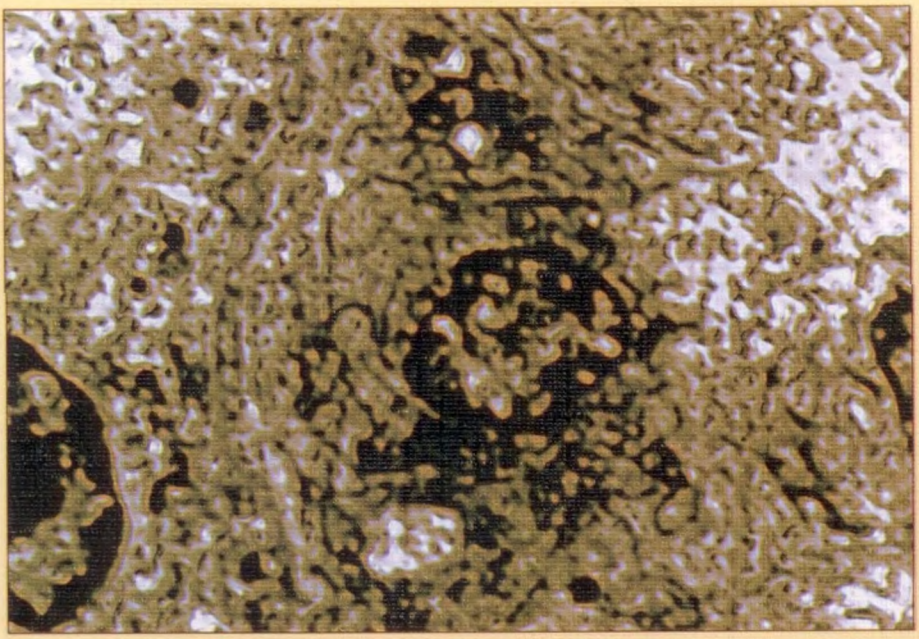
Р. Цинкернагель

Основы иммунологии



Издательство «Мир»



Р. Цинкернагель

Основы иммунологии

Автор этой книги Рольф Цинкернагель – иммунолог с мировой известностью, лауреат Нобелевской премии 1996 г. в области физиологии и медицины, присужденной ему за открытие МНС-рестрикции иммунного ответа (совместно с П. Дохерти), иностранный член Российской академии наук. Он занимает должность со-директора Института экспериментальной иммунологии Цюрихского университета, входит в члены редколлегий ведущих журналов по иммунологии и вирусологии, несколько лет возглавлял Международный союз иммунологических обществ.

Предлагаемая читателю книга освещает основные понятия иммунологии, организацию и функции иммунной системы, но при этом не перегружена детальной информацией и имеет четкую прикладную направленность, давая ответ на вопросы, важные для практических задач медицины и иммунологии. Она, несомненно, послужит ценным учебным пособием для студентов медиков и биологов и представит большой интерес для специалистов в различных областях иммунологии, медицинской микробиологии, физиологии, медицины и системной биологии.

ISBN 978-5-03-003839-1

9 785030 038391

Основы
ИММУНОЛОГИИ

УДК 577.27
ББК 28.074
Ц 65

Цинкернагель Р.

Ц 65 Основы иммунологии: Пер. с нем. – М.: Мир, 2008. – 135 с., ил.

ISBN 978-5-03-003839-1

В книге иммунолога с мировой известностью, Нобелевского лауреата Р. Цинкернагеля изложены основные современные представления об иммунном ответе, включая их приложение к вопросам инфекционного иммунитета и иммунопатологии. Особенность книги состоит в том, что содержащиеся в ней сведения о механизмах иммунитета – это итог анализа на организменном уровне, при строгом отборе экспериментальных данных по их значимости для иммунофизиологии и клинической иммунологии с учетом реально наблюдаемого иммунитета. Сжатый объем в сочетании с ясностью, лаконичностью и глубиной изложения делает книгу уникальной среди имеющихся учебников иммунологии. Усвоение материала существенно облегчают подробные цветные иллюстрации.

Для студентов медиков и биологов, аспирантов, преподавателей и специалистов в различных областях иммунологии, медицинской микробиологии, физиологии, медицины и системной биологии.

УДК 577.27
ББК 28.074

Редакция литературы по биологии

Книга выпущена при финансовом содействии автора

ISBN 978-5-03-003839-1 (русск.)
ISBN 3-13-444811-4 (нем.)

© 1969, 2005 Georg Thieme Verlag
© перевод на русский язык, оформление, «Мир», 2008

Предисловие редакторов перевода

Автор этой книги Рольф Цинкернагель, признанный авторитет в иммунологии, Нобелевский лауреат, удостоенный этого звания в 1996 г. (совместно с П. Дохерти) за открытие феномена МНС-рестрикции иммунного ответа, хорошо известен российским исследователям и специалистам в различных областях иммунологии, физиологии и медицины. Будучи профессором кафедры патологии и директором Института экспериментальной иммунологии Цюрихского университета, Р. Цинкернагель неоднократно приезжал в Россию для участия в научных конференциях и выступлений с лекциями в университетах и перед медицинской аудиторией в различных регионах. География его поездок с запада на восток и с севера на юг охватывает все ведущие научные центры России. В 2004 г. Р. Цинкернагель был избран иностранным членом Российской академии наук.

С полным основанием Цинкернагеля можно назвать энциклопедистом в области иммунологии. Обобщая сведения, накопленные в различных направлениях иммунологии, он избирает в качестве подхода к их совокупному анализу нетривиальный путь: критерий, взятый им за основу, – это сведения об иммунитете, полученные из клинического опыта, т. е. данные о коэволюционном балансе между возбудителями инфекций и организмом-хозяином. Как пишет Цинкернагель в приводимой ниже статье, «вирусы, бактерии и паразиты зондируют возможности иммунитета организмов-хозяев и тем самым предоставляют отличную возможность анализировать биологические, физиологические и молекулярные аспекты иммунного ответа». В рамках такого подхода им сформулированы 20 основных принципов функционирования иммунной системы и защиты организма-хозяина от инфекций. Эти положения, в которых автор полемизирует с другими известными исследователями, уместно привести здесь полностью (см. ниже), чтобы читателю стал ясен подход автора и некоторые особенности этой книги в сравнении с тем, что изложено в других учебниках иммунологии.

Позиция Цинкернагеля как ученого отличается исключительной ответственностью перед обществом. Это отражают его вызывающие значительный резонанс публикации, в которых рассматриваются проблемы корректной интерпретации результатов исследований, проведенных на специфических модельных системах, в тех случаях когда эти данные используются для описания механизмов

иммунитета в более широком аспекте. Такие проблемы касаются анализа основных иммунологических феноменов – специфичности, толерантности и памяти, и, в частности, того, в какой мере результаты модельных экспериментов можно экстраполировать на уровень динамики коэволюционного баланса между микроорганизмами – возбудителями инфекций и популяциями позвоночных.

Предлагаемая читателю книга Цинкернагеля представляет собой краткое изложение основ иммунологии, исходно написанное как самостоятельный раздел для 11 издания известного немецкого учебника медицинской микробиологии. Соответственно этому назначению текст отличается лаконичностью, ясностью и глубиной уровня подачи материала. При своем сжатом объеме эта книга Цинкернагеля будет уникальным изданием среди выпущенных в России учебников иммунологии. Она охватывает широкий круг основных понятий иммунологии и освещает вопросы, важные для прикладных целей, но в то же время не перегружена детальной информацией. Продуманная последовательность изложения, подробные цветные иллюстрации и таблицы должны помочь эффективному усвоению содержания книги. Можно надеяться, что она послужит ценным учебным пособием для студентов, изучающих иммунологию и медицинскую микробиологию, а также представит интерес для преподавателей этих дисциплин и исследователей, работа которых требует краткого знакомства с основами иммунологии.

Мы предваряем книгу Цинкернагеля публикацией перевода его статьи, в которой отражены концептуальные взгляды автора на закономерности функционирования иммунной системы. Содержание этой статьи можно рассматривать как обобщение материала данного учебного пособия.

В. А. Черешнев, Г. А. Бочаров

Р. Цинкернагель

«Об иммунитете против инфекций и вакцинах: кредо 2004»

(R. M. Zinkernagel. «On Immunity Against Infections and Vaccines: Credo 2004». Scand. J. Immunol. **60**, 9–13; 2004; перевод публикуется с разрешения Wiley-Blackwell Publishing.)

Резюме

Защита от инфекций у позвоночных основана на естественном, или врожденном, иммунитете, сопряженном с адаптивными иммунны-

ми реакциями Т- и В-клеток. Вирусы, бактерии и паразиты зондируют пределы возможностей иммунного реагирования и иммунитета, и это предоставляет отличную возможность для оценки биологических, физиологических и молекулярных аспектов иммунного ответа, помогая охарактеризовать три главных принципа функционирования иммунной системы – специфичность, толерантность и память. Проведенный анализ экспериментальных данных позволяет сделать вывод, что принципы развития противовирусных, противоопухолевых, антитрансплантационных и аутоиммунных реакций в основном сходны. Реальный репертуар антигенных специфичностей рецепторов, экспрессируемых Т- и В-клетками, варьирует, вероятно, в пределах 10^4–10^5. Толерантность – это способность иммунной системы элиминировать инфекции, но не вызывать при этом разрушения нормальных клеток организма, благодаря полной элиминации Т-клеток, специфичных к тем антигенам, которые персистируют в крови и лимфатической (лимфогемопоэтической) системе. Индукцию Т-клеточного ответа вызывают антигены, только что поступившие в лимфоузлы или селезенку локальным образом и затем с некоторой оптимальной кинетикой распределяющиеся по лимфогемопоэтической системе. Антигены, остающиеся вне лимфоидных тканей и органов, иммунная система игнорирует (т. е. в ответ на них реакции не возникает). Таким образом, иммунореактивность регулируется дозой антигена, а также временем и кинетикой его распространения. Иммунологическая память – это состояние резистентности организма-хозяина, при котором в случае повторной инфекции данным агентом заболевания не возникает. Иммунологическая память четко коррелирует с антиген-зависимым поддержанием повышенного уровня антител в сыворотке крови и секретах слизистых оболочек или индуцируемой антигеном активацией Т-клеток, благодаря которой они способны оказывать немедленный защитный эффект против периферических реинфекций в солидных тканях. У новорожденных, по сути иммунологически незащищенных и некомпетентных, необходимым условием жизнеспособности служат антитела, перенесенные от матери; при этом активированные Т-клетки памяти переноситься не могут. Аттенуацию инфекций у новорожденных и младенцев, обеспечиваемую материнскими антителами, можно считать физиологическим аналогом действия искусственных вакцин. Т-клетки играют важную роль не только в поддержании титров антител памяти, зависимых от Т-клеточной помощи, но также в контроле многих инфекционных агентов, персистирующих в организме-хозяине на низком уровне (таких, как туберкулезные бактерии, вирус кори и ВИЧ).

Введение

Иммунологические наблюдения и результаты экспериментов in vitro и in vivo характеризуются известным разнообразием, и их интерпретации могут существенно различаться [1, 2]. Основная проблема состоит в том, что в пределах нормального распределения характеристик биологических феноменов, измеряемых количественно, может быть продемонстрировано практически (или принципиально) наличие любого свойства или зависимости. Для правильного понимания «силы и слабости» иммунной системы с учетом коэволюции принципиально важно определить биологически реальные пороги биологических эффектов, как наблюдаемые, так и измеряемые. Мы сделали попытку систематически сопоставить сведения, приводимые в учебниках иммунологии, и экспериментальные данные, полученные при использовании модельных антигенов, с клиническими наблюдениями относительно иммунитета против инфекций и опухолей, чтобы критически подойти к интерпретации таких сложных феноменов, как специфичность, повышение аффинности антител, презентация антигенов, выбор типа иммунного ответа, иммунологическая память и протективный иммунитет, положительная селекция Т-клеток и распознавание «свое/не-свое».

Основные принципы иммунореактивности

Излагаемые утверждения (кредо = «убежден») касаются механизмов адаптивного специфического иммунного ответа, основанных на важных врожденных механизмах защиты, таких как малоизменчивые и низкоспецифичные эффекты интерферонов, лигандов Толл-подобных рецепторов и многих других факторов. Эти двадцать принципов развития специфических иммунных реакций сформулированы главным образом на основе анализа иммунитета к инфекциям.

1. Т-клетки реагируют против любого антигена, поступившего местно во вторичные лимфоидные органы (включая пейеровы бляшки и, возможно, микробляшки) на ограниченное, но достаточно длительное (> 3 суток) время, либо через афферентные лимфатические сосуды в периферические лимфоузлы, либо через кровь в селезенку [3, 4]. Такой взгляд противоречит другим гипотезам, в которых важное значение придается роли сигнала 2 и регуляции [5–7].

2. Т-клетки игнорируют те антигены (собственные или чужеродные), которые находятся вне вторичных лимфоидных органов или же поступают в них на очень короткий период времени (< 3 суток) и в количестве ниже минимального порога. Согласно другим точкам зрения, встреча с антигеном в отсутствие сигнала 2 приводит к развитию состояния анергии/толерантности Т- и В-клеток [6–10].
3. Все (100 %) Т-клетки активируются и, вследствие ограниченного (2–4 сут) времени полужизни, отмирают, если антиген достигает почти всех лимфатических органов и находится в циркуляции слишком длительное время и в относительно высокой концентрации [11]. Эта делеция Т-клеток происходит более полно и быстро в тимусе, где мало предшественников, но может происходить и системно в периферических лимфоидных органах. Альтернативный и широко распространенный взгляд состоит в том, что отрицательная селекция в тимусе происходит «специальным» путем, а делеция на периферии отражает главным образом недостаточность цитокинов и отсутствие сигнала 2 [5–7].
4. Роль авидности Т-клеточных рецепторов, концентрации пептидов и зависимость от корецепторов в формировании эффекторных функций специфичных Т-клеток во многом остается неясной [12, 13]. Имеются доказательства того, что современные методы определения специфичности часто могут быть неадекватными (например, когда для определения специфичности антител сопоставляют результаты, полученные с помощью метода ELISA, и данные о защитном эффекте). Так, в случае цитолиза in vitro, осуществляемого цитотоксическими Т-клетками (ЦТЛ) при концентрации специфического пептида 10^{-6} М, обнаруживается перекрестная реактивность, но это не коррелирует с защитным эффектом. В противоположность этому лизис мишеней, нагруженных антигенным пептидом в концентрации 10^{-10} М (или естественно инфицированных клеток-мишеней), коррелирует с ЦТЛ-зависимой антивирусной защитой in vivo [14].
5. Индукция Т-клеток, рестриктированная по молекулам МНС класса I, происходит с участием отдельных антигенных пептидов, синтезированных внутри клеток. В отличие от этого стимуляция Т-клеток, рестриктированная по молекулам МНС

класса II, происходит с участием внеклеточных пептидов, процессированных в фаголизосомах. В исключительных условиях (например, при очень высокой концентрации специфических белковых антигенов, таких как овальбумин, и/или при сочетании высоких доз антигена с лигандами Толл-подобных рецепторов) внеклеточные антигены могут переходить физиологические пределы и включаться во внутриклеточные пути презентации антигенов с участием молекул МНС класса I [4, 15–21]. Примерная оценка различий в эффективности прямой и перекрестной презентации, опосредуемыой молекулами МНС класса I, показывает, что прямая презентация примерно в 10^3–10^4 раз более эффективна [9, 22]. Таким образом, хотя перекрестная презентация и перекрестное примирование возможны и могут быть реализованы с помощью специальных методологических приемов, физиологически они, вероятно, незначимы.

6. Созревание Т-клеток. В тимусе происходит перестройка генов Т-клеточных рецепторов. Установлено влияние гормонов на этот процесс, но механизм его неясен [23, 24]. Исходно предполагалось, что положительная селекция определяется в значительной мере участием МНС-молекул эпителиальных клеток тимуса [25, 26], но данные, считавшиеся ранее невероятными [27, 28], и данные, полученные позже, позволяют предполагать, что это артефакт, получаемый в экспериментах [29]. Положительная селекция отражает поддержание промежуточных авидностей Т-клеточных рецепторов (ТкР) в отношении комплексов собственная молекула МНС–пептид на клетках в тимусе (но не эпителиальных клетках тимуса) и на периферии [29, 30]. Положительная селекция В-клеток – это постулат, не подтвержденный полными и четкими экспериментальными доказательствами [31, 32].
7. Роль антигена. В противоположность общепринятому представлению о регуляции иммунного ответа антигеном, более вероятно, что иммунные реакции определяются дозой антигена, периодом времени, в течение которого он доступен, и «географией» его распределения в организме-хозяине [33, 34]. В большинстве тех случаев, когда антиген персистирует в системе лимфогемопоэза, иммунопатологические последствия (иммунопатология, аутоиммунитет, болезни

иммунных комплексов и т. д.) не имеют места, если антиген персистирует системно и в достаточно высокой концентрации, чтобы происходила делеция Т-клеток. В тех случаях, когда антиген элиминируется в течение довольно короткого времени, иммунопатологические последствия минимальны и обычно доминирует протективная роль иммунитета.

8. Регуляторные Т-клетки. Хотя не вызывает сомнений, что различные воздействия могут вызывать возрастание или снижение измеримых параметров иммунных реакций, существование особого типа регуляторных Т-клеток, которые заранее «знают», что необходимо для реализации сбалансированного иммунного ответа, убедительно не доказано [21, 35–37].

9. Стимуляция В-клеток мономерными или олигомерными антигенами (а также прочими антигенами в лимитирующих дозах) полностью зависит от сопряженного антиген-специфичного ответа хелперных Т-клеток, рестриктированного по молекулам MHC класса II (классический Т-зависимый гуморальный иммунный ответ) [38, 39].

10. Стимуляция В-клеток антигенами происходит только в лимфоидных органах и образованиях, включая пейеровы бляшки и, возможно, микробляшки. В-клетки отвечают на антиген продукцией IgM, что абсолютно не зависит от участия Т-клеток (Т-независимый ответ I типа), если антиген имеет полимерную структуру с повторяющимися детерминантами (как, например, полимеры поверхности инфекционных агентов) или если антиген связан с поликлональными активаторами В-клеток [40–43] либо с другими лигандами Толл-подобных рецепторов. Стимуляция В-клеток такими антигенами с повторяющимися структурами, как подвижные молекулы, заякоренные в липидном бислое, происходит при неспецифической помощи Т-хелперов (эффект свидетеля); это так называемый Т-независимый ответ II типа.

11. В-клетки, как правило, не подвергаются отрицательной селекции, но аутореактивные В-клетки находятся под контролем благодаря отсутствию хелперных Т-клеток, специфичных к аутоантигенам (в результате отрицательной селекции Т-клеток $CD4^+$). Аутоантитела класса IgM, синтез которых индуцируется независимым от Т-клеток образом, являются короткоживущими и, по-видимому, не вызывают патологических

последствий [42]. Такое представление было поставлено под вопрос результатами ряда классических и новых исследований, свидетельствующих в пользу существования отрицательной селекции В-клеток [39, 44, 45]. Возможность того, что экспрессия аутоантигенов на клеточной поверхности в лимфатических тканях (включая костный мозг) обеспечивает отрицательную селекцию В-клеток, должна быть проанализирована и потверждена [31, 32]. В целом, отсутствие Т-клеточной помощи служит механизмом контроля гуморальных аутоиммунных реакций с продукцией IgG [38, 39].

12. Специфичность антител определяют по аффинности/авидности протективных IgG (серотипическая специфичность). С помощью методов на основе ELISA необходимые для связывания концентрации антигенов определяются как 10^{-5}–10^{-7} М, однако протективные антитела, нейтрализующие вирусы, связывают антигены, присутствующие в концентрациях 10^{-8}–10^{-10} М. Значение повышения аффинности антител на позднем этапе иммунного ответа (созревания аффинности) в случае продукции острофазных протективных антител против цитопатических вирусов стоит под вопросом, но при хронических персистирующих инфекциях (вызываемых вирусами, бактериями и паразитами, включая малярийные плазмодии) может выполнять важную роль.

13. Выбор класса антител. Переключение В-клеток на синтез IgA в слизистых оболочках, в частности против микробов-комменсалов, не зависит от участия Т-клеток и локализации во вторичных лимфоидных органах [46, 47]. IgE-ответ, по-видимому, индуцируется по так называемому Т-хелперному пути 2 типа (зависимому от ИЛ-4); механизмы индукции, потребность в Т-клеточной помощи и эффекторная функция в этом случае гораздо менее ясны, чем в случае IgG-ответа.

14. В целом, иммунитет – это защита против инфекционных агентов, которые вызывают разрушение клеток и тканей и создают опасность для выживания организма-хозяина. Вместе с тем иммунная защита всегда сопряжена с иммунопатологией. В случае острых инфекций, вызываемых цитопатическими агентами, иммунопатология минимальна и не имеет значения для болезни, тогда как в случае нецитопатических инфекционных агентов она представляет собой основной

повреждающий болезнетворный процесс. Таким образом, иммунитет означает элиминацию цитопатических разрушающих агентов и исключение иммунопатологии, вызываемой инфекциями, которые, в общем, не приводят к непосредственным повреждениям организма.

15. Иммунологическая память, определяемая как способность к более быстрому и сильному ответу при повторном контакте с антигеном (по данным исследований в лабораторных условиях, с использованием модельных инертных антигенов, таких как эритроциты барана или чужеродный белок), поддерживается в принципе независимо от антигена [48–50]. В противоположность этому иммунная защита против инфекции, т. е. иммунитет, понимаемый как предотвращение заболевания при повторном заражении, существенно зависит от антигена, как в отношении Т-клеток, так и в отношении поддержания повышенного уровня протективных антител [2, 50, 51].

16. Нецитопатические персистирующие инфекции (например, вызываемые вирусами HBV, HCV, HIV и LCMV) передаются потомству во время беременности или при рождении, когда вследствие иммунонекомпетентности новорожденного инфекция развивается, не вызывая иммунопатологических последствий [52]. Вариабельно персистентные, слабо цитопатические инфекционные агенты передаются при рождении или в первые недели жизни (например, вирусы герпеса [53,54] и/или возбудители медленно прогрессирующих инфекций, таких как туберкулез [55–58]), не вызывая при этом угрозы жизни у большинства особей внутри вида.

17. Адоптивный перенос материнских антител (но, конечно, не Т-клеток) обеспечивает защиту потомства в период его иммунонекомпетентности [59]. Аттенуация инфекций материнскими антителами (в сыворотке крови или в кишечнике, куда антитела поступают с материнским молоком) в первые несколько месяцев жизни приводит к тому, что попадающие в организм возбудители инфекций действуют как «аттенуированные живые, естественные, или физиологические, вакцины». Этот адоптивный перенос материнского иммунитета посредством антител можно назвать естественным принципом, на котором основаны наши удачные искусственные вакцины [52].

18. При низком уровне или отсутствии материнских антител могут возникать более тяжелые заболевания, в частности желудочно-кишечные инфекции, которые обычно аттенуируются у младенцев до одно-двухлетнего возраста антителами, перенесенными с молоком матери. Инфекции в возрасте старше 2–4 лет (когда полученная от матери иммунная защита исчерпана) могут приводить к тяжелым последствиям [60] (например, полиомиелит; в некоторых случаях развивается тяжелая иммунопатология/аутоиммунитет).

19. Действие эффективных вакцин заключается в индукции синтеза «протективных антител» [52]. Малоэффективные и неэффективные вакцины для лучшего действия должны были бы дополнительно или преимущественно поддерживать защитные Т-клеточные реакции. Непротективные вакцины, хотя и повышают частоту Т-клеток-предшественников, не персистируют достаточно долго, чтобы поддерживать достаточное число активированных эффекторных Т-клеток (например, вакцина БЦЖ персистирует 2–3 года и обеспечивает защиту только в этот период, тогда как туберкулезные бактерии дикого типа персистируют в организме-хозяине в течение всей его жизни [57, 58]; аналогично этому вакцины против ВИЧ не персистируют, тогда как ВИЧ дикого типа персистирует в организме-хозяине пожизненно). Туберкулезные бактерии или ВИЧ-2 можно, вероятно, назвать идеальными «вакцинами», поскольку они обеспечивают эффективную защиту против внешней или внутренней реинфекции у большинства людей в течение многих лет [56]. Вакцины защищают против цитопатических агентов путем снижения прямых цитопатических эффектов и против нецитопатических агентов – путем ослабления иммунопатологии. Тем самым они, возможно, уменьшают не только прямое или косвенное повреждение клеток, но также аутоиммунитет и, кроме того, ослабляют тяжесть некоторых хронических дегенеративных заболеваний с инфекционным и иммунопатологическим компонентами.

20. При изучении иммунных эффектов, как и любых биологических феноменов, необходимо иметь в виду, что в эксперименте могут быть получены всевозможные результаты, однако требуется различать, часто проявляются данные механизмы и активности или в только в исключительных случаях, эффективны они для выживания организма-хозяина (достоверный

критерий) или нет применительно к естественным условиям (не к специальным условиям, например обеззараживаемых помещений для животных).

Заключение

Кажущиеся неопределенности в результатах иммунологических исследований и расхождения экспериментальных данных с достоверным клиническим опытом оценки иммунитета отражают различные точки зрения. В данной работе для определения иммунологических параметров был выбран критерий выживания инфекционных агентов в коэволюционном процессе. Бесспорно, для полного выяснения сильных и слабых сторон иммунной защиты необходимо изучение клеточной физиологии и молекулярных механизмов функционирования иммунной системы, а также всего остального, что объединяют в понятиях системная биология и систематически-комплексный биологический анализ. Однако, осуществляя такие исследования, мы не должны забывать, что главное назначение иммунной системы состоит в том, чтобы организм-хозяин выживал при инфекциях, и поэтому при изучении иммунитета требуется учитывать также в целом биологию системы.

Литература

1. Mims C. A. Pathogenesis of Infectious Disease. London: Academic Press, 1987.
2. Zinkernagel R. M. Uncertainties – discrepancies in immunology. Immunol. Rev. **185:** 103–125; 2002.
3. Karrer U., Althage A., Odermatt B. et al. On the key role of secondary lymphoid organs in antiviral immune responses studied in alymphoplastic (aly/aly) and spleenless (Hox 11 (–)/–) mutant mice. J. Exp. Med. **185:** 2157–2170; 1997.
4. Frazer I. H., Thomas R., Zhou J. et al. Potential strategies utilized by papillomavirus to evade host immunity. Immunol. Rev. **168:** 131–142; 1999.
5. Cohn M., Langman R. E. The protection: the unit of humoral immunity selected by evolution. Immunol. Rev. **115:** 11-47; 1990.
6. Schwartz R. H. T cell clonal anergy. Curr. Opin. Immunol. **9:**351–357; 1997.
7. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. Annu. Rev. Immunol. **12:** 991–1045; 1994.
8. Ohashi P. S., Oehen S., Buerki K. et al. Ablation of «tolerance» and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. Cell **65:** 305–317; 1991.
9. Ochsenbein A. F., Sierro S., Odermatt B. et al. Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T cell induction. Nature **411:** 1058–1064; 2001.

10. Ochsenbein A. F., Pinschewer D. D., Odermatt B., Ciurea A., Hengartner H., Zinkernagel R. M. Correlation of T cell independence of antibody responses with antigen dose reaching secondary lymphoid organs: implications for splenectomized patients and vaccine design. J. Immunol. **164:** 6296–6302; 2000.
11. Silvers W. K., Elkins W. L., Quimby F. W. Cellular basis of tolerance in neonatally induced mouse chimeras. J. Exp. Med. **142:** 1312–1315; 1975.
12. Karjalainen K. High sensitivity, low affinity – paradox of T-cell receptor recognition. Curr. Opin. Immunol. **6:** 9–12; 1994.
13. Krummel M. F., Davis M. M. Dynamics of the immunological synapse: finding, establishing and solidifying a connection. Curr. Opin. Immunol. **14:** 66–74; 2002.
14. Speiser D. E., Kyburz D., Stubi U., Hengartner H., Zinkernagel R. M. Discrepancy between in vitro measurable and vivo virus neutralizing cytotoxic T cell reactivities. Low T cell receptor specificity and avidity sufficient for in vitro proliferation or cytotoxicity to peptidecoated target cells but not for in vivo protection. J. Immunol. **149:** 972–980; 1992.
15. Bevan M. J. Antigen recognition. Class discrimination in the world of immunology. Nature **325:** 192–194; 1987.
16. Carbone F. F., Bevan M. J. Class I-restricted processing and presentation of exogenous cell-associated antigen in vivo. J. Exp. Med. **171:** 377–387; 1990.
17. Bachmann M. F., Rohrer U. H., Steinhoff U. et al. T helper cell unresponsiveness: rapid induction in antigen-transgenic and reversion in non-transgenic mice. Eur. J. Immunol. **24:** 2966–2973; 1994.
18. Albert M. L., Sauter B., Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. Nature **392:** 86–89; 1998.
19. Sigal L. J., Crotty S., Andino R., Rock K. L. Cytotoxic T-cell immunity to virus-infected non-haematopoietic cells requires presentation of exogenous antigen. Nature **398:** 77–80; 1999.
20. Freigang S., Egger D., Bienz K., Hengartner H., Zinkernagel R. M. Endogenous neosynthesis vs. cross-presentation of viral antigens for cytotoxic T cell priming. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **100:** 13477–13482; 2003.
21. Steinman R. M., Nussenzweig M. C. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **99:** 351–358; 2002.
22. Кьndig T. M., Bachmann M. F., DiPaolo C. et al. Fibroblasts as efficient antigen-presenting cells in lymphoid organs. Science **268:**1343–1347; 1995.
23. Bach J. F. One or several thymic hormones? Recent Results Cancer Res. **75:** 106–109; 1980.
24. Aiuti F., Businco L., Fiorilli M. et al. Thymopoietin pentapeptide treatment of primary immunodeficiencies. Lancet **1:** 551–554; 1983.
25. Bevan M. J. In a radiation chimera, host H-2 antigens determine immune responsiveness of donor cytotoxic cells. Nature **269:** 417–418; 1977.
26. Zinkernagel R. M., Callahan G. N., Klein J., Dennert G. Cytotoxic T cells learn specificity for self H-2 during differentiation in the thymus. Nature **271:** 251–253; 1978.

27. Longo D. L., Schwartz R. H. T-cell specificity for H-2 and Ir gene phenotype correlates with the phenotype of thymic antigen-presenting cells. Nature **287:** 44–46; 1980.

28. Matzinger P., Mirkwood G. In a fully H-2 incompatible chimera, T cells of donor origin can respond to minor histocompatibility antigens in association with either donor or host H-2 type. J. Exp. Med. **148:** 84–92; 1978.

29. Zinkernagel R. M., Althage A. On the role of thymic epithelium vs. bone marrow-derived cells in repertoire selection of T cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **96:** 8092–8097; 1999.

30. Martinic M. M., Rulicke T., Althage A. et al. Efficient T cell repertoire selection in tetraparental chimeric mice independent of thymic epithelial MHC. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **100:** 1861–1866; 2003.

31. Bannish G., Fuentes-Panana E. M., Cambier J. C., Rear W. S., Monroe J. G. Ligand-independent signaling functions for the B lymphocyte antigen receptor and their role in positive selection during B lymphopoiesis. J. Exp. Med. **194:** 1583–1596; 2001.

32. Heltemes L. M., Manser T. Level of B cell antigen receptor surface expression influences both positive and negative selection of B cells during primary development. J. Immunol. **169:** 1283–1292; 2002.

33. Moskophidis D., Lechner F., Pircher H. P., Zinkernagel R. M. Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells. Nature **362:** 758–761; 1993.

34. Hotchin J. The biology of lymphocytic choriomeningitis infection: virus induced immune disease. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. **27:** 479–499; 1962.

35. Shevach E. M. $CD4^+$ $CD25^+$ suppressor T cells: more questions than answers. Nat. Rev. Immunol. **2:** 389–400; 2002.

36. Chatenoud L., Salomon B., Bluestone J. A. Suppressor T cells – they're back and critical for regulation of autoimmunity! Immunol. Rev. **182:** 149–163; 2001.

37. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J. et al. Immunologic tolerance maintained by $CD25^+$ $CD4^+$ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. Immunol. Rev. **182:** 18–32; 2001.

38. Mitchison N. A. The carrier effect in the secondary response to hapten-protein conjugates. V. Use of antilymphocyte serum to deplete animals of helper cells. Eur. J. Immunol. **1:** 68–75; 1971.

39. Katz D. H., Benacerraf B. The regulatory influence of activated T cells on B cell responses to antigen. Adv. Immunol. **15:** 1–94; 1972.

40. Feldmann M., Howard J. G., Desaymard C. Role of antigen structure in the discrimination between tolerance and immunity by b cells. Transplant. Rev. **23:** 78–97; 1975.

41. Dintzis H. M., Dintzis R. Z. Antigens as immunoregulators. Immunol. Rev. **115:** 243–250; 1990.

42. Bachmann M. F., Rohrer U. H., Kuendig T. M., Buerki K., Hengartner H., Zinkernagel R. M. The influence of antigen organization on B cell responsiveness. Science **262:** 1448–1451; 1993.

43. Moller G. One non-specific signal triggers b lymphocytes. Translant. Rev. **23:** 126–137; 1975.

44. Nemazee D., Russell D., Arnold B. et al. Clonal deletion of autospecific B lymphocytes. Immunol. Rev. **122:** 117–132; 1991.

45. Goodnow C. C. B cell tolerance. Curr. Opin. Immunol. **4:** 703–710; 1992.

46. Macpherson A. J., Gatto D., Sainsbury E., Harriman G. R., Hengartner H., Zinkernagel R. M. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. Science **288:** 2222–2226; 2000.

47. Fagarasan S., Kinoshita K., Muramatsu M., Ikuta K., Honjo T. In situ class switching and differentiation to IgA-producing cells in the gut lamina propria. Nature **413:** 639–643; 2001.

48. Ahmed R., Gray D. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. Science **272:** 54–60; 1996.

49. Dutton R. W., Swain S. L., Bradley L. M. The generation and maintenance of memory T and B cells. Immunol. Today **20:** 291–293; 1999.

50. Zinkernagel R. M., Bachmann M. F., Kuendig T. M., Oehen S., Pircher H. P., Hengartner H. On immunological memory. Annu. Rev. Immunol. **14:** 333–367; 1996.

51. Gray D., Sprent J. Immunological memory. Curr. Top. Microbiol. Immunol. **159:** 1–138; 1990.

52. Zinkernagel R. M. Maternal antibodies, childhood infections and autoimmune diseases. N. Engl. J. Med. **345:** 1331–1335; 2001.

53. Henrot A. Mother-infant and indirect transmission of HSV infection: treatment and prevention. Ann. Dermatol. Venereol. **129:** 533–549; 2002.

54. Roizman B., Whitley R. J. The nine ages of herpes simplex virus. Herpes. **8:** 23–27; 2001.

55. Mackaness G. B. The relationship of delayed hypersensitivity to acquired cellular resistance. Br. Med. Bull. **23:** 52–54; 1967.

56. Mackaness G. B. Resistance to intracellular infection. J. Infect. Dis. **123:** 439–445; 1971.

57. Bloom B. R., Murray C. J. Tuberculosis: commentary on a re-emergent killer. Science **257:** 1055–1064; 1992.

58. Kaufmann S. H. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? Nat. Rev. Immunol. **1:** 20–30; 2001.

59. Brambell R. W. R. The Transmission of Immunity from Mother to Young. Amsterdam: North Holland Publishers Corp., 1970.

60. Nathanson N. Epidemiology. In: Fields B. N., Knipe D. M., eds. Virology, 2nd edn. New York: Raven. Press. 267–291; 1990.

Введение

Понятие иммунитет включает **врожденную резистентность** и адаптивную, или **приобретенную, резистентность** к инфекциям и инвазиям, а также к развитию опухолей. Приобретенный иммунитет высокоспецифичен; он дополняет важные естественные, **неспецифические механизмы защиты** (физические барьеры для инфекций, активность гранулоцитов и макрофагов, химические барьеры [лизоцим и др.]). **Специфическая иммунная защита** создается сочетанием низкоспецифичных механизмов врожденного иммунитета (активация макрофагов, действие комплемента и факторов некроза опухолей), других низкоспецифичных механизмов, действующих на раннем этапе адаптивного иммунного ответа (распознавание антигенов киллерными клетками и γδ-Т-клетками), и процессов высокоспецифичного распознавания антигенов (антителами и αβ-Т-клетками), развивающихся в ходе иммунного ответа.

Многие участвующие в специфической иммунной защите молекулы и клетки, такие как нормальные, или естественные, антитела, комплемент, интерлейкины, интерфероны, макрофаги и естественные клетки-киллеры, выполняют также функцию неспецифической защиты.

Приобретенную резистентность к инфекционным заболеваниям называют приобретенным иммунитетом. Он обеспечивается механизмами специфической иммунной защиты против возбудителей конкретных заболеваний. Тот, кто однажды переболел корью, обладает иммунитетом против кори и не заболевает ею вторично. Однако устойчивость к микроорганизмам может быть обусловлена и не приобретенными специфическими механизмами. Так, вирус чумы собак, родственный вирусу кори, не вызывает заболевания у человека. Эта резистентность является врожденной и неспецифичной; возбудитель распознается организмом как чужеродный объект по его поверхностным структурам и элиминируется. К одним микроорганизмам человек обладает **врожденной резистентностью**, к другим у него развивается **адаптивный, или приобретенный, иммунитет** (рис. 1). Механизмы врожденной резистентности, называемые базисной защитой, активируются, когда возбудитель заболевания преодолевает наружные барьеры организма. На более позднем этапе иммунного ответа



Рис. 1. Факторы защиты от инфекций.

действие этих механизмов усиливается и дополняется действием факторов специфического иммунитета. Однако с адаптивным иммунным ответом могут быть связаны и многие заболевания, поскольку отклонения в нем становятся факторами патогенеза. К иммунологическим феноменам, вызывающим патологические последствия, относятся **иммунопатология**, **аутоиммунитет** и **аллергия**; они связаны с чрезмерными или аномальными реакциями. Отсутствие иммунных реакций может быть обусловлено различными причинами. Например, к снижению или подавлению иммунного ответа может приводить вирусная инфекция или прием медикаментов. Такие нарушения классифицируют как иммунологическую недостаточность или **иммуносупрессию**. Причиной иммунологической недостаточности могут быть также редко встречающиеся дефекты генов.

На собственные антигены организма (аутоантигены) в нормальных условиях иммунный ответ не возникает, и этот феномен называют иммунологической **толерантностью**. Другой феномен, состоящий в том, что клетки иммунной системы не выполняют свои функции вследствие недостаточной активации, получил название **анергия**.

Иммунные реакции возникают как ответ иммунной системы на определенные иммунологические раздражители – вещества, называемые **антигенами**. Окончание -ген в данном случае никоим

образом не относится к понятию гена как кодирующего участка хромосомы; оно имеет здесь тот же смысл, что и аналогичное окончание в термине зимоген (= субстрат фермента). Рецепторы на клетках иммунной системы, стерически соответствующие антигенам, называют **антителами**. Это белки, распознающие в молекуле чужеродного белка структуру, состоящую примерно из 8–15 аминокислотных остатков. Данный структурный элемент антигена, доступный для взаимодействия с антителом, получил название **эпитоп**; взаимодействующий с ним участок антитела имеет название **антигенсвязывающий участок**. Эпитоп как таковой способен стимулировать иммунный ответ лишь в ограниченной степени. Свои иммунизирующие свойства он проявляет в составе сложных макромолекул. Соответственно этому в антигене различают эпитоп и его макромолекулярный носитель – **иммуноген**. После распознавания антигена (антигенной стимуляции) начинается интенсивная продукция В-лимфоцитами специфических антител, поступающих в кровь, – развивается **гуморальный иммунитет**. Параллельно активируются Т-лимфоциты, ответственные за **клеточный иммунитет**. Эти клетки распознают белковые антигены только после того, как они процессируются клетками организма, которые затем презентируют (представляют) антигенные фрагменты на своей поверхности. Т-клеточные рецепторы распознают либо синтезированные самой клеткой, либо образовавшиеся в результате фагоцитоза антигенные фрагменты, состоящие из 8–12 аминокислотных остатков и презентируемые в комплексе с молекулами MHC (главного комплекса гистосовместимости, от англ. major hystocompatibility complex) на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Основная функция Т-клеток состоит в том, чтобы распознавать измененные, прежде всего инфицированные, клетки организма.

В ранний период изучения иммунитета исследования проводили лишь в отношении немногих инфекционных заболеваний. На этом этапе удалось выявить, например, образование противодифтерийных антител и кожные реакции в ответ на туберкулин, а также разработать метод серодиагностики сифилиса. В то время трудно было идентифицировать антигены, и в течение более чем 60 лет в качестве модельных антигенов использовали эритроциты, искусственно синтезированные химические соединения и легкодоступные белки. Многочисленные новые важные достижения в иммунологии стали возможны в последние 30–40 лет

благодаря быстрому развитию бактериологии, вирусологии, паразитологии, биохимии, молекулярной биологии и экспериментальной эмбриологии.

В этом кратком введении в иммунологию описываются организация и функции **иммунной системы** как **системы защиты против инфекций**, а также отклонения в ее действии. Представленные здесь сведения важны для понимания того, как развивается заболевание и как его можно предотвратить.

Глава 1 Организация и функции иммунной системы

Специфический иммунный ответ обеспечивают разнообразные циркулирующие лейкоциты – Т-лимфоциты, В-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки в различных тканях. Т- и В-клетки развиваются из общих клеток-предшественников (стволовых клеток) и созревают в **первичных лимфоидных органах** – тимусе (Т-клетки) и костном мозге (В-клетки). Затем происходит их дальнейшая антигенспецифическая дифференцировка в специализированных, высокоорганизованных **вторичных лимфоидных органах** (лимфатических узлах, селезенке и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками [ЛТС]). Взаимодействие лимфоцитов с клетками этих органов осуществляется контактным путем, а также с участием различных сигнальных факторов, индуцирующих антигенспецифическую активацию В- и/или Т-клеток.

В-клетки несут на своей поверхности специфические антитела – мембраносвязанные **В-клеточные рецепторы**. Полностью зрелые (плазматические) В-клетки выделяют те же антитела в растворимой форме в кровь и секреты слизистых оболочек; это **растворимые антитела**. Молекулы антител распознают антиген в виде трехмерных структур высокомолекулярных белков и углеводов. По своей структуре В-клеточные рецепторы – это глобулярные белки, или глобулины, называемые иммуноглобулинами, сокращенно Ig. Они представлены в организме в огромном разнообразии специфичностей. Все мономерные иммуноглобулины имеют сходную в своей основе структуру, но при этом разделяются на классы и подклассы по деталям строения молекул. Переключение иммунной системы с продукции антител одного класса, например IgM, на синтез Ig другого класса, чаще всего IgG, обычно требует участия Т-клеток (так называемой Т-клеточной помощи).

Т-клетки распознают пептиды, презентируемые в комплексе с молекулами МНС на поверхности специализированных клеток. Активация и ответ Т-клеток происходят исключительно в лимфоидных органах. Нестимулированные, или непримированные, Т-клетки циркулируют с кровью, поступают в селезенку и другие лимфоидные органы, однако после активации могут покидать эти компартменты и проникать в нелимфоидные органы и ткани. По признаку

распознавания аутоантигенов, присутствующих в тимусе, на подвижных лимфогемопоэтических клетках и в лимфоидных тканях, происходит элиминация соответствующих Т-клеток – **отрицательная селекция**. Т-клетки, прошедшие положительную селекцию в тимусе, «игнорируют» антигены, экспрессируемые в периферических нелимфоидных органах и тканях, т. е. вне тимуса и периферических вторичных лимфоидных органов. Однако потенциально аутореактивные Т-клетки способны распознавать такие аутоантигены. Чужеродные пептиды вызывают активацию Т-клеток, когда поступают в иммунную систему, т. е. в лимфоидные органы. Прежде чем распространиться по организму, антиген в течение 1–3 сут остается в одном или нескольких лимфоузлах. Мигрирующие Т-клетки при встрече с антигеном задерживаются в лимфоузле. Для развития иммунного ответа Т-клетки должны оставаться в лимфоидной ткани не менее 3–5 сут. Если в результате разрушения клеток при хронической инфекции или по иным причинам в лимфоидную ткань поступают аутоантигены, которые в обычных условиях в ней не встречаются, эти игнорируемые ранее аутоантигены способны вызывать иммунный ответ. Важно отметить, что активации лишь небольшого числа Т-клеток может быть недостаточно, чтобы сформировался иммунитет против патогенного агента. Для этого требуется присутствие в лимфоузле в течение довольно продолжительного срока некоторого минимального числа активированных Т-клеток в каждый момент времени.

Иммунная система осуществляет свои функции на основе взаимодействия между гуморальными и клеточными, специфическими и неспецифическими механизмами. Прежде чем описывать эти процессы, следует рассмотреть по отдельности участвующие в них компоненты.

Иммунную систему человека составляют примерно 10^{12} диффузно распределенных клеток различных типов, главным образом **лимфоцитов**; общая масса всех этих клеток достигает 1 кг. Они образуются из полипотентных стволовых клеток костного мозга. Эти клетки-предшественники дают начало лейкоцитам, которые дифференцируются далее по двум различным направлениям. **Миелоидная линия дифференцировки** обеспечивает образование гранулоцитов и моноцитов. Эти клетки в качестве фагоцитов (клеток-«пожирателей») выполняют важную роль в базисной защите. **Лимфоидная линия**

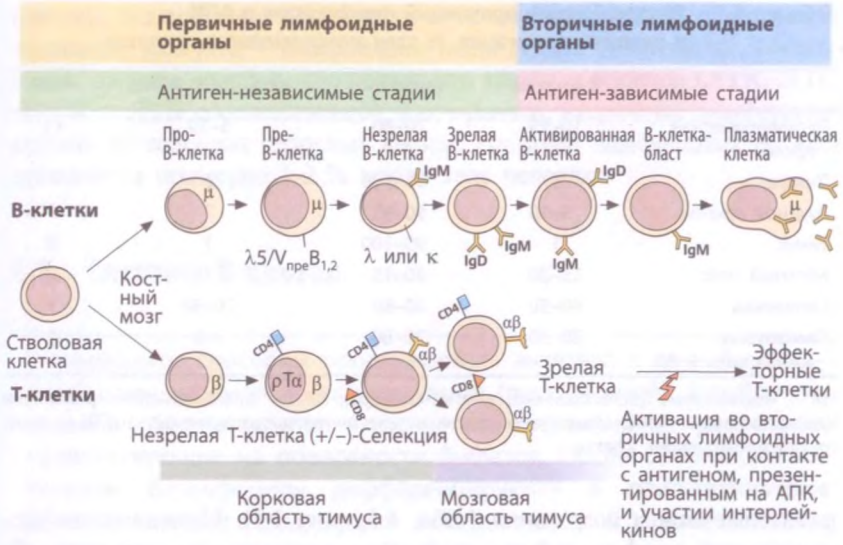


Рис. 1.1. Развитие В-клеток и Т-клеток. Все лимфоидные клетки образуются из полипотентных стволовых клеток в костном мозге. В зависимости от микроокружения, где происходит клеточная дифференцировка, стволовые клетки дают начало В- или Т-клеткам. Из остающихся в костном мозге стволовых клеток в ходе ряда антиген-независимых стадий дифференцировки образуются зрелые **В-клетки**; пре-В-клетки несут предшественник легкой λ5-цепи (пре-В-клетки $\lambda 5/V_{\text{пре-B1,2}}$). В результате контакта с антигеном во вторичных лимфоидных органах эти клетки могут активироваться и в конечном итоге превратиться в антителообразующие плазматические клетки. **Т-клетки** созревают в тимусе; белок pTα является предшественником α-цепи, в комплексе с β-цепью ТкР экспрессируемым на клеточной поверхности; позднее pTα замещается нормальной α-цепью ТкР. Дважды положительные ($CD4^+CD8^+$) незрелые тимоциты находятся в корковом слое тимуса. Аутореактивные Т-клетки делетируются как моноположительные, частично в корковой и частично в мозговой областях тимуса. Остальные Т-клетки созревают в мозговой области, превращаясь в Т-клетки $CD4^+CD8^-$ или $CD4^-CD8^+$. Из тимуса они поступают в периферические вторичные лимфоидные органы, где могут активироваться антигеном при участии интерлейкинов.

дифференцировки дает клетки, осуществляющие специфический иммунный ответ, – **Т-** и **В-**лимфоциты. Лимфоциты составляют постоянно обновляющуюся клеточную популяцию: в минуту образуется примерно 10^6 новых лимфоцитов и одновременно отмирает такое же количество имевшихся клеток (см. рис. 2.8). По морфологии Т- и В-лимфоциты существенно не различаются, хотя проходят

Таблица 1.1. **Распределение популяций лимфоцитов и АПК в различных органах, % всех мононуклеарных клеток**

	В-клетки	Т-клетки	НКК, ЛАК, АЗКЦ	АПК
Периферическая кровь	10–15	70–80	5–10	<1
Лимфа	5	95–100	?	?
Грудной проток	5–10	90–95	?	?
Тимус	1	95–100	?	0
Костный мозг	15–20	10–15	?	0
Селезенка	40–50	40–60	20–30	1
Лимфоузлы, миндалины и др.	20–30	70–80	5–8	1

НК – нормальные (естественные) клетки-киллеры; ЛАК – лимфокинактивированные клетки-киллеры; АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; АПК – антигенпрезентирующие клетки.

различные этапы созревания (табл. 1.1; рис. 1.1). Начальная дифференцировка лимфоцитов происходит независимым от антигена образом в **первичных лимфоидных органах**: Т-лимфоциты созревают в тимусе (thymus, отсюда их название), В-лимфоциты – у птиц в фабрициевой сумке (bursa, отсюда их название), у млекопитающих – в печени и костном мозге (bone morrow) плода, в костном мозге у взрослых. Хотя у млекопитающих нет отдельного органа для созревания В-лимфоцитов, эти клетки по своим функциям и предпочтительной анатомической локализации в лимфоузлах, селезенке и костном мозге четко отделены от лимфоцитов, созревающих в тимусе (см. табл. 1.1). Помимо путей дифференцировки, Т- и В-лимфоциты различаются по своим функциям, рецепторам и поверхностным маркерам. Они отличаются особенностями ответа на цитокины и занимают преимущественно различные компартменты в лимфоидных органах. Т- и В-лимфоциты взаимодействуют между собой и с другими клетками с помощью молекул адгезии и вспомогательных молекул (CD-антигены, см. табл. 1.3), а также посредством цитокинов и медиаторов, которые связываются со специфическими рецепторами других клеток, индуцируя определенные сигналы. Процессы дифференцировки, приводящие к формированию специализированных субпопуляций зрелых Т- и В-клеток, происходят антиген-зависимым способом во **вторичных лимфоидных органах**, где осуществляется контакт между антигеном и лимфоцитами. К вторичным лимфоидным органам относятся **лимфоузлы** и **селезенка**

(органы, заключенные в капсулу), а также лимфоидные образования, лишенные капсулы, – лимфоидная ткань в коже и слизистых оболочках, в том числе желудочно-кишечного тракта и бронхов (**ЛТК**, **ЛТС**, **ЛТСК** и **ЛТБ** соответственно). Как правило, вторичные лимфоидные органы не содержат незрелых клеток. На долю лимфоидных органов приходится примерно 1-2 % массы тела человека.

1.1. Система В-клеток

В-лимфоциты способны продуцировать антитела в двух формах – мембраносвязанной и секретируемой (растворимой). Мембраносвязанная форма антител – это антигенспецифичные рецепторы, присутствующие на поверхности В-клеток. После стимуляции антигеном В-лимфоциты дифференцируются в **плазматические клетки**, которые продуцируют в секретируемой форме антитела той же специфичности, какой обладают В-клеточные рецепторы. Поскольку антитела поступают в жидкости (лат. humor) организма, обусловленный ими иммунитет получил название **гуморального иммунитета**. К факторам гуморального иммунитета относятся помимо антител и неспецифические защитные механизмы, например система комплемента (см. с. 71). В-клеточные рецепторы (мембраносвязанные антитела) представляют собой глобулярные белки, называемые иммуноглобулинами (Ig). Существуют различные классы и подклассы Ig, однако в основе структура всех иммуноглобулинов сходна (рис. 1.2, *А*).

Структура иммуноглобулинов

Все **мономеры иммуноглобулинов** имеют одну и ту же основную структуру: они содержат две идентичные легкие цепи (L-цепи, от англ. light) и две идентичные тяжелые цепи (H-цепи, от англ. heavy). Легкие цепи существуют в двух вариантах: **лямбда** (λ) и **каппа** (κ). Тяжелые цепи имеют пять основных вариантов – μ, δ, γ, α и ε, соответственно которым различают пять классов иммуноглобулинов – **IgM, IgD, IgG, IgA** и **IgE** (рис. 1.2, *Б*). Молекулы иммуноглобулинов класса IgA состоят из двух основных мономерных единиц, т. е. имеют форму димера, молекулы класса IgM содержат пять таких единиц, т. е. представляют собой

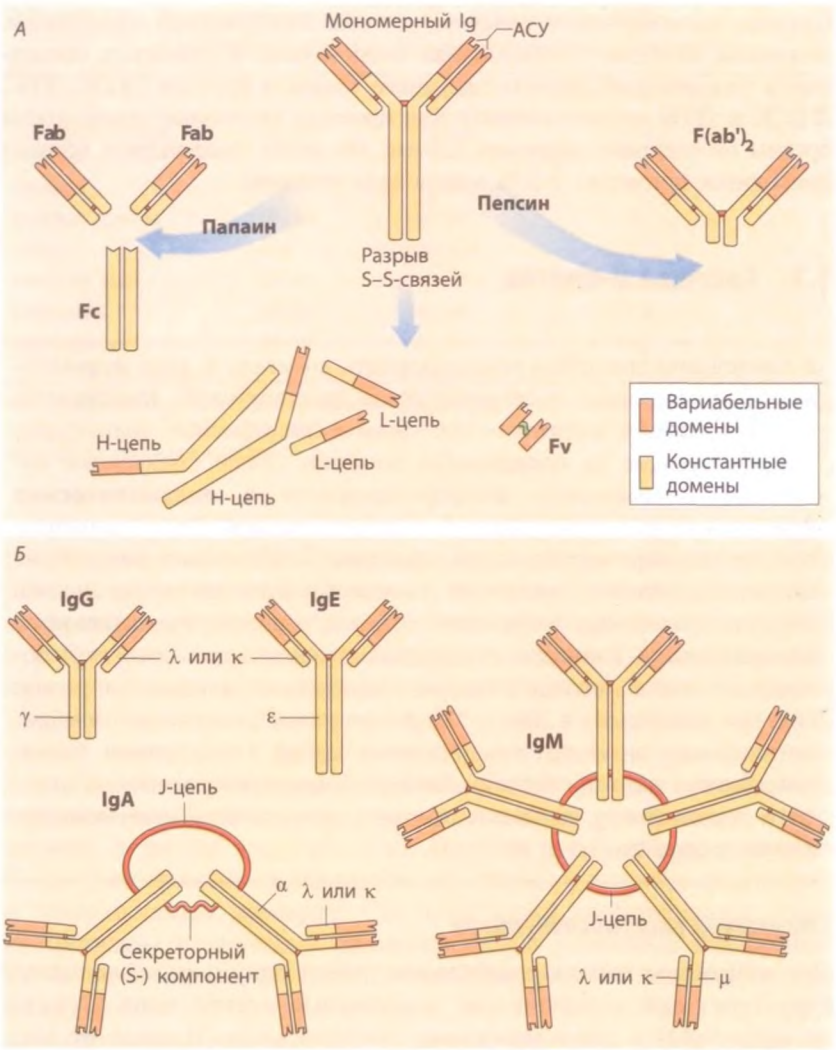


Рис. 1.2. Общая структура иммуноглобулинов. *А.* Мономерный иммуноглобулин. Вверху представлен интактный мономер, состоящий из двух L-цепей и двух H-цепей; показаны S–S-связи, вариабельные N-концевые домены и антигенсвязывающий центр (АСУ). При восстановлении по S–S-связям и денатурации молекула распадается на отдельные пептидные цепи (*внизу*). При расщеплении папаином образуются два Fab-фрагмента и один Fc-фрагмент (*слева*). При расщеплении пепсином (*справа*) Fc-фрагмент разрушается, оба Fab-фрагмента остаются соединенными S–S-связью и представляют собой

пентамеры. Состав, мол. масса и концентрация в сыворотке для Ig различных классов приведены в табл. 1.2.

Характерной особенностью иммуноглобулинов является наличие в их структуре глобулярных **доменов**. Такое типичное строение удобно рассмотреть на примере IgG. Каждая полипептидная цепь в составе иммуноглобулина образует несколько глобулярных доменов в виде петель, включающих примерно по 110 аминокислотных остатков. Легкая цепь формирует два таких домена, тяжелая цепь – от четырех до пяти. Изучение аминокислотных последовательностей многих иммуноглобулинов одного и того же класса позволило установить, что N-концевой домен характеризуется высокой вариабельностью (**вариабельный домен**, **V**), тогда как остальные домены в молекулах Ig одного и того же класса не различаются по аминокислотному составу (**константные домены**, **C**). Легкие цепи образуют один вариабельный (V_L) и один константный (C_L) домены. В отличие от этого тяжелые цепи, состоящие приблизительно из 440–550 аминокислотных остатков, содержат 4–5 доменов. Вариабельная область у них также представлена одним доменом (V_H), тогда как константная область образует три (в случае γ-, α- и δ-цепей) или четыре (в случае μ- и ε-цепей) домена (C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} и C_{H4}). Тяжелые цепи соединены между собой и с легкими цепями дисульфидными связями; кроме того, дисульфидная связь замыкает пептидную петлю каждого домена.

Третичная структура молекул иммуноглобулинов напоминает букву Y, каждое короткое плечо которой содержит 4 домена (V_L, C_L, V_H и C_H). Вариабельные домены V_L и V_H образуют **антигенсвязывающий участок** – структуру, реагирующую с эпитопом. Схематическое изображение на рис. 1.2 неточно от-

◀ $F(ab')_2$-фрагмент с двумя идентичными антигенсвязывающими участками. Fv-фрагмент – это рекомбинантная одноцепочечная антигенсвязывающая структура. Она состоит из вариабельных областей H- и L-цепей, которые связаны искусственным соединяющим пептидом. *Б.* Классы иммуноглобулинов (Ig). Иммуноглобулины классов IgM, IgD, IgG, IgE и IgA различаются по структуре тяжелых цепей, т. е. содержат цепи μ, δ, γ, ε и α соответственно. Молекулы IgA представляют собой димеры, в которых мономеры соединены J-цепью (соединительная цепь); S-компонент служит для переноса молекул IgA через эпителиальные клетки и препятствует их ферментативному расщеплению в секретах. Молекулы IgM – это пентамеры, содержащие 10 идентичных АСУ; мономеры в них также связаны между собой J-цепями. В состав Ig всех классов входят либо λ-, либо κ-цепи.

Таблица 1.2. **Свойства иммуноглобулинов (Ig) различных классов**

Свойства	**IgM**	**IgD**	**IgG**	**IgE**	**IgA**
Единицы Сведберга	19 S	7 S	7 S	8 S	7 S, 9 S, 11 S
Мол. масса, кДа	900	185	150	200	160
Число основных единиц	5	1	1	1	1, 2, 3
Тяжелые цепи (константные домены)	μ (4)	δ (3)	γ (3)	ε (4)	α (3)
Легкие цепи	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
Антигенсвязывающие участки	10	2	2	2	2, 4, 6
Концентрация в нормальной сыворотке крови, г/л	0,5–2	0–0,4	8–16	0,02–0,50	1,4–4
Доля от общего количества Ig, %	6	0–1	80	0,002	13
Время полужизни, сут	5	3	21	2	6
Активация комплемента					
Классический путь	+	–	+	–	–
Альтернативный путь	–	–	–	–	+
Проникновение через плаценту	–	–	+	+	–
Связывание с тучными клетками и базофилами	–	–	–	+	–
Связывание с макрофагами, гранулоцитами и тромбоцитами	–	–	(+)	–	(+)
Подклассы	–	–	+ (4)	–	+ (2)
Подклассы IgG		**IgG1**	**IgG2**	**IgG3**	**IgG4**
Доля от общего количества IgG, %		60–70	14–20	4–8	2–6
Реакция с белком А стафилококков		+	+	–	+
Проникновение через плаценту		+	(+)	+	+
Активация комплемента		+++	++	++++	(+)
Связывание с моноцитами/макрофагами		+++	+	+++	(+)
Блокада связывания IgE		(–)	–	–	+
Время полужизни, сут		21–23	21–23	7–9	21–23

ражает структуру Ig; в действительности вариабельные домены легкой и тяжелой цепей не располагаются параллельно, а тесно, крест-накрест переплетены друг с другом. Поскольку обе легкие

Таблица 1.3. **Распознавание антигенов В- и Т-клетками**

	В-лимфоциты	**Т-хелперы ($CD4^+$)**	**Цитотоксические Т-клетки (ЦТЛ; $CD8^+$)**
Распознающая структура В- или Т-клеток	Поверхностный Ig (БкР)	ТкР	ТкР
Распознаваемый эпитоп	Конформационный эпитоп (рестрикция по МНС отсутствует)	Только линейный эпитоп (из 10–15 аминокислотных остатков) + молекула МНС класса II	Только линейный эпитоп (из 8–9 аминокислотных остатков) + молекула МНС класса I
Тип антигена	Белковый/углеводный	Только пептиды	Только пептиды
Презентация антигена	Не требуется	С помощью молекул МНС класса II	С помощью молекул МНС класса I
Эффекторы	Антитела (+/– комплемент)	Сигнализация при контакте (Т–В-«помощь») или посредством цитокинов	Цитотоксический эффект при контакте (перфорин, гранзимы) либо высвобождение цитокинов

и обе тяжелые цепи (включая их вариабельные домены) идентичны, каждый Ig-мономер несет два идентичных антигенсвязывающих участка, по одному на конце каждого короткого плеча. Участок контакта с антигеном, площадью примерно 500–800 $Å^2$, образуют примерно 10–15 аминокислотных остатков (табл. 1.3). Ветви молекулы Ig, содержащие антигенсвязывающие участки, называют **Fab**-фрагментами (от англ. **f**ragment **a**ntigen **b**inding). Стволовая часть молекулы, образованная константными доменами тяжелых цепей (C_{H2} и C_{H3}, иногда и C_{H4}), обозначается как **Fc**-фрагмент (этот участок легко кристаллизуется, соответственно чему и получил название **f**ragment **c**ristallisable).

Разнообразие вариабельных доменов иммуноглобулинов

Специфичность антител определяют аминокислотные последовательности вариабельных областей Н- и L-цепей, закодированные в ДНК клеток соответствующего клона. Разнообразие генов Ig, обеспечивающее достаточно большое **разнообразие специфичностей** антител, формируется весьма экономичным способом. Генетическое многообразие В-клеточных популяций возникает в результате сложного процесса дифференцировки генетически однородных предшественников В-клеток. Область ДНК, кодирующая вариабельную часть Н-цепей, содержит

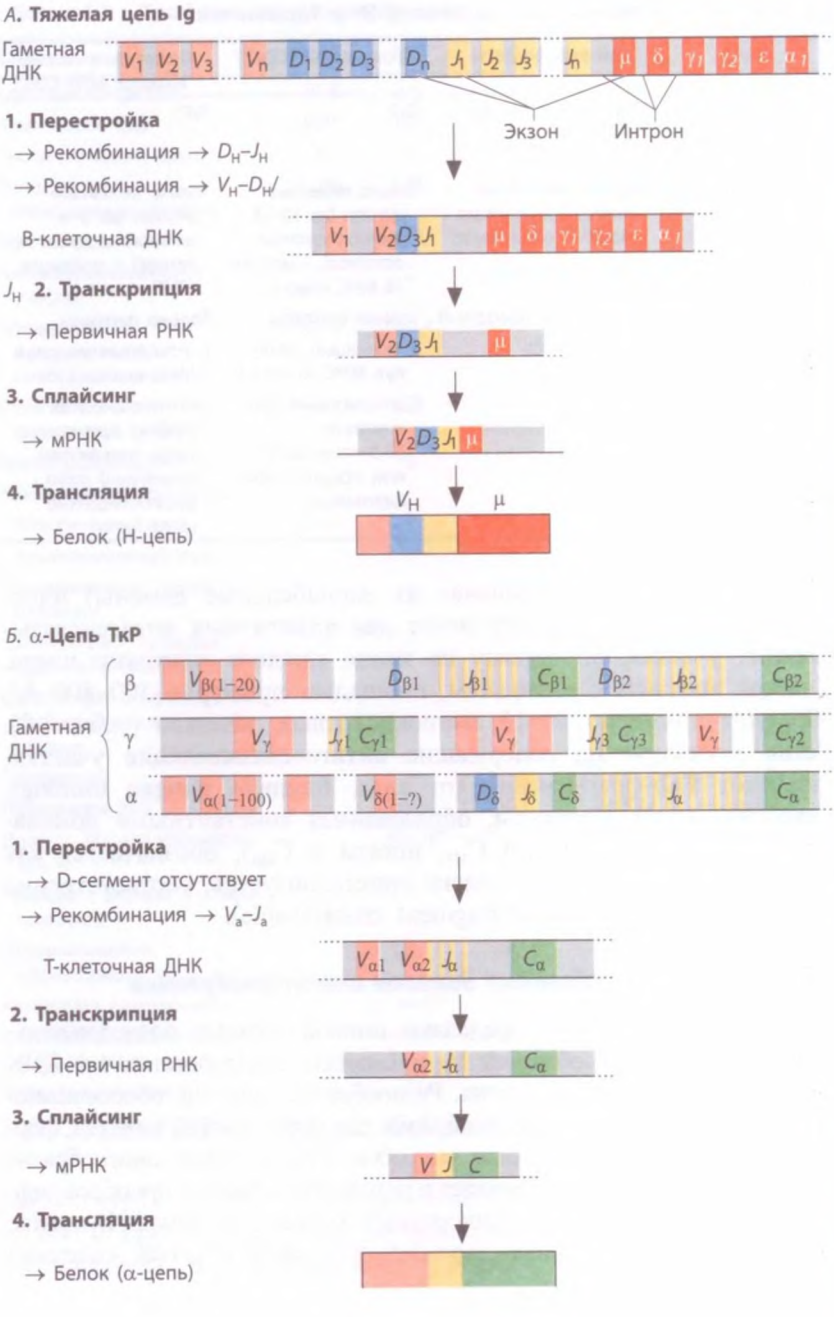

А. Тяжелая цепь Ig
Гаметная ДНК
Экзон
Интрон
1. Перестройка
→ Рекомбинация → D_H–J_H
→ Рекомбинация → V_H–D_H/
В-клеточная ДНК
J_H 2. Транскрипция
→ Первичная РНК
3. Сплайсинг
→ мРНК
4. Трансляция
→ Белок (Н-цепь)
V_H
μ
Б. α-Цепь ТкР
Гаметная ДНК
β
γ
α
1. Перестройка
→ D-сегмент отсутствует
→ Рекомбинация → V_a–J_a
Т-клеточная ДНК
2. Транскрипция
→ Первичная РНК
3. Сплайсинг
→ мРНК
4. Трансляция
→ Белок (α-цепь)

Таблица 1.4. **Генетические локусы, кодирующие иммуноглобулины и Т-клеточные рецепторы (ТкР) у человека**

	Иммуноглобулины		**αβ-ТкР**		**γδ-ТкР**	
	Цепи					
	H	L	α	β	γ	δ
V-сегменты, число	95	150	50–100	75–100	9	6
D-сегменты, число	23	–	–	2	–	3
J-сегменты, число	9	12	60–80	13	5	3
Вставки N-нуклеотидов	*V-D, D-J*	*V-J*	*V-J*	V-D, D-J	V-J	$V\text{-}D_1$, $D_1\text{-}D_2$, $D_2\text{-}D_3$, $D_3\text{-}J$
Число возможных комбинаций для V-области (H + L)	15 000		8000		54	
Теоретически возможное число всех комбинаций	$>10^{12}$		$>10^{12}$		$>10^{12}$	

три группы генных сегментов, способных к рекомбинации: ***V***-сегменты (вариабельные), ***D***-сегменты (сегменты разнообразия) и ***J***-сегменты (соединительные). Они представлены большим числом вариантов (рис. 1.3, табл. 1.4). В процессе созревания В-клеток происходит ряд **рекомбинаций** (перестроек), в результате которых осуществляется соединение одиночных V_H-, D_H- и J_H-сегментов. В клетках зароды-

Рис. 1.3. Перестройка генов В- и Т-клеточных рецепторов. *А*. Тяжелые цепи IgG человека. Вариабельную область Н-цепи кодируют генные сегменты *V* (вариабельные), *D* (создающие разнообразие) и *J* (соединительные). Сегменты μ, δ, γ, ε и α кодируют константную область IgG и определяют класс иммуноглобулинов. В геноме присутствуют сотни различных *V*-сегментов, более 20 *D*-сегментов и лишь небольшое число *J*-сегментов. Каждый *V*-сегмент случайным образом соединяется с одним из *D*-сегментов и одним *J*-сегментом, образуя информационную последовательность (полный ген), кодирующую вариабельную область Н-цепи. Этот перестроенный локус транскрибируется с образованием первичной РНК, из которой затем вырезаются некодирующие последовательности (интроны). Зрелая мРНК транслируется в белковый продукт. *Б*. α-Цепь Т-клеточного рецептора мыши. Гены, кодирующие α-, β- и γ-цепи Т-клеточного рецептора, также содержат *V*- и *J*-сегменты; гены β- и δ-цепей включают дополнительно *D*-сегмент. Соответствующие гены δ-цепей расположены между локусами α-цепей.

шевой линии *нет целого гена*, кодирующего вариабельную область тяжелых цепей Ig, но присутствуют лишь генные сегменты, несущие необходимую информацию. В отличие от этого зрелые В-клетки содержат такой ген вариабельной области, образовавшийся в результате соединения отдельных генных сегментов (ген $V_H D_H J_H$). Сходным образом возникает и разнообразие Т-клеточных рецепторов (см. с. 36).

Процесс образования Н-цепей антител и α-цепи Т-клеточного рецептора иллюстрирует рис. 1.3.

Таким образом, разнообразие специфичностей иммуноглобулинов обеспечивается следующими факторами:

- существованием множественных генных *V*-сегментов в клетках зародышевой линии;
- рекомбинацией генных сегментов *V-J* и *V-D-J*;
- произвольным сочетанием легких и тяжелых цепей;
- ошибками рекомбинации и вставкой добавочных N-нуклеотидов и
- соматическими точковыми мутациями.

Теоретически возможно образование более чем 10^{12} вариантов специфичностей иммуноглобулинов; однако биологически используемый и функционально важный репертуар насчитывает, вероятно, лишь примерно 10^4 специфичностей.

Классы иммуноглобулинов

Переключение класса. После перестройки генных сегментов рекомбинированный ген *VDJ* вместе со следующими за ним генами *C*μ, *C*δ, *C*γ, *C*ε и *C*α образует в хромосоме область, кодирующую Н-цепь. Независимо от антигенной стимуляции, в так называемых наивных (нестимулированных, или непримированных) В-клетках после созревания начинается активный синтез антител классов IgM (транскрибируются только гены *VDJ* и *C*μ) и IgD (гены *VDJ* и *C*δ). После антигенной стимуляции происходит вторая перестройка генов Ig, в результате которой к гену *VDJ* примыкает ген Cγ, Cα или Cε. Находившиеся между ними гены делетируются. Соответственно В-клетки переключаются с синтеза антител классов IgM и IgD на синтез Ig других классов – IgG, IgA или IgE (табл. 1.2). Такую смену классов Ig при сохранении той же специфичности антител называют переключением класса антител.

Типы вариабельности. Вариации, основанные на соединении различных легких и тяжелых цепей, приводят к образованию Ig различных классов. Такие варианты называют **изотипами**. Кроме того, в пределах вида у отдельных особей могут быть разными константные области Ig. Эти генетически детерминированные, наследуемые по законам Менделя различия определяются существованием так называемых **аллотипов**. Вариации внутри вариабельных областей обусловливают образование различных детерминант, или **идиотипов**. Они определяют специфичность антигенсвязывающих участков и обычно специфичны для индивидуальных клонов В-клеток.

Функции иммуноглобулинов. Классы иммуноглобулинов различаются по своим функциям. Антитела классов IgM и IgD в своей первоначальной, мембраносвязанной форме служат рецепторами В-клеток; функция **IgD** при этом пока не вполне ясна. При первичном иммунном ответе в крови первыми появляются антитела IgM, в слизистых оболочках – антитела IgA. Действие этих антител направлено прежде всего против микроорганизмов, причем через плаценту данные антитела не проникают. В наибольшем количестве в сыворотке крови присутствуют антитела класса **IgG**, и особенно высокого уровня их содержание достигает после вторичной стимуляции. Эти антитела проникают через плаценту и обеспечивают у новорожденного пассивно приобретаемую защиту против тех возбудителей инфекций, к которым мать обладает иммунитетом. При некоторых условиях данные антитела могут вызывать поражения у ребенка, а именно в тех случаях, когда они специфичны к его эпитопам, на которые мать реагирует иммунным ответом (например, при важной в клиническом отношении резус-несовместимости). Антитела класса **IgA** присутствуют в высокой концентрации в кишечном тракте и секретах (слюне, содержимом кишечника, секретах бронхов и носовой полости, молоке), где они играют стратегически важную роль в защите как от возбудителей инфекций, так и от микробов-комменсалов непосредственно в участках входных ворот (рис. 1.4). Антитела класса **IgE** связываются с базофилами и тучными клетками при участии высокоаффинных Fc-рецепторов. Взаимодействие специфического антигена с антителами IgE, присутствующими на поверхности тучных клеток, вызывает дегрануляцию этих клеток с высвобождением высокоактивных биогенных аминов (гистамина, кининов). В наибольшем количестве антитела IgE образуются

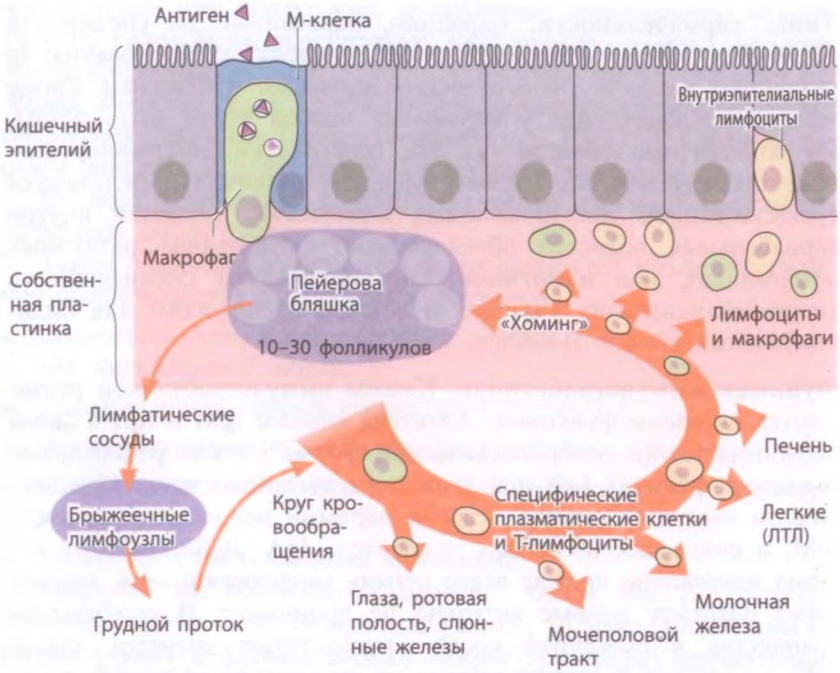


Рис. 1.4. Лимфоидная ткань слизистых оболочек (ЛТС) и «хоминг». Чужеродные антигены, попадающие на поверхность слизистых оболочек, захватываются специализированными АПК (М-клетки в кишечной стенке, легочные макрофаги в легких) и презентируются в пейеровых бляшках или регионарных лимфоузлах. По-видимому, это способствует Т-зависимой активации В-клеток, продуцирующих IgA. Данные В-клетки с помощью особых молекул адгезии мигрируют преимущественно в тот участок слизистой оболочки, где первоначально был локализован проникший в нее антиген (процесс «хоминга»). Таким образом формируется «географическая» специфичность защитной реакции.

при паразитарных инвазиях кишечника, легких и кожи, выполняя в этом случае функцию важного защитного фактора.

1.2. Система Т-клеток

Т-клеточные рецепторы (ТкР) и вспомогательные молекулы

Подобно В-клеткам, Т-клетки несут рецепторы, способные специфически связываться со стерически соответствующими им

эпитопами. Разнообразие Т-клеточных рецепторов, как и антител, возникает в результате перестройки генных *V*-, *D*- и *J*-сегментов (рис. 1.3, *Б*). Однако, в отличие от антител, эти рецепторы не секретируются, а всегда остаются мембраносвязанными.

Молекула ТкР построена из **двух пронизывающих мембрану пептидных цепей**, α и β или γ и δ (не путать с аналогично обозначаемыми тяжелыми цепями Ig). Каждая из этих цепей содержит два внеклеточных домена, трансмембранный сегмент и короткий внутриклеточный сегмент. Как и в случае Ig, концевые (дистальные от мембраны) домены являются вариабельными (Vα, Vβ) и вместе образуют антигенсвязывающий участок (см. рис. 1.8). На поверхности Т-клеток ТкР ассоциирован с другими пептидами, так называемыми корецепторами: многоцепочечным **CD3-комплексом** и, в зависимости от характера дифференцировки, **молекулами CD4** или **CD8**. CD – это сокращение термина «cluster of differentiation» – кластер дифференцировки, или «cluster determinant» – кластерная детерминанта. К этому кластеру относятся дифференцировочные антигены, определяемые с использованием группы моноклональных антител. (Перечень наиболее важных CD-антигенов приведен в табл. 2.2).

Специфичность Т-клеток и гены главного комплекса гистосовместимости

Т-клеточные рецепторы не способны распознавать свободные антигены. Они распознают «свой» эпитоп лишь после того, как антиген подвергнется расщеплению внутри антигенпрезентирующих клеток (АПК) и затем его короткий пептидный фрагмент будет экспонирован на поверхности этих клеток в комплексе с молекулой МНС (так называемая **Т-клеточная рестрикция**, или **МНС-рестрикция**). Молекулы МНС кодируются генами главного комплекса гистосовместимости и представляют собой сильные антигены гистосовместимости, или трансплантационные антигены (у человека это HLA-антигены, от англ. human leukocyte antigen) (рис. 1.5).

Наименование «молекулы МНС» возникло в связи с тем, что вначале была открыта функция этих антигенов как структур клеточной поверхности, обусловливающих иммунное отторжение клеток и тканей после трансфузии или трансплантации. Основная же функция молекул МНС, состоящая в презентации антигенов,

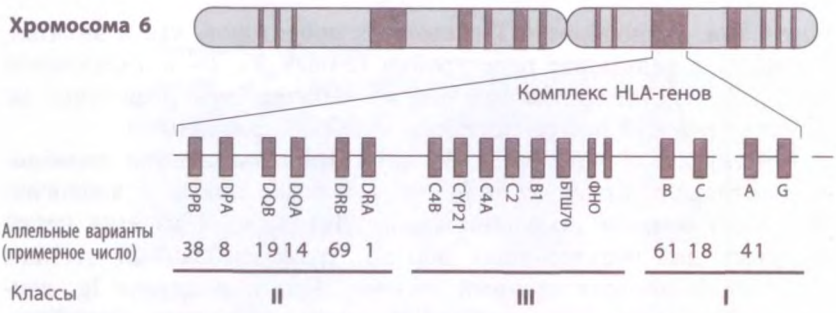


Рис. 1.5. Гены главного комплекса гистосовместимости (MHC). У человека этот комплекс (HLA) расположен в хромосоме 6. Различают три класса молекул MHC.

была открыта лишь в 1970-е гг., когда при исследовании вирус-специфичных цитотоксических Т-клеток было обнаружено, что эти клетки способны разрушать только те инфицированные вирусом клетки, которые получены от идентичной по MHC особи. Помимо антигенного пептида Т-клеточные рецепторы распознают также определенные структуры молекул MHC. Контакт между АПК и Т-клеткой стабилизируют корецепторы CD4 и CD8.

Классы MHC. Существует три группы молекул (антигенов) MHC, различающихся по распределению на клетках организма и по типу клеток, с которыми они взаимодействуют.

- **Молекулы MHC класса I.** Эти молекулы содержат тяжелую α-цепь, формирующую три Ig-подобных домена (для нее известны у разных видов 100–1000 аллелей, причем α1- и α2-домены гораздо более полиморфны, чем α3), и растворимый (не связанный с клеточной мембраной), однодоменный β_2-микроглобулин (β_2M; для него известно всего лишь несколько аллелей). В структуре α-цепи имеется полость, связывающая антигенный пептид, который презентируют эти молекулы (рис. 1.6). У человека на поверхности всех клеток присутствуют с различной плотностью молекулы HLA, HLB и HLC, относящиеся к классу I, (их относительная плотность на фибробластах и клетках печени 1×, на специализированных клетках в лимфоузлах 100×, на нейронах 0,1×). Кроме того, на поверхности клеток организма, прежде всего на лимфогемопоэтических клетках, присутствуют низкополиморфные, так называемые неклассические MHC-антигены класса I, выполняющие дифференцировочную функцию.

- **Молекулы МНС класса II.** Эти молекулы состоят из двух различных, полиморфных, двухдоменных пептидных цепей, пронизывающих мембрану (α_1-домен в них высокополиморфный, β_1-домен характеризуется умеренным полифорфизмом, β_2-домен – низким полиморфизмом). Две цепи совместно формируют антигенпрезентирующую полость (рис. 1.8, *А*). Молекулы МНС класса II присутствуют главным образом на *лимфогемопоэтических клетках*, *антигенпрезентирующих клетках* (*АПК*) и *макрофагах*. У человека (но не у мыши) они обнаруживаются также на клетках эпителия, нейронах, клетках эндокринных желез и на Т-клетках. К классу II относятся продукты трех HLA-локусов – HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. Они могут быть построены из цепей, кодируемых генами двух из этих локусов, что способствует разнообразию их специфичности.
- **Молекулы МНС класса III.** Это не собственно антигены МНС, а продукты других генов, локализованных в области

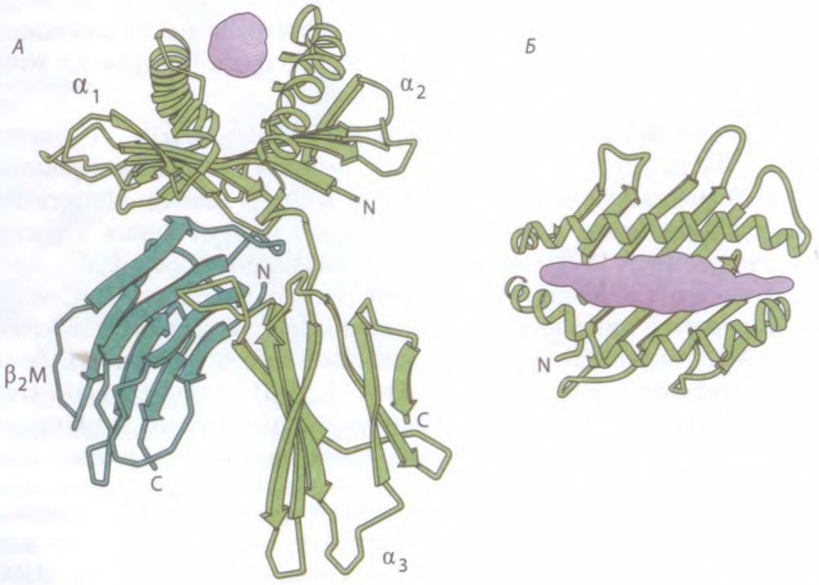


Рис. 1.6. Структура молекул МНС класса I. *А*. Вид сбоку. *Б*. Вид сверху. Фиолетовым цветом показан презентируемый пептид; α_1, α_2, α_3 – три домена тяжелой цепи. β_2-Микроглобулин (β_2M) выполняет функцию легкой цепи и нековалентно связан с тяжелой цепью.

МНС. К молекулам класса III относят компоненты С4 и С2 комплемента (С), интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухолей (ФНО), белок теплового шока 70 (БТШ70) и другие молекулы, не имеющие отношения к презентации антигенов.

Функции молекул МНС. Основная функция молекул МНС классов I и II состоит в презентации антигенов (рис. 1.6–1.8). При этом роли молекул класса I и молекул класса II различаются:

- молекулы МНС класса I образуют комплекс с фрагментами эндогенных клеточных антигенов, расщепляемых в протеасомах (процессинг эндогенных антигенов), и презентируют их на клеточной поверхности (рис. 1.7, левая часть).
- молекулы МНС класса II образуют комплекс с фрагментами экзогенных антигенов, расщепляемых в фаголизосомах, и презентируют их на клеточной поверхности (рис. 1.7, правая часть). При этом в фаголизосомах так называемая инвариантная цепь (пептид, ингибирующий функцию молекул МНС класса II, CLIP) замещается фрагментом антигена. В отсутствие экзогенного антигена CLIP блокирует пептидсвязывающую полость молекул МНС класса II, предотвращая их взаимодействие с эндогенными пептидами.

Пептидсвязывающая полость молекул МНС класса I закрыта на концах, и в ней помещаются пептиды, состоящие примерно из 8–10 аминокислотных остатков (чаще всего из девяти). Аналогичная полость в молекулах МНС класса II открыта с обоих концов и вмещает пептиды из 9–15 (обычно 10–12) аминокислотных остатков.

Т-клетки способны распознавать только комплекс МНС-молекула класса I–линейный пептид (например, вирусный) или комплекс МНС-молекула класса II–линейный пептид (например, фрагмент бактериального токсина) (табл. 1.3). В отличие от антител, распознающих нелинейные, сложные трехмерные структуры, ТкР распознает *только изменения клеточной поверхности.*

Специфичность Т-клеток. Т-клеточное распознавание основано на специфичности двух видов. Во-первых, это специфичность связывания пептидов **антигенпрезентирующими молекулами МНС**. Она определяется структурой связывающей полости и расположением в ней аминокислотных остатков, взаимодействующих с пептидом. Во-вторых, специфичностью обладает **Т-клеточный рецептор**, распознающий комплекс молекула МНС–пептид благодаря

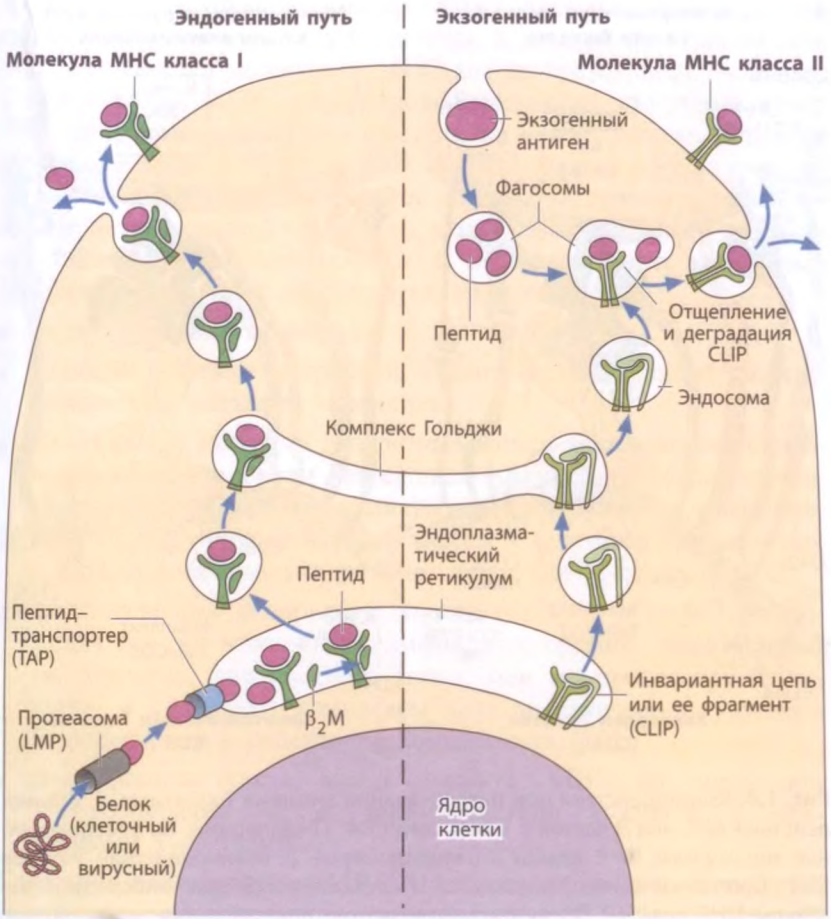


Рис. 1.7. Презентация эндогенных и экзогенных антигенов. Синтезируемые в клетке эндогенные антигенные пептиды (*слева*) связываются в эндоплазматическом ретикулуме с молекулами МНС класса I и презентируются в комплексе с ними на клеточной поверхности. Экзогенные антигены (*справа*) вначале расщепляются на пептиды в фагосомах. Фагосома сливается с лизосомой, содержащей молекулы МНС класса II, пептидсвязывающий участок которых защищен до связывания с пептидом фрагментом CLIP. Эти два пути презентации антигена довольно строго разделены, однако такое разделение не абсолютно.

достаточно высокой аффинности связывания. Поэтому ассоциированные с HLA заболевания определяются прежде всего характером презентируемых пептидов, но наряду с этим также репертуаром ТкР.

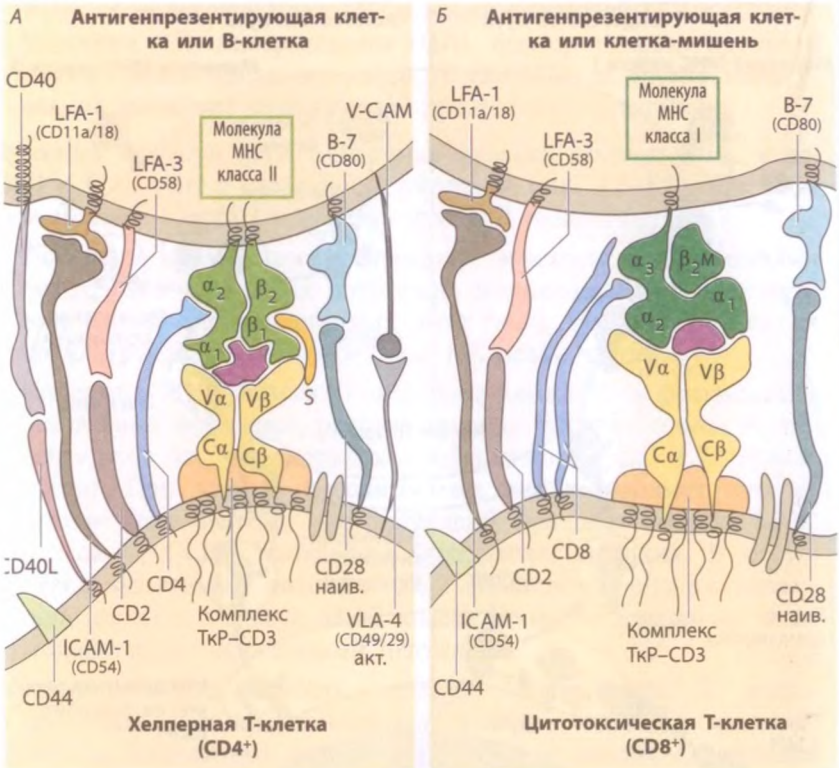


Рис. 1.8. Взаимодействия при распознавании антигена Т-клетками. *А.* Взаимодействие АПК или В-клеток с Т-клетками $CD4^+$ (Т-хелперами, Тх, опосредованное молекулами МНС класса II (гетеродимеры). *Б.* Взаимодействие Т-клеток $CD8^+$ (цитотоксические Т-клетки, Тц) с клетками-мишенями опосредуют молекулы МНС класса I. Презентируемый пептид показан фиолетовым цветом. S – суперантиген, называемый так по способности связываться с константной областью цепей МНС и ТкР и активировать многие различные Тх-клетки (наив. – нестимулированные Т-клетки, акт. – активированные Т-клетки).

Структура МНС-полости обусловливает предварительный отбор пептидов, распознаваемых в качестве эпитопов Т-клетками. Вследствие полиморфизма МНС тот или иной пептид не у всех индивидов функционирует как эпитоп, распознаваемый Т-клетками. Несмотря на это, существуют часто встречающиеся комбинации молекула МНС–пептид. Так, примерно у 50 % европеоидов присутствует антиген HLA-A2, однако нередко в виде различных вариантов.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК). АПК представляют собой клетки лимфогемопоэтической системы, в которых антигенные пептиды связываются молекулами МНС для их презентации Т-клеткам. Таким образом, АПК индуцируют Т-клеточный иммунный ответ. Эти сложные механизмы пока известны не во всех деталях. В **тимусе** и **костном мозге** в качестве АПК функционируют *клетки стромы* (т. е. клетки соединительной ткани, дендритные клетки и так называемые клетки-«няни»); кроме того, в тимусе, по-видимому, ими служат также *эпителиальные клетки*. В **периферических вторичных лимфоидных органах** присутствуют следующие АПК:

- циркулирующие моноциты;
- оседлые тканевые макрофаги, в центральной нервной системе называемые клетками микроглии;
- способные к миграции дендритные клетки костномозгового происхождения; это клетки Лангерганса в коже, вуалевидные клетки, участвующие в переносе антигена через афферентные лимфатические сосуды, интердигитатные клетки в селезенке и лимфоузлах и интерстициальные дендритные клетки или М-клетки в ЛТС;
- фолликулярные дендритные клетки (ФДК) в центрах размножения внутри вторичных лимфоидных органов, образующиеся, вероятно, вне костного мозга; они не процессируют антиген, а связывают комплексы антиген–антитело с участием Fc-рецепторов и рецепторов комплемента (С3);
- В-лимфоциты также могут служить АПК, но лишь при Т–В-кооперации, т. е. взаимодействии В-клеток с хелперными Т-клетками.

Следствия полиморфизма МНС. Поскольку геном каждой особи (за исключением однояйцевых близнецов или мышей инбредных линий) содержит индивидуальный набор полиморфных генов МНС и для каждого организма характерны свои клеточные пептиды, существуют значительные внутрипопуляционные различия в отношении гистосовместимости. Высоковариабельные МНС-молекулы, выполняющие важную функцию в Т-клеточном распознавании, служат мишенями для Т-клеток реципиента при трансплантации органов и тканей (**отторжение трансплантата**). Термин трансплантационные антигены в сущности является неверным; истинная функция этих антигенов была открыта позже его введения. В нормальных условиях антигены распознаются Т-клетками только в ассоциации со структурами, кодируемыми МНС. Распознавание трансплантата, при котором комплекс

чужеродная молекула МНС–чужеродный антиген имитирует комплекс собственная молекула МНС–свой антиген, представляет определенное исключение. По-видимому, данное распознавание отражает существование перекрестной реактивности Т-клеточных рецепторов по отношению к комплексам собственный антиген МНС–пептид, с одной стороны, и комплексам чужеродный трансплантационный антиген–чужеродный пептид, с другой (например, Т-клеточный рецептор, специфичный к комплексу HLA-A2–пептид X, перекрестно реагирует с комплексом HLA-A13–пептид Y). Это обусловлено высоким полиморфизмом МНС внутри почти каждого вида.

Созревание Т-клеток: положительная и отрицательная селекция

Созревание Т-клеток происходит в тимусе; схематически оно представлено на рис. 1.1. Поскольку антигенпрезентирующие молекулы, кодируемые МНС, чрезвычайно полиморфны и подвержены мутациям, **репертуар ТкР может быть и не предопределен заранее**. Для оптимального и эффективного формирования Т-клеточного репертуара специфичностей Т-клетки должны неоднократно подвергаться **положительной селекции**, чтобы преимущественно распознавать собственные трансплантационные антигены в комплексе с пептидами; в то же время Т-клетки, реагирующие против собственных МНС-молекул в комплексе с собственными пептидами, должны элиминироваться в результате **отрицательной селекции**. Случайным образом происходящая перестройка Т-клеточных рецепторов приводит к формированию большого числа бесполезных комбинаций αβ- и γδ-цепей. Выживают и дифференцируются далее преимущественно такие Т-клетки, рецепторы которых оптимальным образом взаимодействуют с собственными МНС-молекулами (положительная селекция). Однако из этих Т-клеток элиминируются такие, которые с высокой аффинностью распознают собственные пептиды в комплексе со своими молекулами МНС (отрицательная селекция). Процессы положительной селекции продемонстрированы в экспериментах на мышах, лишенных тимуса (и соответственно Т-клеток), на примере МНС-антигенов a и b класса I. После имплантации тимуса МНС-I^a (без b) мышам МНС-I^bI^a у них созревают Т-клетки, которые распознают только комплекс МНС-I^a + пептид, но не МНС-I^b + другой пептид. Однако эксперименты, проведенные в последние годы, показывают, что положительную селекцию определяют не клетки тимусного эпителия (или не только они), а клетки, образующиеся в костном мозге. В общем, положительную

селекцию проходят клетки, обладающие низкой аффинностью к собственным антигенам, а отрицательная селекция обеспечивает элиминацию клеток, взаимодействующих с ними с высокой аффинностью, т. е. аутореактивных Т-клеток. В результате остаются лишь Т-клетки с низкой аффинностью к собственным антигенам. Они способны реагировать против чужеродных пептидов, презентируемых собственными МНС-молекулами. Наряду с интенсивной пролиферацией незрелых тимоцитов, большое число их постоянно отмирает по механизму апоптоза (см. рис. 2.8). По современным представлениям, в основе созревания и выживания лимфоцитов лежит постоянное получение ими сигналов с участием трансмембранных молекул; отсутствие или ослабление этих сигналов приводит к гибели клетки.

Субпопуляции Т-клеток

Для распознавания презентированного антигена Т-клетка должна обладать не только специфическим рецептором, но также молекулой, распознающей соответствующий МНС-антиген, т. е. молекулой CD4 или CD8. В зависимости от того, какую из этих молекул несут на поверхности Т-клетки, их относят к той или иной субпопуляции.

Т-клетки CD4$^+$. Эти клетки распознают антигены только в комплексе с МНС-молекулами класса II, и поскольку они выполняют важную функцию при **Т–В-взаимодействии** (рис. 1.8, *А*), их называют также **хелперными Т-клетками** или **Т-хелперами**. Этот термин отражает лишь часть многочисленных функций, выполняемых данными клетками. Т-клетки CD4$^+$ продуцируют сами или индуцируют *продукцию интерлейкинов*, активируя макрофаги, и оказывают регуляторное влияние на другие лимфоциты (см. с. 58). Однако они *не разрушают клетки* in vivo, хотя в опытах in vitro такое их действие можно наблюдать.

Т-клетки CD8$^+$. Эти клетки распознают антигены в комплексе с МНС-молекулами класса I, причем молекула CD8 связывается с молекулой МНС. Данные клетки получили название **цитотоксические Т-клетки**, поскольку они способны вызывать разрушение гистосовместимых, инфицированных вирусами или иным образом измененных аллогенных клеток-мишеней, как in vitro, так и in vivo (рис. 1.8, *Б*). Эту литическую функцию они осуществляют без обязательного участия костимулирующих молекул. Наименование этих клеток также лишь частично отражает их функции, поскольку они способны *продуцировать интерлейкины* и оказывать другие, *не литические*

эффекты. Термин супрессорные Т-клетки или супрессорные Т-клетки $CD8^+$ использовать не следует, поскольку он может ввести в заблуждение. Первоначально этот термин был введен как противопоставление упомянутым выше хелперным Т-клеткам. Однако супрессивный эффект Т-клеток $CD8^+$ достоверно установлен лишь в редких случаях как следствие прямой элиминации АПК (т. е. изменения процессинга антигена) либо как эффект, опосредованный интерлейкинами (см. рис. 2.5). Поэтому название супрессорная Т-клетка указывает на регуляторную функцию, которой, вероятно, и не существует. В связи с этим предпочтительно нейтральное обозначение – Т-клетка $CD4^+$ или Т-клетка $CD8^+$. Цитотоксические эффекторные Т-клетки, присутствующие в селезенке и лимфоузлах, несут гетеродимерные молекулы $CD8^+$ (состоящие из α-цепи и β-цепи), тогда как в кишечной стенке присутствуют Т-клетки, несущие α-гомодимерные молекулы $CD8^+$, и функции этих клеток неизвестны.

γδ-Т-клетки. γδ-Т-клеточный рецептор представляет собой структуру клеточной поверхности, состоящую из γδ-гетеродимера (гомолог αβ-гетеродимера) и **CD3-комплекса**. Организация генов γ- и δ-цепей ТкР подобна организации генов α- и β-цепей, но с одним важным отличием. Комплекс генов, кодирующих δ-цепи, расположен полностью внутри комплекса генов α-цепей Т-клеточного рецептора, между генными сегментами *V* и *J*. Вследствие этого любая перестройка с делецией генов α-цепей вызывает делецию и генов δ-цепей. Число *V*-сегментов γ- и δ-цепей значительно меньше числа *V*-сегментов α- и β-цепей Т-клеточного рецептора. Однако это компенсируется повышенной вариабельностью (неточностью) соединения *V*- и *J*-сегментов, вставками добавочных нуклеотидов и разнообразием сочетаний сегментов (табл. 1.4). Область соединения генных сегментов кодирует аминокислотную последовательность, локализованную в центре связывающего участка. Рецепторы γδ-Т-клеток распознают определенные *продукты класс-I-подобных генов* плюс *фосфолипиды* или *фосфогликолипиды*. В периферических лимфоидных тканях лишь немногие Т-клетки экспрессируют γδ-рецептор, в слизистых оболочках и подслизистом слое γδ-рецепторы несет большое число Т-клеток.

γδ-Т-клетки не экспрессируют ни молекулу $CD4^+$, ни молекулу $CD8^+$ либо несут молекулу $CD8^+$, состоящую из двух α-цепей, т. е. лишенную β-цепи. Предположительно γδ-Т-клетки осуществляют низкоспецифичную защиту в первых защитных барьерах – коже и слизистых оболочках, однако специфичность и эффекторные функции этих клеток пока во многом неясны.

Глава 2 Механизмы и типы иммунного ответа

Эффекторные функции иммунной системы осуществляют, во-первых, антитела и комплемент-зависимые механизмы, действующие в жидкостях организма и на поверхности слизистых оболочек, и, во-вторых, Т-клетки и моноциты/макрофаги, присутствующие в тканях. Антитела продуцируются В-клетками определенной антигенной специфичности. После антигенной стимуляции специфичные к данному антигену В-клетки пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела. Развитие **В-клеточного ответа** зависит от количества и типа связанных антигенов. Ответ с участием IgM на антигены в виде крупных полимерных молекул с повторяющимися антигенными детерминантами отличается высокой эффективностью благодаря прямому перекрестному связыванию В-клеточных рецепторов; такой IgM-ответ не зависит от участия Т-клеток (так называемой Т-клеточной помощи). В отличие от этого образование антител в ответ на мономерные или олигомерные антигены характеризуется слабой эффективностью и сильно зависит от присутствия Т-хелперов. Это проявляется как в отношении чужеродных, так и в отношении аутоантигенов.

Некоторые эффекторные функции Т-клеток связаны с выделением ими растворимых медиаторов – цитокинов, действующих на близлежащие клетки; другие свои эффекторные функции эти клетки осуществляют путем непосредственного контакта клетка–клетка (например, вызывая цитолиз с участием перфорина или индуцируя сигналы, необходимые для дифференцировки В-клеток либо переключения класса Ig).

2.1. В-клетки

Распознаваемые В-клетками эпитопы и пролиферация В-клеток

Согласно **клонально-селекционной теории** (предложена Бернетом в 1959 г.), каждый В-клеточный клон отличается определенной антигенной специфичностью, т. е. клетки этого клона несут рецептор, специфичный к определенному антигену. Это означает,

что после того как в В-клетке произошла перестройка Ig-генов, соответствующий белок экспрессируется как поверхностный рецептор и дальнейшей перестройки генов иммуноглобулинов в дочерних клетках (клоне данной клетки) не происходит. Одна В-клетка всегда экспрессирует только один антигенсвязывающий участок, или **одну специфичность** (V_H плюс V_L [κ или λ]), кодируемую одним аллелем; этот феномен носит название **аллельное исключение**. Поскольку организм в течение жизни сталкивается с многочисленными антигенами, должно возникать большое число различных рецепторов и соответственно различных по специфичности В-клеток. Когда определенный антиген проникает в организм, он связывается В-клетками, несущими специфичный к этому антигену рецептор. Связывание антигена вызывает пролиферацию данной В-клетки, и таким образом антиген выполняет функцию отбора, поскольку наиболее эффективно его связывают высокоспецифичные В-клетки. Исходное число клеток каждой специфичности невелико. Для развития эффективного иммунного ответа необходимо, чтобы в результате контакта с антигеном произошла выраженная **клональная экспансия** – интенсивное размножение В-клеток соответствующей специфичности. После определенного числа делений В-клетки дифференцируются в **плазматические клетки**, секретирующие специфические антитела.

Антигены. Различают антигены, индуцирующие продукцию антител В-клетками независимо от участия Т-клеток, и антигены, связывание которых вызывает стимуляцию В-клеток при условии поступления дополнительных сигналов – от Т-клеток.

- **Т-независимые антигены 1 типа.** К ним относятся антигены вирусов, бактерий и паразитов. Это крупные полимерные молекулы с повторяющимися антигенными детерминантами (например, липополисахариды (ЛПС) бактерий, поли-D-аминокислоты, флагеллин). Предположительно структура этих антигенов позволяет им перекрестно связывать В-клеточные рецепторы; возможно также, что имеет место дополнительный активирующий сигнал от ЛПС; в обоих случаях стимуляция В-клеток происходит без Т-клеточной помощи.
- **Т-независимые антигены 2 типа.** Эти антигены характеризуются менее упорядоченным расположением эпитопов; большей частью они представлены гибкими или подвижными молекулами (например, заякоренными в клеточной поверхности). Антигены

этого типа также способны перекрестно связывать Ig-рецепторы, но в меньшей степени, чем Т-независимые антигены. Для индукции В-клеточного ответа этими антигенами не требуется непосредственной Т-клеточной помощи (например, в случае антигенов, несущих фиколл в качестве гаптена, или вирусных гликопротеинов на поверхности инфицированных клеток).

- **Т-зависимые антигены.** Это мономерные и олигомерные (обычно растворимые) соединения, неспособные к перекрестному связыванию Ig-рецепторов и сами по себе не индуцирующие пролиферацию В-клеток. Для активации В-клеток этими антигенами необходим дополнительный сигнал, передаваемый при непосредственном межклеточном контакте Т-клетками (см. также разд. о В-клеточной толерантности).

Рецепторы В-клеток и присутствующие в крови свободные (сывороточные) антитела распознают, как правило, эпитопы, находящиеся на поверхности нативных молекул антигенов. В случае белковых антигенов это участки полипептидной цепи, которые при денатурированном состоянии молекулы, т. е. когда она имеет вытянутую форму, значительно удалены друг от друга. **Конформационный**, или **структурный, эпитоп** формируется при свертывании молекулы белка с образованием ее нативной конформации. Расположенные внутри молекулы антигена, тесно примыкающие друг к другу участки полипептидной цепи образуют так называемые **линейные эпитопы**, которые большей частью недоступны для В-клеток или антител, пока молекула антигена или инфекционный агент сохраняют нативную конфигурацию. В этом случае В-клетки и антитела вряд ли оказывают защитное действие. Роль линейных эпитопов может проявляться при Т-клеточном иммунном ответе. В-клетки часто распознают также специфические сахара, присутствующие на поверхности инфекционных агентов. Т-клетки, по-видимому, эти молекулы не распознают.

Пролиферация В-клеток. Как было отмечено выше, контакта одного или немногих В-клеточных рецепторов с соответствующим эпитопом, как правило, недостаточно для индукции пролиферации В-клеток. Для этого необходимо либо более интенсивное перекрестное связывание антигена с рецепторами, либо участие сигналов от Т-клеток. При перестройке Ig-генов и пролиферации В-клеток могут случайным образом

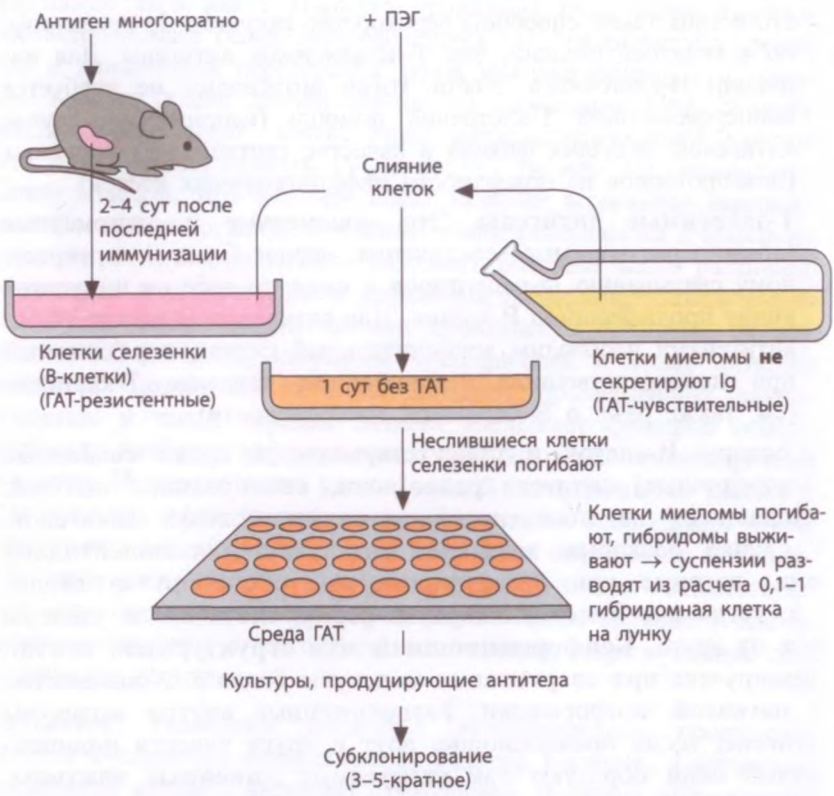


Рис. 2.1. Получение моноклональных антител. Для приготовления моноклональных антител используют клеточные линии, полученные путем слияния В-лимфоцитов с клетками миеломы. Мышей иммунизируют антигеном, который вводят повторно внутривенно за 2–4 сут до слияния. Слияние клеток селезенки иммунной мыши с клетками миеломной линии осуществляют с использованием полиэтиленгликоля (ПЭГ). Неслившиеся клетки селезенки погибают через несколько суток. После этого клетки культивируют в среде ГАТ (среда, содержащая гипоксантин, аминоптерин и тимидин). Аминоптерин блокирует важный этап метаболизма, однако в клетках селезенки реализуется обходный путь с участием промежуточных метаболитов гипоксантина и тимидина, тогда как клетки миеломы не обладают такой способностью вследствие дефекта обмена веществ. Благодаря слиянию клетки селезенки с клеткой миеломы последняя приобретает способность к росту на среде ГАТ и через несколько суток в культуре остаются только успешно слившиеся клетки. Далее клеточную культуру разводят так, чтобы в одной лунке в идеальном случае находилось не больше одной гибридной клетки (гибридомы). В каждой пробе определяют присутствие желаемых антител.

появляться дефекты ДНК и, кроме того, могут активироваться онкогены. Такой механизм лежит в основе возникновения В-клеточных лимфом и лейкозов. Поскольку дефект появляется в одной клетке, подобные опухоли являются *моноклональными*. Неконтролируемая пролиферация дифференцированных – плазматических – В-клеток ведет к развитию **моноклональных плазмоклеточных опухолей**, множественных миелом или плазмоцитом. Клетки миеломы образуют в некоторых случаях избыточное количество легких цепей моноклональных иммуноглобулинов, обнаруживаемых в моче (**белок Бенс-Джонса**). Этот белок был первым химически исследованным компонентом иммуноглобулинов, и его изучение позволило получить важные сведения о структуре Ig.

Моноклональные антитела

В ходе нормального иммунного ответа, как правило, большое число клонов клеток, несущих рецепторы к различным эпитопам антигена, реагирует на антиген и пролиферирует. Соответственно такой иммунный ответ называют **поликлональным**. При поликлональном ответе можно выделить из животного специфичные к антигену В-клетки и путем их слияния с «бессмертными», т. е. способными размножаться неограниченно долгое время в культуре, клетками миеломы получить **гибридому**. С помощью такой клеточной культуры осуществляют продукцию Ig исходной В-клетки в любом количестве и химически однородной форме, т. е. получают **моноклональные антитела** (рис. 2.1), ставшие важным инструментом анализа в экспериментальной иммунологии и практически применяемые для диагностики и терапии. Многие моноклональные антитела в настоящее время готовят, используя клетки мышей или крыс, и для человека они являются ксеногенными. Чтобы решить связанную с этим проблему отторжения, предпринимаются попытки получить антитела из клеток человека (что до сих еще очень трудно) или «гуманизировать» мышиные антитела, соединяя их вариабельные домены с константными доменами антител человека. Полностью человеческие антитела

◀ В случае положительного результата для надежности клетки гибридомы многократно субклонируют, каждый раз определяя специфичность продуцируемых антител. Путем замещения у мышей собственных Ig-генов Ig-генами человека получают чистые человеческие моноклональные антитела.

возможно получать с использованием трансгенных мышей, у которых собственные Ig-гены замещены соответствующими генами человека, или новейших молекулярно-биологических методов и гибридомной технологии.

Т-независимый В-клеточный ответ

В-клетки распознают антигены с помощью своих Ig-рецепторов. Если антиген представляет собой мономер или олигомер и присутствует в растворимой форме, индукция ответа В-клеток возможна лишь при условии взаимодействия Т- и В-клеток (Т–В-кооперации). Многие инфекционные агенты несут на своей поверхности **антигены, обладающие свойством вызывать поликлональную активацию** (например, ЛПС), и/или полимеры с повторяющимися детерминантами, часто расположенными линейно (например, флагеллин жгутиков) или представляют собой двухмерные, регулярно повторяющиеся структуры (например, в вирусных антигенах). Такие антигены в результате максимально выраженного перекрестного связывания Ig-рецепторов способны индуцировать ответ В-клеток независимо от Т-клеточной помощи, осуществляемой при непосредственном Т–В-контакте. Развивающийся при этом иммунный ответ протекает большей частью по **IgM-типу**, так как переключение на синтез Ig других классов в отсутствие Т-клеточной помощи либо невозможно, либо очень слабо выражено и длится лишь короткое время. Продолжительность IgM-ответа относительно невелика, но, несмотря на это, он весьма эффективен. Примерами могут служить IgM-ответ на антигены оболочки многих вирусов, детерминанты которых доступны для нейтрализующих («защитных») антител, и образование IgM-антител к поверхностным антигенам бактерий (например, ЛПС) и паразитов.

2.2. Т-клетки

Активация Т-клеток

Существует два типа Т-клеток – хелперные Т-клетки, или Т-хелперы (Тх, $CD4^+$), и цитотоксические Т-клетки (Тц, $CD8^+$). Характеристики зависимости Т-клеточного ответа от локализации антигена, его количества и времени присутствия

Таблица 2.1. **Зависимость Т-клеточного ответа от локализации, количества и персистенции антигена**

Локализация	Антиген		Т-клеточный ответ
	количество	присутствие	
Тимус	Небольшое или значительное	Постоянное	Отрицательная селекция в результате делеции
Кровь, селезенка, лимфоузлы (вторичные лимфоидные органы)	Небольшое	Кратковременное (1 сут)	Отсутствие индукции
	Небольшое	Длительное (7 сут)	Индукция
	Значительное	Кратковременное	Отсутствие индукции
	Значительное	Длительное	Истощающая стимуляция/делеция (анергия?)
Периферические нелимфоидные ткани	Значительное или небольшое	Постоянное или кратковременное	Игнорирование, индифферентность

приведены в табл. 2.1. Стимуляция Т-клеток через ТкР, вспомогательные молекулы и молекулы адгезии активирует разнообразные тирозинкиназы (рис. 2.2), инициируя тем самым многоступенчатый, строго регулируемый процесс передачи сигнала активации. Для активации Т-клеток необходим двойной сигнал. Помимо *активации через ТкР* (*сигнал 1 = антиген*) в большинстве случаев требуется еще *костимулирующий сигнал* (*сигнал 2*). Важные костимулирующие сигналы опосредованы связыванием белков B7 (B7.1 и B7.2), присутствующих на АПК или В-клетках, со своими лигандами на Т-клетках (белок CD28, CTLA-4) или системой CD40–лиганд CD40. Двойной сигнал при участии интерлейкина-2 вызывает клональную экспансию Т-клеток.

Активация Т-клеток суперантигенами

Некоторые продукты бактерий и, возможно, вирусов, связываясь с МНС-молекулами класса II, способны активно стимулировать (активировать) разнообразные Т-клетки $CD4^+$. Часто такая активация происходит в результате связывания антигена с константной областью определенных Vβ-, а также Vα-цепей, т. е. это низкоспецифичный механизм (см. рис. 1.8, *А*). Различают экзогенные и эндогенные суперантигены. **Экзогенные суперантигены** – это главным образом токсины бактерий (стафилококковые энтеротоксины

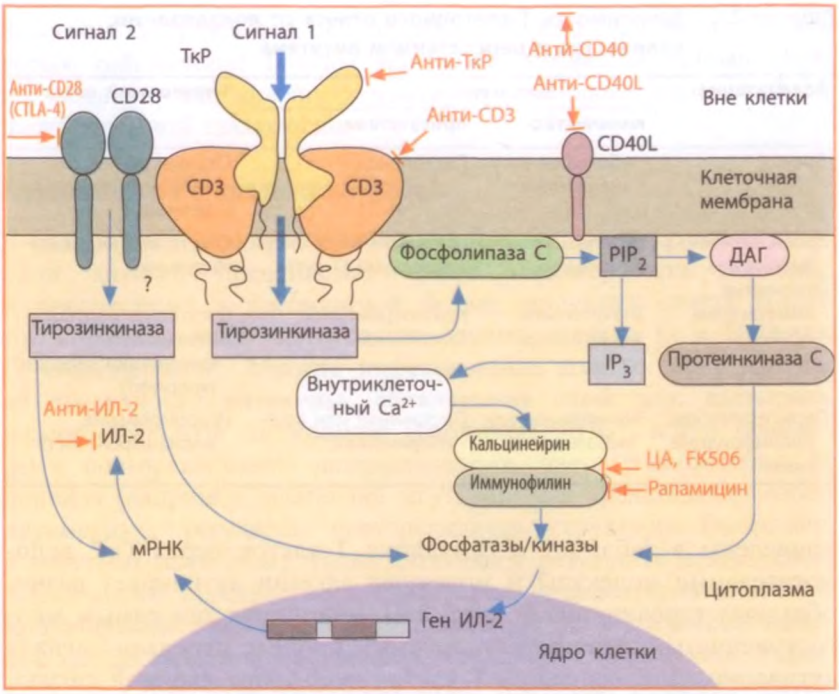


Рис. 2.2. Активация Т-клеток. Наличие многих этапов в передаче сигнала активации и необходимость участия в большинстве случаев того или иного сигнала костимуляции (сигнала 2) обеспечивают возможность дифференцированной регуляции активности Т-клеток. Стимуляция Т-клеток через Т-клеточный рецептор (ТкР; сигнал 1) активирует в них тирозинкиназу, которая в свою очередь активирует фосфолипазу С (ФЛС). ФЛС расщепляет фосфатидилинозитолдифосфат (PIP_2) на инозитолтрифосфат (IP_3) и диацилглицерол (ДАГ). Инозитолтрифосфат вызывает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо, ДАГ активирует протеинкиназу С (ПКС). Ионы Ca^{2+} и ПКС активируют фосфобелки, от которых зависит транскрипция гена ИЛ-2. Если активация происходит только через ТкР, ИЛ-2 синтезируется на низком уровне. Для достаточной продукции ИЛ-2 необходимы, как правило, дополнительные сигналы (костимуляция, например с участием CD28). В результате стимуляции посредством CD28 активируются тирозинкиназы, которые поддерживают транскрипцию, а также стабилизируют мРНК ИЛ-2 после транскрипции. Иммуносупрессию (показана красным) вызывают цитостатики, антитела к ТкР, CD3, CD28 (CTLA-4), CD40, а также циклоспорин А (ЦА) и FK506 (блокируют образование комплекса иммунофилин–кальцинейрин) и рапамицин (связывает и блокирует иммунофилин, слабо влияя на синтез ИЛ-2). Антитела к интерлейкинам (анти-ИЛ-2, анти-ИЛ-15) и рецепторам интерлейкинов (анти-ИЛ-2Р) подавляют Т-клеточную пролиферацию.

A–E [SEA, SEB и т. д.], токсин синдрома токсического шока, токсины *Streptococcus pyogenes*); к этому же типу относятся определенные ретровирусные антигены. **Эндогенные суперантигены** представляют собой компоненты эндогенных ретровирусов, обнаруживаемых у мыши (например, вирус опухоли молочной железы мышей, MMTV). В отношении Т-клеток суперантигены оказывают примерно такой же эффект, как ЛПС в отношении В-клеток: ЛПС также поликлонально активирует В-клетки, но взаимодействуя не с Ig-рецепторами, а с рецепторами ЛПС (см. ниже).

2.3. Механизм Т–В-кооперации

Хелперные Т-клетки (Т-клетки CD4⁺) и Т–В-кооперация

Зрелые Т-клетки, экспрессирующие молекулу CD4, обозначаются как Т-хелперы (см. также с. 44). Этим подчеркивается их важнейшая функция взаимодействия с В-клетками. Чужеродные антигены, распознаваемые В-клетками в виде третичной структуры, содержат также линейные участки цепи. В **первой фазе** иммунного ответа, опосредуемого Тх-клетками (Тх-ответа), антиген захватывается АПК и процессируется; далее его линейный фрагмент презентируется **МНС-молекулами класса II** для распознавания Т-хелперами (см. рис. 1.7 и 2.4). В то время, когда еще не был открыт феномен МНС-рестрикции, для обозначения распознаваемых В-клетками (В-клеточных) эпитопов использовали термин **гаптен**, тогда как часть молекулы антигена, несущую Т-клеточный эпитоп, называли **носителем** (англ. carrier). Транспортирующие антиген АПК поступают во вторичные лимфоидные органы (рис. 2.3), где только и может происходить правильный контакт лимфоцитов и АПК с последующей активацией Т-хелперов. При этом большую роль играют интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-12, γ-интерферон (ИФγ), а также различные другие факторы.

Во **второй фазе** Тх-ответа (рис. 2.4) активированные Т-хелперы распознают на поверхности В-клеток тот же комплекс молекула МНС класса II–антигенный пептид, который присутствует на АПК. В-клетки распознают антиген посредством своих поверхностных Ig как конформационный эпитоп, поглощают его, процессируют и презентируют в виде линейного фрагмента пептидной цепи в комплексе с молекулами МНС класса II на своей

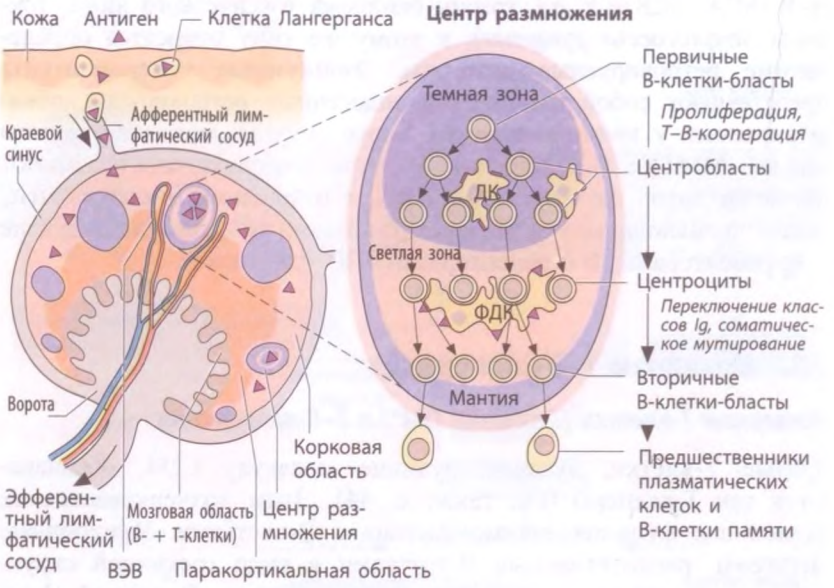


Рис. 2.3. Строение лимфатического узла и центра размножения. Антигенпрезентирующие клетки (например, дендритные клетки кожи, захватывающие антиген в месте его введения) и антигены поступают по афферентным лимфатическим сосудам в краевой синус лимфоузла (*слева*). Антигены захватываются специализированными макрофагами. В селезенке макрофаги краевой зоны захватывают антигены из крови. Каждый лимфоузел имеет собственное артериальное и венозное кровоснабжение. Из кровеносных сосудов через специализированные высокоэндотелиальные венулы (ВЭВ) Т- и В-клетки поступают в паракортикальную область лимфоузла. Это Т-клеточная область лимфоузла. Корковая область содержит скопления В-клеток (первичные фолликулы). После антигенной стимуляции в корковой области лимфоузла образуются вторичные фолликулы с центрами размножения (*справа*); здесь происходит активная пролиферация В-клеток. Дифференцировка В-клеток начинается с пролиферации первичных В-клеток-бластов в темной зоне, где осуществляется интенсивное взаимодействие с антигенпрезентирующими дендритными клетками (ДК). В светлой зоне происходят переключение классов Ig и соматические мутации. При этом ФДК (фолликулярные дендритные клетки) стимулируют В-клетки и поддерживают иммунологическую память. Вторичные В-клетки-бласты могут дифференцироваться либо в плазматические клетки, либо в В-клетки памяти. Лимфоциты покидают лимфоузел только через эфферентный лимфатический сосуд.

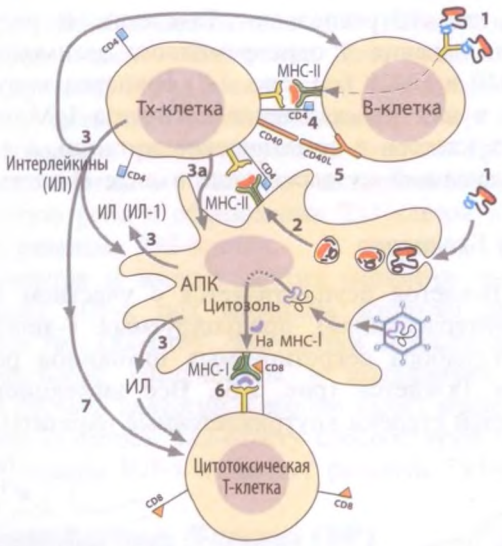


Рис. 2.4. Лимфоциты и АПК при первичном иммунном ответе. Рассмотрим простой случай: антиген (**1**), несущий только один В-эпитоп и один Т-эпитоп. Конформационный В-эпитоп (показан синим) локализован на поверхности молекулы антигена, линейный Т-эпитоп (показан красным) скрыт внутри нее. Антигенпрезентирующая клетка (АПК) или макрофаг неспецифически поглощает антиген и расщепляет (процессирует) его. Высвобождающийся в результате этого Т-эпитоп (эпитоп, распознаваемый Т-клетками) связывается с молекулой МНС класса II и презентируется на клеточной поверхности (**2**). Хелперная Т-клетка (Тх) специфически распознает Т-эпитоп в комплексе с молекулой МНС класса II. Этот процесс распознавания активирует АПК (**3а**) (как и макрофаги). Т-клетки, АПК и макрофаги продуцируют интерлейкины (см. рис. 2.5), действующие на Т-клетки, В-клетки и АПК (экспрессия CD40, B7), которые в свою очередь синтезируют интерлейкины (**3**). Интерлейкины стимулируют пролиферацию Т-клеток (ИЛ-1) и способствуют секреции других цитокинов (ИЛ-2, ИФγ, ИЛ-4 и т. д.). В-клетки, распознающие В-эпитоп интактного антигена посредством своих поверхностных Ig, поглощают антиген и аналогично АПК презентируют скрытый до этого в молекуле антигена Т-эпитоп в комплексе со своими молекулами МНС класса II (**4**). Тх-клетки распознают его на В-клетках, и при этом контакте осуществляется взаимодействие молекулы CD40 с ее лигандом (**5**). В результате возникает сигнал, активирующий В-клетки; они пролиферируют, дифференцируются и переключаются с синтеза IgM на продукцию Ig других классов. Образуется клон антителообразующих плазматических клеток. Антигенсвязывающие участки продуцируемых антител комплементарны В-эпитопу интактного антигена.

поверхности, где его распознают Тх-клетки. В результате этого контакта-распознавания и одновременного взаимодействия молекул CD4, CD40 и CD28 (см. рис. 1.7) В-клетки получают сигнал, вызывающий в них переключение с синтеза IgM на синтез IgG или Ig других классов и соматические мутации, а также, вероятно, обусловливающий их выживание в виде В-клеток памяти.

Субпопуляции Т-хелперов

Стимуляция В-клеток осуществляется с участием медиаторов – цитокинов (интерлейкинов), продуцируемых Т-хелперами. В зависимости от набора секретируемых цитокинов различают две субпопуляции Тх-клеток (рис. 2.5). Все инфекционные агенты, но в наибольшей степени внутриклеточные паразиты, индуцируют

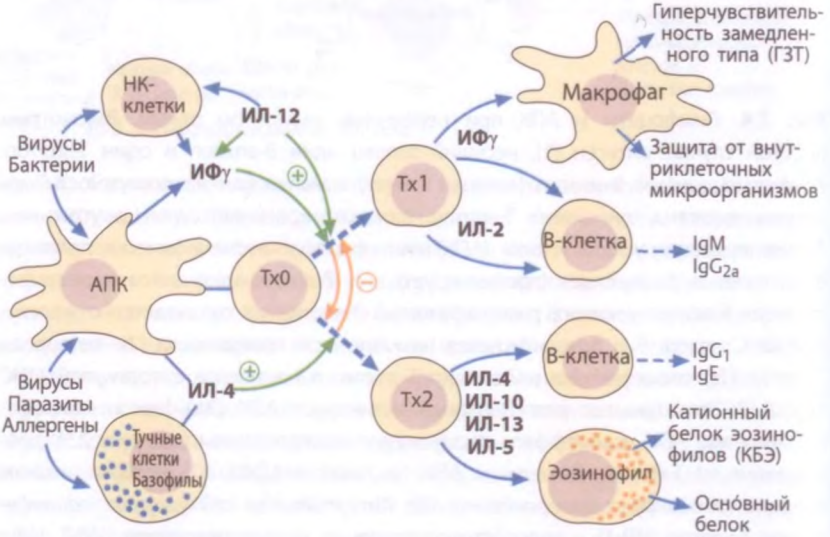


Рис. 2.5. Субпопуляции хелперных Т-клеток. В зависимости от типа секретируемых интерлейкинов различают Тх1- и Тх2-клетки, образующиеся из Тх0-клеток. Тх1-клетки активируются под действием ИЛ-12 и ИФγ, тогда как ИЛ-4 подавляет их активность; в случае Тх2-клеток имеет место обратное. Вирусы и бактерии (главным образом внутриклеточные), активируя естественные клетки-киллеры, индуцируют Тх1-ответ. Напротив, аллергены и паразиты, обусловливающие продукцию ИЛ-4, вызывают Тх2-ответ. В условиях in vivo различия между Тх1- и Тх2-клетками, вероятно, не столь очевидны, как это представлено на схеме. Эозинофилы синтезируют токсические белки, высвобождаемые из гранул и воздействующие на паразитов.

активность естественных клеток-киллеров (НК-клеток) и сильный ответ Т-хелперов 1 типа – **Тх1-ответ**. Этот ответ характеризуется ранней продукцией ИФγ, повышенной активностью фагоцитов и элиминацией антигена активированными ИФγ макрофагами, а также образованием опсонизирующих антител IgG2 (см. разд. Система комплемента) и ответом цитотоксических Т-клеток. При этом важную роль в образовании Тх1-клеток играет ИЛ-12, подавляющий развитие Тх2-клеток.

Инвазии гельминтов и многих других паразитов вызывают раннюю продукцию ИЛ-4, под влиянием которого иммунный ответ развивается по **Тх2-типу**. Тх2-клетки мобилизуют и активируют эозинофильные гранулоциты и индуцируют образование IgG1 и IgE. В случаях аллергии и атопии имеет место чрезмерный, патологический Тх2-ответ. Тх2-ответу способствуют интерлейкины ИЛ-4 и ИЛ-5, причем ИЛ-4 подавляет развитие Тх1-клеток.

Цитотоксические Т-клетки (Т-клетки CD8⁺)

Важная функция зрелых Т-клеток $CD8^+$ состоит в лизировании клеток-мишеней. В большинстве случаев они распознают пептиды эндогенного происхождения, которые синтезируются клетками или находящимися в них внутриклеточными паразитами, при условии презентации этих пептидов в комплексе с **МНС-молекулами класса I**. В индукции цитотоксических Т-клеток $CD8^+$ хелперные клетки часто либо не участвуют, либо выполняют лишь косвенную роль. Однако, если антигенный стимул и сопутствующее воспаление минимальны, количество секретируемых Т-хелперами цитокинов может быть недостаточным, и тогда индукция Т-клеток $CD8^+$ без Т-клеточной помощи снижается. Т-клетки $CD8^+$ оказывают цитотоксическое действие либо через контакт с клеткой-мишенью, либо выделяя перфорин (агент, образующий поры в мембране клетки-мишени и этим вызывающий ее лизис), либо индуцируя апоптоз с помощью системы Fas–лиганд Fas. Кроме того, Т-клетки $CD8^+$ секретируют ИФγ и интерлейкины, опосредующие нецитотоксические эффекторные функции (рис. 2.6). Роль **перфорина** в **цитолизе** при непосредственном контакте, вызываемом НК-клетками и цитотоксическими Т-клетками (см. рис. 2.8), была исследована на так называемых нокаутных мышах, в данном случае мышах, у которых в результате гомологичной рекомбинации был поврежден ген перфорина и тем самым исключен синтез этого белка. Использование таких мышей

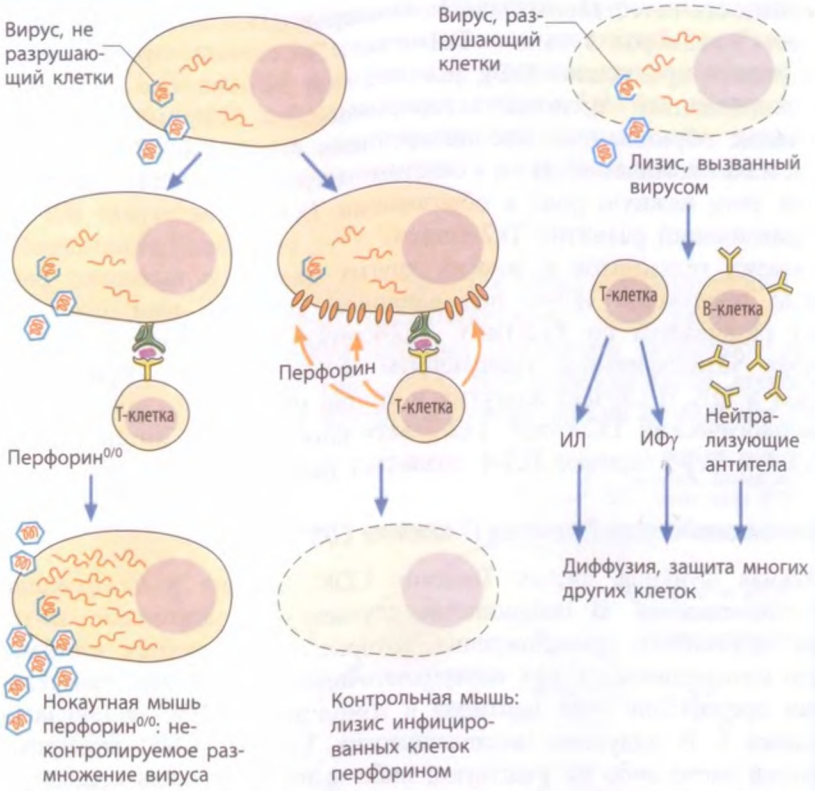


Рис. 2.6. Защита против вирусов, обеспечиваемая Т-клетками. Некоторые вирусы разрушают инфицированные ими клетки хозяина (*справа*), другие такой способностью не обладают (*слева*). Существуют также вирусы, занимающие промежуточное положение. Цитотоксические Т-клетки могут разрушать инфицированные вирусом клетки с помощью перфорина при прямом контакте, тем самым препятствуя репликации вируса (*в центре*). Клиническая картина инфекции определяется балансом между защитным эффектом (подавление размножения вируса) и патологическими изменениями, возникающими в результате разрушения клеток. У мышей, нокаутных по гену перфорина (перфорин$^{0/0}$), Т-клетки не продуцируют перфорин и поэтому не способны разрушать инфицированные клетки, хотя обладают возможностью инициировать апоптоз с участием Fas. В этом случае нецитопатические вирусы беспрепятственно реплицируются. В случае инфекций, вызываемых относительно быстро реплицирующимися вирусами, растворимые противовирусные интерлейкины (в том числе ИФγ и ФНОα) и нейтрализующие антитела оказываются более эффективными, чем цитолитические Т-клетки (Тц), поскольку растворимые белки благодаря диффузии способны обеспечить защиту большего числа клеток, чем Тц.

позволило установить, что перфорин имеет существенное значение в первую очередь для уничтожения *нецитопатогенных вирусов*, *опухолевых клеток* и *трансформированных клеток*, а также важен для защиты против высоковирулентных вирусов, образующих синцитий (например, вируса оспы). **Нецитолитические эффекторные механизмы** действия клеток $CD8^+$, в первую очередь секреция ИФγ, играют большую роль в ответе на *цитопатические вирусы* и *внутриклеточные бактерии*. Однако для высвобождения внутриклеточных микроорганизмов и паразитов (например, лейшманий) из соматических клеток, экспрессирующих только антигены МНС класса I, необходимо также участие цитолитических эффекторных механизмов.

Цитокины и молекулы адгезии

Цитокины – это регуляторные белки, выделяемые клетками иммунной системы. Большая часть их представляет собой гликопротеины. Цитокины оказывают разнообразные биологические эффекты на клетки, несущие рецепторы цитокинов (табл. 2.2). Ранее цитокинам присваивали различные названия в зависимости от их клеточного происхождения: цитокины, продуцируемые макрофагами/моноцитами, обозначали как **монокины**, цитокины, образуемые лимфоцитами, как **лимфокины**, цитокины, участвующие главным образом в клеточных взаимодействиях, называли **интерлейкинами**. Все цитокины – это низкомолекулярные белки, мол. масса которых не превышает 60 кДа (в большинстве случаев она составляет менее 25 кДа). Они образуются локально, имеют очень короткое *время полужизни* (от нескольких секунд до минут) и действуют в *пикомолярных концентрациях*. Цитокины действуют *паракринно* (вблизи места образования), но одновременно способны действовать и на продуцирующие их клетки (*аутокринный* эффект). Взаимодействуя с высокоспецифичными клеточными рецепторами, они либо вызывают ответ, специфический для данных клеток, либо индуцируют эффекты более общего характера (высвобождение медиаторов, экспрессию дифференцировочных молекул, изменения экспрессии определенных молекул клеточной поверхности). В большинстве случаев цитокины оказывают *плейотропный эффект*, т. е. различным образом или одинаково влияют на клетки одного или многих типов. В зависимости от функций цитокины подразделяют на следующие группы:

Таблица 2.2. **Наиболее важные цитокины и костимуляторы иммунной системы, их рецепторы и функции**

Цитокины/ костимуляторы/ хемокины	Рецептор	Цитокины/рецепторы цитокинов	
		Клетки-продуценты	Функции/эффекты
Интерлейкины			
ИЛ-1	CD121 (α) β	Макрофаги, эндотелиальные клетки	Вызывает лихорадку вследствие действия на гипоталамус, активирует НК-клетки, стимулирует Т- и В-клетки
ИЛ-2 (фактор роста Т-клеток)	CD25 (α) CD122 (β) CD132 γc	Т-клетки	Стимулирует пролиферацию Т-клеток
ИЛ-3 (общий колониестимулирующий фактор)	CD123, βc	Т- и В-клетки, эпителиальные клетки тимуса	Синергичное действие при гемопоэзе
ИЛ-4	CD124, γc	Тх2-клетки, тучные клетки	Активация В-клеток, переключение на синтез IgE
ИЛ-5	CD125, βc	Т-клетки, тучные клетки	Стимуляция роста и дифференцировки эозинофилов
ИЛ-6	CD126, CD130	Т-клетки, макрофаги	Стимуляция роста и дифференцировки Т- и В-клеток, иммунный ответ острой фазы
ИЛ-7	CD127, γc	Строма костного мозга	Стимуляция роста пре-В- и пре-Т-клеток
ИЛ-10		Т-хелперы (у мыши Тх2), макрофаги, вирус Эпштейна–Барр	Активный ингибитор макрофагов, подавляет воспаление
ТФР-β (трансформирующий фактор роста β)	ТФР-βР	Многие клетки, включая моноциты и Т-клетки	Подавляет клеточный рост, инактивирует макрофаги (угнетает активность ИЛ-1 и ФНОα), фактор переключения на синтез IgA
ИЛ-12		В-клетки, макрофаги	Активирует НК-клетки, индуцирует дифференцировку Т-клеток $CD4^+$, способствует продукции ИФγ

Таблица 2.2 (продолжение)

Цитокины/ костимуляторы/ хемокины	Рецептор	Цитокины/рецепторы цитокинов	
		Клетки-продуценты	**Функции/эффекты**
ИЛ-13	ИЛ-13Р, γc	Т-клетки	Стимулирует рост и дифференцировку В-клеток, подавляет продукцию воспалительных цитокинов макрофагами
		Эозинофилы	Продукция эотоксина
ИЛ-15	ИЛ-15Р, γc	Т-клетки, плацента, мышечные клетки	Сходны с ИЛ-2, действует также в кишечнике
ГМ-/Г-/М-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный и макрофагальный КСФ)	CD116, βc	Макрофаги, Т-клетки	Стимулируют рост и дифференцировку клеток миеломоноцитарной линии (ГМ-КСФ) или моноцитарной линии (М-КСФ), остеобластов
ФИЛ (фактор ингибирования лейкоза)	ФИЛ-Р, CD130	Строма костного мозга, фибробласты	Содержится в эмбриональных стволовых клетках; по функциям сходен с ИЛ-6, ИЛ-11
Интерфероны (ИФ)			
ИФγ	CD119	Т-клетки, НК-клетки	Активирует макрофаги, повышает экспрессию МНС, оказывает антивирусный эффект
ИФα	CD118	Лейкоциты	Оказывает антивирусный эффект, повышает экспрессию МНС I
ИФβ	CD118	Фибробласты	Оказывает антивирусный эффект, повышает экспрессию МНС I
Семейство ФНО (фактора некроза опухолей)			
ФНОα (кахексин)	p55, p75, CD120a, CD120b	Макрофаги, НК-клетки	Местное воспаление, активация эндотелия
ФНОβ (лимфотоксин), ЛТ, ЛТα	P55, P75, CD120a, CD120b	Т-клетки, В-клетки	Активация эндотелия
ЛТβ	ТβР	Т-клетки, В-клетки	Неизвестны

Таблица 2.2 (продолжение)

Цитокины/ костимуляторы/ хемокины	Рецептор	Цитокины/рецепторы цитокинов	
		Клетки-продуценты	**Функции/эффекты**
Лиганд CD40 (CD40L)	CD40	Т-клетки, тучные клетки	Активация В-клеток, переключение классов Ig
Лиганд Fas (FasL)	CD95 (Fas)	Т-клетки	Индукция апоптоза, Ca^{2+}-независимая цитотоксичность
Хемокины			
ИЛ-8 (CXCL8)	CXCR1, CXCR2	Активированный эндотелий, активированные фибробласты	Привлечение и дегрануляция нейтрофилов
MCP-1 (хемоаттрактивный белок для моноцитов) [CCL2]	CCR2	Активированный эндотелий, тканевые макрофаги, синовиальные клетки	Привлечение моноцитов и Т-лимфоцитов
MIP-1α (воспалительный белок макрофагов) [CCL3]	CCR5, CCR1	Т-клетки, активированные макрофаги	Привлечение моноцитов и Т-лимфоцитов
MIP-1β [CCL4]	CCR5	Т-клетки, активированные макрофаги	Привлечение моноцитов и Т-лимфоцитов
RANTES (хемокин, выделяемый нормальными Т-клетками при активации) [CCL5]	CCR5, CCR1, CCR3	Т-клетки, тромбоциты	Привлечение моноцитов и Т-лимфоцитов
IP10 (белок, индуцированный ИФγ) [CXCL10]	CXCR3	Воспаленные ткани после воздействия ИФγ (повсеместно ??)	
Mig. (CXCL9) I-TAC (CXCL11) (ИФγ-индуцибельный Т-клеточный альфа-аттрактант)	CXCR3	Привлечение активированных Т-клеток	
Эотаксин (CCL11)	CXCR3	Эндотелиальные, эпителиальные клетки	Образование инфильтрата при аллергических заболеваниях, например при астме
MDC (макрофагальный хемокин) [CCL22]	CCR4	ДК Т-клеточной зоны, активированные В-клетки, моноциты	Способствует Т–В-кооперации при гуморальном иммунном ответе

Таблица 2.2 (продолжение)

Цитокины/ костимуляторы/ хемокины	Рецептор	Цитокины/рецепторы цитокинов	
		Клетки-продуценты	**Функции/эффекты**
Фракталкин (CX3CL1)	CX_3CR1	Кишечный эпителий, эндотелий, макрофаги	Эндотелиальный фракталкин: активация тромбоцитов; связывание плазмодиев на инфицированных эритроцитах
Конститутивные хемокины			
LARC (печеночный, выделяемый при активации хемокин) MIP-3α	CCR6	Эпителий кишечника, пейеровы бляшки	Участие в иммунном ответе слизистых оболочек
SLC (хемокин вторичных лимфоидных органов)	CCR7	Высокий эндотелий лимфоузлов, Т-клеточная зона	Способствует поступлению наивных Т-клеток, контакту Т-клеток с ДК
TECK (хемокин, экспрессируемый в тимусе, CCL25)	CCR9	Эпителий тимуса и кишечника	Предполагаемая роль при селекции Т-клеток
SDF-1α (фактор клеток стромы, CXCL12)	CXCR4 (другое название – фузин)	Клетки стромы костного мозга	Участвует в гемопоэзе, ингибирует проникновение в клетки Т-тропного ВИЧ
BCA-1 (В-клеточный аттрактант, CXCL13)	CXCR5	Фолликулярные дендритные клетки (?)	Контакт Тх- и В-клеток, контакт Тх-клеток и фолликулярных ДК
Суперсемейство иммуноглобулинов			
B7.1 (CD80)	CD28 (промотор); CTLA-4 (ингибитор)	Антигенпрезентирующие клетки	Костимуляция Т-клеточного ответа
B7.2 (CD86)	CD28; CTLA-4	Антигенпрезентирующие клетки	Костимуляция Т-клеточного ответа

ДК – дендритные клетки

- цитокины, способствующие воспалению; к ним относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα и хемокины (например, ИЛ-8);
- цитокины, подавляющие воспаление; ИЛ-10, ТФРβ;
- цитокины,стимулирующие гемопоэз; ИЛ-3, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-5, ИЛ-7;
- антиинфекционные цитокины; ИФα, ИФβ, ИФγ, ФНОα;

- антипролиферативные цитокины; ИФα, ИФβ, ФНОα, ТФРβ;
- цитокины, активирующие Т-клетки: пре-Т-клетка, эффект ИЛ-7 → наивная Т-клетка, эффект ИЛ-27 → незрелая Т-клетка, эффекты ИЛ-7 – ИЛ-12 → эффекторная Т-клетка, эффект ИЛ-23 → клетка памяти и
- цитокины, активирующие В-клетки; CD40L, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-3, ИЛ-4.

Молекулы адгезии выполняют важную роль при контактах и взаимодействиях клеток различных типов. Лимфогемопоэтическая клетка образует контакт с другой клеткой, если на поверхности одной из этих клеток присутствует молекула, способная взаимодействовать с лигандом, имеющимся на другой. Результатом взаимодействия может быть клеточный сигнал, индуцирующий дифференцировку или функциональные изменения клетки-мишени, как, например, при контакте между АПК и Т-клеткой. Большинство молекул адгезии состоит из многих пептидных цепей, различные комбинации которых различаются по своим эффектам. Для осуществления конечной стадии дифференцировки клеток часто необходим каскад взаимодействий. *Молекулы клеточной адгезии* подразделяются на Ig-*суперсемейство* (представители – ICAM, VCAM), *семейство интегринов* (функциональные антигены лимфоцитов LFA-1, VLA-4), *семейство селектинов* (E-, L- и P-селектины), *семейство кадгеринов* и различные другие семейства. Селектины и интегрины выполняют также важную роль при взаимодействии лейкоцитов со стенками сосудов; например, они регулируют миграцию лейкоцитов из кровотока в область тканевого воспаления или поступление рециркулирующих лимфоцитов через посткапиллярные «высокоэндотелиальные венулы» (ВЭВ) в паренхиму лимфоузлов. Так, взаимодействие молекулы VLA-4, присутствующей на поверхности активированных Т-клеток, с молекулами VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток, стимулированных ИФγ/ФНОα, при участии металлопротеаз матрикса (MMP2) приводит к связыванию и миграции Т-клеток из сосудов в ткани (например, при рассеянном склерозе).

Семейство **хемокинов** (*хемо*аттрактивных цито*кинов*) включает более 30 низкомолекулярных (8–12 кДа), в большинстве секретируемых белков, участвующих в привлечении клеток зоны воспаления (например, моноцитов) в воспаленную ткань и оказывающих влияние на рециркуляцию лейкоцитов всех классов

(табл. 2.2). Наряду с хемотаксическими свойствами некоторые цитокины обладают способностью активировать клетки-мишени. В зависимости от структуры N-концевой области молекулы хемокины подразделяют на три семейства: хемокины *СС-семейства* выделяют по присутствию в этой области двух соседствующих остатков цистеина, хемокины *СХС-семейства* – по присутствию двух остатков цистеина, между которыми находится другой аминокислотный остаток. Хемокины групп *СХ3С* и *С* содержат лишь по одному представителю; это фракталкин и лимфотактин соответственно. Хотя N-концевая область в молекулах данных белков обладает биологической активностью, нельзя достоверно определить их биологическую функцию исходя из аминокислотной последовательности. Для хемокинов установлен сетевой характер функционирования и некоторая избыточность функций, проявляющаяся в том, что один и тот же хемокин способен взаимодействовать с многими рецепторами и один и тот же рецептор распознает различные хемокины и активности цитокинов частично перекрываются.

По функциям хемокины делятся на два класса. *Воспалительные хемокины* высвобождаются клетками пораженной ткани при воспалении или инфекции как медиаторы неспецифического иммунного ответа. Вместе с молекулами адгезии эндотелия эти хемокины определяют клеточный состав образующегося инфильтрата. В отличие от них *конститутивные хемокины* продуцируются в первичных или вторичных лимфоидных органах, где регулируют тонкую локализацию лимфоцитов в различных лимфоидных компартментах. Важное значение имеет участие хемокинов в создании микроокружения в зоне воспаления и в лимфоидной ткани.

Рецепторы хемокинов представляют собой мембранные белки, содержащие семь трансмембранных сегментов и сопряженные с G-белками. Соответственно приведенной выше номенклатуре хемокинов их обозначают как CCR, CXCR или CX3CR с добавлением порядкового числа. Некоторые вирусы, например цитомегаловирус, содержат гены белков, аналогичных рецепторам хемокинов. Это позволяет данным вирусам быстро нейтрализовать индуцированные местно хемокины и тем самым обеспечивает им известное преимущество. Клетки эндотелия экспрессируют антиген Даффи – рецептор, с высокой аффинностью связывающий различные хемокины. Однако это взаимодействие не индуцирует

передачу внутрь клетки сигнала, в связи с чем предполагается, что данный рецептор служит для презентации хемокинов циркулирующим с кровью лейкоцитам. Кроме того, антиген Даффи связывает *Plasmodium vivax*. Инфицирование Т-клеток вирусом иммунодефицита человека, ВИЧ, происходит в результате связывания его молекулой CD4 и одним из рецепторов хемокинов (главным образом CCR5 или CXCR4, но также и CCR3).

Toll-подобные рецепторы (TLR) и их лиганды (табл. 2.3). Эти рецепторы связывают важные компоненты клеток патогенных микроорганизмов, прежде всего отсутствующие у высших позвоночных структуры, богатые лейциновыми повторами. Мишени Toll-подобных рецепторов частично перекрываются с мишенями других рецепторов и частично специфичны (табл. 2.3).

Таблица 2.3. **Естественная (врожденная) резистентность: наиболее важные рецепторы и лиганды**

Рецепторы	Структуры-мишени	Эффекторные функции
Естественные (спонтанные, или нормальные) антитела	Поверхностные антигены инфекционных агентов	Активация комплемента Опсонизация
Комплемент	Поверхностные антигены микробов и вирусов	
Маннозосвязывающий лектин (MBL)	Маннозосодержащие углеводные структуры на поверхности инфекционных агентов	
С-реактивный белок (CPR)	Фосфатидилхолин	
Белок, связывающий ЛПС (LBP)	Бактериальные липополисахариды (ЛПС)	Образование комплекса TLR4-CD14-MD-2
Toll-подобные рецепторы (TLR)		
TLR2	Компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и дрожжей	Воспалительные цитокины, активация макрофагов и ДК, хемотаксис фагоцитов
TLR3	Двухцепочечная РНК (дцРНК)	Индукция ИФβ
TLR4	ЛПС	Привлечение фагоцитов, активация макрофагов и ДК, индукция секреции воспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1, ИЛ-4 и ФНО
TLR5	Флагеллин	
TLR9	CpG	

Антителозависимый клеточный иммунитет и естественные клетки-киллеры

Посредством своих Fc-рецепторов лимфоциты способны неспецифически связывать антитела класса IgG и благодаря этому воздействовать на специфические клетки-мишени (например, инфицированные или трансформированные клетки). Этот феномен, называемый антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью (АЗКЦ), обнаруживается in vitro, однако его значение in vivo остается неясным. В реакциях АЗКЦ могут участвовать также естественные, или нормальные, клетки-киллеры (НК-клетки). Они образуются независимо от тимуса, на ранней стадии развития иммунитета приобретают способность продуцировать ИФγ (без участия специфических рецепторов) и поэтому направляют развитие иммунного ответа по Тх1-типу. НК-клетки в первую очередь реагируют на клетки, не экспрессирующие молекулы МНС класса I, и утрачивают активность при взаимодействии с молекулами МНС. Свои мишени НК-клетки распознают с помощью особых рецепторов (очевидно, не экспрессируемых клонально). По-видимому, НК-клетки выполняют важную роль в ранней фазе защитной реакции при инфекционных болезнях, однако точно их значение пока не установлено. Индукции НК-клеток способствует вызываемая вирусами продукция ИФα и ИФβ. НК-клетки участвуют также в реакциях трансплантационного иммунитета, направленных прежде всего против стволовых клеток.

Гуморальные антителозависимые эффекторные механизмы

Конечная цель иммунного ответа – это инактивация (нейтрализация) и удаление чужеродных веществ, микроорганизмов и вирусов, отторжение чужеродных клеток и подавление размножения измененных (опухолевых) клеток. Эффекторные клетки и механизмы, выполняющие эти функции, сами по себе неспецифичны и лишь в результате распознавания чужеродных или измененных структур другими компонентами иммунной системы действие эффекторных механизмов направляется на мишени. Так, в результате того что антитела опсонизируют клетки пневмококков, т. е. покрывают их поверхность и вызывают отложение на ней компонентов комплемента, существенно возрастает фагоцитоз этих микробных клеток, тогда как в отсутствие антител они устойчивы к фагоцитозу за счет своей полисахаридной капсулы.

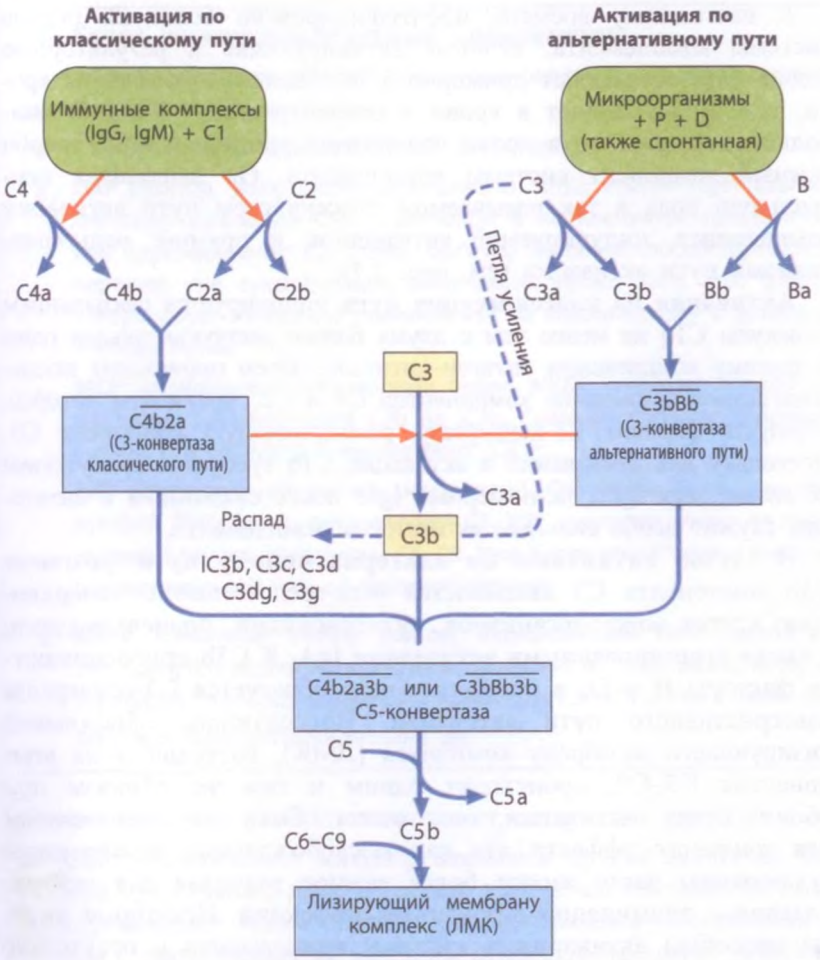
Многие клетки иммунной системы, в первую очередь фагоциты, несут на своей поверхности рецепторы для Ig различных классов и подклассов (интересно, что такими рецепторами обладают также некоторые бактерии, например стафилококки). Тучные клетки, базофильные гранулоциты и эозинофилы, на поверхности которых присутствуют антитела класса IgE к аллергенам, после связывания этих антител со специфическим аллергеном дегранулируют, высвобождая различные фармакологически активные медиаторы, в том числе амины (например, гистамин). Эти медиаторы вызывают типичные клинические проявления аллергической реакции (см. также с. 101).

2.4. Система комплемента

Система комплемента (С-система) (рис. 2.7), осуществляющая неспецифическую защиту против возбудителей инфекционных заболеваний, включает белки плазмы крови и их клеточные рецепторы. К функциям системы комплемента относятся

- **опсонизация** инфекционных агентов и других чужеродных веществ, приводящая к эффективному удалению возбудителя. Благодаря связыванию компонентов комплемента с поверхностью клеток-мишеней усиливается активность фагоцитарных клеток, активируются клетки зоны воспаления, хемотаксис и высвобождение медиаторов воспаления; все это обеспечивает бóльшую эффективность действия бактерицидных механизмов и лизирования клеток-мишеней (рис. 2.8);
- **солюбилизация** иммунных комплексов (комплексов антиген–антитело) и
- **участие в транспорте** иммунных комплексов, их элиминации и разрушении.

► **Рис. 2.7.** Система комплемента: активация по классическому и альтернативному путям. Активацию комплемента по классическому пути вызывают комплексы антиген–антитело, по альтернативному пути – компоненты микробных клеток. Общим для обоих путей является образование С3-конвертазы, расщепляющей компонент С3 на фрагменты С3а и С3b. Связываясь с С3-конвертазой, С3b образует С5-конвертазу. Высвобождаемый при ее действии фрагмент С5b вместе с факторами комплемента С6–С9 откладывается на клеточной мембране в виде лизирующего мембрану комплекса (ЛМК). Рецепторы В-лимфоцитов распознают продукты разрушения С3b, которые спо-



собствуют продукции антител, а также фагоцитозу возбудителя. Продукты расщепления C3a и C4a обладают хемотаксическими свойствами и стимулируют образование молекул адгезии. *О номенклатуре*: компоненты альтернативного пути обозначают прописными буквами (B, D, H, I; P – пропердин); компоненты классического пути и ЛМК – буквой C и арабскими цифрами (1–9). Фрагменты компонентов комплемента обозначают строчными буквами, причем первую отщепляющуюся, обычно низкомолекулярную часть буквой a (например, C3a) и остающуюся, связанную часть – буквой b (например, C3b), следующую отщепляющуюся часть буквой c и т. д. Часто образуется комплекс, состоящий из многих молекул; для его обозначения наименования отдельных компонентов пишут подряд, обычно с надстрочной чертой.

К настоящему времени идентифицировано более 20 белков системы комплемента, включая активирующие и регуляторные белки. Они составляют примерно 5 % общего белка плазмы крови, т. е. присутствуют в крови в концентрации 3–4 г/л. В наибольшем количестве в крови содержится компонент С3 – особо важный компонент системы комплемента. Он выполняет центральную роль в так называемом классическом пути активации комплемента, индуцируемой антителами, и прямом, «альтернативном» пути активации (см. рис. 2.7).

Активация по классическому пути инициируется связыванием молекулы C1q не менее чем с двумя близко расположенными один к другому комплексами антиген–антитело. Затем происходит последовательное связывание компонентов С4 и С2, фрагменты которых образуют фермент С3-конвертазу, расщепляющую компонент С3. Поскольку для связывания и активации C1q требуется присутствие не менее двух IgFc, пентамерный IgM после связывания с антигеном служит особо сильным активатором комплемента.

В случае **активации по альтернативному пути** фрагмент C3b компонента С3 связывается непосредственно с поверхностью клеток микроорганизмов, эндотоксинами, полисахаридами, а также агрегированными антителами IgA. К C3b присоединяются факторы B и D, в результате чего образуется С3-конвертаза альтернативного пути активации. Последующее образование лизирующего мембрану комплекса (ЛМК), состоящего из компонентов С5–С9, происходит одним и тем же образом при обоих путях активации, но может быть несущественным для конечного эффекта, так как высвобождаемые хемотаксины и опсонины часто имеют более важное значение для нейтрализации и элиминации возбудителя инфекции. Некоторые вирусы способны активировать систему комплемента в отсутствие антител, непосредственно связывая C1q. В наибольшей степени это свойственно ретровирусам (включая ВИЧ). Длительная активация комплемента в отсутствие строгого контроля могла бы приводить к лизису собственных клеток организма, например эритроцитов. Контроль обеспечивается тем, что активация комплемента происходит только в том случае, если С1 связывается с двумя или большим числом молекул IgM или IgG, т. е. преимущественно с Fc-фрагментами антител, связанных с поверхностными антигенами микроорганизмов. Кроме того, активацию комплемента регулируют перечисленные ниже белки.

Белки, регулирующие систему комплемента

К настоящему времени изучены следующие регуляторные белки системы комплемента:

- **C1-ингибитор**; подавляет активацию по классическому пути;
- **DAF** (фактор, ускоряющий диссоциацию, ФУД); препятствует взаимодействию фрагмента C3b с фактором B на клеточной поверхности или присоединению C2 к C4b. Частично он также способствует растворению уже существующих комплексов. Кроме того, этот фактор контролирует активацию комплемента по классическому и альтернативному путям;
- **MCP** (мембранный кофакторный белок, МКБ); усиливает активность факторов, расщепляющих C3b на iC3b. Сходным образом действуют фактор H и рецептор 1 комплемента (CR1);
- **HRF** (гомологичный фактор рестрикции). Синонимы: белок, ингибирующий ЛМК; белок, связывающий C8. HRF защищает клетки от лизиса, вызываемого комплексом C5–C9. Этот белок отсутствует у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией;
- **CD59**. Синонимы: HRF20, фактор, ингибирующий ЛМК, протектин. Это присутствующий на клеточной поверхности гликолипид, который ингибирует присоединение C9 к комплексу C5b–C8 и тем самым препятствует лизису клетки-мишени.

Компоненты комплемента выполняют следующие функции.

- **C3b:** опсонизирует микроорганизмы и другие антигены, либо непосредственно, либо в составе иммунных комплексов. «Маркированные» таким образом микроорганизмы связываются затем с рецепторами на макрофагах (R), эритроцитах (CR1) или B-клетках (CR2).
- **C3a и C5a:** усиливают дегрануляцию базофилов и тучных клеток, в соответствии с чем названы анафилатоксинами. Выделяемые этими клетками вазоактивные амины (например, гистамин) повышают проницаемость сосудов, индуцируют сокращение гладкой мускулатуры и стимулируют метаболизм арахидоновой кислоты. Фрагмент C5a действует также как хемотаксический аттрактант для гранулоцитов и моноцитов, способствует их агрегации, стимулирует окислительные процессы и способствует высвобождению факторов, активирующих тромбоциты.

- **«Ранние» С-факторы**, в частности **С4:** взаимодействуют с иммунными комплексами и в результате подавляют их выпадение (отложение).
- **Терминальные компоненты (С5–С9):** образуют лизирующий мембрану комплекс, который вызывает лизис микробных и других клеток.
- С участием рецепторов **CR1** и **CR2** осуществляется общее регуляторное влияние на В-клеточный ответ.

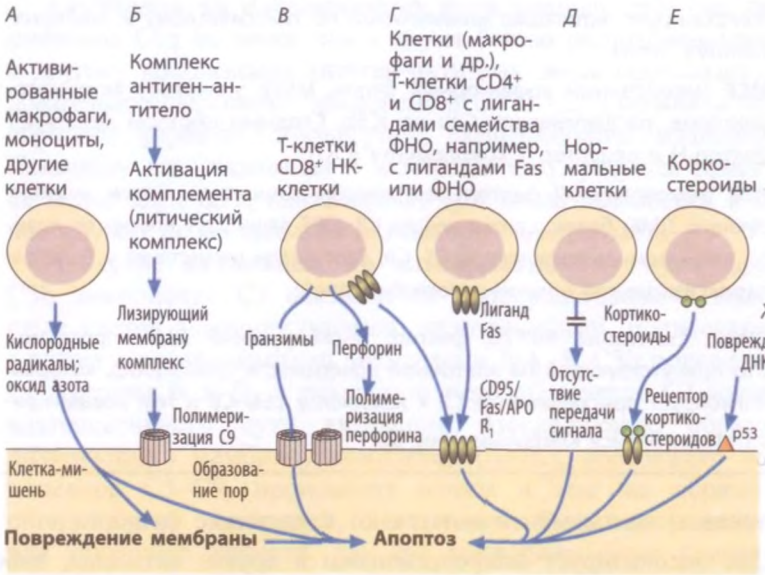


Рис. 2.8. Иммуноопосредованная гибель клеток. Кислородные радикалы и оксид азота (*А*), лизирующий мембрану комплекс, образующийся при активации комплемента (*Б*) и перфорин (*В*) вызывают гибель клеток в результате повреждения клеточной мембраны. Связывание Fas с лигандом Fas (FasL) или ФНО с $ФНОР_1$ (*Г*), отсутствие сигнализации, передаваемой различными рецепторами (*Д*), кортикостероиды, связывающиеся с рецепторами и внутриклеточными структурами (*Е*), а также повреждения ДНК (*Ж*) приводят к апоптозу вследствие изменений в передаче сигнала. (Fas = антигенная структура F). Апоптоз могут вызывать две различные цепи событий; в одном случае взаимодействие Fas/FasL при участии FADD вызывает активацию прокаспазы 8; в другом случае в результате активации митохондрий происходит высвобождение (APAF1)/цитохрома *c*. Оба пути приводят к апоптозу вследствие активации прокаспазы 3.

- Рецепторы комплемента: CR1 (CD35) связывает C3b и C4b; экспрессируется клетками различных типов, включая гранулоциты, макрофаги и лимфоциты; CR2 (CD21) связывает C3b на В-лимфоцитах (= рецептор вируса Эпштейна–Барр).

2.5. Иммуноопосредованная клеточная гибель

Известные к настоящему времени механизмы клеточной гибели, обусловленной взаимодействием с клетками иммунной системы и процессами дифференцировки, представлены на рис. 2.8.

Глава 3 Иммунологическая толерантность

Т-клеточная толерантность, определяемая как отсутствие иммунореактивности, может быть обусловлена многими факторами: 1) отрицательной селекцией (делецией) иммунореактивных Т-клеток в тимусе; 2) отсутствием или слишком кратковременным пребыванием аутоантигенов или чужеродных антигенов во вторичных лимфоидных органах либо недостаточным количеством антигенного материала; 3) избыточной, истощающей стимуляцией Т-клеток чрезмерным количеством присутствующего во всем организме антигена. Кроме того, возможно, что Т-клетки могут стать временно «анергичными» в результате частичной или неполной стимуляции. Известен факт существования аутореактивных (аутоиммунных) **В-клеток**; вероятно, наличие таких клеток связано с отсутствием отрицательной селекции. Исключением могут быть В-клетки, специфичные к собственным мембраносвязанным антигенным детерминантам; эти клетки частично делетируются или являются анергичными. В-клетки интенсивно реагируют на антигены, несущие повторяющиеся детерминанты, даже если это аутоантигены. Однако на растворимые, мономерные антигены они отвечают лишь в том случае, когда получают Т-клеточную помощь. Таким образом, В-клеточная толерантность в значительной степени обусловлена структурными особенностями антигена и Т-клеточной толерантностью.

Концепция иммунологической толерантности базируется на том, что иммунная система не реагирует на собственные антигены организма, но отвечает на чужеродные антигены. Толерантность – это приобретенное состояние; она определяется как избирательное отсутствие иммунореактивности по отношению к определенным антигенам.

3.1. Т-клеточная толерантность

Различают **центральную толерантность**, возникающую в тимусе и основанную на *отрицательной селекции* (делеции) соответствующих Т-клеток, и **периферическую толерантность**.

Последняя возникает в результате истощающей стимуляции антигенреактивных Т-клеток, которая приводит к их клональной пролиферации, дифференцировке и гибели. Предполагаются и частично подтверждены экспериментально следующие механизмы, обусловливающие отсутствие ответа Т-клеток на периферии (табл. 2.1).

- **Т-клетки способны игнорировать или не замечать антигены.** Как аутоантигены, так и чужеродные антигены могут присутствовать только на периферии (в периферических органах и тканях), в эпителиальных, мезенхимальных и нейроэктодермальных клетках. Эти клетки не мигрируют, и соответствующие антигены не транспортируются АПК (или переносятся в незначительных количествах) и поэтому никогда не попадают (или поступают также лишь в незначительных количествах) в лимфоидные органы. Т- и В-клетки либо не замечают такие антигены, либо не реагируют на них. Большинство собственных антигенов, отсутствующих в сыворотке крови и на (или в) лимфогемопоэтических клетках, относятся к категории игнорируемых, но потенциально иммуногенных аутоантигенов. Это создает благоприятные условия для некоторых вирусов. Так, иммунная система игнорирует вирус бешенства, пока он находится в аксонах, или вирусы папилломы, если они локализованы исключительно в кератиноцитах (бородавки у человека). Иммунный ответ может быть индуцирован только в селезенке и лимфоузлах, и неактивированные Т-клетки не мигрируют на периферию – в основном по этой причине многие аутоантигены и некоторые чужеродные антигены игнорируются Т-клетками. Предполагается также, что Т- и В-клетки, взаимодействующие с такими антигенами на периферии, становятся анергичными или инактивируются прежде всего потому, что на периферии отсутствует второй, костимулирующий сигнал. Однако в пользу этого предположения существуют лишь косвенные доказательства. Эксперименты, результаты которых свидетельствуют об «индифферентности» Т-клеток, описаны ниже. Вероятно, многие аутоантигены (а также периферические опухоли) игнорируются иммунной системой аналогичным образом. Вместе с тем такие аутоантигены служат источником возникновения аутоиммунитета.
- **Полная, истощающая стимуляция Т-клеток.** Когда антиген, независимо от того, собственный он или чужеродный,

присутствует на очень большом числе АПК в лимфоидных органах и периферических клетках, происходит столь интенсивная стимуляция всех Т-клеток, несущих специфические рецепторы к данному антигену, что эти клетки превращаются в короткоживущие эффекторные клетки и погибают через 2–4 сут. Эта последняя фаза стимуляции может также соответствовать предполагаемому состоянию анергии (см. табл. 2.1). В связи с этим анергию, т. е. неспособность реагировать на антигенный стимул in vitro, можно предположительно объяснить тем, что в данных Т-клетках произошла индукция апоптоза (запрограммированной клеточной гибели; см. рис. 2.8). После того как все полностью дифференцированные эффекторные клетки отмирают, состояние реактивности исчезает. Вновь созревающие тимоциты частично подвергаются отрицательной селекции в тимусе, если в него поступает чужеродный антиген (например, при хронических инфекциях, вызываемых нецитопатогенными вирусами), либо во вторичных лимфоидных органах постоянно идет процесс истощающей стимуляции.

По-видимому, истощающую стимуляцию Т-клеток вызывают вирус гепатита С и ВИЧ. Экспериментально она продемонстрирована в опытах на мышах на примере инфекции, вызванной нецитопатогенным вирусом лимфоцитарного хориоменингита. Возможно, тот же принцип лежит в основе возникновения лимфоцитарного химеризма при трансплантации печени, когда в результате относительно кратковременной иммуносупрессии в организме реципиента расселяются многочисленные дендритные клетки и при этом исчезают Т-клетки реципиента, специфически реагирующие против чужеродных молекул МНС.

■ *Два важных эксперимента по индукции иммунного ответа*

Перенос антигенов антигенпрезентирующими клетками по лимфатическим путям в центральные лимфоидные органы. *Эксперимент с кожным лоскутом.* Для доказательства того, что антиген, присутствующий на периферии (например, в коже), вначале должен быть доставлен АПК *по лимфатическим путям* в регионарные лимфоузлы, где он только и вызывает иммунный ответ, у морской свинки изолировали кожный лоскут таким образом, чтобы сохранить его сосудистые связи с организмом животного (лимфатический сосуд, вена и артерия). После того как

лоскут сенсибилизировали путем нанесения антигена, в ответ на вторую аппликацию того же антигена в любом другом участке кожи у животного возникала ускоренная вторичная реакция. Однако, если до первой сенсибилизации прерывали лимфатический сосуд, ведущий к лоскуту, или разрушали местные дренирующие лимфоузлы, типичный вторичный ответ отсутствовал, т. е. *стимуляция Т-клеток не происходила*. В результате прямой сенсибилизации антигеном в любом другом участке кожи вторичную реакцию удавалось вызвать путем аппликации антигена также в любом участке кожи, включая кожный лоскут; более того, она возникала и в том случае, когда прерывали лимфатический сосуд, ведущий к лоскуту, или разрушали лимфоузлы. Это означает, что уже индуцированные эффекторные лимфоциты способны достигать места контакта с антигеном через кровеносные пути.

Игнорирование большинства аутоантигенов Т-клетками CD8⁺. *Эксперименты на трансгенных мышах, экспрессирующих ген вирусного гликопротеина.* Целью эксперимента было создание модели аутоантигенов, присутствующих в нелимфоидных органах и клетках. Для этого мышам переносили ген вирусного гликопротеина (GP) под контролем соответствующего промотора, так что кодируемый этим геном продукт экспрессировали только инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы. Такой искусственно созданный «аутоантиген» иммунная система мыши игнорировала, судя по тому что иммунный ответ, аутоиммунитет и диабет не развивались. Однако, если трансгенную мышь инфицировали вирусом (включая лимфоидные органы), то у нее появлялись цитотоксические Т-клетки, специфичные к вирусному G-белку. Эти Т-клетки разрушали островковые клетки и вызывали развитие диабета. Данная модель показывает, что иммунная система не замечает многие аутоантигены, поскольку они присутствуют вне лимфоидной системы, но если такие антигены в соответствующей форме поступают в иммунную систему (в данном случае в результате инфицирования АПК), развивается аутоиммунный ответ. ■

Таким образом, возникновение ареактивности Т-клеток обусловливают *отрицательная селекция в тимусе* и *чрезмерная стимуляция на периферии*, а также *секвестрация* антигена в нелимфоидных органах, где он не может быть презентирован МНС-молекулами класса I на поверхности АПК. Основное условие действия двух первых механизмов – это персистенция антигена в лимфоидной ткани, тогда как для третьего механизма важно отсутствие анти-

гена там, где он может быть презентирован. Установлена роль второго, костимулирующего сигнала в лимфоидной ткани, однако его значение для активации клеток с иной локализацией пока не выяснено.

3.2. В-клеточная толерантность

Принцип толерантности В-клеток отличается от принципа формирования классической центральной Т-клеточной толерантности (ареактивности) в том отношении, что, по-видимому, *отрицательной селекции* В-клеток под влиянием аутоантигенов, как правило, *не происходит* (табл. 3.1). Регенерация В-клеток в костном мозге протекает чрезвычайно интенсивно, и селецирующее действие антигена во время этого процесса пока мало изучено. Эксперименты на трансгенных мышах показали существование отрицательной селекции В-клеток по признаку распознавания мембраносвязанных молекул МНС, но, очевидно, она не распространяется на слабо экспрессируемые мембранные антигены и большинство растворимых аутоантигенов. Иммунный ответ потенциально аутореактивных В-клеток на собственные антигены обычно не возникает, поскольку необходимые для этого Т-хелперные клетки делетируются в тимусе. Таким образом, В-клеточная толерантность (соответственно отсутствие продукции антител) по существу определяется *отсутствием Т-клеточной помощи*.

Поскольку некоторые антигены вызывают В-клеточный ответ без участия Т-хелперов, предположительно могут существовать аутореактивные В-клетки, способные к иммунному IgM-ответу на полимерные антигены, перекрестно связывающие Ig-рецепторы. Однако в структуре аутоантигенов повторяющиеся, паракристаллически расположенные детерминанты обычно отсутствуют, и поэтому аутоантигены не могут индуцировать IgM-ответ. Вместе с тем следует отметить, что ДНК и коллаген, часто вовлекаемые в патологический процесс при хронических аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся продукцией аутоантител, содержат повторяющиеся антигенные структуры. Поэтому такие антигены в очагах хронического воспаления, доступных для В-клеток, могут вызывать образование аутоантител. В то же время для длительной продукции аутоантител IgG-типа всегда необходима Т-клеточная помощь, которая должна осуществляться на основе связывания соответствующих пептидов, ассоциированных с МНС-молекулами класса II. В этом процессе

Таблица 3.1. **В-клетки различают не «свое» и «чужое», а прежде всего антигены с повторяющимися детерминантами (большей частью чужеродные) и мономерные антигены (большей частью «свои»)**

Антиген			Участие В-клеток	IgM-ответ		
				Т-независимый	Непрямая Т-помощь	Прямая Т-помощь
На клеточных мембранах и в костном мозге	Высокая концентрация	Аутоантиген	Неясно (+?)	–	–	–
	Низкая концентрация	Аутоантиген	+[1]	+[1]	–	+[1]
Мономерный антиген	Высокая концентрация	Аутоантиген	+[1]	НП[3]	–	–
	Низкая концентрация	Чужеродный антиген	+	НП[3]	+	+
Паракристаллический антиген с повторяющимися через 5–10 нм детерминантами		Аутоантиген (очень редко)[2]	+	(+)[2]	(+)	(+)
		Чужеродный антиген («всегда» инфекционный)	+	+	+	++

[1] В-клетки отвечают, если антиген имеет паракристаллическую структуру с повторяющимися детерминантами (Т-независимые антигены I типа). Антигены с неупорядоченным расположением детерминант и мономерные антигены непосредственно не вызывают В-клеточный ответ; для ответа на них необходима опосредованная (Т-независимые антигены II типа) или прямая Т-клеточная помощь.

[2] Такие аутоантигены в обычных условиях недоступны для В-клеток; однако присутствующие в очагах поражения коллаген, основное вещество хрящевой ткани, рецепторы ацетилхолина и т. д. могут вызывать В-клеточный ответ, тем самым способствуя аутоиммунному ответу.

[3] НП – неприменимо.

могут участвовать как игнорируемые собственные пептиды, так, возможно, и инфекционные агенты (клебсиеллы, иерсинии при ревматических заболеваниях, вирусы Коксаки при диабете или паразиты, вызывающие хронические инвазии).

Глава 4 Иммунологическая память

Иммунологическую память можно охарактеризовать как увеличение числа специфических В- или Т-клеток, определяемое обычными способами in vitro или в экспериментах по адоптивному переносу у животных. Более полно иммунологическая память В-клеток определяется как способность создавать защитный иммунитет посредством повышенной продукции (и соответственно образования повышенной концентрации) антител. Повышение числа специфических В- и Т-лимфоцитов само по себе обеспечивает защиту лишь в ограниченной степени. Для обеспечения полноценной защиты посредством иммунологической памяти необходимы **антигензависимые активированные В-клетки**, постоянно продуцирующие антитела, **и Т-клетки,** готовые к немедленному выполнению эффекторных функций и способные, поскольку они активированы, поступать в периферические ткани.

При повторной встрече организма с данным антигеном иммунный ответ в большинстве случаев развивается быстрее и достигает более высокого уровня. Этим **вторичный иммунный ответ** отличается от **первичного иммунного ответа**. Пока неясно, обусловлены эти различия только повышением числа В- или Т-клеток или также какими-либо другими свойствами иммунологической памяти, приобретенными в результате первичного контакта с антигеном (табл. 4.1).

Поверхностных маркеров, которые позволяли бы достоверно различать Т- и В-клетки памяти и нестимулированные клетки, к настоящему времени не обнаружено. Развитие иммунологической памяти коррелирует с повышением числа предшественников Т- и В-лимфоцитов. Сохранение этого повышенного числа после иммунизации, очевидно, мало зависит от персистенции антигена. Однако активировать или реактивировать клетки-предшественники может только остаточный антиген, и только *активированные Т-клетки* способны немедленно создавать защиту от реинфекции вне лимфоидных органов, т. е. в со́лидных периферических органах. Подобным же образом, только *активированные В-клетки* могут дифференцироваться в *плазматические*

Таблица 4.1. **Характеристика Т- и В-клеточной памяти**

	Т-клетки памяти		В-клетки памяти	
	покоящиеся	**активированные**	**покоящиеся**	**активированные**
Локализация и миграция	Кровь, селезенка, лимфоузлы	Кровь, селезенка, лимфоузлы и со́лидные ткани	Кровь, селезенка, лимфоузлы	Центры размножения местных лимфоузлов, костный мозг
Функция	Вторичный Т-клеточный ответ	Немедленный лизис клеток-мишеней и секреция интерлейкинов	Вторичный В-клеточный ответ	Персистирующий IgG-ответ
Развитие защитного ответа	Медленное	Быстрое	Медленное	Немедленное
Место размножения клеток	Вторичные лимфоидные органы	Только вторичные лимфоидные органы, где присутствует остаточный антиген	Кровь, селезенка	Центры размножения, где присутствуют комплексы антиген–IgG
Зависимость от антигена	Нет	Да	Нет	Да

клетки, секретирующие в кровь в большом количестве защитные антитела. Сами по себе Т- и В-клетки памяти обусловливают, как правило, слабый защитный иммунитет или вовсе не обеспечивают защиты. В отличие от этого активированные антигеном, мигрирующие Т-клетки, как и секретирующие антитела В-лимфоциты способны обеспечить чрезвычайно эффективный иммунитет и устойчивость против реинфекции. **В-клеточная память** поддерживается комплексами антиген–Ig, связанными в центрах размножения с *фолликулярными дендритными клетками* посредством Fc- и C3b-рецепторов. Такие факторы, как персистирующие инфекции (например, туберкулез и инфекции, вызванные вирусом гепатита С и ВИЧ), депо антигена в адъюванте, периодическое повторное введение антигена, длительное время полужизни комплексов молекула MHC–пептид и, возможно, перекрестнореагирующие антигены, способны рестимулировать и активировать не только **Т-клетки памяти**, но иногда также и **В-клетки памяти**. По этой причине не существует принципиальных отличий активированных Т- или В-клеток памяти, от-

ветственных за создание защиты, от первично активированных Т- и В-лимфоцитов.

4.1. В-клеточная память

Необходимо различать характеристики Т- и В-клеток памяти, установленные in vitro, и те важные признаки, которые свидетельствуют о состоянии повышенной иммунной защиты in vivo. Хотя после первичного иммунного ответа обнаруживается повышение числа В-клеток памяти (определяемое in vitro или в опытах по адоптивному переносу у мышей), само по себе оно не создает защиты, например против вирусной реинфекции. В большинстве случаев для создания защиты требуется наличие в организме повышенного титра защитных антител.

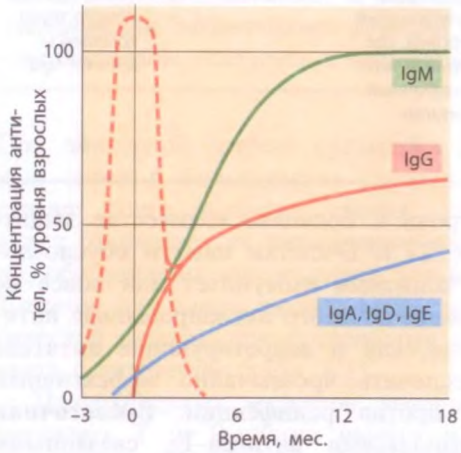


Рис. 4.1. Изменения концентрации Ig в сыворотке. Синтез Ig у новорожденных на доступном для определения уровне начинается лишь с момента рождения (сплошные линии). Основную защиту до 3–6-месячного возраста создают IgG, полученные ребенком от матери (штриховая линия). Благодаря этой защите инфекции в данный период протекают в слабой форме, и одновременно происходит эффективная иммунизация (естественная, или физиологическая, вакцинация). Искусственные инактивированные или аттенуированные вакцины в этот период оказываются по той же причине малоэффективными. Поэтому необходимы многократные прививки (когда уровень материнских антител в сыворотке ребенка снижается).

Зачем вообще нужна иммунологическая память?

Очевидно, что, если организм, впервые столкнувшись с возбудителем, погибает от инфекции, какая-либо иммунологическая память ему более не нужна. В том случае, когда организм переносит инфекцию, очевидна эффективность функционирования его иммунной системы и можно предполагать, что необходимости в иммунологической памяти при этом также нет. Если допустить, что состояние повышенной иммунной защиты создает преимущество для отбора, прежде всего во время беременности, иммунологическую память следует рассматривать в контексте истории развития организма.

1. Поскольку Т-клеточное распознавание характеризуется рестрикцией по MHC, перенос иммунологического «опыта» от матери потомству невозможен – взаимная гистонесовместимость вызывает реакцию клеточного отторжения. По этой причине созревание Т-клеток у ребенка возможно лишь на поздних стадиях его пренатального развития, как правило лишь ко времени рождения. Соответственно активная иммунная защита у новорожденных практически отсутствует (рис. 4.1). Для полного развития функций системы Т-клеточного иммунитета и Т–В-кооперации у мышей должно пройти 2–3 нед после рождения, у человека – 3–9 мес. В течение этого срока особое значение приобретает пассивная иммунная защита. Она обеспечивается переносом защитных антител, прежде всего класса IgG, от матери ребенку. Во время беременности этот перенос происходит трансплацентарно, после рождения – с молоком матери. У крупного рогатого скота второй путь является единственным, и выживание новорожденных телят обеспечивается поступлением в их организм колострума в первые 24 ч после рождения: фетальная сыворотка телят не содержит Ig! Материнские антитела в первые 18 ч после рождения в кишечнике теленка не расщепляются и всасываются с участием Fc-рецепторов. Учитывая все это, попытаемся ответить на вопрос, каким образом переносимые антитела могут обеспечить многообразную иммунную защиту. Поскольку за время вынашивания плода (3 нед у мышей, 270 сут у человека) беременные, как правило, не переносят все распространенные инфекции (которые могут быть опасными для жизни не только эмбриона/плода, но и матери) и в этот период в их организме необходимые разнообразные антитела не накапливаются, требуется иммунологическая память. Она отражает **накопленный в течение жизни матери иммунологический потенциал борьбы с инфекциями, аккумулированный**

в сыворотке ее крови. Женские половые гормоны дополнительно способствуют синтезу Ig; это коррелирует с повышенным (примерно в пять раз относительно уровня у мужчин) риском развития у женщин аутоиммунных заболеваний с образованием аутоантител (например, системной красной волчанки).

2. Репродукция зависит от сравнительно **хорошего состояния здоровья** и питания **матери**, но также и от состояния иммунной защиты в данной популяции, которой всегда угрожают повторные опасные инфекционные заболевания. Повышенное число специфических предшественников B- и T-клеток способствует защите от возбудителей таких инфекций, однако эта относительная защита не эквивалентна абсолютной защите, необходимой для выживания иммунонекомпетентных новорожденных. ■

4.2. T-клеточная память

Как и в случае антител, эффективность иммунологической памяти в усилении защиты против внутриклеточных инфекционных агентов, в первую очередь против вирусов и внутриклеточных бактерий, определяется не только повышенным числом специфических T-клеток, но прежде всего их *состоянием активности*. Вместе с тем здесь вновь следует подчеркнуть, что за иммунитет против большинства бактерий, бактериальных токсинов и вирусов, основанный на иммунологической памяти, ответственны *антитела*. T-клетки памяти играют роль в *контроле персистирующих внутриклеточных бактериальных инфекций* (например, туберкулеза и проказы), а также в случае персистенции и реинфицирования *нецитопатогенными* вирусами, в частности вирусом гепатита B и ВИЧ (см. также с. 97). Как установлено в опытах на мышах, одно только повышение числа специфических T-клеток не может обеспечить полноценную защиту. Для создания иммунитета эти клетки должны находиться в активированном состоянии. В 1960 гг. было выдвинуто и доказано предположение, что постоянная активация контролируемого T-клеточного ответа минимальным количеством инфицирующего агента в очаге инфекции создает **инфекционный иммунитет**, обеспечивающий пожизненный и, как правило, эффективный контроль *туберкулезной инфекции*. Сходное явление наблюдается также при клеточно-опосредованной за-

щите против проказы, сальмонеллезов и многих паразитарных инвазий, а также против со́лидных опухолей, локализованных вне лимфоидной ткани. Это объясняет, почему *ослабление иммунной системы*, независимо от того, вызвано ли оно применением цитостатиков, старением организма или ВИЧ-инфекцией, приводит к *обострению инфекции,* которая ранее не проявлялась. При таком инфекционном иммунитете (например, в случае туберкулеза и проказы) для диагностики может быть использована замедленная кожная реакция (ГЗТ, см. ниже и с. 109), поскольку вследствие персистентной инфекции происходит постоянная активация соответствующих Т-клеток.

Реакция замедленной гиперчувствительности кожи

Типичным примером замедленной иммунологической гиперчувствительности (**гиперчувствительности замедленного типа, ГЗТ**) служит **туберкулиновая реакция** (в медицине проба Манту). Эта реакция была обнаружена у морской свинки еще в 1940 гг. как одна из первых клеточноопосредованных иммунных реакций. Она типична и специфична для MHC-антигенов класса II и зависит от Т-клеток $CD4^+$. В отдельных случаях ГЗТ опосредуют Т-клетки $CD8^+$, прежде всего при активных вирусных инфекциях. Реакцию ГЗТ вызывают простейшим способом – введением в кожу диагностических, полученных из бактерий белков. Однако развивается она лишь в том случае, если в организме присутствуют постоянно активируемые клетки, поскольку только они способны в течение 24–48 ч мигрировать в участок введения антигена. Если же активированные Т-клетки отсутствуют, для их реактивации в местных лимфоузлах и миграции требуется более длительный срок; вводимые в незначительном количестве диагностические белки к этому времени расщепляются и антиген в месте инъекции исчезает, из-за чего определимой местной реакции не наблюдается.

Положительный результат пробы на ГЗТ свидетельствует о присутствии активированных Т-клеток памяти. Отсутствие такой реакции означает, что либо организм никогда не контактировал с этим антигеном, либо активированных Т-клеток более нет. При туберкулезе отрицательный кожный тест свидетельствует также об отсутствии антигена или гранулемы, но возможно и то, что системная иммунная реакция настолько интенсивна и в организме рассеяно так много очагов инфекции, что количества диагностического белка недостаточно для привлечения Т-клеток

и поэтому реакция не определяется (например, проба Манту может быть отрицательной при сепсисе Ландузи или милиарном туберкулезе). Реакцию гиперчувствительности замедленного типа используют в диагностических целях при туберкулезе (проба Манту), проказе (проба с лепромином) и саркоидозе Бека (Квейм-тест). Кожная реакция может исчезать при иммуносупрессии, а также при кори и СПИДе. ■

Глава 5 Иммунная защита против инфекций и противоопухолевый иммунитет

Защита против инфекций осуществляется с участием следующих механизмов: 1) неспецифической защиты (интерфероны, НК-клетки), 2) специфического иммунитета, создаваемого антителами и Т-клетками, секретирующими цитокины, и 3) эффектов перфорина и индукции сигналов. Вирусы, разрушающие клетки, могут быть нейтрализованы растворимыми факторами (антитела, цитокины); нецитопатогенные вирусы и опухоли уничтожаются главным образом в результате действия перфорина и индукции клеточного лизиса. Цитотоксический иммунный ответ может вызывать заболевания, в первую очередь при инфицировании нецитопатогенными вирусами. Между инфекционным агентом и иммунной системой возникает некий баланс, связанный с наличием у микроорганизмов (а также у опухолевых клеток) механизмов обхода иммунного ответа.

Все иммунные механизмы (см. рис. 1) играют важную роль в защите от инфекционных болезней: естественные гуморальные факторы (антитела, комплемент, интерлейкины) и клеточные механизмы (фагоциты, НК-клетки, Т-клетки) в различных комбинациях, в разные фазы инфекции включаются в борьбу с инфекционным агентом, причем доля участия каждого из этих механизмов зависит от вида инфекции. Хотя излишнее упрощение может привести к неверным представлениям, все же следует сформулировать некоторые общие положения на основе данных, полученных при изучении модельных инфекций (главным образом у мыши), а также клинического опыта, накопленного при исследовании иммунодефицитных состояний (рис. 5.1).

5.1. Принципы иммунной защиты против инфекций

Неспецифическая защита. Важнейшие факторы неспецифической защиты можно разделить на три группы.

- **Механические факторы:** анатомическое строение кожи и слизистых оболочек; секреты слизистых оболочек; движение ресничек; перистальтика; мочевыделение.
- **Гуморальные факторы:** кислая реакция поверхности кожи; пот; соляная кислота в желудке; жирные кислоты в секрете сальных желез; лизоцим; активация комплемента по альтернативному пути; С-реактивный белок (CRP) и другие острофазные белки; интерфероны (с. 63); естественные (специфически не индуцированные) антитела; фибронектин; маннозосвязывающий лектин.
- **Клеточные факторы:** нормальная микрофлора; НК-клетки (с. 59); профессиональные фагоциты. Последние играют очень важную роль при всех инфекциях. Они привлекаются хемотаксическими факторами (например, C3a, C5a). Микроорганизмы, покрытые сывороточными факторами (антителами, C3b, фибронектином), связываются на поверхности фагоцитов рецепторами (неспецифические рецепторы, Fc-R, C3b-R, CR1 и CR3) и подвергаются фагоцитозу, попадая в результате, внутри фагосом, в эти клетки. Фагосомы сливаются с лизосомами, образуя фаголизосомы, в которых происходит гибель и разрушение микробных клеток под действием O_2-зависимых и O_2-независимых механизмов.

Специфическая защита возникает лишь против определенных микроорганизмов (см. рис. 1).

- **Антитела** играют решающую роль в защите против бактерий, вызывающих острые инфекции, бактериальных токсинов и вирусных реинфекций, а также участвуют в иммунном ответе при острых первичных инфекциях, вызванных вирусами, разрушающими клетки (например, при бешенстве и гриппе). Кроме того, антитела, по-видимому, участвуют в поддержании баланса между хозяином и паразитом при хронических паразитарных заболеваниях. Важнейшим защитным фактором слизистых оболочек служат антитела класса IgA (см. рис. 1.4).
- **Перфорин-зависимая цитотоксичность, осуществляемая Т-клетками $CD8^+$,** направлена главным образом на высвобождение из клеток вирусов, не разрушающих клетки, и внутриклеточных бактерий, вызывающих хронические инфекции, а также против паразитов на стадии их внутриклеточного развития.
- **Нелитический Т-клеточный ответ** создает защиту на основе продукции цитокинов (главным образом ИФγ и ФНОα), спо-

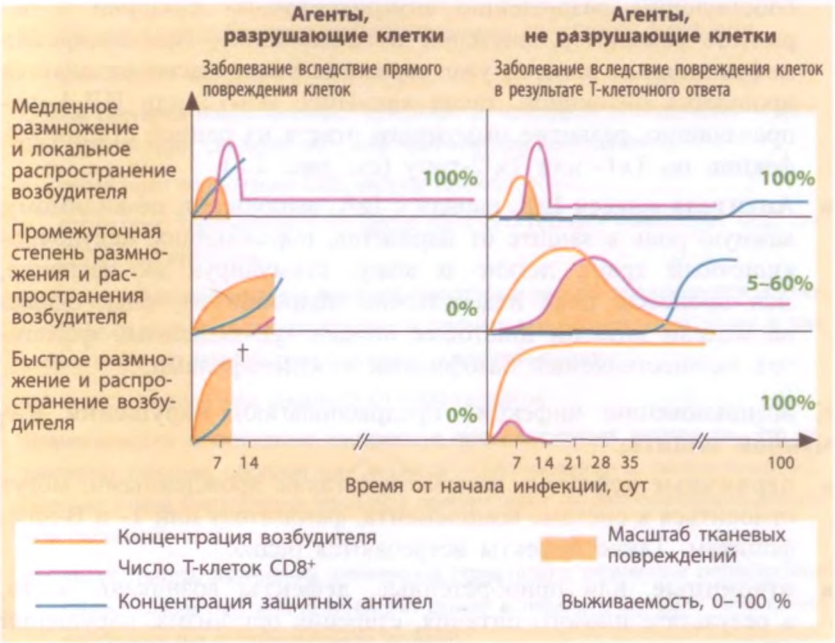


Рис. 5.1. Общие закономерности течения и исхода инфекций. Выживаемость при инфекционных заболеваниях зависит как от скорости размножения и распространения возбудителя, так и от интенсивности цитотоксического Т-клеточного ответа. Если инфекция вызвана возбудителем, способным разрушать клетки, выздоровление возможно лишь при его не слишком быстром размножении и ограниченном распространении. В противном случае болезнь приводит, как правило, к летальному исходу. В тех случаях, когда возбудитель инфекции не разрушает клетки, основное значение в нейтрализации возбудителя инфекции приобретает цитотоксическая Т-клеточная реакция. При медленном размножении инфекционный агент быстро уничтожается. При быстром размножении и обширном распространении возбудителя по организму иммунный ответ Т-клеток истощается. В обоих этих случаях процент выживаемости высокий. В промежуточном по темпу размножения и распространению возбудителя случае Т-клеточный ответ вызывает тяжелые иммунопатологические поражения и поэтому вероятность выживания снижается. В результате ослабления иммунной защиты при первоначально удовлетворительном исходном состоянии, несмотря на отсутствие изменений вирулентности возбудителя, баланс между вирусом и организмом-хозяином сдвигается в неблагоприятную для организма-хозяина сторону.

собствующих разрушению внутриклеточных бактерий и паразитов (например, листерий и лейшманий). При внедрении инфекционных агентов уже через несколько часов начинается продукция цитокинов, таких как ИФγ, ИЛ-12 или ИЛ-4, направляющих развитие иммунного ответа на ранней стадии инфекции по Тх1- или Тх-2-типу (см. рис. 2.5).

- **Антитела класса IgE,** наряду с IgA, выполняют, по-видимому, важную роль в защите от паразитов, поражающих желудочно-кишечный тракт, легкие и кожу, стимулируя их изгнание. Эти процессы пока недостаточно подробно изучены, однако на модели инвазии шистосом описан IgE-зависимый фагоцитоз, осуществляемый базофилами и эозинофилами.

К возникновению инфекций предрасполагают **нарушения иммунной защиты**:

- **первичные дефекты**, называемые также врожденными, могут относиться к системе комплемента, фагоцитозу или Т- и В-лимфоцитам. Такие дефекты встречаются редко;
- **вторичные**, или приобретенные, **дефекты** возникают часто, в результате плохого питания, старения организма, нарушений обмена веществ, аутоиммунных заболеваний, ВИЧ-инфекции или иммуносупрессивной терапии.

Эффекторные иммунные механизмы, направленные против бактерий

Внеклеточные бактерии. Полисахаридная капсула обеспечивает обладающим ею бактериям повышенную устойчивость к фагоцитозу (например, осуществляемому гранулоцитами). В то же время многократно повторяющиеся углеводные антигены в структуре поверхности микробных клеток эффективно активируют В-клетки в отсутствие Т-клеточной помощи, иногда при участии липополисахарида. *Углеводы не индуцируют Т-клеточную помощь!* Эффективное уничтожение микроорганизмов в крови обеспечивается IgM-ответом, однако для нейтрализации токсинов он в большинстве случаев недостаточен и большее значение имеют при этом IgG-антитела, поскольку они лучше проникают в ткани и благодаря этому способны нейтрализовать присутствующий в них антиген.

Внутриклеточные бактерии. Они контролируются посредством Т-клеток (через влияние ИФγ и ФНОα на макрофаги), частично посредством Т-клеток $CD8^+$, цитотоксический эффект которых приводит к разрушению клеток с высвобождением бактерий. ■

Механизмы избегания инфекционными агентами действия факторов иммунной защиты

Обход системы комплемента. Поверхность некоторых возбудителей инфекций препятствует связыванию с ней компонентов комплемента:

- отсутствует связывание C4b: вирусы герпеса, оспы;
- отсутствует связывание C3b: вирус простого герпеса (имитирует ФУД, см. с. 73), трипаносомы.

Укрытие в нелимфоидных органах. Некоторые вирусы локализуются исключительно в периферических клетках и органах вне лимфоидной ткани и тем самым избегают воздействия факторов иммунной защиты:

- вирусы папилломы: инфицируют кератиноциты.

Изменчивость и снижение экспрессии поверхностных антигенов. Это характерно главным образом для вирусов – мутирование и пониженная экспрессия Т- или В-клеточных эпитопов препятствуют их распознаванию иммунной системой:

- вирус гриппа: изменение антигенной структуры в результате перестройки генных элементов или антигенный дрейф вследствие мутации гена гемагглютинина (на популяционном уровне);
- гонококки: рекомбинация генов пилина;
- шистосомы: мутации генов белков оболочки, а также защита путем отложения на поверхности паразита MHC-антигенов хозяина.

Нарушение фагоцитоза и внутриклеточного разрушения:

- *Mycobacterium tuberculosis* использует CR1, CR2 или фибронектин в качестве рецепторов для проникновения в клетку; индукции окислительных механизмов в макрофагах не происходит;
- компоненты клеточной стенки бактерий затрудняют слияние фагосом и лизосом и устойчивы к расщеплению ;
- дополнительную устойчивость микробным клеткам могут придавать белки теплового шока (БТШ 60 и 70) или супероксиддисмутаза.

Влияние на лимфоциты и иммуносупрессия:

- прямое разрушение лимфоцитов или нарушение их функций;
- индукция иммунопатологического Т-клеточного ответа (иммуносупрессия при ВИЧ-инфекции);
- индукция аутоантител, оказывающих иммуносупрессивное действие.

Влияние на селекцию, стимуляцию и делецию Т-клеток:

- отрицательная селекция Т-клеток: если в тимусе присутствуют вирусные антигены, соответствующие Т-клетки делетируются;
- истощающая стимуляция и делеция периферических Т-клеток: при массированной периферической вирусной инфекции все специфические Т-клетки делетируются (например, в случае инфицирования вирусом гепатита В или гепатита С).

Влияние на синтез цитокинов, блокада рецепторов (Р) цитокинов и хемокинов и т. д. Многие вирусы образуют вещества, способные блокировать рецепторы компонентов комплемента:

- ИЛ-1β-Р, ФНОα-Р, ИФγ-Р: герпесвирусы, вирус оспы;
- рецептор хемотаксина: цитомегаловирус;
- ИЛ-10-Р: вирус Эпштейна–Барр продуцирует В-клеточный рецепторный фактор I, связывающийся с ИЛ-10-Р и тем самым подавляющий активацию Тх2-клеток;
- подавление продукции интерлейкинов различными вирусами (например, ИЛ-12 вирусом кори [как следствие угнетается туберкулиновая реакция]);
- стимуляция синтеза ИЛ-10 вирусами герпеса и оспы.

Снижение экспрессии молекул МНС. Под действием вирусов снижается экспрессия антигенов МНС классов I и/или II:

- аденовирус: белок Е-19 обусловливает снижение экспрессии молекул МНС класса I инфицированными клетками;
- цитомегаловирус мыши: препятствует миграции молекул МНС класса I в аппарат Гольджи. ■

5.2. Иммунный ответ и иммунопатология

Положительные и отрицательные следствия иммунного ответа определяются балансом между распространением инфекции и силой иммунного ответа. Как и функции большинства биологических систем, функция иммунной защиты против инфекций осуществляется оптимальным образом в 80–98 % случаев, но никогда не в 100 %. Например, иммунное разрушение Т-лимфоцитами инфицированных вирусом клеток во время эклипс-фазы вирусной инфекции обеспечивает подавление репликации вируса (рис. 2.6). С этой точки зрения **литический**

ответ Т-клеток CD8$^+$ создает преимущество для организма. Если дальнейшее размножение *цитопатогенного вируса* не блокируется на достаточно ранней стадии развития инфекции, организм погибает. В случае *нецитопатогенных* вирусов, если они не уничтожаются немедленно, вначале не возникает серьезного заболевания, однако позднее развивается эффективный цитотоксический ответ, приводящий к разрушению очень большого числа инфицированных клеток организма, и в результате заболевание становится тяжелым (табл. 5.1 и 5.2). Парадоксально то, что инфекции, вызываемые такими нецитопатогенными вирусами, сами по себе не представляют большой опасности для жизни, но иммунный ответ на них обусловливает патологический процесс и приводит к заболеванию в результате разрушения тканей организма.

Хорошо изученные примеры таких отрицательных последствий защитного иммунного ответа – это инфекция, вызываемая вирусом гепатита В у человека (табл. 5.2), и лимфоцитарный хориоменингит (вирусное заболевание мыши). Сходная ситуация возникает при клеточном иммунном ответе на относительно слабопатогенные, факультативно внутриклеточные возбудители туберкулеза и проказы (табл. 5.1). Полноценная иммунная защита на ранней стадии инфекции ограничивает развитие заболевания; иммунологически обусловленные поражения клеток и тканей, необходимые для элиминации возбудителя, выражены при этом незначительно и тяжелых патологических и клинических следствий не наблюдается. Однако, когда инфекционный агент относительно широко распространяется в организме, развиваются хронические иммунопатологические поражения клеток и тканей, проявляющиеся, например, при гепатите В *как хронический или острый агрессивный гепатит*, а при проказе – как *туберкулоидная форма* заболевания. Когда в случае чрезвычайно быстрого распространения инфекции происходит истощение Т-клеточного ответа или когда никакого иммунопатологического защитного ответа не возникает, организм становится носителем инфекции. Носители вируса гепатита В и больные лепроматозной формой проказы представляют наглядный пример такого состояния, которое встречается лишь в случае заболеваний, вызываемых слабо цитопатическими или нецитопатическими инфекционными агентами.

Таблица 5.1. **Баланс между инфекцией и состоянием иммунитета организма: влияние на заболевание**

Возбудители инфекций	**Цитопатогенность возбудителя**	**Эффективность иммунного ответа**		
		раннее начало	*позднее начало*	*отсутствие иммунного ответа*
Внеклеточные бактерии				
Менингококки, стафилококкои	Высокая	Выздоровление	Летальный исход	Летальный исход
Факультативно внутриклеточные бактерии				
Листерии	Высокая	Выздоровление	Летальный исход	Летальный исход
Туберкулезные бактерии	Умеренная	Выздоровление	Иммунопатологическое воспаление	Милиарный туберкулез (быстрый летальный исход) Сепсис Ландузи (очень быстрый летальный исход)
Возбудитель проказы	Очень низкая	Выздоровление	Туберкулоидная форма проказы	Лепроматозная форма проказы (поздняя)
Вирусы				
Вирус оспы	Высокая	Выздоровление	Летальный исход	Летальный исход (быстрый)
Вирус ЛХМ (лимфоцитарного хориоменингита)	Очень низкая	Выздоровление	Иммунопатологическое заболевание	Здоровое носительство
Вирус гепатита В	Очень низкая	Выздоровление	Агрессивный гепатит	Носительство (рак печени с поздним развитием)
ВИЧ	Низкая (?)	Выздоровление	СПИД	«Здоровое» носительство (скрытая инфекция?)
Неидентифицированные и неизвестные микроорганизмы, вирусы, бактерии и эндогенные вирусы	Низкая	?	Аутоиммунитет	«Здоровое» или скрытое носительство (хотя инфекционные агенты неизвестны)
		Отсутствие клинических симптомов	Хроническое заболевание	Вариабельные симптомы заболевания, иногда через длительное время, или отсутствие симптомов

Таблица 5.2. **Инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита B (HBV). Связь между презентацией антигена молекулами MHC, Т-клеточным ответом, течением инфекции и картиной заболевания. Снижение иммунокомпетентности или усиление размножения HBV сдвигает баланс между организмом-хозяином и вирусом в пользу вируса, вакцинация – в пользу организма-хозяина**

Презентация HBV-антигенов молекулами MHC	Т-клеточный ответ	Кинетика инфекции	Клинический фенотип
+++	Ранний	Ограниченная (контролируемая) репликация HBV	Острый гепатит с желтухой или без нее, так как поражается лишь небольшое число клеток печени
+/–	Поздний	Репликация HBV блокируется слишком поздно. Лизис клеток печени Т-клетками $CD8^+$	От острого до хронического агрессивного гепатита
–	Отсутствует	Беспрепятственное размножение HBV, но иммунопатология отсутствует	«Здоровое» носительство HBV (рак печени с поздним развитием)

Влияние вакцинации на состояние иммунной защиты

Вакцинация создает защиту против инфекций, однако в большинстве случаев эта защита не бывает полной. Вакцинация аттенуированными или убитыми микробными клетками или анатоксинами воспроизводит *заболевание или инфекцию в очень слабой форме*, и в результате организм становится защищенным от повторной инфекции. Наиболее крупным успехом в истории вакцинации стало полное устранение заболеваемости оспой в 1970-е гг. Хотя вакцинация никогда не создает абсолютной защиты, она повышает шанс выживаемости в 10–10 000 раз. Особая ситуация создается при инфекциях, вызываемых нецитопатическими микроорганизмами, когда заболевание развивается вследствие иммунного ответа (см. выше). Крайне редко и только при определенных условиях вакцинация нарушает баланс между иммунной защитой и инфекцией у небольшого числа вакцинированных настолько значительно, что может произойти *усиление заболевания*. Примером могут служить прививки инактивированным респираторным синцити-

альным вирусом, проводившиеся в 1960-е гг. Необходимо подчеркнуть, что эффект успешно проводимых до настоящего времени прививок основан *на защите, опосредуемой антителами*. Особенно это относится к классическим предохранительным прививкам у детей. Аналогичным образом, антитела, приобретенные матерью в течение жизни, передаются новорожденному, обеспечивая его защиту в ранний период после рождения, в течение фазы иммунонекомпетентности. Как было отмечено при рассмотрении иммунологической памяти, в условиях так называемого инфекционного иммунитета, основанного на персистенции антигена в организме (например, это относится к туберкулезу и ВИЧ-инфекции), существенную роль в иммунной защите играют Т-клетки. Повышенное число Т- и В-клеток само по себе гарантирует лишь слабую защиту (или вообще не обеспечивает ее) против повторных инфекций.

5.3. Противоопухолевый иммунитет

Данных об иммунном контроле возникновения и роста опухолей пока относительно мало. Хотя клетки некоторых опухолей несут определенные опухолеассоциированные и опухолеспецифические антигены, это обычно не обеспечивает развития против них иммунного ответа. Существует и проблема диагностики опухолей: их присутствие чаще всего обнаруживают случайно, косвенным образом, по функциональным нарушениям или иммунологическим признакам, тогда как собственно опухоль не находят, поскольку с помощью обычных методов исследования опухоли большей частью можно выявить лишь тогда, когда число опухолевых клеток достигает 10^9, что соответствует 1 мл или 1 $см^3$ опухолевой ткани.

Для иммунной защиты имеют значение локализация опухоли, скорость ее роста, васкуляризация или отсутствие васкуляризации и некроз опухолевой ткани с ее последующим фагоцитозом. Естественно, что, если нормально функционирует иммунологический надзор, мы вообще не обнаруживаем опухоли; к сожалению, клинически обнаруживаемые опухоли – это успешно растущие опухоли.

На роль иммунной защиты в контроле опухолей указывают следующие данные.

- Более 85 % всех опухолей – это карциномы и саркомы, т. е. не лимфогемопоэтические опухоли; они возникают в периферических органах и тканях, вне организованных лимфоидных тканей. Иммунная система с самого начала развития этих опухолей полностью их игнорирует.
- Иммунология лимфогемопоэтических опухолей отличается рядом особенностей. Антигенпрезентирующие функции их клеток ослаблены, концентрация молекул MHC и/или опухолевых антигенов необычно низкая либо они полностью отсутствуют; на клетках часто отсутствуют также вспомогательные молекулы и сигналы.
- Росту опухолей, чаще всего лимфогемопоэтических, обычно способствуют врожденные иммунные дефекты или вторичные иммунодефициты, обусловленные введением антилимфоцитарных сывороток или цитостатиков, γ-облучением, УФ-облучением либо инфекциями. В меньшей степени это относится (или вообще не относится) к саркомам и карциномам. Экспериментальные канцерогены часто действуют иммуносупрессивно.
- После хирургического удаления крупной первичной опухоли метастазы в лимфоузлах могут исчезнуть (однако возможен также их ускоренный рост). Присутствие опухолевых клеток в крови не означает, что обязательно возникнут метастазы.
- Для опухолевых клеток характерны изменения экспрессии молекул MHC и опухолеассоциированных антигенов; например, клетки некоторых опухолей лишены молекул MHC класса I, причем иногда только тех, которые способны презентировать специфический опухолеассоциированный пептид (например, при аденокарциноме толстой кишки). Снижение экспрессии опухолеассоциированных антигенов позволяет опухолям избежать иммунологического надзора (например, снижение экспрессии молекул MHC класса I под влиянием белка E19 аденовирусов).
- Иммунный ответ может отсутствовать в результате того, что опухолевые клетки экспрессируют дифференцировочные антигены, к которым организм хозяина толерантен (в частности, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и антиген Т-клеточного лейкоза).

- Возникновению лимфогемопоэтических опухолей может способствовать блокада ретикулоэндотелиальной системы. Так, хронические паразитарные заболевания, например малярия, плюс инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, могут привести к развитию лимфомы Беркитта (злокачественная В-клеточная опухоль).
- Опухолевые клетки способны продуцировать цитокины, угнетающие иммунный ответ (ТФРβ, ИЛ-10), или высвобождать растворимый рецептор Fas, генерирующий проапоптотический сигнал при взаимодействии с лигандом Fas (FasL).

Глава 6 Иммунные реакции, вызывающие развитие патологических процессов

Защитные иммунные реакции способны служить причиной заболеваний, разделяемых на категории гиперчувствительности различных типов: **гиперчувствительность I типа** – аллергические IgE-зависимые заболевания; **гиперчувствительность II типа** – образование антител к компонентам клеточных мембран, антигенам групп крови или другим аутоантигенам; **гиперчувствительность III типа** – болезни иммунных комплексов; если комплексы антиген – антитело откладываются в избытке на базальных мембранах, это вызывает хронические заболевания в результате активации комплемента и индукции воспаления; **гиперчувствительность IV типа** – клеточная иммунопатология как следствие Т-клеточного ответа на слабо патогенные или непатогенные инфекционные агенты либо на чужеродный трансплантат.

6.1. Гиперчувствительность I типа: анафилаксия, вызываемая IgE

Это реакция немедленного типа, развивающаяся у сенсибилизированных индивидов через несколько минут после контакта с антигеном. Взаимодействие специфических аллергенов с антителами класса IgE, связанными с Fc-рецепторами на поверхности базофилов и тучных клеток, вызывает дегрануляцию этих клеток и высвобождение из них биогенных аминов (например, гистамина и серотонина); кроме того, в результате активации фосфолипазы А образуется арахидоновая кислота. Последняя расщепляется под действием циклооксигеназы с образованием простагландинов (PGD2) и под действием 5-липооксигеназы с образованием лейкотриенов (LTC4, LTE4). Эти медиаторы оказывают влияние на гладкую мускулатуру: в первую очередь они вызывают сокращение бронхов и посткапиллярных венул и, в то же время, расширение артериол. Клинические проявление анафилаксии, обусловленной IgE, включают образование волдыря на коже, диарею в случае пищевой аллергии, ринит или астму при аллергии на

пыльцу растений, а также генерализованный анафилактический шок. Определение IgE-реакций обычно проводят in vitro с помощью радиоиммуноанализа (РИА), радиоиммуносорбентного теста (РИСТ) или радиоаллергосорбентного теста (РАСТ) (см. рис. 9.4 и 9.5; с. 123 и далее). К факторам, чаще всего вызывающим у человека IgE-аллергию, относятся вдыхание пыльцы растений, контакт с шерстью животных, воздействие домашней пыли (экскрементов клеща домашней пыли), укусы насекомых, введение пенициллина и употребление некоторых пищевых продуктов. Наиболее распространенные аллергические заболевания – это аллергические ринит и конъюнктивит, аллергическая бронхиальная астма, системный анафилактический шок, аллергия на укусы насекомых, аллергия, вызываемая домашней пылью и продуктами питания, уртикария и сосудистый отек.

Дегрануляция тучных клеток и базофилов может происходить не только в результате специфического перекрестного связывания аллергена с IgE-антителами на поверхности этих клеток, но и под влиянием других факторов – компонентов комплемента C3a и C5a или после прямого фармакологического воздействия («псевдоаллергия»).

Чаще всего аллергия возникает у лиц с атопией. Атопия обусловлена генетически: если аллергия присутствует у обоих родителей, риск ее возникновения у потомства составляет 50 %, если болен один из родителей – 30 %, тогда как в общей популяции риск составляет 10–15 %. Атопия коррелирует с повышенной продукцией IgE, более высокой плотностью связанных IgE и увеличением в крови числа Tx2-клеток, образующих ИЛ-4. Разрабатываются подходы для проведения десенсибилизации, т. е. предпринимаются попытки изменить иммунный ответ с Tx2-типа на Tx1-тип путем многократных инъекций или перорального введения аллергена (см. рис. 2.5). Вероятно, при таком воздействии имеет значение повышенная продукция антител IgG вместо IgE. По-видимому, антитела IgE выполняют важную биологическую функцию, и с этой точки зрения так называемые аллергические реакции представляют собой лишь нежелательные побочные явления. Пока недостаточно исследован вопрос о протективном действии IgE при паразитарных инвазиях (например, значение эозинофильных гранулоцитов); возможно, высвобождаемые под влиянием IgE медиаторы, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры кишечника, способствуют изгнанию кишечных паразитов.

6.2. Гиперчувствительность II типа: гуморальная иммунная реакция цитотоксического типа

К этому типу гиперчувствительности относятся патологические иммунные реакции, вызываемые IgM- или IgG-антителами, направленными против антигенов клеточной мембраны (а также продуктов вирусов или гаптенов) или тканевых структур. Медиаторами чаще всего служат компоненты системы комплемента и протеолитические ферменты гранулоцитов. Наиболее важные заболевания, обусловленные иммунной реакцией цитотоксического типа, указаны в табл. 6.1.

Образование аутоантител

Аутоантитела способны как стимулировать, так и блокировать функции клеток. Некоторые аутоантитела специфичны к рецепторам гормонов. Примером эффектов таких аутоантител могут служить гипертиреоз при базедовой болезни (обусловленный образованием аутоантител, стимулирующих TSH-рецепторы) и образование блокирующих антител, специфичных к рецепторам ацетилхолина, при тяжелой миастении. Можно привести также примеры других заболеваний, где патогенетическую роль играют аутоантитела к гормонам и различным компонентам организма: тиреоидит Хасимото, вызываемый аутоантителами к тиреоглобулину и антигенам митохондрий, пернициозная анемия (аутоантитела к внутреннему фактору), обыкновенная пузырчатка (аутоантитела к десмосомам), полиневрит Гийена–Баре (восходящий паралич, вызываемый аутоантителами, специфичными к миелину). К иммунопатологии с участием аутоантител относят также отторжение трансплантата вследствие повреждения эндотелия, отторжение ксенотрансплантатов, а также отторжение опухолей, вызываемое антителами к опухолеассоциированным антигенам неопластических клеток (прежде всего лимфогемопоэтических опухолей). Особый случай представляет образование антител к белкам гранул нейтрофилов (АНЦА; табл. 6.1). Активация этих клеток вызывает их дегрануляцию, в результате которой происходит связывание с их поверхностью высвобождаемых аутоантигенов (последующее связывание антител приводит к выделению кислородных радикалов и оксида азота NO, вызывающих повреждение эндотелия). Кроме того, эти аутоантигены

Таблица 6.1. **Примеры гиперчувствительности II типа, обусловленной антителами**

Антитела	Аутоиммунная или иммунная патология
К компонентам клеточной мембраны	▪ Резус-несовместимость
	▪ Гемотрансфузионные осложнения
	▪ Аутоиммунная гемолитическая анемия
	▪ Иммунная нейтропения
	▪ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ITP)
К компонентам базальной мембраны	▪ Синдром Гудпасчера (реакция на коллаген IV типа в почках и легких)
К коллагену	▪ Пемфигоид (реакция на белки эпидермальной базальной мембраны)
К десмосомам	▪ Пузырчатка обыкновенная
К рецепторам	▪ Тяжелая миастения: антитела к рецепторам ацетилхолина ▪ Базедова болезнь: антитела к рецепторам тиреотропина
К гормонам	▪ Пернициозная анемия: антитела к внутреннему фактору
К лекарственным препаратам	▪ Лизис клеток, агранулоцитоз: антитела к химическим группам (гаптенам), связанным с клеточной поверхностью
Анти-Ig	▪ Ревматоидный артрит (ревматоидный фактор – IgM анти-IgG) ▪ Криоглобулинемия
К клеточным компонентам	▪ Системная красная волчанка: антитела к ДНК ▪ Первичный билиарный цирроз: антитела к компонентам митохондрий ▪ Системный васкулит: антитела к цитоплазматическому антигену нейтрофилов (АНЦА) (миелопероксидаза или протеаза 3)

связываются с эндотелием, что приводит к васкулиту. Антитела к компонентам ядра (ДНК, рибонуклеопротеинам и гистонам) связываются с этими антигенами после отложения на клетках или базальных мембранах (коллагене IV типа). Однако необходимо подчеркнуть, что обнаружение аутоантител не обязательно означает присутствие патологических изменений или заболевания. У родственников больных часто также обнаруживаются аутоантитела, однако эти лица остаются здоровыми.

Каким образом происходит индукция образования аутоантител, пока не вполне ясно. Как отмечалось при описании иммунологической толерантности, такой IgG-ответ не может возникать без Т-клеточной помощи. Поэтому продолжаются интенсивные поиски механизмов, связывающих Т-клеточную помощь с аутореактивными В-клетками. Некоторые предполагаемые механизмы приведены в табл. 6.2.

Таблица 6.2. **Механизмы образования аутоантител**

Возможные механизмы	Индуцирующий фактор
Поликлональная В-клеточная активация	Липополисахариды, вирусы, хроническая паразитарная инвазия
Молекулярная «мимикрия»	HTLV-1: анти-ТаТ-антитела перекрестно реагируют с антигеном нейронов (рибонуклеопротеин челРНП-А1): ассоциированная с HTLV-1 миелопатия?
Высвобождение скрытых аутоантигенов	Цитопатический эффект возбудителя инфекции
Адъювантный эффект	При формировании гранулем и хронической воспалительной реакции может произойти образование лимфоидной ткани в периферических органах; пример – тиреоидит Хасимото
Срыв толерантности	Связывание Тх-эпитопов с аутоантигеном, прежде всего при инфицировании клеток вирусами

Антитела к антигенам групп крови

Антигены системы АВ0. Это углеводные структуры в составе мембраны эритроцитов, распознаваемые В-клетками; они присутствуют также и на клетках многих других тканей, включая эндотелий. Различают четыре классические группы крови АВ0, кодируемые одним локусом с тремя аллелями. Группа определяется наличием у индивида тех или иных ферментов, присоединяющих сахара к олигосахариду – предшественнику углевода поверхности эритроцитов. Аллель 0 кодирует фермент Н, присоединяющий остаток фукозы к терминальному остатку галактозы. Аллель А кодирует фермент А, присоединяющий к тому же остатку галактозы N-ацетилгалактозамин, аллель В – фермент В, присоединяющий второй терминальный остаток галактозы. Эпитопы, образующиеся в результате активности этих ферментов на мембране эритроцитов, помимо этого широко распространены в природе, так как экспрессируются на клетках *кишечных бактерий* и многих других микроорганизмов. Индивиды с аллелем А толерантны к эпитопу, формируемому с участием фермента А, лица с аллелем В – к эпитопу, формируемому с участием фермента В. В случае присутствия обоих аллелей (генотип АВ) толерантность распространяется на оба эпитопа (А и В), тогда как у лиц, гомозиготных по аллелю 0, отсутствует толерантность к обоим этим эпитопам. В постнатальный период кишечный тракт новорожденного заселяется бактериями, несущими большое количество эпитопов, сходных с эпитопами А и В. В первые месяцы жизни у человека с группой

крови 0 (гомозиготного по аллелю 0) образуются антитела анти-А и анти-В. В случае группы крови А (генотип А0 или АА) продуцируются только антитела анти-В, в случае группы крови В (генотип В0 или ВВ) – только антитела анти-А. У лиц с группой крови АВ отсутствуют как антитела анти-А, так и антитела анти-В.

Эти так называемые естественные, или нормальные, антитела (имеются в виду антитела, продуцируемые при видимом отсутствии иммунизации) принадлежат к классу IgM; переключения на синтез аналогичных по специфичности антител IgG в обычных условиях не происходит, по-видимому вследствие недостатка чужеродных Т-клеточных эпитопов. Присутствие антител к антигенам групп крови создает опасность при гемотрансфузии, в связи с чем перед каждым переливанием крови необходимо определять группы крови донора и реципиента. При этом *антитела в крови донора имеют меньшее значение*, так как они разводятся в крови реципиента; лиц с генотипом 00 называют универсальными донорами. Антитела класса IgM не опасны для плода, поскольку они не проникают через плаценту.

Антигены системы резус. Это также генетически детерминированные эпитопы, экспрессируемые на поверхности эритроцитов, однако «естественные» антитела к ним, как правило, не встречаются. Продукция соответствующих IgM- или IgG-антител происходит лишь в результате *иммунизации* (после гемотрансфузии или при беременности). Во время родов небольшое количество крови ребенка часто попадает в кровоток матери. Если эритроциты ребенка несут эпитопы эритроцитов отца, отсутствующие у матери, они могут иммунизировать мать. В случае образования IgG-антител *при последующей беременности* эти антитела представляют угрозу для ребенка, так как его эритроциты несут те же отцовские эпитопы. Возникающее заболевание носит название гемолитическая болезнь новорожденных, или фетальный эритробластоз.

Если при первой беременности произошла иммунизация матери и по генетическим соображениям следует считаться *с опасностью для будущей беременности*, ожидаемого ребенка можно спасти, используя довольно трудоемкие и дорогостоящие мероприятия, например искусственное родоразрешение или обменную трансфузию. Если реально существует опасность резус-иммунизации, ее можно предотвратить пассивным введением антител к чужеродным для матери эпитопам эри-

троцитов ребенка в конце первой угрожаемой беременности. Эта специфическая иммуносупрессия считается эмпирическим успехом иммунологии; механизм такой иммунизации до конца не ясен.

Антигены других систем групп крови. Наряду с приведенными выше существуют и многие другие системы антигенов групп крови, антитела к которым могут быть опасны в случае гемотрансфузии. Наиболее надежным способом, позволяющим избежать осложнений гемотрансфузии, служит перекрестная проба. Непосредственно перед запланированной гемотрансфузией сыворотку крови будущего реципиента смешивают с эритроцитами предполагаемого донора, и наоборот, сыворотку крови донора смешивают с эритроцитами реципиента. Для безопасности переливания крови необходимо, чтобы в обеих смесях не происходила агглютинация эритроцитов. Некоторые сывороточные антитела, хотя и связываются с эритроцитами и могут их опсонизировать, не вызывают агглютинацию. Такие антитела можно выявить, используя вторые антитела – к иммуноглобулинам человека. Для переливания крови требуется, чтобы в этом тесте агглютинация также отсутствовала.

6.3. Гиперчувствительность III типа: заболевания, вызываемые иммунными комплексами

Болезни иммунных комплексов возникают в результате отложения в тканях **мелких растворимых комплексов антиген–антитело**. Основным признаком этих болезней является *воспаление* с участием комплемента. В случае, когда система комплемента функционирует нормально, опсонизация не нарушена и активность гранулоцитов и макрофагов соответствует норме, крупные комплексы антиген–антитело, т. е. комплексы, образовавшиеся в зоне эквивалентности, беспрепятственно удаляются фагоцитами ретикулоэндотелиальной системы. Однако иногда, главным образом при *персистирующих бактериальных и вирусных инфекциях (например, гепатите В и С)*, в случаях *персистенции антигенов внешней среды* (в частности, спор грибов, а также веществ растительного и животного происхождения) и при *аутоиммунных заболеваниях* с длительной продукцией аутоантител к собственным антигенам (ДНК, гормонам, коллагену, IgG) – по всему организму

постоянно откладываются комплексы антиген–антитело, преимущественно на секреторно активных мембранах, в мелких сосудах почек, суставов, артерий, кожи и легких и в сосудистом сплетении головного мозга. Возникающее в этих участках воспаление вызывает местное повреждение тканей. Активация комплемента иммунными комплексами в первую очередь ведет к образованию провоспалительных компонентов комплемента (C3a и C5a). Эти *анафилатоксины* вызывают высвобождение вазоактивных аминов из тканевых тучных клеток и базофилов, что приводит к повышению сосудистой проницаемости (см. также с. 93). Кроме того, анафилатоксины в результате своей хемотаксической активности привлекают *гранулоциты*, которые пытаются фагоцитировать комплексы. Если эти фагоциты погибают, высвобождаются их лизосомные гидролитические ферменты, вызывающие повреждения тканей. В результате возникает хроническая воспалительная реакция с длительным течением.

Различают два типа патогенетически значимых иммунных комплексов.

- **Иммунные комплексы, образовавшиеся при избытке антигена.** Заболевания, связанные с образованием комплексов в этих условиях и протекающие как в острой форме (например, сывороточная болезнь), так и в хронической форме, приводят к возникновению артритов, гломерулонефрита и экзантемы. Сывороточная болезнь в настоящее время практически не встречается. Ранее, до открытия антибиотиков, она наблюдалась как следствие сывороточной терапии: введение лошадиных антител против инфекционных агентов или бактериальных токсинов вызывало у человека продукцию антител к Ig чужеродной (лошадиной) сыворотки. Поскольку для лечения приходилось вводить относительно большое количество лошадиной сыворотки, в условиях избытка антигена нередко происходило образование комплексов антиген–антитело.
- **Иммунные комплексы, образовавшиеся при избытке антител.** Если животному многократно вводить в небольших количествах антиген в течение длительного времени, уровень антител в крови постепенно возрастает, и последующее введение антигена, в кожу или слизистую оболочку, вызывает развитие так называемой реакции Артюса. Она характеризуется отеком и эритемой, иногда с некрозом, и достигает максимума через 3–8 ч. Спустя 48 ч эти явления исчезают. Реакции такого типа

могут возникать как профессиональные заболевания в тех случаях, когда индивид повторно и длительное время подвергается воздействию антигенов внешней среды. К числу таких заболеваний, вызываемых различными антигенами, относятся болезнь легкое фермера (антигены – компоненты термофильных актиномицетов, присутствующих в заплесневелом сене), болезнь легкое птицевода, или голубевода (антигены – белки высохших фекалий птиц), болезнь легкое сыровара (антигены – компоненты спор *Penicillium casei*), болезнь легкое скорняка (антигены – белки шерсти) и болезнь легкое солодильщика (антигены – компоненты спор плесневых грибов).

6.4. Гиперчувствительность IV типа: клеточноопосредованная гиперчувствительность замедленного типа

Если человеку внутрикожно ввести растворимый антиген инфекционного агента, в месте введения возникает замедленная реакция, при условии что ранее человек перенес данное заболевание. Такая кожная проба на реакцию замедленного типа может служить тестом для определения иммунитета против внутриклеточных бактерий или паразитов.

Промежуток времени между введением антигена и появлением реакции (набухание кожи) большей частью составляет 24–48 ч, что характерно для кожной реакции клеточной гиперчувствительности (ГЗТ) (см. с. 87). Подобно антителозависимым реакциям гиперчувствительности I – III типов, реакция IV типа также представляет собой патологический процесс, который *отличается лишь масштабом и следствиями, но не тонкими механизмами защитного иммунного ответа*. Это демонстрируют реакции IV типа (например, агрессивный гепатит у человека или лимфоцитарный хориоменингит у мыши), при которых трудно провести границу между аутоиммунным заболеванием и иммунопатологией IV типа. Если этиологический инфекционный агент известен, говорят о реакции IV типа, но если он не обнаружен или неизвестен, предпочитают называть то же расстройство аутоиммунным заболеванием. Многие примеры реакций IV типа приведены в предыдущих разделах (ГЗТ [с. 87], иммунопатология как след-

ствие иммунной защиты [табл. 5.1 и 5.2], трансплантационный иммунитет [см. ниже] и аутоиммунитет [с. 103]).

Аутоиммунные Т-клетки обычно реактивны к собственным антигенам, которые в обычных условиях игнорируются (поскольку они экспрессированы только на клетках периферических органов и тканей). При *рассеянном склерозе* мишенями для аутоагрессивных Т-клеток $CD4^+$ служат, вероятно, компоненты миелина, при *полиартрите* – детерминанты коллагена, при *диабете* – островковые клетки поджелудочной железы. Реакции III и IV типов часто комбинируются (например, при рассеянном склерозе или хроническом полиартрите).

Глава 7 Трансплантационный иммунитет

Отторжение трансплантата, если донор и реципиент принадлежат к одному виду, в сущности, представляет собой следствие Т-клеточного распознавания, рестриктированного по МНС. В случае межвидовых различий донора и реципиента дополнительными факторами, вызывающими отторжение, служат антитела и отсутствие механизмов инактивации комплемента. Для предотвращения или ослабления отторжения могут быть использованы такие способы, как иммуносупрессия, индукция толерантности путем создания клеточного химеризма или трансплантация органа (ткани) в участок организма, изолированный от органов иммунной системы.

Сильные трансплантационные антигены кодируются *генами комплекса МНС* (см. с. 37 и далее), *слабые* трансплантационные антигены представляют собой аллельные варианты *собственных белков организма, кодируемых генами не-МНС* и презентируемых молекулами МНС. Различают **реакцию хозяин против трансплантата (РХПТ)**, направленную на отторжение реципиентом генетически чужеродных органов и тканей, и **реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ)**.

Реакция трансплантат против хозяина. Эта реакция возникает при переносе реципиенту *аллогенных, способных активироваться Т-клеток* донора, которые не отторгаются реципиентом (например, в случае трансплантации костного мозга неиммунокомпетентному или подвергнутому иммуносупрессии реципиенту). Мишенями для трансплантированных Т-клеток служат молекулы МНС классов I и II реципиента. Кроме того, трансплантационные антигены реципиента презентируют собственные пептиды, которые Т-клетки донора могут распознавать как слабые трансплантационные антигены (при общности МНС-аллелей донора и реципиента). (Хотя и существует возможность, что сильные трансплантационные антигены реципиента захватываются и процессируются АПК донора, это вряд ли имеет функциональное следствие в отношении молекул МНС класса I, так как соответствующая антигенная структура на клетках тканей реципиента не встречается.) Слабые антигены гистосовместимости, т. е. варианты пептидов, распознаваемые как чужеродные в комбинации с гистосовместимыми молекулами МНС, играют роль прежде всего

при трансплантации костного мозга. Присутствие слабых трансплантационных антигенов может быть обнаружено у полностью гистосовместимых сибсов или у животных различных инбредных линий, но идентичных по МНС. *Большое число аллореактивных Т-клеток* можно объяснить, с одной стороны, перекрестной реактивностью и, с другой стороны, существованием огромного разнообразия комбинаций МНС-молекул и собственных пептидов. Необходимо подчеркнуть, что особо иммуногенными являются аллогенные МНС-антигены, экспрессируемые АПК и лимфоцитами (так называемыми лейкоцитами-пассажирами). Те же чужеродные трансплантационные антигены, экспрессируемые фибробластами и эпителиальными или нейроэндокринными клетками, практически не иммуногенны, если исключен их контакт с местными лимфоидными тканями.

Для предотвращения РТПХ при трансплантации костного мозга необходимо до трансплантации удалить из него иммунокомпетентные Т-клетки. Это можно осуществить с помощью антител к Т-клеткам, антилимфоцитарной сыворотки и комплемента либо используя специфичные к Т-клеткам антитела, связанные с магнитными гранулами. Однако полная элиминация Т-клеток, как установлено, неблагоприятна для исхода трансплантации костного мозга. Кроме того, в этом случае часто снижается противоопухолевая активность трансплантата при лейкозах. По-видимому, небольшое число Т-клеток в трансплантате костного мозга вызывает субклиническую РТПХ, благодаря чему отторжение костного мозга реципиентом подавляется, а лейкозные клетки в организме реципиента могут быть разрушены, и тем самым предотвращается рецидив опухоли.

■ *Существуют следующие показания для трансплантации костного мозга:*

- восстановление нарушенных иммунных функций в случае дефицита В- и Т-клеток;
- устранение других дефектов лимфогемопоэза;
- генотерапия посредством переноса генов лимфогемопоэтических стволовых клеток;
- лечение лейкозов путем полного уничтожения опухолевых клеток (например, летальным облучением) и последующего введения аутологичных или чужеродных гистосовместимых очищенных стволовых клеток крови. ■

Реакция хозяин против трансплантата. Эта реакция, т. е. иммунный ответ реципиента на трансплантированные клетки или органы, не возникает в случае аутотрансплантации, например при трансплантации у индивида кожи с одного участка тела на другой его участок. То же относится к ситуациям, когда донор и реципиент являются однояйцевыми близнецами или генетически идентичными животными (**сингенные трансплантаты**). Отторжение происходит в тех случаях, когда донор и реципиент не родственники или (если исследуются животные) неинбредные животные одного вида либо когда органы животного одной инбредной линии трансплантируют животному другой инбредной линии того же вида (**аллогенные трансплантаты**). Наконец, отторжению подвергаются органы, если донор и реципиент относятся к разным видам (**ксеногенные трансплантаты**). Вследствие рестрикции Т-клеток по МНС клеточное отторжение в пределах вида протекает даже сильнее, чем при ксенотрансплантации. При межвидовой пересадке приживлению трансплантата препятствуют также другие факторы: присутствие *перекрестно реагирующих антител* и *отсутствие инактивации* комплемента антикомплементными факторами (которые часто видоспецифичны и при ксенотрансплантации не действуют). Чаще всего это ведет к сверхострому отторжению в течение минут и часов или нескольких суток, т. е. еще до индукции специфического иммунного ответа.

Различают следующие типы отторжения трансплантата.

- **Сверхострое отторжение** васкуляризированных трансплантатов в течение нескольких минут или часов, обусловленное ранее синтезированными антителами реципиента, реагирующими с эндотелием. В результате возникают коагуляция, тромбозы, а также инфаркты с распространенным некрозом.
- **Острое отторжение**, протекающее в течение нескольких суток или недель. Возникают обширные периваскулярные Т-клеточные инфильтраты. Острое отторжение можно подавить с помощью иммуносупрессии.
- **Хроническое отторжение** длится месяцы и годы. Оно обусловлено клеточными и гуморальными механизмами. Отмечаются облитерирующая пролиферация интимы сосудов, васкулиты и гломерулонефрит, токсический или вызываемый иммунными комплексами.

■ *Антигенность и иммуногенность МНС-молекул в трансплантатах органов*

Свежевыделенная щитовидная железа мыши-донора, «а», трансплантированная под капсулу почки несовместимой по МНС (H-2) мыши-реципиенту, «б», отторгается через 7–9 сут (острое отторжение). Если вначале культивировать щитовидную железу в условиях, при которых способные к миграции АПК и лейкоциты погибают, то трансплантат «а» приживается в организме реципиента «б». Когда спустя 100 сут реципиенту «б» переносят свежевыделенные клетки селезенки (АПК) донора «а», жизнеспособный в течение 100 сут трансплантат «а» часто отторгается в срок до 10 сут (острое отторжение). Этот эксперимент показывает, что сами антигены МНС не обладают сильной иммуногенностью, но проявляют это свойство лишь будучи экспрессированы клетками, способными к миграции и поступающими в местные лимфоузлы. В настоящее время исследуется возможность трансплантации чужеродных клеток тканей или небольших органов, например островковых клеток поджелудочной железы при диабете и нервных клеток при болезни Паркинсона. ■

Методы определения. Для идентификации РХПТ и РТПХ используют биопсию и гистологическое исследование, анализ клеток крови, а также реакцию смешанной культуры лимфоцитов in vitro (с. 129).

Глава 8 Иммунодефициты и модуляция иммунного ответа

Иммунодефициты часто возникают в результате терапевтического вмешательства, вирусных инфекций или старения организма. В редких случаях они встречаются как врожденные (например, преходящий частичный иммунодефицит, относящийся в первую очередь к IgA-ответу). С целью **иммуномодуляции** используют интерлейкины, моноклональные антитела к поверхностным молекулам лимфоцитов или антигенные пептиды. **Иммуностимуляцию** получают с помощью адъювантов или путем введения костимулирующих молекул в клетки опухоли методами генной инженерии. **Иммуносупрессия** может быть общей (лекарственно индуцированной) или специфической, вызываемой антителами, интерлейкинами либо растворимыми рецепторами интерлейкинов, а также может возникать в результате индукции толерантности белками или создания клеточного химеризма.

8.1. Иммунодефициты

Наиболее важные, чаще всего встречающиеся иммунодефициты являются *приобретенными*, например обусловленными терапевтическими воздействиями (применением цитостатиков, кортизона, облучения и т. д.), возрастом или недостаточным питанием либо возникающими при хронических паразитарных заболеваниях, вирусных инфекциях (например, ВИЧ) и тяжелых заболеваниях, таких как цирроз печени, почечная недостаточность и диабет с поражением фагоцитарной системы. *Врожденные иммунодефициты* встречаются редко. Примерами их могут служить Х-сцепленный В-клеточный иммунодефицит (агаммаглобулинемия Брутона), гипоплазия тимуса при синдроме ДиДжорджи, комбинированный Т- и В-клеточный дефицит при дефектах MHC (синдром голых лимфоцитов), а также иммунодефицит при недостаточности ферментов (аденозиндезаминазы, АДА, и пуриннуклеотидфосфорилазы, ПНФ). Эти иммунодефициты могут быть устранены трансплантацией тимуса и, частично, пересадкой стволовых клеток (генотерапия). Так, генотерапия дефицита АДА стала первым

случаем успешной генотерапии у человека. Часто наблюдается избирательная недостаточность иммуноглобулинов класса IgA и подклассов IgG, которая обычно более выражена в детском возрасте. У лиц с иммунодефицитом наблюдается повышенная восприимчивость к инфекциям, вызываемым *Haemophilus influenzae*, пневмококками и менингококками. Здесь же следует упомянуть приобретенные гипогаммаглобулинемии взрослых. Общим *следствием иммунодефицитов* являются рецидивирующие и необычные инфекции, экзема и диарея, а также предрасположенность к развитию аутоиммунитета, атопии и лимфогемопоэтических опухолевых заболеваний.

8.2. Иммунорегуляция

Иммунорегуляция пока остается одним из наиболее сложных вопросов в иммунологии. Важнейшим положительным регулятором иммунного ответа служит антиген; если он полностью удален из организма, стимуляция отсутствует. Важную, достаточно хорошо изученную роль в регуляции играют γ-интерферон (ИФγ), направляющий развитие иммунного ответа по Тх1-типу, и ИЛ-4 (вызывает Тх2-тип иммунного ответа); продемонстрировано также значение других ИЛ-зависимых механизмов регуляции. Ранее предполагалось, что существуют специфические супрессорные Т-клетки $CD8^+$, выполняющие функцию подавления иммунного ответа в противовес активирующей регуляции, осуществляемой Т-клетками $CD4^+$. Однако присутствие таких Т-клеток $CD8^+$ не было однозначно доказано. В настоящее время большое значение при аутоиммунных заболеваниях, трансплантации и опухолях придают так называемым регуляторным Т-клеткам $CD4^+$, экспрессирующим маркер CD25 (TREG) и продуцирующим ИЛ-10 и ТФРβ. Однако их роль in vivo пока не выяснена. Гипотетической остается и регуляция по типу *идиотипических/антиидиотипических сетевых взаимодействий* (т. е. посредством антител к антиген-связывающим участкам других антител), в которой предполагается также участие антител к ТкР. Эта концепция, несмотря на ее привлекательность, во многом недостоверна, и в настоящее время нецелесообразно использовать ее для объяснения иммунологических феноменов. В отдельных случаях, при создании специальных экспериментальных условий удается выявить антиидиотипические

взаимодействия, включая участие специфических антител к комплексу ТкР-пептид, однако это не означает, что такие взаимодействия в нормальных условиях определяют иммунную регуляцию, особенно иммунной системы в целом.

Иммуностимуляция

При лечении инфекционных болезней и опухолевых заболеваний предпринимаются попытки применения для иммуностимуляции гормонов тимуса (тимопоэтина, пентапептида), экстрактов лейкоцитов и интерферонов. В качестве *адъювантов* используют компоненты микроорганизмов и синтетические аналоги, например БЦЖ, препараты *Corynebacterium parvum* и пептидогликаны (в частности, мурамилпептид). Кроме того, применяются компоненты стрептококков и стрептомицетов, элюаты и фракции смеси бактерий, а также синтетический препарат левамизол.

В настоящее время как в экспериментальных условиях, так и в клинике апробируются методы стимуляции Toll-подобных рецепторов (TLR) с помощью ЛПС, флагеллина, оцРНК и CpG-олигонуклеотидов, в первую очередь для усиления эффекта вакцинации и лечения опухолей.

Новые стратегии иммунотерапии направлены на повышение эффективности презентации антигена. С помощью трансфекции в опухолевые клетки вводят гены либо *интерлейкинов*, либо *костимулирующих молекул*, например B7 или CD40, а также активируют АПК путем стимуляции, опосредованной TLR. Предпринимаются попытки активировать распознавание антигена и фагоцитоз с помощью гибридных антител, например антител анти-CD3, связанных с антителами к опухолеспецифическим антигенам. В модельных опытах апробируется системное введение (часто оно вызывает токсические явления) или целенаправленная доставка (в область патологии) факторов, таких как ГМ-КСФ, ФНО и ИЛ-2, ИФγ или ИФβ, клеток, секретирующих цитокины, или поликлональных Т- и В-клеточных стимуляторов. Возможно, путем индукции местной хронической или острой инфекции удастся вызывать прямое инфицирование клеток опухолей с их последующей гибелью (лизисом). Можно предполагать, что такое вмешательство будет приводить к усилению фагоцитоза и захвата опухолевых антигенов АПК и тем самым к индукции или повышению противоопухолевого иммунитета.

Иммуносупрессия

Разработан ряд способов подавления иммунного ответа.

- Общая иммуносупрессия: такой эффект вызывают глюкокортикоиды (ингибирование клеток зоны воспаления), цитостатики (эндоксан, алкилирующие ДНК агенты, антиметаболиты) и более специфичные иммуносупрессивные средства, например циклоспорин А, FK506 и рапамицин (ингибирование передачи сигнала внутрь Т-клеток, см. рис. 2.2).
- Иммуносупрессия, вызываемая применением антител или растворимых рецепторов цитокинов, а также делецией Т-клеток или субпопуляций Т-клеток (с помощью антител анти-CD4, анти-CD8, анти-CD3, анти-Thy1 и т. д.). Введение моноклональных антител к молекулам адгезии, вспомогательным молекулам, цитокинам и рецепторам цитокинов. Введение растворимых рецепторов цитокинов или растворимого CTLA-4, блокирующего B7.1 и B7.2 (важные костимуляторы, см. с.53 и далее). Широкое применение нашли антитела к ФНО и растворимый рецептор II ФНО, а также антагонисты рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1РА) при хроническом полиартрите и антитела анти-CD20 для элиминации злокачественных В-клеточных клонов (при лейкозах) и при вызываемом криоглобулином васкулите, ассоциированном с гепатитом С.
- Индукция специфической толерантности, или «негативная вакцинация». Чрезмерная активация Т-клеток, вызывающая их делецию, путем системного введения большого количества белков или их фрагментов (при этом существует опасность развития иммунопатологии).
- Подавление индукции иммунного ответа (продукции антител) путем полной нейтрализации и элиминации антигена. Пример: резус-профилактика с помощью гипериммунной сыворотки.

Адоптивная иммунотерапия

Этот метод состоит в том, что клон или популяцию эффекторных Т-клеток больного размножают in vitro путем стимуляции антигеном (специфичные Т-клетки $CD8^+$ или менее специфичные лимфокинактивированные киллерные клетки, ЛАК-клетки) и затем ретрансфузируют тому же больному. В настоящее время данный метод, разработанный для лечения в случаях инфицирования

цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барр, применяют при трансплантации костного мозга. Среди ЛАК-клеток наряду со специфичными клетками обнаружены также менее специфичные НК-подобные клетки, способные пролиферировать под действием ИЛ-2 в отсутствие антигенной стимуляции.

Антитела, связанные с токсинами, – токсические антитела – используют в качестве переносчиков токсинов и вводят либо непосредственно, либо как связанные с липосомами, которые содержат токсин или цитостатик.

Глава 9 Иммунологические методы

9.1. Определение антигенов и антител

Иммунопреципитация в жидкостях и гелях

Преципитация иммунных комплексов составляет основу многих методов определения антигенов и антител, таких как

- **иммунопреципитация** (см. рис. 9.1);

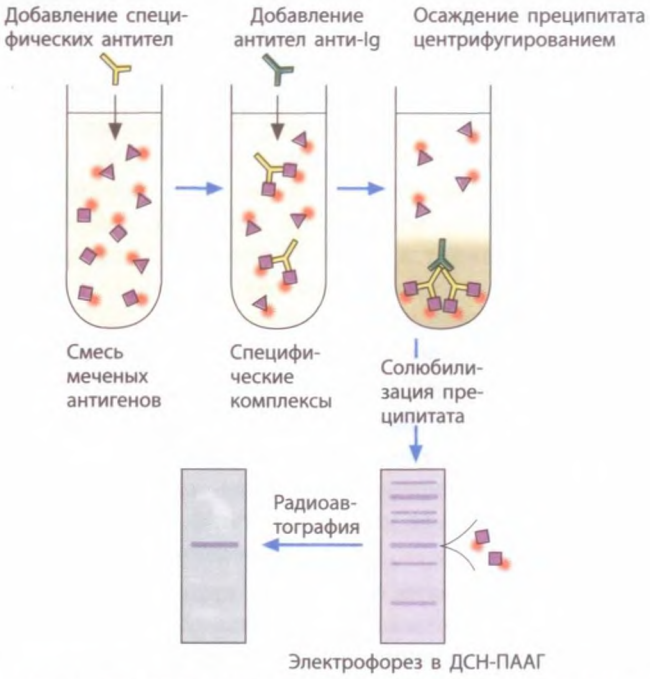


Рис. 9.1. *Иммунопреципитация.* Для определения неизвестного антигена к смеси антигенов, меченных радиоактивным изотопом или другим способом, добавляют антитела известной специфичности. Образовавшиеся иммунные комплексы осаждают с помощью копреципитирующих реагентов (например, антиглобулиновых антител). Преципитат тщательно промывают, чтобы удалить несвязавшийся меченый антиген, и затем вновь растворяют (например, в додецилсульфате натрия, ДСН). Компоненты разделяют с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) с ДСН. Меченый антиген можно визуализировать методом радиоавтографии.

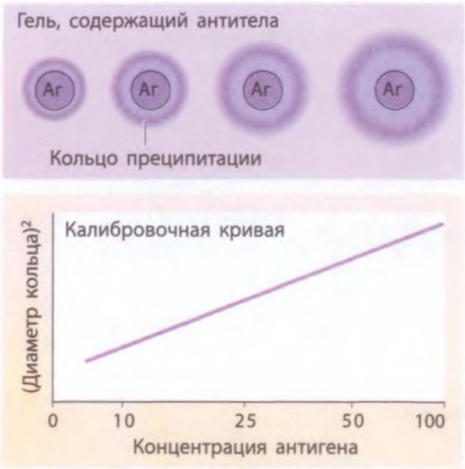


Рис. 9.2. Радиальная иммунодиффузия по Манчини. Этот метод используется для количественного определения антигена (Ar) с помощью моноспецифической антисыворотки. Сыворотку смешивают с агаром, и смесь наносят на предметные стекла. После ее застывания вырезают в агаре лунки и вносят в них раствор антигена в различных концентрациях. Комплекс антиген–антитело преципитирует вокруг лунок в виде кольца, диаметр которого пропорционален концентрации антигена. Таким способом получают калибровочную кривую, с помощью которой можно количественно определять исследуемый антиген. Аналогичным образом данный метод может быть использован для количественного определения антител путем добавления в гель антигена, а в лунки – антител.

- **двойная диффузия по Ухтерлони** (этот метод описан в других пособиях по иммунологии);
- **радиальная иммунодиффузия по Манчини** (позволяет количественно определять антигены с помощью калибровочной кривой; рис. 9.2) и
- **нефелометрия** (измерение мутности, обусловленной преципитацией иммунных комплексов, по светорассеянию).

Иммунопреципитация в комбинации с электрофорезом

Антигены разделяют в агарозном геле, помещенном в электрическое поле. Антитела диффундируют в геле в отсутствие электрического поля или одновременно с антигеном в электрическом поле (антитела перемещаются либо в том же горизонтальном

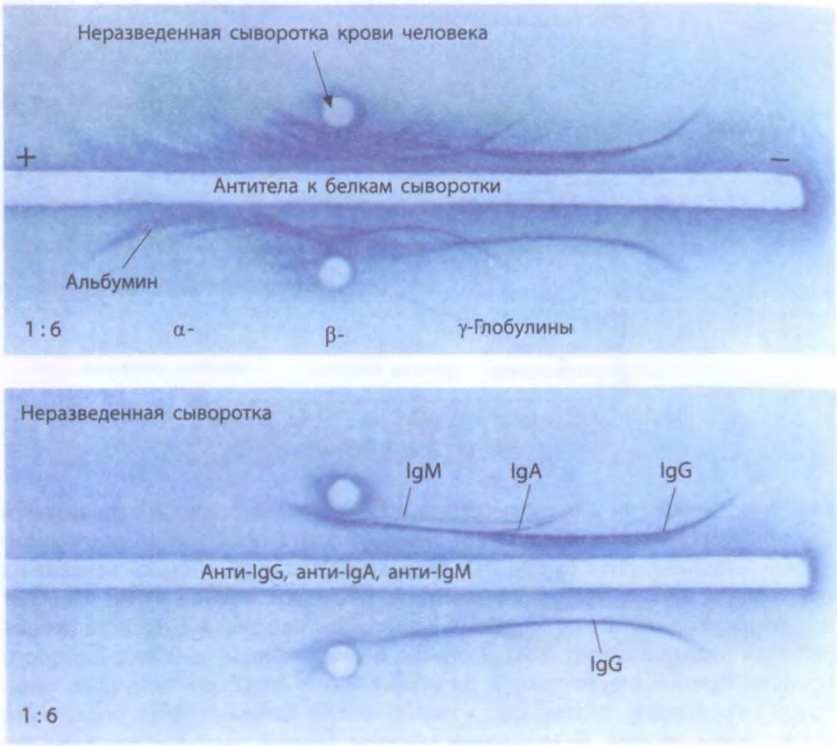


Рис. 9.3. Иммуноэлектрофорез по Грабару–Уильямсу. Белки сыворотки разделяют в агарозе, помещенной в электрическое поле, и выявляют с помощью антисыворотки к сывороточным белкам человека (*вверху*) или специфических антител (*внизу*).

направлении, что и антиген, либо на втором этапе вертикально к нему [«ракетный» электрофорез]).

- Иммуноэлектрофорез по Грабару и Уильямсу. Белки сыворотки разделяют электрофоретически в тонком слое агарозного геля. Затем между лунками вырезают канавку параллельно направлению диффузии во всю длину геля и наливают в нее антисыворотку. Антитела диффундируют в гель, где взаимодействуют с антигенами, образуя линии (дуги) преципитации, которые можно окрасить с целью измерения интенсивности окраски. Этот старый метод продолжают использовать для определения парабелков, моноклональных иммуноглобулинов и т. д. (рис. 9.3).

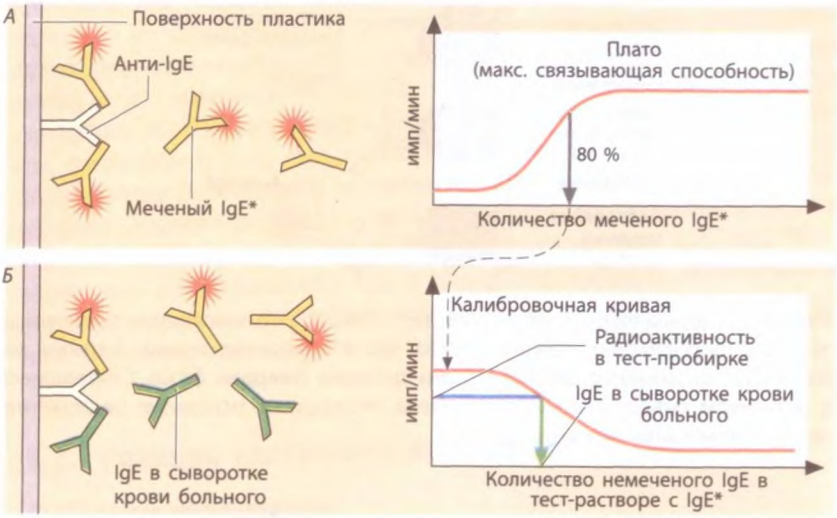


Рис. 9.4. Радиоиммуносорбентный тест (РИСТ). РИСТ представляет собой метод конкурентного радиоиммуноанализа (РИА), используемый для количественного определения антител Ig различных классов (в данном примере общего количества IgE) в сыворотке крови больного. Антитела анти-IgE адсорбируют на твердой фазе (пластиковой подложке). Вначале с помощью раствора радиоактивно меченных IgE (IgE*) определенной концентрации устанавливают максимальную связывающую способность этих антител (*А*). Собственно тест (*Б*) проводят при концентрации IgE*, которая обусловливает 80 % насыщение фиксированных антител. Тест-раствор IgE* добавляют к фиксированным антителам анти-IgE и затем вносят сыворотку крови больного. Чем выше содержание IgE в сыворотке, тем больше IgE* вытесняется из комплекса с фиксированными анти-IgE и соответственно тем ниже радиоактивность, обусловленная оставшимися связанными IgE*. С помощью предварительно построенной калибровочной кривой, получаемой путем последовательного «разведения» тест-раствора IgE* немеченым IgE, можно определить концентрацию IgE в сыворотке крови больного.

- Электрофорез в сочетании с применением меченых антител: **вестерн-блоттинг** (описание этого метода можно найти в других учебниках иммунологии).

Радиоиммунные и иммуноферментные методы

Радиоиммуноанализ (РИА) и **ферментный иммуноанализ (ФИА)**, или ферментный иммуносорбентный анализ (**ELISA**), (рис. 9.4) в настоящее время широко используются для определения

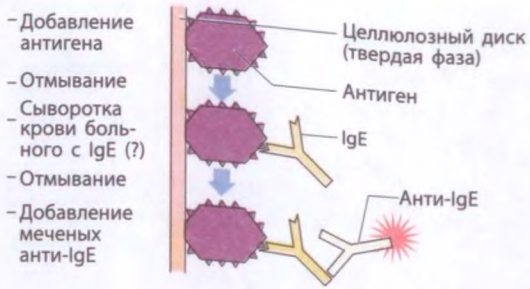


Рис. 9.5. Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ). Это высокочувствительный тест для определения специфических IgE в сыворотке крови. Антиген ковалентно связывают с целлюлозными дисками (твердая фаза). Связавшиеся с антигеном сывороточные IgE-антитела определяют, используя радиоактивно меченные антитела анти-IgE.

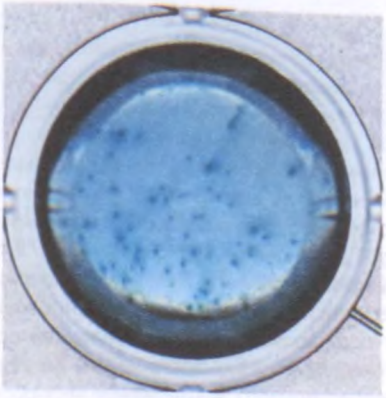


Рис. 9.6. Метод ELISPOT. В этом методе на подложке иммобилизуют либо антиген, либо специфические антитела к интерлейкину (анти-ИЛ). Затем на подложку наносят лимфоциты. Таким способом можно определять клетки, секретирующие антитела к данному антигену или высвобождающие интерлейкин, который взаимодействует с данными антителами анти-ИЛ. После инкубации при 37 °С иммунные комплексы, образовавшиеся в агарозе вокруг соответствующих клеток, выявляют с помощью конъюгированных с ферментами антител и хромогена. Фермент катализирует цветную реакцию, благодаря чему появляются окрашенные пятнышки, каждое из которых соответствует одной клетке, продуцирующей специфические антитела или интерлейкин.

антигенов и антител. Все эти методы основаны на иммобилизации антигена или антител путем их сорбции (отсюда название ряда методов) на синтетической подложке. Нижняя граница разрешения таких методов составляет несколько нанограммов. В настоящее время с их помощью проводят серологические исследования при гепатитах и ВИЧ-инфекции, определяют аутоантитела, лимфокины, цитокины и т. д. Все тесты выполняют либо в форме прямого определения (комбинируя антигены, антитела и антиантитела в различных сэндвич-методах), либо используя конкурентный анализ. Рис. 9.4 иллюстрирует количественное определение IgE, рис. 9.5 – выявление специфических IgE в сыворотке больных. Аналогичным образом определяют специфические антителосвязывающие клетки или Т-клетки, секретирующие цитокины (рис. 9.6).

9.2. Реакции клеточного иммунитета in vitro

Выделение лимфоцитов

Методы исследования клеточного иммунитета значительно более трудоемки, чем методы определения антигенов и антител. Вначале необходимо выделить лимфоциты из крови человека. Это можно сделать путем центрифугирования крови в градиенте плотности фиколла. Лимфоциты определенных субпопуляций могут связываться с магнитными гранулами или эритроцитами барана, покрытыми специфическими антителами, после чего их можно выделить с помощью магнита или градиентного центрифугирования. В настоящее время для выделения лимфоцитов часто используют клеточный сортер с возбуждением флуоресценции (FACS; рис. 9.7). Для этого выделенные из крови лимфоциты, обработанные детергентами с целью повышения проницаемости клеточной мембраны, инкубируют с моноклональными антителами (меченными различными флуорохромами) к поверхностным клеточным антигенам (CD4, CD8 и др.), к внутриклеточным цитокинам или к меченым MHC-антигенам класса I или II в комплексе с пептидом-тетрамером (см. ниже). После инкубации и многократного отмывания нагруженные антителами лимфоциты идентифицируют с помощью сортера, подсчитывают и при необходимости разделяют.

Тетрамерный тест для определения специфических Т-клеток (рис. 9.8). Готовят комплекс, состоящий из рекомбинантного

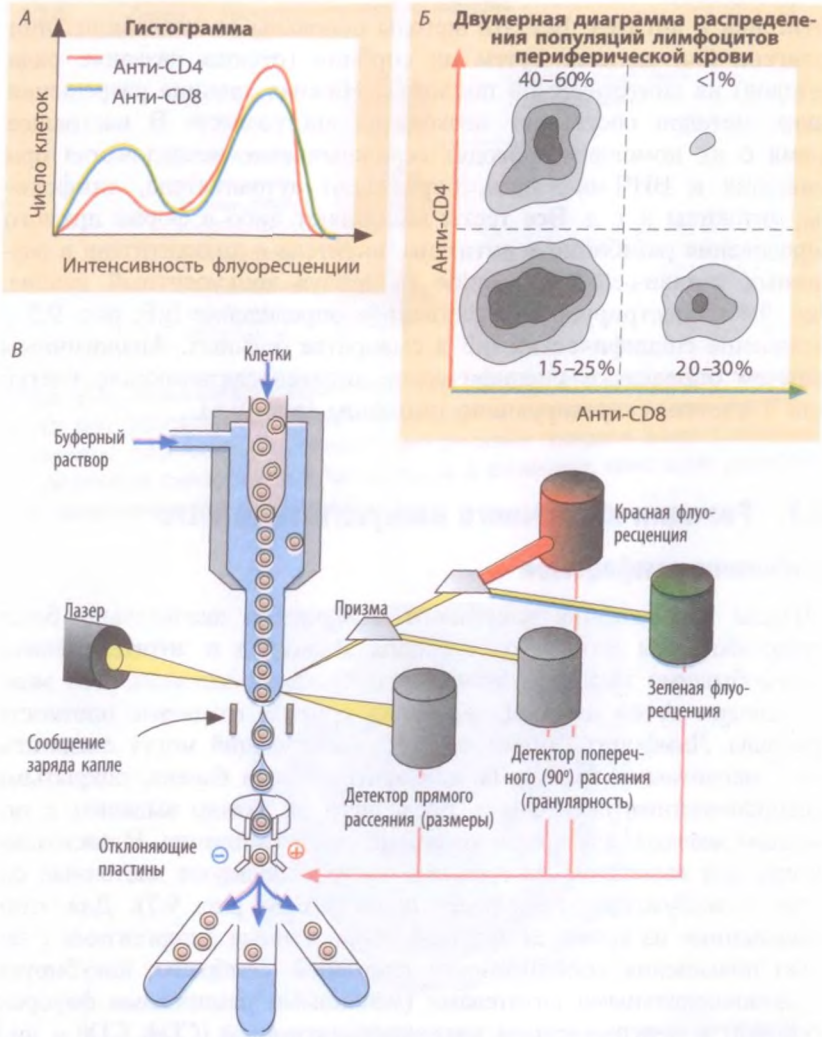


Рис. 9.7. Клеточный сортер с возбуждением флуоресценции (FACS). Этот прибор позволяет анализировать клетки с помощью флуоресцентных антител к антигенам клеточной поверхности и, после повышения проницаемости клеток, к внутриклеточным антигенам. Лимфоциты периферической крови (ЛПК) инкубируют с флуоресцентно меченными моноклональными антителами к маркерам CD4 или CD8 и строят кривые распределения клеток по интенсивности флуоресценции (*А*). Применение этих антител позволяет оценить величины различных популяций клеток (*Б*). Количественное

MHC-антигена класса I, биотина и определенного пептида плюс β_2-микроглобулин. Четыре таких комплекса связываются с меченым авидином, образуя тетрамер. Последний взаимодействует со специфическими TкР Т-клетки. Поскольку авидин несет флуоресцентную метку (флуоресцеин, фикоэритрин и др.), с помощью FACS можно идентифицировать Т-клетки $CD8^+$. Для определения Т-клеток $CD4^+$ используют тетрамеры, образуемые комплексами антиген MHC класса II–пептид (готовить их все еще довольно сложно). Такой метод может быть использован в гистологических исследованиях, хотя технически это пока трудная задача.

Методы определения функций лимфоцитов

Для определения числа и функциональной активности лимфоцитов существуют следующие методы.

- **Определение числа антителообразующих клеток**, например методом локального гемолиза. К исследуемой клеточной популяции добавляют эритроциты, сенсибилизированные антигеном. Секретируемые клетками в окружающую среду специфические антитела связываются с эритроцитами, которые лизируются при добавлении комплемента. В настоящее время вместо этого метода часто применяют метод ELISA (ELISPOT).
- **Метод ELISPOT.** Используется для определения лимфоцитов, образующих антитела или секретирующих интерлейкины. Антиген или антитела к интерлейкину фиксируют на пластиковой подложке и сверху наносят тонким слоем лимфоциты. Клетки инкубируют при 37 °C; при этом они секретируют антитела или интерлейкин, которые связываются с соответствующим субстратом. Спустя определенное время клеточный слой удаляют. Связавшийся материал (антитела или интерлейкин) определяют с помощью метода ELISA в полужидком

◀ определение отдельных субпопуляций с помощью сортера (*B*) осуществляется на основе того, что в его проточной вибрационной камере поток жидкости разбивается на мельчайшие капли, содержащие в идеальном случае по одной клетке. Когда клетки пересекают лазерный луч, детекторы определяют их параметры и цвет флуоресценции. В зависимости от этих показателей прибор посредством отклоняющих пластин под контролем компьютера направляет клетки в различные кюветы и таким образом разделяет (сортирует) исходную клеточную суспензию на различные клеточные популяции.

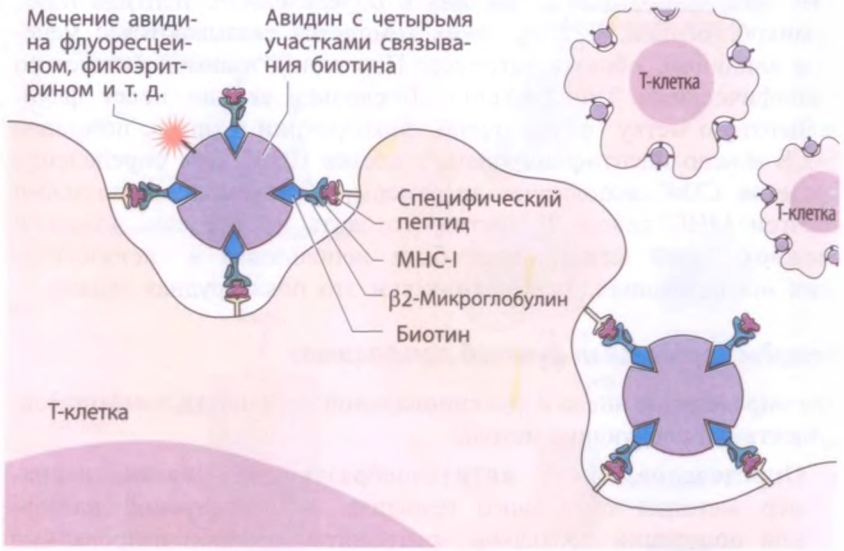


Рис. 9.8. Тетрамерный тест. Этот тест предназначен для определения численности антигенспецифичных Т-клеток. Для его проведения получают комплексы, состоящие из биотина, тяжелой цепи MHC-молекулы класса I, β_2-микроглобулина и специфического антигенного пептида. Очищенные комплексы связывают с авидином, имеющим четыре участка связывания с биотином. Полученные тетрамерные комплексы инкубируют с Т-клетками. Т-клетки, несущие соответствующий ТкР, могут связывать 2–3 комплекса MHC-II–пептид в составе тетрамера. Использование авидина, меченного флуоресцеином, фикоэритрином или другим флуоресцентным маркером, позволяет определять численность соответствующих лимфоцитов с помощью клеточного сортера.

агаре. Получаемые окрашенные пятнышки соответствуют одиночным секретирующим клеткам (рис. 9.6).

- **Тест стимуляции лимфоцитов.** Выделенные лимфоциты инкубируют с антигеном в среде для культивирования. Измеряя включение H^3-тимидина, высвобождение интерлейкинов или изменение pH среды, можно установить, присутствуют ли в культуре антигенспецифичные лимфоциты или возникает ли поликлональный Т-клеточный ответ (на конканавалин А, фитогемагглютинин) либо В-клеточный ответ (на липополисахарид или митоген лаконоса).

- Реакция смешанной культуры лимфоцитов для определения **аллореактивности** (пролиферации, цитотоксичности), используемая в первую очередь с целью установления совместимости донора и реципиента при трансплантации органов или костного мозга.
- Тест с высвобождением хрома для определения **цитотоксической активности** главным образом Т-клеток $CD8^+$ в отношении аллогенных, инфицированных вирусом или несущих пептиды клеток-мишеней. Мишени инкубируют с ^{51}Cr, проникающим внутрь клеток. Затем их инкубируют с эффекторными клетками и определяют в культуральной жидкости количество хрома, высвободившегося в результате лизиса клеток-мишеней.
- Определение **внутриклеточных цитокинов**. После кратковременной стимуляции в культуре (6 ч) добавляют детергент мягкого действия, чтобы сделать клетки проницаемыми для диффузии меченых антител. Помеченные таким способом клетки исследуют с помощью FACS или микроскопа.

Предметный указатель

Курсивом даны номера страниц в тех случаях, когда ссылка относится к рисунку; подчеркнуты номера страниц в случаях, когда ссылка относится к таблице.

Агаммаглобулинемия Брутона 115
Агранулоцитоз 104
Аденовирусы 94, 99
Аденозиндезаминаза, недостаточность 115
Аллельное исключение 48
Аллергия 20, 71, 101, 102
Астма 102
Анафилаксия 101, 102
Анафилатоксины 73, 108
Анергия 20
Антигенпрезентирующие клетки (АПК) 43, *57*
Антигенсвязывающий участок 21, 29
Антигены 20, 47, 52
– Т-независимые 48, 49
Антитела 21, 90. *См. также* Иммуноглобулины
– естественные 90
– к собственным компонентам организма. *См.* Аутоантитела
– моноклональные 51
– функции 90
Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ) 69
Апоптоз 59, *74*, 78
Арахидоновая кислота 73, 101
Артриты 108
Атопия 102
Аутоантитела 103–107
Аутоиммунитет 20
Аутоиммунная гемолитическая анемия 104
Аутоиммунные заболевания 89, 107, 109

Бактериальные инфекции, внутриклеточные персистирующие 86
Бактерии внеклеточные 92, 96
– внутриклеточные 93, 96
– *Haemophilus influenzae* 116
Бактерицидные механизмы иммунной защиты 73, *74*, 92, 93
Белки теплового шока 93
Белок Бенс-Джонса 51
Бешенство 90
Болезни иммунных комплексов 107–109
Болезнь легкое сыровара 109
– – птицевода 109
– – фермера 109
– сывороточная 108

Вазоактивные амины 108
Вакцинация 97, 98
– и иммунная защита 97, 98
Васкулит 113, 118
Вирус ВИЧ 78, 86, 96, 97
– гепатита В 95, 96
– – С 78
– герпеса 93, 94
– гриппа 93
– кори 94
– лимфоцитарного хориоменингита 96
– оспы 61, 93, 94, 96
– Эпштейна–Барр 94, 100,
– – лечение инфекции 119
Вирусы *60*, 61, 72, 93
– нецитопатогенные (нецитопатические) 60, 61, 95
– папилломы 93
– цитопатогенные (цитопатические) 60, 61, 86, 90, 95
ВИЧ-инфекция 83, 87, 92, 93, 98, 107
Врожденная резистентность 19, 68
Врожденный иммунитет 19
Вторичные лимфоидные органы 23, 26, 43
Вуалевидные клетки 43

Гаптен 55
Гемолитическая болезнь 106
Гемотрансфузионные осложнения 104
Гемотрансфузия, условия проведения 107
Генотерапия 115, 116
Гены иммуноглобулинов, рекомбинация 33
– – D-сегменты 33
– – J-сегменты 33
– – V-сегменты 33
– ТкР 46
Гепатит агрессивный 95, 109
– хронический 95
– В 86, 94, 95, 96,107

– – течение и иммунный ответ 97
– С 83, 94, 107, 118
Гибридома 51
Гипертиреоз 103
Гиперчувствительность I типа 101, 102
– II типа 101, 103
– III типа 101, 107–109
– IV типа 101, 109, 110
– замедленного типа 87
Гипогаммаглобулинемии 116
Гипоплазия тимуса 115
Гистамин 71, 73, 101
Гистоны 104
Главный комплекс гистосовместимости (MHC) 37
– – – классы 38
– – – молекулы класса I 38, 44, 59
– – – – класса II 38, 55
– – – – класса III 38
– – – полиморфизм 43
– – – функции 37, 40
Гломерулонефрит 108, 113
Гонококки 93
Гранзимы *74*
Гранулоциты 73, 103, 108
Грибы 107, 109
Грипп 90
Группы крови, антитела к антигенам 105–107
– – резус 106
– – АВ0 105, 106

Дендритные клетки 43
Диабет 79, 110
Диарея 116
ДНК *74*, 104

Жирные кислоты 90

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 104
Идиотипические/антиидиотипические сетевые взаимодействия 116
Иммунная защита против инфекций 89–94
– – бактерицидные механизмы 73, *74*, 92, 93
– – баланс с инфекцией 94–96
– – влияние вакцинации 97, 98
– – – ВИЧ 92
– – – старения 87, 92
– – неспецифическая 89, 90
– – – – клеточные факторы 90
– – – – механические факторы 90
– – – – гуморальные факторы 90
– – нарушения 92
– – противовирусные механизмы *60*, 95
– – специфическая 90, 92
– – – антитела 90
– – – цитотоксические эффекты 90
– – – нелитический Т-клеточный ответ 92
Иммунные комплексы 70, 74, 107–109
Иммунитет, гуморальный 21
– и аутоиммунные заболевания 92
– инфекционный 87
– клеточный 21
– нарушения 92
– противоопухолевый 98–100
– трансплантационный 111–114
– у новорожденных 84, 86
Иммунная система 22
– – эффекторные функции 47
Иммунные комплексы 71, 107, 108
Иммунный ответ 55, 57
– – антителозависимый гуморальный 69
– – клеточный 69
– – вторичный 82
– – индукция 78, 79
– – В-клеточный 47
– – – Т-независимый 52
– – Т-клеточный 53, *60*, 95
– – литический 95
– – первичный *57*, 82
– – поликлональный
– – Т-хелперный (Тх) 55, 58
– – – 1 типа 59
– – – 2 типа 59
Иммуноген 21
Иммуноглобулины (Ig) 27–36. *См. также* Антитела
– аллотипы 35
– вариабельные (V-) домены 29
– идиотипы 35
– изотипы 35
– константные (С-) домены 29
– легкие цепи 27
– недостаточность 116
– переключение класса 34
– разнообразие специфичностей 31, 34
– структура 27
– тяжелые цепи 27
– функции 35
– Fab-фрагмент 31
– Fc-фрагментт 31
– IgA 27, 92
– IgD 27
– IgE 27, 59, 71, 102

– – роль в защите от паразитов 92
– IgG 27, 35, 59, 58, 102, 106
– IgM 27, 52, 58, 103, 106
Иммунодефицит 92, 99 , 116
– врожденный 115
– приобретенный 115
Иммунологическая память 81–88
– – В-клеточная 83–86
– – Т-клеточная 86–88
– толерантность 20. *См. также* Толерантность
Иммуномодуляция 115
Иммуноопосредованная клеточная гибель *74*, 75
Иммунопатология 20, 101–110
– и иммунная защита 94–98,
– литический ответ Т-клеток 95
Иммунорегуляция 116–118
Иммуностимуляция 115, 117
Иммуносупрессивные средства 118
Иммуносупрессия 20, 115, 118
Иммунотерапия адоптивная 118, 119
Инвазии 59
Интерлейкины 61, 62
Интерстициальные дендритные клетки 43
Интерфероны 63, 90
Инфекционные агенты, механизмы избегания иммунного ответа 93, 94
– – нецитопатические *91*
– – цитопатические *91*
– болезни, иммуностимуляция как метод лечения 117
– – течение и исход 91, 96
– – хронические 86, 87, 107, 108
Инфекционный иммунитет 87

Кислородные радикалы *74*, 103
Клетки-киллеры. *См.* Нормальные киллерные клетки
Клетки Лангерганса 43
– «няни» 43
– опухолевые 61
– стромы 43
– трансформированные 61
В-Клетки 23, 47
– индукция ответа 52
– активированные 82
– аутореактивные 76, 80
– Т-клеточная помощь 55–59
– ответ на Т-независимые антигены 52
– – на антиген при участии Т-клеток 55–59
– памяти 83
– пролиферация 49
– специфичность 48
– стимуляция ответа *57*, 58
В-Клеточные лимфомы 51
– рецепторы 23
М-Клетки 43
Т-Клетки 23, 52–55
– активация 52–55
– аутоиммунные 110
– истощающая стимуляция 77, 78
– памяти 83
– специфичность 40
– стимуляция В-клеток 55–59
– субпопуляции 45
– хелперные 55, *57*, 58
– цитотоксические 45, 59–61
– $CD4^+$ 45
– $CD8^+$ 45, 59, 61
γδ-Т-Клетки 46
Т-Клеточные рецепторы 36, 37
– – гены 46
– – CD3-комплекс 36, 37, 40, 46
– – репертуар 44
– – α-цепи 37, 44
– – β-цепи 37,44
– – γ-цепи 46
Клещ домашней пыли 102
Клональная экспансия 48
Клонально-селекционная теория 47
Комплемент 70–74
– активация по альтернативному пути 71, 72
– – по классическому пути 71, 72
– компоненты 71–74
– регуляторные белки 73
– рецепторы 93
– терминальные компоненты (C5–C9) 72, 74
Кортикостероиды *74*
Костимулирующие молекулы 65
Костимулирующий сигнал 53
Костный мозг 26, 43
– – пересадка 112

Лейкозы 51, 99
– методы лечения 112, 118
Лейкотриены 101
Лейшмании 92
Лиганд Fas *74*, 100
Лизирующий мембрану комплекс 72, *74*
Лизис клеток *74*
Лизоцим 90
Лимфоидная линия дифференцировки 24
– ткань бронхов 27

– – кожи (ЛТК) 27
– – слизистых оболочек (ЛТС) 27
– – слизистой кишечника 27
Лимфокины 61
Лимфома Беркитта 100
Лимфоузлы 26
– структура *56*
Лимфоциты 23, 24, 43, 57
Листерии 92, 96

Макрофаги 43, 73, *74*
Малярия 100
Маннозосвязывающий лектин 90
Менингококки 96, 116
Методы выделения лимфоцитов, клеточный сортер 125
– – – тетрамерный тест для определения специфических Т-клеток 125
– определения антигенов и антител 120–125
– – – – иммунопреципитация 120
– – – – иммуноэлектрофорез 122
– – – – радиоиммуноанализ и ферментный иммуноанализ 123–125
– – – – радиальная диффузия по Манчини *121*
– – функций лимфоцитов, тест стимуляции лимфоцитов 128
– – – – определение цитокинов 129
– – – – тест с высвобождением хрома 129
– – – – определение числа антителообразующих клеток 127
– – – – реакция смешанной культуры лимфоцитов 129
– – – – ELISPOT 127
Миастения тяжелая 103, 104
Миелоидная линия дифференцировки 24
Миеломы 51
Множественные миеломы 51
Молекулы адгезии 66
– MHC 38. *См.* также Главный комплекс гистосовместимости
– – роль в трансплантатах 114
– – структура 38, 39
– CD4 37, 45, 46
– CD8 37, 45
Монокины 61
Моноклональные антитела 51
– плазмоклеточные опухоли 51
Моноциты 43, *74*
MHC. См. Главный комплекс гистосовместимости

Нейтропения 104
Нелитический Т-клеточный ответ
Неспецифические механизмы иммунной защиты 19
Нормальные киллерные клетки (НК-клетки) 59, 69, 90
Носитель 55

Оксид азота NO *74*, 103
Опсонизация 70
Опухолевые заболевания, иммунорегуляция как метод лечения 117, 118
– клетки 61, 99, 100
– – избегание иммунного ответа 99, 100
Опухоли, и иммунная защита 98–100
– лимфогемопоэтические, иммунология 99, 100, 103, 116
– не лимфогемопоэтические 99
Острофазные белки 90
Отрицательная селекция 24, 44
Отторжение трансплантатов 43, 103
– – типы 113

Паразитарные болезни 90, 100
Паразиты, *Plasmodium vivax* 68
– шистосомы 93
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 73
Пемфигоид 104
Первичные лимфоидные органы 23, 26
Первичный билиарный цирроз 104
Пернициозная анемия 103, 104
Перфорин 59, *74*
Плазматические клетки 48
Пневмококки 69, 116
Полиартрит 110, 118
Поликлональная активация 52
Полиневрит Гийена–Баре 103
Положительная селекция 44
Приобретенная резистентность 19
Приобретенный иммунитет 19
Проказа 86, 87, 88, 95, 96
– лепроматозная форма 95
– туберкулоидная форма 95
Простагландины 101
Противоопухолевый иммунитет 98–100, 103
Процессинг антигена *57*
Псевдоаллергия 102
Пузырчатка обыкновенная 103, 104
Пуриннуклеотидфосфорилаза, недостаточность 115

Раково-эмбриональный антиген 99
Рассеянный склероз 66, 110
Реакция Артюса 108
– трансплантат против хозяина 111, 112
– хозяин против трансплантата (РХПТ) 111, 113
Ревматоидный артрит 104
Резус-несовместимость 104, 106
Резус-профилактика 106, 118
Рекомбинация генов Ig 33
Ретровирусы 72
Рестрикция, Т-клеточная 37
– по MHC 37
Рецепторы Toll-подобные (TLR) и их лиганды 68
Рибонуклеопротеины 104, 105

Саркоидоз 88
Секретируемые антитела 23
Селезенка 26
Сепсис Ландузи 88
Серотонин 101
Сигнал 2 53
Синдром голых лимфоцитов 115
– Гудпасчера 104
Системная красная волчанка 86, 104
Системный васкулит 104
Созревание Т-клеток 44
Солюбилизация иммунных комплексов 70
Сосудистый отек 102
Специфические механизмы иммунной защиты 19
Стафилококки 71, 96
Суперантигены, экзогенные 53
– эндогенные 55
Супероксиддисмутаза 93

Тимус 26, 43
Тиреоидит Хасимото 103
Толерантность 76–81
– В-клеточная 80, 81
– Т-клеточная 76–80
– периферическая 76
– центральная 76
Трансплантация костного мозга, показания 112
Трансплантаты, отторжение 43, 103, 113
Трипаносомы 93
Тромбоциты 74
Туберкулез 83, 86, 87, 88, 95, 96, 98
Туберкулезные бактерии 93
Туберкулиновая реакция 87

Уртикария 102

Фагосомы 90
Фаголизосомы 90
Фагоциты 71, 73, *74*, 90
Фактор некроза опухолей, ФНО 63
Фибронектин 90, 93
Фолликулярно-дендритные клетки 43

Хемокины 64–68
Хоминг *36*
Хронический полиартрит, метод лечения 118

Цитокины 61–68
– аутокринный эффект 61
– паракринный эффект 61
Цитолиз 59
Цитомегаловирус 67, 94
– лечение инфекции 119

Экзантема 108
Экзема 116
Эпитоп(-ы) 21, 49
– В-клеточные 47–49
Эритроциты 73
Эффекторные механизмы 61

Оглавление

Предисловие редакторов перевода 5
Введение 19
Глава 1. **Организация и функции иммунной системы**
1.1. Система В-клеток 36
Глава 2. **Механизмы и типы иммунного ответа**
2.1. В-клетки 47
2.2. Т-клетки 52
2.3. Механизм Т–В-кооперации 55
2.4. Система комплемента 70
2.5. Иммуноопосредованная клеточная гибель 75
Глава 3. **Иммунологическая толерантность**
3.1. Т-клеточная толерантность 76
3.2. В-клеточная толерантность 80
Глава 4. **Иммунологическая память** 82
4.1. В-клеточная память 84
4.2. Т-клеточная память 86
Глава 5. **Иммунная защита против инфекций и противоопухолевый иммунитет**
5.1. Принципы иммунной защиты против инфекций 89
5.2. Иммунный ответ и иммунопатология 94
5.3. Противоопухолевый иммунитет 98
Глава 6. **Иммунные реакции, вызывающие развитие патологических процессов**
6.1. Гиперчувствительность I типа: анафилаксия, вызываемая IgE 101
6.2. Гиперчувствительность II типа: гуморальная иммунная реакция цитотоксического типа 103
6.3. Гиперчувствительность III типа: заболевания, вызываемые иммунными комплексами 107
6.4. Гиперчувствительность IV типа: клеточноопосредованная гиперчувствительность замедленного типа 109
Глава 7. **Трансплантационный иммунитет** 111
Глава 8. **Иммунодефициты и модуляция иммунного ответа**
8.1. Иммунодефициты 115
8.2. Иммунорегуляция 116
Глава 9. **Иммунологические методы**
9.1. Определение антигенов и антител 120
Радиоиммунные и иммуноферментные методы 123
9.2. Реакции клеточного иммунитета in vitro 125
Предметный указатель 130

Учебное издание

Рольф М. Цинкернагель

Основы ИММУНОЛОГИИ

Зав. редакцией *В. В. Герасимовский*
Ведущий редактор *О. Ю. Сенцова*
Художник *К. А. Мордвинцев*
Технический редактор *Е. В. Денюкова*
Оригинал макет подготовил *К. А. Мордвинцев*

Подписано в печать 30.06.2008. Формат 60×90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс.
Объем 4,25 бум. л. Усл. печ. л. 8,50.
Изд. № 4/10195. Тираж 2000 экз. Заказ № 5609.

Издательство «Мир»
Министерства культуры и массовых коммуникаций РФ.
107996, ГСП-6, Москва, 1-й Рижский пер., 2.

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленных диапозитивов
в ГУП «Брянское областное полиграфическое объединение»
241019, г. Брянск, пр-т Ст. Димитрова, 40
Тел. (4832) 41-46-48, факс (4832) 41-46-64.
E-mail: brobltip@online.debryansk.ru;
brobltip@rambler.ru