходит формирование в синапсе микрополости, в которую секретируются перфорин и гранзимы. Благодаря формированию центра, организующего микротрубочки (MTOS – *Microtubule-organizing center*), перфоринсодержащие гранулы перемещаются к мишени и освобождают свое содержимое в полость, сформированную в зоне контакта клеток.

Перфорин, поступающий в микрополость, в присутствии ионов Ca^{2+} изменяет свою конформацию: на поверхности молекулы экспонируются гидрофобные участки, позволяющие перфोरину внедриться в мембрану клетки-мишени, где он полимеризуется. Обычно возникает канал диаметром около 16 нм (10–20 нм), включающий 10–20 молекул перфорины. Через такие каналы в клетку проникает гранзим В, который, являясь протеазой хемотрипсинового типа, расщепляет внутриклеточные сериновые протеазы (каспазы), запуская тем самым механизм апоптоза клетки-мишени. Одна из его мишеней – испол-

нительная каспаза 3. Наиболее важным является действие гранзима В на фактор Bid, включающий митохондриальный путь апоптоза. Гранулизин способствует запуску апоптоза через сфингомиели-новый механизм. Этап проникновения в клетку-мишень ферментов, индуцирующих апоптоз, традиционно называют программированием лизиса. Этот термин подчеркивает, что клетка-мишень еще жива, но уже обречена: ее отсоединение от цитотоксического Т-лимфоцита не предотвращает лизис. После отделения от обреченной клетки-мишени цитотоксический Т-лимфоцит может совершить еще несколько цитолитических актов (феномен рециклинга Т-киллеров).

После реализации цитолиза по перфоринзависимому механизму на поверхности цитотоксического Т-лимфоцита остается метка в виде молекулы CD107 (LAMP – *Lysosome-associated membrane protein*) – белка, содержащегося в мембране цитотоксических гранул (и вообще лизосом). При экзоцитозе CD107 выносится на поверхность клетки и некоторое время присутствует в составе наружной мембраны. Благодаря этой метке удастся определить численность цитотоксических Т-лимфоцитов (а также естественных киллеров), выполнивших свою функцию.

Fas-зависимый цитолиз

Цитотоксические Т-лимфоциты используют еще один механизм контактного киллинга, причем в большей степени, чем естественные киллеры. Его суть состоит в передаче летального сигнала без экзоцитоза гранул – путем прямого контактного взаимодействия клеток, реализуемого через специализированные рецепторы и лиганды. При этом включается рецепторный механизм индукции апоптоза.

Реализация апоптотического механизма цитолиза клетки-мишени при действии цитотоксических Т-лимфоцитов происходит с участием Fas-лиганда, экспрессируемого Т-клеткой, и Fas-рецептора клетки-мишени. Наличие этого рецептора на поверхности клетки-мишени служит условием реализации данного механизма апоптоза. Fas-рецептор, относимый к активационным молекулам, присутствует на поверхности многих клеток человека и млекопитающих. Его

экспрессии способствует инфицирование вирусом и опухолевая трансформация. Реже апоптоз клеток-мишеней вызывает TNF α при условии его распознавания рецептором I типа – TNFRI. Этот вариант апоптоза больше характерен для CD4⁺ Т-клеток, в определенных обстоятельствах способных индуцировать программированную гибель клеток.

Миграция клеток при цитотоксическом иммунном ответе

Цитотоксический клеточный иммунный ответ участвует преимущественно в защите от вирусных инфекций, а также от некоторых одноклеточных патогенов (лямблии, трихомонады). Кроме того, ему принадлежит важная роль в противоопухолевой защите. Источником антигенов при этом служат ткани, пораженные внутриклеточными патогенами данного типа – чаще всего эпителий барьерных тканей (слизистой оболочки респираторного тракта) или солидных органов (например, печени). Отсюда дендритные клетки доставляют антигенные пептиды в лимфоидные органы, в типичном случае – в региональные лимфатические узлы. В Т-зонах этих органов (паракортикальных зонах лимфоузлов, параартериальных муфтах селезенки) антигены презентуются одновременно CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеткам. Здесь же происходит пролиферативная экспансия клонов и дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов.

Благодаря смене мембранных молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, о чем говорилось выше, цитотоксические Т-лимфоциты мигрируют в нелимфоидные ткани, преимущественно барьерные. В эпителии слизистой оболочки кишечника они составляют преобладающий клеточный тип.

В очагах инфицирования вирусами и другими патогенами цитотоксические Т-лимфоциты реализуют иммунный цитолиз. Поскольку его основные варианты сводятся к индукции апоптоза клеток-мишеней, которые удаляются путем фагоцитоза еще до их распада, цитолиз не сопровождается развитием воспалительной реакции и повреждением тканей.

Цитотоксические реакции, осуществляемые естественными киллерами и цитотоксическими Т-лимфоцитами, отличаются друг от друга в основном специфичностью цитолиза (Т-клетки атакуют клетки, презентующие в составе

МНС-I чужеродные пептиды). Таким образом, клетки адаптивного иммунитета используют эффекторную реакцию, сформировавшуюся в рамках врожденного иммунитета, проявляя при этом более высокую избирательность, прицельность действия. Другое приобретение адаптивного иммунитета – формирование иммунологической памяти, благодаря чему при повторном инфицировании тем же вирусом пораженные клетки устраняются быстрее и эффективнее.

После успешного завершения цитотоксического иммунного ответа происходит быстрая и радикальная ликвидация последствий реакции для самой иммунной системы – устранение последствий интенсивной экспансии клонов цитотоксических Т-лимфоцитов, участвовавших в иммунном ответе. В течение нескольких дней после завершения ответа 90–95% цитотоксических Т-лимфоцитов подвергается апоптозу. В то же время завершается формирование популяции $CD8^+$ Т-клеток памяти, которые сами по себе лишены цитотоксической активности, но быстро приобретают ее при повторном распознавании специфического антигена.

Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ

Эта форма иммунного ответа предназначена для защиты от внутриклеточных патогенов, локализующихся в цитоплазматических гранулах – микроорганизмов, фагоцитированных клетками, но не разрушенных из-за недостатка адекватных эффекторных механизмов или их блокады патогенами. Типичные представители таких патогенов – различные виды микобактерий, а также многие простейшие (например, лейшмании, хламидии), риккетсии, плазмодии, грибы (кандиды) и др.

Клеточный иммунный ответ воспалительного типа осуществляется в 4 этапа.

1. Презентация дендритными клетками антигена $CD4^+$ Т-лимфоцитам, приводящая к их активации.
2. Развитие хелперных Т-лимфоцитов типа Th1.
3. Презентация антигена макрофагами ранее сформировавшимся Т-хелперам (Th1-типа), их взаимная активация и выделение цитокинов.

4. Активация цитолиза в фагосомах макрофагов.

За реализацию этой формы защиты отвечают Th1-клетки и макрофаги. Th1-клетки формируются на этапе запуска иммунного ответа и отвечают за специфическую составляющую реакции (распознавание антигена и направление реакции на его носителя). Макрофаги выступают в качестве эффекторных клеток. Начальный этап реакции против внутриклеточных патогенов, локализованных в фаголизосомах, осуществляется так же, как при запуске любой формы иммунного ответа: дендритные клетки, захватившие патоген или его фрагмент, презентуют антигенный пептид CD4⁺ Т-клеткам, которые активируются, пролиферируют и дифференцируются в хелперные Т-лимфоциты. Уже на этапе распознавания антигена происходит ориентация дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов в хелперы Th1-типа, которая затем поддерживается цитокинами, продуцируемыми дендритными клетками – IL-12, IFN γ .

Активирующее взаимодействие Th1-клеток с макрофагами

Этот этап характерен именно для воспалительного иммунного ответа. Он состоит во взаимодействии специфических Th1-клеток с макрофагами, которые содержат на своей поверхности молекулы МНС-II, несущие пептидный фрагмент антигена. При взаимодействии формируется иммунный синапс. В результате генерируются активирующие сигналы, направленные как в Th1-клетку, так и в макрофаг. В Th1-лимфоцит сигналы поступают через молекулы TCR/CD4 и CD28. В результате этой повторной стимуляции Т-клетки (первая стимуляция была вызвана презентацией антигена дендритной клеткой) происходит усиление выработки цитокинов, важных для реализации последующих событий (в частности IFN γ и TNF α).

Стимуляция макрофага при взаимодействии с Th1-клеткой реализуется с помощью двух механизмов. Один из них – контактный – через костимулирующую молекулу CD40, с которой связывается ее лиганд CD154. CD40 спонтанно экспрессируется макрофагами, тогда как ее лиганд появляется на поверхности Th1-клеток в результате активации при формировании иммунного синапса. В передаче сигнала от молекулы CD40 участвуют адапторные факторы TRAF-1,

TRAF-2, TRAF-6. В результате происходят активация фактора NF-κB и запуск Ras-зависимой ветви MAP-каскада, завершающейся формированием транскрипционного фактора c-Jun. Второй механизм активации опосредуется IFNγ. При связывании этого цитокина с рецептором включается сигнальный путь, вовлекающий киназы Jak1 и Jak2, транскрипционный фактор STAT1, а также дополнительные пути с участием MAP-каскада.

Результат активации макрофагов – экспрессия многочисленных генов, приводящая к повышению содержания на поверхности клетки молекул MHC-I и особенно MHC-II, сборке NADPH-оксидазы, активации ферментов окислительного метаболизма. Наиболее специфичное проявление ответа макрофагов на стимулирующее действие IFNγ – экспрессия гена индуцибельной NO-синтазы. Именно NO и его производные, такие как пероксинитрит (OO*NO), вызывают гибель микобактерий и других внутриклеточных патогенов, сохранившихся и даже размножившихся в фагосомах. Все эффекты IFNγ, в том числе способность индуцировать образование NO-синтазы, усиливаются TNFα, продуцируемым как Th1-клетками, так и самими макрофагами. Эффективность действия цитокинов, вырабатываемых Th1-клетками, существенно повышается в связи с сосредоточением их секреции в области контакта с макрофагами. Это, кроме того, уменьшает активацию посторонних клеток и их повреждение. Для обеспечения этой ориентированной секреции необходима поляризация клеток в ходе формирования иммунного синапса.

Особого внимания заслуживает взаимодействие цитокинов IL-12 и IFNγ при воспалительном иммунном ответе. Экспрессия IL-12 в макрофагах индуцируется при связывании PAMP с TLR. Экспрессия гена IL12 – один из результатов сигнального пути, вовлекающего адапторный белок MyD88 и транскрипционный фактор NF-κB. IL-12 играет решающую роль в индукции дифференцировки Th1-клеток и стимулирует выработку этими клетками IFNγ, один из важнейших эффектов которого – усиление выработки макрофагами IL-12. Таким образом, эти цитокины вместе с рецепторами и сигнальными путями, ответственными за экспрессию их генов, образуют единую функциональную систе-

му, которой принадлежит ключевая роль в реализации воспалительной формы клеточного иммунного ответа. Дефекты в любом звене этой системы приводят к развитию иммунодефицитов, сопровождающихся повышенной чувствительностью к микобактериям и другим патогенам, в ответ на которые вовлечены Th1-клетки и макрофаги.

Воспалительная составляющая Th1-клеточного иммунного ответа

В отличие от цитотоксического иммунного ответа, не связанного очевидным образом с воспалительной реакцией, иммунный ответ, опосредованный Th1-клетками, полностью реализуется в ее рамках. Запуск ответа происходит по классической схеме. В очаге инфицирования (обычно в барьерных тканях) дендритные клетки поглощают патоген или его фрагмент и транспортируют его в региональный лимфатический узел или иные вторичные лимфоидные органы. Дифференцировавшиеся специфические Th1-клетки поступают в рециркуляцию. Подобно цитотоксическим Т-лимфоцитам, они утрачивают мембранные молекулы, направляющие их миграцию в лимфоидные органы (CD62L, CCR7) и приобретают обычные свойства эффекторных клеток, включая усиленную экспрессию мембранных интегринов (LFA-1, VLA-4) и рецепторов для хемокинов, секретируемых в очагах воспаления и барьерных тканях (для Th1-клеток – CXCR3, CCR5, CCR2 и др.).

Оказавшись в очагах инфицирования, Th1-клетки в кооперации с макрофагами осуществляют реакции, описанные выше. В результате взаимодействия этих клеток, особенно действия IFN γ , происходит максимально выраженная активация макрофагов. Эта активация результативна с точки зрения защиты от внутриклеточных патогенов, но деструктивна для окружающих тканей. Активированные макрофаги выделяют весь спектр своих секреторных продуктов. Он включает разнообразные провоспалительные факторы и факторы бактерицидности. К последним относят активные формы кислорода, их галоидные производные, оксид азота и его дериваты, ферменты и т.д. Среда в окружении таких клеток закисляется. Поскольку контакт макрофагов с Th1-клетками к этому моменту прекращается, секреция уже не носит ориентированного харак-

тера. Выделяемые молекулы выступают как факторы внеклеточной микробности и одновременно вызывают повреждение окружающих нормальных клеток организма. Таким образом, продукты Th1-клеток дополнительно усиливают воспалительную реакцию, в то же время, придавая ей специфичность в отношении конкретных возбудителей.

Вариант воспаления, реализуемый с участием Th1-клеток, называют иммунным воспалением, а сам Th1-клеточный иммунный ответ носит название воспалительного клеточного иммунного ответа. В рамках этой формы иммунного ответа особенно ярко проявляется соотношение факторов врожденного и адаптивного иммунитета: эффекторным механизмом служит типичная реакция врожденного иммунитета – фагоцитоз, однако он усиливается и приобретает специфичность в отношении конкретных антигенов благодаря вовлечению в реакцию клеток адаптивного иммунитета.

Гранулема

При неэффективном клеточном ответе воспалительного типа, т.е. в случаях, когда разрушения и переваривания внутриклеточных патогенов не происходит, формируется гранулема. Гранулема представляет собой морфологическую структуру округлой формы, в центре которой расположены инфицированные макрофаги, а также клеточный детрит и патогены, освободившиеся в результате разрушения макрофагов. Вследствие слияния макрофагов образуются гигантские многоядерные клетки. Некоторые макрофаги претерпевают морфологические изменения, приобретая фенотип так называемых эпителиоидных клеток. Периферическая часть гранулемы образована активированными макрофагами, лишенными патогенов, и Т-лимфоцитами (преимущественно Th1-клетками). Т-клетки постоянно перемещаются, причем эта подвижность важна для сохранения структурной целостности гранулемы. Формирование гранулемы сопряжено с деструкцией ткани и нарушением функционирования большого участка пораженных органов (например, легких при туберкулезе), что делает ее патологическим образованием. С другой стороны, гранулема представляет способ изоляции патогена, с уничтожением которого иммунная система не справляется, и в этом смысле выступает как защитное приспособление организма.

Эффекторные реакции, опосредованные Th2-клетками

Th2-клетки участвуют в эффекторных реакциях, направленных на защиту от многоклеточных паразитов. Эти реакции изучены пока крайне мало. При этом, подобно Th1-клеткам, Th2-лимфоциты вовлекают в защитную реакцию клетки миелоидного ряда. В отличие от реакций, опосредованных Th1-клетками, эти клетки представлены не макрофагами, а эозинофилами и тучными клетками.

Роль Th2-клеток в этих процессах в значительной степени состоит в секреции цитокинов: IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL-3 и GM-CSF. Каждый из них в той или иной степени участвует во взаимодействии с исполнительными клетками. Основную роль при этом играет IL-5. Этот цитокин служит фактором выживания эозинофилов, поддерживает их развитие и привлекает эти клетки в очаг поражения. Эозинофилы инфильтрируют ткань вокруг паразита и выделяют продукты своих гранул, из которых главный белок эозинофилов (МБР), пероксидаза эозинофилов (ЕРО) и катионный белок эозинофилов (ЕСР) обладают цитопатогенной активностью в отношении клеток гельминтов и других макропаразитов.

Вспомогательную роль в подобных реакциях играют антитела класса IgE. Полагают, что этот минорный класс иммуноглобулинов, известный как ключевой фактор аллергии немедленного типа, предназначен для осуществления антипаразитарной защиты. Помимо прямого блокирующего действия на паразитов, IgE способен «армировать» макрофаги, связываясь с высокоаффинными FcεRI-рецепторами на их поверхности, что придает прицельность действию макрофагов и служит дополнительным фактором их активации.

Гуморальный иммунный ответ

Основная задача гуморального иммунного ответа состоит в образовании антител, специфичных к антигенам возбудителей. Эти антитела обеспечивают защиту от внеклеточных патогенов путем их прямой блокады или привлечения дополнительных факторов цитотоксичности. Антителообразующие клетки являются производными В-лимфоцитов. Таким образом, клетки В-ряда служат

основными исполнителями этой формы иммунного ответа. В качестве хелперных клеток выступают преимущественно Th2-лимфоциты.

Выделяют 4 этапа превращения В-лимфоцитов при гуморальном иммунном ответе:

1. Стимуляция В-клетки антигеном с участием Т-хелперов.
2. Активация и пролиферация В-клеток (экспансия клона).
3. Переключение изотипа рецептора В-клетки и «созревание» его аффинитета.
4. Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки и В-клетки памяти.

Два первых этапа укладываются в индуктивную фазу гуморального иммунного ответа, третий частично относится к продуктивной фазе, а четвертый составляет его основное содержание.

Активация В-лимфоцитов. Роль Т-клеток и цитокинов

С точки зрения роли в иммунологических процессах, В-лимфоциты являются клетками с двойственной функцией. С одной стороны, это антигенраспознающие лимфоциты, способные дифференцироваться (обычно при участии Т-хелперов) в эффекторные клетки – антителопродуценты.

С другой стороны, В-лимфоциты служат «профессиональными» АПК, способными активировать хелперные Т-лимфоциты. Схема их участия в гуморальном иммунном ответе, особенно при взаимодействии с Т-хелперами, очень сходна с аналогичной схемой участия макрофагов в клеточном ответе воспалительного типа.

Несмотря на то, что контакт В-лимфоцитов с патогенами и их продуктами возможен в очагах поступления патогенов в организм (в частности, в барьерных тканях), вовлечение этих клеток в первичный иммунный ответ возможно только во вторичных лимфоидных органах. Это обусловлено тем, что именно здесь создаются оптимальные условия для взаимодействия трех компонентов пусковой реакции – антигена, наивной В-клетки и Т-хелпера типа Th2. Это вза-

имодействие происходит в межфолликулярном пространстве, или «короне» фолликула, где В- и Т-лимфоциты соседствуют друг с другом. Антиген доставляется в эти зоны (обычно с афферентной лимфой) не только в составе молекул МНС на поверхности дендритных клеток, но и в свободной форме.

Как было сказано выше, антигенсвязывающие рецепторы В-лимфоцитов – BCR – способны взаимодействовать как со свободным, так и мембраносвязанным антигеном в его нативной, нерасщепленной форме. Связывания антигена, самого по себе, недостаточно для активации В-клетки. Оно как бы обозначает те клоны В-лимфоцитов, которым предстоит участвовать в иммунном ответе. Для полноценной активации В-клетки требуется дополнительный сигнал, порождаемый контактным взаимодействием с Т-хелпером (Th2).

При взаимодействии антигена с BCR должен быть выполнен ряд условий, определяющих эффективность распознавания антигена. Прежде всего необходимо перекрестное сшивание иммуноглобулиновых рецепторов или иная форма их агрегации. Связывание антигеном двух и более рецепторов возможно при наличии в молекуле антигена повторяющихся эпитопов, что не характерно для белковых антигенов. Поэтому в действительности срабатывают другие, неспецифические механизмы агрегации мембранных рецепторов. Связывание антигена и агрегация BCR обуславливают конформационные изменения в мембранном иммуноглобулине. Эти изменения передаются на димер $Ig\alpha/Ig\beta$ (CD79a/b), а через него – на рецепторные киназы, которые при этом активируются. Важное усиливающее событие – взаимодействие антигена не только с мембранным IgM, но и с другими составляющими рецепторного комплекса. Доказан дополнительный вклад C3-компонента комплемента в активацию В-клеток антигеном. Образование комплекса антигена с мембранными рецепторами-антителами приводит к активации комплемента по классическому пути и расщеплению фактора C3 сначала до C3b, затем – до iC3b и C3d. Входящая в состав рецепторного комплекса В-клеток молекула CD21 является рецептором для комплемента (CR2), способным связывать фрагмент C3d. Возникающее при этом изменение конформации молекулы CD21 передается молекуле CD19 и вы-

зывает активацию рецепторных тирозинкиназ, связанных с цитоплазматической частью CD19. Сочетанная активация тирозинкиназ, связанных с молекулами CD79 и CD19, формирует первый сигнал, ответственный за вовлечение в иммунный ответ клонов В-клеток, распознавших антиген.

За начальные этапы передачи сигнала о связывании антигена в В-клетках ответственны тирозинкиназы Lyn, Blk и Lck, фосфорилирующие цитоплазматические части полипептидных цепей BCR и тирозинкиназу Syk. Этот фермент выполняет роль посредника между рецепторным аппаратом и внутриклеточными сигнальными факторами, подобно тирозинкиназе ZAP-70 Т-клеток, также относящейся к семейству Syk. Среди многочисленных молекул, активируемых Syk-киназой, важная роль принадлежит связанным с мембраной факторам, составляющим промежуточное звено передачи сигнала – адапторным и гуанозинсвязывающим (GEF) белкам, а также γ -изоформе фосфолипазы С (PLC γ). Эти факторы обеспечивают дальнейшую передачу сигнала – уже по нескольким параллельным путям.

Однако для полноценной активации В-клеток, определяющей их дальнейшее развитие и дифференцировку в антителообразующие клетки, необходим дополнительный второй сигнал, возникающий в процессе контактного взаимодействия с Т-хелперами. Это взаимодействие, как уже отмечалось, происходит в морфологических структурах, где соседствуют Т- и В-лимфоциты – прежде всего в межфолликулярных пространствах. Как и в случае презентации антигена дендритными клетками Т-хелперам при контакте Т- и В-клеток, распознающих эпитопы одного и того же антигена, возникают сложности, обусловленные наличием малого числа клеток, специфичных к конкретному антигену. Это препятствие удается преодолеть лишь благодаря процессу непрерывной рециркуляции Т- и В-лимфоцитов.

В В-клетке комплекс антиген–рецептор интернализуется, как это происходит в любой АПК. По ряду свойств, необходимых для презентации антигена (уровень эндоцитоза, эффективность процессинга поглощенных молекул антигенов и т.д.), В-лимфоциты значительно уступают дендритным клеткам. Однако

они имеют существенное преимущество, которое состоит в избирательности поглощения антигенов при их распознавании BCR. Захваченный антиген процессируется и включается в состав молекул МНС-II так же, как это происходит в других АПК. Однако если в составе МНС на поверхности дендритной клетки на долю конкретного эпитопа может приходиться не более 0,1% комплексов пептид – МНС-II, то мембранные комплексы поверхности В-клетки существенно обогащены эпитопами тех антигенов, которые распознаются их рецепторами.

Принципиально важно, что в состав МНС-II избирательно включаются не те эпитопы, которые распознаются BCR (как известно, структурные характеристики В- и Т-эпитопов различны), а другие – Т-клеточные эпитопы. Выше уже рассматривалась природа В- и Т-эпитопов и их различия между собой. Практически каждая молекула имеет уникальный набор детерминант, распознаваемых рецепторами В- и Т-клеток. Если эти наборы и перекрываются, то только частично. В-лимфоцит распознает В-клеточные эпитопы своим BCR и в то же время встраивает Т-клеточные эпитопы в состав молекул МНС-II, подготавливая лиганд для TCR. Эти лиганды распознают Т-клетки, принадлежащие к соответствующим клонам. Таким образом, в отношении В-эпитопов антигена В-клетка является распознающей, а в отношении Т-эпитопов – презентующей.

На этом этапе иммунного процесса во взаимодействие с В-лимфоцитом вовлекаются не нативные Т-клетки (их могут активировать только дендритные клетки), а Th2-лимфоциты, уже ранее получившие такой же антигенный сигнал от дендритных клеток в Т-зонах вторичных лимфоидных органов. Вовлечение во взаимодействие с В-лимфоцитами Th2-, а не Th1-клеток, обусловлено направлением миграции этих типов Т-хелперов. Если Th1-клетки из мест своего образования (Т-зоны) с эфферентным током лимфы попадают в рециркуляцию, то большинство Th2-клеток, экспрессирующих хемокиновый рецептор CXCR5, движется в сторону фолликулов и на этом пути встречается с В-лимфоцитами. В-лимфоцит и Th2-клетка взаимодействуют посредством иммунного синапса, принципиально аналогичного по своей структуре синапсу, формируемому между дендритной клеткой и Т-хелпером. Во время длительно-

го существования синапса (часы) генерируются активационные сигналы, направленные в Т- и В-клетки. В Th2-клетки сигналы поступают через TCR и CD28, и это способствует экспрессии костимулирующей молекулы CD154 (лиганда молекулы CD40) и усилению секреции Th2-цитокинов. То и другое служит источником дополнительных сигналов для В-лимфоцита.

Принцип внутриклеточной передачи сигнала в В-лимфоцитах аналогичен таковому в Т-клетках. В активации В-клеток участвуют сходные сигнальные пути, приводящие к образованию тех же трех транскрипционных факторов – NF-AT, AP-1 NF-κB. Источником костимулирующих сигналов в случае В-клетки выступает молекула CD40, вовлекаемая в активацию в результате контактного взаимодействия с Т-хелпером. При связывании с ней CD40-лиганда (CD154) генерируется костимулирующий сигнал, в проведении которого основную роль играют молекулы TRAF1, TRAF2, и в меньшей степени TRAF6. Этот сигнал играет важную роль в формировании Ras-зависимых ветвей MAP-каскада, приводящих к активации киназ JNK и p38. Эти киназы нужны для экспрессии белка c-Jun, участвующего в формировании транскрипционного фактора AP-1. CD40/TRAF-зависимый путь необходим также для активации фосфатазы IKK, обеспечивающей дефосфорилирование ингибиторной субъединицы IκB, что приводит к ее расщеплению и активации транскрипционного фактора NF-κB. Подобно процессу активации Т-клеток, наименее зависим от костимуляции при активации В-клеток Ca²⁺-зависимый путь, приводящий к формированию транскрипционного фактора NF-AT.

Последствия активации В-клеток аналогичны таковым при активации Т-лимфоцитов. Они состоят в экспрессии комплекса генов, необходимых для реализации первого этапа реакции клонов, вовлекаемых в иммунный ответ, – их пролиферативной экспансии. Для В-клеток это означает прежде всего появление на их поверхности рецепторов для цитокинов, которые обеспечивают сначала их пролиферацию, а затем дифференцировку: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-1, IL-2. В отличие от Т-хелперов, В-лимфоциты не обеспечивают себя этими цитокинами, а зависят в этом отношении от других клеток. Ситуация облегчается

тем, что почти все эти цитокины секретируются Th2-лимфоцитами, с которыми контактируют В-клетки. IL-2, не вырабатываемый Th2-клетками, присутствует в зоне активации в достаточном количестве. Его секретируют CD4⁺ Т-клетки (в том числе предшественники Th2-лимфоцитов), активируемые дендритными клетками. Источником IL-1 служат главным образом макрофаги.

Активацию и последующее развитие В-лимфоцитов контролирует целый комплекс цитокинов. Рецепторы для них появляются на поверхности В-клеток во время фазы G1 клеточного цикла. Среди факторов, индуцирующих пролиферацию активированных В-клеток, раньше других (в фазу G1a) свою активность проявляют IL-4 (основной ростовой фактор) и IL-1 (кофактор). Уже после преодоления точки рестрикции (в фазе G1b) основными факторами, обуславливающими продвижение клетки по циклу, становятся IL-2 и IL-5, при участии которых В-клетка вступает в митоз. Как правило, на активированную В-клетку одновременно действует не один, а несколько цитокинов, среди которых основной – IL-4. Из сказанного следует, что цитокины, участвующие в индукции пролиферации В-клеток, относятся к разряду заменимых и мутации генов каждого из них не сказываются на пролиферативной экспансии клонов В-лимфоцитов.

После завершения митоза клетки не возвращаются в фазу покоя (G₀); для продолжения пролиферации им нужны сигналы от цитокинов, но не контакт с Т-лимфоцитами. Как и Т-клетки, стимулированные В-лимфоциты совершают 6–8 делений за 5–7 сут (продолжительность периода пролиферации определяется длительностью экспрессии рецепторов на поверхности В-клеток). Одновременно с делением происходит реализация дифференцировочной программы, запускаемой при активации В-клеток. Завершение этой программы в значительной степени зависит от микроокружения В-клеток.

Нейтрализующее и блокирующее действие антител

Лучше всего изучены 2 механизма прямой реализации защитной функции антител – нейтрализация токсинов и поверхностная блокада патогенов. Экзо-

токсины – основные факторы патогенности ряда микроорганизмов (например, возбудителей дизентерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены). Нейтрализация наиболее эффективна, если функциональная группа токсина одновременно служит эпитопом или пространственно перекрывается с ним. На нейтрализующей способности антител основана серотерапия и серопротекция дифтерии, бешенства, заболеваний, вызываемых анаэробными бактериями. Блокада нейтрализующими антителами поверхности вирусов препятствует инфицированию ими клеток. Нейтрализация антигенов – основная функция антител субклассов IgG2 и IgG4, слабо связывающих комплемент и не взаимодействующих с Fc-рецепторами фагоцитов.

Блокирующая активность антител связана с нарушением функций мембранных структур патогенов, с которыми взаимодействуют антитела, или которые пространственно экранируются ими. Общеизвестным проявлением такого действия является обездвиживание бактерий при взаимодействии антител с антигенами жгутиков или иных структур, отвечающих за подвижность клетки. Блокирующий эффект составляет основу действия IgA-антител, особенно секреторных. Их активность проявляется, главным образом, в полости кишечника или других трактов. Взаимодействуя с антигенами поверхности микроорганизмов, антитела не только нарушают их подвижность, но и препятствуют их адгезии на поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек, тем самым предотвращая колонизацию эпителиального покрова и проникновение патогенов через эпителиальный барьер во внутреннюю среду организма.

Защитная активность антител, опосредованная связыванием комплемента

Значительно больше востребован другой механизм проявления защитной активности антител. Формируя иммунный комплекс с антигенами поверхности чужеродных клеток (прежде всего патогенов), антитела изменяют свою конформацию таким образом, что при этом демаскируются участки доменов C_H2 и C_H3, экранированные в интактной молекуле антитела L-цепями. Это обеспечивает связывание с иммунным комплексом сывороточной молекулы C1q, что

приводит к каскадной активации комплемента по классическому пути и реализации двух эффекторных иммунных механизмов. Один из них связан с опсонизацией – отложением на поверхности клетки-мишени избыточного количества фрагментов C3b. При дальнейшем расщеплении эти фрагменты превращаются в iC3b и C3d, распознаваемые C3-рецепторами фагоцитирующих клеток, что обеспечивает поглощение и разрушение ими патогена. Второй механизм обусловлен литическим действием комплемента: последовательное вовлечение в реакцию «поздних» компонентов комплемента завершается формированием (с преимущественным участием фактора C9) в мембране клетки-мишени поры, нарушающей целостность клеточной стенки микроорганизма и приводящей к его гибели. Комплементсвязывающая способность в наибольшей степени свойственна антителам классов IgM, IgG1 и IgG3 (в связи с высоким сродством их Fc-доменов к C1q). Как уже отмечалось, вклад прямого литического действия комплемента в его суммарный защитный эффект невелик и оно распространяется на ограниченный круг микроорганизмов, прежде всего нейссерий. Дефицит C3 и других, более ранних компонентов комплемента имеет больше проявлений в виде различных иммунодефицитов, что свидетельствует о важной роли опсонизирующего действия комплемента.

Защитное действие антител, опосредованное привлечением эффекторных клеток

Способность Fc-рецепторов различных клеток, прежде всего фагоцитов, распознавать участки в доменах C_H2 и C_H3 молекул IgG-антител в составе иммунных комплексов имеет многообразное отражение в норме и при патологии. Антитела в составе растворимых иммунных комплексов распознаются Fc-рецепторами, что обеспечивает их поглощение (эндоцитоз) и последующее расщепление внутри клеток. Элиминацию растворимых иммунных комплексов осуществляют преимущественно макрофаги. Это очень важная функция, поскольку накопление растворимых комплексов, способных взаимодействовать с самыми разнообразными клетками и откладываться в различных тканях, привлекая воспалительные клетки, приводит к развитию патологии.

Антитела, связывающиеся с молекулами поверхности патогенов или иных чужеродных клеток, сами по себе, без комплемента, оказывают опсонизирующее действие, так как распознаются Fc-рецепторами фагоцитов и тем самым облегчают фагоцитоз. Опсонизирующей активностью в наибольшей степени обладают антитела изотипов IgG1 и IgG3. По опсонизирующей активности антитела несколько уступают компонентам комплемента, но часто эти факторы оклаиваются на поверхности клетки одновременно, что обеспечивает максимальную эффективность опсонизации. Суммирование эффектов двух опсонизирующих агентов (антител и компонентов комплемента) наглядно иллюстрируют результаты экспериментов по оценке выживаемости микроорганизмов *in vitro* после введения в систему сначала антител, а затем комплемента: каждый из этих факторов снижает выживаемость на 2 порядка.

Выше рассматривалось клеточное распределение различных типов Fc-рецепторов. Они широко представлены на всех фагоцитирующих клетках, но богаче всего ими макрофаги, которые экспрессируют все три основных типа рецепторов, (в том числе FcγRI, способный связывать свободные, не входящие в иммунный комплекс антитела). На этом основан особый механизм вовлечения антител в реализацию эффекторных функций макрофагов. Свободные антитела фиксируются FcγRI на их поверхности. При накоплении в тканевой жидкости больших количеств антител к определенным патогенам (при инфицировании) макрофаги могут удерживать на своей поверхности большое число молекул антител одной специфичности. Это обеспечивает специфическое распознавание патогена макрофагами, которые сами по себе не способны осуществлять антигенспецифическое распознавание. Такие макрофаги называют армированными. Им приписывают очень высокую антимикробную активность; *in vitro* они проявляют также противоопухолевую активность.

К опсонизирующим эффектам можно отнести способность антител, прикрепленных к клеткам-мишеням (опухолевым, аллогенным), облегчать реализацию клеточного (контактного) цитолиза НК-клетками. И в этом случае наибольшую активность проявляют антитела изотипов IgG1 и IgG3 – в соответ-

ствии с их наибольшим сродством к рецептору FcγRIII, экспрессируемому естественными киллерами. Распознавание фиксированных антител облегчает узнавание киллером клетки-мишени. Этот вариант цитотоксической реакции называют антителозависимым клеточноопосредованным цитолизом. Для реализации этого цитолиза требуется не особая разновидность НК-клеток (как считали ранее), а экспрессия на поверхности НК-клеток рецептора FcγRIII, т.е. молекулы CD16. Это характерно для субпопуляции естественных киллеров с фенотипом CD56^{lo}CD16⁺, преобладающей в циркуляции. Этот же механизм цитолиза используют другие клетки, не являющиеся «профессиональными» контактными киллерами, например, нейтрофилы и макрофаги.

Таким образом, как и клеточные факторы адаптивного иммунитета, антитела реализуют свое защитное действие, преимущественно привлекая факторы врожденного иммунитета – фагоциты, естественные киллеры, компоненты комплемента. При этом они существенно повышают их эффективность и придают их действию прицельность.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Возрастные особенности иммунологического статуса животных

В эмбриональный период иммунологический статус организма плода характеризуется синтезом собственных защитных факторов. При этом синтез факторов естественной резистентности опережает развитие механизмов специфического реагирования.

Из факторов естественной резистентности первыми появляются клеточные элементы: вначале моноциты, затем нейтрофилы и эозинофилы. В эмбриональный период они функционируют как фагоциты, обладая захватывающей и переваривающей способностью. Причем переваривающая способность преобладает и существенно не изменяется даже после приема новорожденными животными молозива. К концу эмбрионального периода в кровотоке плода накапливаются лизоцим, пропердин и в меньшей степени

комплемент. По мере развития плода уровень этих факторов постепенно повышается. В предплодный и плодный периоды в фетальной сыворотке крови появляются иммуноглобулины в основном класса М и реже класса G. Они обладают функцией преимущественно неполных антител.

У новорожденных животных содержание всех факторов защиты повышается, но соответствует уровню материнского организма лишь лизоцим. После приема молозива в организме новорожденных и их матерей содержание всех факторов, за исключением комплемента, выравнивается. Концентрация комплемента не достигает уровня материнского организма даже в сыворотке 6-месячных телят.

Насыщение кровотока новорожденных животных иммунными факторами происходит лишь колостральным путем. В молозиве содержатся в убывающем количестве IgG1, IgM, IgA, IgG2. Иммуноглобулин G1 примерно за две недели до отела селективно переходит из кровотока коров и накапливается в вымени. Остальные молозивные иммуноглобулины синтезируются молочной железой. В ней же образуются лизоцим и лактоферрин, которые вместе с иммуноглобулинами представляют гуморальные факторы локального иммунитета вымени. Молозивные иммуноглобулины переходят в лимфо-, а затем кровотоки новорожденного животного путем пиноцитоза. В криптах тонкого отдела кишечника специальные клетки избирательно транспортируют молекулы молозивных иммуноглобулинов. Иммуноглобулины активнее всего всасываются при выпаивании молозива телятам в первые 4..5 ч после рождения.

Механизм естественной резистентности изменяется в соответствии с общим физиологическим состоянием организма животных и с возрастом. У старых животных отмечается снижение иммунологической реактивности за счет аутоиммунных процессов, так как в этот период происходит накопление мутантных форм соматических клеток, при этом иммунокомпетентные клетки сами могут мутировать и становиться агрессивными против нормальных клеток своего организма. Установлено снижение гуморального от-

вета за счет уменьшения количества образующихся плазматических клеток в ответ на введенный антиген. Также снижается активность клеточного иммунитета. В частности, с возрастом количество Т-лимфоцитов в крови значительно меньше, наблюдается снижение реактивности на введенный антиген. В отношении поглотительной и переваривающей активности макрофагов не установлено различий между молодыми животными и старыми, хотя процесс освобождения крови от чужеродных субстанций и микроорганизмов у старых замедлен. Способность макрофагов кооперировать с другими клетками с возрастом не изменяется.

Иммунопатологические реакции

Иммунопатология изучает патологические реакции и болезни, развитие которых обусловлено иммунологическими факторами и механизмами. Объектом иммунопатологии являются разнообразные нарушения способности иммунокомпетентных клеток организма различать «свое» и «чужое», собственные и чужеродные антигены.

Иммунопатология включает в себя три типа реакций: реакция на собственные антигены, когда иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные (аутоиммуногенные); патологически сильно выраженная иммунная реакция на аллерген снижение способности иммунокомпетентных клеток к развитию иммунного ответа на чужеродные вещества (иммунодефицитные заболевания и др.).

Аутоиммунитет. Установлено, что при некоторых болезнях наступает распад тканей, сопровождающийся образованием аутоантигенов. Аутоантигенами являются компоненты собственных тканей, возникающие в этих тканях под воздействием бактерий, вирусов, лекарственных веществ, ионизирующей радиации. Кроме того, причиной аутоиммунных реакций может служить введение в организм микробов, обладающих общими антигенами с тканями млекопитающих (перекрестные антигены). В этих случаях, организм животного, отражая атаку чужеродного антигена, попутно поражает

компоненты собственных тканей (чаще сердца, синовиальных оболочек) в виду общности антигенных детерминант микро - и макроорганизмов.

Аллергия. Аллергия (от греч. *alios* – другой, *ergon* – действие) – измененная реактивность, или чувствительность, организма по отношению к тому или иному веществу, чаще при повторном поступлении его в организм. Все вещества, изменяющие реактивность организма, называют аллергенами. Аллергенами могут быть различные вещества животного или растительного происхождения, липоиды, сложные углеводы, лекарственные вещества и др. В зависимости от типа аллергенов различают инфекционную, пищевую (идиосинкразия), лекарственную и другие аллергии проявляются благодаря включению факторов специфической защиты и развиваются, как и все другие, в ответ на проникновение аллергена в организм. Реакции эти могут быть повышены по сравнению с нормой – гиперергия, могут быть понижены – гипоергия или полностью отсутствовать – анергия.

Аллергические реакции подразделяют по проявлению на гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). ГНТ возникает после повторного введения антигена (аллергена) спустя несколько минут; ГЗТ проявляется спустя несколько часов (12...48), а иногда и дней. Оба типа аллергии отличаются не только быстротой клинического проявления, но и механизмом их развития. К ГНТ относят анафилаксию, атопические реакции и сывороточную болезнь.

Анафилаксия (от греч. *ana* – против, *phylaxia* – защита) – состояние повышенной чувствительности сенсibilизированного организма на повторное парентеральное введение чужеродного белка. Анафилаксия впервые была открыта Портье и Рише в 1902г. Первая доза антигена (белка), вызывающая повышенную чувствительность, называется сенсibilизирующей (лат. *sensibilitas* – чувствительность), вторую дозу, после введения которой развивается анафилаксия, – разрешающей, причем разрешающая доза должна в несколько раз превышать сенсibilизирующую.

Пассивная анафилаксия. Анафилаксию можно искусственно воспроиз-

вести у здоровых животных пассивным путем, т. е. введением иммунной сыворотки сенсibilизированного животного. В результате у животного через несколько часов (4...24) развивается состояние сенсibilизации. При введении такому животному специфического антигена проявляется пассивная анафилаксия.

Атопии (греч. atopos – странный, необычный). К ГНТ относят атопии, которые представляют собой естественную сверхчувствительность, спонтанно возникающую у предрасположенных к аллергии людей и животных. Атопические заболевания более изучены у людей – это аллергический ринит и конъюнктивит, крапивница, пищевая аллергия к землянике, меду, яичному белку, цитрусовым и др. Пищевая аллергия описана у собак и кошек на рыбу, молоко и другие продукты, у крупного рогатого скота отмечена атопическая реакция типа сенной лихорадки при переводе на другие пастбища. В последние годы очень часто регистрируют атопические реакции, вызванные лекарственными препаратами – антибиотиками, сульфаниламидами и др.

Сывороточная болезнь. Сывороточная болезнь развивается через 8...10 суток после однократного введения чужеродной сыворотки. Болезнь у людей характеризуется появлением сыпи, напоминающей крапивницу, и сопровождается сильным зудом, повышением температуры тела, нарушением сердечно-сосудистой деятельности, опуханием лимфатических узлов и протекает без смертельных исходов.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Впервые этот тип реакции обнаружил Р. Кох в 1890 г. у больного туберкулезом при подкожном введении туберкулина. В дальнейшем было установлено, что существует ряд антигенов, которые стимулируют преимущественно Т-лимфоциты и обуславливают главным образом формирование клеточного иммунитета. В организме, сенсibilизированном такими антигенами, на основе клеточного иммунитета формируется специфическая гиперчувствительность, которая проявляется в том, что через 12...48 ч на месте повторного введения антиге-

на развивается воспалительная реакция. Ее типичным примером является туберкулиновая проба. Внутрикожное введение туберкулина больному туберкулезом животному вызывает на месте инъекции отечную болезненную припухлость, повышение местной температуры. Реакция достигает максимума к 48 ч.

Повышенную чувствительность к аллергенам (антигенам) патогенных микробов и продуктам их жизнедеятельности называют инфекционной аллергией. Она играет важную роль в патогенезе и развитии таких инфекционных болезней, как туберкулез, бруцеллез, сап, аспергиллез и др. При выздоровлении животного гиперергическое состояние еще долго сохраняется. Специфичность инфекционных аллергических реакций позволяет использовать их с диагностической целью. Промышленным способом на биофабриках готовят различные аллергены – туберкулин, маллеин, бруцеллогидролизат, тулярин и др.

Следует отметить, что в некоторых случаях аллергическая реакция отсутствует у больного (сенсibilизированного) животного, это явление получило название анергии (ареактивности). Анергия может быть положительной и отрицательной. Положительная анергия отмечается, когда иммунобиологические процессы в организме активированы и контакт организма с аллергеном быстро приводит к его элиминации без развития воспалительной реакции. Отрицательная анергия обуславливается ареактивностью клеток организма и возникает, когда защитные механизмы подавлены, что свидетельствует о беззащитности организма.

При диагностике инфекционных болезней, сопровождающихся аллергией, иногда отмечают явления парааллергии и псевдоаллергии. Парааллергия – явление, когда сенсibilизированный (больной) организм дает реакцию на аллергены, приготовленные из микробов, имеющих общие или родственные аллергены, например микобактерии туберкулеза и атипичные микобактерии.

Псевдоаллергия (гетероаллергия) – наличие неспецифической аллер-

гической реакции в результате аутоаллергизации организма продуктами распада тканей при развитии патологического процесса. Например, аллергическая реакция на туберкулин у крупного рогатого скота, больного лейкозом, эхинококкозом или другими болезнями.

В развитии аллергических реакций выделены три стадии:

- иммунологическая – соединение аллергена с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами, эта стадия специфична;

- патохимическая – результат взаимодействия аллергена с антителами и сенсibilизированными клетками. Из клеток выделяются медиаторы, медленно реагирующая субстанция, а также лимфокины и монокины;

- патофизиологическая – результат действия различных биологически активных веществ на ткани. Характеризуется расстройством кровообращения, спазмом гладких мышц бронхов, кишечника, изменением проницаемости капилляров, отеком, зудом и др.

Таким образом, при аллергических реакциях мы наблюдаем клинические проявления, характерные не для прямого действия антигена (микробов, чужеродных белков), а довольно однотипные, свойственные аллергическим реакциям симптомы.

Иммунодефициты

Интерес к иммунодефицитам возрос в последние годы в связи с большой важностью их в клиническом (им сопутствуют многочисленные патологические процессы) и теоретическом отношении.

Термином иммунодефициты обозначают нарушения нормального иммунологического статуса организма, которые обусловлены дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Они являются результатом нарушения функциональной активности клеток неспецифической иммунной системы (моноциты, макрофаги и нейтрофилы) и/или специфической иммунной системы (Т- и В-лимфоциты). Клинические проявления иммунодефицитов ассоциируются с увеличением частоты и тяжести инфекций. Инфекционные процессы у

животных с иммунологической недостаточностью становятся хроническими и не поддаются традиционному лечению, или же непатогенные микроорганизмы могут стать причиной развития болезней.

Дефекты неспецифической иммунной системы ассоциированы с недостаточным разрушением бактерий и, как правило, связаны с повторяющимися кожными или с системными пиогенными инфекциями. Специфические иммунодефициты являются результатом дефектов в В- или/и в Т-клеточном звене иммунной системы. В зависимости от уровня нарушений и локализации дефектов различают преимущественно гуморальные, клеточные и комбинированные иммунодефициты. У животных с гуморальными иммунодефицитами обычно наблюдается повышенная чувствительность к бактериальным инфекциям. Дефициты в клеточной иммунной системе являются результатом повторных или персистентных грибковых, вирусных и протозойных болезней. Различают первичные и вторичные иммунодефициты.

Под иммунологической недостаточностью первичного происхождения принято понимать генетически обусловленную неспособность организма продуцировать то или иное эффективное звено иммунного ответа. Первичные иммунодефициты называют также врожденными, поскольку они проявляются вскоре после рождения, имеют четко выраженный наследственный характер и, как правило, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее выраженные нарушения иммунной системы проявляются при первичных иммунодефицитах.

Вторичные иммунодефициты носят приобретенный характер и обусловлены воздействием на организм вирусов, бактерий, паразитов, нарушением обмена веществ. Они развиваются также под влиянием цитотоксических препаратов, ионизирующей радиации, вследствие нарушений в передаче материнских антител новорожденным животным.

При рассмотрении возможностей для развития иммунодефицита заслуживает внимание множество стадий, на которых может возникнуть дефект во

время созревания и дифференциации элементов костного мозга, происходящих из плюрипотентных зародышевых клеток.

Первичные (врожденные) иммунодефициты

Первичные иммунодефициты возникают в результате лежащих в их основе дефектов Т- или В-клеток, а также нейтрофилов, влияющих на их абсолютное число и функциональную активность в защитной системе организма. Первая форма врожденного иммунодефицита была обнаружена Брутоном в 1952 г. у 8-летнего мальчика, при электрофоретическом анализе у которого не были выявлены гаммаглобулины. Этот иммунодефицит вошел в литературу под названием агаммаглобулинемии брутоновского типа, который характеризуется неспособностью организма вырабатывать иммуноглобулины. С этого времени началось изучение иммунодефицитов. Одной из основных причин ранней смертности животных с состоянием иммунодефицита является возникновение инфекций.

Одним из наиболее очевидных и хорошо изученных первичных иммунодефицитов в ветеринарии является тяжелый, со смертельным исходом **комбинированный иммунодефицит арабских жеребят (КПП)**, впервые описанный Периманом с сотр. в 1973 г. КИД наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется полным отсутствием зрелых Т- и В-лимфоцитов. Около 26% взрослых арабских лошадей несут летальный ген КИД и около 3% арабских новорожденных жеребят погибают от болезни прежде, чем достигнут возраста 5 месяцев. Патогенез болезни полностью не изучен, предполагается, что нарушение пуринового обмена играет ключевую роль в ее развитии. У человека установлена корреляция между комбинированным иммунодефицитом "швейцарского типа" и дефектом в пуриновом обмене. В отсутствие ферментов аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы нарушается метаболизм аденозина с накоплением АТФ в тканях до уровня, токсичного для лимфоцитов. Блокада в пуриновом метаболизме вызывает развитие дефекта в созревании Т- и В-

лимфоцитов, обуславливая лимфоидную гипоплазию тимуса, селезенки, лимфатических узлов, агаммаглобулинемию и лимфопению. При этом уровень нейтрофилов, моноцитов и комплемента остается в норме.

Таблица

Первичные иммунодефициты у животных

Наименование болезни	Виды животных	Дефект клеток	Клиническая иммунология	Дефект
Комбинированный иммунодефицит	Арабские жеребята, Аппалуза - амер.пор. лошадей	Т-и В-лимфоциты	гипоплазия тимуса, панлимфоидная гипоплазия, лимфопения, пангипоглобулинемия	отсутствие Т- и В- лимфоцитов
Сцепленный с X- хромосомой комбинированный иммунодефицит	Собаки (Бассетхаунд)	Т-и В-лимфоциты	дисплазия тимуса, лимфоидная гипоплазия, селективная гипоглобулинемия (IgG, IgA)	нарушение созревания и дифференциации Т- и В-лимфоцитов
Агаммаглобулинемия	Лошади	В-лимфоциты	лимфоидная гипоплазия, агаммаглобулинемия	отсутствие В-лимфоцитов
Дефицит IgA	Собаки (Бигль, Немецкий шефферд, Шар-пеи)	В-лимфоциты	снижение уровня IgA	отсутствие IgA-секретирующих клеток
Дефицит IgM	Арабские лошади, собаки (Доберман-Пинчер)	В-лимфоциты	снижение уровня IgM	
Дефицит IgG	Красный Датский скот	В-лимфоциты	снижение уровня IgG	
Временная гипогаммаглобулинемия	Овцы, Арабские лошади	В-лимфоциты	снижение уровня IgG	Замедленный синтез IgG
Детальны и признак А-46	Чернопестрый датский скот, Голштинская порода кр.рог. ск.	Т-лимфоциты	гипоплазия тимуса, лимфоидная гипоплазия	отсутствие Т-лимфоцитов
Летальный акродерматит	Собаки (Буль-терьер)	Т-лимфоциты	Гипоплазия тимуса, лимфоидная гипоплазия	отсутствие Т-лимфоцитов

Продолжение таблицы

Гипоплазия тимуса	Собаки- Веймаранер	Т-лимфоциты	Гипоплазия тимуса	отсутствие Т- лимфоцитов
Чедиак- Хигаши	Крупный рогатый скот, Персидские кошки, норки, лисицы, киты	нейтрофилы	аномальные гранулы в гранулоцитах	аномальное слияние цитоплазматических гранул
Циклический гематопоз серебристо-серых Колли	Собаки (Колли)	нейтрофилы	Циклическая нейтропения	Задержка созревания стволовых клеток
Аномалия Pelger - Huet	Собаки, Кошки	нейтрофилы	"псевдо"- сдвиг влево	дефект созревания ядра
Нейтропения новорожденных	Все виды	нейтрофилы	Нейтропения, пониженный хемотаксис и фагоцитоз	
Дефицит комплемента	Собаки (Британские спаниели)	комплемент	низкое содержание или отсутствие	дефицит С3

КИД у арабских жеребят диагностируется на основании обнаружения у клинически нормальных жеребят резко выраженной лимфопении, при нормальном количестве лейкоцитов и отсутствия IgM в радиальной иммунодиффузии (РИД) в пробах крови до приема молозива. В норме жеребята рождаются без IgG, однако их сыворотка содержит небольшое количество IgM (0,08-0,2 мг/мл). При получении молозива в сыворотке крови жеребят обнаруживаются иммуноглобулины всех классов. Учитывая, что период полураспада IgM составляет в среднем 6 дней, колостральный IgM исчезает в течение нескольких дней после рождения. У нормальных жеребят после этого срока обнаруживаются иммуноглобулины этого класса, в то время как у жеребят с КИД IgM в сыворотке крови не обнаруживается. Содержание IgG в сыворотке крови жеребят с КИД не отличается от такового у нормальных жеребят. Внутривенный тест на введение 50 мкг ФГА позволяет диагностировать КИД по отсутствию реакции Т-клеток на введение митогена. Кроме того, у жеребят с КИД не проявляется клеточный и гуморальный иммунный ответ на введение эритроцитов барана.

Клинический диагноз на КИД основывается на том, что в возрасте от 1 до 4 месяцев у жеребят наблюдаются периодически возникающие инфекции, лимфопения, гипогамма-глобулинемия и отсутствие в крови IgM. На этой стадии болезни у животных отмечается глубокая лимфоидная гипоплазия селезенки, лимфатических узлов и тимуса. Диагноз на КИД может быть установлен при обнаружении двух из трех следующих критериев:

- очень низкое количество или полное отсутствие лимфоцитов;
- выраженная гипоплазия первичных или вторичных лимфоидных органов;
- отсутствие IgM в сыворотке крови.

После исчезновения колострального иммунитета у животных периодически развивается широкий спектр бактериальных инфекций.

Гибель жеребят наступает в 4-6-месячном возрасте обычно по причине вторичных инфекций, вызываемых аденовирусом, *Pneumocystis carinii*, различными видами криптоспоридий и *Rhodococcus equi*. При вскрытии обнаруживается гипоплазия всех лимфоидных органов. Тимус и лимфатические узлы уменьшены и трудно идентифицируются макроскопически, на срезе селезенки отсутствуют видимые белые корпскулы. Микроскопически тимус состоит из эпителиальных клеток и телец Гассалья, погруженных в остатки жировой ткани, при отсутствии лимфоцитов. В лимфатических узлах отсутствуют дифференциация корковой и мозговой тканей, фолликулы и зародышевые центры. Селезенка не содержит зародышевых центров, периартериальные оболочки лишены лимфоцитов. Кроме того, строма, поддерживающая в норме лимфоидные фолликулы, отсутствует, что является важным диагностическим признаком в дифференциации лимфоидной гипоплазии при КИД от других форм лимфоидной атрофии, имеющей место при вторичных иммунодефицитах.

Никакие средства не оказывают эффективного лечения КИД, нет и тестов, которые позволяли бы выявлять взрослых животных, являющихся носителями гена КИД. Поэтому профилактика этого иммунодефицита направлена на то, чтобы исключить из воспроизводства особей, в потомстве которых рождаются жеребята с КИД.

Сцепленным с X- хромосомой комбинированный иммунодефицит - у собак породы Бассет-хаунд характеризуется дефектом Т- и В-клеток. У собак с этой формой иммунодефицита в возрасте от 3 до 6 месяцев периодически возникают инфекции, появление которых коррелирует со снижением материнского иммунитета. С помощью лабораторных тестов, относящихся к оценке Т-клеток, обнаруживается отсутствие гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), низкий уровень Т-клеток в крови и выраженное снижение реакции бласттрансформации на ФГА и наличие циркулирующих бластоподобных предшественников Т-клеток. Низкий уровень или отсутствие IgG и IgA, отсутствие специфических антител характеризуют дефицит В-клеток. При этом, концентрация IgM вариабельна. На вскрытии у павших собак отмечается дисплазия тимуса и глубокая гипоплазия других лимфоидных органов. В сравнении с КИД арабских жеребят, у которых отсутствуют Т-и В-лимфоциты, у Бассет-хаундов отмечается дефект в дифференциации и/или созревании Т- и В-клеток. При этом, В-клетки функционально способны продуцировать IgM, но не способны переключаться на синтез IgG и IgA. Это переключение зависит от созревания и функциональной активности Т-хелперов, которая у этих пациентов нарушена. Поэтому, первичный дефект, основанный на нарушении созревания Т-клеток, вторично вызывает отрицательное влияние на В-клеточную дифференциацию.

Агаммаглобулинемия лошадей - второй более дискретный пример глубокого первичного иммунодефицита. Пациенты с этим расстройством имеют нормальное количество Т-клеток, но у них полностью отсутствуют В-лимфоциты. Все три лошади, у которых была диагностирована эта форма иммунодефицита, являлись жеребцами, что позволяет предполагать, что этот дефицит имеет сходство со сцепленным с X-хромосомой заболеванием у мальчиков (болезнь Брутона).

Исследования показали, что у всех трех пораженных лошадей отсутствовали В-клетки, все субклассы Ig при нормальном количестве Т-клеток. Несмотря на то, что животные были нормальными при рождении и в течение всего раннего периода жизни, все три пациента пали в возрасте 18 мес. На вскрытии

отмечено отсутствие первичных лимфоидных фолликулов и зародышевых центров в лимфоузлах и селезенке. Ткани лишены плазматических клеток. Другие поражения связаны с перемежающимися инфекциями, которые возникают вследствие дисфункции гуморального звена иммунной системы.

Селективные дефициты иммуноглобулинов - связаны с дефектами В-клеток, которые продуцируют IgG, IgM, IgA. Селективные дефициты обуславливают предрасположенность пациентов к инфекциям, которые и вызывают их преждевременную гибель.

Селективный IgA-дефицит - был впервые описан Фелсбургом с сотр. в 1985 г. Под наблюдением находилась колония собак породы Бигль, у которых регистрировали повторяющиеся отиты, дерматиты и респираторные болезни. Селективный IgA-дефицит также отмечен у клинически нормальных Шарпеев и Немецких шефердов. IgA играет важную роль в защите слизистых поверхностей (респираторного и желудочно-кишечного тракта), он ингибирует адгезию и колонизацию вирусов и бактерий, ограничивая абсорбцию патогенов из желудочно-кишечного тракта. Поэтому дефицит IgA у животных предрасполагает к возникновению бактериальных и вирусных инфекций.

Результаты изучения патогенеза селективного дефицита IgA выдвигают на первый план дефект в превращении В-клеток в IgA- секретирующие плазматические клетки. Эта блокада на конечной стадии дифференциации поражает все В-клетки, генетически запрограммированные продуцировать IgA, в результате чего антитела этого класса не обнаруживаются в крови и тканях. Дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров является единственным возможным объяснением этого дефекта дифференциации.

Клинически диагноз ставится на основании чрезвычайно низкого содержания или полного отсутствия IgA в сыворотке. При этом уровень IgG и IgM остается нормальным. Некоторые собаки имеют положительные результаты на ревматоидный фактор. Значение этого наблюдения непонятно, однако следует иметь в виду, что IgA-дефицит у человека ассоциируется с системной волчанкой, ревматоидным артритом и лимфоцитарным тиреоидитом.

Селективный IgA-дефицит в ветеринарии редко диагностируется, поскольку РИД не всегда используется в оценке уровня иммуноглобулинов у хронически инфицированных пациентов. Поэтому, нормальный общий уровень сывороточных иммуноглобулинов маскирует наличие селективного дефицита их отдельных классов. Немецкие шеферды в норме имеют низкий уровень IgA в крови, что может обуславливать возникновение частых случаев энтеритов у собак этой породы.

У Шарпеев также отмечается высокая степень IgA-дефицита, при этом животные страдают болезнями с поражением респираторного тракта. При исследовании уровня иммуноглобулинов у больных животных отмечается низкое содержание IgA. У собак этой породы наблюдается высокая степень проявления дерматитов, стафилококковых фолликулитов и демодекоза.

Селективный IgM-дефицит - установлен у лошадей Арабской породы и ассоциируется с плохим ростом животных и с периодически повторяющимися инфекциями с поражением респираторного тракта. Клинические признаки развиваются в месячном возрасте. При этом поражаются как самцы так и самки, гибель наступает в возрасте от 4 до 24 месяцев. Соотношение Т- и В-клеток в крови у животных с этим дефицитом нормальное, однако отсутствуют IgM или их количество составляет 10% от нормального уровня. Подобный синдром, характерный для IgM-дефицита, также установлен у собак породы Доберман-пинчер. Диагноз основывается на отсутствии IgM в сыворотке крови при количественном его определении в РИД. Уровень IgG и IgA при этом в норме.

Селективный IgG- дефицит - описан в виде дефицита IgG2 у красного датского скота. Клинически животные с этим иммунодефицитом имеют повышенную чувствительность к пиогенным инфекциям, гангренозным маститам, бронхопневмониям и перитонитам. Способ наследования IgG-дефицита не установлен, нет данных по патогенезу и дефектам клеток при его возникновении.

Временная гипогаммаглобулинемия - (IgG2-дефицит у ягнят, IgG(T)-дефицит у жеребят Арабской породы) в отличие от персистентной гипогаммаглобулинемии, при которой отсутствуют В-лимфоциты, характеризуется

низким уровнем иммуноглобулинов в сыворотке крови только в первые несколько месяцев жизни. Количество В-лимфоцитов у животных с этим дефицитом нормальное, однако нарушен синтез иммуноглобулинов. В связи с этим, временная гипогаммаглобулинемия должна учитываться при дифференциальной диагностике первичных иммунодефицитов В-клеточного происхождения.

Пораженные пациенты имеют низкий уровень иммуноглобулинов в крови в возрасте до 2-х месяцев, когда происходит снижение уровня пассивно приобретенных материнских антител. Способность продуцировать собственные иммуноглобулины у этих животных проявляется только в возрасте 4-5 месяцев. В период временной гипогаммаглобулинемии у пациентов повышается чувствительность к оппортунистическим и перемежающимся вирусным и бактериальным инфекциям. Животные, которые выживают к 6-месячному возрасту, имеют хороший прогноз для нормального развития.

Т- клеточный дефицит - (летальный признак А-46 у черно-пестрого датского скота, летальный акродерматит у собак породы Бультерьер и гипоплазия тимуса у собак породы Веймаранер). В отличие от первичных иммунодефицитов, связанных с дефектом В-клеток, эти три заболевания в ветеринарии связаны с изменениями количества и функциональной активности Т-клеток.

Летальный признак А-46 - наследуется по аутосомно-рецессивному типу у черно-пестрого датского скота (из фризского происхождения). Клинически этот иммунодефицит проявляется глубокими дерматитами у животных в возрасте от 4 до 8 недель, с характерным образованием корок и аллопеции вокруг рта, глаз, челюстей. Вторично быстро развиваются бактериальные инфекции, и пораженные телята обычно погибают в 4-месячном возрасте. Такие же признаки имеют место у телят Голштинской породы. При этом дефекте отмечается глубоко выраженные изменения Т-клеток и ослабление клеточного иммунного ответа. Уровень сывороточных иммуноглобулинов и число В-клеток у животных при этом остается в норме. У павших животных на вскрытии обнаруживаются выраженную гипоплазию тимуса и Т-зависимых зон лимфоузлов, селезенки, пейеровых бляшек. Эту патологию характеризует низкое содержание в плазме

крови цинка. Применение препаратов цинка приводит к выздоровлению, поскольку цинк играет важную роль в полинуклеотидном синтезе, чем и можно объяснить его влияние на возникновение этого дефекта.

Летальный акродерматит собак породы Бультерьер - аутосомно-рецессивный дефект, вызываемый, по всей видимости, нарушением абсорбции и метаболизма цинка. Пораженные щенки имеют более светлую шерсть при рождении, и вскоре у них развивается диарея, перемежающиеся инфекции респираторного тракта и кожные заболевания. Отмечается образование трещин и покрытие коркой лап, дистрофия когтей, дерматиты. Главным образом, поражаются конечности (подшвы) и зоны вокруг естественных отверстий. Уровень иммуноглобулинов у пораженных животных несколько ниже нормы, отмечаются нарушения функций Т-клеток. Гиперкератоз и паракератоз устанавливаются гистологически. Содержание цинка в сыворотке у таких животных обычно низкое, а иногда оно не отличается от такового у нормальных животных. В сравнении с летальным признаком А-46 у крупного рогатого скота, животные с этой патологией не реагируют или слабо реагируют на ежедневное введение сульфата цинка. Пораженные животные погибают от бронхопневмонии в возрасте 15 месяцев.

Гипоплазия тимуса - Т-клеточный дефицит у собак породы Веймаранер, который связан с дефицитом гормона роста при нормальном количестве В-клеток и нормальном уровне иммуноглобулинов. Пораженные щенки быстро отстают в росте, у них развивается повышенная чувствительность к инфекциям, животные погибают в течение нескольких недель или месяцев. При вскрытии павших животных обнаруживается гипоплазия тимуса. Экспериментальное лечение путем ежедневного введения экзогенного гормона роста (0,1 мг/кг в течение 30 дней) нормализует в некоторой степени функцию эпителия тимуса, способствует появлению кортикальных тимоцитов и Т-клеточному созреванию. Это заболевание как и синдром Ди-Джорджи у человека сопровождается полным отсутствием клеточного иммунного ответа.

Дефекты нейтрофилов. Некоторые первичные иммунодефициты вклю-

чают количественные и качественные дефекты нейтрофилов. К этим заболеваниям относятся: циклический гематопоз собак породы Колли, болезнь Чедиак-Хигаши, синдром гранулоцитопатии собак (плотоядных), бактерицидный дефект собак породы Доберман-пинчер.

Болезнь Чедиак-Хигаши - аутосомно-рецессивный дефект, при котором поражаются все клетки, содержащие цитоплазматические гранулы, такие как нейтрофилы, тромбоциты, меланоциты, почечный тубулярный эпителий, слизистые (гипофизарные) клетки, панкреатический эпителий и другие. Описанная в 1964 году Падгеттом с сотр. у алеутских норок, эта болезнь теперь установлена у голубых персидских кошек, герефордовского скота, промысловых китов, голубых и серебристых лис.

У пораженных животных клинически болезнь проявляется частичным глазным и кожным альбинизмом, фотофобией, тенденцией к кровотечениям и повышенной чувствительностью к бактериальным инфекциям. Эти признаки являются результатом функциональных дефектов меланоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. При цитологических исследованиях нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и меланоцитов у пораженных животных обнаруживают сильно увеличенные внутрицитоплазматические гранулы, которые обуславливают функциональные дефекты. При нормальном количестве нейтрофилов, нарушены их функции (дефект хемотаксиса, дегрануляции и бактерицидной активности). Пациенты с болезнью Чедиак-Хигаши предрасположены к бактериальным инфекциям. У персидских кошек не отмечено повышенной чувствительности к инфекции, несмотря на то, что обнаруживаются морфологически дефектные гранулы в их нейтрофилах. Лечение болезни направлено на коррекцию дефекта гранулоцитов с использованием средств (таких как аскорбиновая кислота), которые способствуют дегрануляции и увеличивают уровень циклического гуанин монофосфата. Однако, такая стратегия в терапии этого дефекта оказывается эффективной только в ограниченном числе случаев.

Синдром гранулоцитопатии - врожденный дефект функции нейтрофилов, поражает собак породы Ирландский сеттер и наследуется как аутосомно-

рецессивный признак. Клинически дефект проявляется возвратной лихорадкой, пиодермой, гингвитами, остеомиелитами и часто ассоциируется с периферической лимфаденопатией. Пациенты имеют выраженную нейтрофилию с гиперсегментацией зрелых нейтрофилов. При этом имеет место переменная эозинофилия, лимфоцитоз и моноцитоз. Функциональный дефект связан с пониженной бактерицидной активностью, выражающийся в нарушении адгезии, хемотаксиса и агрегации у нейтрофилов. Гуморальный и клеточный иммунный ответ у животных при этом не нарушается.

Бактерицидный дефект у собак породы Доберман-пинчер - подобен таковому у ирландских сеттеров, однако угнетение продукции супероксидного аниона у них связано с дефектом в респираторном взрыве.

Аномалия Pelger-Huet - является редким дефектом, характеризующимся гипосегментацией нейтрофилов, эозинофилов, вызывающим "сдвиг влево" в гемограмме. Морфологический дефект нейтрофилов вызывает нарушение их подвижности. Имеется предположение, что у пораженных животных присутствуют сывороточные супрессорные факторы, которые вызывают интерференцию blastogenesis лимфоцитов. Аномалия передается как аутосомнодоминантный признак и наиболее известна у кроликов. Спорадически имеет место у собак некоторых пород (коккер-спаниели, терьеры, фокс-хаунды и др.) и у кошек.

Нейтропения новорожденных - поражает новорожденных многих видов животных и характеризуется нарушением хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов. Поскольку эти функциональные дефекты непродолжительны по времени, они не оказывают заметного влияния на здоровье новорожденных.

Дефект комплемента - идентифицирован у лабораторных животных: мышей, крыс, морских свинок, хомяков и кроликов. Установлен этот дефект и у человека. Имеется сообщение о врожденном дефиците C3 комплемента у собак породы Британский спаниель. Дефицит компонента C3 системы комплемента, имеющего важнейшее значение в противомикробной защите организма, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и клинически проявляется часто повторяющимися бактериальными инфекциями у гомозиготных индивидуумов.

Уровень комплемента в крови животных составляет 10% от нормального уровня. В результате снижения функции опсонизации, хемотаксиса и иммуноприлипания у пораженных животных увеличивается чувствительность к инфекциям. Гуморальный и клеточный иммунный ответ у пораженных Британских спаниелей остается в норме.

В литературе имеются сообщения об иммунодефиците у Голштино-Фризского скота, обусловленного дефектом адгезии лейкоцитов (BLAD). Эта форма иммунодефицита наследуется по аутосомно-рецессивному типу и ассоциирована с поверхностным лейкоцитарным гликопротеином Mac-1 (CD11b/CD18), который ответственен за устойчивость животных к инфекциям. Разработана система ПЦР-скрининга для обнаружения BLAD-аллелей у наиболее важных представителей этой породы в Дании.

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты имеют более широкое распространение в сравнении с врожденными иммунодефицитами. Приобретенные иммунодефициты могут быть результатом воздействия факторов окружающей среды и эндогенных субстанций. Факторы, ответственные за индукцию вторичных иммунодефицитов, включают в себя возбудителей инфекционных и инвазионных болезней, фармакологические вещества, эндогенные гормоны. Они могут быть результатом спленектомии, старения организма, неправильного питания, развития опухолей и радиоактивного облучения.

Инфекционные агенты. Вирус чумы собак, парвовирус собак, вирус панлейкопении кошек, вирус лейкемии кошек, вирус иммунодефицита кошек и другие вирусы индуцируют подавление клеточного звена иммунного ответа. Такие болезни, как демодекоз, эрлихиоз и системные грибковые болезни, также сопровождаются глубокой иммуносупрессией.

Фармакологические вещества. Кортикостероиды и различные антиопухолевые препараты являются наиболее распространенными фармакологическими агентами, индуцирующими иммуносупрессию. Такие препараты, как

хлорамфеникол, сульфаметоксипиридазин, клиндамицин, дапсон, линкомицин, гризеофульвин, также связаны с иммуносупрессией.

Эндогенные гормоны. Гиперадренкортицизм, дефицит гормона роста, сахарный диабет и гиперэстрогенизм ассоциированы с приобретенными иммунодефицитными болезнями. Гиперадренкортицизм проявляется подавлением иммунных функций вследствие увеличения глюкокортикоидов, тогда как дефицит гормона роста вызывает иммунодефицитное состояние, связанное с торможением созревания Т-лимфоцитов за счет подавления развития тимуса. Пациенты с сахарным диабетом проявляют предрасположенность к кожным, системным и инфекциям мочеполового тракта, которые могут быть напрямую связаны со снижением концентрации сывороточного инсулина или с гликемией. Иммуносупрессивный эффект гиперэстрогенизма подобен таковому при лейкопении.

Иммуносупрессия, индуцируемая вирусами

То, что вирусы могут влиять на показатели иммунитета, было обнаружено von Pirquet еще в 1908 году, когда он показал, что коревая инфекция задерживает развитие гиперчувствительности замедленного типа у пациентов, у которых был нормальный ответ на введение антигенов из микобактерий. Таким образом, von Pirquet был первым кто внес иммунологический аспект объяснения в проявлении повышенной чувствительности к суперинфекциям пациентов с вирусными заболеваниями. Следующим сообщением (1919 г.), подтвердившим эту гипотезу, явилось то, что вирус инфлюэнцы также подавляет реакцию организма на туберкулин. В течение последующих 40 лет не было публикаций о влиянии вирусов на иммунную систему. С начала 1960 года появились данные о том, что онкогенные вирусы обладают иммуносупрессивным действием. Old и коллеги были первыми в этом вопросе, а затем пять лет спустя Good с соавторами представили первую систематизированную оценку супрессии антител, вызываемой вирусом лейкемии мышей. В течение конца 1960-х и начала 1970-х наблюдался бум в этой области: появилось большое количество сообщений, подтверждающих концепцию подавления иммунитета онкогенными ви-

русами. Причем было показано, что угнетается как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета. Изучение многих неонкогенных вирусов показало, что они также проявляют иммуносупрессивную активность. Многие исследователи рассматривали иммуносупрессию, обусловленную вирусами, как важный фактор, вызывающий персистентные инфекции, ведущие к хроническим заболеваниям и к формированию опухолей. Однако, в середине 70-х количество исследований в этой области вирусологии резко сократилось, и их возрождение относится к 80-м годам. При этом авторы пытались выяснить молекулярные механизмы, обуславливающие вирус-индуцированную иммуносупрессию. Таким образом, "наука" об изучении взаимоотношений между вирусом и иммунитетом не является новой. Активизация исследований в этой области наметилась в последние годы. Этому способствовало открытие и изучение вируса иммунодефицита человека.

Вирусы могут препятствовать развитию иммунного ответа несколькими путями:

- непосредственно лизировать лимфоидные клетки (например, вирус кори и вирус чумы собак);
- инфицировать лимфоциты и различными путями нарушать их функции (например, вирус лейкоза крыс);
- продуцировать вирусные субстанции, которые могут непосредственно препятствовать антигенному распознаванию или клеточной кооперации (например, вирус лейкемии кошек);
- вторично индуцировать иммуносупрессию образованием большого количества иммунных комплексов (например, вирус инфекционного перитонита кошек).

Вирус чумы собак (CDV), вирус лейкемии кошек (FeLV), парвовирусы вызывают вирус-индуцированную иммунную дисфункцию через различные механизмы.

Вирусная коревая инфекция у человека может индуцировать временное состояние иммуносупрессии за счет разрушения Т-лимфоцитов в Т-зависимых

зонах лимфоидных структур. Это обусловлено наличием специфических рецепторов вируса кори на поверхности Т-клеток.

Вирус чумы собак тесно связан с вирусом кори, и хотя наличие эквивалентных вирусных рецепторов на поверхности Т-клеток собак не доказано, имеются убедительные клинические и экспериментальные данные, показывающие, что этот вирус также вызывает состояние временной иммуносупрессии. В результате инфицирования им собак-гнотобиотов наблюдается атрофия тимуса с генерализованным лимфоидным истощением, приводящее к лимфопении. При этом нарушается бласттрансформация лимфоцитов *in vitro*, однако способность отторгать аллогенный кожный трансплантат не изменяется. Степень лимфоидного истощения, и, следовательно, появление Т-клеточной иммуносупрессии коррелирует с исходом болезни. Более сильно поражены животные, у которых отсутствует ответ на внутрикожное введение ФГА, они быстро погибают от энцефалитов, в то время как животные, сохранившие Т-клеточный иммунный ответ, часто выздоравливают.

Вирус чумы собак вызывает иммуносупрессию прежде всего за счет цитотоксического действия при ранней репликации вируса в лимфоретикулярной ткани. В результате, возникают некроз лимфоцитов в лимфатических узлах, селезенке, тимусе и лимфопения. Кроме того, отмечается снижение Т-клеточного ответа на митогены *in vitro* и снижение гуморального иммунного ответа при инфекциях, сопутствующих CDV. Это наблюдается на ранней стадии заболевания с последующим вторичным развитием бактериальных инфекций.

Иные механизмы лежат в основе иммуносупрессии, вызываемой **вирусом лейкемии кошек**.

Заболевание, вызываемое FeLV, вероятно, является наиболее изученным в ветеринарии. Инфицирование котят ведет к вирус-индуцированной деструкции лимфоидных тканей с последующей их атрофией и повышенной чувствительностью к инфекциям. При этом, большинство иммунных показателей снижены, и у животных нарушается способность отторгать аллогенный кожный трансплантат. Обычно, инфекция ведет к иммуносупрессии без явного разру-

шения лимфоидных тканей. Это связано с продукцией излишних количеств вирусного оболочечного белка p15E. Точный механизм действия этого избытка неясен, но есть предположение, что он препятствует активации лимфоцитов и распознаванию антигена. В литературе описана иммуносупрессия, вызываемая дефект-реплицированным мутантом вируса лейкемии кошек, которая происходила во время естественной болезни. Хотя FeLV часто называют AIDS у кошек из-за его сходства с HIV инфекцией, более подходящей моделью для животных может служить описанный T-лимфотропный лентивирус кошек.

Для инфекции, вызываемой FeLV, характерным является атрофия тимуса, лимфопения, низкий уровень комплемента в крови и высокий уровень иммунных комплексов. При этом у кошек наблюдается повышенная чувствительность к различным инфекциям, включающих инфекционный перитонит, герпесвирусные риниты, вирусную панлейкопению, гемобартонеллез и токсоплазмоз. Дальнейшее развитие этих болезней вызывает фундаментальный дефект T-клеток, который проявляется *in vitro* выраженным снижением T-клеточного ответа на митогены. Первичному T-клеточному дефекту сопутствует вторичный функциональный дефект B-клеток. Но дефект B-клеток может быть и не связан с дефектом T-клеток. B-клетки не способны продуцировать IgG-антитела в отсутствие T-хелперов, но могут сохранять способность синтеза IgM-антител через T-клеточные независимые механизмы. Поэтому активность B-клеток только частично нарушена при инфекции, вызываемой FeLV.

Проявление дефекта T-клеток связано с отсутствием требуемой стимуляции для активации T-клеток. Сопутствующей проблемой является нарушение в продукции интерлейкина-2, лимфокина, необходимого для сохранения и поддержки активации T-клеток, пролиферации и продукции T-хелперов, что благоприятно влияет на продукцию антител B-клетками. В иммуносупрессивном действии FeLV инфекции, вероятно, участвуют два сывороточных фактора. Вирусный оболочечный белок p15E непосредственно вызывает иммуносупрессию лимфоцитов и отменяет ответ лимфоцитов на различные митогенные стимулы *in vitro*. Это действие, возможно, связано с его способностью блокировать ответ

T-41 лимфоцитов на интерлейкин-1 и интерлейкин-2 и отменять синтез интерлейкина-2. Когда p15E вводят кошкам одновременно с вакциной против FeLV, не происходит образования защитных антител к мембранному клеточному антигену онкорнавируса кошек. Таким образом, p15E играет центральную роль в иммуносупрессии, вызываемой FeLV как *in vivo* так и *in vitro*. К тому же, пораженные кошки имеют высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, которые сами по себе являются иммуносупрессорами.

FeLV может непосредственно нарушать миграцию T-клеток из костного мозга в периферические лимфоидные ткани, уменьшает число нормальных T-клеток в тимусе, селезенке и в лимфатических узлах. Очевидно, несколько различных механизмов поражения B- и T-клеток могут способствовать иммуносупрессии кошек, инфицированных FeLV.

Парвовирусная инфекция многих видов животных приводит к иммуносупрессии за счет митолитического влияния вируса на деление стволовых клеток в костном мозге. Следовательно, лимфопения и гранулоцитопения являются следствием прямого воздействия инфекции, вызываемой этим вирусом. Парвовирусная инфекция собак также сопровождается иммуносупрессией, и энцефалиты, обусловленные вакцинацией против чумы, описаны у собак, экспериментально инфицированных парвовирусом.

Вирус панлепкопепии кошек, как и парвовирус, обладает менее сильным иммуносупрессивным эффектом, который в большей степени ограничивает временное истощение T-клеток. Возможный иммуносупрессивный эффект живой аттенуированной вакцины, в частности, вакцины против парвовируса собак, остается под вопросом, но считается, что одновременная иммунизация аттенуированными парвовирусом и вирусом чумы безопасна и эффективна.

Инфекция жеребых кобыл, обусловленная герпесвирусом лошадей, может вызывать аборты в последней трети беременности. Если жеребенок вынашивается к сроку, он предрасположен к тяжелым инфекциям, которые обусловлены вирус-индуцированной атрофией всех лимфоидных структур.

Вирусная диарея крупного рогатого скота - другой пример вирус-индуцированной иммуносупрессии, которая сопровождается повреждением Т- и В-клеточного иммунитета. Это способствует развитию хронического изнуряющего синдрома с персистирующей инфекцией. Этот вирус также способен проходить через плаценту, вызывая иммунологическую толерантность и снижение иммунного ответа у телят.

Вирус лейкоза крупного рогатого скота - проявляет тропизм к В-клеткам, в которых он вызывает пролиферацию и иногда неопластическую трансформацию. Влияние его на иммунологические параметры зависит от типа и стадии болезни. Обычно наблюдается лимфоцитоз с увеличением количества В-клеток, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины.

Иммуносупрессия, вызываемая бактериями

В сравнении с вирусными инфекциями, при которых иммуносупрессивный эффект обычно связан с прямым инфицированием лимфоидных тканей, механизм вторичной иммуносупрессии при бактериальных болезнях недостаточно изучен.

При болезни Йоне наблюдается парадокс, при котором несмотря на выраженный клеточный иммунный ответ к возбудителю, соответствующая реакция к другим антигенам может быть нарушенной или не проявляться совсем. Так у пораженного крупного рогатого скота не развивается кожная реакция на туберкулин. Такая же ситуация наблюдается при хронических микобактериальных болезнях у человека, при которых отмечается состояние анергии. При этом, лимфоциты не подвергаются трансформации в ответ на ФГА *in vitro*, увеличивается число клеток-супрессоров в присутствии растворимого фактора, который препятствует проявлению клеточных реакций.

К концу последнего десятилетия стало очевидным, что отсутствие стимуляции лимфоцитов *in vitro* ассоциируется со многими хроническими болезнями инфекционного и неинфекционного происхождения. Лимфоциты не способны отвечать на митогены в присутствии гомологичной нормальной сыворотки или фетальной сыворотки крупного рогатого скота. В других случаях лимфоциты

проявляют реакцию, которая возникает при выделении их из аутологичной сыворотки. Супрессия в этом случае связана с действием супрессивных сывороточных иммунорегуляторных факторов. Причастность этих веществ к иммунному ответу *in vivo* остается неясной. Известно только, что вещества с такими свойствами обнаружены во многих сыворотках, полученных от нормальных и больных животных, однако природа этих веществ не установлена. Также неясно, являются ли они причиной болезни, или образуются в процессе ее, участвуя в механизме, с помощью которого микробный агент проявляет в дальнейшем свою патогенность. Необходимы эксперименты, чтобы показать повышение патогенности микроорганизмов под воздействием этих факторов, поскольку возможно, что они в этих случаях не играют никакой роли.

Иммунодефицит, ассоциированный с демодекозом у собак

Демодекоз собак является очень интересным, хотя не очень понятным примером иммуносупрессии, ассоциированной с паразитарными инфекциями. Это расстройство часто встречается у чистокровных собак, которые являются хозяином большого количества чесоточных клещей *Demodex canis*. Болезнь появляется как результат наследственного дефекта, позволяющего клещам размножаться и персистировать у хозяина. В то же время установлено, что клещи вызывают дополнительную иммуносупрессию посредством различных механизмов.

Особая генетическая чувствительность собак, предопределяющая развитие демодекоза, детерминируется их неспособностью к развитию гиперчувствительности замедленного типа при внутрикожной инъекции клещевого антигена. Молекулярные основы этого дефекта остаются невыясненными.

Многие исследователи изучают роль иммуносупрессии как этиологический фактор при демодекозе у собак с различными результатами, которые далеки от убедительных и каждая сторона имеет своих оппонентов. В защиту гипотезы, что демодекоз является результатом иммунодефицита Т-клеток свидетельствуют следующие наблюдения:

- лимфоциты, полученные от животных с демодекозом, проявляют *in vitro* слабую реакцию бласттрансформации под воздействием ФГА;

- внутрикожная проба с ФГА у Доберман-пинчеров сильно пораженных демодекозом, значительно снижена в сравнении со здоровыми животными того же возраста.

Другие данные свидетельствуют против предполагаемой роли иммунодефицита при демодекозе:

- иммуносупрессия исчезает при уничтожении популяции клещей;

- иммуностимуляция животных левамизолом приводит к реверсии иммуносупрессии;

- факторы, супрессирующие бластогенез, обнаруживаются при демодекозе только при наличии вторичной стафилококковой инфекции, и не обнаруживаются в сыворотке собак с чешуйчатой формой болезни, при которой нет ассоциации со вторичными бактериальными инфекциями. Поэтому, угнетение функции Т-клеток не связано с пролиферацией клещей *Demodex*, а скорее всего является результатом вторичной стафилококковой инфекции.

Большинство данных свидетельствуют о том, что иммуносупрессия, наблюдаемая при демодекозе, является результатом вторичной пиодермы и не имеет этиологической роли в пролиферации клещей *Demodex*. Если в действительности иммунный ответ связан с этиологией демодекоза, существует одна гипотеза, по которой имеет место первичный дефект антигенспецифичных Т-клеток, который дает начальную пролиферацию клещей.

Несмотря на вероятность того, что иммуносупрессия не является причиной демодекоза, необходимо помнить, что у животных с генерализованной формой болезни, все-таки, отмечается состояние иммуносупрессии. В результате этого, иммунопрофилактические мероприятия у них оказываются недостаточно эффективными.

Генерализованный демодекоз собак приводит к развитию иммуносупрессии. Функции Т-клеток, как показывают результаты исследований бласттрансформации лимфоцитов под воздействием митогенов *in vitro*, и реакция гипер-

чувствительности замедленного типа на конкавалин резко снижены. Интересным является то, что подавление реакции лимфоцитов на митогены *in vitro* имеет место только в присутствии сыворотки от пораженных собак. Если лимфоциты от пациента отмываются и инкубируются с нормальной сывороткой собаки, то процесс бласттрансформации протекает нормально. Эти результаты позволяют предполагать присутствие в сыворотке фактора супрессии, индуцированного популяцией клещей. В поддержку этого положения свидетельствует тот факт, что лимфоциты от нормальных собак имеют пониженную реакцию на митогены в случае, когда инкубируются с сывороткой от собак больных демодекозом. Фактор супрессии располагается в бета-глобулиновой фракции сыворотки пациента, и некоторые исследователи предполагают, что он действительно представляет комплекс антиген-антитело, состоящий из антигена клеща и антител хозяина. Поэтому, иммуносупрессивное действие циркулирующих иммунных комплексов выражается в снижении функции Т-клеток, что характерно для многих заболеваний подобных вирусной лейкемии кошек. Если возникает такая ситуация, дефект Т-клеток следует рассматривать как результат болезни, или же он связан с образованием пиодермы. Вряд ли здесь имеют место какие-либо другие причины. Это положение подтверждается наблюдениями, когда уничтожение популяции клещей и вызываемых ими пиодермальных эффектов, возвращает способность к нормальному Т-клеточному ответу на митогены. Гуморальный иммунитет, функции нейтрофилов и количество Т-клеток у собак с демодекозом остаются в норме.

В заключение, следует отметить, что демодекоз скорее всего является результатом врожденного дефекта Т-клеток, позволяющего клещу *Demodex canis* инфицировать хозяина. Присутствие большого числа клещей способствует дополнительному снижению функции Т-клеток посредством образования сывороточного фактора супрессии, приводящего к генерализованному иммунодефициту.

Нарушение пассивной передачи антител

Нарушение пассивной передачи материнских антител - один из наиболее распространенных примеров приобретенного иммунодефицита в ветеринарии,

который является главной причиной неонатальной инфекции и ранней смертности преимущественно у жеребят, телят, козлят, ягнят и поросят. Нарушение в получении молозива вызывает у новорожденных омфалофлебиту, септические артриты, септицемию, пневмонию и диарею. Повышенная чувствительность к инфекции является результатом отсутствия материнских иммуноглобулинов, которые необходимы для прямого бактерицидного действия на патогены и для их опсонизации.

Важность этого положения зависит от родственного содействия плацентарной в сравнении с колостральной передачей антител в защите новорожденных, которое является отражением формирования плаценты. Плацента кобыл, ослиц, коров, овец и свиней препятствует передаче иммуноглобулинов от матери потомству, в то время как эндотелиохориальная плацента у собак и кошек обеспечивает ограниченный их трансплацентарный перенос. Считается, что кишечная абсорбция иммуноглобулинов имеет место только в первые 24 часа, и один из авторов отмечает, что у собак не происходит абсорбции после этого времени. Абсорбция наиболее эффективна в первые 6 часов.

Недостаток молозива у матери не оказывает существенного влияния на щенков, пока поддерживаются гигиенические условия, однако есть сообщения, которые предполагают, что недостаток молозива у кошек способствует увеличению заболеваемости и смертности у котят. Безусловно, недостаток пассивной передачи антител с молозивом имеет важное значение у коров, лошадей, овец и свиней, и очень трудно вырастить новорожденных телят, жеребят, ягнят и поросят даже в идеальных условиях при полном отсутствии молозива.

Жеребята обычно рождаются по существу агаммаглобулинемичными только с небольшим количеством IgM, обнаруживаемого в их сыворотке. С другой стороны, ягнята способны образовывать низкий уровень IgG1 и IgM в поздней стадии беременности, но лишены IgG2 и IgA при рождении. В обоих случаях защита новорожденных зависит от получения молозива. Отсутствие материнских антител у новорожденных препятствует борьбе организма с инфекционными агентами, с которыми он сталкивается в ранней жизни.

Получение молозива новорожденными приводит к кишечной абсорбции большого количества интактных материнских иммуноглобулинов в течение первых 6-8 часов жизни. Ингибиторы трипсина в молозиве препятствуют разрушению глобулинов в желудке новорожденного. Абсорбция этих глобулинов происходит посредством рецепторов для Fc-фрагмента иммуноглобулина, расположенных на поверхности эпителиальных клеток кишечника. Эти свойства клеток, которые обеспечивают кишечную абсорбцию материнских антител, быстро снижаются после 12 часов; между 24 и 48 часами после рождения кишечник не способен абсорбировать иммуноглобулины, несмотря на высокую концентрацию иммуноглобулинов в кишечном содержимом. Прекращение абсорбции ассоциируется с замещением специализированных иммуноабсорбтивных энтероцитов зрелым эпителием. Обычно, абсорбированные материнские антитела постепенно исчезают в течение 6-8 недель жизни, как только новорожденные начинают синтезировать собственные антитела.

Нарушение пассивной передачи материнских антител может иметь место у любого вида домашних животных, но наиболее документировано у лошадей. Сообщения показывают, что нарушение передачи материнских антител может достигать у 24% жеребят. Нарушение передачи может определяться материнскими факторами, а также состоянием самих новорожденных и факторами окружающей среды. У некоторых матерей может нарушаться образование молозива с достаточной концентрацией иммуноглобулинов, преимущественно из-за генетического дефицита. С другой стороны, матери с нормальной продукцией молозива теряют иммуноглобулины в связи с преждевременной лактацией. Преждевременная лактация является главной причиной нарушения пассивной передачи и ассоциируется с плацентитами, двойнею беременностью и преждевременным отделением плаценты у лошади. Низкая концентрация колостральных иммуноглобулинов, свидетельствующая о ненормальной продукции или преждевременной лактации, вызывает нарушение в пассивной передаче.

Жеребенок должен получать адекватное количество молозива в течение первых 12 часов жизни. Слабые или неприспособленные жеребята могут не по-

лучить необходимого количества. Скользкие полы усложняют процесс приема молозива. В этих случаях необходимо его скармливать из бутылки. Некоторые новорожденные жеребята не приспособлены хорошо пить из бутылки, поэтому они могут получать недостаточное количество молозива. Если жеребенок получил адекватное количество молозива, эпителий кишечника должен абсорбировать иммуноглобулины, причем скорость абсорбции варьирует у каждого жеребенка. Эндогенная продукция глюкокортикоида, ассоциированная со стрессом, может приводить к уменьшению абсорбции IgG специализированными иммуноабсорбтивными энтероцитами. Таким образом, нарушение пассивной передачи может иметь место по следующим причинам: количество и качество материнского молозива, способность жеребенка потреблять достаточное количество молозива и способность жеребенка абсорбировать иммуноглобулины.

В последние годы в литературе широко представлены данные по иммунодефицитам у телят, поросят и ягнят, связанные с несвоевременным и недостаточным получением молозива после рождения. Показано, что на процесс абсорбции иммуноглобулинов кишечником новорожденных животных влияют различные факторы окружающей среды и хозяйственной деятельности. При этом, заболеваемость и смертность молодняка находятся в прямой зависимости от времени получения первого молозива.

Диагноз нарушения пассивной передачи антител основан на определении концентрации IgG в сыворотке крови новорожденных животных в течение первых 12 часов жизни. Для этого используются 3 метода: тест помутнения с сульфатом цинка, радиальная иммунодиффузия или латекс-агглютинация. Тест помутнения является быстрым простым методом, в котором сульфат цинка (у жеребят), сульфат натрия (у телят) или сульфат аммония (у поросят) добавляется к испытуемой сыворотке. Полученные преципитаты иммуноглобулинов, могут быть качественно измерены колориметрически при 485 нм. Жеребята, которые имеют в сыворотке больше чем 8 мг/мл иммуноглобулинов, имеют хорошую материнскую передачу. Значение между 4 и 8 мг/мл свидетельствует о частичном нарушении передачи, и уровень ниже 4 мг/мл указывает на значительное нару-

шение колостральной абсорбции. Значения для каждого вида отличаются. Телята с содержанием иммуноглобулинов более 16 мг/мл имеют хорошую абсорбцию, уровень между 8 и 16 мг/мл показывает пониженную абсорбцию, и нарушение материнской передачи является явной, когда уровень ниже 8 мг/мл. Тест помутнения с сульфатом цинка является полуколичественным и имеет тенденцию к завышенной оценке уровня IgG в сыворотке. Поэтому, действительная концентрация IgG в сыворотке ниже 4 мг/мл может казаться выше в тесте помутнения, и эти иммунологически дефицитные жеребята могут не получать надлежащего лечения. Реакция с сульфатом цинка зависит от таких факторов, как температура, срок хранения и приготовления раствора сульфата цинка.

Более точным методом, с помощью которого определяется уровень IgG в сыворотке крови животных, является простая радиальная иммунодиффузия. Этот тест является коммерчески доступным, но время инкубации (18-24 часа), необходимое для постановки реакции, сдерживает его использование для диагностики пассивной передачи в течение первых критических 12 часов жизни. Латекс-агглютинация является коммерчески доступным тестом в практике для диагностики пассивной передачи и является более точным, чем турбидиметрический тест. Данные латексагглютинации на 90% согласуются с данными РИД в определении уровня IgG менее чем 4 мг/мл. Латекс-тест требует смеси 5 мкл исследуемой сыворотки с разведенным соответствующим образом набором с последующей визуальной оценкой агглютинации. Главным недостатком этого теста является то, что он не позволяет дифференцировать концентрацию 4 мг/мл от 8 мг/мл у жеребят.

Как только установлено нарушение пассивной передачи, для коррекции дефицита необходимо выпаивание молозива из бутылки или внутривенное введение иммуноглобулинов (в зависимости от возраста новорожденного). Введение 4 л плазмы в течение 2-5 дней необходимо для обеспечения надежного уровня IgG. Доноры плазмы должны быть свободны от антиэритроцитарных лизинов и агглютининов и содержаться в этих же условиях что и жеребята по крайней мере в течение нескольких месяцев. Коммерчески доступная плазма

лошади, сертифицированная как негативная к эритроцитарным аллоантителам, также может быть использована в практике коневодства при лечении нарушения пассивной передачи.

Беременность и лактация

Влияние беременности и лактации на иммунную систему показано многими авторами. Во-первых, это имеет большое практическое значение для установления причин того, почему гистонесовместимые плоды способны существовать внутри матки. Данные по различным видам животных свидетельствуют о наличии мощной активности Т-супрессоров как материнского так и плодового происхождения. Это может быть результатом продукции α -фетопротеина, который эффективно индуцирует супрессорную функцию *in vitro*. Другие вещества, образуемые в процессе беременности, включая $\alpha 2$ -гликопротеин, (31-гликопротеин и недостаточно хорошо охарактеризованный белок, называемый ранним фактором беременности, появляются для подавления преимущественно функций Т-клеток. Гормоны также обладают иммуносупрессивным действием; иммуносупрессивное влияние прогестерона и пролактина также хорошо известно. Суммированное действие всех этих факторов вызывает повышенную чувствительность животных к болезням в период беременности, особенно к вирусным инфекциям. Также очевиден ингибиторный эффект лактации на иммунный ответ, хотя неясно является ли он только результатом эндокринных факторов. В этот период установлено снижение способности животных к эффективному иммунному ответу при паразитарных болезнях, которые имеют большое значение у овец. Однако, иммунологические параметры быстро восстанавливаются с прекращением лактации. Недавние сообщения показывают сильно выраженную иммуносупрессию у сук на последней стадии беременности и в течение последующей лактации. При инфекции, вызванной *Toxocara canis*, возбудитель токсокароза обычно не обнаруживается в кишечнике у взрослых собак, но в это время он легко им передается от щенят. При этом у инфицированных животных отсутствует эозинофилия.

Другие факторы, способствующие иммуносупрессии

Кандидоз кожи и слизистых оболочек. Возбудителем кандидоза являются условно патогенные дрожжеподобные грибы *Candida albicans*. Иммунодефициты, обычно включающие дефекты Т-клеток, могут предрасполагать к болезням, которые вызывают язвенные поражения кожи и слизистых поверхностей. Это состояние иногда наблюдается у собак, и его следует отличать от аутоиммунных кожных болезней. Не определено, в каких случаях это заболевание является результатом первичных или вторичных иммунодефицитов или при тех и других. Эксперименты показывают, что иммунологическое состояние изменяется под влиянием стимуляции левамизолом.

Микроэлементы и витамины. Их роль в иммунном ответе очевидна, хотя влияние многих агентов и механизм их действия не всегда ясен. Цинк является наиболее важным микроэлементом, и его связь с летальным признаком А46 (врожденный иммунодефицит) установлена. В дополнение, витамин Е и селен имеют важную роль в формировании нормального иммунного ответа, а иммуностимулирующее действие витамина Е используется в адьювантах. Собаки, потребляющие в пищу корм с дефицитом витамина Е и селена, имеют выраженные повреждения иммунной системы. Восстановление нормального иммунного ответа происходит в результате применения добавок витамина Е, но не селена.

Хронические болезни. Перечень хронических болезней человека, при которых установлен иммунодефицит, является длинным. Он включает хронические болезни почек, некоторые диабеты, паразитарные болезни и многие другие. Любые болезни, связанные с недоеданием (плохим питанием) и кахексией, ассоциированы с пониженной функцией иммунной системы. Клиницисты должны быть осведомлены об этом и должны проявлять бдительность.

Окружающие контаминанты. Окружающие контаминанты, включающие тяжелые металлы, такие как свинец, кадмий, ртуть, различные промышленные химикаты и пестициды, оказывают отрицательное влияние на иммунный ответ. Грибные метаболиты, которые контаминируют корма, также имеют

важное значение; имеются данные о иммуносупрессивном действии афлатоксинов, выделяемых *Aspergillus spp.*

Терапевтические препараты. Перечень терапевтических веществ, оказывающих нежелательный эффект на иммунную систему, довольно длинный. Однако, в целом их влияние незначительно, в противном случае медикаменты не будут допущены на рынок. Известно действие обезболивающих препаратов на неспецифическую защиту, показано заметное нарушение blastogenic response лимфоцитов у собак после анестезии метоксифлуораном. Хотя это может не иметь какого-либо практического значения, оно, по крайней мере, подразумевает, что осторожность должна осуществляться в интерпретации результатов, полученных при изучении функций лимфоцитов после анестезии.

Механизмы вирус-индуцированной иммуносупрессии

Несмотря на то, что существуют убедительные доказательства того, что фактически все вирусы подавляют иммунную систему, механизмы их воздействия различны. В этой главе дается краткое описание различных механизмов, которые могут быть вовлечены в иммуносупрессию, обусловленную вирусами.

Инфицирование лимфоидных клеток

Основной и очевидный путь подавления функции иммунной системы у вируса - это его репликация в клетках, отвечающих за эти функции.

Это механизм для ряда вирусов, способных внедряться в Т- и В-лимфоциты или макрофаги. Инфицирование лимфоидных или моноцитарных клеток может приводить к направленному их разрушению. Снижение количества иммунокомпетентных клеток однозначно приводит к снижению иммунной функции в целом. Даже если только одна субпопуляция клеток направленно инфицирована, возникает нарушение иммунной системы, например, Th-клетки, поражающиеся при HIV-инфекции. При разрушении Th-клеток происходит увеличение Ts-клеток и усиливается иммуносупрессия; если инфицируются Ts-клетки, происходит усиление активности В-клеток или Т-эффекторных клеток, что может вызывать усиление иммунопатологических процессов.

В отсутствие открытой литической инфекции, поражение лимфоидных клеток приводит к возникновению персистентной инфекции, что представляет собой вирусную репликацию, не сопровождающуюся активным (полным) разрушением клеток организма.

Важным является то, что в лимфоидной системе должен быть хотя бы один подходящий участок для персистенции вируса. Все вирусы, которые реплицируются в лимфоцитах и макрофагах, известны. Высокоцитопатические вирусы, такие как адено- и энтеровирусы, способны персистировать в этих клетках, устанавливая т.н. культуральное равновесие с клеточной популяцией. В присутствии этих персистирующих вирусов инфицированные клетки могут нормально функционировать, прекращать или изменять свои функции.

Одной из таких функций является повышение активности клеток-супрессоров. В дополнение к этому, инфицирование лимфоцитов может изменять их способность к нормальной миграции, что приводит к определенному увеличению или снижению популяций или субпопуляций лимфоидных клеток в лимфоидных органах и кровеносных сосудах. При некоторых вирусных инфекциях установлено избирательное истощение специфических лимфоидных зон. Соответствующие изменения в микросреде органов, возникающие благодаря дефекту в геноме, могут способствовать иммунодепрессии. При ряде вирусных инфекций животных и человека подобный механизм иммуносупрессии не установлен.

Активация клеток-супрессоров

Усиление активности клеток-супрессоров может происходить при вирусных инфекциях, подобных ретровирусным. Инфицирующие вирусы, непохожие на большинство антигенов, являются самореплицирующимися иммуногенами. Они не только экспрессируют свои антигены на поверхности различных типов клеток, но также стимулируют экспрессию новых клеточных антигенов. Если новые антигены являются антигенами МНС, они могут создавать условия для антигенной презентации клеткам, имеющим обычно в своем составе другие антигены.

Таким образом, вирусы способствуют перегрузке иммунной системы и активируют ее различными способами. При этом избыточная стимуляция иммунорегуляторного механизма способствует повышению активности клеток-супрессоров. Большинство супрессорных клеток, описанных при вирусных инфекциях, являются Ts или макрофагами, хотя В- и НК-клетки также обладают супрессорной активностью. Супрессорные клетки могут стимулировать свою активность напрямую через клеточные взаимодействия или с помощью супрессорных факторов.

Супрессорные факторы

Супрессорные факторы могут продуцироваться лимфоцитами, макрофагами или инфицированными клетками. Ряд факторов, имеющий широкий спектр молекулярной массы и различную активность, описан для лимфоидных клеток и макрофагов. Эти факторы специфически подавляют только иммунный ответ к вирусам или же обладают неспецифической активностью. При некоторых инфекциях могут обнаруживаться факторы со специфическими и неспецифическими компонентами. Супрессорные факторы также секретируются вируstransформированными опухолевыми клетками. Когда супрессия связана с факторами, продуцируемыми макрофагами, это может быть обусловлено действием простагландина E2 (PGE2). Это свидетельствует о том, что инфекция может вести к избыточной продукции нормальных факторов организма, которые вызывают иммуносупрессию. Другим примером природного фактора, который может сдерживать иммунные функции в процессе инфекции, является интерферон. Несмотря на то, что IFN обладает прямым антивирусным и иммуностимулирующим действием, при определенных обстоятельствах он может быть иммуносупрессором.

Компоненты вириона

Вирион сам по себе может быть иммунодепрессантом за счет компонентов, токсичных для лимфоцитов и способных выключать клеточные функции или индуцировать супрессорные клетки. В некоторых случаях инактивированный вирус или очищенные компоненты вириона могут подавлять иммунитет в

отсутствие репликации вируса. При этом неизбежна реверсия иммунной супрессии, если не удастся попытка не только нейтрализовать вирус, но и удалить вирусные белки.

Другие механизмы, направленные на возникновение вирус-индуцированной иммуносупрессии

Повреждение нелимфоидных тканей вирусами может опосредованно привести к супрессии иммунного ответа.

Например, инфицирование мышей некоторыми вирусами вызывает повреждение тканей поджелудочной железы в результате повышенного уровня ферментов, что в конечном счете обуславливает иммунную супрессию. Воздействие вируса на кору надпочечников может служить причиной кортикостероидного дисбаланса, ведущего к иммунной супрессии. Несмотря на то, что трудно объяснить механизм возникновения иммуносупрессии под воздействием вирус-индуцированного стресса, тем не менее значение этого фактора необходимо учитывать. В ряде случаев адrenaлэктомия, предшествующая вирусной инфекции, препятствовала или способствовала развитию функциональных нарушений иммунной системы. Роль других физиопатологических нарушений, способных изменять иммунитет организма при вирусных инфекциях, изучается.

Факторы, способные оказать влияние на иммуносупрессию, вызываемую вирусами

Множество факторов может оказать непосредственное влияние на развитие вирусных инфекций или в большей степени опосредованно через иммунную систему, способствуя возникновению и проявлению иммуносупрессии. Наиболее важные из них: возраст, генотип, наличие других инфекций или болезней и факторы окружающей среды. При функциональном нарушении иммунной системы по физиологическим. или патологическим причинам, организм подвергается воздействию вирус-индуцированной иммуносупрессии в большей степени, чем организм с нормально функционирующей иммунной системой.

Возраст

Установлено, что очень молодые животные часто более восприимчивы к

инфекциям, чем взрослые. Это связано с иммунной компетенцией организма, особенно с Т-клеточной ее функцией. Пожилые особи также более чувствительны к вирусным инфекциям, что связано с их иммунным статусом. То, что молодые животные более восприимчивы к иммунодепрессивному действию большинства вирусов, было показано в различных системах, включая ретровирусы. Однако, если патологические процессы, вызываемые вирусом иммунологически опосредованы, снижение иммунной компетенции в ряде случаев может оказаться благоприятным. Примером может служить инфицирование мышей вирусом лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), летальный эффект которого зависит от функционирования Т-лимфоцитов. У новорожденных мышей эти клетки недостаточно развиты, поэтому вирус накапливается в высоких титрах, но болезнь протекает не в острой форме. У этих мышей развивается Т-клеточная толерантность к LCMV, которая, в свою очередь, вызывает проявление генерализованной иммунодепрессии.

Генотип

Устойчивость к вирусным инфекциям контролируется на генетическом уровне. Эти гены могут быть ассоциированы с главным комплексом гистосовместимости (МНС) или присутствовать в другом месте генома. В некоторых случаях генетический контроль макрофагальной или МК-клеточной функций требует сопутствующих действий генов локусов МНС и других вовлеченных локусов. Было установлено, что у вирус-резистентных мышей, как правило, не наблюдается подавления иммунной реактивности при abortивных инфекциях, не учитывая поражения клеток.

Наличие других инфекций и болезней

Иммунокомпромиссные особи имеют почти такую же вероятность инфицирования вирусом, как и нормальные особи, но при инфицировании у них отмечают более тяжелую форму болезней и высокий уровень смертности. Некоторая иммунологическая стимуляция может увеличивать восприимчивость к инфекции. Супрессия при большинстве вирусных инфекций обычно следует за активным, часто очень высоким иммунным ответом. Таким образом, иммуно-

супрессивное состояние организма является следствием причин, иногда приводящих к репликации вируса в небольшом проценте клеток, когда организм не способен противостоять малому количеству инфекционных частиц. Активизация процесса пролиферации может приводить к увеличению количества клеток для вируса до формирования иммунитета. В это же время вирус может накапливать свою супрессивную активность до возникновения иммунного ответа.

Генерализованная вирус-индуцированная иммуносупрессия

Вне зависимости от механизма супрессии, характер и уровень снижения иммунитета может изменяться в зависимости от вируса. Это касается вирусов, которые подавляют одно или несколько звеньев иммунного ответа (главным образом реакции клеточного звена иммунитета). Иногда вирус может быть причиной генерализованной иммуносупрессии, при которой все иммунные функции снижаются.

Это наблюдается на поздних стадиях многих ретровирусных инфекций.

В то же время можно наблюдать снижение ответа к митогенам или невирусным антигенам, в то время, как антивирусный ответ остается нормальным. Причины этого непонятны, но, возможно, они связаны с селективным эффектом в особой лимфоидной клеточной субпопуляции. Также отмечена обратная ситуация, при которой иммунный ответ на вирусный антиген угнетается, а иммунная реакция на другие антигены остается неизменной. В этом случае, супрессируются только антивирусные эффекторские клетки или их предшественники. Для объяснения этих фактов выдвинута концепция вирусиндуцированной иммунологической толерантности и супрессии как механизмов, с помощью которых вирусы могут изменять иммунную реактивность. При индуцированной толерантности происходит генерализованное воздействие только на иммунный ответ к вирусным антигенам, и Т-6 специфический (антигены МНС класса II) и/или В- и Т-специфический ответ может быть подавлен. С другой стороны, при инфекциях, которые сопровождаются индукцией супрессорных клеток, также наблюдается нарушение ответа на гетерологичные антигены и/или на митогены. В иных случаях, связь между вирусспецифической и генерализован-

ной иммуносупрессией непонятна. Скорее всего, что второе необходимо для первого.

Влияние иммуносупрессии на патогенез

Комплекс взаимодействий между вирусами и иммунной системой до конца не изучен. Однако, в ряде случаев существует объяснение того, как эта связь может изменить баланс в пользу организма или вируса. Это характерно для инфекций, при которых вирус может быть причиной разрушения большого числа иммунокомпетентных клеток. В конечном итоге, развитие генерализованных иммунодефицитов увеличивает вероятность того, что в организме будут развиваться вторичные инфекции, которые зачастую фатальны.

При определенных обстоятельствах возможность вируса сделать компромиссной иммунную систему кажется несущественной в патогенезе. Это характерно для некоторых живых аттенуированных вакцин, которые временно подавляют иммунитет с неясными последствиями для иммунокомпетентных индивидуумов. Однако, в иммунокомпромиссном организме эти вакцины могут иметь разрушительный эффект. Отсутствие иммунной супрессии при некоторых патологических состояниях в какой-то степени является загадкой, но чаще всего это связано с тем, что пораженная иммунная система не включает важные механизмы антимикробной защиты, такие как CTL. Кроме того, возможно, супрессивные эффекты, вызванные вирусом, являются непродолжительными для того, чтобы быть причиной нарушений в организме.

В заключение, можно отметить позитивные аспекты иммунной супрессии с точки зрения организма. Вирусспецифический иммунный ответ может иметь патологические последствия, которые устраняются супрессией этого ответа. Хотя в этих случаях необходимо иметь в виду, что снижение иммунных реакций, предотвращающее острый патогенез, может способствовать персистенции вируса и возникновению хронических болезней. Таким образом, необходимо поддерживать баланс иммунного ответа и вирусиндуцированной иммуносупрессии при разработке методов эффективной терапии, противодействующей вирусным инфекциям. Повышенная иммунная реактивность, если она не сбалансирована, зачастую является бесполезной для организма.

Стратегия иммунокоррекции

Иммунокоррекция (иммуномодуляция) предполагает использование фармакологических средств для изменения функциональной активности иммунной системы. Они могут увеличивать (иммуностимуляция) и снижать (иммуносупрессия) уровень иммунного ответа. Специфическая иммунокоррекция ограничивается действием одного антигена, а неспецифическая - вызывает более общие изменения в иммунном ответе и приводит к изменению реактивности организма ко многим различным антигенам. Для понимания действия иммуномодуляторов необходимо знание клеточных компонентов иммунной системы и механизма их взаимодействия, поскольку введение иммуномодуляторов вызывает изменения в их активности.

Основные компоненты иммунной системы: Т- и В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, гранулоциты и основные продукты секреции являются мишенями для иммуномодуляции. Иммуномодуляторы подразделяются на три группы:

физиологические вещества (например, цитокины), препараты, полученные из микробов (например, вакцина БЦЖ) и синтетические. Хотя механизмы действия представителей разных групп могут отличаться и зачастую не совсем понятны, в основном, они направлены на иммунологическую активацию клеток и связаны с дисбалансом цитоплазматических нуклеотидов, таких, как циклический аденозин монофосфат: циклический гуанозин монофосфат (цАМФ : цГМФ). Препараты, увеличивающие уровень цАМФ за счет активации рецепторов мембран лимфоцитов (глюкокортикоиды и простагландины), являются иммуносупрессорами. Такие препараты, как тимопоэтин и интерлейкин-1, увеличивающие уровень цГМФ, обладают иммуностимулирующим эффектом.

Иммуностимуляторы

Гормоны тимуса

В настоящее время описана биологическая активность основных гормонов тимуса (ГТ), которые стимулируют Т-клеточную активность за счет увеличения цГМФ. Лечебный эффект препаратов ГТ и их фрагментов при ряде иммунодефицитных состояний не вызывает сомнений. Предполагается, что роль

ГТ в развитии Т-лимфоцитов состоит в подготовке претимоцитов к миграции в тимус, а с другой стороны в "дозревании" Т-клеток, мигрирующих из тимуса в периферические органы иммунной системы. К этой группе препаратов относятся тимозин V, альфа1-тимозин, тимопоэтин и сывороточный тимический фактор (тимулин). Один гормон (гуморальный тимический фактор) увеличивает уровень цАМФ в лимфоцитах и таким образом может оказывать иммуносупрессивное действие.

С терапевтической целью ГТ вводят для стабилизации нормального уровня Т-клеток пациентам с дефицитом зрелых Т-лимфоцитов. При этом, ГТ не оказывают влияния на количество и функциональную активность Т-клеток у здоровых животных. Использование ГТ для лечения людей с некоторыми иммунодефицитами (например, гипоплазия тимуса) оказалось успешным. В ветеринарии был также установлен эффект от применения ГТ для коррекции Т-клеточных дефицитов у собак. Способы получения и физико-химические характеристики всех основных тимусных факторов (особенно Т-активина), методы иммунологического тестирования их активности и результаты клинического применения изложены в работах В.Я.Ариона с соавторами (1981, 1983, 1989) и других исследователей.

Опиоидные пептиды

Опиоидные пептиды, синтезируемые гипофизом (эндорфины) и надпочечниками (энкефалины), также оказывают стимулирующее действие на функции лимфоцитов. Взаимодействие поверхностных рецепторов лимфоцитов с этими пептидами приводит к модулированию внутриклеточного уровня циклических нуклеотидов и таким образом увеличивает пролиферацию Т- и В-клеток. Кроме того, они могут поддерживать уровень иммунного ответа, способствуя Т- и В-клеточной кооперации. Имеются данные о том, что эндорфины и энкефалины совместно с адренокортикотропными гормонами облегчают стрессовую реакцию организма.

Тимусные факторы и опиоидные пептиды являются истинными иммуностимулирующим и гормонами, поскольку они образуются в одном месте и вли-

яют на активность клеток периферических лимфоидных органов. В дополнение к этим системным гормонам, иммунокомпетентными клетками синтезируются локальные медиаторы иммунной реактивности (цитокины). Лимфокины и монокины, секретируемые стимулированными лимфоцитами и макрофагами, оказывают сильное влияние на активность других клеток в том же местном окружении. Кроме того, локально секретируемые простагландины, обладают потенциальной способностью изменять иммунный ответ. Образование и секреция этих медиаторов находится под контролем таких гормонов, как тимозин и эндорфины. Эти же гормоны контролируют межклеточную кооперацию и антигенную стимуляцию.

Интерферон и интерлейкины

Действие интерферона далеко не исчерпывается его противовирусной активностью и антибластомным эффектом. Хорошо известно его иммуномодулирующее действие. Интерферон модулирует активность клеток иммунной системы путем активации макрофагов, стимуляции В-клеток и повышения защитных свойств естественных киллерных и цитотоксических Т-клеток. In vitro, а при определенных условиях и in vivo, интерферон ингибирует бластогенез лимфоцитов и может вызывать иммуносупрессивный эффект. Проявление того или иного иммуностимулирующего эффекта в существенной мере зависит от дозовых и временных параметров применения препарата, вида антигена и некоторых характеристик самого интерферона. IFNальфа - активировывает НК- и В-клетки, обладает противовирусной активностью; IFNбета - активировывает НК-клетки и также обладает противовирусной активностью; IFNгамма - активировывает моноциты, макрофаги, фибробласты, Т-супрессоры, В-клетки, экспрессию молекул МНС класса II, ингибирует общий рост клеток и слабо ингибирует вирусную репликацию.

Интерлейкины являются неспецифическими препаратами и имеют по сравнению с интерфероном большие потенциальные возможности использования в качестве терапевтических препаратов для коррекции Т-клеточных дефицитов. Они являются медиаторами иммунного ответа и необходимы для диф-

ференцировки, активации и регуляции активности Т-, В-лимфоцитов и других клеток иммунной системы. Компоненты системы ИЛ координированно вовлечены в регуляцию иммунного ответа и интегрированы в цито-кинную сеть. Существует тесная функциональная взаимосвязь системы ИЛ с нервной и эндокринной системами. ИЛ-1-активирует Т-, В-, НК-клетки, полиморфнуклеары, клетки эндотелия, хондроциты, остеокласты, фибробласты, тиреоциты, Р-клетки, гепатоциты; ИЛ-2- усиливает рост Т-, В-, НК-клеток; ИЛ-3- активирует гемопоэтические, тучные клетки, полипозтин; ИЛ-4- усиливает рост Т- и В-клеток, связан с IgE-ответом; ИЛ-5- усиливает дифференцировку эозинофилов и В-клеток; ИЛ-6- усиливает конечную дифференцировку В-клеток; ИЛ-7 - активирует дифференциацию стволовых лимфоидных клеток костного мозга, Т-, В-клетки и тромбоциты; ИЛ-8- хемоаттрактант для нейтрофилов, Т-лимфоцитов и моноцитов; ИЛ-9- активирует Т-киллеры и тимоциты, ингибирует Т-хелперы типа 1.

Левамизол и изопринозин

Левамизол является производным имидазола и принадлежит к группе фенилмидотиазолов. Его иммуномодулирующие свойства связаны с изменениями пролиферации, миграции и секреторной функции лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. Левамизол стимулирует процесс созревания предшественников Т-лимфоцитов в зрелые Т-лимфоциты, увеличивает продукцию цитокинов и повышает количество Т-хелперов относительно Т-супрессоров. Он не оказывает прямого влияния на образование антител, но усиливает клеточный иммунный ответ у пациентов с иммуносупрессией. Подобно ГТ, левамизол не оказывает воздействия на здоровых животных. Изопринозин (метизопринол) является противовирусным препаратом, обладающим иммуномодулирующими свойствами. Он увеличивает ЦГМФ в лимфоцитах и макрофагах, и результатом его воздействия является изменение пролиферации лимфоцитов, усиление активности естественных киллеров, супрессорных и цитотоксических Т-клеток. Кроме того, изопринозин увеличивает продукцию цитокинов и вызывает изменения в разнообразии функций макрофагов. Отмечено также прямое действие изопринозина на продукцию интерлейкина-2. Препарат успешно применяется в медицине; в ветеринарии работы с ним пока не проводятся.

Бактериальные эндотоксины и вакцина БЦЖ

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) содержатся в оболочке грамотрицательных бактерий и обладают иммуномодулирующими свойствами, влияющими на повышение или снижение иммунного ответа. ЛПС воздействуют на клеточные мембраны лимфоцитов и макрофагов, что приводит к изменениям в балансе цитоплазматических нуклеотидов. Действие ЛПС *in vitro* зависит от присутствия моноцитов, что свидетельствует о необходимости интерлейкина-1 в клеточном ответе на ЛПС. Мурамилдипептид (МДП) является другим продуктом клеточной оболочки бактерий и как ЛПС может быть стимулятором или депрессантом иммунного ответа.

Вакцина БЦЖ готовится из живого, аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* и является неспецифическим иммуностимулятором моноцитарно-фагоцитарной системы за счет активации Т-клеток, естественных киллеров и синтеза лимфокинов. Препарат используется для лечения людей, страдающих новообразованиями, например, меланомой.

Препараты нуклеиновых кислот и синтетические полинуклеотиды

Гетерологичная РНК и Na-РНК повышают антиинфекционную резистентность животных за счет повышения фагоцитарной активности и изменения свойств лимфоцитов. Препарат Na-РНК обладает интерферогенной активностью, стимулирует образование антител при совместном введении с антигеном, увеличивает превентивную активность сыворотки и иммунологическую эффективность вакцин.

Неспецифическими стимуляторами иммунной системы организма являются синтетические двухцепочечные полинуклеотиды - полиИЦ, полиГЦ, полиАУ. Иммуномодулирующие свойства полиИЦ связаны с повышением синтеза интерферона лимфоцитами, увеличением активности Т-хелперов и изменением антительной активности. Кроме того, полинуклеотиды стимулируют макрофаги, ингибируют рост опухолей и усиливают различные проявления клеточного иммунитета (бласттрансформацию на антиген *in vitro*, кожные реакции ГЧЗТ и др.) у животных и человека.

Кроме описанных выше препаратов, обладающих иммуностимулирую-

щими свойствами, в настоящее время в медицине используются иммуностимуляторы, полученные из костного мозга (миелолипид), синтетические (ликопид или ГМДП - усовершенствованный аналог МДП) и другие. В ветеринарной практике рядом фирм выпускаются коммерческие иммуномодулирующие препараты типа иммунофан, "Риботан" и др., применять которые необходимо согласно прилагаемых инструкций. При этом, необходимо иметь в виду характеристики используемого препарата, источник получения и методы контроля.

Иммуносупрессанты

Исторически, глюкокортикоиды использовались как лекарственные препараты, угнетающие иммунные функции у пациентов с заболеваниями иммунной системы. Получение цитотоксических антираковых препаратов, способных вызывать иммуносупрессию, дает возможность дополнительного выбора терапевтических средств для лечения пациентов с аутоиммунными болезнями. Цитотоксические препараты подразделяются на два типа: клеточно-циклические препараты, которые уничтожают быстроделющиеся клетки (антиметаболиты) и неклеточно-циклические препараты, являющиеся токсическими для всех клеток (алкилирующие агенты). Большинство из этих препаратов используется в терапии рака и трансплантации органов, однако, некоторые из них используются самостоятельно или в сочетании с глюкокортикоидами для лечения аутоиммунных или других иммунологических нарушений.

Глюкокортикоиды составляют одну из основных групп иммуносупрессоров клеточного и гуморального иммунитета с довольно глубоко изученным механизмом этого действия. Иммунодепрессивный эффект глюкокортикостероидов осуществляется не через деструкцию и лизис лимфоцитов, как это имеет место при использовании цитотоксических препаратов. Скорее всего, он связан с изменением миграции лейкоцитов, изменениями функциональной способности лейкоцитов как клеток-эффекторов и ингибиции продукции или высвобождения растворимых медиаторов воспаления. функциональные изменения в лимфоцитах, связанные с применением глюкокортикоидов, включают снижение дифференциации и пролиферации, уменьшение количества поверхностных рецепторов, подавление продукции интерлейкина-2, осуществляемой Т-

клетками, снижение хелперной и увеличение супрессорной активности.

Циклоспорин является препаратом, полученным из грибов, и обладает высокой степенью специфичности к определенным субпопуляциям Т-клеток. Он блокирует продукцию интерлейкина-1 Т-клетками, ингибирует распознавание и продукцию ИЛ-2 Т-хелперами, ограничивает размножение цитотоксических Т-клеток, препятствует пролиферации Т-хелперов, необходимых для активации В-клеток и поддерживает экспансию Т-супрессоров. Циклоспорин является потенциальным антагонистом для многих функций Т-клеток, ассоциированных с патогенезом болезней иммунной системы. Препарат успешно используется в медицине после трансплантации органов и для лечения некоторых Т-клеточных новообразований. Имеются данные по его использованию в лечении аутоиммунных болезней.

Алкилирующие препараты (хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид, бузулфан) являются неклеточно-циклическими иммунодепрессантами, используемые для лечения болезней иммунной системы. Их основное действие включает ионизацию лекарственной молекулы, которая затем химически алкилирует составные части нуклеиновых кислот, например гуанин. Это действие вызывает повреждение хромосом и гибель клеток.

Антиметаболиты (метотрексат, азотроприн, 6-меркаптопурин и др.) действуют подобно алкилирующим препаратам, блокируя синтез нуклеиновых кислот. Использование этих препаратов при заболеваниях иммунной системы основано на том принципе, что антиметаболиты разрушают лимфоциты, пролиферирующие в ответ на антигенный стимул, таким образом отменяя иммунный ответ. Азотиоприн - наиболее распространенный препарат этой группы, обладающий цитотоксическим эффектом на Т- и В-клетки и блокирующий пролиферацию предшественников моноцитов.

Список использованных источников

1. Иванов Д.В. Иммунология: учебное пособие. Брянск. Изд-во Брянский ГАУ, 2018. 53 с.
2. Клинические лабораторные исследования крови. Показатели в норме и при патологии: учебно-методическое пособие / В.В. Черненко и др. 2-е изд., доп. и перераб. Брянск: Изд-во Брянский ГАУ, 2016. 37 с.
3. Колычев Н.М., Госманов Р.Г. Ветеринарная микробиология и микология: учебник. 2-е изд., стер. СПб.: Лань, 2018. 624 с.
4. Крапивина Е.В. Естественная резистентность, иммунный статус и методы их повышения у сельскохозяйственных животных в условиях различного загрязнения почв радиоцезием: дис. ... д-ра биол. наук. Брянск: Изд-во Брянская ГСХА, 2003. 586 с.
5. Крапивина Е.В., Иванов Д.В. Клиническая биохимия: методическое пособие для лабораторно-практических и самостоятельных занятий. 2-е изд., перераб. и доп. Брянск. Изд-во Брянский ГАУ, 2018. 80 с.
6. Иммунный статус телят под влиянием пробиотика провагена / Е.В. Крапивина, Д.В. Иванов, А.И. Феськов, Ю.Н. Федоров, А.И. Албулов и др. // Сельскохозяйственная биология. 2012. № 4. С. 78-82.
7. Изучение иммуномодулирующих свойств сукцината хитозана / П.А. Кузнецов, А.П. Албулов, В.П. Клюкина, С.А. Гринь, Е.В. Крапивина, Д.В. Иванов, Е.В. Кржижановская // Ветакорм. 2007. № 5. С. 12-13.
8. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология; пер. с англ. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. 95 с.
9. Усачев И.И., Поляков В.Ф. Роль иммуноглобулинов в жизнедеятельности животных. Брянск, 2007. 84 с.
10. Федоров Ю.Н. Иммунологический мониторинг в ветеринарии: тенденции развития, возможности и реальность // Ветеринарная патология. 2003. № 1 (5). С. 79-85.
11. Федоров Ю.Н., Клюкина В.И., Романенко М.И. Первичные иммунодефициты животных: иммуногенетическая и клинико-иммунологическая характеристика (обзор). // С.-х. Биология. Сер. Биология животных. 2014. № 4. С. 3-15.
12. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. 752 с.

Содержание

Введение	3
Врожденный (естественный) иммунитет	5
Кроветворные стволовые клетки и миелопоэз	5
Нейтрофилы	10
Эозинофилы	15
Тучные клетки и базофилы	18
Моноциты и макрофаги	22
Дендритные клетки	32
Клетки, вовлекаемые в иммунные процессы при воспалении	39
Естественные киллеры	40
Гуморальные факторы врожденного иммунитета	45
Система комплемента	45
Белки острой фазы воспаления. Пентраксины	50
Биогенные амины	54
Липидные медиаторы. Эйкозаноиды	55
Цитокины	59
Интерфероны	63
Адаптивный иммунитет	66
Имуноглобулины/антитела	66
Лимфоидные клетки	68
В-лимфоциты	69
Т-лимфоциты	72
Иммунный ответ	74
Клеточный иммунный ответ	77
Цитотоксические Т-лимфоциты	81
Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ	87
Гуморальный иммунный ответ	92
Активация В-лимфоцитов. Роль Т-клеток и цитокинов	93

Нейтрализующее и блокирующее действие антител	98
Защитное действие антител, опосредованное привлечением эффекторных клеток	100
Иммунопатологические реакции	102
Возрастные особенности иммунологического статуса животных	102
Иммунопатологические реакции	104
Иммунодефициты	108
Первичные (врожденные) иммунодефициты	110
Вторичные (приобретенные) иммунодефициты	121
Стратегия иммунокоррекции	144
Список использованных источников	151

Учебное издание

Иванов Дмитрий Валерьевич

ИММУНОЛОГИЯ.
ИММУНОДЕФИЦИТЫ
ЖИВОТНЫХ

Учебное пособие

Редактор Осипова Е.Н.

Подписано к печати 09.07.2019 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Усл. п. л. 8,95. Тираж 50 экз. Изд. 6417.

Издательство Брянской государственной сельскохозяйственной академии.
243365 Брянская обл., Выгоничский район, с. Кокино, Брянский ГАУ