

Оформление и макет
Валерий Калныньш

Игнатов П. Е.

Иммунитет и инфекция. — М.: Время, 2002. — 352 с., ил., табл.

В книге в доступной и сжатой форме изложен материал об основных достижениях инфекционной иммунологии, а также различных аспектах вакцинологии, фармакологии и инфекционной эпидемиологии.

Книга рассчитана на врачей и других специалистов инфекционного профиля.

ББК 52.5

ISBN 5-94117-038-6

ISBN 5-94117-038-6

© П. Е. Игнатов, 2002
© В. Калныньш, оформление, 2002
© Издательский дом «Время», 2002

Книга посвящена детальному изложению современных знаний отечественной и мировой науки о противoinфекционном иммунитете, его эволюции и механизмах. Автор широко пользуется терминами, представленными в англоязычной литературе, что, безусловно, поможет читателю, мало знакомому с зарубежной терминологией, войти в круг проблем, обсуждаемых в современных научных изданиях.

Монография написана известным иммунологом — исследователем и практиком, в ней выражена его точка зрения на иммунные процессы. Особый интерес вызывает глава «Современные представления об инфекции», где даны особенности взаимоотношений в системе «паразит—хозяин». Рассмотрены основные группы факторов патогенности, начиная от проникновения возбудителя в организм и распространения в нем. Отличаются новизной главы, в которых автор пишет об особенностях иммунитета при болезнях, вызываемых вирусами и бактериями. Хорошо охарактеризована роль комплемента и антител при развитии защитных реакций. В заключение автор выдвигает ряд интересных принципов создания программ борьбы с инфекционными (инвазионными) болезнями.

Рекомендуемое Вашему вниманию издание, несомненно, окажется полезным для широкого круга врачей медицинского и ветеринарного профиля.

*Академик Российской академии медицинских наук,
профессор И. В. Тарасевич*

СОДЕРЖАНИЕ

Основные сокращения, принятые в книге	9
Введение	11
1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНИТЕТЕ	14
2. ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ ИММУНИТЕТА	19
3. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК ИММУННОГО ОТВЕТА	25
3.1. Фагоцитирующие клетки	27
3.1.1. Моноциты и макрофаги	28
3.1.2. Нейтрофилы	33
3.2. Гранулоциты и тромбоциты	37
3.2.1. Эозинофилы	38
3.2.2. Базофилы	39
3.2.3. Тучные клетки	40
3.2.4. Тромбоциты	42
3.3. Антигенпрезентирующие клетки	43
3.4. Эндотелиальные клетки	53
3.5 Лимфоциты	55
3.5.1. В-лимфоциты	57
3.5.2. Т-лимфоциты	61
3.5.3. Естественные киллеры (НК-клетки)	67
3.6. Структуры молекул межклеточного взаимодействия и механизмы передачи сигналов	72
3.6.1. Молекулы взаимодействия	72
3.6.1.1. Процессы, связанные с презентацией антигенов	73
3.6.1.2. Кооперации между Т- и В-лимфоцитами	78
3.6.1.3. Взаимодействие цитотоксических Т-клеток с мишенью	79
3.6.1.4. Адгезивные молекулы	79
3.6.2. Некоторые механизмы передачи активирующих сигналов	82
4. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА	85

4.1. Гуморальные факторы врожденного иммунитета	85
4.1.1. Система комплемента и ее активация	86
4.1.1.1. Пусковой этап	86
4.1.1.2. Цитолитический этап	92
4.1.1.3. Биологические эффекты комплемента	93
4.1.2. Краткая характеристика основных цитокинов	97
4.1.3. Другие неспецифические гуморальные факторы, участвующие в реализации иммунного ответа	105
4.2. Гуморальные факторы адаптивного иммунитета — антитела	109
5. ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	116
5.1. Первичные (центральные) лимфоидные органы	117
5.1.1. Костный мозг	117
5.1.2. Тимус (вилочковая железа)	117
5.2. Вторичные лимфоидные органы	118
5.2.1. Селезенка	119
5.2.2. Лимфоузлы	120
5.2.3. Лимфоидная система слизистых оболочек	122
5.2.4. Диффузная лимфоидная ткань, связанная с кожей	124
6. ВОСПАЛЕНИЕ — ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ	126
6.1. Развитие сосудистой реакции	127
6.2. Миграция клеток в очаг воспаления	129
6.2.1. Адгезия лейкоцитов на эндотелии сосудов	129
6.2.2. Трансэндотелиальная миграция	131
6.2.3. Хемотаксис	131
6.3. Нейтрализация и элиминация возбудителя.	135
6.3.1. Нейтрализация и опсонизация возбудителя гуморальными факторами иммунитета	135
6.3.2. Внеклеточный цитолиз	136
6.3.2.1. Респираторный (метаболический) взрыв	137
6.3.2.2. Экзоцитоз (дегрануляция)	138
6.3.2.3. Продукция оксида азота	140
6.3.3. Фагоцитоз	141
6.3.3.1. Адгезия, или прилипание к объекту	142
6.3.3.2. Формирование фагоцитарной чаши или погружение	143
6.3.3.3. Слияние фагосомы с лизосомами или образование фаголизосомы	144
6.3.3.4. Переработка фагоцитированного материала	146
6.3.3.5. Удаление	147
6.3.4. Неспецифический контактный киллинг.	147
6.4. Включение механизмов адаптивного иммунитета	149

6.5. Завершение или хронизация воспалительного процесса	150
6.6. Возможности управления процессом воспаления	151
6.6.1. Подавление воспалительной реакции	152
6.6.2. Стимуляция воспалительной реакции	155

7. АДАПТИВНЫЙ (ПРИБРЕТЕННЫЙ) ИММУНИТЕТ — ВТОРАЯ (СПЕЦИФИЧЕСКАЯ) ЛИНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

156

7.1. Транспорт антигенов.	156
7.2. Задержка (улавливание) лимфоцитов и запуск начальных этапов адаптивного иммунного ответа	157
7.3. Клеточный иммунный ответ	160
7.3.1. Гиперчувствительность замедленного типа	161
7.3.2. Цитотоксическая реакция Т-клеток	162
7.4. Гуморальный иммунный ответ	163
7.4.1. Индуктивная фаза	164
7.4.2. Продуктивная фаза (синтез антител)	166
7.5. Реакции иммунитета, связанные с функцией антител	169
7.5.1. Специфическая нейтрализация	170
7.5.2. Активация комплемента и цитолиз.	170
7.5.3. Активация фагоцитоза	170
7.5.4. Реакции контактного и внеклеточного цитоллиза, связанные с антителами	171
7.6. Аллергия	173
7.7. Вторичный иммунный ответ	177
7.8. Возможности управления процессами адаптивного иммунитета	180

8. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ

185

8.1. Особенности взаимоотношений в системе «паразит—хозяин» и защита возбудителя от реакций системы иммунитета	190
8.2. Основные группы факторов патогенности	197
8.2.1. Факторы, обеспечивающие проникновение возбудителя в организм и распространение в нем	198
8.2.2. Факторы адгезии	199
8.2.3. Токсины	200
8.2.3.1. Экзотоксины	200
8.2.3.2. Эндотоксины грамотрицательных бактерий	203
8.2.4. Пептидогликаны бактериальной стенки	206
8.2.5. Факторы защиты от фагоцитоза и внеклеточного цитоллиза	207

9. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРИ БОЛЕЗНЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ	211
9.1. Особенности иммунного ответа при вирусных болезнях	212
9.1.1. Противовирусное действие интерферонов	213
9.1.2. Противовирусное действие НК-клеток и макрофагов	213
9.1.3. Факторы адаптивного иммунитета в противовирусной защите	213
9.1.3.1. Блокада распространения вирусных частиц	214
9.1.3.2. Уничтожение зараженных вирусом клеток	215
9.1.3.3. Целенаправленная помощь факторам врожденного иммунитета	215
9.2. Особенности иммунного ответа при болезнях, вызываемых бактериями	216
9.2.1. Факторы врожденного иммунитета в защите от бактериальных инфекций	216
9.2.2. Факторы адаптивного иммунитета в защите от бактериальных инфекций	217
9.2.2.1. Антибактериальные антитела	217
9.2.2.2. Т-клеточный ответ при антибактериальном иммунитете	218
9.3. Особенности иммунного ответа при паразитарных болезнях	219
9.3.1. Факторы врожденного иммунитета при паразитарных болезнях	219
9.3.2. Факторы адаптивного иммунитета при паразитарных болезнях	221
10. ВОЗМОЖНОСТИ И СРЕДСТВА УПРАВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫМ ПРОЦЕССОМ	223
10.1. Химиотерапевтические средства	224
10.1.1. Антимикробные химиотерапевтические средства	224
10.1.1.1. Антибиотики	224
10.1.1.2. Хинолоны	233
10.1.1.3. Сульфаниламиды	235
10.1.1.4. Нитрофураны	236
10.1.2. Противовирусные химиотерапевтические средства	237
10.1.3. Противопаразитарные химиотерапевтические средства	240
10.1.4. Основные проблемы и перспективы химиотерапии инфекционных болезней	241
10.2. Пробиотики и фаги	243
10.3. Препараты активного иммунитета	244
10.3.1. Вакцины	245
10.3.1.1. Живые вакцины	248
10.3.1.2. Убитые (корпускулярные) вакцины	252

10.3.1.3. Молекулярные (химические) вакцины	256
10.3.1.4. Комплексные вакцины	259
10.3.1.5. Вакцины, полученные нетрадиционными методами	261
10.3.1.6. Проблемы и перспективы применения вакцин	264
10.3.2. Неспецифические иммуностимуляторы	267
10.3.3. Иммунодепрессанты	282
10.4. Препараты пассивного иммунитета	285
10.4.1. Иммунные сыворотки (антисыворотки) и иммуноглобулины	285
10.4.2. Иммунотоксины	287
10.4.3. Растворимые рецепторы-ловушки	288
10.5. Некоторые принципы терапии инфекционных болезней	288
10.5.1. Принцип комплексности	289
10.5.2. Принцип выбора доминирующего воздействия	291
10.5.3. Принцип индивидуальности	291
10.5.4. Принцип преимущества ранней терапии	292
10.5.5. Принцип интенсивности	292
11. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПАЗАРИТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ И ИХ ХОЗЯЕВ	293
11.1. Современные представления об эпидемическом процессе	294
11.1.1. Источник возбудителя инфекции	294
11.1.2. Механизмы передачи возбудителей	295
11.1.3. Восприимчивый организм	297
11.2. Изменяемость популяций и саморегуляция паразитарной системы	298
11.3. Возможности управления эпидемическим процессом	301
11.3.1. Мероприятия в отношении источника заражения	302
11.3.2. Мероприятия в отношении восприимчивого организма	304
11.3.3. Мероприятия в отношении механизмов передачи	306
12. СОЗДАНИЕ ПРОГРАММ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИОННЫМИ (ИНВАЗИОННЫМИ) БОЛЕЗНЯМИ	307
Заключение	309
Краткий словарь терминов	312
CD-Классификация поверхностных молекул клеток костномозгового происхождения	326
Список основной литературы	340
Contents	341
Summary	348

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В КНИГЕ

СОКРАЩЕНИЕ	АНГЛИЙСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	РУССКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
AIDS	Aquired immunodeficiency syndrome	Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
APSc	Antigen-presenting cell	Антигенпрезентирующая клетка
B	B-cell	В-клетка
BCR	B-cells receptor	В-клеточный рецептор
Bs	Basophiles	Базофилы
C	Complement	Комплемент
CAM	Cellular adgesion molecule	Молекула клеточной адгезии
cAMP	Cyclic adenosine monophosphat	Циклический аденозинмонофосфат
cGMP	Ciclic guanosine monophosphat	Циклический гуанозинмонофосфат
CR	Complement receptor	Рецептор комплемента
CRAF	CD40 receptor associated factor	Фактор, связанный с рецептором CD40
DAF	Decay accelerating factor	Фактор, ускоряющий распад (диссоциацию) C3/C5 конвертазы
DD	Death domen	Домен смерти
E	Endothelial cell	Эндотелиальная клетка
Eo	Eosinophil	Эозинофил
Er	Erythrocyte	Эритроцит
FDC	Follicular dendritic cell	Фолликулярная дендритная клетки
G-CSF	Granulocytes coloniastimulating factor	Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов
GM-CSE	Granulocytes-macrophages coloniastimulating factor	Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
ICAM	Intercellular adhesion molecule	Молекула межклеточной адгезии
IFN γ	Interferon γ	Интерферон γ
Ig	Immunoglobulin	Иммуноглобулин
IL	Interleukin	Интерлейкин
KAR	Killer activation receptor	Рецептор, активирующий киллер
KIR	Killer inhibitory receptor	Рецептор, нигибирующий киллер
LAK	Lymphokine-activated killer	Лимфокинактивированный киллер
LC	Langerhans cell	Клетка Лангерганса
LFA-1	Lymphocyte functional antigen	Функциональный антиген лимфоцитов
LPS	Lipopolysaccharide	Липополисахарид
LTB4	Leukotriene B4	Лейкотриен B4

M	Macrophage	Макрофаг
MBP	Major basic protein	Главный основной белок
Mc	Mast cell	Тучная клетка
Mad CAM-1	Mucosal adressin CAM-1	Молекула клеточной адгезии мукозального адресина
MHC	Major histocompatibility complex	Главный комплекс гистосовместимости
NADP	Nicotinamideadenine dinucleotide phosphate	Никотинамидаденин динуклеотидфосфат
NK	Natural killer	Натуральные (естественные) киллеры
P	Platelets	Тромбоциты
PAF	Platelet activating factor	Фактор, активирующий тромбоциты
PGE	Prostaglandin E	Простагландин Е
T	T-cell	Т-клетка
TCR	T cells receptor	Т-клеточный рецептор
TGF	Transforming growth factor	Трансформирующий фактор роста
Th	T-helper	Т-хелпер
VLA	Very late antigen	Очень поздний антиген
TLRs	Toll-like receptors	

ВВЕДЕНИЕ

Данная работа выражает точку зрения автора на проблемы борьбы с инфекциями и указывает на ряд возможностей для управления иммунным, инфекционным и эпидемическим процессом. При этом эта точка зрения не всегда совпадает со взглядами некоторых отечественных исследователей и больше ориентирована на общепризнанные в мировой практике теории и терминологию.

Необходимость такого выражения выяснилась в результате встреч и бесед с практикующими врачами, эпидемиологами и другими медицинскими и ветеринарными специалистами, занимающимися вопросами инфекционной патологии и так или иначе связанными с использованием противоинфекционных программ и препаратов, разработанных автором. Поэтому одной из задач книги стало изложение огромного современного материала по этой проблеме в наиболее доступной, удобной для восприятия и компактной форме.

В книге использованы три варианта подачи материала. Текст, представленный крупным шрифтом в начале каждой главы, отражает наиболее существенные аспекты ее содержания. Более мелким шрифтом излагается основной материал, а самый мелкий шрифт использован для более детального описания процессов и для материала, на который автор хотел бы обратить дополнительное внимание. Как правило, последний рассчитан на более подготовленного читателя.

Автор часто возвращается к уже упоминавшимся фактам, но представляет их уже в несколько ином ракурсе. Это позволяет сконцентрировать внимание читателя на наиболее важных аспектах.

Большое внимание уделяется рассмотрению молекулярных механизмов тех или иных процессов. Казалось бы, это излишне усложняет материал, особенно для врачей и других практических работников. Однако это совсем не так, поскольку современный уровень фармакологии, микробиологии, вирусологии и, особенно, иммунологии не позволяет эффективно использовать новые препараты и методы без понимания тех молекулярных механизмов, на которые эти препараты воздействуют. В книге освещены наиболее существенные молекулярные стру-

ктуры и механизмы их взаимодействия, служащие базисом важнейших процессов противoinфекционной защиты.

Основу любой инфекционной болезни составляет борьба между системой иммунитета и возбудителем инфекции. Поэтому первые главы книги посвящены знакомству читателя с основными элементами и механизмами функционирования системы иммунитета.

Структура и функции систем иммунитета у млекопитающих различных видов имеют очень много общего. Это позволяет рассматривать процессы пато- и иммуногенеза с общих биологических (а не только медицинских или ветеринарных) позиций. Поэтому в книге внимание читателя не рассеивается на описаниях мелких структурных и функциональных различий в механизмах иммунной защиты у разных видов млекопитающих. Обсуждаются наиболее существенные положения иммунитета, которые, как правило, были определены на моделях человека и мыши.

При описании инфекционного процесса основное внимание уделено механизмам, которые используют паразитические микроорганизмы для борьбы с защитными реакциями иммунитета. Именно эти механизмы составляют основу патогенности паразитов и позволяют им сохранять жизнеспособность внутри организма хозяина. Если возбудитель не имеет таких способностей или в процессе иммунного ответа организм хозяина «нашел» эффективные методы их обезвреживания — происходит быстрое освобождение организма от паразитов.

В этом же разделе анализируются и разнообразные возможности воздействия на инфекционный процесс при помощи различных эндогенных и экзогенных продуктов. Как правило, их применение имеет довольно богатую историю и хорошо изложено во многих литературных источниках. Здесь автор видел свою задачу лишь в краткой и удобной для запоминания систематизации, что в первую очередь связано с особенностями структуры и механизма действия этих веществ.

Основная же борьба с инфекцией происходит на уровне популяций паразитов и их хозяев. Здесь большую роль начинает играть гетерогенность этих популяций, их изменчивость и целый ряд других факторов. Поэтому в последнем разделе затронуты элементарные понятия эпидемического процесса. Это позволяет более ясно представлять — как, почему и на каких звеньях эпидемической цепи должны быть сконцентрированы мероприятия по борьбе с инфекцией. Не претендуя на разработку каких-либо универсальных схем, автор хотел бы отметить

лишь основные тенденции в создании программ борьбы с инфекциями, поскольку именно такие программы позволяют ликвидировать инфекции наиболее успешно.

Последний раздел книги представляет собой справочный материал, который может быть полезен специалистам в их работе. Борьба с инфекцией не должна иметь национальных и тем более языковых границ. Автор считает целесообразным использование общепринятой в мировой литературе терминологии. Поэтому в тексте использовано много иностранных терминов и сокращений. Это позволит читателю в дальнейшем легче ориентироваться в зарубежной (да и в отечественной) литературе, поскольку такие сокращения широко используют ведущие мировые издания (*Infection and Immunity*, *The Journal of Immunology*, *Journal of Immunotherapy*, *Infection* и другие).

В тексте этой работы практически нет конкретных ссылок на литературные источники, поскольку в книге затрагиваются достаточно известные положения. В этих условиях ссылки на первоисточники малоинформативны и отвлекают внимание читателя от излагаемого материала. Основные же источники, которые были использованы автором, приведены в конце книги.

Автор выражает надежду, что изложенный в этой работе материал позволит специалистам в области борьбы с инфекцией более конкретно представить современные возможности и эффективнее использовать их в своей профессиональной деятельности.

1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Начиная с середины XIX века под иммунитетом в медицине понимали формирование невосприимчивости к инфекционным болезням, которое развивалось в результате вакцинации или перенесенной болезни. То, что сейчас называют реакциями вторичного иммунного ответа.

С середины XX века формируется иной взгляд на иммунитет. Под системой иммунитета стали понимать систему лимфоидных клеток, которые обеспечивали в организме распознавание «своего» и «чужого».

В последние годы в систему иммунитета начинают включать практически все клетки белой крови, а также целый ряд других клеток. Основную же функцию иммунитета видят в защите организма от различных проявлений биологической агрессии, как экзогенного, так и эндогенного характера.

Во второй половине XIX в., когда в странах Европы интенсивно разрабатывались различные подходы к вакцинации, в медицинскую практику прочно входит термин «иммунитет». Этот термин был заимствован из латинского языка, где слово «Immunitas» употреблялось как политический термин, означающий неприкосновенность кого-либо, нераспространение на него общепринятых правил. (Кстати, этот термин используется в области дипломатии и в настоящее время.)

Первоначально под иммунитетом понимали состояние повышенной устойчивости (невосприимчивости) человека (или животного) к заражению. Изящество данного термина заключалось в том, что организм, обладающий иммунитетом, действительно был как бы «неприкосновенным» для данной инфекции, и общепринятые правила обязательного инфицирования всех представителей вида, на данный организм не распространялись.

Обычно такое иммунное состояние достигалось путем предварительной вакцинации или благодаря перенесенной ранее болезни. То есть в те времена под иммунитетом практически понимали реакции вторичного иммунного ответа.

Дальнейшие попытки объяснить этот интригующий феномен невосприимчивости к инфекции приводят к детальному

изучению различных реакций, возникающих при инфицировании организма. Возникают две гениальные теории иммунитета — фагоцитарная Мечникова и гуморальная Эрлиха, стоявшие вначале на антагонистических позициях. Именно борьба этих теории и их всестороннее развитие позволили к середине XX века приподнять занавес над многими неизвестными механизмами защиты.

С 60-х годов XX-го столетия возникает новое понимание функций и предназначения иммунитета. В это время была открыта уникальная способность лимфоцитов к распознаванию генетически чужеродного материала. Выдающийся австралийский ученый Бернет создал свою теорию иммунитета. Иммунитет рассматривался им как основной механизм, направленный на дифференциацию «своего» и «чужого». И основная роль здесь принадлежала лимфоцитам, которые Бернет предлагал называть «иммуноцитами».

Исходя из необходимости отличать «свое» и «не свое», под иммунитетом стали понимать механизмы поддержания генетического постоянства внутренней среды организма. То есть специфический контроль за присутствием в организме именно «своих» клеток и уничтожение всего «чужого» (бактерий, опухолевых клеток, клеток чужеродного трансплантата и т. д.).

В дальнейшем многие авторы, описывая проявления иммунитета, связывали его только со специфическими реакциями лимфоидных клеток. Другие же клетки, активно участвующие в защитных реакциях организма (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки и др.), оказывались как бы вне сферы иммунологии. В лучшем случае их рассматривали как клетки, помогающие развитию «истинного» иммунитета. Это приводило к недопониманию многих процессов, происходящих при инфекционной патологии. Такой «лимфоцентристский» перекос почему-то особенно был выражен в отечественной литературе.

В последнее время все больше осмысливается разносторонность проявления иммунных реакций. В связи с этим обращают на себя внимание эволюционные аспекты формирования системы иммунитета. Бесспорно, что возникала она, прежде всего, как система защиты многоклеточных организмов от патогенных паразитов.

На первых этапах это были примитивные реакции фагоцитирующих амебоцитов и белков, подобных белкам системы комплемента и белкам «острой фазы». А уже на более развитых ступенях эволюции появляются лимфоидные клетки, осущест-

вляющие специфические реакции на конкретный антиген, и циркулирующие, специфически направленные молекулы — антитела.

Замечательное свойство эволюции иммунной системы состоит в том, что в процессе ее развития появляющиеся более совершенные механизмы защиты не исключали более древних, предшествующих механизмов. Они развивались и совершенствовались параллельно, формируя, таким образом, взаимосвязанную, «эшелонированную» систему обороны от агрессии патогенных микроорганизмов.

Некоторые авторы среди причин эволюции иммунитета на первый план выдвигают необходимость слерживания и контроля процессов мутагенеза, который должен возрастать в условиях увеличения массы тела и количества соматических клеток. Однако такой подход не вполне убедителен, поскольку вряд ли «целью» эволюции является простое увеличение количества соматических клеток в организме. Видимо речь здесь, скорее может идти об увеличении количества дифференцированных групп клеток, что явно поддерживается эволюционным процессом.

Таким образом, в последнее время формируется понимание иммунитета (системы иммунитета), как системы факторов, обеспечивающих внутреннюю защиту организма от экзогенной (бактерии, вирусы и др.) и эндогенной (измененные или опухолевые клетки) биологической агрессии. Эта система имеет несколько линий (эшелонов) обороны.

Базируется она на древних, эволюционно закрепившихся защитных реакциях, осуществляемых лейкоцитами и белками плазмы крови. Часто их называют неспецифическими факторами иммунитета. Они первыми вступают в борьбу с инфекцией и обеспечивают примитивное (лектиноподобное) распознавание основных бактериальных антигенов, а так же поврежденных собственных клеток (по незкранированным углеводным остаткам, денатурированным белкам, или отсутствию «своих» белков гистосовместимости).

Они же реализуют процессы нейтрализации и элиминации (удаления) чужеродного материала, которые происходят в реакциях фагоцитоза, внеклеточного цитолиза, цитотоксических реакциях естественных киллеров (НК-клеток) или цитолитических эффектах комплемента.

Параллельно включается вторая, специфическая линия обороны. При этом биологический материал, образующийся в результате деятельности клеток неспецифической линии

борьбы, служит фактором, запускающим реакции второй, специфической линии. Ими служат переработанные (процессированные) антигены и различные цитокины.

При достаточно быстрой нейтрализации и удалении чужеродного материала (например, авирулентных или слабовирулентных микроорганизмов) развитие специфических иммунных реакций не поддерживается и затухает.

Однако при массивной дозе чужеродного материала или высокой вирулентности возбудителя реакция неспецифических факторов бывает интенсивной и значительно более длительной. Это означает, что первая линия испытывает существенные трудности и ей необходима помощь второй, специфической линии защиты.

Последующее включение второй линии, позволяет более эффективно, более «прицельно» и точно вести борьбу с возбудителем, несущим конкретные, специфические антигены. При этом возрастает и эффективность базовых реакций неспецифического иммунитета, поскольку специфические антитела, сорбируясь на мембранах киллерных клеток или мишеней, как бы указывают, куда конкретно должна быть направлена атака.

Биологический смысл временного отставания в развитии реакций специфической системы вполне очевиден. Он заключается в том, что резервы этой системы не расходуются «по мелочам», на агрессию, не представляющую опасности для жизни организма хозяина.

При запуске реакций, приводящих к развитию выраженного специфического ответа, автоматически происходит образование и накопление долгоживущих клеток памяти. Повторная встреча с комплиментарным антигеном, приводит к их ускоренному и интенсивному размножению. В итоге количество защитных факторов (активированных клеток и антител) оказывается настолько значительным, что внедрившийся возбудитель быстро и эффективно нейтрализуется и удаляется. Клинические проявления болезни при этом крайне незначительны или не выявляются вовсе. В данном случае можно говорить о невосприимчивости к данной болезни.

Таким образом, понимание иммунитета как многофакторной и многоэтапной системы защиты организма наиболее продуктивно на современном этапе. В настоящее время предлагают выделять два основных типа иммунитета — врожденный и приобретенный.

I. Врожденный (англ. Innate), иммунитет связывают с проявлением неспецифических реакций фагоцитов, эозинофилов, комплемента и др. То есть эти механизмы защиты функционируют и предсуществуют с момента рождения.

Часто в отечественной, особенно в старой литературе, встречается определение врожденного (конституционного) иммунитета как невосприимчивости одного вида живых существ к инфекции другого. Например, человек не болеет чумой свиней и наоборот. Но в данном случае не вполне корректно говорить об иммунитете. Просто у данного вида отсутствуют условия (адгезивные рецепторы, температура, ферменты и т. д.) для нормального, эволюционно-детерминированного паразитирования этого возбудителя. Грубо говоря, если не удастся заразить вирусом гриппа компьютер «Pentium», то нельзя же серьезно говорить о наличии у него врожденного иммунитета. Просто у этой системы свои, совершенно иные «вирусы».

II. Приобретенный, или адаптивный, иммунитет связывают со специфической функцией лимфоцитов.

Действительно, антигенспецифические реакции этих клеток не предсуществуют изначально, от рождения. Они развиваются и закрепляются в ответ на массированное проникновение антигенов во внутреннюю среду организма. Такой тип иммунитета приобретается. В западной литературе его называют адаптивным.

Еще раз хочется обратить внимание читателя на тесную взаимосвязь специфических и неспецифических факторов иммунитета, их взаиморегулирование и слаженные, генетически запрограммированные действия по надзору за антигенным постоянством и защитой внутренней среды организма.

2. ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ ИММУНИТЕТА

Система защиты низших организмов базируется на реакциях фагоцитоза, инкапсулирования, свертывания гемолимфы и реакциях других гуморальных факторов. По своему механизму действия они имеют очень много общих черт с реакциями высших организмов: фагоцитозом, активацией комплемента, формированием гранул, опсонизацией, а также с различными проявлениями воспалительных реакций.

У высших же организмов появляются специальные клетки-лимфоциты, которые могут распознавать различные антигены и продуцировать специфические иммуноглобулины-антитела.

Наиболее удачные древние механизмы защиты не были утрачены в процессе эволюции. В результате у высших организмов сформировалась многоуровневая структура системы иммунитета. Простые неспецифические и более совершенные специфические механизмы оказались в ней тесно связанными, взаимно усиливая деятельность друг друга.

В процессе эволюции живых организмов выживали только те, кто умел защищать постоянство своей внутренней среды и не допускать проникновения в нее вредоносных чужеродных объектов. Безусловно, в сохранении этого постоянства важнейшую роль играли наружные покровы, защищающие организм от неблагоприятных и агрессивных факторов внешней среды. Наружная кутикула или плотный панцирь служили (подобно крепостной стене) барьером на пути проникновения паразитических организмов. Такие структуры наружных покровов присущи всем живым формам, включая и млекопитающих. При этом наружные покровы в процессе эволюции не оставались просто инертными барьерами, особенно там, где в силу физиологических причин они были тонки и легко проницаемы. Они приобретали способность синтезировать слизь, обволакивающую бактерии, или другие секреты.

У млекопитающих, например, секреты сальных желез кожи могут убивать целый ряд микроорганизмов благодаря действию жирных кислот и pH. Слизистые оболочки тоже приобрели набор защитных механизмов. Клетки респираторного тракта имеют мерцательные реснички, выталкивающие экзогенные объе-

кты, а также продуцируют бронхиальную слизь, обволакивающую микроорганизмы и вирусы. В пищеварительном тракте большую защитную роль играют кислый рН желудочного сока, ферменты и консистенция химуса.

Но любые крепостные стены не будут серьезным препятствием, если их не защищают умелые воины. Поэтому уже у кишечнополостных и губок под эндодермой обнаруживаются фагоцитирующие клетки — блуждающие амебоциты. Они способны фагоцитировать и переваривать чужеродные клетки, участвуя, таким образом, не только в защите, но и в питании своего организма.

Полагают, что именно клетки этого типа стали родоначальниками целой системы, названной лимфомиелоидным комплексом. Те или иные варианты этого комплекса встречаются уже на более поздних этапах эволюции (у червей, моллюсков, членистоногих) в виде разнообразных лимфоидных скоплений и узелков.

Говоря о факторах защиты низших (беспозвоночных) организмов, следует отметить, что при проникновении чужеродных объектов через их наружные покровы эти организмы включают целый ряд клеточных и гуморальных механизмов, которые можно было бы систематизировать следующим образом:

- 1) фагоцитоз патогенного объекта;
- 2) инкапсулирование объекта;
- 3) свертывание (коагуляция) крови (гемолимфы) и заживление раны;
- 4) реакции гуморальных факторов.

I. Фагоцитоз — как фактор защиты встречается практически у всех беспозвоночных. Как и у высших позвоночных, здесь имеют место все фазы — хемотаксис, прикрепление, поглощение, переваривание и удаление.

Однако прикрепление, как правило, происходит без участия опсонизирующих факторов. Вариант фагоцитоза без опсонизации (возможно как древнейший) имеет место и у высших организмов. В то же время, у некоторых беспозвоночных (морские ежи) на поверхности фагоцитов уже обнаруживаются структуры, подобные C3b-рецепторам.

II. Инкапсулирование. У низших организмов происходит в том случае, когда размеры паразита слишком велики или ве-

лика их концентрация. Вокруг паразита формируются многочисленные агрегаты — узелки и капсулы. По своему строению такие структуры очень похожи на гранулемы, возникающие у млекопитающих.

Изолированные таким образом паразиты могут погибать под действием активных форм кислорода и пероксидазы. Эти продукты обнаружены у некоторых моллюсков, круглых червей и членистоногих. Токсичное действие оказывает также секреция лизоцима и других лизосомальных ферментов, обнаруженных в гранулах фагоцитирующих клеток.

Как фагоцитоз, так и инкапсулирование в своем развитии очень зависят от взаимодействия фагоцитирующих и гемостатических (гранулярных) клеток.

III. Свертывание. Повреждения, возникающие у позвоночных организмов в результате травм или внедрения паразитов, довольно легко заживают. Этот эффект достигается благодаря выпячиванию жирового тела, сокращению мышц, коагуляции плазмы и агрегации клеток крови с образованием тромба и/или за счет отложения в нем меланина.

Тромбирование раны с коагуляцией плазмы отмечается преимущественно у членистоногих, хотя имеются неоспоримые данные о наличии подобных реакций у кольчатых червей и иглокожих. В этом процессе участвуют гемостатические клетки, которые агрегируются в локусе повреждения и секретируют содержимое своих гранул, вызывая свертывание плазмы и образование прочного гемоцитарного тромба. Сложный каскад ферментативных реакций, происходящих при этом (с изменением концентрации Ca^{++} и pH), в определенной степени похож на процесс тромбообразования у позвоночных.

Процесс коагуляции весьма важен для членистоногих, поскольку запускает механизмы распознавания «чужого». Достигается это благодаря дегрануляции гемостатических клеток. Полагают, что при коагуляции происходит превращение фермента профенолоксидазы в фенолоксидазу. При этом из гемостатических клеток высвобождаются факторы распознавания, которые усиливают фагоцитоз и/или инкапсулирование чужеродных агентов. Так, очищенный агглютинин из крови таракана BDL-1, активирующий профенолоксидазный каскад, обладает высоким структурным и функциональным сходством с маннозосвязывающими лектинами позвоночных. (Эти лектины способны связываться с поверхностью микроорганизмов и активировать систему комплемента.) Так же, как и маннозосвязывающие лектины, белок тараканов BDL-1 активирует комплемент и содержит коллаген- и углеводраспознающие домены.

IV. Гуморальные факторы защиты. Среди белков входящих в систему гуморальных факторов защиты у низших организмов, можно выделить целый ряд веществ, которые по своей структурам и функциям весьма напоминают молекулы относимые у млекопитающих к системе иммунитета. Например, имеется немало сообщений, указывающих на присутствие компонентов комплементподобной системы у беспозвоночных (гусеницы, членистоногие, морские ежи). Причем профенолоксидазный каскад (ПФО) у членистоногих некоторые авторы сравнивают с альтернативным путем активации комплемента.

Более того, у некоторых насекомых (мух, муравьев, бабочек) обнаружен ряд антибактериальных белков (гемолин, цекролин и др.), которые имеют значительную гомологию с иммуноглобулинами позвоночных. Считается, что они же (гемолин, агглютинины и компоненты системы профенолоксидазы) участвуют в примитивных реакциях распознавания чужеродного материала. Причем этот процесс распознавания уже предполагает взаимодействие между фагоцитарными и гемостатическими клетками.

Цитокины, видимо, также имеют довольно древнюю эволюционную историю. Так, присутствие цитокиноподобных молекул, участвующих в регуляции защитных реакций, отмечено уже на низших ступенях эволюционной лестницы. У простейших найдены молекулы (E2-1), структурно и функционально сходные с интерлейкином 2 млекопитающих. Соединения, родственные IL-1a, IL-1b и TNF, были изолированы у иглокожих и кольчатых червей. Кроме того, у беспозвоночных обнаружены эйкозаноиды и опиатные пептиды, играющие определенную роль в регуляции иммунореактивности.

Одним из основных эволюционных факторов существенно повлиявших на развитие системы иммунитета, явилось появление у первичноротых беспозвоночных специализированных, антигенраспознающих лимфоцитоподобных клеток. Полагают, что их предками были те же блуждающие амебоциты, которые, по-видимому, уже имели V-гены.

Многие из беспозвоночных обладают способностью к отторжению ксеногенных и даже аллогенных трансплантатов. Однако реакции отторжения у них явно замедленны, а иммунологическая «память» более кратковременна, чем у позвоночных.

Феномен аллогенного распознавания, обнаруженный у беспозвоночных, свидетельствует о возможности присутствия

у них молекул-предшественников главного комплекса гистосовместимости МНС.

Существует несколько интересных гипотез, предполагающих, что:

- система МНС сформировалась на более ранних этапах эволюции, чем система иммуноглобулинов, и независимо от нее. Позднее, в ходе эволюции позвоночных, происходила интеграция МНС и системы иммуноглобулинов, что и обеспечило необходимое взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов;

- система молекул МНС эволюционно произошла от белков теплового шока;

- молекулы МНС могут быть потомками молекул, сходных с β_2 -микроглобулином, многочисленные разновидности которого возникали в результате мутаций генов и давления отбора.

Однако реальное появление антигенов главного комплекса гистосовместимости МНС отмечают только у челюстноротых позвоночных (от хрящевых рыб и выше). Характерно, кстати, что на протекание иммунологических реакций у хладнокровных животных большое влияние оказывает температура.

Например, низкая температура воды тормозит пролиферацию Т-клеток у некоторых рыб. Объясняются эти эффекты низким содержанием ненасыщенных жирных кислот (олеиновой и др.) в клеточных мембранах рыб. Это и обуславливает низкую их устойчивость. Считают, что корма с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот способны повышать резистентность и адаптационные способности у рыб.

Истинные иммуноглобулиновые молекулы начинают обнаруживаться только у челюстноротых. Однако все антитела, которые продуцируют хладнокровные позвоночные, характеризуются сравнительно низким аффинитетом. Как правило, это иммуноглобулины класса М.

Отмечается определенная эволюционная консервативность структуры антител. Как правило, все иммуноглобулины состоят из тяжелых и легких полипептидных цепей, собранных в домены.

Что касается IgM, то у рыб, как и у других животных, тяжелые цепи этого иммуноглобулина состоят из четырех константных и одного переменного домена. Легкие и тяжелые цепи, как и у высших млекопитающих, соединены S-S связями.

У скатов и акул обнаружены низкомолекулярные антитела, состоящие только из легких цепей. Они получили название IgR. Их роль в процессе эволюции пока остается невыясненной.

У амфибий, рептилий и птиц имеется свободный IgY, который возможно явился предшественником IgG и IgE млекопитающих. Он содержит в своем составе изотип тяжелых цепей, представленных четырьмя константными доменами.

Таким образом, система иммунитета в процессе эволюции формировалась прежде всего как система жизнеобеспечения, защищая живой организм от проникших чужеродных и изменившихся собственных клеток. При этом эволюционным процессом явно поддерживается тенденция к дифференциации и усложнению иммунной системы. С восхождением по эволюционной лестнице у организмов обнаруживается все большее количество клеток, специализирующихся на реализации каких-либо определенных защитных функций. Наиболее удачные варианты закреплялись.

Характерным свойством системы иммунитета является то, что в процессе ее эволюции появляющийся новый признак не отрицал предыдущего. Таким образом, система защиты на высших ее ступенях имеет уже многоуровневую структуру, которая включается не сразу, а последовательно. Вначале это фагоцитарные и другие древние неспецифические реакции, с их примитивным распознаванием разрушенных и «не своих» молекул. Они же являются включателем более совершенной, специфической системы защиты, которая действует более целенаправленно и эффективно.

3. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК ИММУННОГО ОТВЕТА

Все клетки иммунной системы происходят от стволовой кроветворной клетки, локализирующейся в костном мозге. В дальнейшем их развитие может проходить либо по пути лимфопоэза, либо миелопоэза. По первому пути развиваются лимфоциты. Все остальные лейкоциты развиваются по пути миелопоэза.

Все известные клетки иммунитета можно объединить в несколько больших групп, в зависимости от выполняемых ими функций. Предлагают выделять:

1) фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), осуществляющие в основном функции фагоцитоза (внутриклеточный киллинг);

2) гранулоциты (эозинофилы, тучные клетки, базофилы и тромбоциты), выполняющие функции внеклеточного цитолиза мишеней;

3) антигенпрезентирующие клетки (различные популяции дендритных клеток), представляющие антиген для лимфоцитов;

4) эндотелиальные и другие клетки, формирующие микроокружение клеток иммунитета;

5) лимфоциты — реализующие основные функции специфического иммунного ответа.

Эти клетки имеют на своей поверхности специальные молекулы, которые помогают им осуществлять взаимодействие между собой и выполнять присущие им функции.

Система защиты, которая формировалась в процессе эволюции, требовала быстрой мобилизации клеток в очаг поражения и их интенсивного контакта как с инфекционным агентом, так и друг с другом. Наиболее подходящими претендентами на эту роль являлись циркулирующие клетки крови. Поэтому не случайно почти все клетки иммунной системы берут свое начало от стволовой гемопоэтической кроветворной клетки.

Предшественники клеток иммунной системы (см. рис. 3.1) проходят два основных пути развития:

1) миелопоэз — образование фагоцитов, гранулоцитов и других лейкоцитов;

2) лимфопоэз — образование лимфоцитов.

Все клетки иммунной системы на основании их происхождения, морфологии и функции можно было бы разделить на

Происхождение клеток иммунной системы

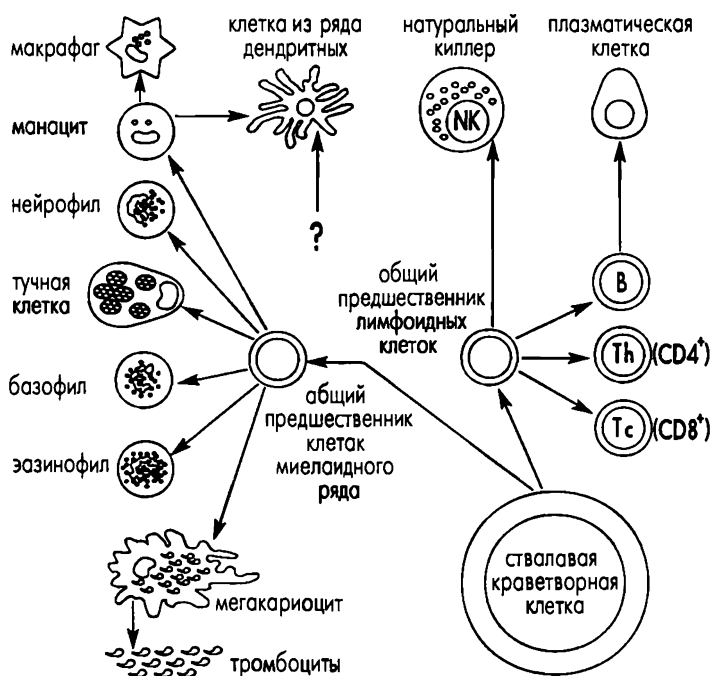


рис. 3.1.

несколько больших групп. Такое системное разделение весьма условно, но необходимо для более ясного понимания механизмов иммунного ответа.

I. Фагоциты — клетки, осуществляющие фагоцитоз и элиминацию возбудителя (моноциты/макрофаги и нейтрофилы).

II. Гранулоциты — клетки, осуществляющие внеклеточный цитолиз возбудителя за счет секреции токсичных субстанций, содержащихся в их гранулах (эозинофилы, базофилы, тучные клетки).

III. Антигенпрезентирующие клетки — клетки, представляющие лимфоцитам антиген для его специфического распознавания.

IV. Лимфоциты — клетки, способные осуществлять распознавание антигенов и развивать специфические реакции иммунного ответа.

И. Эндотелиальные и другие клетки, играющие важнейшую роль как факторы, формирующие микроокружение клеток иммунной системы и секретирующие различные медиаторы.

Очень важно отметить, что многие функции (особенно у клеток миелоидного ряда) «перекрываются». Например, макрофаги и особенно нейтрофилы, кроме фагоцитарных свойств обладают, подобно гранулоцитам, выраженной способностью к дегрануляции и внеклеточному цитолизу. Эозинофилы, традиционно относимые к гранулоцитам могут фагоцитировать. А макрофаги, В-лимфоциты и, возможно, тучные клетки часто выступают как антигенпрезентирующие.

Вероятно, разнообразие и общность функций клеток иммунной системы обусловлены:

— с одной стороны, эволюционной общностью их происхождения;

— с другой стороны, необходимостью развития защитных реакций с разнообразными механизмами киллинга (*killing* — убийство), поскольку формы инфекционной агрессии также очень разнообразны (вирусы, паразиты, грибы и т. д.).

Эволюция вообще весьма часто поддерживает «дублирование функций» в различных живых системах.

В литературе иногда встречается понятие «вспомогательных» А-клеток (Accessory cells), по поводу которых имеются различные мнения. В одних случаях к ним относят все клетки белой крови за исключением лимфоцитов. В других — это антигенпрезентирующие, эндотелиальные клетки и тромбоциты. Встречаются и иные взгляды. Не акцентируя на этом внимания, рассмотрим представленные выше группы клеток, начиная с клеток, связанных с механизмами врожденного, неспецифического иммунитета.

3.1. ФАГОЦИТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Несмотря на то, что фагоцитирующими свойствами могут обладать очень многие клетки организма, в данном разделе речь идет только о «профессиональных» фагоцитах. В эту группу можно включить две разновидности клеток:

1) моноциты и локализованные в органах макрофаги, которые все вместе объединяют в систему мононуклеарных фагоцитов;

2) нейтрофилы (микрофаги) — одна из самых многочисленных популяций клеток белой крови.

В современной литературе нейтрофилы иногда называют полиморфно-ядерными гранулоцитами, что указывает на их функциональное и морфо-

логическое родство с гранулоцитами и еще раз подчеркивает «общность» функций. Однако, учитывая врожденные способности к фагоцитозу, их гораздо удобнее рассматривать в группе «профессиональных» фагоцитов.

Эти клетки находятся в первом эшелоне развития защитных реакций. Обычно они первыми контактируют с «прорвавшимися» микроорганизмами и паразитами и, как правило, обеспечивают их гибель и элиминацию. При невозможности справиться самостоятельно, они инициируют целый каскад реакций, запускающий механизмы специфического иммунного ответа, при которых их же киллерная способность в отношении возбудителя возрастает многократно.

3.1.1. Моноциты и макрофаги (Monocytes/Macrophages)

Происхождение

Моноциты берут свое происхождение во взрослом организме от стволовых кроветворных клеток (см. рис. 3.1.), а в эмбрионе — из желточного мешка и печени. Дозревая в костном мозге до стадии моноцита, эти клетки поступают в кровь, где циркулируют в течение 2—5 дней. После этого они мигрируют в различные органы и из моноцитов превращаются в макрофаги. Продолжительность их жизни колеблется от 20 суток до 6—7 месяцев, в зависимости от субпопуляции и локализации в органе. Моноциты и локализованные в органах макрофаги принято объединять в систему мононуклеарных фагоцитов.

Считается, что некоторые моноциты способны к однократному делению в резидентном органе (не более 2% от всего пула этих клеток). Это и объясняет встречающийся в литературе эффект «размножения» макрофагов в органе.

Морфология

Моноциты представляют собой крупные клетки округлой формы, с характерным подковообразным ядром. Тканевые макрофаги, как правило, крупнее моноцитов и имеют распластанную неправильную форму. Электронно-микроскопическим анализом ультраструктуры моноцитов показано, что их мембрана имеет выраженную складчатость. Комплекс Гольджи хорошо развит. В цитоплазме имеется большое количество гранул-лизосом, содержащих различные ферменты.

Основные рецепторы и маркеры

Рецепторный и маркерный аппарат макрофагов довольно хорошо изучен. Можно суммировать основные группы мембранных маркеров и рецепторов и связать их с функциональной активностью этих клеток.

I. Рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов.

Обеспечивают адсорбцию антител к мембране макрофагов. Наиболее изучены рецепторы для Fc — IgG. Известны три типа таких Fc-рецепторов:

- Fc γ RI (или CD64) — высокоаффинный рецептор, взаимодействующий как с агрегированным, так и с мономерным IgG;
- Fc γ RII (или CD32) — взаимодействует только с агрегированным IgG и обладает меньшим аффинитетом;
- Fc γ RIII (или CD16) — низкоаффинный рецептор.

II. Рецепторы для компонентов комплемента:

К ним относятся рецепторы к C1q; C3a; C3b; C5a факторам комплемента, рецепторы к H-фактору.

III. Адгезивные белки:

- 1) интегрины;
- 2) мембранные лектины — специфичные для остатков сахаров (маннозы, фукозы и др.), «оголяющихся» после потери сиаловых кислот на мембранах поврежденных и стареющих клеток;
- 3) рецептор для бактериальных липополисахаридов (CD14);
- 4) рецепторы для бактериальных антигенов TLRs (Toll-like receptors).

IV. Рецепторы для цитокинов, гормонов и медиаторов.

В настоящее время из них наиболее изучены:

- 1) рецепторы для IL-2 (CD25);
- 2) рецепторы для IL-1;
- 3) рецепторы для TNF;
- 4) рецепторы для IL-6;
- 5) рецепторы для трансферрина (CD71).

V. Продукты генов MHC I и II классов

Локализация

Локализация мононуклеарных фагоцитов крайне разнообразна. Как правило, они выстилают и контролируют те мес-

та которые наиболее вероятны для проникновения инфекта в организм.

В зависимости от локализации в органах предлагается выделять несколько основных групп макрофагов. Часто в литературе их называют «профессиональными», «резидентными» макрофагами.

1. Звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени (или клетки Купфера)

Это самая большая популяция клеток макрофагального ряда (около 50% всего пула). Основное место их локализации — между сосудами печени и гепатоцитами. Такая локализация позволяет наиболее эффективно обезвреживать токсические продукты, поступающие в печень из кровотока.

2. Альвеолярные макрофаги.

Расположены в пространстве между кровеносными сосудами альвеол и воздушным пространством в легких. Улавливают и удаляют инфекционные и другие объекты (например, пыль), проникающие в легкие с воздухом.

3. Перитонеальные макрофаги

Локализованы на серозных оболочках брюшной полости.

4. Макрофаги лимфоидных органов

Находятся обычно в синусах вторичных лимфоидных органов (селезенки и лимфоузлов).

5. Макрофаги почек (или интрагломерулярные мезенгиальные клетки)

6. Микроглия мозга

Полагают, что эти клетки могли проникнуть в мозг до момента рождения и дифференцироваться там в фиксированные фагоциты.

Имеются и другие, относительно менее изученные группы макрофагов.

Макрофаги могут быть фиксированы в органе или находиться в свободном, нефиксированном состоянии. Фиксация в органе достигается благодаря прикреплению к эндотелиальной выстилке кровеносных капилляров (клетки Купфера, мезенгиальные, микроглия мозга). Нефиксированные макрофаги (перитонеальные, альвеолярные) еще называют «блуждающими», поскольку они обычно могут передвигаться.

Однако деление макрофагов на группы не есть строгое правило. Описаны эксперименты, когда при частичной гепато-

эктомии резидентные макрофаги из легкого, селезенки и перитонеальной полости мигрировали в печень и превращались в клетки Купфера. то есть процесс взаимозаменяемости макрофагов, по-видимому, возможен.

Основные функции

Функциональная роль системы мононуклеарных фагоцитов также весьма разнообразна. Без преувеличения ее можно назвать одной из основополагающих в процессе формирования иммунного ответа. Можно очертить несколько основных функциональных аспектов.

1. Киллерная функция

Моноциты и макрофаги выполняют киллинг и элиминацию чужеродного для организма агента. Эти функции в основном осуществляются за счет внеклеточного цитолиза и фагоцитоза, который в литературе еще называют внутриклеточным киллингом. Отмечена и возможность контактного киллинга у макрофагов (подробнее о механизмах этого процесса см. гл. 6.3.4).

2. Антигенпрезентирующая функция

Макрофаги могут также выполнять процессинг и презентацию лимфоцитам антигенного материала в комплексе с продуктами МНС класса II (подробнее о механизмах презентации антигена см. гл. 3.6.1.1).

3. Секреторно-регуляторная функция

Макрофаги секретируют целый спектр различных молекул, выполняющих регуляторную роль, то есть способных активировать или подавлять интенсивность иммунного ответа. Некоторые авторы поэтично называют макрофаг «дирижером» иммунного ответа.

Макрофаги секретируют синтезируемые ими продукты двумя путями.

1. Путем дегрануляции, когда происходит слияние поверхностных и лизосомальных мембран. В этом случае содержимое лизосом изливается во внеклеточную среду. Иногда содержимое лизосом не изливается, а секретируется во внеклеточное пространство прямо в составе целой неповрежденной гранулы.

По многим параметрам механизмы этого процесса сравнимы с фаголизосомальным слиянием, с той лишь разницей, что содержимое лизосом изливается не в фагосому, а во внеклеточное пространство (подробнее см. гл. 6.3.2.2 и 6.3.3.3).

2. Путем истинной секреции. Этот процесс осуществляется с участием аппарата Гольджи.

Основные продукты, синтезируемые в макрофагах и выделяемые ими во внешнюю среду, можно условно разделить на несколько групп (представлены в табл. 3.1).

Таблица 3.1.
Продукты секреции мононуклеарных фагоцитов

Группа	Продукт	Функции
Гидролитические ферменты и их ингибиторы	Лизоцим, кислые гидролазы, лактопероксидаза, нейтральные протеиназы, липопротеиновая липаза. α_2 — макроглобулин α_1 — протеазный ингибитор	Регулирование процессов бактерицидность, цитотоксичность, разрушение тканевого матрикса.
Компоненты комплемента	C1-9, C3a, C3b, C5a, Bb, пропердин, факторы B, D, I, H	Цитолиз, опсонизация
Продукты респираторного взрыва и метаболизма NO	H_2O_2 ; OH^- ; $HClO$; NO^-	Бактерицидная, цитотоксическая
Белки системы свертывания крови	Факторы V, VII, IX, X, XII	Участие в реакциях свертывания крови
Цитокины	TNF α ; TGF; GM-CSF; IL-1; IL-6; IL-8; эритропоэтин; β -эндорфины; интерфероны α и β и др.	Регулирование клеточной активности и воспалительных реакций, бактерицидность и цитотоксичность

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты	Простагландины E2, тромбоксаны, лейкотриены	Регуляция различных реакций иммунитета.
Другие белки	Хондроитинсульфаты, фибронектин, тромбоспондин, трансферрин, авидин и др.	Регуляция транспорта и метаболизма белков, участие в развитии реакций воспаления и иммунного ответа.

В настоящее время продолжается открытие новых продуктов, секретируемых макрофагом, и уточняются их функции.

4. Участие в репаративных процессах

Макрофаги принимают активное участие в процессах репарации тканей через систему фиброгенеза, а также способствуют ускоренному росту кровеносных сосудов.

3.1.2. Нейтрофилы (Neutrophils)

Нейтрофилы представляют собой одну из самых многочисленных популяций циркулирующих лейкоцитов. Их процентное соотношение у разных видов млекопитающих колеблется в пределах 40–60%. Несмотря на то, что нейтрофилы, исходя из их функций, гораздо удобнее относить к «профессиональным» фагоцитам, необходимо отметить у них и многие свойства, присущие гранулоцитам. В литературе, как уже отмечалось, их часто называют полиморфноядерными гранулоцитами.

Происхождение и локализация

Как и все клетки белой крови, нейтрофилы происходят от гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и развиваются по миелоидной ветви кроветворения (основные представители этого пути). Они имеют общих с моноцитами предшественников, но в дальнейшем обособляются и, пройдя стадии миелобласта, промиелоцита, миелоцита и палочкоядерного (юного) нейтрофила, становятся зрелыми, превращаясь в сегменто-

ядерный нейтрофил (см. рис. 3.1). На стадии развития палочко-ядерного нейтрофила эти клетки начинают мигрировать из костного мозга в кровь, где циркулируют очень недолго (6—12 часов), после чего оседают в периферических органах и тканях. Общая продолжительность жизни нейтрофила не превышает 3—4-х дней, после чего он погибает в результате апоптоза (программированной гибели).

Морфология

Нейтрофилы — небольшие клетки полиморфной формы. Для них характерно многодольчатое сегментированное ядро, а так же наличие в цитоплазме большого количества гранул.

Различают два типа таких гранул — первичные (азурофильные) и вторичные (специфические). Первичные содержат большой набор ферментов, в основном нейтральные и кислые гидролазы: β -галактозидазу, α -маннозидазу, α -фукозидазу, β -глюкоронидазу, 5-нуклеотидазу, арилсульфатазу, N-ацетилглюкозаминидазу, кислую β -глицерофосфатазу и др. (см табл. 3.2). А также нейтральные протеазы — катепсин D, коллагеназу, эластазу, катионные белки, миелопероксидазу, лизоцим, а также кислые глюкозаминогликаны.

Во вторичных (специфических) гранулах содержатся ферменты, преимущественно проявляющие свою активность в нейтральных и щелочных условиях. Это щелочная фосфатаза, лактоферрин, лизоцим, цианокобаламинсвязывающие протеины и различные нейтральные протеиназы. Кроме того, здесь в довольно высоких концентрациях содержатся белки-дефензины (сепрацидины, кателицидины и белок, усиливающий проницаемость бактериальных клеток). Они обладают активностью антибиотиков в отношении многих микроорганизмов.

Таблица 3.2.
Состав гранул некоторых лейкоцитов

Клетки	Тип гранул	Состав
Моноциты и макрофаги	Лизосомы	Щелочная фосфатаза, нуклеазы, β -галактозидаза, каталаза, лизоцим, катепсин D, супероксид- дисмутаза, протеазы, миелопероксидаза

Нейтрофилы	1. Первичные (азурофильные)	Лизоцим, миелоперокси- даза, галогены, катионные белки, кислые гидролазы, фосфатазы, нейтральные протеиназы
	2. Вторичные (специфические)	Лизоцим, лактоферрин, щелочная фосфатаза, дефензины, нейтральные протеиназы
Эозинофилы	1. Крупные	Главный основной белок (в виде кристалов), перекиси
	2. Мелкие	Арилсульфатаза, кислая сульфатаза, миелопероксидаза
Базофилы	Базофильные	Хондроитинсульфат А, протеиназы, гепарин, гистамин, серотонин, дегидрогеназы, перокси- дазы, кислые глюкоза- миногликаны, гистидин- карбоксидаза и др.
Тучные клетки	Базофильные	Пероксидазы, протеиназы, дегидрогеназы, нуклеазы, гистамин, гепарин и др.
Тромбоциты	1. α – Гранулы	Катионные белки, Р-селектин, серотонин, фибриноген
	2. Плотные тельца	Серотонин, фибриноген
НК- клетки		Хондроитинсульфат А, перфорин, сериновые эстеразы

Таким образом, основной особенностью нейтрофилов, позволяющей легко отличать их среди других лейкоцитов, является ядро с выраженной сегментацией и характерным окрашиванием гранул нейтральными красителями. Это и обусловило их название — нейтрофилы.

Основные рецепторы и маркеры

На поверхностных мембранах нейтрофилов обнаружены продукты генов МНС класса I; Fc γ II (CD32) и Fc γ III (CD16) рецепторы, рецепторы к компонентам комплемента CR1, CR3, CR4, CR3a и CR5a, рецепторы к ЛПС (CD14), β -интегрины, рецепторы к хемокинам, лейкотриену B4 и другие.

Локализация

Кроме циркулирующей крови нейтрофилы присутствуют во многих паренхиматозных органах, локализуясь преимущественно вокруг кровеносных сосудов.

Основные функции

Функции этих клеток достаточно разнообразны и играют важнейшую роль в развитии бактерицидных и цитолитических реакций, в патогенезе воспаления и фиброгенезе.

Характерной чертой деятельности нейтрофилов является быстрота и интенсивность развития реакций. Обычно они первыми вступают в контакт с патогеном и являются инициаторами каскада иммунных реакций. Этому способствует их мобильность и многочисленность.

С другой стороны, нейтрофилы не обладают «сложными технологиями» восстановления запасов энергии и содержимого гранул. В отличие от макрофагов, зрелые нейтрофилы не синтезируют новых ферментов и после опорожнения гранул больше не восстанавливаются. В своей деятельности нейтрофилы порой напоминают смертников-камикадзе. Они быстро и решительно включают в «бой» все свои резервы, при этом часто сами погибая.

Быстрота и непродолжительность воздействия накладывает отпечаток на все их функции. Возвращаясь к конкретным функциям нейтрофилов, их можно систематизировать в следующем порядке.

1. Фагоцитарная функция (внутриклеточный киллинг)

Нейтрофилы неспецифически распознают и фагоцитируют чужеродные объекты. Механизм фагоцитоза нейтрофилов практически аналогичен этому процессу у макрофагов (во всяком случае, в настоящее время не отмечены существенные отличия) и включает все его основные стадии: адгезию, погружение, формирование фаголизосомы, удаление (подробнее см. гл. 6.3.3).

2. Внеклеточный цитоллиз

Цитоллиз чужеродной клетки происходит в результате секреции продуктов «респираторного взрыва», а также высвобождения (дегрануляции) во внеклеточное пространство токсичных продуктов, содержащихся в гранулах (подробнее см. гл. 6.3.2).

3. Секреторно-регуляторная функция

Нейтрофилы выделяют обширный спектр хемоттактантов цитокинов и других медиаторов (см. табл. 3.1).

4. Инициация воспалительных реакций

Нейтрофилы первыми мигрируют в очаг воспаления, контактируют с проникшим инфектом и выделяют целый набор молекул, привлекающих в очаг другие клетки иммунной системы (подробнее см. главу 6.1 и гл. 6.2).

5. Участие в процессах свертывания крови.

Азурофильные гранулы нейтрофилов многих млекопитающих содержат мукопептиды, которые агрегируют комплексы фибрин-мономера в сгустки фибрина. Кроме этого установлено, что в нейтрофилах содержатся вещества, подобные тромбопластину и другим факторам свертывания крови (факторы VIII, IX и XII).

3.2. ГРАНУЛОЦИТЫ И ТРОМБОЦИТЫ

Клетки этой группы объединяет не только родственное миелоидное происхождение, но и многие морфологические и функциональные особенности. Их цитоплазма заполнена большим количеством гранул, содержащих токсичные для бактерий и паразитов вещества. Поэтому их основной киллерный (бактерицидный и цитолитический) эффект возникает в результате высвобождения таких веществ из гранул во внеклеточное пространство. Эти процессы включаются после получения клеткой соответствующих сигналов и происходят очень интенсивно.

Клетки данной группы присутствуют в циркулирующей крови в крайне незначительном количестве. Локализованы они преимущественно в тканях.

В этом разделе уместно рассматривать и тромбоциты, так как функции кровяных пластинок при участии их в иммунных реакциях соотносимы с функциями других гранулоцитов.

3.2.1. Эозинофилы (Eosinophils)

Эозинофилы — лейкоциты, доля которых среди белых клеток крови весьма незначительна (2—5%). Многие аспекты их деятельности еще недостаточно изучены. В настоящее время особо подчеркивается их участие в противопаразитарных механизмах защиты организма.

Происхождение

Основные этапы развития эозинофилов аналогичны этапам созревания нейтрофилов. Они так же происходят из костномозговых миелоидных предшественников. В их росте и дифференцировке большую роль играет IL-5. На стадии формирования эозинофильных гранул происходит их обособление от миелоидного ствола и дальнейшее созревание.

Из костного мозга эозинофилы поступают в кровь, где циркулируют в течение 30 минут, а затем оседают в тканях. Считается, что срок их полужизни — около 12 суток.

Морфология

Эозинофилы — крупные клетки с двудольчатым ядром. В их цитоплазме содержится множество крупных гранул, которые хорошо окрашиваются кислыми красителями, например эозином (отсюда и название — эозинофилы).

Гранулы зрелых эозинофилов — это клеточные органеллы с кристалловидной сердцевинкой, окруженные липидными мембранами. В цитоплазме зрелых клеток имеются и мелкие гранулы. Основные компоненты крупных гранул — токсический протеин, известный как главный основной белок MBP (major basic protein), а также эозинофильный катионный протеин ECP (eosinophil cationic protein). MBP находится в гранулах в кристаллической форме, но перед процессом секреции переходит в растворимую форму. В мелких гранулах преобладает кислая фосфатаза и арилсульфатаза. Кроме этого, в эозинофилах обнаружены гистаминаза, миелопероксидаза, эластаза, коллагеназа, глюкуронидаза, катепсин, РНКазы. (см. табл. 3.2).

Основные рецепторы и маркеры

На поверхности эозинофилов обнаружены рецепторы к IgG—FcγRII (CD32) и к IgE—FcεRIII (CD23), рецепторы для компонентов комплемента C3a, C5a, а также молекулы CD35 и CD9. Последний используют как маркер при дифференцировке эозинофилов от нейтрофилов.

Локализация

Клетки присутствуют как в циркулирующей крови, так и в различных тканях организма — печени, почках, селезенке и других.

Основные функции

1. Внеклеточный цитолиз

Основной функцией эозинофилов является внеклеточный цитолиз. В его основе лежит комплексное воздействие на объект цитолиза продуктами респираторного взрыва (H_2O_2 ; HO^- ; $HClO$ и др.) и содержимого гранул, которое высвобождается в результате дегрануляции во внеклеточную среду (см. гл. 6.3.2. и 9.3). Этот механизм наиболее часто используется в организме для уничтожения крупных объектов, которые не поддаются фагоцитозу, — многоклеточных паразитов, например.

2. Фагоцитарная функция

Эозинофилы обладают некоторой способностью фагоцитировать и перерабатывать чужеродный материал. Эозинофилы довольно подвижны. К месту проникновения паразитов они привлекаются различными хемотаксиса эозинофилов (ECF-A — eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis). Он продуцируется Т-клетками, тучными клетками и базофилами.

3. Секреторно-регуляторная функция

Эозинофилы выделяют гистаминазу и арилсульфатазу, которые инактивируют гистамин и другие факторы аллергического воспаления. Таким образом, продукты эозинофилов могут подавлять воспалительную реакцию.

3.2.2. Базофилы (Basophils)

Базофилы — гранулоциты, присутствующие в циркулирующей крови млекопитающих в очень незначительном количестве (менее 1% от общего числа лейкоцитов).

Происхождение и локализация

Происходят от общего костномозгового предшественника и являются одной из ветвей миелоидного ствола развития (*см. рис. 3.1*). Базофилы локализуются в различных органах и тканях организма, особенно в подкожном и подслизистом слоях.

Морфология

Средних размеров клетка, имеющая сегментированное ядро. Вся цитоплазма заполнена гранулами, которые окружены мембраной. Гранулы хорошо прокрашиваются основными, т. е. базофильными красками. Это свойство и обусловило название этих клеток.

Гранулы содержат гепарин, гистамин, хондроитинсульфаты, серотонин, протеиназы (трипсин и хемотрипсин), дегидрогеназы, РНКазу, пероксидазу, гистидинкарбоксилазу и кислые глюкозаминогликаны. В базофилах также вырабатываются простагландины, лейкотриены, тромбоксаны (*см. табл. 3.2*).

Основные рецепторы и маркеры

Среди них наиболее изучены рецепторы к IgE — FcεRI и FcεRII.

Основные функции

Наиболее важной функцией этих клеток считается мгновенное высвобождение содержимого гранул во внеклеточную среду (дегрануляция), что обуславливает развитие аллергических реакций. При этом гранулы сначала сливаются между собой, после чего сливаются с внешней мембраной и высвобождают свое содержимое. Для запуска этой реакции антиген (аллерген) должен перекрестно «сшить» две молекулы IgE, связанных с высокоафинными рецепторами для IgE (FcεRI), экспрессированными на поверхностной мембране клетки (*подробнее см. гл. 7.6*).

Базофилы подвижны, способны к фагоцитозу, но не могут делиться и восстанавливать гранулы.

3.2.3. Тучные клетки (Mast cells)

Считается, что тучные клетки являются аналогами базофилов, локализованных в тканях. Они практически не присутствуют в пуле циркулирующей крови.

Происхождение и локализация

Так же, как базофилы, они происходят от общего костно-мозгового предшественника. Локализуются в подслизистом слое пищеварительного, респираторного и урогенитального трактов, а также в серозных оболочках, эпителии и селезенке. В отличие от базофилов, у них довольно большой срок жизни (месяцы и годы) и они способны к делению.

Морфология

Тучные клетки крупнее базофилов и имеют неправильную форму. В цитоплазме содержится большое количество гранул, состав которых аналогичен составу гранул базофилов, но они богаче трипсиноподобными протеазами. Различают две субпопуляции тучных клеток:

- 1) *тучные клетки соединительной ткани*, обозначаемые как СТМС (connective tissue mast cell) или МСt (mast cell triphthase);
- 2) *тучные клетки слизистых оболочек*, обозначаемые как ММС (mucosal mast cell) или МСtc (mast cell triphthase and chymase).

Кофактором роста для первой популяции служит IL-3, а для второй — IL-3 в сочетании с IL-4. В гранулах МСtc-клеток содержится больше гепарина, а в тучных клетках слизистых оболочек — больше хондроитинсульфата. Пролиферация последних возможно зависит от Т-клеток.

Основные рецепторы и маркеры

На поверхностной мембране тучных клеток обнаружены Fcε RI; Fcε RII; Fcγ-рецепторы, а также рецепторы для C3- и C5-компонентов комплемента. Кроме молекул МНС класса I тучные клетки экспрессируют и молекулы МНС класса II, а также вспомогательные молекулы В7-2 (CD86). На основании этого предполагают, что они могут участвовать в процессах презентации антигенов.

Основные функции

1. Внеклеточный цитолиз

Считается, что как и у базофилов, основной функцией тучных клеток является дегрануляция, происходящая в тканях. Она служит основным механизмом развития аллергической реакции. Причиной запуска реакции дегрануляции может служить присоединение антигена к IgE, фиксированному на мембране через рецептор FcεRI. Другим инициатором этой реак-

ции является присоединение иммунных комплексов к рецепторам FcεRI и FcεRII. (Более подробно об этих механизмах см. гл. 8.6.)

Дегрануляция может быть вызвана повышением уровня cAMP, а также связыванием рецепторов с соответствующими компонентами комплемента. При этом дегрануляция не сопровождается гибелью клеток. В тучных клетках возможен процесс восстановления гранул.

Выделяемые тучными клетками протеазы (триптазы и химазы) способны оказывать литическое действие на возбудителя инфекции.

2. Секреторно-регуляторная функция

Тучные клетки секретируют цитокины IL-4, 5, 10, 12, 13, а также GM-CSF и TNFα. Возможно, что тучные клетки участвуют и в процессах представления антигенов, и в регуляции дифференцировки Т-хелперов, способствуя образованию Th2-популяции.

3.2.4. Тромбоциты (Platelets)

Кроме свертывания крови, тромбоциты (или кровяные пластинки) участвуют также в реакциях иммунного ответа.

Происхождение и локализация

Тромбоциты начинают свое развитие по миелоидной ветви кроветворения и происходят непосредственно из костномозговых мегакариоцитов (см. рис. 3.1).

Морфология

Кровяные пластинки — тромбоциты содержат гранулы двух типов:

- 1) α-гранулы, в которых заключены протеазы, Р-селектин, катионные белки, серотонин и фибриноген;
- 2) «плотные тельца», которые содержат серотонин, аденозиндифосфат и фибриноген.

Основные рецепторы и маркеры

На поверхности тромбоцитов обнаружены белки МНС класса I, рецепторы к IgG—FcγRII (CD32) и к IgE—FcεRII (CD23), молекулы β₁-интегринов, рецепторы для фибрина (CD61/CD41), витронектина (CD61/CD51), тромбина

(CD42a), фактора фон Виллебранда (CD42b) и тромбоспондина (CD36).

Локализация

Считается, что тромбоциты локализуются в основном в составе циркулирующей крови.

Основные функции

Кроме функций свертывания крови, тромбоциты участвуют в иммунных процессах, в основном в качестве своеобразного депо активных субстанций. Эти субстанции освобождаются под влиянием различных факторов, образующихся в результате воспалительных и иммунных процессов: иммунных комплексов, фактора активирующего тромбоциты (ТАФ), и др.

Содержимое гранул при высвобождении играет важную роль в развитии воспалительных реакций, что выражается в повышении проницаемости капилляров, активации комплемента и, как следствие, в привлечении лейкоцитов.

3.3. АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ (APCs — Antigen-presenting cells)

До недавнего времени в качестве основной клетки, презентующей (представляющей) антигены Т-и В-лимфоцитам, в научной литературе рассматривался макрофаг. Позднее выяснилось, что в организме существуют клетки, обладающие значительно более выраженной способностью к презентации антигенов Т-лимфоцитам. Они относятся к группе отростчатых (дендритных) клеток. А для В-лимфоцитов вообще не требуется специальной презентации. Как оказалось, они сами могут выполнять антигенпрезентирующие функции (*подробнее см. гл. 7.4.1*).

Таким образом, к настоящему моменту известно, что в организме существуют несколько групп клеток, которые могут выполнять антигенпрезентирующие функции, — дендритные клетки, макрофаги, В-клетки и, возможно, тучные клетки. Иногда эти функции отмечают у кератиноцитов, тиреоцитов и эндотелиоцитов, которые развиваются под влиянием $TNF\alpha$ и $INF\gamma$.

Несколько обобщая критерии, по которым те или иные клетки относят к антигенпрезентирующим, можно сказать, что к этой группе относят клетки, которые:

1) могут экспрессировать на своей поверхности молекулы МНС класса II;

2) обеспечить индукцию стимулирующего сигнала.

Только презентируемый в составе комплекса с МНС класса II антиген может быть «распознан» специфическим Т-хелпером. В то же время экспрессировать комплексы эндогенных антигенов с молекулами МНС класса I могут почти все клетки организма. Однако их антигенпрезентирующими не называют.

Поскольку макрофаги и В-лимфоциты рассматриваются в соответствующих разделах, в этой главе основное внимание будет уделено отростчатым (дендритным) клеткам; их считают основными и типичными представителями этой группы. Они играют центральную роль в презентации антигенов и развитии адаптивного иммунного ответа.

Происхождение

Считается, что основная часть антигенпрезентирующих (дендритных) клеток имеет миелоидное происхождение и является ветвью моноцитарно-макрофагального развития. Полагают, что APCs могут происходить как из клеток-предшественников моноцитов, так и из самих моноцитов. Они превращаются в дендритные клетки при воздействии некоторых цитокинов и при повышении уровня сАМР. Имеются также данные о возможности дифференцировки в дендритные клетки тимуса клеток общего миелолимфоцитарного предшественника Т-клеток, мигрирующего из костного мозга.

Морфология и локализация

Гетерогенную группу дендритных клеток объединяет характерная отростчатая форма и общность происхождения. В связи с важностью их функции для формирования адаптивного иммунитета в организме они представлены в достаточно большом количестве. Однако в связи с их диффузным распределением концентрация этих клеток в органах, даже лимфоидных, незначительна.

Итак, дендритные клетки имеют полиморфное строение, характеризующееся небольшим ядром и большим количеством цитоплазмических отростков. Можно выделить несколько основных групп этих клеток, достаточно известных на сегодняшний день.

1. Клетки Лангерганса или белые отростчатые эпидермоциты

Считается, что эти клетки могут происходить из моноцитов или их предшественников, которые мигрируют из костного мозга в исчерченный, скваматозный слой дермы. Здесь под влиянием IL-4, GM-CSF и TNF α моноциты дифференцируются в белые отростчатые эпидермоциты. Клетки Лангерганса способны активно связывать антиген и процессировать (т. е. расщеплять) его. На их мембранах присутствуют молекулы МНС классов I и II. Они способны экспрессировать их в комплексе с антигенными фрагментами, однако не имеют возможности обеспечить полноценную стимуляцию Т-хелперов. У них отсутствуют костимулирующие факторы CD80 и CD86 и они не способны синтезировать IL-12.

Для приобретения этих свойств клетки Лангерганса мигрируют в лимфатический узел в виде так называемых вуалевых клеток, обладающих характерными цитоплазматическими отростками — вуальями.

При этом под влиянием цитокинов и повышенного уровня сАМР они начинают усиленно продуцировать костимулирующие факторы (CD80 и CD86) и экспрессировать большее количество молекул МНС класса II. Способность к процессингу антигенов при этом значительно снижается.

В лимфоузле эти клетки окончательно созревают и дифференцируются в интердигитальные (переплетенные) клетки лимфатических узлов. На этой стадии они практически не способны процессировать антиген, но обладают выраженной способностью к его презентации (большее количество молекул МНС класса II) и запуску пролиферативных реакций Т-лимфоцитов (большое количество CD80 и CD86 и выраженная способность к синтезу IL-12).

Таким образом, клетки Лангерганса, расположенные в зоне наиболее вероятного контакта с антигеном, могут легко его захватывать и процессировать. А для эффективного представления его Т-лимфоцитам они транспортируют этот антиген в лимфоузлы. Во время миграции, а затем и в лимфоузле они созревают, приобретая выраженную способность к презентации и индукции стимулирующего сигнала, но теряют способность к процессингу, который им уже «не нужен». На клетки Лангерганса очень похожи по своим свойствам дендритные клетки слизистых оболочек респираторного и пищеварительного трактов.

2. Интердигитальные клетки тимуса

Эти клетки похожи на интердигитальные клетки лимфоузлов. Они формируют агрегаты с тимоцитами в мозговой зоне тимуса. Считается, что они участвуют в процессе отрицательной селекции Т-лимфоцитов (*подробнее см. гл. 3.5.2*). Полагают, что эти клетки могут развиваться из общих с Т-лимфоцитами предшественников, мигрирующих в тимус из костного мозга.

Таблица 3.3.
Свойства основных групп
дендритных клеток

Клетки	Происхождение	Локализация
Клетки Лангерганса	Миелоидно- моноцитарная ветвь крововетвления	Эпидермис
Вуалевые	Из клеток Лангерганса	Лимфа
Интер- дигитальные клетки перифери- ческих лимфоузлов	Из вуалевых клеток	В лимфоузлах
Дендритные клетки слизистых оболочек	От костно- мозговых предшествен- ников	Слизистые оболочки

3) Фолликулярные дендритные клетки

Это клетки выполняют представление антигенов только для В-клеток. Располагаются они в первичных и вторичных фолликулах В-клеточных областей лимфоузлов, селезенки и лимфодной ткани слизистых оболочек (ЛТС).

Их особенность состоит в том, что они, как правило, не несут молекул МНС класса II. Соединяясь десмосомами своих отростков, эти клетки образуют развитую сеть. Посредством ряда рецепторов (CD21, CD35 и рецепторов к Fc-фрагментам антител) они связывают антигены в составе иммунных комплексов. В дальнейшем такие антигены с поверхности фолликулярной

дендритной клетки могут непосредственно представляться В-клеткам (*подробнее см. гл. 7.4.1.*).

Таким образом, сеть этих клеток представляет собой некое «хранилище» антигенов. Такая структура обеспечивает длительное присутствие антигенов в фолликулах, что отражается на поддержании иммунологической памяти.

Другой особенностью фолликулярных дендритных клеток является то, что эти клетки, возможно, происходят не из костномозгового предшественника. Полагают, что они могут быть клетками местного происхождения — потомками фибробластов. Считают даже, что их можно выделять как независимую группу антигенпрезентирующих клеток.

Свойства основных групп дендритных клеток представлены в таблице 3.3.

Клеточные маркеры	Основные функции
МНС I и II классов; CD-32; CD-64; CD-35; CD-4; CD-1a	Процессинг антигена
МНС I и II классов; CD-4; CD-1a; Пероксидаза	Транспортировка антигена в лимфоузел. Процессинг антигена
Много МНС класса II и CD-40; CD-80 и CD-86	Презентация антигена Т-хелперам
МНС I и II классов; CD-80 и CD-86; CD-4; CD-1a	Связывание, процессинг и презентация антигенов

Интер- дигитальные клетки тимуса	От костно- мозговых предшествен- ников	Медуллярная зона тимуса
Фолли- кулярные дендритные клетки	Мезенхимальное происхождение (возможно из местных фибро- бластов)	В фолликулах лимфоузлов, селезенке и подслизистой лимфоидной ткани

Основные функции

Данному типу клеток, как указывалось выше, присущи две основные функции:

- 1) презентация антигена Т-клеткам (кроме фолликулярных дендритных клеток);
- 2) индукция пролиферативного сигнала.

Кроме того, многие клетки этого ряда обладают способностью к процессингу антигенов, что крайне необходимо для формирования антигенпрезентирующего комплекса. Рассмотрим эти функции по порядку.

1. Процессинг антигенов

Процессинг антигенов заключается в их расщеплении на пептидные фрагменты (8—12 аминокислот) с помощью протеолитических ферментов. Этот процесс происходит в специализированных образованиях — фагосомах и протеосомах.

Видимо, можно говорить о двух основных вариантах процессинга, происходящих в организме. В одном из них пептиды частично расщепляются уже в фаголизосомах фагоцитов, и затем выбрасываются (удаляются) из этих клеток во внеклеточную среду. Разрушенные мелкие пептиды включаются путем эндоцитоза в составе эндосом в цитоплазму антигенпрезентирующей клетки. Здесь же, в первичной эндосоме, происходит окончательное расщепление на пептиды, содержащие 10—30 аминокислотных остатков. В дальнейшем эти пептиды комплексируются с молекулами МНС класса II и в составе такого комплекса представляются Т-хелперу для распознавания (*подробнее см. ниже*).

При другом варианте происходит преимущественно протеолиз пептидов эндогенного происхождения (т. е. собственных белков цитозоля) в специальных образованиях — протеосомах. Протеосомы имеются почти во

МНС I и II; CD-40; CD-80; CD-86.	Отрицательная селекция Т-клеток в тимусе	всех клетках организма. Они представляют собой органеллы, состоящие из 12—15 субъединиц. Их протеолитическую актив- ность обуславливает ряд эндо- пептидаз. Они расщепляют дена- турированные или разрушенные белки до пептидов.
CD-32; CD-35; CD-40.	«Хранилище антигена». Представление антигенов В-клеткам	Расщепленные пептиды (уже в цистернах комплекса Гольджи) компенсируются с молекулами МНС класса I и транспортиру- ются на поверхность клетки для

предоставления Т-киллерам (CD8⁺-клеткам, *см. рис. 3.2*).

Механизмы такого процессирования эндогенного материала, комплексирование этого материала с молекулами МНС класса I и экспрессия его на поверхностных мембранах свойственны почти всем клеткам организма. Это позволяет Т-киллерам и NK-клеткам выполнять функции иммунологического надзора.

2. Презентация (представление)

Презентация антигенов — довольно сложный процесс, сравнительно недавно ставший доступным для понимания. В общих чертах он заключается в образовании комплексов собственных белков, кодируемых генами МНС (*major histocompatibility complex*), с антигенными фрагментами и экспрессией этих комплексов на поверхностной мембране.

Молекулы МНС класса I и класса II похожи по своему строению. Это большие белковые молекулы, состоящие из нескольких тяжелых и легких полипептидных цепей (*см. рис. 3.4*).

Эти молекулы имеют антигенсвязывающую полость, куда встраиваются пептиды расщепленных (процессированных) антигенов. Причем эта полость у молекул МНС класса II гораздо больше, что позволяет встраиваться туда более крупным пептидам (12—25 аминокислотных остатков).

Считается, что молекулы МНС класса I синтезируются в полостях эндоплазматического шероховатого ретикулума. При этом их тяжелая цепь нестабильна, и для повышения ее устойчивости необходимо присоединение специального белка — шаперона (англ. *chaperon*). В этом качестве выступает белок калнексин. Вслед за этим к такому комплексу присоединяется β_2 -микроглобулин, а шаперон отделяется. Уже в такой стабильный комплекс встраивается процессированный эндогенный пептид, который поступает сюда при помощи транспортных белков. Здесь же и происходит их комплексирование. Причем в полости эндоплазматического ретикулума

Процессинг и презентация антигенов эндогенного и экзогенного происхождения

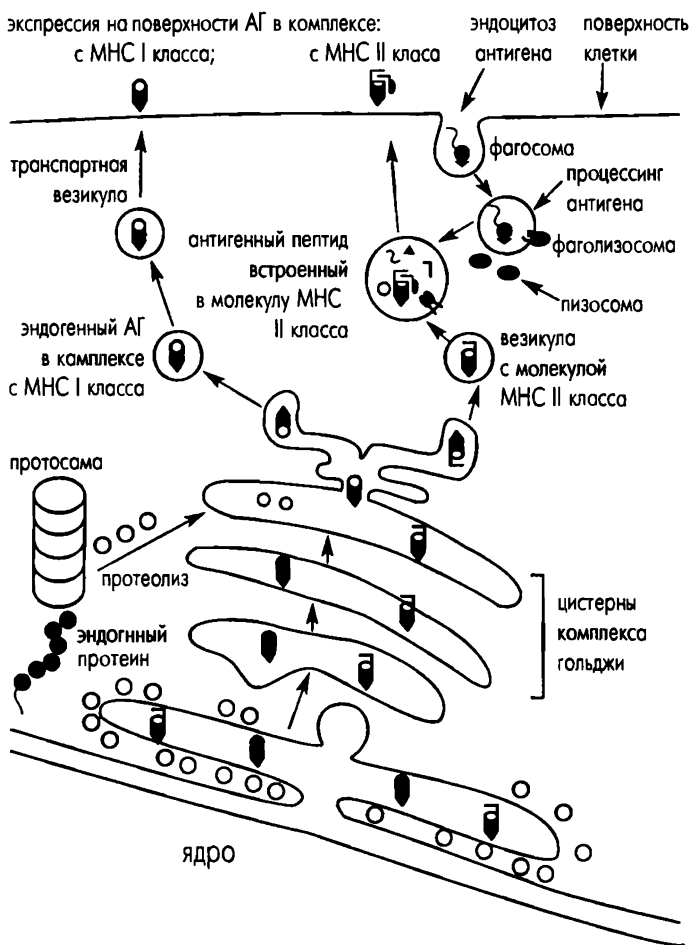


рис. 3.2.

наиболее эффективно проникают пептиды размером в 10—15 аминокислотных остатков. Возможно, перед комплексированием они дополнительно подвергаются расщеплению.

Такой полностью функциональный комплекс транспортируется в составе специальной транспортной везикулы на поверхность клетки. Кстати, в отсутствие антигенного пептида такие комплексы также нестабильны и быстро разрушаются (см. рис. 3.2).

Молекулы МНС класса II тоже синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме антигенпрезентирующих клеток. Однако их нестабильные цепи комплексироваются не только с калнексином, но и с Ii-белком. Этот белок препятствует соединению молекул МНС класса II с эндогенными антигенными пептидами. Такой эффект достигается благодаря встраиванию в антигенсвязывающую полость фрагмента белка Ii, называемого CLIP (class II associated invariant chain peptide). Данный фрагмент (25 аминокислотных остатков) служит как бы универсальным заменителем всех эндогенных пептидов, которые могли бы встроиться в щель.

Образующийся стабильный комплекс после прохождения мембранных структур комплекса Гольджи отделяется в составе специальных везикул и поступает в цитоплазму. Здесь эти везикулы сливаются с поздними эндосомами, внутри которых содержатся экзогенные, чужеродные антигены. Кислотное содержимое эндосом (и особый белок MLC-DM) способствует тому, что белок Ii выводится из комплекса с молекулой МНС класса II, а на его место, в антигенсвязывающую полость встраивается антигенный пептид. Такой комплекс молекулы МНС класса II со встроенным антигенным пептидом экспрессируется на поверхность цитоплазматических мембран, где он и распознается Т-хелпером.

Таким образом, согласно современным представлениям, считается, что Т-клетки распознают не антиген в его нативном виде, а конформационную структуру собственных молекул МНС, измененных встроенным антигенным пептидом. При этом молекулы МНС используются как некие «системы наведения». Преимущество такого механизма «двойного распознавания» очевидно. Во-первых, Т-клетки в таких условиях способны отличать эндогенные антигены от экзогенных. Во-вторых, антигены микробов и вирусов не могут заблокировать все специфические к ним рецепторы Т-клеток и тем самым отменить иммунный ответ.

3. Включение стимулирующего сигнала (секреторно-регуляторная функция)

При распознавании Т-лимфоцитом комплекса МНС с антигеном на поверхности антигенпрезентирующих клеток существенную роль играют молекулы CD4 и CD8.

Молекулы CD4 находятся на мембране Т-хелперов, в непосредственной близости от TCR (T-cells receptor). Они обладают большим сродством к молекуле МНС класса II. Поэтому, при взаимодействии TCR с соответствующим комплексом антигена и молекулы МНС класса II, структура CD4, расположенная рядом, тоже связывается с молекулой МНС класса II. Тем самым CD4 значительно укрепляет взаимосвязь молекул, а также является источником сигнала Т-клеткам (*подробнее см. гл. 3.6.1.1*).

Считается, что CD4 присоединяется к молекуле МНС класса II в области β_2 домена. При таком взаимодействии соединение CD4 включает связанную с ней тирозинкиназу p56 lck, которая индуцирует соответствующий пролиферативный сигнал (*см. гл. 3.6.1.2*).

Благодаря участию корецепторных молекул CD4 интенсивность сигнала, воспринимаемого Т-хелперами, возрастает примерно в 100 раз. Аналогичные процессы характерны и для Т-киллеров (CD8⁺ клеток), однако в этом случае сродство к молекулам МНС класса I имеют молекулы CD8.

Другим эффективным фактором костимуляции является взаимодействие молекул В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86) на поверхности APC_S с молекулой CD28 на мембранах Т-хелперов. Стимулирующий эффект этого взаимодействия состоит в усилении и продлении сроков продукции Т-лимфоцитами молекул IL-2 и других цитокинов. Этот костимулирующий сигнал крайне важен. При его отсутствии может развиваться толерантность — специфическая *иммунологическая неответаемость*.

Альтернативным лигандом, с которым связываются CD80 и CD86, является молекула CD-152 (CTLA-4). При связывании с ней развивается ингибирующий эффект. Важную роль играет и взаимодействие адгезивных молекул LFA-3 с CD2 и ICAM-1 с LFA-1 (*см. рис. 3.5*), что обуславливает усиление кооперативного взаимодействия APCs.

Помимо поверхностных молекул, в процессе активации Т-хелперов антигенпрезентирующими клетками участвует целый ряд цитокинов: IL-1; IL-6; IL-12; IL-15 и TNF α .

3.4. ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, имеют постоянный контакт с циркулирующим пулом клеток крови. Они обеспечивают клеточную проницаемость, адгезивность и многие другие свойства

эндотелия кровеносных сосудов. Тесно связаны они и с развитием иммунных реакций.

Происхождение

Клетки эндотелия имеют совершенно иное происхождение, чем другие клетки крови. Они не принадлежат ни к миелоидному, ни к эритроидному ряду. Клетки эндотелия размножаются простым делением и тесно связаны с процессами ангиогенеза.

Морфология

В неактивированном состоянии эндотелий мелких сосудов (капилляров и посткапиллярных венул) представлен плоскими клетками с низкой экспрессией адгезивных рецепторов. Однако в лимфатических узлах и в пейеровых бляшках посткапиллярные венулы выстланы высоким кубовидным эндотелием. При развитии воспалительной реакции плоский эндотелий сосудов активируется и также превращается в высокий кубовидный эндотелий.

Рецепторы

На основной массе активированных эндотелиальных клеток присутствует большое количество молекул адгезии: интегрины (ICAM-1; 2; 3, VCAM-1), селектины Р и Е, CD34. Кроме этого они несут рецепторы к хемокинам, IL-1, TNF α , интерферону γ , GM-CSF, IL-3, IL-4 и IL-6.

Локализация

Клетки эндотелия выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов во всем организме. Следует отметить, что, в зависимости от локализации рецепторный аппарат и функциональная активность эндотелиальных клеток могут несколько варьировать.

Основные функции

При участии клеток эндотелия в воспалительных и других реакциях иммунитета выделяют несколько основных их функций.

1. Секреторно-регуляторная функция

Эндотелиальные клетки секретируют во внешнюю среду GM-CSF, IL-1, 6, 7, TNF α , хемокины и другие вещества, играющие роль инициаторов и регуляторов иммунных реакций. При этом секреция осуществляется не по механизмам деграну-

ляции, как у гранулоцитов, а путем истинной секреции (подробнее см. гл. 7.2.1).

2. Адгезивная функция

Благодаря большому количеству молекул адгезии клетки высокого кубовидного эндотелия могут останавливать и адгезировать на своей поверхности лейкоциты циркулирующей крови. Эта способность играет важную роль на ранних этапах воспаления, развития специфического иммунного ответа и других реакций (подробнее см. гл. 7.2.2).

3. Усиление проницаемости капилляров

Этот эффект достигается путем втягивания (ретракции) клеток эндотелия, в результате чего межклеточные пространства (т. е. расстояние между клетками) увеличиваются. Через эти пространства в очаг воспаления начинают поступать из сосудов крупные белки (иммуноглобулины, белки комплемента и т. д.). Позднее через межклеточные пространства «просачиваются», мигрируют лейкоциты (подробнее см. гл. 6.2.2).

3.5. ЛИМФОЦИТЫ (Lymphocytes)

Лимфоциты — наиболее изученные и важные клетки крови, участвующие в процессе формирования адаптивного антигенспецифического иммунного ответа.

Различают три основных популяций лимфоцитов: Т, В и NK.

Первые получили такое название в связи с тем, что их развитие и созревание происходит в вилочковой железе — тимусе. Отсюда этот тип лимфоцитов стали называть тимусзависимыми, Т-лимфоцитами, или Т-клетками.

Развитие второй группы лимфоцитов было связано у птиц с фабрициевой сумкой (бурсой). Поэтому этот тип лимфоцитов у всех животных и человека стали называть бурсозависимыми лимфоцитами, В-лимфоцитами или В-клетками. Позднее был открыт третий тип — NK-лимфоциты, которые получили свое название от английского *Natural killer*, т. е. естественные убийцы.

Внутри каждого типа существует более тонкое деление на субпопуляции, которые будут ниже рассмотрены более подробно.

При отсутствии антигенного раздражителя зрелые лимфоциты представляют собой довольно инертные клетки — они не делятся и не секретируют активных продуктов. Однако после взаимодействия их рецепторов с антигенами происходит акти-

вая лимфоцитов и их пролиферация, т. е. размножение. В конечном итоге это приводит к их дифференцировке в эффектор-ные клетки, реализующие какие-либо специальные функции (эффекты): хелперы, киллеры, супрессоры, антителопродуцирующие.

Рецепторы лимфоцитов, распознающие антиген, отличаются по своей специфичности и могут распознавать только какую-то одну структуру антигенных молекул. Причем эта специфичность передается по наследству и дочерним клеткам. В результате формируются клоны клеток, имеющие каждый свою специфичность. В связи с этим все структурное многообразие антигенов, которое имеется в природе или которое когда-либо возникнет, может «найти» свою более или менее подходящую специфичность среди огромного многообразия антигенраспознающих рецепторов лимфоцитов.

Все лимфоциты происходят от кроветворной стволовой клетки и вначале развиваются в костном мозге. В дальнейшем они мигрируют в другие органы, где и происходит их созревание и дифференцировка. При этом каждому типу лимфоцитов соответствуют свои органы.

В морфологическом плане лимфоциты всех типов довольно похожи и представляют собой преимущественно округлые клетки, имеющие крупное круглое или бобовидное ядро и небольшое количество цитоплазмы. В то же время различают крупные гранулярные и мелкие лимфоциты.

Таким образом, гетерогенность лимфоцитов не сильно отражается на их морфологии и принадлежности к популяции. Данные клетки различают преимущественно по их специальным маркерам — молекулам, расположенным на поверхностной мембране (см. табл. 3.4).

3.5.1. В-лимфоциты

В-лимфоциты являются основной клеточной структурой, благодаря которой развивается гуморальный иммунный ответ. Он характеризуется выработкой специфических циркулирующих антител.

Происхождение, развитие и локализация

В-лимфоциты происходят из общих лимфоидных клеток-предшественников для Т- и В-лимфоцитов, которые имеют характерный маркер CD34. В эмбриональном периоде начальное

развитие В-лимфоцитов происходит в печени, а в постнатальном периоде — в костном мозге.

У птиц развитие начинается в костном мозге, а заканчивается после миграции в фабрициевой бурсе. У млекопитающих аналога фабрициевой сумки не обнаружено. В настоящее время с некоторой долей вероятности полагают, что аналогичную функцию может выполнять лимфоидная ткань кишечника, в частности групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки).

Уже на ранних стадиях созревания клетки, развивающиеся в направлении В-лимфоцитов, отличаются от предшественников — Т-лимфоцитов. Они приобретают ряд характерных мембранных маркеров (в частности CD19). В дальнейшем они проходят несколько особых стадий в процессе своего развития:

Про В → Про В1 → Про В2 → Незрелая В клетка → Зрелый В-лимфоцит

Эти стадии связаны с состоянием иммуноглобулиновых генов и экспрессией на поверхности определенных антигенных маркеров.

В основе процесса развития В-лимфоцитов лежит формирование специфического рецепторного комплекса В-лимфоцитов BCR (B-cells receptor). Его структурной базой является мембранный иммуноглобулин М (mIgM). По своему строению он очень похож на циркулирующие иммуноглобулины, структура которых более подробно рассматривается в *главе 4.2 (рис. 4.3)*. Однако в отличие от циркулирующих антител, мембранные иммуноглобулины имеют в составе своей С-концевой части гидрофобную Н-цепь (дополнительную), составляющую трансмембранный домен. Кроме того, в состав В-клеточных рецепторов могут входить и другие пептидные цепи и некоторые ферменты.

Молекула BCR содержит две легкие [L] и две тяжелые [H], цепи, состоящие из нескольких гомологичных пептидных участков — доменов. Концевые VH и VL домены отличаются исключительно высокой вариабельностью и формируют так называемые гипервариабельные области. Именно они и образуют антигенсвязывающие участки (активные центры), предназначенные для распознавания антигенных детерминант.

В геноме зародышевых и соматических лимфоидных клеток отсутствуют готовые гены, которые кодировали бы эти антигенраспознающие зоны. Имеются лишь их фрагменты (V: D; J), разделенные довольно большим ко-

личеством генетического материала. Процесс формирования зрелых генов, кодирующих структуры активных центров (V-генов) заключается в изъятии генетического материала, разделяющего эти фрагменты. Данный процесс, осуществляющийся при помощи специальных ферментов — рекомбиназ, получил название реаранжировки генов.

Реаранжировка генов является основным источником получения того генетического разнообразия, которое и обуславливает появление лимфоцитов самой разнообразной специфичности.

Существуют и некоторые другие механизмы формирования многообразия антигенсвязывающих рецепторов. В частности, один из них состоит в нематричном приращении в области соединения V и DJ-локусов небольших олигонуклеотидов.

При этом перестройка V-генов происходит вначале в одной хромосоме. Если она прошла удачно, то процессы перестройки в другой хромосоме блокируются. Этим достигается эффект, при котором каждая клетка имеет только один тип (по структуре и специфичности) иммуноглобулиновых рецепторов.

Таким образом, появление на поверхности лимфоцита сформировавшегося комплекса BCR (B-cells receptor) означает, что произошел переход этой клетки в стадию незрелого В-лимфоцита.

В процессе В-лимфопоэза на стадии незрелых лимфоцитов погибает до 85—95% всей популяции. Полагают, что это происходит в результате отрицательной селекции, т. е. выбраковки клонов, несущих специфичность к собственным антигенам — аутоантигенам. Однако этот процесс изучен в отношении В-лимфоцитов недостаточно.

Появление на поверхности В-лимфоцита IgD (mIgD) знаменует собой окончание процесса созревания. Лимфоциты, несущие mIgD вместе с mIgM, определяются как зрелые В-клетки. Антигензависимые процессы последующего превращения В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки будут более подробно рассмотрены в главе 7.4.2.

Для созревания и развития В-лимфоцитов чрезвычайно важны цитокины, которые вырабатываются клетками стромы костного мозга. Как основной ростовой и дифференцировочный фактор наиболее известен IL-7. Механизмам дифференцировки В-клеток способствует также IFN γ . В свою очередь IL-1 и IL-4 отменяют ростовое действие IL-7 на предшественников В-клеток. В то же время IL-1 способствует экспрессии генов иммуноглобулинов, а в отсутствии IL-4 В-клетки подвергаются апоптозу.

В процессе созревания В-лимфоциты мигрируют из костного мозга в периферические лимфоидные органы, где локали-

зируются в основном в лимфоидных фолликулах. Считается, что срок жизни В-лимфоцитов составляет несколько месяцев.

Субпопуляции

Различают две субпопуляции В-лимфоцитов: В1 и В2. Основным маркерным отличием этих клеток считается наличие или отсутствие на их мембране антигена CD5.

Субпопуляция В1 имеет на своей поверхности этот антиген (CD5⁺). Она составляет не более 20% от общего числа В-клеток и локализуется преимущественно в лимфоидных органах серозных полостей, где эти клетки сохраняют способность к самоподдержанию. В процессе своего развития эти лимфоциты не подвергаются отрицательной селекции и поэтому часто несут специфичность к собственным антигенам. Они служат источником естественных, полиспецифичных, низкоаффинных IgM и IgA аутоантител, что играет важную роль в развитии аутоиммунных процессов в организме. В1-клетки способны быстро (уже через 48 часов) развивать ответ. Поэтому некоторые авторы предлагают даже считать их участниками неспецифического иммунитета. Полагают, что эти клетки в эволюционном отношении являются более древними, предшествующими в своем развитии специфичным В-клеткам.

Субпопуляция В2-клеток (или обычные В-лимфоциты) лишены антигена CD5. Они локализуются в лимфатических узлах, селезенке и крови. Эти В-клетки продуцируют IgM и IgG и другие иммуноглобулины, аффинитет которых повышается в процессе иммунного ответа. А возникающие аутоиммунные клоны вероятно подвергаются селекции и уничтожаются.

Основные мембранные маркеры и рецепторы

В-лимфоциты имеют рецепторы, позволяющие им контактировать не только с антигенами, но и с другими клетками. Например для контакта:

- с Т-хелперами имеются рецепторы CD40, CD80, CD86, CD72;

- с молекулами иммуноглобулинов — FcγRII (CD23) и FcεRII (CD32), т. е. рецепторы для Fc-фрагмента IgG и IgE;

- с компонентами комплемента — CD35 и CD21 (этот же рецептор для вируса Эпштейн — Барр);

- для связи с межклеточным матриксом — интегрины семейств β1 (VLA-2,4); β2 (LFA-1); Mac-1;

- рецепторы для цитокинов — для IL-2 (CD25/122/132),

для IFN γ (CD119), для IL-1 (CD121), для IL-5 (CD125), IL-6 (CD126) и IL-7 (CD127/132) и другие.

На мембране В-лимфоцитов присутствуют как МНС I, так и МНС класса II. Это свидетельствует о способности этих клеток выполнять функции презентации антигенов. Основным же маркером В-лимфоцитов, как уже упоминалось, считается BCR.

Основные функции

1. Выработка иммуноглобулинов (антител)

Основной функцией В-лимфоцитов является превращение (дифференцировка) в плазматическую клетку и массовая выработка соответствующих иммуноглобулинов — циркулирующих антител. Циркулирующие антитела играют исключительную роль в реализации механизмов адаптивного иммунного ответа, выполняя функции целенаправленного лиганда (*подробнее см. гл. 7.4.1*).

2. Антигенпрезентирующая функция

Другой важной функцией В-лимфоцитов является антигенпрезентирующая способность. В-лимфоциты несут на своей поверхности молекулы МНС классов I и II. Они презентуют антигены для Т-хелперов (а также для Т-киллеров, как и все остальные клетки организма). Презентируя антигены, В-клетки как бы «склоняют» Т-хелперы «на свою сторону», и последние превращаются в Th2 клетки. В результате развивается гуморальный иммунный ответ (*подробнее см. гл. 3.5.2*).

3. Секреторно-регуляторная функция

Эта функция В-лимфоцитов также является одной из основных. В-лимфоцит — одна из центральных клеток адаптивного иммунного ответа, и потому секретируемые ими продукты являются важными сигналами для других клеток.

Во-первых, это циркулирующие антитела, через которые опосредован целый спектр механизмов иммунитета: активация системы комплемента, дегрануляция, армирование клеток и многое другое (*см. ниже*).

Во-вторых — это цитокины, которые оказывают регулирующее воздействие на различные клетки иммунитета (*см. табл. 4.2*).

3.5.2. Т-лимфоциты

Это вторая большая группа лимфоцитов, которые участвуют в формировании специфического иммунного ответа. Они характеризуются высокой активностью и гетерогенностью.

Свое название Т-лимфоциты получили в связи с особенностями своего развития. Основные этапы их созревания происходят в тимусе. Другое их название — тимусзависимые лимфоциты, Т-клетки.

Происхождение, развитие и локализация

Считается, что Т-лимфоциты берут свое начало от общего лимфоидного предшественника и уже на ранних этапах в значительной степени детерминированы для развития именно в Т-клетки. Однако это не означает, что на ранних этапах клетки не могут при определенных условиях развиваться в направлении В-клеток, НК-клеток или других клеток миелоидного ряда.

Такие Т-предшественники формируются в костном мозге. Для дальнейшего развития им необходимо мигрировать в тимус, где и происходит их созревание. Процессы миграции и созревания Т-лимфоцитов изучены довольно хорошо (см. табл. 3.4). Предлагается выделять несколько стадий их созревания:

Из общего пула предшественников Т-клеток только около 5% проникает через гематотимический барьер в кортикальные зоны тимуса, где и получает дальнейшее развитие. Судьба других Т-предшественников неизвестна. Предполагается, что часть из них может дифференцироваться в селезенке в естественные киллеры.

Основное событие в процессе созревания Т-лимфоцитов — экспрессия на их мембране антигенраспознающего рецептора TCR (T-cells receptor), после чего эти лимфоциты могут принимать участие в антигенспецифическом иммунном ответе.

Основной структурной частью TCR, которая распознает антиген в комплексе с молекулой МНС, является гетеродимер. Различают два его варианта. Один содержит цепи α и β , другой — γ и δ . Эти цепи ковалентно связаны между собой. (В литературе иногда встречаются названия «Т-клетки $\alpha\beta$ -типа» или « $\gamma\delta$ -клетки»).

В состав TCR входит также комплекс молекул CD3. Он имеет в своем составе γ -, β - и ϵ -полипептидные цепи и нековалентно связан с основным гетеродимером (см. рис. 3.3). Определенную роль (особенно при передаче сигнала внутрь клетки) в составе рецептора играет и димер из двух ζ -цепей (или ζ и η -цепей).

При взаимодействии TCR с комплексом антигенного пептида в составе МНС большое значение имеют дополнительные молекулы CD4 (обладают сродством к молекулам МНС класса II) и CD8 (сродство к молекулам МНС класса I). Они не входят в комплекс TCR, но помогают при взаимо-

действии. Именно они определяют две основные субпопуляции Т-лимфоцитов: содержащие CD4-хелперы и содержащие CD8-киллеры.

Ранее CD8⁺ субпопуляцию часто называли киллерно-супрессорной. Поскольку в настоящее время известно, что и CD4⁺ клетки могут развивать супрессирующие реакции, такое название признают некорректным. Полагают, что супрессирующий эффект Т-лимфоцитов (обоих субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺) может быть связан с ингибированием костимулирующих сигналов (связывание CD80 и CD86 с альтернативным лигандом CTLA-4) или индукцией супрессирующих цитокинов.

Имеются и другие дополнительные молекулы (CD80 и CD28), влияющие на функционирование комплекса TCR, что в основном связано с проведением сигнала внутрь клетки (*подробнее см. гл.3.б.1*).

В процессе синтеза молекул TCR используется только один из многочисленных V-генов. Вследствие этого, а также в результате случайной комбинации пары цепей, образующих TRC, получаются уникальные, неповторимые по специфичности рецепторы. Каждая клетка, как и в случае с В-лимфоцитом, несет только один свойственный ей тип рецептора, способный распознавать только один антигенный эпитоп.

Потомки этой клетки, также несущие рецептор этого типа, формируют так называемые моноспецифические клоны. При этом могут возникать клетки специфичные как к чужеродным, так и к собственным антигенам организма. Для того чтобы не развивались аутоиммунные реакции на собственные антигены, клоны тимоцитов должны пройти процедуру отбора. На стадии незрелых тимоцитов этот отбор происходит в несколько этапов.

Первоначально, в глубоких слоях коры тимуса происходит положительная селекция. На этой стадии поддерживаются клоны клеток, рецепторы которых в состоянии взаимодействовать с молекулами МНС класса II собственных клеток. Причем вне зависимости от того, к чужеродным или к собственным антигенам направлены эти рецепторы. Все остальные клетки игнорируются отбором и подвергаются программированной гибели — апоптозу.

Механизм положительной селекции запускается вследствие комплиментарным контактом рецептора Т-клетки и молекулы МНС класса II на поверхности эпителиальной клетки тимуса. Этот положительный контакт способствует запуску еще не вполне понятных реакций, которые предохраняют Т-клетки от апоптоза. В результате отбираются клетки, которые в состоянии контактировать с собственными продуктами МНС класса II.

Выжившие таким образом клетки в дальнейшем подвергаются процессу отрицательной селекции, которая происходит в мозговом слое и кортико-медуллярной зоне тимуса. Меха-

низм отрицательной селекции заключается в контакте тимоцитов с дендритными клетками тимуса, которые несут на своей поверхности большое количество МНС классов I и II.

Таблица 3.4.
Стадии созревания Т-лимфоцитов

Стадия развития	Локализация	Основные маркеры	Ростовые факторы
ПроТ	Локализованы в костном мозге	CD34	IL-7
ПреТ, стадии 1, 2, 3,	Локализованы в костном мозге	CD7; CD38	IL-7,2,3,4
Незрелые (кортикальные) тимоциты	Локализованы в кортикальном слое тимуса	CD1,24,8,38, TCR $\alpha\beta$ -CD3	
Зрелые $\alpha\beta^+$ Т-клетки	Локализация в тимусе и периферической крови	TCR $\alpha\beta$ -CD3	IL-2, 4, 7, 13, 15
Т-хелперы, Т-киллеры	Кровь и паренхиматозные органы	CD4 CD8	IL-9 IL-9
Зрелые ($\gamma\delta^+$) Т-клетки		CD2, 5, 38, 43, 45	IL-2

При распознавании аутологичного пептида в своей молекуле МНС (то есть при специфичности к антигенам собственных тканей) индуцируется сильный сигнал. Если у зрелых Т-лимфоцитов такой сигнал вызывает активацию, то у незрелых клеток этот сигнал вызывает гибель по механизму апоптоза.

В результате этих двух механизмов отбора элиминируются вначале клоны, которые не могут распознавать свои молекулы МНС, а затем те, которые имеют специфичность к антигенам

собственных тканей. В конечном итоге более 90% тимоцитов погибают в тимусе в процессе развития.

Следует отметить, что именно на стадии селекции тимоцитов начинается и формирование субпопуляций Т-лимфоцитов. Те лимфоциты, которые распознают антиген в составе комплекса с МНС класса I, в дальнейшем развиваются в субпопуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров CD8⁺). Лимфоциты же, которые распознают антиген в составе комплекса с МНС класса II, являются предшественниками Т-хелперов (CD4⁺). Подробнее эти субпопуляции будут рассматриваться ниже.

Перед тем как покинуть тимус и эмигрировать в периферическую кровь, все углеводные цепи на мембране тимоцитов экранятся путем присоединения к ним остатков сиаловой кислоты. Это необходимо для того, чтобы эмигрировавшие Т-клетки не были захвачены собственными макрофагами и не погибли.

Зрелые Т-клетки покидают тимус через сосуды кортико-медуллярной зоны и, попадая в кровь, становятся частью рециркулирующих Т-клеток. Затем из крови зрелые Т-лимфоциты попадают в лимфоидные органы, где преимущественно локализуются в так называемых тимусзависимых участках: паракортикальных зонах лимфатических узлов, в параартериальных муфтах селезенки и пейеровых бляшках. В других участках лимфоидных органов они часто перемешаны с В-лимфоцитами и другими клетками.

В лимфоидных органах лимфоциты задерживаются весьма недолго и, покидая их, мигрируют в лимфу или снова в кровь. Таким образом постоянно поддерживается рециркуляция этих клеток.

Имеются данные и о внетимусном развитии части Т-лимфоцитов. Особенно это характерно для Т-лимфоцитов, несущих TCR $\gamma\delta$ -типа. Полагают, что часть Т-клеток может развиваться в лимфоидных органах слизистых оболочек и кожи.

Продолжительность жизни различных Т-лимфоцитов варьирует в значительных пределах. В основном, это долгоживущие клетки (годы, иногда сопоставимые со сроком жизни организма). Однако некоторые клетки живут несколько недель или месяцев. Считается, что Т-хелперы живут дольше, чем Т-киллеры.

Субпопуляции

Как уже упоминалось, в настоящее время различают две основные субпопуляции Т-лимфоцитов:

1. Т-хелперы (*helper* — англ. помощник) — Th, несущие на своей поверхности основной маркер CD4;

2. Т-киллеры (*killer* — англ. убийца) — цитотоксические Т-лимфоциты, несущие на своей мембране основной маркер — молекулу CD8.

Сравнительно недавно в субпопуляции Т-хелперов (Th) были обнаружены два подкласса:

1. Th1, названные «воспалительными» хелперами (или воспалительными клетками), с их активностью связывают развитие иммунного ответа, протекающего по клеточному типу;

2. Th2, названные «иммунными» хелперами, с ними связывают развитие гуморального иммунного ответа.

Дифференцировка Т-хелперов (Th0) на Th1- и Th2-клетки происходит только после активации этих клеток антигенами. Этот процесс зависит от следующих факторов:

1. Структуры и дозы антигена

Отмечено, например, что при активации туберкулином обычно формируются Th1-клетки, а при активации липополисахаридами грамотрицательных бактерий — Th2.

Важна и доза антигена. Как правило, при очень низких или очень высоких дозах антигена преимущественно запускается дифференцировка Th1-клеток, а при средних дозах — Th2.

2. Типы клеток, представляющих антиген (APCs)

Например, если антиген представляется дендритными клетками, имеющими высокую экспрессию молекул МНС класса II на мембране, то дифференцировка клеток идет в направлении Th1. Если антиген представляют В-лимфоциты, то в направлении Th2.

3. Места, где происходит дифференциация

Замечено, что в лимфоузлах Th-клетки больше дифференцируются в Th1, а в слизистых оболочках — в Th2.

Продукты, вырабатываемые Th1, — интерферон γ , Th2 — IL-10, подавляют выработку друг друга, что служит регуляторным механизмом баланса Th1/Th2, то есть доминирует клеточный или гуморальный ответ, и один из них конкурентно подавляет развитие другого.

Основные мембранные маркеры и рецепторы

На различных стадиях развития рецепторный репертуар Т-клеток существенно меняется. Частично это отражено в таблице 3.5.

В качестве маркеров зрелых Т-клеток могут быть использованы:

— молекулы рецепторного комплекса — $TCR\alpha\beta$, $TCR\gamma\delta$, CD3 и другие;

- основные общие маркеры Т-клеток — CD2, CD5, CD7;
- группа молекул адгезии — CD11a/CD18, VLA-2, 4, 5, 6, CD54, CD58, CD56, CD44, CD48 и другие;
- сигнальные молекулы — CD43, CD28, CD30, CD152, CD154;
- молекулы активации — CD69, CD25, CD71 и др.;
- рецепторы цитокинов — CD117, CD121, CD124/132, CD127/132, CD129/132;
- основные маркеры субпопуляций и стадий развития:
 1. Т-хелперы — CD4;
 2. Т-киллеры — CD8;
 3. кортикальные тимоциты — CD1a, в, с;
 4. «наивных» Т-клеток — CD45 RA;
 5. Т-клеток памяти — CD45 RO.

При этом наиболее характерным маркером зрелых Т-клеток считают комплекс TCR-CD3, поскольку такая структура свойственна только Т-клеткам.

Заслуживает внимания ряд адгезивных молекул, прежде всего CD2. Эта молекула, экспрессируемая и на других клетках (NK-клетках, например), может взаимодействовать с другой адгезивной молекулой CD58, которая экспрессирована на поверхности почти всех клеток организма. В недавнем прошлом эти свойства широко использовали для постановки реакции Е-розеткообразования с целью подсчета общего количества Т-лимфоцитов. При этом на Т-лимфоцитах, имеющих на поверхности CD2, происходила адгезия эритроцитов барана, на поверхности которых, в свою очередь, экспрессирован CD58.

Кроме трудоемкости и нестандартности, к недостаткам этого метода следует отнести получение не вполне корректных результатов. Многие авторы в настоящее время считают, что феномен розеткообразования в значительной степени был связан с количественным показателем молекул CD2, экспрессированных на мембране лимфоцитов, а также с состоянием их цитоскелета. Это, скорее, тест на CD2-зависимую адгезивную способность Т-клеток, а не на их количественную характеристику в популяции лимфоцитов.

Основные функции

Поскольку Т-клетки подразделяются на субпопуляции, то их функциональная активность тоже будет существенно различаться.

1. Th-хелперы — участвуют в индукции специфического иммунного ответа, помогая другим клеткам развивать или цитотоксические реакции (Th1-клетки) или гуморальные реакции, связанные с выработкой антител (Th2) (см. гл. 8.3 и 8.4).

2. Цитотоксические же Т-клетки (киллеры) осуществляют непосредственный контактный киллинг клетки мишени (см. гл. 7.3.2).

При контакте TCR-киллерной клетки с антигенным комплексом на поверхности клеток-мишеней развиваются процессы, приводящие к экзоцитозу в месте контакта цитолитического белка — перфорины. В присутствии ионов Ca^{++} эти белки полимеризуются и формируют в мембране клетки-мишени обширную пору. Через нее внутрь клетки-мишени поступают другие белки, секретируемые Т-киллерами, — сериновые эстеразы-гранзимы, которые активируют внутриклеточные ферменты каспазы. Последние включают сигналы для развития апоптоза.

В отличие от цитолиза, вызываемого НК-клетками, в цитолизе Т-клеток принимают участие фактор некроза опухолей (TNF — tumor necrosis factor) и так называемый Fas-лиганд. Они взаимодействуют с соответствующими рецепторами на поверхности клеток мишеней, связанных с внутриклеточным доменом гибели (DD — Death domen). Возникающий сигнал приводит к развитию апоптоза.

3. Секреторно-регуляторная функция

Т-лимфоциты, выполняя важнейшие функции адаптивного иммунитета, оказывают мощное регулирующее воздействие на другие клетки путем индукции соответствующих цитокинов. Спектр секретируемых Т-клетками продуктов отражен в табл. 3.5.

Конечный эффект воздействия этих цитокинов на окружающие клетки зависит от их физиологического состояния (тип, стадия активации и созревания), а также от наличия других цитокинов в их микроокружении.

3.5.3. Естественные киллеры (НК-клетки)

Natural killers

Естественные киллеры (НК-клетки) не несут на своей поверхности ни маркеров Т-, ни маркеров В-лимфоцитов и относятся к группе так называемых 0-клеток. (Сюда же относят некоторые неидентифицированные клетки, а также клетки незрелых лимфоидных предшественников, которые тоже лишены типичных рецепторов Т- и В-лимфоцитов.)

Происхождение, развитие и локализация

В настоящее время полагают, что предшественники НК-клеток берут свое начало от общей стволовой кроветворной

клетки в костном мозге. Несмотря на то, что имеются определенные данные о близости НК-клеток к В-клеткам и клеткам миелоидного ряда, считается все-таки, что НК-клетки являются ответвлением Т-клеточной ветви развития. Об этом свидетельствуют общие механизмы цитолиза у НК-клеток и Т-киллеров, наличие ряда общих маркеров и ростстимулирующих факторов. Показано также, что некоторые клетки эмбрионального тимуса, в зависимости от того, в какие органы они затем попадают, могут превращаться либо в Т-, либо в НК-клетки. В периферической крови человека на долю НК-клеток приходится 10—12% всех циркулирующих лимфоцитов. Зато в печени их процент достигает 42%, в селезенке — 36%, в лимфоузлах — 3%, в легких — 5%, костном мозге — 2%.

Микроокружение селезенки служит именно той средой, где происходит их окончательное созревание из предшественника (пре-НК-клетки) в зрелую НК-клетку. При этом важнейшим фактором служат IL-1 и особенно IL-2. Другим важным фактором, связанным с дифференцировкой и активацией НК-клеток, является интерферон γ (IFN γ). Под влиянием IL-2 и других цитокинов резко активируется литическая способность НК-клеток, и они превращаются в так называемые LAK-клетки (Lymphokine-activated killer — лимфокинаktivированные киллеры), обладающие очень высокой литической активностью по отношению к широкому спектру мишеней.

Морфология

НК-клетки относятся к большим гранулярным лимфоцитам — 10—15 мкм в диаметре. В их цитоплазме размещается большое количество гранул, содержащих перфорин, а также гранзимы — сериновые эстеразы, вызывающие индукцию апоптоза при проникновении их в клетки мишени. Кроме того, НК-клетки содержат хондроитинсульфат А, защищающий сами НК-клетки от аутолиза при киллинге.

Основные мембранные маркеры и рецепторы

Основными маркерами НК-клеток считаются молекулы CD56 и CD57, причастные к адгезии с мишенью и цитолизу. Сюда же в последнее время причисляют и другую группу адгезивных молекул, обозначаемых как KAR (killer activation receptor).

Кроме того, на НК-клетках экспрессировано большое число адгезивных молекул, в том числе интегринов CD11/CD18

Таблица 3.5.
Некоторые характеристики
лимфоцитов

Клетки	Орган, в котором происходит основное развитие	Основные мембранные маркеры	Основные субпопуляции
В-лимфо- циты	Костный мозг	Иммуно- глобулиновый BCR, CD-19, 20, 21, 72.	В 1 (CD-5⁺)
			В 2 (CD-5⁻)
Т-лимфо- циты	Костный мозг и тимус	TCR; CD-2, 3, 7.	Т-хелперы (CD-4⁺)
			Т-киллеры (CD-8⁺)
NK клетки	Костный мозг и селезенка	CD-16, 56, 57.	

($\beta 2$ -интегрины), VLA-2 ($\beta 1$ -интегрин), CD2, CD7, CD8, CD44, CD54, CD58 и других. Этот факт свидетельствует о важной роли неспецифической адгезии к клетке-мишени перед ее цитолизом.

Основные функции

Предшественники плазматических клеток серозных полостей

Предшественники плазматических клеток в лимфоузлах, селезенке и крови

Регуляторная функция для В-клеток и Т-киллеров

Контактный цитолиз специфических мишеней

Контактный цитолиз неспецифических мишеней

Существует субфракция НК-клеток, обозначаемая как К-клетки. Они выполняют лизис мишеней, уже опсонизированных антителами, как правило, классов IgG1 и IgG3. К-клетки несут на своей поверхности дополнительно молекулу CD16, которая является низкоаффинным рецептором для Fc-фрагмента агрегированного с IgG1 и IgG3 (Fc γ RIII). Связываясь через молекулу иммуноглобулина G с клеткой-мишенью, К-клетки впоследствии и осуществляют их цитолиз, который часто называют антителозависимым цитолизом.

На поверхности НК-клеток еще экспрессируется целая группа ингибиторных рецепторов — KIR (killer inhibitory receptor), которые распознают собственные продукты МНС класса I и таким образом отменяют цитолиз собственных, нормальных клеток (см. гл. 6.3.4).

Основные функции

1. Киллерная активность

Основной функцией естественных киллеров является убийство клеток-мишеней, которое развивается после их контакта. НК-клетки обычно распознают на поверхности клеток-мишеней свободные углеводные остатки с помощью своих лектиноподобных рецепторов или других молекул адгезии. Причем контакты могут происходить как с поврежденными, так и с нормальными клетками.

В случае, если клетка не повреждена и на ее поверхности экспрессированы молекулы МНС класса I (они присутствуют у всех нормальных клеток организма), раз-

виваются реакции «запрета», обусловленные сигналами от рецепторов KIR. При этом лизиса данной клетки не происходит.

При целом ряде патологий развивается утрата клеткой-мишенью молекул МНС класса I. Это наблюдается при росте многих опухолей, а также при поражении клеток некоторыми вирусами (аденовирусами и др.). В этом случае НК-клетки индуцируют развитие реакции апоптоза клетки-мишени, которая по механизму и действующим факторам почти аналогична реакции киллинга у Т-лимфоцитов. При этом сохраняется возможность повторного участия НК-клеток в этом процессе (рециклинг).

Считается, что НК-клеткам принадлежит основная роль на ранних этапах противoinфекционной защиты. Особенно если инфекционный процесс был индуцирован агентами, имеющими внутриклеточную локализацию (вирусы, некоторые бактерии), и в период, когда механизмы специфического иммунного ответа еще не сформировались.

Способность НК-клеток убивать клетки, лишенные молекул МНС класса I, позволяет рассматривать их функцию как исключительную. Например, Т-киллеры способны распознавать чужеродный антиген только в комплексе с молекулой МНС класса I. А если опухолевые клетки перестают экспрессировать молекулы МНС класса I, то Т-киллеры не в состоянии их распознать. Именно в этой ситуации НК-клетки и реализуют свою эксклюзивную защитную функцию.

То есть если на клеточной мембране экспрессирован антиген МНС класса I с чужеродным антигеном (или измененным собственным), то цитолитический ответ на такую клетку развивает цитоксический Т-киллер (CD8). Если вообще нет продуктов собственных генов МНС класса I, то цитолитическую реакцию развивает НК-клетка.

2. Секреторно-регуляторная функция

НК-клетки секретируют IL-2, IL-11, GM-CSF, IFN γ и ряд других продуктов, которые оказывают регулирующее влияние на клетки, находящиеся в их микроокружении.

3.6. СТРУКТУРЫ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ

3.6.1. Молекулы взаимодействия

В научной литературе встречается, как правило, несколько вариантов обозначения молекул, участвующих в реакциях взаимодействия клеток:

- формула, содержащая обозначение цепей (например $\alpha\delta$, $\beta 2$);
- номенклатура CD;
- традиционные названия, нередко основанные на каких-либо обстоятельствах открытия самих продуктов, либо их функций (например, VLA — very late antigens — очень поздние антигены) и т. д.

Анализируя колоссальную информацию по кооперации клеток иммунной системы, следовало бы акцентировать внимание на нескольких, наиболее изученных, группах молекул взаимодействия (см. рис. 3.3). К ним относятся:

1. молекулы, связанные с презентацией антигенов;
2. молекулы, связанные с взаимодействием между лимфоцитами (кооперация между Т-хелперами и В-лимфоцитами и предшественниками Т-киллеров);
3. молекулы, связанные с взаимодействием между киллерами и их мишенями;
4. молекулы взаимодействия при адгезии.

Молекулы взаимодействия выполняют функции специального распознавания «своих» рецепторов и лигандов и соединения с ними. Это обеспечивает кооперацию и взаимодействие клеток, на поверхности которых они экспрессированны.

Связывание молекул взаимодействия вызывает каскад биохимических реакций в цитоплазме кооперирующих клеток. Их итогом является активация (или супрессия) тех или иных генов, которые обеспечивают выработку продуктов, изменяющих поведение клетки. То есть в результате функционирования молекул взаимодействия клетки получают соответствующие сигналы, позволяющие им адекватно реагировать в соответствии со своей генетической программой.

Схематическое строение основных молекул межклеточного воздействия

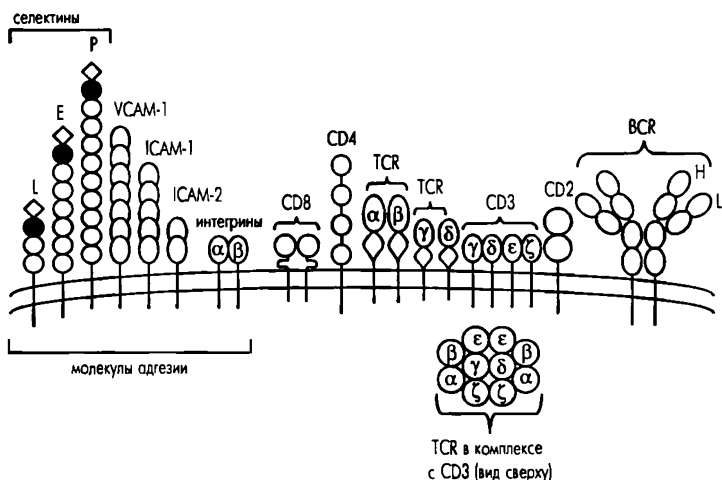


рис. 3.3.

3.6.1.1. Процессы, связанные с презентацией антигенов

Эти процессы могут включать следующие взаимодействия:

1. комплекса молекулы MHC со встроенным антигенным пептидом и TCR;
2. молекулы MHC с CD4 или CD8, укрепляющее предыдущее взаимодействие;
3. костимулирующих молекул B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) молекулами CD28 или CTLA-4, усиливающих или ингибирующих сигналы;
4. молекул CD2 и CD58, обеспечивающих фоновую активацию.

1. Взаимодействие молекулы МНС с TCR

Основными молекулами, участвующими в межклеточных процессах специфического распознавания и представления антигенов, являются В-клеточный рецептор (BCR), Т-клеточный рецептор (TCR), а также молекулы МНС классов I и II. Выше, в главах 3.5.1 и 3.5.2, описано строение BCR и TCR.

О структурах же молекул МНС классов I и II можно сказать следующее: эти молекулы представлены различными гликозилированными белками, синтез которых кодируется генами МНС — главного комплекса гистосовместимости. Различают продукты генов I и II классов. Схематичное изображение строения молекулы МНС класса I представлено на *рис. 3.4*.

Она состоит из одной тяжелой гликозилированной пептидной цепи (45 кДа), которая нековалентно связана с β_2 -микроглобулином (12 кДа). Этот микроглобулин является продуктом генов, не связанных с МНС, и всегда присутствует в сыворотке крови в свободном состоянии.

Тяжелая цепь состоит из внеклеточной области, образующей три свернутых пептидных участка-домена: α_1 ; α_2 и α_3 (содержат приблизительно по 90 аминокислотных остатков); трансмембранного сегмента (25 в основном гидрофобных аминокислотных остатков); и цитоплазматического хвостового домена (30—40 в основном гидрофильных аминокислотных остатков).

Домены α_1 и α_2 совместно образуют своеобразную платформу из восьми β -складок, поддерживающих две α -спирали. При этом спирали α_1 и α_2 доменов разделяет удлиненная полость, которая и служит местом связывания процессированного антигена (эту полость, или щель, часто называют щелью Бьеркмана). Интересно, что данная щель имеет сложную конфигурацию. На внутренней поверхности у нее имеется ряд центров связывания в виде складок и карманов. Эти структуры обеспечивают взаимодействие с боковыми цепями аминокислотных остатков антигена и способствуют его удерживанию в полости. Дно и боковые стенки полости образуют цепи α_1 - и α_2 -доменов, в составе которых есть переменные аминокислотные остатки. В зависимости от изменчивости этих цепей может существенно изменяться и конфигурация полости. Такая полость не может связывать любой антигенный пептид. В определенной степени это будет зависеть от структуры пептида.

Кроме того, в настоящее время известно, что края этой полости смыкаются в ее торцах, и пептид в виде развернутой цепи (8—10 аминокислот) упирается в них своими концами. Часть боковых групп размещается в карманах, образованных гипервариабельными областями, и по всей длине пептида формируются многочисленные водородные связи с аминокислотными остатками молекулы МНС класса I.

Структура молекул МНС

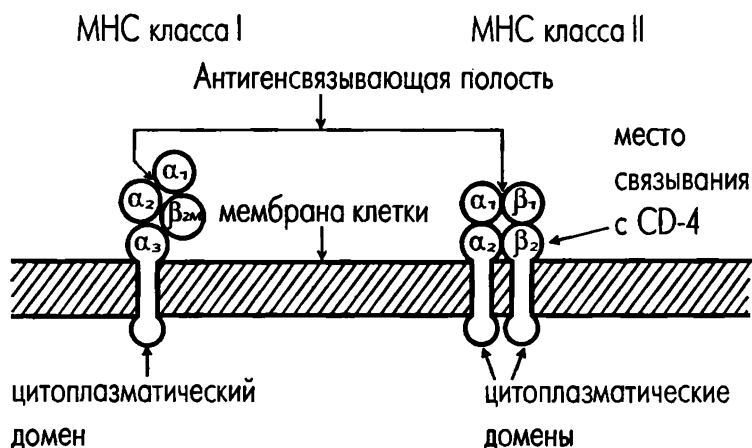


рис. 3.4.

Продукты генов МНС класса II по своему строению в значительной степени похожи на строение молекул МНС класса I. Молекулы МНС класса II — это гликопротеины, состоящие из одной тяжелой — α (30—34 кДа) и одной легкой — β-цепи (26—29 кДа). Общая схема строения представлена на рисунке 3.4.

Наружная, внеклеточная область обеих цепей свернута в два домена (α₁; α₂; β₁ и β₂). Через короткий пептид она связана с трансмембранным сегментом (30 аминокислотных остатков), который переходит в цитоплазматический гидрофильный домен (10—15 остатков). Молекулы МНС класса II также имеют антигенсвязывающую полость, однако, в отличие от продуктов МНС класса I эта полость несколько большего размера и открыта на торцевых концах (см. табл. 3.6). По этой причине она может связывать пептиды большей массы (12—25 аминокислотных остатков), при этом открытые торцы позволяют пептидам выступать за пределы этой полости. Образуют полость не два домена одной цепи, как у молекул МНС класса I, а два домена разных цепей α и β.

Таблица 3.6.
Свойства антигенных пептидов в молекулах
МНС I и МНС II классов.

Показатели	МНС — I	МНС — II
Число аминокислотных остатков в пептиде	9—10	12—25
Тип щели	Закрытый	Открытый
Положение пептида	Аркообразное	Прилегающее
Шепероны	Калнексин	Ii-цепь, калнексин

2. Взаимодействие молекулы МНС с CD4 и CD8

Комплексы молекул МНС классов I и II со встроенным антигенным пептидом распознаются и взаимодействуют с TCR Т-лимфоцитов. Однако эта связь очень неустойчива вследствие невысокого аффинитета. Обычно ее стабилизируют молекулы CD4, которые имеют сродство к молекулам МНС класса II или CD8 (связывается с молекулами МНС класса I). Часто их называют корецепторными молекулами (см. рис. 3.5).

По своей структуре молекула CD4 представляет собой белок, имеющий четыре внеклеточных домена и цитоплазматическую часть, тесно связанную с тирозинкиназой p56^{lek}. N-концевой домен построен по типу V-домена. В нем имеются участки, ответственные за связывание с β_2 -доменом молекулы МНС класса II.

Молекула CD8 представляет собой димер из двух полипептидных цепей (α и β) или (α и α). Каждая цепь содержит по одному домену V-типа. За связь с молекулой МНС класса I (с ее α_3 -доменом) ответственны участки V-домена α -цепи.

3. Костимулирующее взаимодействие CD28 с CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2), а также с CTLA-4

Для усиления стимулирующего сигнала, возникающего при процессах представления антигена, необходимо включение костимулирующих сигналов. Они возникают при взаимодействии молекул CD80 или CD86 (CD80/86), расположенных

Взаимодействие клеток иммунной системы

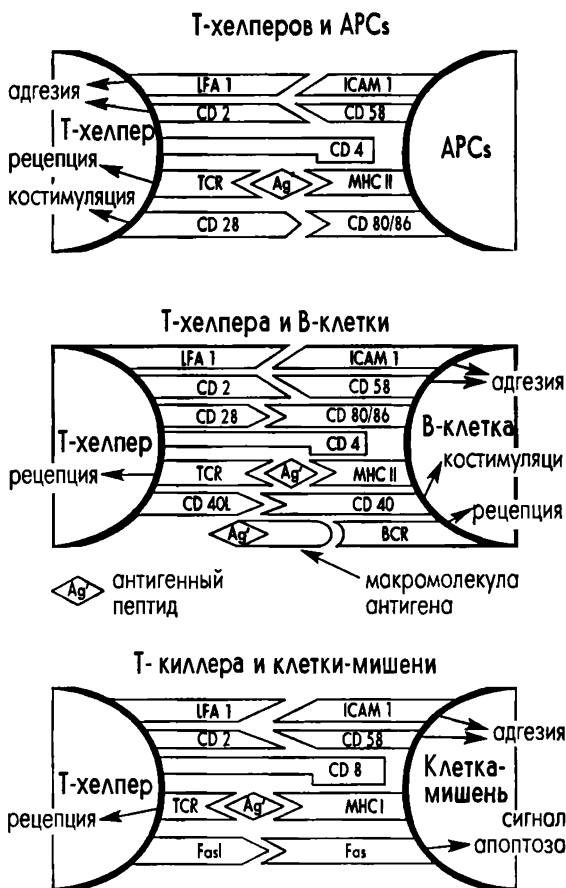


рис. 3.5.

на поверхности APCs с корцептором Т-лимфоцитов CD28 (см. рис. 3.5).

CD28 — небольшой трансмембранный гликопротеид с молекулярной массой 44 кДа. Наружная его часть образует один внеклеточный домен, гомологичный V-домену иммуноглобулина.

CD80 и CD86 имеют схожие структуры и представляют собой гликозиллированные пептиды с молекулярной массой 60—80 кДа. Они относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и имеют один С-подобный и один V-подобный домены. Они экспрессированы на всех активированных APCs, а CD86 — даже на неактивированных моноцитах.

Иногда активация Т-клеток приводит к экспрессии на их поверхности молекулы CD152 (CTLA-4), которая по своей структуре очень сходна с CD28. Однако связывание с ней приводит не к активации Т-лимфоцита, а наоборот, к его супрессии. Процессы активации Т-хелперов могут таким образом подавляться, то есть реализуется супрессирующий эффект, который выполняет регулируемую роль.

4. Взаимодействие между CD2 и CD58 (LFA-3)

Вызывает активацию клеток, которую называют спонтанной или фоновой. Такое название связано с тем, что эта форма активации обеспечивает самоподдержание Т-лимфоцитов на периферии.

Говоря о процессах презентации антигенов и активации Т-лимфоцитов нельзя не остановиться на эффектах, вызываемых митогенами и суперантигенами.

Для основной массы Т-лимфоцитов неспецифическими стимуляторами размножения — митогенами служат многие биологические молекулы, в частности фитогемагглютинин (РНА) и конкановалин А (ConA). Эти продукты также связываются с молекулами CD2 и TCR, обеспечивая тем самым неспецифическую активацию Т-клеток.

Некоторые антигены бактериального и вирусного происхождения получили название суперантигенов. Как правило, это токсины или белки микроорганизмов, с которыми организму часто приходилось встречаться в процессе эволюции (стафилококковые энтеротоксины, эндотоксины многих бактерий). Они способны неспецифически активировать Т-лимфоциты, даже не подвергаясь процессингу.

Они связывают TCR и молекулу МНС класса II, но не как обычные антигены, подвергаясь специфическому распознаванию, а присоединяясь к боковым поверхностям этих молекул. В результате происходит неспецифическая активизация любого клона Т-лимфоцитов.

Эффективность стимуляции Т-клеток таким способом сопоставима с эффективностью обычной антигенной стимуляции, однако охватывает большое количество разнообразных клонов. Биологический смысл этого

процесса пока не вполне ясен. Полагают, что суперантигены таким образом снижают эффективность противoinфекционной защиты.

3.6.1.2. Кооперации между Т- и В-лимфоцитами

В развитии гуморального ответа участвуют многие молекулы, описанные выше. Особый интерес представляет взаимодействие молекул CD40, которые несут на своей поверхности В-лимфоциты и CD40L, экспрессированных на Т-лимфоцитах.

Считается, что наиболее мощный сигнал В-клетки получают именно через CD40. В отсутствие эффектов от такой стимуляции не происходит переключения синтеза Ig на продукцию высокоафинных IgG и IgA. (см. гл. 8.4.2).

Молекула CD40 представляет собой фосфопротеин (молекулярная масса 48 кДа), экспрессированный не только на В-клетках, но и на клетках эндотелия, макрофагах и других активированных клетках иммунной системы.

Белок CD40 принадлежит к семейству рецепторов для фактора некроза опухолей (TNF) и имеет в своей структуре четыре внеклеточных домена с коротким шарнирным лигандом. Следует напомнить, что к этому же семейству принадлежат и рецептор для TNF α ; CD30 и Fas-рецептор.

CD40L (или CD154) — белок с молекулярной массой 33 кДа, имеет один внеклеточный домен, представляющий собой сплетение β -структур. Подобное же строение имеют и TNF α , лимфотоксины, молекула FasL и другие белки, являющиеся лигандами молекул вышеуказанной группы.

Считается, что в случае взаимодействия этих молекул развивается реакция, в основе которой лежит тримеризация цитоплазматических участков CD40. Участвующий в этом процессе цитоплазматический белок CRAF-1 (CD40 receptor associated factor) опосредует передачу сигнала в ядро. Этот процесс включает такие важные реакции, как переключение классов иммуноглобулинов, пролиферацию, дифференцировку и др.

Полагают, что сигнал в направлении Т-лимфоцитов в наибольшей степени обеспечивает описанное выше взаимодействие CD28 — CD80/86.

3.6.1.3. Взаимодействие цитотоксических Т-клеток с мишенью

Характеризуется связью молекулы Fas с ее лигандом FasL, экспрессированным на поверхности Т-киллера. В общих чертах это взаимодействие похоже на процессы связывания CD40 — CD40L с той лишь разницей, что конечные этапы реакции связаны с передачей сигналов на «домен смерти» (death

домен), который обуславливает развитие апоптоза клетки мишени.

3.6.1.4. Адгезивные молекулы

Молекулы адгезии тоже играют важную роль в различных межмолекулярных взаимодействиях. Выделяют несколько групп адгезивных молекул: селектины, адрессины, интегрины и их рецепторы (см. табл. 3.7).

1. *Селектины* — белковые лектины (С-лектины), имеющие сродство к концевым остаткам маннозы, фукозы и сиаловой кислоты. Выделяют три группы этих молекул — Р-, Е- и L-селектины. Поскольку все они имеют схожее строение, основная разница заключается в количестве аналогичных, повторяющихся доменов, прилегающих к мембране (Р-9; Е-5; L-2 — см. рис. 3.3):

- L-селектин играет основную адгезивную функцию у лимфоцитов, а также частично у нейтрофилов;

- Р-селектины локализуются на мембранах эндотелиальных клеток, тромбоцитов и нейтрофилов;

- Е-селектины — основные селектины эндотелиальных клеток.

Молекулы, к которым селектины имеют сродство, получили название адрессинов. Основные представители этой группы, обнаруженные у различных млекопитающих, представлены в табл. 3.7.

2. *Интегрины и их рецепторы*

Интегрины — трансмембранные белки, состоящие из двух цепей α и β . Их молекулы пронизывают мембрану клетки и как бы соединяют ее внутреннюю среду с внешней, что и явилось одним из толкований термина «интегрины».

В настоящее время установлено четырнадцать вариантов α -цепей и восемь β -цепей, причем лигандсвязывающий участок интегринов образуют пептидные цепи обоих типов. Группы интегринов обозначают по их β -цепям — β_1 , β_2 и т. д.

Интегрины как молекулы адгезии присутствуют на многих клетках организма и играют значительную роль в процессе его жизнедеятельности. Для реакций иммунитета особенно важны интегрины групп β_1 и β_2 , поскольку они присутствуют на макрофагах, лимфоцитах и других клетках иммунной системы.

Таблица 3.7.
Основные молекулы адгезии,
участвующие в реакциях иммунитета

Название в системе CD	Другие названия	Локализация
Селектины		
CD-62 L	L-селектины	L; M; N; Eo
CD-62 E	E-селектин,	aE
CD-62 P	P-селектин	aE
β_1-интегрины		
CD-49 _a /CD-29	VLA- 1; $\alpha_1 \beta_1$	aT; aB; Eo
CD-49 _b /CD-29	VLA- 2; $\alpha_2 \beta_1$	aT; P
CD-49 _d /CD-29	VLA- 4; $\alpha_4 \beta_1$	M; T; B; Eo
CD-49 _c /CD-29	VLA- 5; $\alpha_5 \beta_1$	T; N; P
β_2-интегрины		
CD-11 _a /CD-18	LFA-1; $\alpha_1 \beta_2$	M; T; B; NK
CD-11 _b /CD-18	Mac-1; CR-3; $\alpha_M \beta_2$	M; N; NK
CD-11 _c /CD-18	CR-4; $\alpha_X \beta_2$	M; Dc; N
β_7-интегрины		
CD-49 _d /x	A ₄ β_7	B
CD-103/x	A _E β_7	T

Специфические лиганды	Средняя молекулярная масса (кД)
CD-34; Mad CAM-1	80
3 Lex CLA	115
3 Lex	150
Ламинин, коллаген	210/130
Ламинин, коллаген	160/130
Фибронектин, VCAM-1	150/130
Фибронектин, ламинин	132/130
ICAM- 1, 2, 3	180/95
ICAM –1, iC 3b	175/95
iC 3b	150/95
Mad CAM	170/120
Mad CAM	152/120

Краткие сведения о характеристике этих молекул представлены в *табл. 3.7*.

Рецепторами для интегринов служат ламинин, коллаген, фибронектин, а также некоторые продукты, относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов. При этом связывание интегринов с лигандами требует присутствия двухвалентных ионов Ca^{++} и Mg^{++} (α -цепи имеют для этих ионов специальный металло-связывающий участок).

Например, рецептором β_1 -интегринов является VCAM-1, а β_2 -интегринов — три типа молекул ICAM (intercellular adhesion molecules). Активированные клетки иммунной системы часто одновременно экспрессируют на своей поверхности как адгезины и интегрины, так и соответствующие лиганды к ним. Видимо это увеличивает вероятность межклеточных контактов.

В последние годы появляется много сообщений о новой группе рецепторов TLRs (Toll-like receptors). Они экспрессированы на макрофагах, дендритных клетках, базофилах, тучных клетках и др. Им приписывают основную функцию раннего распознавания и связывания многих патоген-ассоциированных молекул. Так, TLR-2 связывает пептидогликаны и дрожжевой зи-

**Молекулы адгезии из суперсемейства
иммуноглобулинов**

CD-2	LFA-2	T; NK
CD-58	LFA-3	На всех типах клеток
CD-54	ICAM-1	aE
CD-102	ICAM-2	M; T; B; E; P
CD-50	ICAM-3	M; N; Dc
CD-106	VCAM-1	aE

Сокращения: Т – Т-лимфоциты, В – В-лимфоциты, М – макрофаги, N – нейтрофилы, Dc – дендритные клетки, P – тромбоциты, E – эндотелиальные клетки, Eo – эозинофилы, а – только активированные клетки.

Остальные сокращения – в общем списке сокращений

мозан, а TLR-4 — липополисахариды (LPS). В отличие от С-лечтинов эти молекулы не участвуют в транспорте бактериальной молекулы внутрь клетки, а непосредственно обеспечивают индукцию и проведение сигнала.

3.6.2. Некоторые механизмы передачи активирующих сигналов

Взаимодействие многих из приведенных выше молекул, экспрессированных на клетках, приводит к активации этих клеток. Активация, в общем смысле этого слова, сводится к переходу клеток в состояние повышенной готовности к выполнению их прямых функций.

Существуют различные механизмы передачи сигналов внутрь клетки после взаимодействия рецепторов. Большинство из них изучено пока недостаточно. В то же время можно обобщить несколько таких вариантов передачи сигналов.

Цитоплазматические участки многих рецепторов, в том числе TCR и BCR, тесно связаны с молекулами ферментов протеинкиназ. Связывание с лигандами и перекрестное «сшивание» рецепторов вызывает изменение конформации этих фер-

CD-58	50
CD-2	70
LFA-1, Mac-1	90
LFA-1	60
LFA-1	124
VLA-4	100

ментов. В результате протеинкиназы осуществляют фосфорилирование белков. Обычно это происходит по остаткам тирозина, треонина и серина.

В результате фосфорилирования активируется фосфолипаза C. В дальнейшем она транспортируется на цитоплазматическую мембрану клетки. Здесь этот фермент катализирует гидролиз расположенных в мембране фосфоинозитидов, в частности, фосфатидили-

нозитол-4-5 дифосфата на 1,2-диацилглицерин и 1,4,5-инозитолтрифосфат. Образуются два очень важных для активации клеток компонента. Один из них — инозитолтрифосфат, активно мобилизует внутриклеточный Ca^{++} . Другой — диацилглицерин, воздействует на протесинкиназу C. Таким образом происходит как бы раздвоение сигнала.

Одна ветвь этого сигнала, связанная с повышением концентрации Ca^{++} , способствует активации фермента кальциневрина (серинтреониновая тирозинфосфатаза). Этот фермент катализирует, в частности, дефосфорилирование транскрипционного фактора NF-AT, что в конечном итоге приводит к активации генов, с которых происходит считывание.

Другая ветвь сигналов, связанная с активацией протеинкиназы C, приводит к активизации ряда других клеточных ферментов, в частности так называемого MAP-каскада (MAP — mitogen-activated protein). Конечным звеном этих реакций являются киназы ERK-1 и ERK-2 (extracellular signal regulated kinase). Эти ферменты перемешаются в ядро клетки, где активируют другие белки, ответственные за экспрессию «ранних генов активизации». Таким образом может происходить активация весьма важного транскрипционного фактора называемого AP-1, который способствует активизации генов, кодирующих выработку IL-2.

Существуют и другие, менее изученные механизмы передачи сигналов от внешних рецепторов в ядро, активирующих генетический аппарат клеток. В реальности, видимо, существует достаточно большое число путей передачи сигналов, которые конкурируют, либо взаимно усиливают друг друга.

В конечном же итоге, взаимодействие продуктов этих реакций и определяет поведение стимулированной клетки, которое выражается в активации, супрессии или апоптозе.

4. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА

В сыворотке крови, лимфе и тканевой жидкости (гумусе) содержится большое количество растворимых белков и веществ иной природы, которые играют важные роли в процессах иммунного ответа. Их объединяют в определенные группы: систему белков комплемента, систему цитокинов, системы кининов, эйкозаноидов, иммуноглобулинов и другие.

Система белков комплемента участвует в процессах лизиса чужеродных клеток. Системы кининов и эйкозаноидов играют важную роль в индукции развития воспалительных реакций. Цитонины служат основными гуморальными регуляторами активности клеток.

Отдельно рассматривается группа иммуноглобулинов (антител). Если перечисленные выше системы относятся к факторам врожденного (неспецифического) иммунитета, то иммуноглобулины — это продукты реакций адаптивного (специфического) иммунитета. Структура иммуноглобулинов позволяет им связываться «двумя концами» своей молекулы. Одним концом, где расположены антигенраспознающие центры, антитела связываются со специфическими антигенами. Другим концом они могут прикрепляться к рецепторам, расположенным на поверхности различных клеток.

4.1. ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

В ответ на воздействие неблагоприятных факторов, нарушающих гомеостаз организма, в крови происходит активация различных каскадных реакций, связанных с белковыми системами сыворотки крови. Эти белковые системы участвуют преимущественно в первой линии иммунной защиты, запуская многие механизмы воспалительной реакции. Из них наиболее изучены: система комплемента, система кининов, система свертывания крови и фибринолиза. Имея длительную эволюционную историю, эти системы, в значительной степени взаимосвязаны между собой и в то же время автономны. Очень часто у них имеются дублирующие пути развития реакций. Поэтому они оказывают на организм очень разностороннее, порой неоднозначное действие.

4.1.1. Система комплемента и ее активация

Эта система включает большую группу белков сыворотки крови, как правило, относящихся к фракции β -глобулинов. В нормальном организме они вырабатываются преимущественно клетками печени и макрофагами и находятся в инертном, неактивном состоянии.

При развитии иммунного ответа или воздействии инфекционного начала происходит последовательная, каскадная активация этой системы. При этом необходимым условием является постоянный отрицательный контроль со стороны регуляторных факторов, сдерживающих этот процесс. то есть этот каскад может быть заблокирован практически на любом его этапе. В противном случае развиваются неконтролируемые реакции активации комплемента, что приводит к серьезным повреждениям самого организма.

В развитии реакции активации комплемента выделяют два основных этапа.

1. *Пусковой этап*, происходящий как на мембране, так и вне ее и завершающийся образованием C3/C5-конвертаз, которые уже связаны с мембранами клеток. В зависимости от индуцирующих агентов, он может происходить тремя основными путями. Они обозначаются как классический (основной индуцирующий агент — комплекс антиген—антитело), лектиновый (индуцирующий агент — микробные углеводы) и альтернативный путь активации комплемента (индуцирующий агент — микробные антигены).

2. *Цитолитический этап*, общий для всех путей. Выражается в формировании на мембране клетки мишени цитолитического белкового комплекса, который перфорирует цитоплазматическую мембрану, нарушает ее целостность, что и приводит к лизису клеток.

Рассмотрим их подробнее.

4.1.1.1. Пусковой этап Активация комплемента по классическому пути

Основным инициатором запуска реакции активации комплемента по классическому пути являются иммунные комплексы антиген—антитело, образованные иммуноглобулинами классов IgM; IgG1; IgG3 и IgG2.

Однако нужно сделать оговорку: в последние годы обнаружен целый ряд других инициаторов этого процесса. Это липид А, входящий в состав ЛПС грамм-негативных бактерий, комплексированный С-реактивный белок, ретровирусы, некоторые холестеринсодержащие липиды и др.

В составе константных доменов этих иммуноглобулинов имеются участки ($C\mu 4$, $C\gamma 2$), которые после взаимодействия антител с антигеном становятся доступными для связывания с одним из белков системы комплемента — $C1q$. В результате формируется комплекс $C1q\bar{q}s$, обладающий свойствами фермента.

$C1q$ представляет собой большую макромолекулу, состоящую из 18 полипептидных цепей, имеющих характерную структуру, которую некоторые авторы называют «букетом тюльпанов».

При этом $C1q$ взаимодействует с комплементсвязывающими участками антител своими глобулярными, бутонообразными частями. Такое взаимодействие приводит к тому, что этот белок начинает функционировать как фермент (протеиназа). Субстратом для ее действия служат белковые молекулы $C1g$ и $C1s$, которые расщепляются протеиназой на два фрагмента (контактный и каталитический). Первым активируется $C1g$, который потом участвует в расщеплении $C1s$. В дальнейшем происходит их встраивание в «ветви» молекулы $C1q$, и образуется комплекс $Cq\bar{q}s$. Комплекс обладает выраженной активностью трипсиновой протеиназы (эстеразы). В современной литературе черта над комплексом означает его ферментную активность.

Этот комплекс может существовать как в растворимой, так и в связанной с мембранами клеток форме.

Ингибитором процесса служит белок $C1nh$, который обладает способностью отщеплять встроенный $C1g$ и $C1s$, нарушая, таким образом, формирование комплекса.

Следующая стадия реакции — образование $C3$ -конвертазы, расщепляющей $C3$ -фактор комплемента.

При этом образовавшаяся $C1q\bar{q}s$ -протеиназа расщепляет белки системы комплемента $C4$ и $C2$ на тяжелые ($C4b$ и $C2a$) и легкие ($C4a$ и $C2b$) фрагменты. Затем при участии ионов Ca^{++} происходит связывание их тяжелых фрагментов в комплекс $C4b2a$ (вернее, в $C1q\bar{q}s4b2a$), обладающий $C3$ конвертазной активностью. Собственно ферментативную специфичность этого комплекса определяет $C2a$. Полагают, что, возможно, и $C2b$ участвует в образовании этого комплекса, стабилизируя в его структуре тиоэфирную связь между остатками цистеина и глутамина. Если же такой иммобилизации не наступает, то в растворе комплекс быстро инактивируется.

Блокаторами процессов образования комплекса служит ряд молекул $CD55$ (DAF — Decay-activating factor); $C4bp$ и другие, которые могут конкурировать или вытеснять $C2a$ из комплекса.

Активация С3-фактора комплемента является одним из основных событий всего каскада реакции (см. рис. 4.1). Ее осуществляет фиксированный на мембране C1qsr4b2a комплекс, расщепляя С3 на 2 фрагмента: С3b (м.м. 185 кД) и С3а (м.м. 10 кД). Легкий фрагмент С3а остается в жидкой фазе и представляет собой мощный хемоттактант и анафилактотен, активируя лимфоциты, нейтрофилы, тучные и другие клетки. Другой же фрагмент, С3b, связывается с фиксированным на мембране клетки комплексом C1qsr4b2a, в результате чего последний приобретает свойства С5-конвертазы. То есть образовавшийся комплекс C1qsr4b2a3b способен расщеплять белок комплемента С5, фрагменты которого начинают формирование цитолитического комплекса.

При этом ферментативная специфичность комплекса тоже определяется его фрагментом С2а. Поэтому данный комплекс часто и обозначают как С3/С5-конвертазу. Однако в разные периоды формирования комплекса создаются оптимальные условия сначала для расщепления С3, а уже затем — С5-компонентов комплемента.

Не фиксированный, растворимый С3b быстро инактивируется в сыворотке крови фактором I (в определенной степени фактор I может инактивировать и фиксированный С3b). Фиксированный же на мембране С3b даже вне указанного комплекса обладает опсонизирующей активностью, поскольку на многих клетках иммунной системы имеются рецепторы для С3b.

Активация комплемента по лектиновому пути

Не так давно был обнаружен еще один механизм активации комплемента, который может рассматриваться в качестве одного из вариантов классического пути. Это так называемый лектиновый путь. Он обусловлен присутствующим в сыворотке крови *маннозосвязывающим* белком (MBL — mannosebinding lectin). Этот белок относится к лектинам С-типа и обладает способностью специфически связываться с маннозой, которая часто присутствует на микробных клетках, но не на клетках организма хозяина. По своей структуре он очень похож на молекулу C1 («букет тюльпанов»). Связавшись с маннозой на поверхности микробной клетки, этот белок, подобно комплексу C1qrs, запускает процессы расщепления С4 и С2, и активация комплемента протекает в дальнейшем практически аналогично классическому пути.

Схема классического, лектинового и альтернативного пути активации комплемента

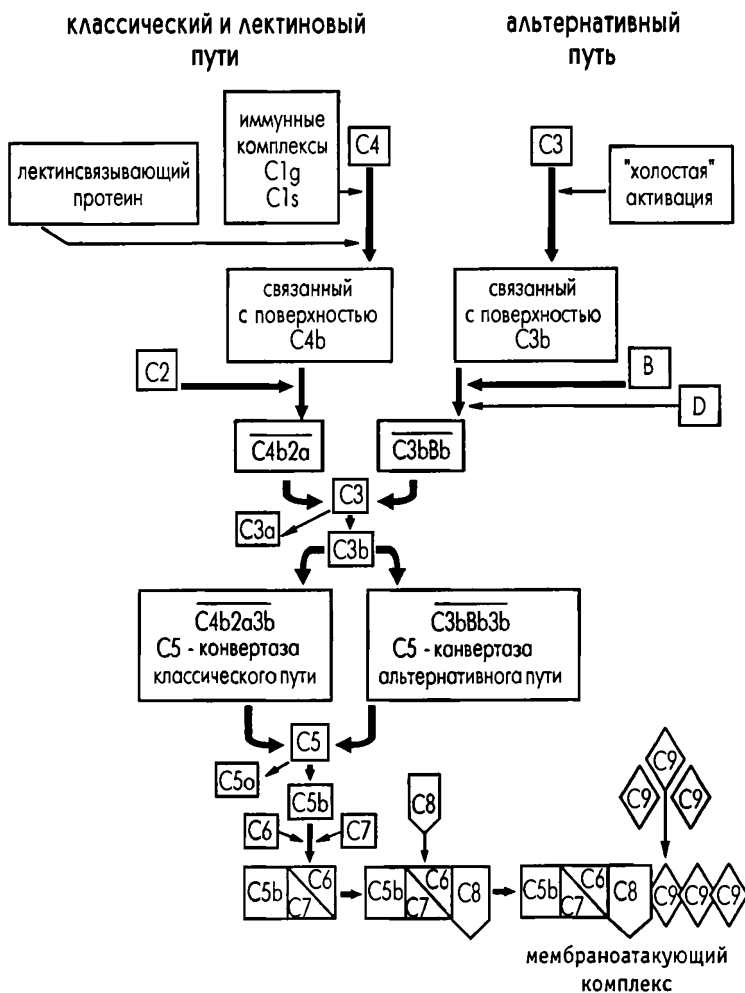


рис. 4.1.

Активация комплемента по альтернативному пути

В нативной молекуле С3 существует внутренняя тиоэфирная связь, которая весьма чувствительна к спонтанному гидролизу. При таком гидролизе образуется активированная форма С3i [С3 (Н₂О)]. Однако в норме конформация С3 такова, что эта тиоэфирная связь находится внутри молекулы и недоступна для водной среды. Тем не менее, в силу тех или иных причин, статистически очень небольшая часть молекул С3 может иметь развернутую конформацию, и их тиоэфирная связь гидролизуется водой с образованием активной формы С3i. Такая самопроизвольная активация С3 постоянно происходит в организме в небольшом объеме и называется «холостой». Образующийся продукт С3i в определенной степени подобен С3b, образующемуся при классическом пути активации. В дальнейшем происходит следующий каскад реакций.

В присутствии ионов Mg⁺⁺ молекула С3i связывается с сывороточным белком, именуемым «фактор В». Его структура имеет значительное сходство с компонентом классического пути С2. Образующийся комплекс С3iВ может расщепляться D-трипсиноподобной протеиназой (эстеразой). В результате высвобождается компонент Ва (молекулярная масса 33 кД) и остается комплекс С3iВb. Этот продукт представляет собой растворимую С3-конвертазу, расщепляющую С3 на С3а и С3b.

Так как эта С3-конвертаза действует в жидкой фазе, основная часть образующегося С3b гидролизуеться и инактивируется. Этот процесс происходит под влиянием фактора Н (он вытесняет Вb из комплекса) и фактора I (расщепление α-цепи С3). Однако при контакте с чужеродной поверхностью (например бактериальной клетки) С3b ковалентно связывается и активирует так называемую «петлю усиления».

«Петля усиления» представляет собой своеобразный механизм положительной обратной связи, усиливающий первоначальную активацию комплемента. Он заключается в том, что образующийся на поверхности клетки комплекс С3bВb быстро стабилизируется. Комплекс С3bВb является С3 конвертазой альтернативного пути. Он расщепляет все новые и новые молекулы С3, которые также фиксируются на измененной или чужеродной поверхности (так называемой «защитной поверхности»).

Однако если на поверхности клеток сохранены остатки сиаловых кислот, мембраносвязанный комплекс С3bВb может быть доступен для воздействия фактора Н и разрушен. Этот эф-

фekt усиливается при наличии мембранных рецепторов CR1 и DAF, которые выступают как кофакторы фактора I.

Таким образом, на поверхности нормальных собственных клеток активации комплемента не происходит. Однако этот процесс в полной мере осуществляется на поверхности бактериальных или поврежденных клеток.

Стабилизирующим эффектом (формирование «защитной поверхности»), кроме бактериальных липополисахаридов, полисахаридных токсинов и агрегированных иммуноглобулинов, обладает также белок пропердин (фактор P). Он способен фиксироваться на поверхности бактериальных клеток и формировать стабильный комплекс P(C3b)n Bb, выполняющий роль C5-конвертазы. C3b при этом фиксируются на поверхности в избытке. Ферментативная активность комплекса связана с Bb-компонентом, структурно схожим с C2a (см. табл. 4.1).

Таблица 4.1.
Рецепторы для компонентов
комплемента у человека.

Название рецептора	Лиганды для него	Экспрессия на клетках
CR 1 (CD-35)	iC3b; C3b; C4b	M; N; E _R ; B; E _o
CR 2 (CD-21)	iC3b; C3d	T; B; NK
CR 3 (CD-11b/CD-18)	iC3b	M; N
CR 4 (CD-11c/CD-18)	C3b; iC3b	M; N
CR3a R	C3 a	Mc; Bs; M; N; E _o
C3a R		N
C4a R	C4 a	Mc; Bs
C5a R	C5 a	Mc; Bs

Сокращения: M – моноциты и макрофаги, N – нейтрофилы;
E_R – эритроциты, T – Т-клетки, B – В-клетки, NK – NK-клетки,
Mc – тучные клетки, Bs – базофилы; E_o – эозинофилы.

Таким образом, альтернативный путь активации в значительной степени напоминает классический. Однако альтернативный путь является менее мощным, примитивным и возможно более древним. При его реализации сохраняется большая вероятность ошибок.

4.1.1.2. Цитолитический этап. Формирование мембраноатакующего комплекса C5b6789

Весь каскад реакций, описанных выше, в конечном счете, завершается формированием лизирующего мембрану комплекса. В результате действия C5-конвертаз классического (C14b2a3b) или альтернативного пути [P (C3b)пBb] происходит расщепление C5-фактора на фрагменты C5b (более крупный) и C5a (более мелкий), который остается в сыворотке и играет значительную роль в хемотаксисе.

Фактор C5b связывает C6 и C7 и образует комплекс C5b67. Он имеет особый гидрофобный участок, который фиксируется на плазматической мембране. Затем этот комплекс присоединяет к себе C8. Эта молекула пронизывает всю мембрану, поскольку гидрофобный домен молекулы C8 имеет достаточную длину. Уже на стадии формирования этого комплекса возможно образование пор (2—3 нм), через которые могут проникать низкомолекулярные вещества. После этого в комплекс встраиваются 12—20 молекул C9, которые и завершают формирование цитолитического (мембраноатакующего) комплекса (см. рис. 4.1).

Молекулы C9 представляют собой белок, гомологичный белку перфорины. При контакте с фосфолипидами мембраны этот белок способен полимеризоваться в макромолекулу массой $1,5 \times 10^6$ кД и более. В результате формируется цилиндр диаметром 8—12 нм, пронизывающий всю мембрану клетки. Таким образом нарушается целостность мембраны, и в клетку поступают вместе с водой ионы Na^+ , что и приводит к разрыву мембраны и лизису клетки.

В организме существуют механизмы, регулирующие эти процессы и не позволяющие формироваться литическому комплексу на мембране собственных нормальных клеток. Имеются сообщения о некоторых белках (CD59 и других), которые, связываясь с C5b678-комплексом, препятствуют присоединению C9-компонентов и формированию литического комплекса. Этому же способствуют и некоторые другие ингибирующие субстанции (DAF, гликофорин, протектин и др.), которые защищают клетки организма от спонтанного (ошибочного) лизиса. Кроме того, известно, что клетки собственной иммунной системы способны устранять формирующийся на их мембранах литический комплекс путем эндоцитоза (или экзоцитоза) этого участка мембраны.

4.1.1.3. Биологические эффекты комплемента

Система белков комплемента оказывает многостороннее и еще не полностью изученное действие на различные системы организма. Известные на сегодняшний день эффекты с определенной долей условности можно разделить на полезные и вредные для организма.

К первым из них можно отнести:

- помощь в уничтожении микроорганизмов;
- помощь в усилении иммунного ответа;
- активацию процессов удаления иммунных комплексов.

Вторая группа эффектов, вызывающих повреждение клеток и тканей собственного организма может иметь место:

- при массивной активации, вызванной септическими процессами;
- если процессы активации происходят непосредственно в очаге некроза, например, при инфаркте миокарда;
- если процессы активации происходят в тканях при аутоиммунных болезнях.

Кроме этого необходимо помнить, что система комплемента играет важную роль в различных биологических процессах: раннего гемопоэза, развития сосудов и скелета, репродукции и регенерации тканей и т. д.

Позитивное воздействие комплемента на организм

А. Помощь в уничтожении микроорганизмов

Этот эффект достигается несколькими путями:

1. Путем образования анафилатоксинов C3a и C5a, биологическая роль которых состоит в привлечении в очаг воспаления и активации различных клеток, особенно нейтрофилов. Под влиянием анафилатоксинов усиливаются процессы респираторного взрыва, дегрануляции, а также хемотаксис этих клеток. Происходит активация моноцитов и дегрануляция тучных клеток. В результате этого усиливается сокращение гладких мышц и повышается проницаемость сосудов. (Кстати, C3a обладает в этом отношении меньшей активностью, чем C5a.)

2. C3b и C4b способны ковалентно связываться с поверхностью бактерий (опсонизация мишени) и иммунными комплексами. В данном случае эти молекулы способны выступать как бифункциональные лиганды, связываясь не только с бактерия-

ми, но и (через соответствующие рецепторы) с поверхностью нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и других клеток (см. табл. 8.1). Тем самым обеспечивается очистка крови от циркулирующих бактерий и иммунных комплексов. Причем эта очистка может происходить непосредственно, при контакте опсонизированной бактерии и фагоцита, а может быть опосредована через связывание бактерий с эритроцитарным рецептором CR-1 и захватом всего этого эритроцита мононуклеарным фагоцитом. Связывание C3b и C4b с соответствующими рецепторами на поверхности фагоцитов не только стимулирует процессы фагоцитоза, но и усиливает дегрануляцию (т. е. экзоцитоз гранул, содержащих протеолитические и другие ферменты), а также активирует респираторный взрыв (см. табл. 4.1).

3. Комплемент оказывает литическое действие на бактерии благодаря сборке мембранолизирующего комплекса на их поверхности.

Видимо, здесь же следует обратить внимание на то, как многие микроорганизмы противостоят эффектам комплемента, что безусловно можно рассматривать с позиций эволюции межвидовой борьбы (подробнее об этих процессах см. гл. 8.1).

Например, О-специфические полисахаридные цепи эндотоксина грамотрицательных бактерий способны эффективно активировать комплемент. Но поскольку они выступают далеко наружу от цитоплазматической мембраны, то и формирование мембранолизирующего комплекса происходит вдали от цитоплазматической мембраны. Лизис бактерии при этом невозможен.

В другом случае, у некоторых грамположительных бактерий, имеются капсулы, богатые сиаловыми кислотами. В этих условиях C3b фактор связывается преимущественно с Н-фактором, а не с В-фактором, в результате чего и подвергается расщеплению (см. «Петля усиления»).

Микробы способны также экспрессировать молекулы, подавляющие активацию комплемента. Таковыми, например, являются стафилококковый белок А, обладающий Fc-рецепторными свойствами или Fc-рецепторные белки герпес-вирусов. *Candida albicans* экспрессирует молекулы подобные CR2 и CR3. Эти молекулы играют значительную роль в инактивации эффектов комплемента, поскольку C3 связавшись с ними, утрачивает способность к взаимодействию с рецепторами на поверхности фагоцитов.

Другой вариант этого механизма заключается в экспрессии микроорганизмами регуляторных молекул, подавляющих активацию комплемента.

Б. Помощь в усилении иммунного ответа

Установлено, что факторы комплемента облегчают контакт и взаимодействие антигенпрезентирующих и В-клеток с анти-

геном. От комплемента зависит и локализация иммунных комплексов в центрах размножения лимфоузлов. Это очень важно для формирования В-клеток памяти.

Известно, что у морских свинок, дефицитных по С2, С3 и С4, наблюдается заметное угнетение первичного и вторичного иммунного ответа, связанного с выработкой иммуноглобулинов.

Таким образом, считается, что комплемент играет важную вспомогательную (хотя и не решающую) роль в индукции процессов образования антител.

В. Активация процессов удаления иммунных комплексов

Комплемент участвует в процессинге (разрушении) иммунных комплексов благодаря их связыванию с С3- компонентом. В результате этого:

1) уменьшаются размеры иммунных агрегатов, вплоть до растворения преципитатов;

2) происходит связывание циркулирующих иммунных комплексов с СRI локализованных на поверхностях эритроцитов. В дальнейшем они подвергаются фагоцитозу;

3) усиливается поглощение иммунных комплексов мононуклеарными фагоцитами;

4) улучшается связывание антигена (в виде иммунного комплекса) на поверхности В-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток.

Негативное воздействие комплемента на организм

Выражается в том, что активация комплемента способствует развитию некоторых болезней.

Во-первых, это происходит тогда, когда системная активация комплемента приводит к образованию больших количеств анафилатоксинов С3а и С5а. Возникающая при этом мощная дегрануляция нейтрофилов, базофилов и тучных клеток, а также агрегация нейтрофилов внутри сосудов приводят к диссеминированному свертыванию крови. В капиллярах легких формируются микротромбы, в результате чего может развиваться так называемый синдром «шокового легкого».

Во-вторых, образование некротической ткани (например при ишемической болезни) способно локально активировать комплемент и вызывать фиксацию мембранолитического комплекса на поверхности своих же клеток. Это приводит к увеличению масштабов повреждения.

Таблица 4.2.
Цитокины и их основные биологические эффекты

Цитокины	Клетки иммунной системы — продуценты	Прочие клетки продуценты	Основные клетки- мишени
Интерлейкины			
IL-1	М, В	Е, Fbr	М, Т, В, Е и др.
IL-2	Т		Т
IL-3	Т	Стволовые, эпителиальные	М, Ео, Т, В, NK
IL-4	Т		В, Т
IL-5	Т		В
IL-6	Т, В, М	Fbr	В, гепатоциты

**Основные
биологиче-
ские
эффекты**

Активация Т, В, НК и М,
усиление адгезии L/E,
гипертермия, продукция
белков острой фазы

Пролиферация
и дифференциация Т,
активация Тк; М и Th1

Колоние-
стимулирующий
фактор. Стимулирует O₂
взрыв и адгезию

Стимулирует рост
и дифференциацию В,
стимулирует синтез
IgE и IgG1, активация Th2

Фактор роста
и дифференциации В,
стимулирует синтез Ig A,
активация Th2

Дифференциация
В клеток, синтез белков
острой фазы, активация,
пролиферация
и дифференциация Т

В-третьих, возможной причиной повреждения собственных тканей является активация комплемента вследствие образования иммунных комплексов. Формирование таких комплексов возможно в почечных клубочках при аутоиммунной нефропатии, на поверхности кровеносных сосудов и в других тканях.

4.1.2. Краткая характеристика основных цитокинов

Цитокинами называют гуморальные белковые продукты, которые вырабатываются клетками иммунной системы. Они оказывают регулирующее действие как на собственные клетки-продуценты, так и на другие клетки этой системы. И не только. Они играют значительную роль в кроветворении и других жизненно важных функциях организма. Традиционно их подразделяют на:

1) интерлейкины — вещества, обеспечивающие взаимодействие между лейкоцитами;

2) интерфероны — белки, обладающие противовирусной и иной активностью;

3) факторы некроза опухолей — цитокины, усиливающие цитотоксическую активность;

4) колониестимулирующие факторы — вещества, усиливающие гемопоэтическую функцию.

Краткая характеристика этих веществ, продуцирующие их клетки, клетки-мишени и основные биологические эффекты представлены в табл. 4.2.

IL-7		Стромальные клетки костного мозга	pB, T
IL-8	M	Fbr	N, Bs, T, кератиноциты
IL-9	T		T
IL-10	T		Th 1
IL-11		Стромальные клетки костного мозга	Предшествен- ники остеокластов
IL-12	M		T, B
IL-13	акт. T		M, B
IL-14	T		B

Активация
и дифференциация
Т и В

Хемотаксис,
О₂-взрыв, адгезия,
дегрануляция

Повышает
выживаемость Т,
активирует тучные
клетки

Ингибирование Th1,
стимуляция
гуморального
иммунного ответа

Образование остео-
кластов, колоние-
стимулирующий
фактор, ингибирование
синтеза провоспа-
лительных цитокинов

Индукция Th1,
супрессия В,
стимуляция клеточного
ответа

Пролиферация
и дифференциация В,
ингибирование синтеза
провоспалительных
цитокинов
переключение Ig

Ингибирует секрецию
Ig, стимулирует
пролиферацию,
активирует В

1. Интерлейкины (IL) — группа медиаторов межлейкоцитарных взаимодействий. В настоящее время насчитывает 18 разновидностей. Они продуцируются различными клетками иммунной системы и могут усиливать активацию, пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активировать хемотаксис и адгезию, а также интенсифицировать экспрессию на клетках молекул МНС класса I и II.

2. Интерфероны (IFN) — группа цитокинов, обладающих противовирусной, противоопухолевой и иммунорегулирующей активностью. Выделяют три группы этих молекул:

- α-интерферон (макрофагальный);
- β-интерферон (фибробластный);
- γ-интерферон (лимфоцитарный, иммунный).

Противовирусная активность интерферонов

В настоящее время известны два механизма противовирусной активности интерферонов.

1. Подавление репликации вирусов. Благодаря воздействию интерферонов в клетках синтезируется 2'5'-олигоаденилатсинтетаза, которая в свою очередь активирует эндорибонуклеазу, расщепляющую вирусную РНК. Кроме этого, интерфероны активируют серинтреониновую протеинкиназу (Р1-киназу), которая подавляет репликацию многих вирусов, воздействуя на фактор инициации белкового синтеза eIF2.

IL-15	М	Эпителий, клетки мышц	Т, акт. В
IL-16	Эо, Т(CD-8+)		Т (CD-4+), В
IL-17	Т, (CD-4+)		Фбг, эпителий, Е
IL-18		Гепатоциты	М
Факторы некроза опухоли			
TNF α	М, L, Мс		М, гранулоциты, В, NK, Е
TNF(β) (LT α)	L		
Интерфероны			
IFN α	Лейкоциты		Клетки тканей
IFN β			Клетки тканей и лейкоциты

Пролиферация Т и В

Хемотаксис Т хелперов,
активация
и пролиферация В

Усиление секреции
IL-6, IL-8, PGE-2

Активация NK, индук-
ция IFN γ

Активация М,
гранулоцитов,
цитотоксических клеток,
усиление адгезии L/E,
гипертермия, активация
пролиферация
и дифференциация
В-клеток

Эффекты
аналогичные TFN α

Антивирусный эффект,
стимуляция Th1 и кле-
точного ответа, NK.
Усиление продукции
IL-12,
антипролиферативный
эффект. Индукция
синтеза МНС I.

Антивирусный
и антипролиферативные
эффекты. Индукция
синтеза МНС I.

2. Воздействие на инфициро-
ванные клетки, в результате чего
они становятся более доступны-
ми для атаки клетками иммуни-
тета. Под влиянием интерферо-
нов в клетках усиливается экс-
прессия молекул МНС класса I.
Благодаря этому на мембране
клеток появляется больше моле-
кул МНС со встроенными в них
пептидными фрагментами вирус-
ных или опухолевых белков, рас-
познаваемых Т-киллерами. Кро-
ме того, интерфероны всех типов
повышают активность НК-кле-
ток. Возможно, именно с этим
эффектом и связано положитель-
ное влияние интерферонов при
инфекциях, сопровождающихся
внутриклеточным персистирова-
нием возбудителя.

Противоопухолевые эффекты

Противоопухолевые эффек-
ты интерферонов также включа-
ют несколько механизмов.

1. Они активируют фермент
аденилатциклазу, вследствие чего
возрастает содержание внутри-
клеточного cAMP, что подавляет
рост опухолевых клеток;

2. Под влиянием интерферо-
на активируются НК-клетки, ци-
тотоксические Т-клетки и макро-
фаги;

3. Усиливают экспрессию мо-
лекул МНС класса I на поверхно-
сти опухолевых клеток; это спо-
собствует успешному распозна-
ванию и уничтожению опухоле-
вых клеток цитотоксическими Т-
клетками.

IFN γ	T, NK	Клетки тканей, M, N, T, B, NK
--------------	-------	----------------------------------

Гемопозитины и колониестимулирующие факторы

M-CSF	M	E, Fbr
-------	---	--------

GM-CSF	M, T	Fbr, E
--------	------	--------

G-CSF	M	Fbr	Стволовые клетки
-------	---	-----	---------------------

Сокращения: M – макрофаги и моноциты, N – нейтрофилы, Eo – эозинофилы, Bs – базофилы, Mc – тучные клетки, E – клетки эндотелия, Ep – клетки эпителия, L – лимфоциты, L/E – адгезия лейкоцитов к эндотелию, Fbr – фибробласты, NK – NK-клетки, O2-взрыв – респираторный взрыв (pB:pT) – предшественники T и B.

Иммунорегуляторные эффекты особенно выражены у интерферона γ . Он является одним из основных цитокинов клеточного иммунного ответа и ингибитором гуморального.

Об основных эффектах и клетках — продуцентах интерферонов см. табл. 4.2.

3. Фактор некроза опухолей (TNF — Tumor necrosis factor) представляет собой молекулы гликопротеинов массой 17—25 кДа. TNF продуцируют многие клетки иммунной системы.

Активация Th1,
B, индукция синтеза
MHC I и MHC II,
усиление адгезии L\E,
хемотаксиса и O2-взрыва,
переключение Ig

Пролиферация
макрофагальных
предшественников

Пролиферация
предшественников
M и гранулоцитов

Стимуляция
пролиферации
и дифференцировки

Наиболее изучены два варианта — TNF α и TNF β (который называют еще лейкотоксином *a*).

Этот цитокин оказывает разнообразное иммунорегулирующее действие на клетки. Однако одним из основных считается цитотоксическое. При этом на мишень может действовать несколько факторов.

— По своей структуре TNF очень близок к Fas-лиганду. Поэтому при присоединении TNF к рецептору на поверхностной мембране может индуцироваться сигнал апоптоза и клетка погибает.

— Кроме этого TNF стимулирует образование в мембране активных форм кислорода, перекисей и азота. Это способствует повреждению и лизису опухолевых и других дефективных клеток.

4. Колонистимулирующие факторы — это цитокины, обеспечивающие активацию гемопоэтических функций у клеток миелоидного и моноцитарного рядов. Вырабатываются обычно клетками эндотелия и фибробластов. В настоящее время различают три таких фактора.

печивающие активацию гемопоэтических функций у клеток миелоидного и моноцитарного рядов. Вырабатываются обычно клетками эндотелия и фибробластов. В настоящее время различают три таких фактора.

1. Макрофагальный колонистимулирующий фактор (M-CSF — macrophages coloniastimulating factor) — гликопротеиновый димер с молекулярной массой 70—76 кДа. Усиливает пролиферацию моноцитов.

2. Гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (GM-CSF — granulocytes-macrophages coloniastimulation factor) — 21—25 кДа. Влияет на пролиферацию как гранулоцитов, так и макрофагов.

3. Гранулоцитарный колонистимулирующий фактор (G-CSF — granulocytes coloniastimulating factor) — гликопротеин с молекулярной массой 19—25 кДа. Усиливает пролиферацию гранулоцитов.

Таким образом, суммируя основные эффекты цитокинов, участвующих в регуляции иммунитета, можно говорить о нескольких их группах, преимущественно связанных с реакциями

кроветворения, воспаления и/или иммунного ответа. Анализируя современную литературу, следует констатировать несколько принципиальных аспектов в действиях цитокинов.

1. Влияние цитокинов на процессы кроветворения

а) Основное действие цитокинов на кроветворные клетки заключается в поддержании их жизнедеятельности путем подавления процессов апоптоза. Другое действие цитокинов может заключаться в реакциях, супрессирующих или активирующих клеточную пролиферацию.

б) На каждом этапе созревания можно выделить какой-либо доминирующий цитокин, хотя на всех этапах своего развития клетки контролируются несколькими цитокинами.

в) В процессе созревания одни доминирующие факторы сменяются другими. Однако очень часто «ранние» цитокины не теряют способности воздействовать на более зрелые клетки и выступают как кофакторы основных цитокинов.

2. Влияние цитокинов на развитие процессов воспаления

а) Цитокины, выделяемые макрофагами и эндотелиальными клетками, при проникновении инфекта являются самыми «ранними» растворимыми факторами, включающими воспалительную реакцию.

б) В естественных условиях основными индукторами выработки цитокинов, участвующих в воспалении, служат антигены микроорганизмов.

в) Воспалительные цитокины способны воздействовать на огромное количество клеток-мишеней и могут сами, непосредственно, воспроизводить ранние стадии воспаления, а также многие его локальные и общие симптомы (отек, гиперемия, болезненность, гипертермию).

3. Влияние цитокинов на развитие иммунных реакций

а) Основное действие цитокинов реализуется в индуктивной фазе иммунного ответа, когда происходит созревание, пролиферация и дифференцировка клеток. На поздних стадиях развития эффекторных реакций иммунитета (например, выработки антител и др.) вклад цитокинов не столь значителен.

б) Одна из важнейших функций цитокинов заключается в усилении экспрессии на поверхности клеток различных активных молекул — продуктов МНС классов I и II, адгезинов, костимулирующих молекул и т. д.

в) В некоторых случаях цитокины способны самостоятельно влиять на активацию, пролиферацию, дифференцировку или индукцию апоптоза в клетках-мишенях.

г) Цитокины действуют локально, в очень небольшом объеме и довольно кратковременно.

4.1.3. Другие неспецифические гуморальные факторы, участвующие в реализации иммунного ответа

Рассматривая процессы становления иммунной системы, можно выделить ряд факторов, которые по своим функциям могли быть эволюционными предшественниками многих компонентов адаптивного иммунитета. Эти реакции не были вытеснены эволюционным процессом, а наоборот, поддержаны им. Они разворачиваются очень быстро и интенсивно, хотя и не обладают специфичностью.

Прежде всего, к ним следует отнести продукты острой фазы воспаления. Особенный интерес представляют белки, синтезируемые гепатоцитами печени, — С-реактивный белок, маннозосвязывающий белок и сывороточный амилоидный протеин. Их так и называют — белками острой фазы воспаления.

С-реактивный белок и сывороточный амилоидный протеин имеют определенное структурное родство и относятся к семейству пентраксинов. Эти вещества являются С-лектинами, т. е. связывают углеводные группы, а также фосфорилхолин, ДНК и некоторые белки. При этом они не связываются с фосфолипидами собственных клеток, но легко могут взаимодействовать, например, с фосфохолином некоторых бактерий. Для веществ этой группы характерна структура, состоящая из пяти дискообразных субъединиц.

При связывании с фосфохолином или другими лигандами в структуре С-реактивного белка обнажаются участки молекул, которые распознаются фагоцитами, то есть этот белок способен играть роль опсонина.

Некоторые исследователи предлагают рассматривать С-реактивный белок как некое «протоантитело», отмечая определенное сходство не только в функциях, но и в структуре этих молекул.

Маннозосвязывающий белок относится к семейству коллектинов и имеет характерную букетообразную структуру. Подробнее о функциональных особенностях этого белка см. гл. 4.1.1.1.

Другими веществами, которые активно участвуют в развитии иммунных и, прежде всего, сосудистых реакций воспаления, выступают белки, относящиеся к группам кининов, меди-

аторов аллергического воспаления и эйкозаноидов — продуктов метаболизма фосфолипидов.

1. Кинины

Основным представителем *семейства кининов* является нонапептид *брадикинин*.

Он образуется в результате расщепления высокомолекулярного кининогена соответствующей протеиназой — плазменным калликреином. В ак-

Таблица 4.3.
Некоторые медиаторы воспаления
и их биологические эффекты

Медиатор	Проис- хождение	
		Дилатация или конс- трикция сосудов
Гистамин	Mc, Bs	Д
Брадикинин	Кининовая система	Д
Серотонин	P, Bs	Д
Простагландин E ₂	Mc (мета- болизм арахидоновой кислоты)	Д
Лейкотриен B ₄	Mc	
Лейкотриен D ₄	Mc	К

тивации этого фермента значительную роль играет фактор Хагемана, относящийся к белкам системы свертывания крови.

Другой представитель семейства кининов — *каллидин*. Он образуется из низкомолекулярного кининогена при его расщеплении тканевым калликреином.

Кинины активно расширяют вены и повышают проницаемость сосудов. Это способствует эмиграции лейкоцитов и формированию отека. Кроме того, кинины активизируют синтез некоторых эйкозаноидов.

2. К группе *медиаторов аллергического воспаления* традиционно относят гистамин, серотонин, гепарин, гепаринсульфат и некоторые другие вещества (см. табл. 4.3).

Биологические эффекты	
Проницаемость сосудов	Другие эффекты
↑	Хемокинез, сокращение гладких мышц
↑	Сокращение гладких мышц, боль, отек
↑	Сокращение гладких мышц
↑ вместе с гистамином	Усиление отека, влияние на фагоцитоз, пироксия и др.
↑	Хемотаксис нейтрофилов
↑	Сокращение гладких мышц

Гистамин (5-β-имидазолилэтиламин) — медиатор, который в результате дегрануляции тучных клеток очень быстро и в значительных количествах появляется в очаге аллергического воспаления. Однако столь же быстро и разрушается (95% за 1 минуту). Гистамин связывается с H1-рецепторами на клетках гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов. В результате запускаются процессы метаболизма фосфоинозитидов с образованием диацилглицерина и мобилизацией Ca⁺⁺. В конечном счете это приводит к расширению сосудов и усилению проницаемости капилляров. Действуя на нервные окончания в коже, гистамин обуславливает чувство зуда, свойственное проявлениям различных форм аллергии.

Через H2-рецептор гистамин также воздействует на значительную часть органов и тканей: секреторные клетки желудка, сердце, подавляет пролиферацию и цитотоксическую функцию лимфоцитов и т. д.

Серотонин (5-гидроокситриптамин) — продукт метаболизма триптофана. В головном мозге участвует в процессах передачи нервного им-

C 3a

Система
комплемента

C 5a

Система
комплемента

IL-8

M, L

PAF

Bs, N, M

Д

Сокращения: М — макрофаги, N — нейтрофилы, L — лимфоциты, Mc — тучные клетки, Bs — базофилы, P — тромбоциты, Д — дилатация (расширение), К — констрикция (сужение) кровеносных сосудов, ↑ — повышение проницаемости сосудов.

пульса. Серотонин сужает артериолы и повышает артериальное давление, усиливая проницаемость сосудов.

Гепарин (протеогликан) — хорошо известен как фактор, препятствующий свертыванию крови. Оказывает влияние на пролиферацию и миграцию из костного мозга различных клеток иммунной системы, усиливает фагоцитарную реакцию, подавляет некоторые цитотоксические функции клеток. Также способствует расширению сосудов и усилению их проницаемости.

3. *Эйкозаноидами* принято называть продукты метаболизма арахидоновой кислоты, которая может образовываться из фосфолипидов клеточной мембраны как результат проявления активности фосфолипаз А и С.

В метаболизме арахидоновой кислоты различают два основных пути. В результате одного из них, катализируемого ферментом циклооксигеназой, из нестабильных эндоперекисных простагландинов G2 и H2 образуются простагландины и тром-

↑	Сокращение гладких мышц, дегрануляция Мс	боксаны. В результате другого, катализируемого 5'-липооксигеназой, образуются лейкотриены и 5-гидроксиэйкозатетраеноат.
↑	Сокращение гладких мышц, активация и хемотаксис М и N дегрануляция Мс	<i>Лейкотриены</i> представляют собой С-20-жирные кислоты, имеющие боковые серосодержащие цепи. Они вызывают спазм гладкой мускулатуры (важная функция в патогенезе бронхиальной астмы) и снижают артериальное давление. Лейкотриены проявляют хемотаксические эффекты и активируют макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и Т-клетки.
↑	Хемотаксис М и N	<i>Простагландины</i> представляют собой также С-20-жирные кислоты, но их молекула содержит циклопентановое кольцо. Их обозначают различными
↑	Дегрануляция Р, сокращение гладких мышц, активация нейтрофилов	

ми буквами (зависит от типа и положения замещающих окси- или гидроксигрупп) и цифрами, соответствующими числу двойных связей в молекуле.

Особенно важную роль в реакциях иммунитета играет простагландин Е-2 (PGE₂). Он снижает бактерицидную и цитотоксическую функцию фагоцитов, угнетает пролиферацию лимфоцитов и продукцию многих цитокинов. Вместе с тем он усиливает дифференцировку лимфоцитов и некоторых других клеток. Особенно интересны его эффекты, связанные с активацией аденилатциклазы, в результате чего происходит накопление внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (сАМР) — исключительно важной молекулы, регулирующей активность многих клеток.

Тромбоксан А₂. С-20-жирная кислота, в молекуле которой имеется шестичленное кислородсодержащее кольцо. Очень нестабильная субстанция (период полураспада 30 с). Вызывает сужение бронхов, агрегацию тромбоцитов.

PG 12 (простаглицлин) сильно расширяет сосуды и увеличивает их проницаемость, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Механизм его действия в значительной степени связан с сАМР.

4.2. ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА — АНТИТЕЛА

Иммуноглобулины (антитела) представляют собой группу гликопротеинов, которые имеются у всех млекопитающих. Они могут быть фиксированы на мембранах различных клеток,

а могут циркулировать как в плазме крови, так и в тканевой жидкости. Основная их функция — служить универсальной соединительной молекулой, одна часть которой способна специфически распознавать соответствующий антиген, а другая — присоединяться к рецепторам на поверхности клеток иммунной системы.

На раннем этапе развития иммунологии эти гликопротеины были обнаружены в числе первых благодаря своей замечательной способности образовывать комплексы-агглютинаты с чужеродными антигенами. В связи с этим они и были названы антителами, т. е. некими «телами», специфически связывающими микробные и вирусные частицы.

В настоящее время все иммуноглобулины, а также целый ряд других молекул объединяют в суперсемейство иммуноглобулинов, поскольку строение их различных участков (доменов) имеет определенное структурное сходство.

Предполагается, что некогда существовал ген-предшественник, кодирующий первичный домен молекулы иммуноглобулина. В результате мутаций и других процессов появились разнообразные варианты V- и C-генов иммуноглобулинов, что и определило все разнообразие их строения. В настоящее время к этому суперсемейству относят многие молекулы, в том числе и структуры TCR и BCR, молекулы MHC I и MHC II классов, а также многие из молекул адгезии.

Таким образом, можно полагать, что одной из важнейших функций всех этих молекул является участие в реакциях распознавания и взаимодействия со специфическими рецепторами.

У млекопитающих различают пять основных классов антител — IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, отличающихся по своему строению, размерам молекул, заряду, содержанию углеводов и т. д. Существует некоторое разнообразие и в пределах каждого класса.

Тем не менее, можно себе представить некую единую структурную единицу иммуноглобулина, характерную для любого класса. Она состоит из двух одинаковых легких и двух одинаковых тяжелых полипептидных цепей, соединенных вместе дисульфидными связями (рис. 4.2).

Легкие L-полипептидные цепи (англ. — *light*) имеют массу 25 кД и одинаковы у всех классов. Тяжелые H (англ. *heavy*) цепи с молекулярной массой 50—77 кД структурно различаются. Как легкие, так и тяжелые цепи образуют ряд глобулярно скрученных пептидных структур, называемых доменами.

Для N-концевой последовательности иммуноглобулиновых цепей свойственна вариабельность, поэтому эти части цепей названы вариабель-

Схема основной структурной единицы иммуноглобулинов

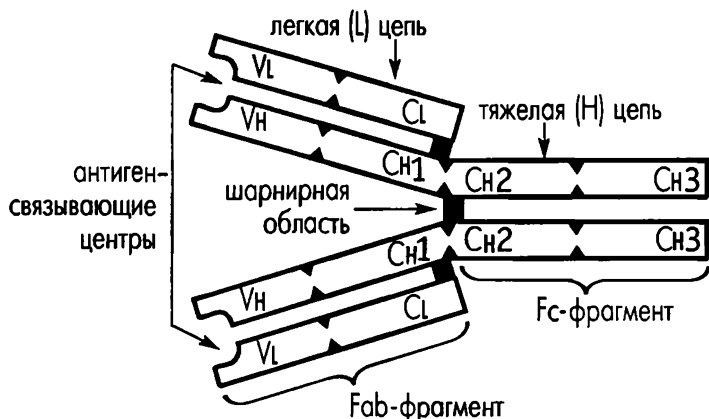


рис. 4.2.

ными областями. Для L-цепи они обозначаются V_L , для тяжелой — V_H . Остальные части молекулы имеют относительно константную структуру и обозначаются как константные С-области (C_H1 , C_H2 , C_H3) (рис. 4.2).

Антигенсвязывающие центры (эпитопы) антител образуются вариабельными доменами V_L и V_H . Они и определяют специфичность антител к какому-либо конкретному антигену.

Участок тяжелой цепи между доменами C_H1 и C_H2 называют шарнирной областью. Ему присущи свойства, обуславливающие подвижность и гибкость. Это позволяет эпитопам функционировать независимо друг от друга.

При деструкции молекулы иммуноглобулина в шарнирной области образуются три фрагмента. Один фрагмент, включающий два остатка тяжелой цепи (C_H2 - и C_H3 -домены), получил название Fc-фрагмента (Fc-порции). Два другие, содержащие остаток тяжелой (C_H1) и легкую цепь, получили название Fab-фрагмента (Fab-порции).

Принадлежность иммуноглобулинов к тому или иному классу или подклассу зависит от типа тяжелой цепи.

Иммуноглобулины класса М (IgM) у человека и многих других млекопитающих представляет собой пентамер уже рассмотренной основной четырехцепочечной структурной единицы.

Считается, что в антителопродуцирующих клетках сначала синтезируются именно такие структурные единицы, а уже затем с помощью специальной полипептидной J-цепи (англ. *joining* — соединение) они собираются в пентамер. В каждой молекуле М-иммуноглобулина только одна J-цепь, которая образует домен иммуноглобулинового типа и соединяется с С-концевыми участками мономеров благодаря дисульфидным связям. Ее образует остаток цистеина в предпоследней позиции (рис. 4.3).

Дисульфидные связи образуются также в областях между С μ 3-доменами. Тяжелая С μ -цепь имеет характерную особенность — у нее имеется дополнительный константный домен с С-концевым пептидом из 18 аминокислотных остатков.

Общий вес иммуноглобулинов класса М составляет 970 кДа, коэффициент седиментации — 19S. Они доминируют в качестве «ранних», слабоаффинных антител при иммунном ответе на инфекционные агенты и составляют около 10% от общего пула иммуноглобулинов сыворотки крови.

Иммуноглобулины класса G (IgG) имеют «типичную» для мономерного антитела структуру, представленную четырьмя пептидными цепями (рис. 4.3). Каждая полипептидная цепь образует несколько глобулярных доменов с очень сходной вторичной и третичной структурой.

Антигенсвязывающие области (V_L и V_H) переменны, а C_H1 , C_H2 и C_H3 — константны. Коэффициент седиментации 7S, масса — около 146 кДа. Это основные антитела в организме. Они составляют более 75% от общего пула антител, циркулирующих в крови. Именно они могут проникать через плаценту и обеспечивать невосприимчивость к инфекциям у детей в первые месяцы жизни. Они же могут создавать основной колостральный иммунитет у новорожденных животных.

Среди иммуноглобулинов класса G различают четыре подкласса — IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, которые незначительно различаются между собой по аминокислотной последовательности тяжелой цепи (C γ 1, C γ 2, C γ 3 и C γ 4).

Эти различия выявляются в основном в шарнирной области. В наибольшей степени они выражены у IgG3, который об-

Структура иммуноглобулинов

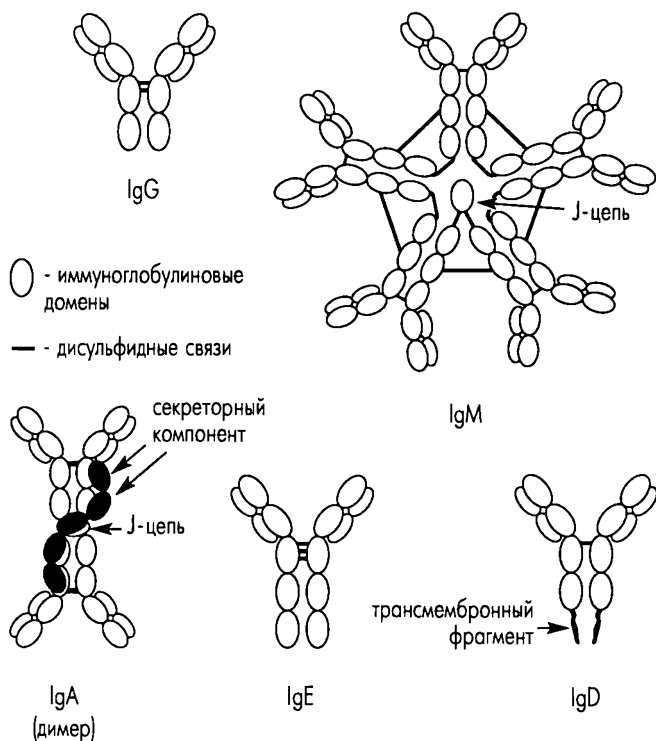


рис. 4.3.

ладает удлиненной шарнирной областью, из-за чего молекулярная масса этого иммуноглобулина также увеличена. Модельные структуры IgG имеют вид Y- или Т-образных структур, что подтверждается электронной микроскопией.

Иммуноглобулины класса A (IgA). Мономерные иммуноглобулины этого класса также имеет сходную с IgG структуру (две тяжелые H- и две легкие L-цепи). У человека более 80% IgA в сыворотке крови представлены в виде мономеров. Однако у некоторых других млекопитающих значительная часть этого иммуноглобулина представлена в виде димера, т. е. двух мономерных молекул, соединенных «конец в конец» (рис. 4.3).

Дело в том, что последний домен тяжелой цепи Ca3 содержит дополнительный концевой пептид из 18 аминокислот с остатком цистеина в предпоследней позиции. Этот остаток способен ковалентно соединяться с J-цепью (молекулярная масса 15 кДа), которая может связывать две мономерные молекулы. Таким образом, из двух мономерных молекул образуется один димер, соединенный через C-концевые области Ca3 .

IgA — это основной иммуноглобулин серозно-слизистых секретов (слюна, молозиво, слезы, молоко, отделяемое слизистых мочевого, респираторного и кишечного трактов). Секреторные IgA (sIgA) относящиеся к подклассам IgA1 и IgA2, имеют молекулярную массу 380—385 кДа, коэффициент седиментации 11S и представлены, как правило, димерной формой.

IgA секретируются субэпителиальными плазматическими клетками слизистых оболочек уже в форме димера, связанного J-цепью. По мере прохождения через эпителиальный покров IgA активно связывает секреторный компонент, который представляет собой полипептидную цепь с молекулярной массой 70 кДа. Этот компонент секретируется не плазматическими, а эпителиальными клетками, и при связывании с IgA последний как бы «обволакивает» его константные области, присоединяясь двумя дисульфидными связями к Ca2 -домену каждого из мономеров. Этим самым sIgA предохраняется от протеолиза ферментами, присутствующими в различных секретах. (Однако многие бактерии, приспособленные к условиям персистенции в верхних дыхательных путях, выделяют протеазы, разрушающие sIgA.)

Иммуноглобулины класса E (IgE) имеют схожую с другими мономерными антителами структуру. Однако у молекулы IgE более крупная тяжелая цепь, содержащая большее количество аминокислотных остатков, образующих пять доменов (V_H , $\text{C}\epsilon 1$, $\text{C}\epsilon 2$, $\text{C}\epsilon 3$ и $\text{C}\epsilon 4$). Предполагается, что шарнирная область у этого иммуноглобулина отсутствует.

В сыворотке крови IgE содержится в крайне незначительном количестве. Обычно он выявляется в фиксированном состоянии на мембранах базофилов и тучных клеток. Кроме того, IgE может присутствовать на поверхности клеток слизистых оболочек носовой полости, бронхов и конъюнктивы. Считают, что IgE играет основную роль в развитии многих аллергических процессов, в том числе связанных с развитием противопаразитарного иммунитета.

Иммуноглобулины класса D (IgD) также имеют характерную для мономерного антитела структуру. Из-за того, что этот белок очень чувствителен к протеолизу и даже проявляет тенденцию к спонтанному распаду, предполагают, что его тяжелые

δ -цепи соединены между собой всего одной дисульфидной связью. Тем не менее, они связаны с большим количеством углеводных остатков.

В плазме крови этот иммуноглобулин представляет менее 1% всего пула антител, однако в значительном количестве он представлен на мембранах В-лимфоцитов. Биологическая роль антител этого класса окончательно не определена. Предполагают, что они участвуют в антигензависимой дифференцировке лимфоцитов.

5. Органы иммунной системы

В настоящее время считается, что основными органами системы иммунитета являются органы лимфоидной системы. В ней различают первичные (центральные) и вторичные периферические лимфоидные органы.

К первичным органам относят костный мозг и тимус. В них происходит зарождение и дифференцировка лимфоцитов. Для выполнения своих функций лимфоциты мигрируют во вторичные лимфоидные органы — селезенку, лимфоузлы, лимфоидные образования слизистых оболочек и др. Считается, что селезенка улавливает антигены, проникающие в кровь, лимфоузлы контролируют лимфу, а лимфоидные образования слизистых оболочек обезвреживают антигены, проникающие через слизистые оболочки.

Клетки, участвующие в формировании иммунного ответа, наиболее эффективно действуют в составе специальных тканей и органов, объединенных в систему, называемую лимфоидной.

Лимфоидная система представляет собой совокупность органов и рассеянных в организме других структурных образований, основные функции которых связаны с жизнедеятельностью лимфоцитов. Лимфоциты являются основными функциональными клетками лимфоидной системы. Кроме них, эта система включает и другие клетки: фагоциты и антигенпрезентирующие, а также целый ряд эпителиальных клеток.

Лимфоидные органы относят либо к первичным (центральным), либо к вторичным (периферическим). К первичным лимфоидным органам относятся только тимус и красный костный мозг. Они служат местом зарождения и основного развития лимфоцитов. Здесь закладывается основной «репертуар» лимфоцитарных рецепторов, определяющий распознавание всего разнообразия антигенных структур. Кроме того, в тимусе Т-клетки приобретают способность распознавать собственные молекулы МНС и подвергаются отбору на толерантность к аутоантигенам.

Однако некоторые типы лимфоцитов могут развиваться и вне первичных лимфоидных органов.

Ко вторичным лимфоидным органам и образованиям относят селезенку, лимфатические узлы и лимфоидную ткань слизистых оболочек (миндалины, пейеровы бляшки и др.). В этих органах лимфоциты могут взаимодействовать с чужеродными

антигенами, между собой и с клетками других популяций. То есть здесь формируются основные реакции клеточного и гуморального иммунного ответа. Для этого, кроме лимфоцитов, необходимо присутствие антигенпрезентирующих клеток.

При этом следует напомнить об уникальной особенности лимфоидных клеток. В норме для их окончательного созревания в организме отсутствуют необходимые стимулы. Только при поступлении чужеродного антигена лимфоциты превращаются в зрелые эффекторные клетки, способные осуществлять свои иммунологические функции.

5.1. ПЕРВИЧНЫЕ (ЦЕНТРАЛЬНЫЕ) ЛИМФОИДНЫЕ ОРГАНЫ

5.1.1. Костный мозг

Костный мозг представляет собой орган, в котором зарождаются все известные форменные элементы крови.

Структура органа

Кроветворная ткань представлена в костном мозге цилиндрическими скоплениями вокруг артериол, разделенных венозными синусами. Они расположены радиально и впадают в центральный синусоид. При этом наибольшее число стволовых клеток расположены в периферической части костномозгового канала. Рядом с ними располагаются лимфоидные и моноцитарные предшественники. Предшественники же нейтрофилов сосредоточены в центре гемопоэтических долек. По мере своего созревания многие клетки перемещаются из периферической части к центру. Здесь они проникают в синусоиды, а затем в кровотоки.

Основные функции

Одной из основных функций органа является продукция клеток белой и красной крови.

5.1.2. Тимус (вилочковая железа)

Структура органа

Тимус — железа, состоящая из двух симметричных долей. Каждая доля состоит из долек, разделенных между собой соединительно-тканевыми перегородками. Внутри каждой доли различают корковую зону (кортекс) и мозговую (медуллярную) вну-

треннюю зону. В наружной корковой зоне расположены преимущественно незрелые пролиферирующие тимоциты, а в мозговой — более зрелые клетки, как правило, уже экспрессирующие маркер CD44 (он связывает гиалуронат и выявляется на всех циркулирующих, но не оседлых тимоцитах). Структурную основу ткани долек тимуса формирует сеть эпителиальных клеток.

Различают не менее трех типов этих клеток. Им принадлежит существенная роль в процессе созревания и дифференцировки Т-клеток. Часть эпителиальных клеток присутствует в кортикальной зоне. Кроме того, в ней присутствуют клетки-няньки, которые путем эндоцитоза «заглатывают» лимфоциты, после чего последние приобретают функции более зрелых клеток. В мозговом же слое эпителиальные клетки располагаются в виде плотных скоплений — кластеров.

Поступление лимфатических клеток в тимус и их выход из него происходит по дольковым венам.

Мозговая зона тимусных долек содержит также тельца Гас-саля, состоящие из деградирующих эпителиальных клеток, богатых высокомолекулярными кератинами. Их функция остается пока неизвестной.

С возрастом тимус у млекопитающих подвергается инволюции. Возрастная инволюция вначале охватывает корковую зону долек, вплоть до полного ее исчезновения. В значительной степени она обусловлена чувствительностью кортикальных тимоцитов к некоторым стероидным гормонам, выделяющимся при стрессах, беременности и т. д. У многих млекопитающих инволюция тимуса начинается в период полового созревания.

Основные функции

Основные функции этого органа состоят в формировании микроокружения для созревающих Т-лимфоцитов и обеспечении всего процесса их созревания.

5.2. ВТОРИЧНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ ОРГАНЫ

Вторичные (периферические) лимфоидные органы — это органы, где непосредственно развиваются многие реакции иммунного ответа. Их разделяют на плотно структурированные инкапсулированные органы (селезенка, лимфоузлы) и бескапсульные скопления лимфоидной ткани. Расположены такие скопления, как правило, в слизистых оболочках и называются лимфоидной тканью слизистых оболочек.

5.2.1. Селезенка

Селезенка отвечает за защиту организма от инфекции, проникающей гематогенным путем.

Структура органа

Снаружи селезенка покрыта капсулой. От нее отходят пучки коллагеновых волокон, которые проникают в паренхиму, формируя так называемые трабекулы. Вместе с ретикулярной стромой трабекулы образуют структурный каркас органа. Его пространство заполнено разнообразными клетками, формирующими два основных вида ткани — красную и белую пульпу. При этом основная масса селезенки представлена красной пульпой, в которую вкраплены беловатые зерновидные островки белой пульпы.

Белая пульпа играет важнейшую роль в иммунологических реакциях. Она представлена лимфоидной тканью, образующей вокруг артериол своеобразные периартериоллярные муфты. Характерно, что Т-клетки непосредственно окружают артериолу, отходящую от трабекулярной артерии (тимус-зависимая зона), а В-клетки расположены более периферийно и могут образовывать целые скопления — фолликулы (тимуснезависимая зона).

Различают первичные фолликулы — скопления В-клеток, не имевших контакта с антигеном, и вторичные фолликулы, содержащие клетки, стимулированные антигеном. Вторичные фолликулы имеют в своем составе центры размножения (герминальные центры — англ. *Germinal center*), где происходит пролиферация стимулированных антигеном клеток. Здесь также содержатся клетки памяти, дендритные клетки и макрофаги. По периферии этих центров выделяют зону, называемую мантией. Центр размножения и мантия вторичного фолликула окружены краевой зоной, представленной В-клетками, NK-клетками, антигенпрезентирующими клетками и макрофагами. По входящим в краевую зону капиллярам В-клетки и другие лимфоциты могут свободно проникать в периартериальные муфты и покидать их.

Красная пульпа образована венозными синусоидами и клеточными тяжами (ретикулум). В этих губчатых скоплениях ткани сосредоточены макрофаги, плазматические клетки, а также Т- и В-лимфоциты. Кровь поступает в ткани селезенки по трабекулярным артериям, от которых отходят ветвистые артериолы. Часть этих артерий оканчивается в белой пульпе и питает центры размножения и краевую зону фолликула, а часть заходит дальше. Некоторые ветви артериол достигают красной пульпы и оканчиваются в селезеночных тяжах. Из венозных си-

нусоидов кровь собирается в пульпарные вены, а затем в трабекулярные вены и селезеночную вену. В селезенке отсутствуют афферентные лимфатические сосуды, а эфферентные выходят рядом с венами.

Основные функции

Выделяют две основные функции селезенки.

Первая связана в основном с белой пульпой, участвующей в процессах иммунного ответа. В пульпе происходит контакт клеток иммунной системы с антигеном, проникшим в кровь, процессинг и презентация этого антигена, а также реализация различных типов иммунного ответа.

Анализируя основной состав клеток селезенки (В-лимфоциты, цитоплазматические клетки) можно отметить, что этот орган преимущественно ориентирован на выработку гуморального иммунитета, заключающегося в продукции антител.

Второй важной функцией этого органа является депонирование тромбоцитов, эритроцитов и гранулоцитов. В селезенке же, точнее в ее красной пульпе, происходит разрушение поврежденных эритроцитов и тромбоцитов (гемокатерез).

Этому способствует особое строение системы кровообращения в селезенке. Артериолы селезенки открываются своими капиллярами непосредственно в тяжах красной пульпы. Поэтому циркулирующие клетки крови задерживаются в этих тяжах, где макрофаги могут распознавать и фагоцитировать отжившие тромбоциты и эритроциты. Нормальные же клетки, проходя сквозь неплотную эндотелиальную выстилку венозных синусоидов, вновь возвращаются в кровоток.

Кроме этого, у некоторых млекопитающих в селезенке могут осуществляться функции гемопоэза.

5.2.2. Лимфоузлы

Лимфоузлы представляют собой структурные образования, которые, как полагают, возникали в процессе эволюции в местах разветвления крупных лимфатических сосудов. Они составляют часть системы, служащей для «улавливания» антигенов (инфекта), поступающих из определенных областей организма через лимфу и тканевую жидкость. Поэтому лимфоузлов много (они не могут существовать в единичном числе, подобно селезенке). В стратегических пунктах лимфатических сосудов (подмышечной, паховой и др.) они образуют скопления, собирающие лимфу с соответствующих областей тела.

Структура органа

Лимфоузлы имеют, как правило, округлую или бобовидную форму, с углублением для входа и выхода кровеносных сосудов. Лимфа поступает в узел по нескольким афферентным (приносящим) лимфатическим сосудам, а оттекает по единственному лимфатическому сосуду. Узел покрыт капсулой, от которой внутрь органа отходят соединительно-тканые перегородки — трабекулы. Трабекулы вместе с тяжами ретикулярного остова составляют каркас органа, заполненного разнообразными клетками.

В лимфатическом узле выделяют наружную корковую область (кортекс), более глубинную паракортикальную область и центральную (медуллярную) область.

В корковой области расположены первичные фолликулы, заполненные В-лимфоцитами, а также расположенные в строме дендритные клетки. Если В-лимфоциты уже премированы каким-либо антигеном, то они образуют так называемый вторичный фолликул с явно выраженным центром размножения.

При этом дендритные клетки фолликула способны в течение длительного времени презентировать антиген, что, как полагают, способствует формированию в фолликуле В-клеток памяти. Кроме В-клеток и дендритных клеток, во вторичных фолликулах содержатся макрофаги и некоторое количество Т-клеток (CD4⁺).

Паракортикальная область представлена в основном Т-клетками. Кроме того, паракортикальная область содержит огромное количество интердигитальных клеток. Эти клетки мигрируют сюда из кожи (клетки Лангерганса) и транспортируют в лимфоузлы уже процессированные антигены. На интердигитальных клетках в большом количестве экспрессированы антигены МНС класса II.

Мозговая область образована мягкотными тяжами (шнурами), состоящими из ретикулиновых волокон, лимфоцитов обоих классов и цитоплазматических клеток. Тяжи разграничивают лимфатические, мозговые синусы, собирающие лимфу сначала в краевой синус, а затем — в эфферентный лимфатический сосуд. Вдоль сосудов мозговой части расположено большое количество фагоцитирующих клеток, которые улавливают из потока различные корпускулярные антигены. Между мягкотными шнурами находятся медуллярные синусы — скопления лимфы, собираемой в эфферентный лимфатический проток. Через него лимфоциты покидают лимфоузел.

Основные функции

Основные функции лимфоузлов заключаются в том, что они служат местом, в котором происходит контакт различных клеток иммунной системы и развиваются реакции иммунного ответа. Здесь улавливаются из лимфы, процессируются и представляются иммунокомпетентным клеткам различные антигены. Или клетки с процессированным антигеном сами мигрируют сюда.

Здесь происходит взаимодействие антигенпрезентирующих клеток, Т- и В-лимфоцитов, их дифференцировка и созревание. Здесь образуются эффекторные клетки. Считается, что при этом в лимфоузлах преобладают процессы формирования клеточного иммунитета, поскольку микроокружение лимфоузла в условиях антигенной стимуляции способствует дифференцировке клеток типа Th1.

Лимфоузлы, расположенные в различных областях тела, незначительно отличаются по своей структуре. Наибольшие отличия, пожалуй, имеют только брыжеечные лимфоузлы, поскольку содержание в них В-клеток повышено, особенно клеток-предшественников, продуцирующих IgA.

5.2.3. Лимфоидная система слизистых оболочек

Лимфоидная система слизистых оболочек — это скопления бескапсульной лимфоидной ткани, расположенной непосредственно в слизистой оболочке или в подслизистом слое. Различают структурированную и диффузную составляющие этой ткани.

Под структурированными образованиями понимают организованные формирования лимфоидной ткани, такие как миндалины, пейеровы бляшки и другие, а также единичные, некапсулированные фолликулы, расположенные непосредственно в слизистой оболочке.

К диффузной составляющей относят единичные лимфоидные клетки, находящиеся в эпителиальных слоях слизистых и подслизистых оболочек.

Существует и другая классификация лимфоидных образований, основанная на их участии в процессе реализации иммунного ответа. Здесь к одной группе относят миндалины, региональные лимфоузлы и групповые лимфатические фолликулы — как органы, где происходит процесс восприятия и переработки антигена. К другой группе относят межэпителиальные лимфоциты, которые реализуют эффекторные иммунные реакции.

Строение миндалин

Миндалины представляют собой лимфоидную ткань, расположенную между слизистой оболочкой и соединительнотканевым слоем. Так же, как и в других лимфоидных органах, в миндалинах имеются фолликулы (первичные и вторичные) и фолликулярные пространства. Эти фолликулы имеют принципиальное сходство с фолликулами лимфоузлов и селезенки, они заполнены преимущественно В-лимфоцитами.

Строение Пейеровых бляшек (групповых лимфатических фолликулов)

Пейеровы бляшки расположены в слизистом слое кишечника. В них различают три основных отдела.

1. Эпителиальный купол, образованный эпителием, лишенным кишечных ворсинок, и называемый эпителием, ассоциированным с фолликулом. Он содержит большое количество так называемых М-клеток.

Такое название они получили, поскольку на их поверхности, обращенной к центру органа, имеются глубокие инвагинации плазматической мембраны (напоминающие букву М). Внутри этих складок находятся Т- и В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. М-клетки ответственны за транспорт антигенов из кишечника внутрь пейеровой бляшки.

2. Первичные и вторичные лимфоидные фолликулы с крупными центрами размножения расположены в глубине слизистой оболочки. Они заполнены В-лимфоцитами, при этом значительная их часть несет на своей поверхности IgA, т. е. это — предшественники клеток, вырабатывающих IgA.

3. Межфолликулярная зона клеток содержит преимущественно Т-лимфоциты, а также интердигитальные клетки. Как и в других лимфоидных органах, вокруг артериолы здесь располагаются Т-лимфоциты.

Основные функции

Полагают, что основные функции этих органов связаны с улавливанием проникающих антигенов и кооперацией клеток иммунной системы. Кроме того у некоторых млекопитающих они участвуют в процессе пролиферации В-клеток.

Диффузная лимфоидная ткань слизистых оболочек

Она представлена в основном лимфоцитами собственной пластинки (*Lamina propria*) и межэпителиальными лимфоцитами.

Клетки первой группы — это в основном диффузно рассеянные В-клетки с экспрессированным IgA. Иногда можно наблюдать скопления этих клеток в виде одиночных фолликул. Т-лимфоциты присутствуют в *Lamina propria* в очень небольшом количестве. Межэпителиальные же лимфоциты в основном представлены Т-клетками.

Следует отметить еще два типа клеток не лимфоидного ряда, тесно связанных с иммунными функциями. Во-первых, это дендритные клетки слизистых оболочек, которые обладают выраженной способностью связывать антиген. Во-вторых, это сами эпителиальные клетки. Клетки обоих этих типов становятся очень активными в качестве иммуноцитов при воспалениях. При этом эпителиальные клетки иногда могут экспрессировать МНС класса II и секретировать IL-7. В результате они приобретают способность представлять антигены для Т-клеток и стимулировать их пролиферацию.

5.2.4. Диффузная лимфоидная ткань, связанная с кожей

Эта ткань считается довольно значительной частью лимфоидной системы, поскольку занимает большой объем и имеет тесную связь с внешней средой. В ней выделяют несколько основных групп клеток:

1. *Белые отростчатые эпидермоциты* (клетки Лангерганса), которые фиксируют антигены, поступающие с поверхности кожи, и мигрируют вместе с ними в региональный лимфоузел. В процессе миграции они созревают до стадии интердигитальной клетки (*подробнее см. главу 3.3*).

2. *Лимфоидные клетки эпидермиса* представлены преимущественно популяцией Т-лимфоцитов. Однако в дерме присутствуют как Т-, так и В-лимфоциты, поступающие из рециркулирующего пула.

3. *Кератиноциты*. Как иммуноциты они малоактивны в состоянии покоя. Они, скорее, служат механическим барьером неповрежденной кожи. Однако в условиях воздействия продуктов микробной жизнедеятельности и медиаторов воспаления сами начинают продуцировать различные иммунологически важные цитокины (IL-1, 3, 6, 7 и другие).

Основные функции

Одна из основных функций диффузной лимфоидной ткани кожи заключается в том, чтобы играть роль первичного барьера

на пути проникновения чужеродных антигенов со стороны слизистых оболочек или кожи. Другая важная функция этой ткани активно обсуждается в современной литературе. Предполагается (и частично подтверждается), что эти органы могут служить местом внетимусного развития части Т-лимфоцитов, а также развития В-лимфоцитов вне костного мозга.

Таким образом, лимфоидная система представляет собой систему органов, имеющих принципиально *схожее структурное строение*. В функциональном отношении она является специализированной тканью, где происходит эффективное созревание и подготовка именно того набора лимфоцитов, который наиболее актуален для организма, существующего в определенных условиях окружающей среды.

6. ВОСПАЛЕНИЕ — ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Воспаление представляет собой каскад реакций, возникающий как первый — неспецифический этап защиты организма. Он сводится к выходу клеток иммунной системы из кровяного русла и миграции их в очаг проникновения инфекта. Здесь они развивают различные деструктивные эффекты, в результате чего чувствительные клетки погибают.

Основными механизмами подавления инфекта в очагах воспаления являются фагоцитоз, внеклеточный цитоллиз, неспецифический контактный киллинг, а также гуморальные реакции, важнейшими из которых являются цитолитические реакции системы комплемента.

Воспалительная реакция в организме служит естественным механизмом включения реакций адаптивного (специфического) иммунитета.

Воспаление характеризуется быстротой развития и низкой специфичностью происходящих событий. Это влечет за собой большие разрушения собственных тканей.

Под воспалением в настоящее время понимают реакцию защиты организма, обеспечивающую поступление лейкоцитов и растворимых белков крови в места проникновения инфекта или повреждения тканей. Все клетки, задействованные в этом процессе, и секретируемые ими цитокины относятся преимущественно к системе иммунитета.

По всей видимости, воспаление является одной из древнейших реакций, возникших на ранних этапах эволюции. Основное ее предназначение — защита организма от внедрения чужеродных веществ или освобождение от разрушенных собственных клеток.

В основе развития этой реакции обычно лежит примитивное (лектиноподобное) неспецифическое распознавание чужеродных веществ фагоцитами и белками плазмы крови.

В качестве объекта такого распознавания могут выступать основные мажорные антигены микроорганизмов, интенсивные реакции на которые закрепились в процессе эволюции. Это липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, маннаны грибов и другие микробные антигены.

С другой стороны, клетками организма могут распознаваться разрушенные и денатурированные белки собственного организма, макромолекулы нуклеиновых кислот или углеводные остатки на поврежденных клетках (если они были лишены покрытия, создаваемого сialовыми кислотами). То есть все объекты подобного рода могут служить инициаторами воспалительной реакции.

В случае положительного распознавания вышеуказанных продуктов, запускаются механизмы активации клеток — макрофагов, эпителиоцитов и эндотелиальных клеток мелких сосудов. Одновременно начинают развиваться реакции активации комплемента.

К основным признакам, которые характеризуют воспаление, относят:

- 1) повышение кровенаполнения локальных капилляров;
- 2) повышение проницаемости кровеносных сосудов;
- 3) активную миграцию лейкоцитов в направлении очага воспаления.

Именно повышение кровенаполнения артериол и капилляров в месте воспаления обуславливает развитие покраснения и гипертермии. Именно повышение проницаемости способствует развитию отека и болезненности (вследствие давления на нервные окончания). Миграция лейкоцитов (нейтрофилов в первую очередь) и их активация могут служить источником цитолиза окружающих тканей и образования гноя.

Покраснение, гипертермия, болезненность и отек — основные клинические признаки воспаления. В развитии реакции воспаления можно выделить несколько последовательно протекающих этапов.

1. Сосудистая реакция.
 2. Миграция лейкоцитов в очаг воспаления.
 3. Нейтрализация и элиминация возбудителя.
 4. Включение механизмов адаптивного иммунитета.
 5. Завершение или хронизация воспалительного процесса.
- Рассмотрим эти этапы подробнее.

6.1. РАЗВИТИЕ СОСУДИСТОЙ РЕАКЦИИ

Весь каскад воспалительных реакций, после проникновения инфекта начинается с развития сосудистых изменений. Они приводят к расширению артериол и усиленному кровоснабжению области воспаления. Развивается гиперемия (покраснение)

и гипертермия (повышение температуры). Такое усиленное кровенаполнение, а также следующее за этим повышение проницаемости сосудов приводят к значительным для данной области организма событиям. Их результатом является вытекание из кровеносных микрососудов большой массы жидкости, обогащенной различными белками плазмы крови. Эта жидкость, переполняя лимфатические сосуды и межклеточные пространства, вызывает отек близлежащих тканей и повышение тургора (давления). Повышенное давление приводит к сдавливанию нервных окончаний, что вызывает болевую реакцию в этой области.

В обычных условиях патогенные микроорганизмы, как правило, проникают со стороны поврежденных естественных барьеров — кожи или слизистых оболочек.

В ответ на воспалительные стимулы (антигены и токсины бактерий, субстрат разрушенных тканей и т. д.) близлежащие клетки лейкоцитов, эпителия, эндотелия сосудов, нервных окончаний и других образований секретируют локально целый спектр сосудорасширяющих медиаторов — вазодилаторов. Наиболее известные из них — гистамин, брадикинин, простагландин E₂.

При этом гистамин, брадикинин и некоторые другие медиаторы, вызывают не только расширение сосудов и усиление их кровенаполнения, но изменяют и состояние клеток эндотелия. Гистамин, например, вызывает сокращение эндотелия и временное раскрытие межэндотелиальных клеточных соединений. В результате этого развивается так называемое «протекание» сосудов.

В последние годы было установлено, что медиаторы вызывающие «течь», такие как гистамин, могут влиять на состояние сократимости микрофиламентов в клетках эндотелия. В результате изменяется их морфология. Они становятся более высокими и кубовидными. Изменение формы приводит к тому, что промежутки между ними как бы расширяются, что вызывает повышение проницаемости сосуда. Предполагается также, что существуют агенты, контролирующие нормальное состояние микрофиламентов и, следовательно, способствующие закрытию промежутков. Полагают, что ими могут служить тромбоциты и/или серотонин.

В течение многих лет считали, что «утечка» плазмы крови и белков, растворенных в ней, происходит через капилляры. Однако в последние годы показано, что «протекающие» сосуды — это в действительности небольшие посткапиллярные вены.

Интересен и тот факт, что медиаторы воспаления часто действуют синергично, взаимно усиливая действия друг друга. Так, простагландины увеличивают только гидростатическое давление, не влияя непосредственно на проницаемость сосудов. Однако в присутствии даже небольших доз гистамина они резко усиливают «утечку» плазмы и белков.

В последние годы появляются сообщения о механизмах выхода из сосудов белков плазмы путем включения их в состав везикул и дальнейшего транспортирования этих белков через цитоплазму эндотелиальных клеток.

Таким образом, повышение кровяного давления и увеличение межэндотелиальных пространств обеспечивает проникновение в межклеточное пространство очага воспаления активных белков плазмы крови: антител, различных компонентов комплемента и других ферментных систем плазмы.

6.2. МИГРАЦИЯ КЛЕТОК В ОЧАГ ВОСПАЛЕНИЯ

Второй важный этап воспаления — это миграция клеток иммунной системы из кровяного русла в район проникновения инфекта. При этом различные популяции мигрирующих клеток появляются в очаге воспаления как бы поочередно.

Первыми в очаг воспаления, как правило, прибывают нейтрофилы. В течение нескольких суток их популяция преобладает среди пула клеток воспалительного эксудата. На вторые сутки в очаг начинают поступать мононуклеарные фагоциты и лимфоциты. Позже других мигрируют цитотоксические Т-клетки (CD8⁺) и В-клетки.

Следует отметить, что, как и многие другие процессы при воспалении, миграцию не всегда удастся трактовать однозначно. Она изменчива и зависит от целого ряда факторов как эндотелиального, так и лейкоцитарного происхождения. Миграция зависит и от анатомической области, где протекает воспаление, и от присутствия хемотаксических молекул, и от наличия различных цитокинов в тканях, и от характера активации мигрирующих клеток и т. д.

Тем не менее, в процессах миграции можно выделить несколько основных этапов:

- адгезия лейкоцитов на эндотелии сосудов;
- трансэндотелиальная миграция;
- хемотаксис — направленная миграция в межклеточном пространстве.

В конечном счете лейкоциты из кровеносного русла поступают в места проникновения инфекта и накапливаются там.

6.2.1. Адгезия лейкоцитов на эндотелии сосудов

Лейкоциты, циркулирующие в сосудистом русле, способны контактировать с эндотелием венул благодаря наличию поверхностных молекул адгезии (селектинов и интегринов, см. гл. 3.б.) В посткапиллярных венулах сила гемодинамического смыва весьма незначительна и поверхностный заряд эндотелия низ-

кий. В этих условиях (а также под влиянием целого ряда других факторов) на лейкоцитах могут экспрессироваться определенные молекулы адгезии.

Соответствующие молекулы адгезии экспрессируются и на клетках высокого (кубовидного) эндотелия венул (ICAM-1; ICAM-2; VCAM; MadCAM-1 и др.). Происходит взаимодействие межклеточных молекул адгезии, в результате чего лейкоциты прикрепляются (адгезируются) на поверхности клеток эндотелия. В процессе адгезии лейкоцитов в настоящее время выделяют три фазы.

Первая фаза, часто называемая в литературе «краевым стоянием» или «качением», характеризуется тем, что движение лейкоцитов по венуле замедляется. Они как бы катятся по эндотелию, постепенно замедляя свое движение. Этот процесс обычно связан с взаимодействием селектинов и углеводных лигандов, тормозящим движение лейкоцитов.

Вторая фаза — активация, при которой лейкоциты подвергаются воздействию цитокинов, хемокинов и других агентов.

Третья фаза — прикрепление. Характеризуется полной остановкой движения, прикреплением лейкоцита к клеткам эндотелия сосудов и подготовкой к проникновению в межэндотелиальное пространство. Этот эффект возникает благодаря взаимодействию многочисленных молекул адгезии. Сигналы, поступающие в лейкоцит при таком взаимодействии, оказывают дополнительное активирующее действие.

Фазность экспрессии молекул адгезии на поверхности эпителиальных клеток определяет и фазность миграции клеток различного типа в очаг поражения. Так, считается, что именно ранняя экспрессия Е-селектина на поверхности эндотелиальных клеток обеспечивает адгезию к ним нейтрофилов. В дальнейшем именно нейтрофилы первыми мигрируют в очаг воспаления. Для моноцитов и некоторых лимфоцитов, мигрирующих после нейтрофилов, важную роль играет экспрессия на их поверхности молекул $\beta 2$ -интегринов (LFA-1 и CR-3). Они связываются с эндотелиальными адгезинами ICAM-1 и ICAM-2.

Такой механизм обеспечивает точную очередность миграции лейкоцитов через эндотелий и поэтапное прибытие в очаг воспаления клеток различных популяций.

Регулирование процессов. Адгезию лейкоцитов к эндотелию можно подавить антителами к адгезинам лейкоцитов или эндотелия, а также растворимыми молекулами самих адгезинов.

6.2.2. Трансэндотелиальная миграция

Этот этап характеризуется проникновением лейкоцитов через стенку сосуда и выходом их во внесосудистое пространство. В процессе вышеописанной активации лейкоцитов у них экспрессируется новый набор адгезинов, позволяющий им взаимодействовать с клетками базальной мембраны сосудов. Это становится возможным, поскольку межклеточные расстояния у клеток высокого (кубовидного) эндотелия венул существенно увеличены.

Проникая через эти межклеточные пространства, лейкоциты связываются через молекулы адгезии с клетками базальной мембраны. Секретируя коллагеназу и другие ферменты, лейкоциты «расплавляют» базальную мембрану сосуда и проникают в ткани, окружающие очаг воспаления.

6.2.3. Хемотаксис

Выйдя из кровеносного русла, лейкоциты сразу же освобождаются от большинства уже не нужных им адгезинов, которые, как полагают, разрушаются ферментами. На их поверхности экспрессируются новые молекулы — рецепторы для хемотаксических факторов.

Движению в условиях межклеточного матрикса способствуют другие адгезивные молекулы, также входящие в группу $\beta 1$ -интегринов. Они получили название «очень поздних» интегринов (VLA — very late antigen). Такое название им дали в связи с их экспрессией на поздних этапах активации клеток. Экспрессия этих молекул необходима именно на поздних этапах, когда клетка находится уже вне кровеносного русла.

Эта группа адгезинов включает молекулы для взаимодействия с коллагеном (VLA-2 и VLA-3), ламинином (VLA-3 и VLA-6), фибронектином (VLA-3, VLA-4 и VLA-5) и др. То есть названные структуры служат рецепторами к тому субстрату, с которым лейкоциты будут взаимодействовать в процессе движения в межклеточной среде.

Покинув кровеносные сосуды, лейкоциты начинают мигрировать к центру очага воспаления. Этот процесс направленного движения лейкоцитов получил название *хемотаксиса*.

Направленность движения лейкоцитов определяется возрастанием концентрации различных хемотаксических веществ (хемоаттрактантов). Их концентрация тем выше, чем ближе очаг воспаления. Лейкоциты движутся соответственно возрастанию градиента этих факторов, т. е. в направлении повышения

их концентрации. На сегодняшний день известно много веществ, которые активно привлекают к себе лейкоциты, выступая в роли хемоаттрактантов.

Можно выделить несколько групп наиболее изученных хемоаттрактантов.

1. Продукты жизнедеятельности или деструкции микроорганизмов — липополисахариды, токсины, фрагменты нуклеиновых кислот.

2. N-формилметиониновые пептиды — очень активные хемоаттрактанты. Это небольшие (3—5 аминокислот) пептиды, которые также синтезируются микроорганизмами или могут быть получены синтетически. Синтез белка у прокариот часто начинается с N-формилметионина. А эукариоты не используют этот путь. Поэтому данная молекула уже эволюционно может служить сильным чужеродным сигналом для клеток системы защиты.

3. Цитокины вырабатываемые клетками в очаге воспаления — IL-1 β , лейкотриен B₄, cAMP, гистамин, C-реактивный белок.

4. Компоненты комплемента C3a и C5a.

5. Продукты распада иммуноглобулинов.

6. Различные поврежденные и денатурированные белки. Полагают, что это связано с увеличением их гидрофобности в результате нарушений в третичной структуре.

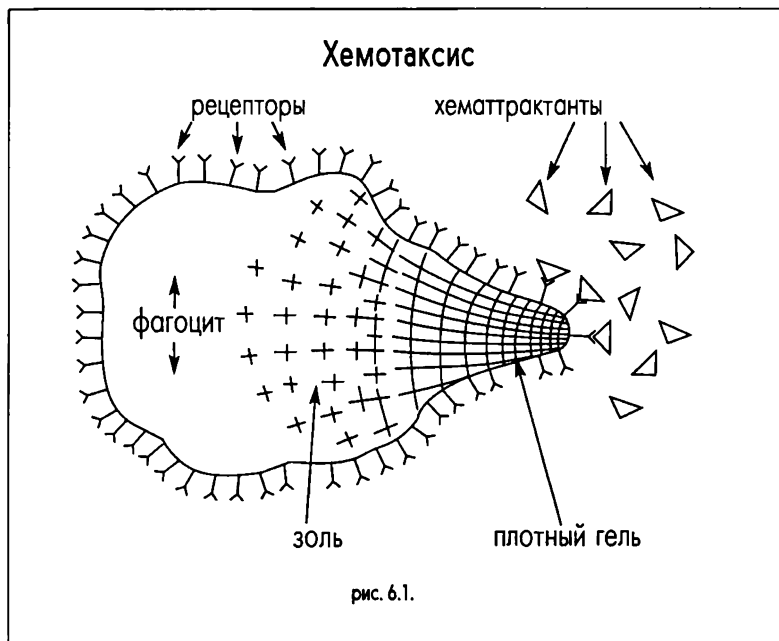
7. Ферменты белков системы свертывания крови — тромбин, фибрин.

8. Хемокины — активные хемоаттрактанты, относящиеся к группе цитокинов. В химическом отношении они представляют собой небольшие протеины с молекулярной массой 8—10 кДа. Среди них выделяют два семейства — α - и β -хемокины, отличающиеся расположением остатков цистеина вблизи N-конца молекулы. У β -хемокинов эти остатки расположены рядом, а у α -хемокинов они разделены какой-либо другой аминокислотой.

На мембранах мигрирующих лейкоцитов экспрессируются рецепторы для многих хемоаттрактантов. При взаимодействии этих рецепторов с соответствующими лигандами (хемоаттрактантами) клетка получает активирующий сигнал. Этот сигнал запускает каскад реакций, который и обуславливает направленное движение клеток. Особенно это характерно для фагоцитов, которые сильно изменяют свою форму и активно движутся к очагу воспаления (см. рис. 6.1).

Большинство этих рецепторов связаны с локализованным в мембране клеток протеином G, который служит проводником активационного сигнала с поверхности внутрь клетки. В результате связывания молекулы хемоаттрактанта с соответствующим рецептором возникает каскад реакций, приводящий к диссоциации протеина G, что влечет за собой активацию кальцийнезависимой фосфолипазы C.

Этот активированный фермент катализирует гидролиз мембранных фосфоинозитидов (в частности фосфотидилинозитолдифосфата) до инозил-



3-фосфата, активно мобилизующего внутриклеточный Ca^{++} и диацилглицерина, активирующего протеинкиназу С. Этот механизм, довольно универсальный для многих клеток, описан выше.

Протеинкиназа С в условиях повышенной концентрации Ca^{++} в цитозоле клетки имеет очень важные и разнообразные функции. В данном случае активированная протеинкиназа С способствует перемещению белков цитоскелета в направлении активированного рецептора. Этому процессу благоприятствует и повышение концентрации Ca^{++} со стороны такого рецептора. Одновременно изменяется работа ионных каналов мембраны — усиливается приток в клетку ионов Ca^{++} и K^+ и противоток Na^+/H^+ , что способствует некоторому повышению pH цитозоля (до pH 7,8).

Накопление ионов Ca^{++} (при участии кальмодулина), приводит к активации киназы легкой цепи миозина. В результате запускаются механизмы сокращения белков цитоскелета и со стороны активированного рецептора выдвигается отросток цитоплазмы — ламеллоподиум.

Stossel с соавторами предложил модель, согласно которой происходит движение (хемотаксис и фагоцитоз) у фагоцитов. Эти авторы считают, что основой подвижности клеток является сократимость актинового геля.

Обычно филаменты актина объединены в плотную сеть, которая имеет наибольшее уплотнение на участках цитоплазмы, примыкающих к активированной части мембраны, то есть к той ее части, где был экспрессирован рецептор, который активируется в результате взаимодействия с соответствующим лигандом.

Как полагают, такая сеть формируется благодаря связыванию нитей F-актина специальным актинсвязывающим белком — актиногелином (см. рис. 6.3). Это придает актиновой сети определенную ригидность, особенно при встраивании в эту сеть белков миозина. Формируется гель, который способен сокращаться под действием миозина в присутствии Mg^{++} и АТФ. Как упоминалось выше, в запуске этих процессов самое активное участие принимает киназа легкой цепи миозина.

Однако с нарастанием концентрации Ca^{++} в цитоплазме начинает активироваться другой белок — гельзолин. Он разрушает связанную актиновую сеть, прикрепляясь к более короткому концу разрезанных актиновых нитей. Третий белок — акументан прикрепляется к противоположному концу. В результате гель превращается в золь, а соответствующий участок цитоплазмы разжижается. Такой механизм позволяет совершать повторяющиеся превращения геля в золь и наоборот и, таким образом, «организовать» движение клетки. Оно ориентировано в сторону наибольшей концентрации активирующих стимулов (хемоаттрактантов, адгезинов или других лигандов). Следует отметить, что после образования комплекса лиганд-рецептор и индукции соответствующих активационных сигналов рецепторы погружаются внутрь клетки, где расщепляются, подвергаются рециклингу и вновь появляются на мембране.

Хемотаксис наиболее хорошо изучен у фагоцитов (нейтрофилов и макрофагов) и достаточно подробно описан у эозинофилов. Отмечают, что популяции активированных лимфоцитов более подвижны, чем непримированные наивные (англ. *naïve*) клетки.

Таким образом, вследствие реструктуризации цитоскелета клетка приобретает каплевидную или треугольную форму. В сторону очага воспаления выдвигается ламеллоподиум. При помощи повторяющихся сокращений микрофиламентов клетка продвигается вперед. В условиях высокой концентрации хемоаттрактантов (в центре очага воспаления) направленное движение клеток замедляется, и они приступают к непосредственной реализации своих функций.

Регулирование активности. Хемотаксис может подавляться некоторыми цитокинами (например, MIF — migration inhibition factor), а также некоторыми фармацевтическими препаратами.

6.3. НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ И ЭЛИМИНАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Основная «задача» любой воспалительной реакции — уничтожение возбудителя, прорвавшегося во внутреннюю среду организма. Данный раздел рассматривает основные неспецифические механизмы этого уничтожения — нейтрализацию (киллинг, убийство) возбудителя и элиминацию (удаление) его остатков.

Киллинг возбудителя может осуществляться как клетками иммунной системы, так и растворимыми (гуморальными) факторами — белками системы комплемента, ферментами, активными формами кислорода и азота. При этом клеточные и гуморальные факторы активно дополняют друг друга, что усиливает эффективность их киллерных механизмов.

Можно выделить несколько таких механизмов, которые развиваются в ходе воспалительной реакции:

- 1) нейтрализация и опсонизация возбудителя гуморальными факторами иммунитета;
- 2) внеклеточный цитоллиз (или внеклеточный киллинг);
- 3) фагоцитоз (или внутриклеточный киллинг);
- 4) контактный киллинг.

Рассмотрим их более подробно.

6.3.1. Нейтрализация и опсонизация возбудителя гуморальными факторами иммунитета

Среди циркулирующих протеинов крови важнейшим киллерным (цитолитическим) фактором считают систему белков комплемента. В условиях воспалительной реакции эти белки в самые ранние сроки (раньше нейтрофилов) попадают к месту проникновения возбудителя. Это достигается в процессе развития сосудистой реакции и «протекания» сосудов (см. гл. 6.1).

В результате контакта с антигенами микроорганизмов на поверхности бактериальных клеток развиваются реакции активации комплемента, которые протекают преимущественно по альтернативному пути (см. гл. 4.1.1).

В данном случае, однако, нельзя исключать и развития реакции по классическому (и тем более, по лектиновому) пути. В составе воспалительного экссудата всегда присутствуют иммуноглобулины, способные связаться с антигенами бактерий. Несмотря на неполную комплиментарность и низкий аффинитет, такое взаимодействие вполне способно инициировать развитие реакции по классическому пути.

В результате этих реакций формирующийся на поверхности бактерий мембраноатакующий комплекс приводит к их лизису.

Компоненты комплемента (C3b), С-реактивный белок и многие другие факторы также легко сорбируются на поверхности микроорганизмов. При этом обычно реализуются примитивные механизмы лектинового распознавания.

Процесс адсорбции соответствующих белков на поверхности бактерии (в основном белков комплемента и антител) получил название их опсонизации. Еще с начала прошлого века вещества, реализующие этот процесс, называют опсонинами, поскольку они как бы обволакивают (опсонизируют) объект, чем и облегчают прикрепление и захват объекта фагоцитами.

В свою очередь, опсонины на поверхности бактерии уже легко распознаются различными клетками иммунитета (макрофагами, нейтрофилами, НК-клетками и др.). На поверхности этих клеток имеются специальные рецепторы к веществам, способным выступать в качестве опсонинов: С3b, иммуноглобулинам, С-реактивному белку, фибронектину и др. В результате более плотного контакта многие механизмы киллинга идут значительно успешнее.

Итак, опсонины осуществляют функции примитивного распознавания чужеродного вещества и обеспечивают его фиксацию на мембране различных клеток иммунитета.

6.3.2. Внеклеточный цитоллиз

Внеклеточный цитоллиз или внеклеточный киллинг — это процесс убийства клетки-мишени, происходящий под действием токсичных факторов, которые секретирует во внеклеточную среду киллерная клетка (см. рис. 6.2). В механизме внеклеточного цитоллиза можно выделить несколько основных составляющих, которые и оказывают токсическое действие на клетку — мишень:

- 1) продукты респираторного взрыва;
- 2) продукты, высвобождаемые из гранул лейкоцитов при дегрануляции;
- 3) продукты метаболизма окиси азота.

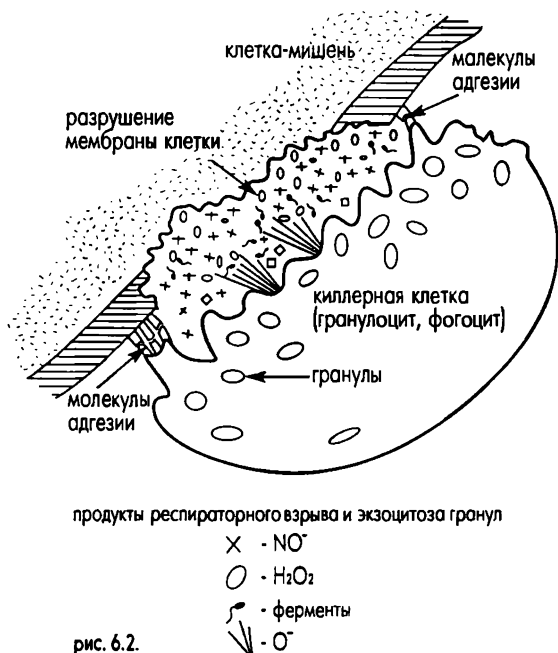
Эти процессы чрезвычайно важны в реакциях защиты организма и их следует рассмотреть подробнее.

6.3.2.1. Респираторный (метаболический) взрыв

Респираторным взрывом называют каскад реакций, в результате которых образуются активные формы кислорода, перекись водорода и ее производные.

Этот киллерный механизм наиболее изучен у макрофагов и нейтрофилов, хотя имеет место и у других популяций лейкоцитов. Его сущность заключается в том, что после контакта

Внеклеточный цитолиз



с мишенью и активации соответствующих рецепторов на мембранах фагоцита начинаются процессы выработки активных форм кислорода. Прежде всего, образуется нестабильный промежуточный продукт — супероксид. В дальнейшем из него образуется перекись водорода, которая и оказывает токсическое действие на микроорганизмы.

Продукты метаболизма перекиси водорода также токсичны для возбудителей (порой даже в большей степени). Они воздействуют на биологический субстрат микроорганизмов (белки, липиды), вызывая их перекисное окисление. В конечном итоге это приводит к гибели возбудителя.

Процесс респираторного взрыва получил свое название из-за стремительности происходящих событий. Потребление кислорода фагоцитами при этом возрастает в десятки раз.

Полагают, что ферментом, инициирующим респираторный взрыв, является оксидаза плазматической мембраны, которая в качестве донора

электронов использует восстановленную никотинаденилдинуридинфосфорную кислоту (NADPH). Взаимодействие NADPH с кислородом и все последующие процессы, как правило, связаны с мембранами и сопровождаются переходом электронов на низшие энергетические орбиты. Все это приводит к повышенному квантовому излучению, которое может быть зафиксировано в так называемых реакциях хемилюминесценции. В то же время включается глюкозомонофосфатный шунт, который метаболизирует глюкозу. Благодаря этой энергии происходит регенерация NADP до NADPH.

В результате этих реакций образуются супероксидные ионы кислорода, которые в дальнейшем служат исходным сырьем для образования молекул перекиси водорода. Это соединение весьма реакционноспособно. Реагируя с ганогенами C1 и J, оно образует нестойкие, но очень токсичные для бактерий продукты.

6.3.2.2. Экзоцитоз (дегрануляция)

Под дегрануляцией или экзоцитозом понимают процесс высвобождения содержимого гранул клеток во внеклеточное пространство. Процесс этот реализуется клеткой после получения активирующего сигнала (через рецепторы) и протекает очень быстро, в течение нескольких часов.

Считается, что функции дегрануляции присущи всем гранулоцитам, нейтрофилам и макрофагам. Как антимикробный процесс, дегрануляция в наибольшей степени изучена у макрофагов и нейтрофилов. Эти реакции у фагоцитов начинаются практически одновременно с фагоцитозом. При этом высвобождение гранул часто происходит в момент формирования «фагоцитарной чаши».

Полагают, что движение гранул по направлению к мембране обусловлено сокращением микрофиламентов. При контакте гранул с цитоплазматической мембраной происходит слияние их мембран. В итоге, содержимое гранул высвобождается во внеклеточное пространство.

Большую роль в подвижности гранул и лизосом играет соотношение внутриклеточных циклических нуклеотидов — cAMP/cGMP. Повышение уровня циклического аденозинмонофосфата приводит к подавлению подвижности гранул и супрессии дегрануляции. Полагают, что соотношение этих нуклеотидов является одним из биологических регуляторов данной реакции.

Гидролитические ферменты составляют основную часть содержимого макрофагальных лизосом и гранул у нейтрофилов. Они участвуют в процессах гидролитического расщепления фагоцитированного материала. Как правило, они предсуществуют уже до развития активационного сигнала. Однако макрофаги отличаются от нейтрофилов тем, что могут синтезировать свои ферменты снова.

Интересно, что ферменты некоторых гранул, например специфических гранул нейтрофилов, проявляют свою активность при нейтральных и щелочных значениях pH. Ферменты же азурофильных гранул эффективны при кислых условиях. Установлено, что нейтрофилы секретируют в первую очередь содержимое специфических гранул, а уже позже азурофильных.

Биологический смысл этого процесса вполне очевиден. На ранних этапах воспаления наиболее активны ферменты, действующие в нейтральных и слабощелочных условиях (эластаза, коллагеназа, катепсин D). В условиях закисления, возникающих при реакциях лизиса тканей и/или формирования гноя, наиболее эффективными оказываются кислые гидролазы (β -глицерофосфатаза, α -маннозидаза и др.).

На сегодняшний день известны более 60 активных белков и ферментов, участвующих в процессах киллинга и разрушения микроорганизмов. Например, у фагоцитов достаточно хорошо изучены:

1. Ферменты, обладающие пероксидазной активностью. Они участвуют в процессах перекисного окисления микробных белков (миелопероксидаза, лактопероксидаза).

2. Белки, повреждающие микробные мембраны:

- катионные белки (дефензины) — небольшие пептиды, богатые остатками цистеина и аргинина; они вызывают образование ионных каналов в мембране возбудителя и таким образом повреждают их;

- катепсин D;

- лизоцим — гидролизует пептидогликан микробных клеток.

Лизоцим — белок с молекулярной массой 14 кДа, один из наиболее активных микробоцидных компонентов. Он действует на пептидогликановый остов микробной стенки, где специфически гидролизует 1,4 гликозидные связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином. В небольших концентрациях лизоцим постоянно присутствует в сыворотке крови, мокроте, слезах и других биологических жидкостях.

3. Лактоферрин — конкурирует за связывание ионов железа, что способствует гибели и разрушению микроорганизмов.

Сведения о содержимом гранул представлены в *табл. 3.2*.

Характерно, что реакции дегрануляции наиболее интенсивно развиваются при фагоцитозе крупных объектов, особенно при так называемом сорванном фагоцитозе, когда фагоцит не в состоянии поглотить очень крупный объект.

Механизмы респираторного взрыва и дегрануляции, развивающиеся у *эозинофилов*, во многом похожи на описанные вы-

ше. Однако в отличие от фагоцитов, бактерицидные эффекты этих механизмов незначительны. Их основная направленность — развитие противопаразитарных эффектов. Они обеспечиваются высвобождением во внеклеточное пространство основного продукта гранул эозинофилов — главного щелочного белка.

Достаточно много известно о механизмах дегрануляции и высвобождаемых продуктах *базофилов* и *тучных клеток*. В основном индукторами дегрануляции у этих клеток выступают антитела класса Е. Однако дегрануляцию могут вызывать и многие митогены (такие как FGA и ConA), фрагменты компонента (C3a и C5a) цитокины, а также кальциевые ионофоры, меллитин и некоторые лекарственные средства (кодеин, морфин и др.).

Сама по себе дегрануляция этих клеток непосредственного киллерного эффекта не оказывает. Однако она служит мощным индуктором воспалительных реакций и привлекает эозинофилы. А уже в сочетании с продуктами дегрануляции эозинофилов тучные клетки развивают выраженные противопаразитарные эффекты.

Определенные особенности свойственны дегрануляции тромбоцитов, которые способны самостоятельно уничтожать некоторые гельминты. Причем их цитотоксический эффект существенно усиливается при воздействии $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$.

Следует отметить, что внеклеточный цитолиз является защитным механизмом, который наиболее эффективен в отношении крупных чужеродных объектов, многоклеточных паразитов или даже неживых инородных тел. Этот механизм не является «прицельным». Разрушению может подвергаться как возбудитель, так и окружающая его собственная ткань организма.

6.3.2.3. Продукция оксида азота

Сравнительно недавно обнаружен еще один важный механизм, вызывающий гибель возбудителя. Это так называемый NO^- -зависимый киллерный механизм. В результате каскада реакций в макрофагах, нейтрофилах и некоторых других клетках происходят реакции метаболизма аргинина до цитруллина, катализируемого NO^- -синтетазой. Этот каскад реакций развивается при активном участии ионов Ca^{++} , NADP и LTB_4 . В итоге образуется окись азота, обладающая очень сильным бактерицидным эффектом, особенно для микобактерий, листерий и других возбудителей.

Установлено, что существует конститутивная и индуцибельная форма NO^- синтазы. Первую обнаруживают в покоеющихся клетках. Вторая же активируется только при воздействии воспалительных цитокинов. Известно, что $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF}\alpha$ и $\text{IFN}\gamma$ усиливают, а IL-4 , IL-10 и IL-13 подавляют процессы образования NO^- .

Важным моментом для образования NO^- считается присутствие тетрагидробиоптерина, который является кофактором NO^- синтазы и усиливает выработку NO^- . При этом отмечают, что токсична даже не столько сама окись азота, сколько ее активные метаболиты — пероксинитриты, продукты взаимодействия с активными формами кислорода.

Интересно, что эндотелиальные клетки в результате активации тоже могут продуцировать окись азота во внеклеточную среду.

Суммируя материал, приведенный в данном разделе, следует отметить, что максимальные бактерицидные эффекты развиваются в том лишь случае, когда все вышеперечисленные механизмы действуют вместе.

Особенно важную роль отводят так называемой «токсической триаде»: H_2O_2 — миелопероксидаза — галоген (J^- или Cl^-). Она образуется при взаимодействии продуктов респираторного взрыва и дегрануляции фагоцитов. Сочетание указанных веществ, а также продуктов их метаболизма (HClO и других) чрезвычайно токсично для многих бактерий, грибов и паразитов. Эта триада обеспечивает интенсивное перекисное окисление, галогенизацию и инактивацию жизненно важных компонентов возбудителя. В результате наступает его гибель.

Регулирование активности. Дегрануляция клеток может быть блокирована, если удастся подавить подвижность микрофиламентов. В отдельных случаях этот процесс способны подавлять кромогликат натрия и теофиллин.

Теофиллин является блокатором фосфодиэстеразы — фермента, разрушающего cAMP. В результате происходит накопление внутриклеточного cAMP — природного регулятора, который блокирует подвижность гранул и дегрануляцию клеток.

Отмечено, что колхицин и ряд других препаратов, разрушая микрофиламенты, также необратимо блокируют этот процесс.

6.3.3. Фагоцитоз (внутриклеточный киллинг)

Под фагоцитозом понимают процесс поглощения объекта (мишени) клеткой фагоцита с дальнейшим ферментативным

разрушением его структуры. Фагоцитоз в отдельных своих проявлениях напоминает некоторые механизмы внеклеточного цитолиза. Здесь также огромную роль играют продукты респираторного взрыва, метаболиты окиси азота и содержимое гранул и лизосом.

Однако, в отличие от внеклеточного цитолиза, процессы происходят внутри клетки, в замкнутом пространстве фагосомы, куда объект попадает в результате его захвата псевдоподиями фагоцита.

Любое поглощение веществ клеткой называют общим термином — эндоцитоз. В эндоцитозе у фагоцитов предлагают различать пиноцитоз (*pinos* — пузырек) и фагоцитоз. Под пиноцитозом понимают поглощение очень мелких объектов или даже растворимых веществ. Фагоцитоз же — это поглощение крупных объектов и целых клеток. Сорванным фагоцитозом называют процесс, когда объект в силу своих крупных размеров не может быть поглощен фагоцитом. Иногда фагоцитированная клетка возбудителя не погибает, сохраняя свою жизнеспособность внутри фагоцита. Такой фагоцитоз называют незавершенным.

В принципе, в организме очень многие клетки различных органов и тканей способны к эндоцитозу, т. е. поглощению тех или иных объектов. Однако характерной чертой фагоцитоза считают именно процесс, связанный с образованием псевдоподий, которые охватывают мишень и таким образом заключают объект в цитоплазму. Поэтому моноциты/макрофаги и нейтрофилы называются «профессиональными фагоцитами». Для этих клеток фагоцитирование и разрушение объекта — одна из основных функций.

В реакции фагоцитоза различают несколько этапов:

- 1) адгезия (или прилипание к объекту);
- 2) формирование фагоцитарной чаши (или погружение);
- 3) слияние фагосом с лизосомами (или образование фаголизосом);
- 4) гидролиз (переработка) фагоцитированного материала;
- 5) удаление остатков.

Рассмотрим их несколько подробнее.

6.3.3.1. Адгезия, или прилипание к объекту

Под адгезией понимают способность фагоцитов прикрепляться к объектам фагоцитоза, к субстрату или к поверхности других клеток. Молекулярная природа адгезии обусловлена

взаимодействием рецепторов мембраны фагоцита и соответствующего лиганда на поверхности мишени.

Можно определить несколько групп рецепторов, наиболее важных для адгезии, в условиях защиты от инфекции.

1. *Маннозосвязывающий белок и селектины* — распознают концевые углеводные остатки (глюкоза, фукоза, манноза, галактоза и др.) на поверхности бактерий или собственных клеток с разрушенным сиаловым покрытием.

2. *Интегрины (β_1 и β_2)* — распознают рецепторы клеток ICAM 1, 2, 3, а также коллаген, фибронектин, ламинин и др.

3. Рецепторы к компонентам комплемента. Наиболее значимы рецепторы к C3b. Меньшую роль отводят рецепторам к C4b, C5b и фактору H.

4. *Рецепторы к Fc фрагментам иммуноглобулинов*. Как правило, даже в интактном (не контактировавшем с данным антигеном) организме всегда присутствует ряд перекрестнореагирующих (похожих) антител, которые могут опсонизировать объект. Такой же эффект могут обеспечивать агрегаты неспецифических иммуноглобулинов. Наиболее значимы в качестве рецепторов к таким опсонинам — Fc γ R_I; Fc γ R_{II}; Fc γ R_{III} и Fc μ R.

5. Фагоциты могут осуществлять адгезию к поверхности мишени и без опсонина, используя электростатические и гидрофобные взаимодействия. Однако эффективность их значительно ниже.

Прикрепление мишени к этим рецепторам запускает в мембране фагоцита целый каскад реакций, что приводит к развитию событий, основным итогом которых является поглощение возбудителя и его киллинг.

6.3.3.2. Формирование фагоцитарной чаши или погружение

Вслед за активацией рецепторов, через которые опосредована адгезия объекта, включается каскад реакций, выражающихся во взаимопереходах геля в золь и наоборот (см. гл. 6.2.3). Вначале в месте контакта фагоцита с мишенью возникает участок плотного геля. В дальнейшем, по мере нарастания концентрации Ca⁺⁺, плотный гель под влиянием гельзолина разрушается и переходит в более жидкий золь. Это обуславливает эффект «проваливания» объекта внутрь фагоцита.

Одновременно в этот процесс один за другим включаются другие, расположенные рядом рецепторы. Они активируются и включают тот же самый механизм взаимопереходов геля в золь.

Все это создает условия для последовательного охвата объекта своеобразными выпячиваниями — псевдоподиями (см. рис. 6.3). Этот процесс последовательного включения рецепторов часто называют *zipper effect*, поскольку он очень напоминает механизм застежки «молния» (англ. *zipper* — застежка «молния»).

Дальнейшая активация близлежащих рецепторов (по мере срабатывания застежки) приводит к аналогичным процессам образования плотного геля в передних краях псевдоподии. В итоге псевдоподии смыкаются над объектом, и он весь оказывается инвагинирован внутрь фагоцита. Участок мембраны фагоцита, принимавший участие в этом процессе, отделяется от основной мембраны, и фагоцитируемый объект погружается в цитоплазму клетки. Таким образом, формируется везикула, называемая фагосомой.

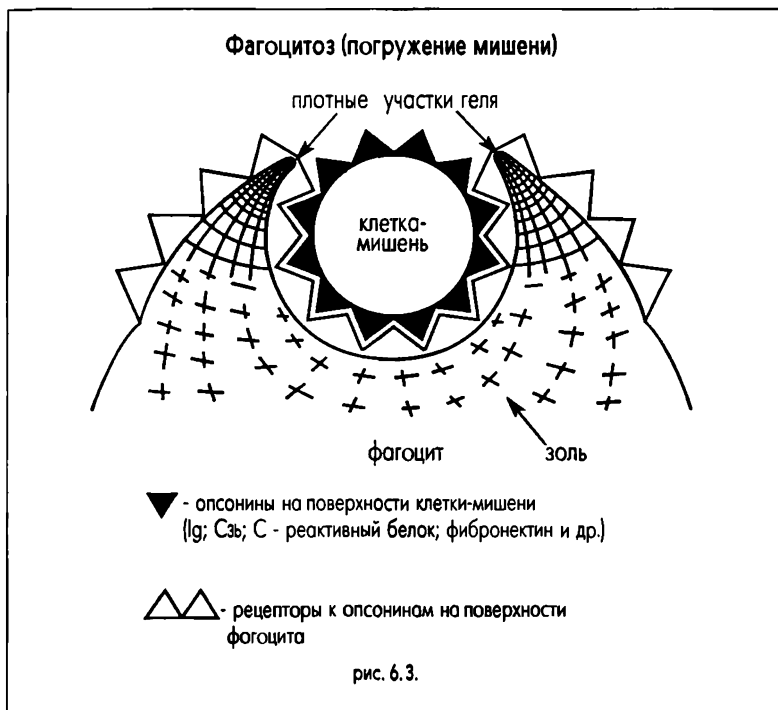
6.3.3.3. Слияние фагосомы с лизосомами или образование фаголизосомы

Процесс образования фаголизосомы состоит в том, что лизосомы (гранулы, содержащие набор активных ферментов) или гранулы у нейтрофилов сливаются с фагосомами и привносят в их внутреннюю среду набор ферментов и других биологически активных веществ. В сочетании с продуктами респираторного взрыва и NO^- синтеза, внутри фагосомы развиваются сильные бактерицидные эффекты, приводящие к окончательной гибели чужеродных микроорганизмов и дальнейшему разрушению их структуры.

Механизмы сближения и слияния лизосом в настоящее время не вполне ясны. Известно однако, что повышение концентрации внутриклеточного Ca^{+2} запускает реакции, ускоряющие движение лизосом. Последние по микротрубочкам перемещаются как по рельсам из аппарата Гольджи к внутренней части цитоплазматической мембраны, в том числе и к мембранам фагосом.

В дальнейшем, как полагают, в результате нарушения структуры гидрофобных связей в мембранах происходит их слияние. Вполне возможно, что этому способствует развивающееся вследствие респираторного взрыва перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в мембранных липидах, а также сильное локальное закисление в фагосоме (до рН 4,5).

Вообще в процессе фаголизосомального слияния можно проследить много общих механизмов, сходных с процессами



дегрануляции клеток. Вполне возможно, что они являются частью одного универсального механизма.

Большую роль в движении гранул и лизосом играют и микрофиламенты клеток. Возможно, что направленному движению лизосом к фагосоме могут способствовать процессы разжижения коллоидов вокруг фагосомы (взаимопереходы геля в золь).

Интересны приводимые некоторыми авторами, наблюдения о роли циклического аденозинмонофосфата (сАМР) в процессе физиологического регулирования функций поглощения и переработки чужеродного материала. Отмечается, что по мере нарастания концентрации внутриклеточного сАМР в процессе активации происходит блокада подвижности и поглотительной способности макрофага, но усиливаются процессы респираторного взрыва (через стимулирование гексозомонофосфатного шунта) и активируются лизосомальные ферменты.

Предполагают, что таким образом может регулироваться чрезмерное поглощение чужеродного материала. Макрофагу необходимо приостановить поглощение и усилить бактерицидные процессы, чтобы переработать уже фагоцитированный материал. Как только бактерицидные и «пищева-

рительные» процессы в макрофаге завершатся, концентрация сАМР снижается ниже пороговой и макрофаг снова готов к поглощению новой порции материала.

Известно также, что высокие концентрации сАМР могут блокировать и процессы фаго-лизосомального слияния. Однако не совсем понятно, связано ли это преимущественно с блокадой функции микрофиламентов, или точкой приложения являются мембраны лизосом.

Характерно, что в процессе образования фаголизосомы ее мембрана в значительной степени синтезируется заново (до 10—30% за 1 час). При этом она значительно отличается составом фосфолипидов от липидов поверхностной цитоплазматической мембраны, из которой она первично образовалась. В новой мембране содержится большое количество насыщенных (пальмитиновая) и меньше ненасыщенных (олеиновая, арахидоновая) жирных кислот. Биологический смысл этого процесса вполне очевиден: мембраны, содержащие большее количество насыщенных жирных кислот, менее проницаемы для водорастворимых веществ. то есть они лучше защищают цитоплазму собственных клеток от опасных гидролитических ферментов фагосом.

6.3.3.4. Переработка фагоцитированного материала

В фаголизосомах (иначе их называют вторичными лизосомами) происходит окончательный киллинг живых микроорганизмов (если они не погибли ранее, в процессе внеклеточного цитолиза). В фаголизосоме начинается последовательное разрушение структуры захваченного возбудителя под действием гидролитических ферментов. Этот процесс в чем-то аналогичен пищеварению у млекопитающих (гидролитическое расщепление), в связи с чем его иногда и называют «перевариванием».

Процессы разрушения бактериальных клеток начинаются с нарушения проницаемости мембран и последующего лизиса структур цитоплазмы и ядра. Под электронным микроскопом заметно, как бактерии начинают терять четкость очертаний, а затем просветляется их цитоплазматическая область. В последнюю очередь происходит расщепление структур клеточного остова, особенно пептидогликана и высокомолекулярных полисахаридов.

В этих процессах расщепления фагоцитированного материала последовательно принимают участие многочисленные протеазы, липазы, фосфатазы, нуклеазы и другие ферменты.

6.3.3.5. Удаление

Продукты разрушения объектов фагоцитоза вместе с нерасщепленными остатками удаляются из фагоцита. Это происходит путем повторного слияния мембраны фаголизосом с поверхностной мембраной макрофага и выбрасывания остатков расщепленного материала во внеклеточную среду. Вместе с этим материалом из фаголизосомы изливается в межклеточное пространство и значительное количество активных ферментов, которые не всегда успевают прореагировать с субстратом.

Вполне возможно, что разрушенные в фагоцитах антигены служат исходным материалом для процессинга в других антиген-презентирующих клетках. Значительная часть разрушенных антигенов может использоваться и самими макрофагами для презентации антигена в комплексе с молекулами МНС класса I и II.

Регуляция процессов. В регулировании фагоцитоза самое активное участие принимают PGE, система циклических нуклеотидов cAMP/cGMP, а также различные цитокины. Фагоцитоз могут активировать либо подавлять многие биологические и фармацевтические препараты (см. гл. 10.1.1; 10.3.2; 10.3.3).

6.3.4. Неспецифический контактный киллинг

Неспецифическим контактным киллингом называют процесс убийства клетки-мишени путем ее прямого контакта с клеткой-киллером. В результате контакта внутрь клетки-мишени передается токсический материал, вызывающий ее гибель.

Интересно, что в реакциях внеклеточного цитолиза и контактного киллинга отмечают достаточно много общего. Возможно, эволюционно первое предшествовало второму.

Среди реакций врожденного иммунитета наиболее изучены механизмы контактного киллинга, развиваемые НК-лимфоцитами (естественные киллеры). Полагают, что подобные механизмы могут развивать также макрофаги и нейтрофилы.

Нужно отметить, что эти реакции особенно важны на ранних этапах инфекционного процесса, вызываемого внутриклеточными паразитами (вирусами, бактериями и т. д.). При этих реакциях уничтожается вся пораженная клетка, служащая убежищем и «структурой, производящей возбудителя». Но особенно эти реакции важны для деструкции опухолевых клеток.

На первом этапе процесса клетка-мишень фиксируется к мембране естественного киллера.

Полагают, что в адгезии к мишени принимают участие адгезивные молекулы типа интегринов. Очень важны здесь и молекулы типа маннозосвязывающих рецепторов, распознающие углеводные остатки на клетках, у которых повреждено силовое покрытие.

Другим типом рецепторов, участвующих в этих процессах, могут быть Fc и CR-рецепторы.

При этом естественные киллеры распознают как поврежденные, инфицированные, так и не поврежденные клетки. Однако если клетка не повреждена и на ее поверхности экспрессированы нормальные молекулы МНС класса I, то процесс киллинга не развивается (см. гл. 3.5.3).

В случае если клетка повреждена или на ее поверхности отсутствуют продукты МНС класса I, включаются реакции, приводящие к гибели мишени через механизмы апоптоза (см. рис. 6.4).

Считается, что после получения активационных сигналов гранулы киллерной клетки концентрируются под участком мембраны, примыкающим к клетке-мишени. В дальнейшем происходят реакции, аналогичные вышеописанным реакциям дегрануляции, и содержимое гранул изливается в зону межклеточного контакта. Гранулы NK-клеток содержат белки гранзимы и перфорины.

Перфорин — белок с молекулярной массой 66–70 кДа. По структуре и функциям он довольно близок к C9-компоненту комплемента, участвующему в формировании цитоплазматической поры при комплементзависимом цитолизе. В межклеточной среде с повышенной концентрацией ионов Ca^{++} (т. е. на месте контакта клеток) он начинает менять свою конформацию. Эти изменения сопровождаются раскрытием гидрофобных участков, помогающих перфोरину внедряться в цитоплазматическую мембрану мишени и перфорировать ее. Акцепторами перфорины в мембране мишени являются молекулы фосфорилхолина. При этом мембрана самого киллера не повреждается. Предполагают, что здесь ее защищает протеогликан — хондроитинсульфат А. Последний, связываясь с перфорином, инактивирует его.

Проникая в мембрану, перфорин начинает полимеризоваться. Обычно 10–20 полимеризованных мономеров перфорины формируют пору (10–20 нм). В такой канал легко могут проникать не только ионы, но и белки и другие активные вещества.

Важную роль в таком киллинге отводят белкам гранзимам, которые проникают в образовавшиеся перфориновые поры. Гранзимы представляют собой сериновые протеиназы (трипсин-хемотрипсинового типа). Имеются сообщения о трех типах этого фермента.

Проникая внутрь клетки-мишени, гранзимы активируют другие сериновые протеиназы — каспазы. Последние, в свою очередь, включают каскад реакций, приводящих к активации эндонуклеазы. Этот фермент способствует разрыву цепей ДНК и развитию апоптоза, т. е. программированной гибели клеток.

Контактный киллинг

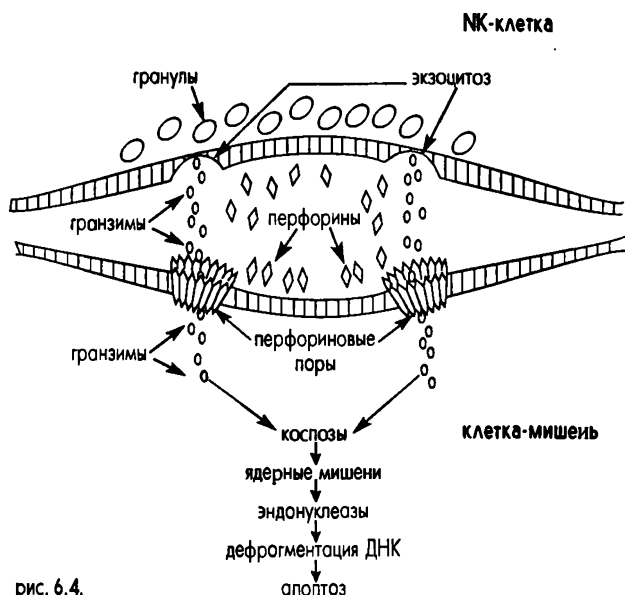


рис. 6.4.

В настоящее время дискутируются возможности других механизмов при неспецифическом контактном киллинге. Как полагают, важный вклад в киллинг мишени вносят секретируемые киллерной клеткой активные формы кислорода и перекись (продукты респираторного взрыва), оксид азота (NO) и его метаболиты, катионные белки, гидролитические ферменты и ряд других веществ, которые секретируются в месте контакта. Через перфориновые поры, они могут проникать в клетку-мишень. В то же время считается, что, в отличие от Т-киллеров, NK-киллеры не используют так называемый Fas-зависимый механизм киллинга, а также фактор некроза опухолей TNF (см. гл. 7.5.4).

6.4. ВКЛЮЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

Развитие воспалительной реакции является фактором, включающим реакции адаптивного (приобретенного, специфического) иммунитета. В настоящее время считается, что ос-

новые события разворачиваются прежде всего в региональном лимфоузле (или селезенке). Антиген доставляется туда макрофагами и антигенпрезентирующими клетками (или током лимфы) прямо из очага воспаления (подробнее об этих процессах см. гл. 7.1).

Огромную роль в запуске реакций адаптивного иммунитета играют «воспалительные» цитокины (IL-1; TNF α ; INF γ ; IL-6 и другие). Они активируют как лимфоциты, так и клетки их микроокружения, что создает благоприятную основу для кооперации клеток различных популяций.

Современные представления не исключают возможности включения процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов непосредственно в воспалительном очаге. Во всяком случае, все необходимые популяции клеток здесь присутствуют: Т-хелперы, В-клетки и макрофаги в качестве антигенпрезентирующих.

Тем не менее, это рассматривается скорее как исключение, нежели, как правило. Считается все-таки, что развитие реакций адаптивного (приобретенного) иммунитета начинается с развития воспалительной реакции в региональном лимфоидном органе с дальнейшим «улавливанием» соответствующих лимфоцитов и запуском начальных этапов специфического иммунитета именно во вторичном лимфоидном органе.

Подробнее все эти процессы рассмотрены в главах 7.1 и 7.2.

6.5. ЗАВЕРШЕНИЕ ИЛИ ХРОНИЗАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Острый воспалительный процесс может благополучно завершиться в случае полного уничтожения индуктора воспаления (возбудителя инфекции и его антигенов). Если организм не способен ликвидировать антигенный стимул, то развивается хронизация воспалительного процесса.

В первом случае (при затухании реакций антигенной стимуляции) в очаге начинают преобладать цитокины, которые ингибируют миграцию новых клеток и препятствуют распространению воспалительной реакции. Одновременно они подавляют активность респираторного взрыва и дегрануляцию клеток.

На завершающем этапе воспаления большую роль отводят макрофагам. С макрофагами связывают реализацию фибринопластических операций в организме. Именно они приводят к синтезу новых коллагеновых структур и заживлению дефекта.

Имеются также сообщения о том, что макрофаги участвуют в регенерации капилляров и восстановлении кровоснабжения в пораженном участке.

В случае длительной персистенции антигена в очаге воспаления процесс переходит в хроническую стадию. Изменяется состав клеточного эксудата. В нем почти отсутствуют нейтрофилы, однако довольно много лимфоцитов и макрофагов.

В условиях постоянного антигенного раздражения и выделения все новых порций цитокинов происходит дифференцировка макрофагов в эпителиоидные клетки. Они секретируют большое количество $TNF\alpha$. Иногда они сливаются, формируя гигантские клетки. Хроническое воспаление часто завершается формированием гранулем.

Длительная реакция воспаления часто приводит к срыву толерантности на собственные антигены и развитию аутоиммунных процессов. Можно выделить несколько механизмов, связанных с воспалением, которые приводят к срыву толерантности.

1. Аутореактивные Т- и В-клетки постоянно присутствуют в организме. Аутоантигены, выделяющиеся при воспалении, выступают в роли фактора селекции. В результате развивается иммунный ответ на собственные антигены.

2. Причиной могут быть микробные антигены, имеющие структурное родство (перекрестно-реагирующие) с аутоантигенами. В отдельных случаях даже чужеродные микробные антигены могут непосредственно стимулировать аутореактивные лимфоциты (по механизму суперантигенов).

3. К срыву толерантности могут приводить нарушения в цитокиновой регуляции. Например, длительная выработка $IFN\gamma$ при хроническом воспалении приводит к экспрессии молекул МНС класса II у некоторых соматических клеток. В результате в качестве антигенов начинают представляться молекулы собственных клеток.

Таким образом, воспалительный процесс либо завершается (с прекращением антигенного стимула), либо переходит в хроническую стадию (если интенсивная антигенная стимуляция сохраняется).

6.6. ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОМ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспалительный процесс в той или иной степени развивается практически при любой инфекционной патологии. Он является как бы базисом, на котором строятся все другие реакции иммунного ответа. В связи с этим возможности управления воспалением чрезвычайно интересны для терапии инфекционных болезней.

6.6.1. Подавление воспалительной реакции

Наиболее часто в клинической практике возникает необходимость в подавлении чрезмерно выраженной воспалительной реакции.

Следует отметить, что с позиции инфекционной патологии нормальное развитие воспалительного процесса служит индикатором успешного развития защитных реакций. Воспаление не нуждается в каких-либо специальных методах подавления, поскольку одновременно будут угнетаться и противoinфекционные защитные механизмы. Применение противовоспалительной терапии оправдано только в случае очень бурного или длительно протекающего воспалительного процесса, в котором составляющая инфекционного фактора незначительна.

В настоящее время можно выделить несколько основных групп лекарственных препаратов, широко используемых для подавления различных механизмов воспаления.

1. Кортикостероиды и препараты этой группы. Кортикостероиды — это естественные регуляторы активности воспалительной реакции в организме. Считается, что кортикостероиды блокируют развитие воспаления путем подавления синтеза простагландинов, которые играют важную роль в развитии сосудистой реакции при воспалении.

Как полагают, блокада синтеза простагландинов связана с подавлением кортикостероидами активности фосфолипазы A2. Этот фермент необходим для реакций выделения из фосфолипидов арахидоновой кислоты, которая и служит источником синтеза простагландинов. Полагают, что кортикостероиды индуцируют синтез белков семейства липокортинов, которые, в присутствии ионов кальция имеют выраженную тенденцию к связыванию с анионными фосфолипидами. Благодаря такому конкурентному связыванию фосфолипаза A2 уже не может высвобождать арахидоновую кислоту в достаточном количестве. Кроме того, есть данные, что эти белки могут непосредственно связываться с фосфолипидом A2 и блокировать ее активность.

Данный механизм регуляции является естественным процессом и происходит в живом организме постоянно.

Кроме того, на поверхности многих клеток имеются рецепторы к кортикостероидам (например, на тучных клетках и базофилах). Поэтому кортикостероиды могут непосредственно подавлять активацию и дегрануляцию этих клеток и, как следствие, развитие воспаления при аллергиях.

Кортикостероиды — очень ценные препараты, часто спасающие жизнь больного. Однако следует помнить, что они подавляют воспаление, не устраняя его причины. Кортикостероиды неплохо переносятся, даже в высоких дозах, однако при их длительном применении (как и других гормональных препаратов) возникает много проблем: гипертензия, остеопороз, истончение кожи, глаукома, повышенная чувствительность к инфекциям и т. д.

2. Нестероидные противовоспалительные препараты. Эти препараты представляют собой довольно разнородную группу химических веществ, которые объединяет одно свойство. Все они подавляют биосинтез простагландинов в живом организме.

При этом подавление биосинтеза простагландинов достигается не путем блокады процессов высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов, как у кортикостероидов. В данном случае непосредственно нарушается процесс синтеза простагландинов из уже свободной арахидоновой кислоты. Благодаря подавлению активности фермента циклооксигеназы, нарушается синтез начальных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — циклической эндоперекиси PGG₂.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут подавлять активность циклооксигеназы разными путями — прямым связыванием препарата с ферментом или блокадой его активности. Наиболее характерный пример первого варианта — ковалентное связывание ацетилсалициловой кислоты с остатком серина в составе оксигеназы и подавление ее активности. Некоторые препараты (ибупрофен, пироксикам) связываются с ферментом обратимо благодаря гидрофобным связям. Таким образом, они конкурируют с природным субстратом — арахидоновой кислотой.

Подавление активности циклооксигеназы может происходить вследствие конкуренции с перекисью водорода и липоперекисями. Дело в том, что для активации этого фермента необходимы небольшие количества H₂O₂ и липоперекисей (≈ 10 нМ). И некоторые противовоспалительные препараты (парацетамол, например) наряду с тем, что они связываются с циклооксигеназой, способны подавлять ее активность и путем конкуренции с этими перекисями. В условиях же большого количества перекисей, например, в очаге острого воспаления, парацетамол неэффективен. Однако при невысоком уровне лейкоцитарной инфильтрации его эффект проявляется в достаточной степени.

Кроме ингибции синтеза простагландинов, эти препараты (например, индометацин и фенаматы) оказывают ингибирующее действие на другие ферменты — фосфолипазу A₂, диацилглицеролкиназу и диацилглицероллипазу.

Неспецифические эффекты противовоспалительных препаратов могут быть связаны и с гидрофобностью их молекул. Основные нестероидные противовоспалительные препараты представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1.
Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов в зависимости от химического строения.

<i>Производные салициловой кислоты</i>	
Ацетилсалициловая кислота	Салицилат натрия Дифлунисал
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	
Напроксен Ибупрофен Кетопрофен	Флурбипрофен Бруфен Фенбруфен
<i>Производные анилина</i>	
Парацетамол	
<i>Ацетокислоты</i>	
Индометацин Фенклофенак	Сулиндак
<i>Оксикамы</i>	
Пироксикам	
<i>Пирозолоны</i>	
Оксифенбутазон Азапропазон	Фенилбутазон
<i>Производные фенамовой кислоты</i>	
Мефенамовая кислота	Меклофенамовая кислота

Все эти препараты обладают тремя основными эффектами, связанными с ингибированием синтеза простагландинов:

- 1) противовоспалительным — рассмотрен выше;
- 2) анальгезирующим — связан с подавлением синтеза простагландинов в мозге. Возможно, здесь играют роль и другие, пока недостаточно изученные, механизмы;
- 3) жаропонижающим — благодаря блокаде простагландина E, образующегося в гипоталамусе. PGE_2 в гипоталамусе участвует в настройке механизмов регуляции температуры тела. Особенно эффекты PGE_2 выражены в присутствии интерлейкина 1 (IL-1).

Таким образом, с помощью описанных выше препаратов те или иные механизмы воспалительной реакции могут быть заблокированы.

6.6.2. Стимуляция воспалительной реакции

Развитие воспалительных реакций бывает целесообразно стимулировать при терапии или диагностике вялотекущих, хронических воспалительных процессов. Для получения этого эффекта могут быть использованы:

- 1) специфические антигенные препараты (вакцины) в иммунизирующих или супериммунизирующих дозах;
- 2) неспецифические иммуностимуляторы в больших дозах;
- 3) воспалительные цитокины — $\text{TNF}\alpha$; $\text{IFN}\gamma$; IL-1.

В целом же необходимость в подобных манипуляциях возникает достаточно редко и должна проводиться с большой осторожностью.

7. АДАПТИВНЫЙ (ПРИОБРЕТЕННЫЙ) ИММУНИТЕТ — ВТОРАЯ (СПЕЦИФИЧЕСКАЯ) ЛИНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Реакции адаптивного иммунитета развиваются сразу же вслед за реакциями воспаления. В организме они сводятся к отбору и быстрому размножению лимфоцитарных клонов, способных специфически распознавать антигены возбудителя. В дальнейшем клетки этих клонов, дифференцируясь, вырабатывают специфически направленные молекулы — антитела, или, специфически распознавая мишени, убивают их.

Антитела резко усиливают эффективность реакций первой линии защиты (фагоцитоза, внеклеточного цитолиза, цитолитических эффектов комплемента и др.) Они повышают «прицельность» действия этих реакций, указывая направление атаки факторам врожденного неспецифического иммунитета.

Как следует из предыдущего раздела, включение первой линии иммунной защиты основано на проявлении реакций врожденного иммунитета. Развиваются они благодаря древним, эволюционно закрепившимся механизмам распознавания компонентов возбудителей и материала собственных поврежденных клеток. Для удаления из организма непатогенных и слабовирулентных микроорганизмов этих факторов, по всей видимости, вполне достаточно.

В случае же массивного заражения или высокой вирулентности внедрившихся микроорганизмов в защиту вступает вторая, более специализированная линия обороны.

Включается она практически одновременно с развитием реакций неспецифического, врожденного иммунитета. Однако для ее развития требуется время, поэтому проявляется она несколько позже.

7.1. ТРАНСПОРТ АНТИГЕНОВ

Развитие специфических иммунных реакций требует взаимодействия разных клеток, и прежде всего Т- и В-лимфоцитов, которые способны распознавать специфичность антигенов. Наиболее благоприятные условия для такого взаимодействия

имеются только в структурах специализированных органов. Ими, как уже было сказано, являются вторичные органы лимфоидной системы (лимфоузлы, селезенка и др.).

Таким образом, антиген (нативный или разрушенный) может быть доставлен из очага воспаления в местный лимфоидный орган либо с током лимфы (или крови), либо антигенпрезентирующими клетками. Полагают, что второй путь более совершенен и является основным.

Примером поступления антигена в лимфатический узел может служить захват и транспортировка антигенного материала с кожной поверхности белыми отростчатыми эпидермоцитами (см. гл. 3.3). При этом происходит их дифференциация (превращение) через стадию вуалевой клетки в зрелые дендритные клетки, способные представлять этот антиген антигенспецифическим лимфоцитам. Так как интердигитальные клетки локализованы в лимфоузлах преимущественно в тимусзависимых зонах, то этот путь транспортировки антигена рассматривают как основной фактор включения Т-клеточного ответа.

При другом варианте поступления антигена с током крови или лимфы наибольшее значение приобретает связывание и презентация антигенов макрофагами и В-лимфоцитами. Кроме того, целый ряд антигенов (Т-независимые антигены) могут непосредственно сами включать В-клетки, связываясь с их антигенраспознающим рецептором (BCR).

7.2. ЗАДЕРЖКА (УЛАВЛИВАНИЕ) ЛИМФОЦИТОВ И ЗАПУСК НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПОВ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Сразу же после доставки в лимфатический узел продуктов из очага воспаления (антигенов, продуктов активированных клеток и т. д.) в соответствующем лимфоидном органе развиваются процессы, напоминающие реакции локального воспаления. При этом развивается сосудистая реакция, а активированные макрофаги и клетки стромы лимфоузла начинают выделять воспалительные цитокины (IL-1, TNF α , IL-6), пептиды-хемокины и др. Интенсивность кровотока и рециркуляция при этом возрастают.

Вслед за этим развивается интересный эффект, получивший название задержки или улавливания («ареста») лимфоцитов.

Вначале под влиянием цитокинов (особенно β -хемокинов) происходит задержка в лимфоузле всех лимфоидных клеток. Через несколько минут отток восстанавливается, но сохраняется запрет на отток клеток, несущих специфичные рецепторы к данному антигену.

Полагают, что эффекты задержки оттока лимфоцитов развиваются в ответ на специфическое связывание лимфоцитарных рецепторов с антигеном. Причем этот процесс совпадает с начальным этапом активации клеток воспалительными цитокинами.

Таким образом, в течение короткого времени (несколько часов) в лимфоузле происходит скопление основной массы антигенспецифичных лимфоцитов организма. Эффект этого механизма очень результативен для развития иммунного ответа, поскольку концентрация циркулирующих клеток, более или менее специфичных к данному антигену, вначале чрезвычайно мала. Механизм же улавливания позволяет эффективно концентрировать их в одном месте.

Исходным для запуска адаптивного иммунного ответа является момент, когда в региональном лимфоидном органе присутствуют:

- 1) антигенпрезентирующие клетки, несущие на своей поверхности антигены в комплексе с молекулами МНС класса II;
- 2) активированные лимфоциты разных популяций, специфичные к данному антигену;
- 3) микроокружение, обеспечивающее синтез соответствующих цитокинов — IL-1, IL-12, хемокинов и др.

Как правило, для запуска иммунного ответа (для большинства антигенов) требуется активация Т-хелперов — Th. Антигены, ответ на которые развивается с помощью Th, получили название тимусзависимых, а сам ответ — тимусзависимым иммунным ответом. Другой вариант, когда участия Th не требуется, называют тимуснезависимым иммунным ответом.

Полагают, что активация Th происходит следующим образом. В тимусзависимых зонах лимфоидных органов Th контактируют в норме с дендритными клетками. В условиях «улавливания» такой контакт часто устанавливается через экспрессированные на дендритных клетках молекулы ICAM-1, взаимодействующие с интегрином LFA-1. При распознавании Т-хелпером соответствующего антигенного комплекса на поверхности APC возникает сигнал, который активирует интегрин и делает всю связь более прочной. В этом случае возникает еще одна связь: корецептор CD28 взаимодействует с CD80 и CD86 на мембране дендритной клетки (см. гл. 3.6.1.1).

В итоге через TCR и корецепторы в клетку подается сигнал, приводящий к активации клетки и экспрессии на ее поверхности рецептора для IL-2.

Сущность этого внутриклеточного сигнала состоит в реакции фосфорилирования тирозина, осуществляемой тирозинкиназами, ассоциированными с корецепторами CD4. В дальнейшем запускается каскад реакций, в которых существенную роль играют тирозинкиназы разных групп. В итоге это приводит к активации фосфолипазы C. Она индуцирует высвобождение внутриклеточного Ca^{++} , который связывается с кальцинефрином и активирует цитоплазматические факторы транскрипции. Мигрируя в ядро, они включают гены, необходимые для выработки IL-2 и экспрессии рецепторов для IL-2. (подробнее см. гл. 3.6.2). К тому же эти Т-хелперы начинают сами выделять IL-2, включая самоактивирующий механизм запуска пролиферации. То есть в результате происходит усиленное размножение клеток данного клона. Биологический смысл этого явления вполне понятен — оно позволяет в короткое время увеличить малочисленную популяцию антигенспецифических клеток во много раз.

После нескольких делений (такие клетки называют Th0-клетки) происходит разделение хелперов на две основные субпопуляции, Th1 и Th2 (см. гл. 3.5.2), определяющие в дальнейшем преимущественный тип иммунного ответа — клеточный или гуморальный.

В «решении» дилеммы — пойдет ли ответ по клеточному или гуморальному типу — принимают участие многие факторы. Прежде всего, это зависит от структуры и дозы самого антигена, а также от путей его проникновения в организм. Так, дифференциации в Th1 и развитию клеточного ответа способствуют:

- *высокие или очень низкие дозы антигена;*
- *наличие в его составе гидрофобных групп;*
- *представление антигена макрофагами и дендритными клетками лимфоузлов;*
- *высокие концентрации IL-12 в микроокружении лимфоцитов;*
- *проникновение антигена через кожные барьеры.*

Дифференцировке в Th2 и развитию гуморального ответа способствуют:

- *средние дозы антигена;*
- *презентация антигена В-клетками;*
- *высокие концентрации IL-4 и микроокружение селезенки или лимфоидных органов слизистых оболочек;*
- *пероральное или интраназальное проникновение антигена.*

Для направления дифференцировки Th0 в нужную сторону существуют различные вещества. Например, вакцинация с пол-

ным адъювантом Фрейнда приводит к развитию клеточного ответа (Th1), а совместно с алюмокалиевыми квасцами или гидроокисью алюминия — к гуморальному (Th2). Для усиления дифференцировки в направлении Th2 клеток используется также холескальцийферрол.

Если образуется «перевес» той или иной популяции, то это положение впоследствии только укрепляется, поскольку существует их взаимный антагонизм. Продукт Th1 — интерферон γ подавляет развитие Th2 клеток, а продукт Th2-клеток — IL-10 подавляет развитие Th1 хелперов. Эти механизмы поддерживают определенную доминантность и антагонизм клеточной и гуморальной форм иммунного ответа. По всей видимости, организм как бы «нашупывает», какой механизм наиболее эффективен для нейтрализации возбудителя, и затем концентрируется именно на нем, не «тратя силы» на реализацию неэффективных механизмов.

Тем не менее, в естественных условиях инфекционного процесса проявления недоминантной формы тоже могут сохраняться, особенно на ранних этапах развития инфекционной болезни.

Следует отметить, что тип иммунного ответа во многих случаях может служить прогностическим признаком. Например, появление высоких титров антител при туберкулезе или лепре означает неблагоприятный прогноз для течения болезни.

Таким образом, запуск реакций специфического иммунного ответа обычно имеет в своей основе:

- 1) развитие воспалительной реакции в лимфоидном органе;
- 2) концентрацию антигенспецифических клонов лимфоцитов;
- 3) активацию и пролиферацию Т-хелперов с дальнейшей ориентацией дифференцировки в Th1-клетки (клеточный иммунный ответ) или в Th2 (гуморальный иммунный ответ).

7.3. КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Клеточный иммунный ответ довольно разнообразен, и не все его проявления достаточно изучены.

В настоящее же время можно выделить несколько типов клеточного иммунного ответа, которые различаются как по механизму реакции, так и по составу участвующих клеток:

- 1) реакция гиперчувствительности замедленного типа;
- 2) цитотоксический Т-клеточный ответ;

3) реакция отторжения трансплантата.

Из них первые две наиболее значимы для инфекционной патологии и потому будут рассмотрены подробнее.

7.3.1. Гиперчувствительность замедленного типа

Гиперчувствительность замедленного типа была одной из первых иммунологических реакций, которая использовалась для диагностики туберкулеза, и потому довольно хорошо изучена.

В основе реакции замедленного типа лежит специфическое иммунное воспаление, которое развивают неспецифические клетки — макрофаги. Однако для развития такой воспалительной реакции макрофаги должны быть активированы специфическими Т-хелперами. Это подразумевает, что организм должен быть сенсibilизирован (т. е. предварительно должен контактировать с определенным антигеном). Благодаря этому в организме появляются Th-клетки, специфически распознающие этот конкретный антиген.

После контакта с клетками APC_S, презентирующими антиген, Т-хелперные клетки начинают выделять смесь цитокинов (IFN γ , TNF α , IL-2). Эти цитокины мощно активируют макрофаги. В ответ макрофаги развивают реакции респираторного взрыва и секреторной дегрануляции, секретируют NO⁻ и ее метаболиты. Это способствует разрушению не только инфекта, но и собственной ткани. В результате, на месте проникновения инфекта (или антигена) развивается локальное воспаление, выражающееся в формировании ограниченной плотной припухлости.

Реакции замедленного типа могут развиваться только в организме, в котором имеется многочисленная популяция специфических для данного антигена Т-хелперов, вернее, Th1-клеток. Такая ситуация может развиваться в инфицированном, вакцинированном или специально сенсibilизированном организме. Гиперчувствительность замедленного типа является одной из форм защиты организма от инфекта.

При этом вначале развивается индуктивная фаза, в которой, как отмечено выше, происходит активация Th0 (CD4⁺), а затем их дифференцировка. В данном случае в направлении Th1. Затем во второй (эффекторной) фазе реакции эти Th1 клетки взаимодействуют с APC_S, презентирующими им тот же антиген. Возникает сигнал (через TCR), который усиливается взаимодействием костимулирующей молекулы CD28 (со стороны Th1) и молекулы CD80 (со стороны макрофага). При этом Th1 активируется и начинает синтезировать цитокины IFN γ , IL-2, TNF α , GM-CSF.

Эти цитокины (особенно $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$) мощно активируют макрофаги, которые приобретают выраженные бактерицидные и цитолитические свойства. Одновременно они сами выделяют большой набор цитокинов ($IL-1$, $IL-6$, $TNF\alpha$, $IL-12$), хемокины, O_2^- , NO и другие продукты. Большое количество таких цитокинов обуславливает развитие широкого спектра общих и местных реакций. Вырабатываемые хемокины и продукты деструкции тканей привлекают в очаг новые моноциты. Присутствие GM-CSF стимулирует миелопоэз, а $IL-2$ — пролиферацию Т-лимфоцитов.

Характерно, что воспалительная реакция сопровождается при этом довольно слабо выраженной сосудистой реакцией. Вместе с тем в очаге воспаления развивается интенсивная инфильтрация тканей, что выражается в сильном уплотнении воспаленного участка.

Таким образом, в основе гиперчувствительности замедленного типа лежит не активность цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов (как считалось раньше), а деятельность Т-хелперов ($CD4^+$ клеток), активирующих макрофаги, которые в свою очередь и вызывают воспалительную реакцию.

7.3.2. Цитотоксическая реакция Т-клеток

Специфический цитотоксический эффект (специфический контактный киллинг) обычно развивают Т-киллеры, т. е. Т-клетки, как правило, несущие маркер $CD8^+$. Активацию этих клеток обуславливают APCs. Однако антиген (пептид) должен быть встроен не в продукты МНС класса II, а в молекулы МНС класса I (см. гл. 3.5.2). Такая активация может быть обусловлена распознаванием антигена Т-клеточным рецептором и включением коstimулирующих молекул $CD28-CD80$. Конечным результатом этого процесса является активация Т-киллера, его бласттрансформация и экспрессия на его поверхности рецепторов для $IL-2$. В дальнейшем присутствующие здесь же активированные Т-хелперы ($Th1$) выделяют $IL-2$. Выполняя роль фактора роста, цитокин заставляет данный клон Т-киллеров пролиферировать. Кроме того, $IL-2$ могут вырабатывать и сами $CD8^+$ -клетки, что обеспечивает им размножение по аутокринному механизму самоподдержания.

Следует отметить, что мембранный контакт для пре-Т-киллеров с Т-хелперами абсолютно не обязателен (как это считалось раньше), а активация вполне может происходить с помощью цитокинов. Более того, описаны условия, когда дифференциация Т-киллеров происходила вообще без помощи Т-хелперов. Для этого необходима высокая концентрация $IL-2$, $TNF\alpha$ и/или $IL-15$.

Таким образом, контакт со специфическим пептидом включает каскад реакций, благодаря которым возникает возможность пролиферации и накопления большого количества клеток специфического клона. В дальнейшем эти клетки обеспечивают цитотоксический киллинг клеток-мишеней, на поверхности которых экспрессированы антигены нужной специфичности в комплексе с молекулами МНС класса I.

Основной механизм киллинга практически идентичен механизму с использованием перфоринов и гранзимов, который неспецифически развивают НК-клетки (см. гл. 6.3.4). Однако в отличие от неспецифических НК-клеток, репертуар киллерного механизма Т-клеток более разнообразен и совершенен.

Наряду с высвобождением гранул, важную роль в киллинге мишеней играет экспрессия на поверхности киллера лиганда для молекул Fas (CD95, молекулярная масса 48 кДа). Этот лиганд (FasL), взаимодействуя с Fas-молекулами мишени, передает «сигнал смерти» внутрь клетки, что и вызывает ее программированную гибель (апоптоз). Считается, что в передаче летальных сигналов клеткам-мишеням может участвовать также и $\text{TNF}\alpha$, который секретируют Т-киллеры (CD8^+). При этом апоптоз может развиваться и после того, как Т-киллер отделился от мишени.

Отмечают, что строение Fas-молекул и рецептора для $\text{TNF}\alpha$ очень похоже, а $\text{TNF}\alpha$ обуславливает гибель клетки-мишени также по механизму апоптоза. (Иногда киллерные эффекты через Fas-молекулы могут развивать и CD4^+ клетки.)

При взаимодействии этих рецепторов включается сигнал через молекулы, связанные с доменом гибели (DD) во внутриклеточной части рецептора Fas. Эти сигналы приводят к активации сериновых протеиназ — каспаз. Последние через каскад реакций активируют эндонуклеазы, а те, в свою очередь, включают дефрагментацию ДНК. Механизм расщепления ДНК — основной механизм апоптоза.

7.4. ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Специфический гуморальный иммунный ответ обусловлен секрецией В-лимфоцитами и плазматическими клетками специфических для антигена молекул, называемых антителами. Как упоминалось выше, антитела обладают бифункциональной активностью и могут связываться как с антигеном, так и с соответствующими рецепторами на поверхностях мембран многих клеток. Это их свойство и обуславливает огромное многообра-

ние иммунологических реакций. Различают две фазы гуморального иммунного ответа — индуктивную и продуктивную.

7.4.1. Индуктивная фаза гуморального ответа (распознавание антигена и взаимодействие с Т-хелперами)

Под индуктивной фазой гуморального иммунного ответа понимают процессы, в течение которых В-лимфоциты получают ряд необходимых сигналов для своей пролиферации и дифференцировки.

В механизмах получения стимулирующих сигналов у В-клеток имеются некоторые особенности. Это связано со способностью В-лимфоцитов выполнять роль специфической антигенраспознающей клетки, которая может как процессировать антиген, так и представлять его Т-хелперам, в составе комплекса с молекулами МНС класса II.

Различают два механизма включения В-клеток — тимусзависимый и тимуснезависимый.

1. Первый — тимусзависимый, требует участия в этом процессе активированных Т-хелперов (CD4⁺).

Полагают, что Т-хелперы предварительно должны быть активированы антигеном, презентированным другими APC_S (подробнее о процессах переработки антигена, его процессинге и презентации см. гл. 3.3). При этом отмечают, что В-лимфоциты имеют как бы два центра связывания (в этом проявляется их двойная природа — антигенраспознающей и антигенпрезентирующей клетки).

В-лимфоциты связывают свободные антигены соответствующей специфичности через В-клеточный рецептор (BCR). То есть образуется комплекс BCR — антиген.

Необходимо отметить ту важную роль, какую играют фолликулярные дендритные клетки. Они способны длительно сохранять антигены на своей поверхности, особенно в виде иммунных комплексов. Именно к этим антигенам, представленным на поверхности фолликулярных дендритных клеток, и «апробируют» сродство своих BCR те лимфоциты, которые присутствуют в составе лимфоидных фолликулов.

Если структура антигенного эпитопа оказалась комплементарной BCR (положительное распознавание), В-лимфоцит получает соответствующий сигнал. При этом важную роль в процессе взаимодействия играют корцепторные молекулы В-клеток (CD21, которые связываются с рецепторами CD23 на поверхности дендритных клеток). Формируется комплексный

сигнал, который приводит к экспрессии на поверхности В-лимфоцита молекулы Bcl-2, супрессирующей апоптоз. Это способствует тому, что клетка с таким маркером выживает и участвует в дальнейшем развитии иммунного ответа.

Все остальные В-клетки, не получившие такого сигнала (в результате неспецифичности BCR, неспособности связываться с дендритной клеткой или аутореактивные) и не получившие команды для экспрессии Bcl-2, подвергаются апоптозу и погибают.

Образовавшийся на поверхности В-лимфоцита комплекс BCR — антиген, погружается внутрь лимфоцита, где подвергается частичному расщеплению — процессингу.

Образующиеся в ходе процессинга антигенные пептиды встраиваются в молекулы МНС класса II и экспрессируются на поверхность В-клетки для предоставления Т-хелперам.

Таким образом, пептид, который предоставляется Т-хелперам, является составной частью той же молекулы, что и эпитоп, распознаваемый BCR. Однако он абсолютно не идентичен ему. Его природа и структура может быть совершенно иной. Если эпитоп, распознаваемый BCR, может быть пептидной, полисахаридной или иной природы, то эпитоп для Т-хелперов — обязательно пептид (см. рис. 3.5).

Полагают, что имеется определенный биологический смысл в таком, казалось бы, громоздком механизме. Он заключается в том, что в данном случае у В-клеток резко возрастает вероятность контакта с Т-хелперами, несущими специфичность к различным частям антигенной молекулы, которую уже распознал BCR. То есть В-лимфоцит, имеющий одну специфичность, может получать стимулирующий сигнал не от одного, а от нескольких вариантов Th, имеющих специфичность к различным эпитопам той же молекулы антигена.

Распознавание Т-хелперами соответствующей структуры на поверхности В-клетки (антигенного пептида в комплексе с молекулой МНС класса II) влечет за собой последствия как для В-лимфоцита, так и для этого Т-хелпера (подробно о механизмах связывания см. гл. 3.6.1.2).

В-клетка в результате такого контакта получает через BCR и CD40 мощный сигнал, который вызывает у нее пролиферацию (размножение) и дифференцировку в плазматические клетки. Этому способствуют и вырабатываемые Т-хелперами цитокины IL-4, 5, 6, 10.

Т-хелперы, получая сигнал в основном через TCR и рецептор CD28 (см. рис. 3.5), дифференцируются в Th-2 клетки (хел-

перы гуморального ответа) и начинают секретировать цитокины, необходимые для дальнейшего развития и дифференцировки В-клеток (IL-4, 5, 6, 10). В-клетки, выступая в роли антигенпрезентирующих клеток, как бы «склоняют» контактирующие с ними Th0-клетки «на свою сторону», и развитие иммунного ответа идет по гуморальному типу.

2. Второй — тимуснезависимый ответ не требует включающей роли Т-хелперов и развивается в ответ на антигены, получившие название тимуснезависимых.

В настоящее время считают, что эффект тимуснезависимых антигенов подобен эффекту митогенов и связан с их строением. Одни антигены, связываются на поверхности лимфоцита одной своей частью с BCR, а другой — с рецепторами для митогенов. При накоплении достаточного (порогового) их уровня на поверхности клетки, включается митогенный сигнал, который инициирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток.

Другие антигены имеют строение цепей с периодически повторяющимися фрагментами. Это способствует многоточечному связыванию рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, которое и обуславливает включение митогенного сигнала.

Считается, что развитие тимуснезависимого иммунного ответа происходит вне зародышевых центров, возможно даже — вне лимфоидных органов.

В дальнейшем, после нескольких стадий делений (пролиферации), наступает продуктивная фаза образования антител.

7.4.2. Продуктивная фаза иммунного ответа (синтез антител)

Под продуктивной фазой гуморального иммунного ответа понимают процессы, в результате которых образуются эффекторные клетки — плазматические клетки продуцирующие антитела, а также В-клетки памяти.

После размножения, инициированного событиями, описанными в предыдущем разделе, бластные В-клетки дифференцируются сначала в плазмобласт, а затем в плазматическую клетку. Эти процессы происходят в медуллярных шнурах лимфатических узлов, а также в белой и красной пульпе селезенки. Плазматические клетки слизистых оболочек мигрируют в Lamina propria слизистых оболочек. Возможно, что существуют и другие варианты.

Основной же механизм дифференцировки В-лимфоцитов заключается в том, что происходит переключение синтеза мембранных иммуноглобулинов (BCR) на растворимые молекулы, секретируемые во внеклеточное пространство. Секретируемые иммуноглобулины представляют собой антитела с той же специфичностью, что и BCR. При этом интенсивность синтеза иммуноглобулинов резко возрастает.

Синтез различных цепей иммуноглобулинов происходит в полисомах клетки. Сборка идет на мембранах комплекса Гольджи. Полагают, что сборка может выполняться двумя путями.

В первом случае сначала собираются тяжелые цепи, а затем к ним присоединяются легкие цепи. Во втором случае сначала собирается блок из одной тяжелой и одной легкой цепи. Затем два подобных блока соединяются. В аппарате Гольджи антитела подвергаются гликозилированию, после чего секретируются из клетки во внеклеточное пространство.

Зрелая цитоплазматическая клетка не делится и продуцирует антитела только одной специфичности (т. е. она моноспецифична). Продолжительность жизни плазматических клеток составляет 4–7 суток. После выработки своего ресурса плазматические клетки подвергаются апоптозу.

Важную роль в процессе антителообразования отводят механизму переключения классов антител. Обычно на начальных этапах первичного иммунного ответа синтезируются в основном антитела класса М. Они появляются на 2–3-й день после введения антигена.

На более поздних этапах появляются IgG, IgA и IgE. Переключение на выработку этих, более специфичных антител, обладающих более выраженным аффинитетом, осуществляется на уровне клеток-предшественников антителопродуцентов. При этом вначале изменяется класс мембранных рецепторов (BCR). И при переключении на синтез секретируемых иммуноглобулинов класс антител больше не меняется.

Для реализации переключения необходимо присутствие цитокинов:

IL-4 — для переключения на синтез IgG1 и IgE;

IFN α — для переключения на синтез IgG1 и IgG3;

Трансформирующий фактор роста (TGF) — для переключения на синтез IgA (см. табл. 7.1).

Отмечают, что переключение в значительной степени связано с Т-клетками. Перестройка структур ДНК зависит от сигналов, передаваемых через CD40L и цитокины.

Таблица 7.1.
Эффекты цитокинов при синтезе антител (у мышей)

Анти- тела	Цитокины, усиливающие синтез	Цитокины, подавляющие синтез	Цитокины, участвующие в переключе- нии синтеза Ig
Ig M	IL-6, IL-10	INF γ , TGF β	
Ig G1	IL-6	INF γ	IL-4
Ig G2a	—	IL-4	INF γ
Ig G3	—	IL-4, TGF β	INF γ
Ig A	IL-5, IL-10	—	TGF β
Ig E	IL-13, IL-10	INF γ , IL-12	IL-4

В процессе даже первичного иммунного ответа сродство (аффинность) антител существенно возрастают (в 10–100 раз). Полагают, что это связано с селекцией клонов В-лимфоцитов, обладающих наибольшим сродством к структурам антигена. Такой процесс — повышения аффинности антител в течение иммунного ответа — называют «созреванием аффинности антител».

Предлагают выделять четыре фазы в процессе первичного гуморального ответа.

1. Лаг-фаза — период после проникновения антигена, когда антитела в крови еще не обнаруживаются.

2. Лог-фаза — период логарифмического нарастания титров антител.

3. Плато-фаза — период, характеризующийся стабильным уровнем антител в крови.

4. Фаза затухания — период, в течение которого титры антител снижаются.

Время развития этих фаз и титр синтезируемых антител зависят от природы и структуры антигена, состояния организма, от дозы, путей проникновения антигена и т. д.

В процессе развития гуморального иммунного ответа происходит образование и накопление другого важного продукта — В-клеток памяти. Они представляют собой популяцию небольших долгоживущих лимфоцитов, имеющих на своей поверхности большое количество экспрессированных молекул $Bcl-2^{++}$, что надежно защищает их от апоптоза. Другой их важный опознавательный маркер — экспрессированные на мембране IgG или IgA (наивные В-лимфоциты несут в основном IgM).

Установлено, что В-клетки памяти образуются в зародышевых центрах вторичных фолликулов. В настоящее время не известны точные механизмы, которые детерминируют процессы развития В-клеток в цитоплазматические клетки или В-клетки памяти. Однако отмечается, что важную роль в этих процессах играют IL-1 и наличие мембранного рецептора CD23. Из вторичных фолликулов, В-клетки памяти поступают в кровяное русло. Здесь они циркулируют довольно длительное время (месяцы и годы).

Таким образом, В-клетки памяти — это циркулирующие долгоживущие клетки, готовые к быстрой пролиферации и синтезу антител.

7.5. РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА, СВЯЗАННЫЕ С ФУНКЦИЕЙ АНТИТЕЛ

Как упоминалось выше, антитела — это бифункциональные молекулы, вариабельные области которых обладают специфичностью к какому-либо антигену, а Fc-фрагмент имеет соответствующие рецепторы на мембранах многих клеток.

В связи с этим антитела способны:

- 1) образовывать растворимые и нерастворимые комплексы с антигеном;
- 2) опсонизировать крупные объекты, адсорбируясь своими Fab-фрагментами на поверхности этих объектов;
- 3) через Fc-рецепторы адсорбироваться на мембранах некоторых клеток и армировать их (т. е. во 2-м и 3-м случае они выполняют функции лиганда для специфического связывания антигена с поверхностью клетки);
- 4) активировать комплемент по классическому пути.

Такие свойства иммуноглобулинов позволяют клеткам врожденного неспецифического иммунитета выполнять свои защитные функции более прицельно и эффективно, используя антитела.

7.5.1. Специфическая нейтрализация

Реакция нейтрализации инфекта может идти путем простого присоединения антител к антигену. Особенно нагляден пример растворимых молекул с ферментативной или токсигенной активностью. Антитела, присоединяясь к такому растворимому антигену, стерически изменяют его конформационную структуру, меняют гидрофобность и электрический заряд молекулы. В результате фермент или токсин уже не может выполнять свои функции и нейтрализуется. Следствием этого может быть ингибция патогенных эффектов возбудителя (возможно, даже и его жизнеспособности).

В наибольшей степени эти функции свойственны антителам классов IgA и IgG2.

7.5.2. Активация комплемента и цитолиз

Антитела, при взаимодействии со специфическим антигеном, активируют комплемент по классическому пути, что приводит к образованию цитолитического комплекса на поверхности клетки мишени. В конечном итоге это вызывает лизис клетки, несущий этот специфический антиген.

Различные реакции, связанные с образованием комплексов антиген—антитело, так или иначе способствуют развитию механизмов активации комплемента. Это приводит к многообразным неспецифическим реакциям (опсонизация, хемотаксические эффекты, анафилаксия и т. д.), самыми непосредственными участниками которых являются активированные компоненты комплемента (см. гл. 4.1.1).

7.5.3. Активация фагоцитоза

В фагоцитарных реакциях неспецифического иммунитета связывание с объектом фагоцитоза происходит с помощью лектинов и других неспецифических рецепторов (см. гл. 3.1). «Армирование» (от англ. *arm* — вооружение) фагоцитов антителами (т. е. адсорбция антител на поверхности фагоцита через Fc-рецепторы) резко повышает их фагоцитарную активность в отношении специфической мишени. Обычно «армирование» макрофагов происходит через FcγR1 рецепторы. Такие макрофаги в научной литературе часто называются «иммунными» макрофагами (см. рис. 7.1).

Армированный (иммунный) макрофаг

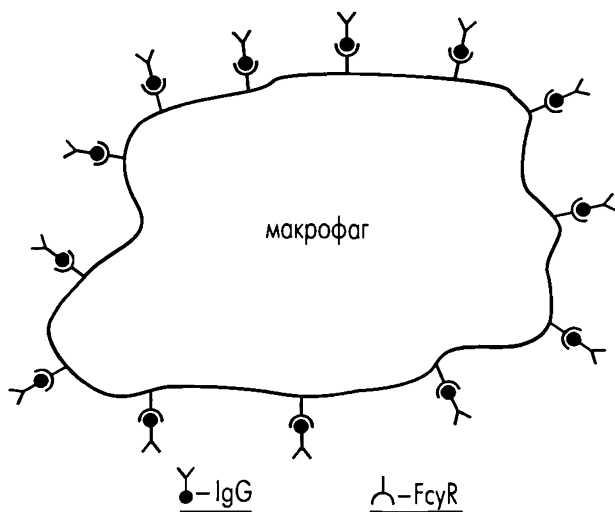


рис. 7.1.

В другом варианте антитела вначале фиксируются (Fab фрагментами) на поверхности крупного объекта, опсонизируя его. В дальнейшем, через Fc-рецепторы, этот комплекс присоединяется к фагоциту.

7.5.4. Реакции контактного и внеклеточного цитолиза, связанные с антителами

Обычные реакции цитолиза, развиваемые факторами естественного иммунитета, могут быть значительно усилены в отношении какого-либо объекта при «армировании» киллерных клеток специфичными к этому антигену антителами. Можно гметить несколько таких эффектов.

1. «Иммунные» макрофаги (т. е. «армированные» антителами) при взаимодействии с соответствующим специфическим антигеном на поверхности мишени получают очень сильный ак-

тивирующий сигнал. В результате их потенциал для внеклеточного и контактного цитолиза резко усиливается. Возрастает также бактерицидная и переваривающая способность этих клеток.

2. Другим типом клеток, увеличивающих свою эффективность за счет взаимодействия антител и антигенов, являются НК-клетки, точнее, их субфракция (так называемые К-клетки). Они несут на своей поверхности рецептор $Fc\gamma RIII$ (CD16), способный связываться с IgG1 и IgG3. В случае опсонизации мишени антителами этого класса в реакцию могут включаться естественные киллеры (NK). Тогда начинаются антителозависимые цитотоксические реакции контактного киллинга.

3. Достаточно эффективной киллерной реакцией является внеклеточный цитолиз, развиваемый эозинофилами. Эти клетки несут на мембране рецепторы $Fc\gamma RII$ (CD32) и $Fc\epsilon RII$ (CD23). При опсонизации мишени антителами классов IgG и IgE эозинофилы присоединяются к ним через эти рецепторы и целенаправленно осуществляют функцию внеклеточного цитолиза (см. гл. 3.2.1 и 6.3.2). Особенно важны для этих реакций антитела класса E, присоединяющиеся через $Fc\epsilon RII$ -рецептор. Значимую роль отводят здесь также IL-5 (активатору эозинофилов), продуцируемому Th2-клетками.

4. Освобождение активных субстанций тучными клетками и базофилами тоже связано с функциями специфических антител. Эти клетки несут на своей поверхности высокоаффинный рецептор к IgE ($Fc\epsilon RI$). Он способен связывать антитела класса E как в составе иммунных комплексов, так и в свободном состоянии. Антиген взаимодействует с антителами, фиксированными на мембране, или же иммунные комплексы присоединяются к мембранным рецепторам клеток. Антиген, как бы «стягивает» эти рецепторы и индуцирует сигналы, вызывающие дегрануляцию. В результате этого в окружающую среду в большом количестве поступают гистамин, гепарин, эйкозаноиды, цитокины и другие активные вещества. Эти вещества играют основную роль в развитии некоторых аллергий (см. гл. 7.6), приводящих к воспалению.

Этот процесс может играть важную роль в защите от крупных чужеродных объектов, особенно паразитарного характера. Считается, что именно в этом главное биологическое предназначение гистамина, гепарина и других активных веществ.

Таким образом, в реализации большинства реакций как врожденного, так и приобретенного иммунитета используются одинаковые «базовые» механизмы. Однако приобретенная в

процессе иммунного ответа специфичность к конкретному антигену позволяет значительно усилить эффективность борьбы с инфекцией — благодаря специфически направленному действию лигандов-антител и активирующих цитокинов. Последние продуцируют разнообразные клетки иммунной системы, прежде всего, активированные антигеном Т-хелперы.

7.6. АЛЛЕРГИЯ

Явление аллергии часто относят к иммунопатологии и «ошибкам иммунитета». Тем не менее, аллергические реакции развивались в процессе эволюции именно как защитные, особенно против крупных чужеродных объектов (гельминтов, например). Эту роль аллергические реакции и продолжают играть при многих инфекционных и паразитарных болезнях.

Однако высокая интенсивность и «целевая направленность» таких реакций не всегда оправдана и наносит значительный вред организму больного. В связи с этим такие реакции часто называют гиперчувствительностью. Многие авторы вообще предполагают рассматривать реакции аллергии как «нежелательный» побочный эффект.

Во многих случаях имеется индивидуальная чувствительность к развитию аллергических реакций. P.Gell и R.Coombs предложили разделить все известные виды гиперчувствительности на четыре основных типа. (см. табл. 7.2).

Согласно их классификации различают:

Тип I. Реакция гиперчувствительности немедленного типа, инициируемая иммуноглобулинами класса Е (реагинами). Эти антитела фиксируются на тучных клетках и базофилах (через FcεRI-рецептор). При фиксации антигена (аллергена), на связанных с мембранами антител или при адсорбции на FcεRI-рецепторе клеток комплекса «IgE—антиген», развивается дегрануляция базофилов и тучных клеток.

Тип II. Гиперчувствительность цитолитического типа, обусловленная адсорбцией антигенов на поверхности каких-либо клеток (чаще — эпителия или эндотелия сосудов). Образующиеся к этим антигенам антитела (обычно IgG1- и IgG3-классов), соединяясь с антигеном, индуцируют развитие реакций активации комплемента и комплементзависимого цитолиза

Таблица 7.2.
Дифференциальные признаки
реакций гиперчувствительности

Тип реакций	Другие названия	Молекулы, связывающие антиген	Механизм действия
Тип I	Гиперчувствительность немедленного типа (анафилактическая); ГНТ	Ig E (реагины)	Дегрануляция тучных клеток
Тип II	Цитотоксическая гиперчувствительность	IgG1, IgG3	Комплемент-зависимый цитолиз клеток
Тип III	Иммунокомплексная гиперчувствительность	IgG (IgM)	Адгезия иммунных комплексов на клетках и реакция на них клеток иммунной системы
Тип IV	Гиперчувствительность замедленного типа ГЗТ	TCR	Антиген активирует Т-клетки, которые в свою очередь активируют макрофаги. Последние развивают реакции воспаления

(см. гл. 4.1.1). В конечном счете это приводит к цитолизу клеток, на которых фиксировался антиген.

Тип III. Гиперчувствительность иммунокомплексного типа, обусловленная образованием иммунных комплексов IgG с растворимым антигеном. Элиминация таких комплексов

(особенно крупных и при избытке антигена) часто бывает затруднена, и они откладываются на поверхности различных клеток.

Типичные болезни	Иммунные комплексы, образованные в результате взаимодействия антител с антигеном, существуют, как правило, в растворимой форме. Обычно они выводятся почками или утилизируются макрофагами. Однако при некотором избытке антигена, могут образовываться нерастворимые комплексы, выпадающие в виде преципитата. Этому способствует и недостаточная активность комплемента (в норме, при связывании компонентов комплемента преципитирующими комплексами, последние растворяются). Неспособность фагоцитов элиминировать эти преципитаты (в результате низкой активности или их неспособность связывать некоторые классы антител, IgA, например) также резко усугубляет эти процессы. Чаше всего иммунные комплексы откладываются на эндотелии сосудистых стенок и на базальной мембране.
Поллиноз, бронхиальная астма, анафилаксия	Преципитация иммунных комплексов влечет за собой целый ряд событий:
Миастения, гемолитическая анемия, агранулоцитоз	1) происходит активация комплемента по классическому пути; 2) накопление компонентов комплемента C3a и C5a (анафилатоксинов) привлекает в место развития реакции макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, которые инициируют развитие реакций внеклеточного цитолиза; 3) в сосудах происходит агрегация тромбоцитов. Все эти вместе взятые реакции способствуют развитию воспаления в месте проникновения антигена (аллергена).
Системная красная волчанка, иммуно-комплексный гломерулонефрит, узелковый периартериит	
Сахарный диабет (тип-1), ревматоидный артрит, положительные реакции на туберкулин	

Тип IV. Гиперчувствительность замедленного типа — замедленные реакции, развитие и характер которых был описан в главе 7.3.1.

Аллергию начали изучать довольно давно, еще в начале прошлого века. В связи с этим в литературе часто встречается описание феноменов экспериментального проявления некоторых типов аллергий (например, феномен Артюса, анафилакти-

ческий шок и др.). В настоящее время расшифровка молекулярных механизмов этих реакций позволяет более ясно представлять их природу. Приведем несколько примеров:

1. Анафилактический шок вызывается образованием комплексов IgE — аллерген и фиксацей их на тучных клетках. Интенсивно выделяющийся в результате дегрануляции гистамин и другие продукты способствуют быстрому развитию коллапса и смерти (тип I).

2. Феномен Артюса, связанный с фиксацией иммунных комплексов на клетках эндотелия. Описанный выше механизм (тип III) приводит к поражению этих клеток, повышению проницаемости кровеносных сосудов. Это влечет за собой клинические проявления — отек, геморрагии и некроз на месте введения антигена.

3. Феномен Овери: антигены, связываясь с фиксированными на мембранах базофилов антителами, индуцируют их дегрануляцию и развитие воспаления. В результате повышается проницаемость сосудов, которая обнаруживается по прокрашиванию краской (вводимой внутривенно) места инъекции аллергена (тип III).

Таким образом, имеющаяся классификация пока вполне удовлетворяет уровню наших знаний о механизмах аллергических реакций и объясняет их клиническое проявление.

Суммируя все вышесказанное, еще раз отметим, что в настоящее время выделяют четыре типа аллергии (гиперчувствительности), характеризующихся различными механизмами развития (см. табл. 7.2):

тип I — немедленного типа (анафилактическая);

тип II — цитолитическая;

тип III — иммунокомплексная;

тип IV — замедленного типа.

Любая аллергическая реакция развивается в две фазы — сенсibilизации и манифестации (проявления)

Фаза сенсibilизации (I) — связана с предшествующим антигенным контактом. Его результатом является накопление факторов (иммунных комплексов, IgE, Th и др.), которые подготавливают (сенсibilизируют) организм к развитию аллергической реакции. Сенсibilизация очень часто развивается в процессе инфекционных болезней.

Фаза манифестации (II) протекает с развитием клинических симптомов, характерных для разных типов аллергий. Варьиру-

ют, как правило, лишь пораженные органы и ткани, что зависит от путей поступления аллергенов (антигенов). Различные клинические вариации болезни могут развиваться и в зависимости от интенсивности проявления реакции.

Отдельные авторы предлагают рассматривать фазу сенсибилизации как первичный иммунный ответ, а фазу манифестации — как вторичный. Несмотря на некоторую нетрадиционность, этот взгляд очень интересен, так как он унифицирует реакции иммунитета.

Регуляция аллергических реакций

В настоящее время существует несколько подходов к подавлению реакций гиперчувствительности:

1. Антигистаминные препараты.
2. Кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты.
3. Десенсибилизация — повторное введение аллергена по специальной схеме. Происходит усиленная выработка IgG, конкурирующих с IgE за антиген. (Вместе с тем, механизмы десенсибилизации еще во многом остаются непонятными.)
4. Переключение синтеза антител с IgE на IgG за счет цитокинов.
5. Адсорбенты для связывания с CD23 (FcεRII), конкурирующие с IgE, и ингибиторы синтеза этих рецепторов.
6. Усиление дифференцировки по Th1-пути (TNFα, IFNγ и другие цитокины).
7. В настоящее время при лечении аллергии немедленного типа, кроме вышеперечисленных, применяются:
 - адренергические β-агонисты;
 - факторы повышения cAMP;
 - ингибиторы липоксигеназного пути;
 - антагонисты гистамина и лейкотриенов;
 - ингибиторы экспрессии молекул адгезии и т. д.

7. 7. ВТОРИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Именно изучение вторичного иммунного ответа послужило отправной точкой возникновения и развития иммунологии как науки. Возможность защиты человека и животных от инфекций путем предварительной их вакцинации стала в свое время своего рода революцией и привела к росту исследований в области иммунологии.

Позднее было установлено, что эти эффекты обусловлены наличием иммунологической памяти, материальным носите-

лем которой являются долгоживущие Т- и В-клетки памяти. Они представляют собой группу малых лимфоцитов, основные характеристики которых — большая продолжительность жизни (годы) и способность к рециркуляции. Полагают, что клетки памяти находятся в фазе активации G1, что сокращает этапы их дифференцировки в эффекторные клетки.

Для В-клеток памяти характерно наличие на мембране «поздних» иммуноглобулинов класса IgG и IgA (а не IgM, как у не стимулированных лимфоцитов). Кроме того, как уже упоминалось в гл. 7.4.2, на их мембранах экспрессирован Bcl-2⁺⁺, обеспечивающий им длительную защиту от апоптоза. Считается, что образуются они в зародышевых центрах вторичных фолликулов.

Т-клетки памяти менее изучены. Допускают даже, что Т-клетками памяти являются просто долгоживущие эффекторные Т-клетки. Среди них присутствуют как CD4⁺, так и CD8⁺. Считается, что образуются они в тимусзависимых зонах лимфоидных органов — параартериальных муфтах. Отличительный признак этих клеток — экспрессия на их мембранах (вместе с другими Т-клеточными маркерами) молекулы Bcl-2⁺⁺ и CD45 RO (вместо CD45 RA).

Вторичный иммунный ответ характеризуется более выраженной интенсивностью протекания основных реакций и, как следствие, большей эффективностью защиты организма. Это может быть связано с несколькими положениями.

1. «Стартовая» численность специфичных к антигену клонов клеток, при вторичном ответе, многократно выше, чем при первичном.

2. Активация клеток памяти проходит по «сокращенной программе», поскольку они уже находятся не в фазе покоя G0, а в фазе G1.

3. При вторичном ответе не требуется условий для реализации многих конкурирующих реакций (например, выбора между Th1- и Th2-дифференцировкой, переключения классов антител и т. д.). Эти стадии уже были пройдены при первичном ответе.

4. Рециркуляция клеток памяти способствует готовности организма к быстрому и повсеместному контакту с антигеном в случае его проникновения в организм.

Наиболее изученным и ярким динамичным проявлением вторичного иммунного ответа является процесс антителообразования (рис. 7.2). На рисунке видно, что титры М-антител при

Динамика синтеза иммуноглобулинов при первичном и вторичном иммунном ответе

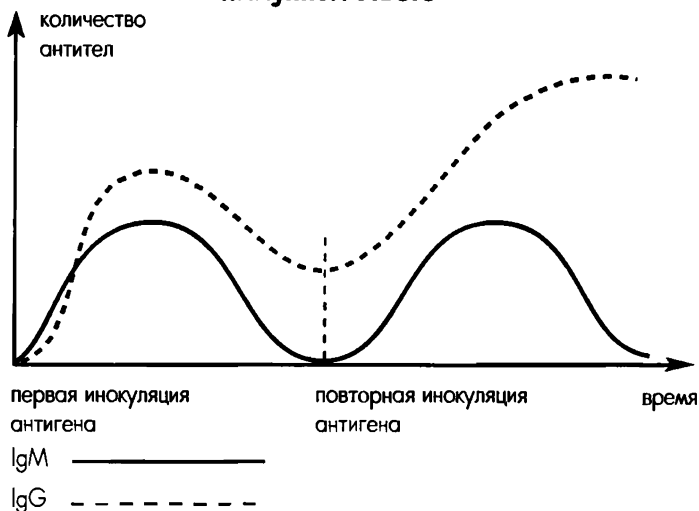


рис. 7. 2.

вторичном иммунном ответе практически не изменяются. Это свидетельствует о том, что М-иммуноглобулиннесущие В-клетки вовлекаются в ответ в том же количестве, что и при первичном ответе. В то же время, более специфичный IgG-ответ развивается интенсивнее и по количеству антител в несколько раз превышает первичный ответ.

Приблизительно такую же динамику наблюдают и в синтезе IgA, что обеспечивает эффективную защиту слизистых оболочек.

При вторичном иммунном ответе отмечаются и более выраженные реакции клеточного иммунитета: отторжение трансплантата, цитотоксические реакции и т. д.

Индукция вторичного иммунного ответа определенного типа (клеточного или гуморального) и достаточной напряженности (интенсивность ответа) является одной из основных задач при разработке вакцинирующих препаратов.

7.8. Возможности управления процессами адаптивного иммунитета

Теоретически, любым механизмом адаптивного иммунного ответа можно управлять. В соответствующих разделах этой главы уже рассматривались вопросы, связанные с регулированием тех или иных процессов.

В этом разделе дается обобщение наиболее перспективных направлений этой проблемы.

1. Одним из основных факторов, который регулирует интенсивность адаптивного иммунитета, является сам *антиген*. Организм реагирует на особенности его физико-химической структуры, дозы и путей поступления интенсивностью и характером (Th1 или Th2) иммунного ответа, что, по-видимому, формировалось в процессе эволюции. При анализе структуры антигенов особое внимание уделяют молекулярному весу, заряду, гидрофобности, эпитопной плотности (т. е. количеству антигенных детерминант), а также жесткости конформационной структуры. Именно с этими особенностями и связывают способность антигенов индуцировать реакции адаптивного иммунного ответа.

Изменение указанных параметров молекулы антигена путем ее химической модификации (ковалентное присоединение или элиминация тех или иных молекулярных групп) позволяет получать антигены с заданными свойствами. А это предоставляет значительные возможности для управления процессом адаптивного иммунитета.

Иммунным ответом можно управлять, варьируя *дозой антигена*. Очень низкие и высокие дозы могут вызывать состояние Т-клеточной (а иногда и В-клеточной) толерантности, блокируя развитие иммунного ответа. Средние (оптимальные) дозы способствуют развитию полноценного иммунного ответа.

Оптимальные иммунизирующие дозы антигенов определяются обычно экспериментальным путем. Конкретные количественные показатели оптимальной дозы зависят от физико-химических свойств антигена, места введения и особенностей иммунной системы организма-хозяина.

Другой важный показатель — это *пути поступления антигена* в организм. Известно, что внутрикожное, подкожное и внутримышечное введение антигенов вызывает более выраженный иммунный ответ клеточного типа. Проникновение антигена через слизистые оболочки пищеварительного и респираторно-

го трактов приводит либо к развитию иммунного ответа гуморального типа, либо к полной его супрессии, вплоть до развития толерантности.

При пероральном введении антигена преимущественно стимулируются Th2-клетки. Они продуцируют IL-10 и TGF β . Если IL-10 может подавлять Th1, то TGF β способен супрессировать пролиферацию В-клеток, цитотоксических Т-клеток и других. При этом иммуносупрессивные действия TGF β неспецифичны. В данном случае может супрессироваться иммунный ответ не только к заданному, но и к другим антигенам, реализуя, так называемый, эффект «подавления свидетеля». Имеются попытки использовать данный эффект при аутоиммунных заболеваниях путем перорального введения какого-либо антигена из пораженной ткани.

В настоящее время толерантностью называют состояние ареактивности иммунной системы в отношении какого-либо конкретного антигена. Различают три возможных механизма развития толерантности:

1) элиминация клона — полное удаление клеток антиген-специфических клонов лимфоцитов или истощение этой популяции. Имеются попытки получения этого эффекта с помощью иммуносорбции или путем применения иммунотоксинов;

2) клональная анергия — развитие ареактивности антиген-специфических лимфоцитов (т. е. их неспособности к функциональной деятельности). Может достигаться применением больших доз антигенов;

3) клональная супрессия — подавление функциональной активности клеток данного клона. Данный эффект может проявляться при совместном использовании антигенов и иммуносупрессирующих веществ.

Развития Т-клеточной анергии (толерантности) можно добиться различными методами, обеспечивающими активацию Т-клеток через TCR при *отсутствии сигналов* от костимулирующих молекул взаимодействия. Такие ситуации в практических условиях «in vivo» можно моделировать, используя моноклональные антитела к костимулирующим молекулам при одновременном введении дезагрегированных антигенов или гаптенов (растворимых антигенных детерминант).

Эти подходы могут быть использованы для подавления Т-клеточного ответа. Характерно, что введение IL-2 или стимуляция выработки этого интерлейкина может подавлять описанный выше эффект. Полагают, что один из механизмов действия адъювантов основан именно на усилении экспрессии молекул МНС класса II и костимулирующих молекул APC₅ (т. е. противодействии вышеописанному эффекту развития анергии).

2. Весьма важную роль в управлении адаптивным иммунным ответом может играть использование различных *иммуофармакологических веществ* (иммуностимуляторов и иммуносупрессоров). Препараты этих групп позволяют уже на современном этапе достаточно эффективно влиять на характер и интенсивность иммунного ответа (см. гл. 10.3.2 и 10.3.3, а также табл. 10.1).

3. Определенную регулирующую роль в развитии адаптивного иммунного ответа играют и *антитела*. Известно, что IgM, введенные совместно с антигеном, усиливают, а IgG — подавляют ответ на этот антиген.

Полагают, что эффект усиления иммунного ответа связан с более активным процессингом такого IgM — иммунного комплекса в составе APCs, или более эффективной презентацией В-клеткам. Кроме того, возможна стимуляция образования антиидиотипических антител против IgM, что, как полагают, усиливает иммунный ответ.

IgG могут подавлять синтез антител, конкурируя с В-клетками за связывание с антигеном. Этот эффект тем более выражен, чем выше аффинность инокулируемых IgG и ниже аффинность BCR собственных В-клеток. Вследствие конкурентного подавления В-клеток с низкой аффинностью BCR количество клеток с высокоаффинными BCR увеличивается. В результате существенно возрастает аффинность синтезируемых антител.

Другой механизм супрессии образования антител благодаря пассивному введению IgG связан с «перекрестным связыванием рецепторов». Как полагают IgG, связываясь с антигеном, может фиксироваться через Fc-фрагмент к Fc-рецептору (FcγR II) на поверхности В-клеток. Если одновременно антиген другим эпитопом связывается с BCR, то такое связывание рецепторов способно ингибировать дифференцировку В-клеток.

Образование иммунных комплексов антиген—антитело также может усиливать, либо ингибировать иммунный ответ. Иммунные комплексы, активируя комплемент, способны дольше удерживаться на фолликулярных дендритных клетках и эффективнее активировать В-клетки. Все это усиливает адаптивный иммунный ответ по гуморальному типу.

4. В настоящее время считается, что процессы развития клеточного (Th1) и гуморального (Th2) иммунных ответов находятся в антагонистических взаимоотношениях. Поэтому одним из основных и перспективнейших приемов управления процессами адаптивного иммунитета является избирательный сдвиг иммунитета в определенную сторону. Этот процесс полу-

чил название иммунного отклонения. Таким образом преимущественная стимуляция Th1 или Th2 позволяет получать наиболее желательный тип иммунного ответа.

Этого можно добиться:

а) изменением структуры, дозы и путей введения антигена (см. выше);

б) использованием определенных иммунофармакологических средств (см. табл. 10.1);

в) использованием методов цитокинотерапии, т. е. цитокинов, их антагонистов и растворимых рецепторов-«ловушек» для цитокинов (см. табл. 4.2);

г) использованием моноклональных антител к молекулам, экспрессированным на поверхности Th1 или Th2.

5. На развитие адаптивного иммунного ответа определенное влияние оказывает тип *антигенпредставляющих* клеток. Представление антигена дендритными клетками и активированными макрофагами влечет за собой выработку активного иммунного ответа, как правило, клеточного типа, а представление антигенов В-клетками — гуморального типа. Поэтому, используя различные приемы, обеспечивающие доминантное представление антигенов клетками какого-либо определенного типа, можно влиять на интенсивность и характер иммунного ответа.

Примером может служить использование антигенного комплекса, соединенного ковалентно с моноклональными антителами к IgD. Поскольку IgD экспрессирован на поверхности В-лимфоцитов, антиген связывается, а затем и представляется преимущественно В-клетками. Это индуцирует иммунное отклонение в сторону развития гуморального и подавления клеточного ответов. Имеются попытки использовать данный метод для терапии некоторых аутоиммунных болезней.

6. На характер и интенсивность иммунного ответа оказывает влияние *исходное состояние* взаимодействующих клеток (стадия дифференцировки, аффинность и плотность экспрессированных рецепторов и костимулирующих молекул). Показано, что для эффективного развития иммунного ответа необходима активация клеток, обеспечивающая высокую плотность молекул МНС класса II и костимулирующих молекул на поверхности кооперирующих лимфоцитов и APC_S. Если не стимулированные Т-клетки кооперируют с покоящимися В-клетками или другими не активированными (или «непрофессиональными» APC_S), то может легко развиваться толерантность.

7. Идиотипическая регуляция иммунного ответа. Считается, что при индукции иммунного ответа против образующихся иммуноглобулинов (точнее, против их гипервариабельных областей) в организме начинают синтезироваться антитела. Этот процесс служит естественным регулирующим механизмом, в результате которого нейтрализуется избыточное количество антител с определенной специфичностью. Предпринимаются попытки использовать механизмы идиотипического регулирования с помощью антиидиотипических антител для управления иммунным ответом. Однако существенных практических результатов в этом направлении пока не достигнуто.

8. В процессах управления иммунным ответом значительную роль могут играть продукты нейроэндокринной системы организма.

Лимфоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы различных гормонов, медиаторов и нейропептидов. Наиболее изучены процессы влияния кортикостероидов на лимфоциты. Полагают, что кортикостероиды ингибируют продукцию Th1-клеток, не влияя на Th2-ответ. Кроме этого, в качестве регулирующих агентов могут выступать эндорфины, катехоламины (адреналин и норадреналин), ацетилхолин и др.

Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем обоюдонаправленно. Наиболее активными продуктами, имеющими влияние на обе системы, признают цитокины IL-1 и IL-6. Их могут продуцировать не только макрофаги, но и клетки нервной глии, нейроны, а также клетки, локализованные в гипофизе и надпочечниках.

8. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ

Под инфекцией (или инфекционным процессом) обычно понимают процессы проникновения и размножения в организме хозяина патогенного возбудителя и развития в ответ на это комплекса защитных реакций со стороны хозяина. Инфекционный процесс служит патогенетической основой развития болезни в организме.

В процессе эволюции паразитические формы жизни приобрели целый комплекс «факторов патогенности», с помощью которых им удается избегать реакции иммунного ответа. Только при наличии такой генетически закрепленной способности микроорганизм способен стать патогенным и, приживаясь в организме хозяина, провоцировать развитие инфекционной болезни.

В основе происхождения термина инфекция лежит латинское слово *infectio* — загрязнение. В основном под этим термином понимают процессы проникновения в организм хозяина болезнетворных микроорганизмов и развитие, в ответ на это, комплекса реакций, как со стороны хозяина, так и со стороны микроорганизмов. И. И. Мечников определял, что «инфекция есть борьба между двумя организмами».

Вместе с тем, этот же термин часто употребляется для обозначения довольно разноплановых понятий. Иногда это может быть связано с локализацией возбудителя в тканях макроорганизма. Например, кишечная или респираторная инфекция. Термин часто употребляется и как нозологическая категория (вирусные инфекции, бактериальные инфекции, прионные инфекции и т. д.).

Существует и целый ряд других семантических структур с использованием термина «инфекция». Связано это, по-видимому, с многочисленными попытками разнообразных систематизаций и классификаций инфекционных болезней, которые предпринимались в рамках различных научных школ и направлений. Несколько обобщая, можно сказать, что в различных контекстах термин «инфекция» звучит как синоним термина «инфекционная болезнь».

В настоящее время для обозначения всей совокупности физиологических и патологических реакций организма хозяина,

развивающихся в ответ на воздействия агрессивных и приспособленческих реакций паразитического микроорганизма, чаще используют термин *инфекционный процесс* (или *инфекционное состояние*).

Таким образом, термины «инфекция» и «инфекционный процесс» являются, в определенных значениях, синонимами, обозначающими процесс взаимодействия возбудителя и его хозяина. Проявляться этот процесс может в виде клинически выраженного заболевания или в виде носительства.

Инфекционный процесс служит патогенетической основой развития болезни в конкретном организме. Возникает и развивается он в соответствии с определенной программой — патогенезом, которая возникла в данной паразитарной системе и закрепились в процессе эволюции. Развитие (генез) патологических реакций (патогенез) зависит как от свойств возбудителя, так и от особенностей организма хозяина.

Реакции патогенеза как правило распределены как во времени, так и в пространстве, хотя довольно часто могут протекать и параллельно в одних и тех же органах. Достаточно условно в процессе патогенеза можно выделить несколько основных этапов, характерных для большинства инфекционных болезней:

1. *Колонизация и проникновение* — первоначальный период развития патологических реакций. Он связан с прикреплением возбудителя к клеткам-мишеням и проникновением через естественные барьеры. При некоторых инфекциях этот этап патогенеза отсутствует, что связано с особенностями механизма передачи (трансмиссивный, артифициальный).

Органы и ткани, вовлеченные в процесс проникновения, иногда называют «воротами инфекции», подразумевая, что именно через них возбудитель проникает в организм. На этом этапе паразит использует специальные структуры и ферменты, которые помогают ему прикрепляться к клеткам и, нарушая барьерные функции покровных тканей, проникать во внутреннюю среду организма и приживаться в ней.

2 *Защита от реакций иммунитета* — комплекс генетически детерминированных механизмов с помощью которых возбудитель нейтрализует (или подавляет) защитные реакции иммунитета. Этот важнейший этап патогенетических реакций начинается с момента проникновения возбудителя в организм и продолжается в течение всего процесса паразитирования. Если микроорганизм имеет возможности и способен реализовать эти механизмы (см. гл. 8.1), он приживается во внут-

ренной среде организма хозяина. Если нет — система иммунной защиты уничтожает его.

3. *Распространение.* Если система иммунитета не способна сдерживать рост и развитие возбудителя, происходит накопление его биомассы. Это характеризуется, как правило, прорывом региональных лимфоидных барьеров и распространением (диссеминацией) возбудителя во внутренней среде организма хозяина. Для каждой инфекции имеются свои пути распространения (кровь, лимфа, нервная ткань). Вместе с накоплением биомассы нарастает и повреждающее воздействие паразитов на клетки хозяина. В ответ на это иммунная система отвечает вначале реакциями воспаления, а затем включает специфические механизмы защиты.

Первые этапы патогенеза могут не проявляться клинически и их определяют как инкубационный период инфекционной болезни.

4. *Воспаление.* Неспецифические реакции воспаления и другие адаптивные реакции организма (пироксия, диарея, кашель), а также реакции адаптивного иммунитета, развивающиеся в ответ на токсины и антигены возбудителя или на собственные поврежденные белки, начинают формировать клиническую картину заболевания. В это время возбудитель проникает и активно размножается в органах и клетках-мишенях, к которым он имеет определенный тропизм. Клинически это, как правило, совпадает с разгаром инфекционной болезни.

При большинстве инфекций вместе с этапом распространения и размножения в органах-мишенях начинается и выделение возбудителя во внешнюю среду.

5. *Стадия выздоровления* или *стадия хронизации* инфекционной болезни характеризуется усилением специфического иммунного ответа и снижением интенсивности (или полным прекращением) неспецифических воспалительных реакций. При отсутствии соответствующего ответа со стороны иммунной системы и при отсутствии лечения острая инфекционная болезнь может иметь летальный исход.

Таким образом, возбудитель, паразитирующий в составе организма хозяина, последовательно (а иногда и параллельно) включает каскад патологических реакций.

В связи с этим весьма важно понимание самого термина «паразитизм», поскольку в настоящее время определение этого понятия не вполне однозначно. Можно придерживаться общепринятой биологической трактовки паразитизма — использования одним организмом субстрата другого в качестве источника питания и среды обитания. Однако в этом случае возникает

целый ряд вопросов. В частности, следует ли рассматривать микрофлору естественных полостей организма (кишечник, легкие и др.) как паразитическую, поскольку она использует для питания биологический субстрат хозяина?

Положение становится более понятным, если придерживаться взглядов на взаимоотношения между биологическими видами, где вводятся такие понятия как конкуренция, хищничество, комменсализм, паразитизм и т. д. Одним из основных признаков паразитизма здесь служит не только использование организма хозяина в качестве источника питания и среды обитания, но и нанесение вреда этому организму.

При таком подходе в изменчивых популяциях микроорганизмов переход от одного типа взаимоотношений с хозяином к другому встречается достаточно часто. Например, многие комменсалы, относящиеся к кишечной и респираторной микрофлоре (кишечная палочка, протей, кокковая микрофлора и т. д.), при определенных нарушениях в организме могут проявлять некоторые патогенные свойства. Такую микрофлору иногда называют условно патогенной или потенциально патогенной.

Указанные выше нарушения в организме касаются, прежде всего, иммунной системы. Появление иммунодефицита во время токсикозов, стрессов или хронических болезней (даже не инфекционной природы), очень часто приводит к осложнениям микробного, микозного или вирусного характера. Причем эта микрофлора может быть как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

Таким образом часть микроорганизмов, ведущих себя обычно как комменсалы, в условиях снижения активности защитных механизмов иммунитета начинает усиливать свои вирулентные свойства и причинять вред организму хозяина.

Микробиологам хорошо известны способы повышения или понижения вирулентности лабораторных культур. Например, при многочисленных пересевах на питательном агаре многие культуры микроорганизмов начинают терять свои вирулентные свойства. При росте на питательных средах патогенные свойства не являются приоритетными. И основную часть популяции начинают составлять потомки тех клеток, которые сумели быстро приспособиться к росту на данной искусственной питательной среде. (Кстати, с этим эффектом могут быть связаны и ошибки в определении антибиотикочувствительности, когда вместо вирулентного возбудителя на средах вырастают авирулентные штаммы, не играющие ведущей роли в развитии патологического процесса.)

Похожие механизмы потери вирулентности часто наблюдают и у вирусов при их выращивании на культуре клеток.

Для повышения вирулентных свойств штаммы микроорганизмов обычно выращивают на специальных средах с добавлением крови, сыворотки, желчи и т. д., т. е. имитируют условия персистенции в живом организме. Или проводят серию пассажей через восприимчивых, а иногда и ослабленных с помощью иммунодепрессантов животных.

Из сказанного выше следует, что вирулентные способности микроорганизмов, паразитирующих в живом организме, в значительной степени контролируются состоянием систем защиты макроорганизма. Организм хозяина действительно регулирует этот процесс. Он активно отвечает реакциями иммунитета на действия вирулентного микроорганизма, разрушающего его клетки, или «мирится» с его присутствием, если деструктивное действие возбудителя незначительно.

Видимо, такие же эффекты лежат в основе бессимптомного микробоносительства у устойчивых особей или возникающего после естественного выздоровления. Организм хозяина в этом случае способен эффективно противодействовать повреждающему действию паразитов и «не тратит лишних усилий» на ликвидацию оставшейся популяции возбудителя.

В этом же ракурсе можно рассматривать и многие вопросы хронического течения болезней, при которых снижаются как интенсивность иммунного ответа, так и вирулентность возбудителя.

Особый интерес процессы взаимодействия паразита и хозяина приобретают на популяционном уровне. Здесь пассаж от одного ослабленного организма к другому приводит к активизации вирулентных свойств патогенной и потенциально патогенной микрофлоры. При этом происходит селекция вирулентных вариантов.

В результате развивается типичный эпидемический (эпизотический) процесс, со всеми его характерными элементами. Под эпидемическим процессом в настоящее время понимают процесс возникновения и распространения инфекционной болезни в популяции восприимчивых хозяев. Причем проявляться эта болезнь может как в виде клинически выраженного заболевания, так и в виде носительства.

Эпидемиологией называют науку, изучающую распространение болезней среди людей; а среди других млекопитающих — *эпизоотологией*. Закономерности распространения болезней среди растений изучает *эпифитология*. Эти науки имеют очень много общего, поскольку изучают одни и те же процессы, используя во многом одинаковые методы. Возможно, в настоящее время назревает необходимость унификации многих терминов и понятий, рассматриваемых в рамках этих дисциплин.

Таким образом, *инфекционный процесс* развивается на уровне одного организма хозяина, а *эпидемический процесс* охватывает как популяцию хозяев, так и популяцию возбудителей болезни.

Эпидемиология, предполагает многоуровневый подход для решения основных задач борьбы с распространением инфекции. В соответствии с пониманием философских категорий части и целого, взаимоотношения паразитов и их хозяев можно рассматривать в различной совокупности. Например, можно рассматривать взаимоотношение одного паразита и одной клетки организма хозяина. А можно рассматривать всю популяцию паразитов и всю популяцию их биологических хозяев. Можно рассматривать процесс еще шире, с учетом природно-климатических, социальных, технологических и других факторов (см. рис. 8.1). При этом выстраивается стройная система, где все нижележащие уровни входят как части одного целого в состав вышележащих уровней. Ее так и называют — система эпидемического (эпизоотического) процесса.

В этой работе мы ограничимся рассмотрением вопросов борьбы с инфекцией до уровня паразитарной системы.

8.1. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «ПАЗАРИТ—ХОЗЯИН» И ЗАЩИТА ВОЗБУДИТЕЛЯ ОТ РЕАКЦИЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

Все существующие на нашей планете многоклеточные существа окружены массой паразитических микроорганизмов. И у каждого макроорганизма имеется своя система защиты, ограждающая его от паразитических форм жизни. Однако если эта система по каким-либо причинам функционирует неправильно, или паразиту удастся «обмануть» ее генетически запрограммированный механизм, то развивается состояние паразитизма.

В процессе эволюции у многих паразитических микроорганизмов выработался целый комплекс факторов, с помощью которых они «научились» проникать через покровные барьеры и «обманывать» систему иммунитета своих хозяев. Только при наличии такой, генетически закрепленной, способности микроорганизм способен стать патогенным [болезнетворным: *pathos* — страдание (лат.); *genes* — развитие, действие (лат.)]. В противном случае система иммунитета легко обнаружит его и уничтожит с помощью тех или иных реакций, которые были рассмотрены в предыдущих главах.

Следует более подробно рассмотреть некоторые, известные на сегодняшний день, механизмы «ухода» микроорганизмов от

Иерархическая структура инфекционного и эпидемического процессов



Рис. 8.1.

мунного надзора организма хозяина, поскольку это объясняет многие аспекты в патогенезе инфекционных болезней.

Например, некоторые бактерии способны проникать практически через неповрежденные слизистые и даже кожу. Бруцеллы используют для этого фермент *гиалуронидазу* и *нейраминидазу*. Кстати, именно эти ферменты очень многие паразитические юрмы — вирусы, бактерии, грибы и многоклеточные паразиты — используют в процессе распространения в организме хозяина.

Механизмы гуморальных бактерицидных реакций также могут быть «обмануты». Например, известен целый набор приемов ускользания» бактерий от реакций *комплементзависимого цитолиза*.

— Капсулы многих бактерий (*N.meningitides*, стрептококки группы А, *E.coli* и другие) имеют высокое содержание сиаловых кислот, что делает их структуру похожей на клетки хозяина. В результате СЗb взаимодействует не с фактором В, а с фактором Н и I (см. гл. 4.1.1), и процессов дальнейшей активации комплемента не происходит.

— Материал капсул может вообще не вызывать активации комплемента.

— Длинные О-боковые полисахаридные цепи эндотоксина (LPS) грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Salmonella* и др.) способны активировать и связывать СЗb, но не на поверхности цитоплазматической мембраны бактерий, а на определенном расстоянии от нее. В результате цитолитический комплекс формируется не на бактериальной мембране, а на цепях полисахарида, не причиняя бактерии вреда.

— Даже если цитолитический комплекс начинает формироваться, многие бактерии, простейшие и многоклеточные паразиты способны разрушить его своими мембраносвязанными протеолитическими ферментами.

— Наружные мембраны многих микроорганизмов (стрептококков, стафилококков) устойчивы к внедрению цитолитического комплекса благодаря толстому пептидогликановому слою, и лизиса клетки не происходит.

— Некоторые бактерии и многоклеточные паразиты выделяют «белки-ловушки», которые связывают компоненты комплемента, и реакция активации комплемента блокируется.

В настоящее время считается, что основную массу паразитических микроорганизмов, при первичном иммунном ответе, уничтожают фагоциты. Но и киллерные механизмы фагоцитов могут быть «обмануты». У очень многих болезнетворных микробов свойство «ускользать» от губительного действия фагоцитов закреплено генетически и составляет молекулярную основу их патогенности.

Например, некоторые микробы выделяют репелленты, способные блокировать *хемотаксис* или продуцировать токсины, которые разрушают приближающиеся фагоциты (стафилококки, *F.pneumoniae* и др.). Слизистые капсулы некоторых бактерий непрочны и легко смываются. Это не позволяет фагоциту произвести адгезию объекта, и тот легко ускользает.

Большинство патогенных бактерий в той или иной степени устойчивы к *продуктам респираторного взрыва*. Эти бакте...

рии содержат ферменты каталазу и супераниондисмутазу. Первая разрушает перекись водорода H_2O_2 , а вторая — супероксидный анион, промежуточный продукт образования перекисей.

Кроме того, от воздействия токсичных форм кислорода, как и от лизосомальных ферментов, клетку бактерий может защищать капсула или оболочка, особенно если она содержит липидоподобные компоненты (как у микобактерий, лейшманий и др.). Многоклеточные паразиты (нематоды, например) вообще имеют прочную кутикулу, которая физически устойчива к токсичным продуктам клеток иммунной системы.

Многие микроорганизмы приспособились к *внутрифагоцитарному персистированию* (микобактерии, бруцеллы, листерии и др.). Они приобрели и генетически закрепили способности нарушать механизмы внутрифагоцитарного киллинга. Прежде всего, этот эффект достигается при нарушении слияния фагосом, содержащих возбудитель, с лизосомами и гранулами фагоцитов, содержащих токсичные и гидролитические субстанции.

M. tuberculosis, *Brucella abortus* и некоторые сальмонеллы используют для этого механизмы увеличения концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (сАМР). А некоторые риккетсии стимулируют процессы отложения полисахаридов на мембране фагосомы. В результате свойства фагосомальных мембран изменяются, и они теряют способность сливаться с лизосомами.

Listeria monocytogenes, находясь в фагосоме, выделяет ряд ферментов, растворяющих фагосомальную мембрану. Паразит выходит в цитоплазму фагоцита, и дальнейший процесс фаголизосомального слияния его уже «не беспокоит». Этот же механизм используют и другие бактерии (*M. leprae* и др.)

Некоторые возбудители подавляют способность фагоцитов *активироваться* под влиянием $IFN\gamma$. Например, микобактерии синтезируют липоарабиноманнан, который и подавляет эти функции фагоцитов. А лейшмании используют взаимодействие с рецепторами комплемента для проникновения в макрофаг. В результате, ни респираторного взрыва, ни акта фагоцитоза, ни образования фагосом не происходит — механизм киллинга не включается.

Ряд микроорганизмов подавляет у макрофагов способность к *экспрессии молекул МНС класса II* и презентации антигенов на своей поверхности.

Даже при развитии антигенспецифического (адаптивного) иммунного ответа, способного целенаправленно распознавать

бактерии по их антигенам, сохраняется масса возможностей для «обмана» системы иммунитета.

Многие микроорганизмы имеют на своей поверхности специальные, *высокоантигенные молекулы*, которые малозначимы для жизнедеятельности возбудителя. Однако они способны вызывать выработку основного иммунного ответа на себя и таким образом «отвлекать» защитные механизмы. Сам же паразит может вовсе освободиться от этих «отвлекающих» структур, диссоциируя в R- или L-формы.

Антигенная изменчивость является одной из основных форм защиты паразита от атаки иммунной системы хозяина. Особенно сильно она выражена у вирусов (вирусы AIDS, гриппа, ящура и др.) Некоторые паразиты (шистосомы) могут приобретать («надевать») оболочку, содержащую белки, гомологичные антигенам хозяина. В результате такой маскировки система иммунитета не может их распознать.

Другие возбудители приобрели структуры, которые по своим свойствам напоминают *рецепторы для Fc-фрагментов* антител (например протеин А у стафилококков или гликопротеины у герпесвирусов). Стафилококки адсорбируют на своей поверхности антитела, но только наоборот, как бы «другим концом». В результате вся клетка возбудителя покрыта антителами, которые не только не помогают распознать ее, а напротив — маскируют ее от киллерных клеток иммунной системы.

Отдельные паразиты продуцируют *протеазы*, которые расщепляют иммуноглобулины с удалением Fc-фрагмента.

Другим важным направлением в «обмане» системы иммунитета служит выработка возбудителем *антигенов*, вызывающих очень *мощную активацию* иммунной системы и продуцирование большого количества цитокинов (например, эндотоксины грамотрицательных бактерий или энтеротоксины стафилококков). Это может приводить к различным физиологическим расстройствам — диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови, нарушению сосудистой проницаемости, циркуляторному коллапсу и геморрагическим некрозам. Чрезмерная активация иммунной системы сменяется состоянием вторичного иммунодефицита.

В качестве одного из вариантов суперактивации иммунитета рассматривают действие *суперантигенов*. Эти антигены, продуцируемые паразитическими микроорганизмами, обладают уникальной структурой и способны без всякого процессинга и презентации соединяться с переменными областями β -цепей

TCR (у Т-клеток) и одновременно — с молекулами МНС класса II на антигенпрезентирующих клетках. В результате независимо от специфичности моделируется эффект распознавания и Т-лимфоцит запускается в пролиферацию и дифференцировку. Таким образом, вместо целенаправленного накопления и активации антигенспецифических клеток происходит поликлональная активация лимфоцитов с различной специфичностью.

Ряд вирусов (цитомегаловирусы и аденовирусы) индуцируют выработку белков, подавляющих экспрессию *молекул МНС класса I* на мембране пораженных клеток. Это помогает блокировать распознавание этих клеток Т-киллерами.

Некоторые вирусы обладают генами, кодирующими выработку растворимых белков гомологичных *цитокиновым рецепторам* (например, для IL-1b, TNF, IFN γ). В результате, эти «растворимые рецепторы» как «ловушки» связывают цитокины и нейтрализуют их действие.

Или, наоборот, вирусы могут индуцировать *цитокинподобные белки* (IL-10 у вируса Эпштейна—Барр), которые в большом количестве подавляют механизмы активации иммунной системы.

Определенные виды простейших и гельминтов формируют *защитные цисты* и оболочки из коллагеновых и фибриновых молекул организма хозяина (эхинококки, трихинеллы и др.). Внутри этих оболочек они защищены от атаки клеток иммунитета.

Для большинства патогенных микроорганизмов характерна *индукция иммуносупрессии* в организме хозяина. Она необходима для подавления защитных сил макроорганизма, которые мешают паразитированию.

Именно на это направлено действие большинства *токсинов*. Они дезорганизуют нормальную физиологическую деятельность клеток и разрушают многие из них. Токсины подрывают энергетические и иные способности организма к сопротивлению. Действие многих токсинов направлено непосредственно на клетки иммунной системы. В основном, это так называемые *лейкотоксины*, вырабатываемые многими паразитическими организмами.

В конечном счете, к развитию иммуносупрессии приводит и первоначальная суперактивация системы иммунитета антигенами паразитических микроорганизмов.

Многие внутриклеточные паразиты (микробы, вирусы и др.), а также многоклеточные паразиты (цестоды, нематоды)

способны вызывать у макрофагов выработку *супрессирующих цитокинов* (в частности — простагландинов), подавляющих развитие иммунного ответа.

Интересно, что некоторые многоклеточные паразиты используют слушающиеся с их поверхности антигены как растворимый отвлекающий фактор. Эти антигены:

- 1) блокируют циркулирующие специфические антитела;
- 2) блокируют рецепторы киллерных клеток (вдали от самого паразита);
- 3) путем «антигенной перегрузки» вызывают «иммунный паралич» Т- и В-клеток, неспецифическую поликлональную активацию (если обладают свойствами суперантигенов) и выработку супрессивных цитокинов (простагландинов и др.).

Вероятным иммуносупрессивным фактором может являться изменение некоторыми возбудителями *соотношения Th1/Th2* и отклонения того или иного типа иммунитета в благоприятную (безопасную) для паразита сторону. Например, развитие гуморального типа иммунного ответа при некоторых внутриклеточных бактериозах (туберкулез, бруцеллез) означает неблагоприятный прогноз для больного.

Таким образом, как следует из вышеприведенного материала, паразитические формы жизни имеют целый набор субстанций и «приемов», благодаря которым они «научились избегать» атаки со стороны иммунитета. Можно сказать, что эти факторы и есть основа их патогенности. (Иначе они были бы своевременно уничтожены системой иммунитета.) Эти факторы обычно так и называют — факторами патогенности.

Правда, понятие факторов патогенности несколько более широкое. Оно охватывает ряд молекул паразитических микроорганизмов, которые не только помогают им защищаться от иммунитета, но и позволяют проникать в организм, прикрепляться к клеткам хозяина и внедряться в них. Следовательно, это некие жизненно важные компоненты, которые помогают возбудителю реализовать акт паразитизма.

Поэтому для формирования эффективной защиты против паразитических форм жизни организм хозяина должен приобрести механизмы, нейтрализующие эти факторы патогенности. Это могут быть антитела, блокирующие токсины и различные ферменты паразитов, или эффекторные клетки, «вооруженные» антителами (К-клетки, армированные фагоциты, эозинофилы, тромбоциты). Это могут быть лимфоциты, ведущие направленный цитолиз пораженных возбудителем клеток или

активирующие другие эффекторные клетки при помощи цитокинов.

Некоторые авторы высказывали гипотезы о возможности использования любого поверхностного антигена возбудителя для создания вакцинирующих препаратов. Теоретически идея очень красивая — использовать молекулы с наиболее выраженными антигенными свойствами для конструирования эффективных вакцин. Тогда клетки иммунной системы по антигенному маркеру обнаружат в организме возбудитель и уничтожат его. Возможно, такие события и имеют место, особенно там, где наиболее эффективным киллерным механизмом является внеклеточный цитолиз (например, при паразитозах). Однако в подавляющем большинстве случаев исследователям приходится проводить довольно сложную и кропотливую работу по поиску протективных (защищающих) антигенов, изучая огромное количество микробных молекул. И практически всегда у этих молекул обнаруживаются свойства, необходимые возбудителю для реализации его патогенных функций. То есть протективными антигенами практически всегда являются те или иные факторы патогенности.

Таким образом, считается, что состояние иммунной устойчивости к инфекции связано с формированием иммунного ответа именно к факторам патогенности возбудителя. Поэтому, на наш взгляд, следует рассмотреть эти факторы более подробно.

8.2. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ

В современной научной литературе факторами патогенности называют отдельные молекулы или молекулярные комплексы, синтезируемые микроорганизмами «с целью» паразитирования в макроорганизме. Эти молекулы участвуют в реализации основных патологических функций. Без них возбудитель был бы легко уничтожен во внутренней среде организма хозяина.

Как правило, структуры факторов патогенности детерминированы генетически и приспособлены к функционированию в организмах хозяев определенного вида. Именно этим, и объясняется восприимчивость к инфекции одних видов и невосприимчивость других. Кроме того, паразитические микроорганизмы имеют, как правило, сразу несколько факторов патогенности, что повышает вероятность выживания паразита в организме хозяина.

Анализируя литературу, посвященную этому вопросу, можно выделить наиболее важные группы таких молекул, которые, возможно, из-за своей значимости и наиболее изучены. Рассмотрим их подробнее.

8.2.1. Факторы, обеспечивающие проникновение возбудителя в организм и распространение в нем

Основными факторами патогенности, относящимися к этой группе, служат ферменты гиалуронидаза и нейраминидаза. В то же время, имеются сообщения о некоторых других ферментах (протеазах), участвующих в проникновении возбудителя и развитии патогенетических реакций.

Гиалуронидаза — фермент, вырабатываемый многими возбудителями инфекционных болезней. Ее субстрат — гиалуроновая кислота, входящая в состав клеток соединительной ткани, а также многих других клеток организма. Эта кислота представляет собой полимерное соединение, состоящее из равных количеств N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. В результате действия гиалуронидазы полимер гидролизуется до ненасыщенных дисахаридов.

Поскольку гиалуроновая кислота является основным строительным материалом соединительной ткани, ее деполимеризация открывает возбудителю путь для продвижения в межклеточном пространстве организма хозяина. Этим путем пользуются многие микроорганизмы (стрептококки, менингококки, бруцеллы и др.), а также многоклеточные паразиты (трематоды, нематоды).

Антитела против гиалуронидазы способны блокировать ее ферментативные свойства и значительно снижать темпы инвазивности.

Нейраминидаза — фермент, отщепляющий остатки сиаловых кислот от гликопротеидов, гликолипидов и олигосахаридов. Обычно такому воздействию подвергаются остатки сиаловых кислот, локализованные в терминальных положениях молекул. В результате снимается сиаловое покрытие с поверхностных структур клеток хозяина. Этот механизм способствует:

- распространению возбудителя в межклеточной среде;
- облегчению доступа к рецепторам и колонизации клетки-мишени;
- усилению чувствительности этой клетки к действию токсинов инфекционного агента.

Нейраминидазу продуцируют многие вирусы, бактерии и паразиты. В химическом отношении нейраминидазы различных возбудителей представляют собой белки (иногда гликозилированные) с молекулярной массой 22—75 кДа. Антитела к нейраминидазе способны блокировать ее ферментные свойства.

8.2.2. Факторы адгезии

Для реализации паразитического процесса, особенно на ранних стадиях, многим возбудителям необходимо прикрепление (адгезия) к клеткам соответствующей ткани хозяина. В процессе эволюции у них сформировались специальные молекулы, которые располагаются на поверхности и способны специфически узнавать молекулы на поверхности колонизируемых клеток и прикрепляться к их поверхности.

Обычно такое узнавание совершается по типу лектинов, в основе которого лежит углевод-белковое взаимодействие. Сущность этого процесса заключается в том, что белки (или гликопротеины) способны специфически связывать определенные углеводсодержащие остатки (маннозы, фукозы и др.)

Такие белки в составе определенных образований (фибрилл, фимбрий и др.) или без них располагаются на поверхности возбудителя и выступают в качестве лигандов. Процесс такого лектиноподобного взаимодействия усиливается после разрушения нейраминидазой сialового покрытия эукариотических клеток хозяина.

У бактерий функции адгезии часто выполняют фимбрии, фибриллы и другие структуры адгезии, которые иногда называют просто адгезинами. Фимбриями называют нитевидные белковые образования — выросты (10—40 нм в толщину и 0,2—4,0 мкм в длину), которые словно бахромой покрывают поверхность бактерии. Они отличаются от жгутиков гораздо меньшими размерами. Различают несколько типов фимбрий, отличающихся по размерам, морфологии и функциональной активности, а также по тому, какие полисахариды они связывают.

У некоторых бактерий (*Salmonella*, *E.coli*) адгезию выполняют фибриллы — специализированные образования, которые не имеют четко выраженной морфологии. Известные адгезины K-88 и K-99, с помощью которых *E.coli* развивают колонизацию клеток, относятся именно к фибриллам.

У вирусов функцию адгезии к соответствующим рецепторам колонизируемых клеток также выполняют поверхностно расположенные белки капсида.

Адгезивные молекулы играют очень важную роль в развитии инфекционного процесса. Показано, что при блокаде их функций нарушаются и процессы колонизации клеток. В результате запрограммированные патогенетические реакции не развиваются и инфекционный процесс прекращается.

В связи с этим интересно рассмотреть возможности блокады функций адгезинов. В настоящее время можно выделить два основных направления:

1. *Блокада адгезии с помощью специфических антител.* Взаимодействуя с адгезивными молекулами возбудителя, антитела стерически нарушают их конформацию. В конечном итоге это препятствует реализации их адгезивных функций и блокирует процессы колонизации клеток.

2. *Введение молекул-«ловушек»,* конкурирующих с молекулами клеток хозяина за связывание с микробными адгезинами.

Пример такого направления — пероральное введение энтеросорбентов, содержащих сахаридные остатки в терминальных позициях, для подавления активности кишечной палочки. Другим примером может служить инокуляция полученных генно-инженерным методом фрагментов молекулы CD4. Эти молекулы выступают в роли свободно циркулирующих в крови рецепторов для вируса AIDS. Сорбируясь на вируоне, фрагменты CD4 конкурентно подавляют адгезию вируса к реальной хелперной Т-клетке (CD4⁺).

8.2.3. Токсины

Многие продукты жизнедеятельности паразитических микроорганизмов в той или иной степени оказываются токсичными для хозяина и нарушают нормальный метаболизм в его органах и тканях. В этом разделе предполагается рассмотреть наиболее изученные группы токсинов, принимающих непосредственное участие в развитии патогенетических реакций в организме хозяина.

8.2.3.1. Экзотоксины

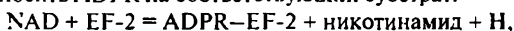
Экзотоксинами возбудителей инфекционных болезней называют токсины, которые возбудители секретируют во внеклеточную среду. Большинство таких токсинов — белки, синтезируемые бактериями в виде неактивных предшественников — протоксинов. Для их активации требуются конформационные изменения, открывающие доступ к активному центру. Как правило, такие изменения возникают в результате мягкого протеолиза, происходящего под влиянием эндопротеаз бактерий или самой клетки-мишени. В результате у токсинов появляется ферментативная активность.

Обобщая механизмы действия белковых экзотоксинов можно сказать, что многие из них сводятся к *ферментативному гидролизу NAD* (никотинаденозиндинуклеотида), а также к реакциям переноса ADP-рибозилтрансферазы и NAD-гликогидролазной активности. Продуцирование NAD-гликогидролаз вообще широко распространено как у клеток прокариот, так и у эукариотических клеток. Однако у эукариот NAD-гликогидролазы не обладают токсическими функциями и, как правило, структурно связаны, т. е. нерастворимы.

Общий механизм действия NAD-гликогидролаз сводится к гидролизу NAD до аденозиндифосфорибозы (ADPR) и никотинамида:



Более того, активированные субъединицы многих экзотоксинов (дифтерийного токсина, или экзотоксина A *Pseudomonas aeruginosa*) могут переносить ADPR на соответствующий субстрат:



где EF-2 (elongation factor-2) — нуклеофильный фактор ADPR (adenosindiphosphatribosiltranspheras), участвующий в процессах синтеза белка.

В результате такой рибозилтрансферазной активности токсинов, EF-2 инактивируется и процессы синтеза белка в клетке нарушаются.

Конечным итогом воздействия некоторых других токсинов (холерного, термолабильного и термостабильного токсинов *E. coli*, стафилококкового энтеротоксина) является устойчивая *активация аденилатциклазной системы*. Полагают, что под воздействием этих токсинов, точнее, некоторых их субъединиц, происходит рибозилирование гуанозинтрифосфат-связывающих белков как составного компонента аденилатциклазной системы. Это приводит к дезактивации данного белка, и он выключается из процесса регуляции аденилатциклазной системы.

В результате повышается концентрация фермента аденилатциклазы, что в конечном итоге приводит к накоплению внутриклеточного cAMP (циклического аденозинмонофосфата). Как следствие этих патологических реакций развивается интенсивное выделение из клеток (энтероцитов кишечника) воды и ионов хлора, с одновременным нарушением поступления ионов калия внутрь клетки. Клинически этот процесс характеризуется обильной диареей и обезвоживанием организма.

Кроме энтеропатогенного эффекта некоторые токсины (стафилококковый, например) выступают в роли *суперантигенов*. Связываясь с β -цепями TCR, они неспецифически активируют до 20-30% Т-лимфоцитов самых разнообразных клонов.

Такая гиперактивация Т-клеток приводит к быстрой их гибели в результате апоптоза. Вслед за этим развивается Т-клеточный иммунодефицит.

Несколько отдельной группой стоят нейротоксины, продуцируемые бактериями *Cl.botulinum* и *Cl.tetani*. У них не обнаружено NAD-гликозидазной и ADP-рибозилтрансферразной активности. Токсическая их функция сводится к *подавлению процесса секреции нейротрансмиттеров*, которое клинически проявляется развитием параличей поперечнополосатой и гладкой мускулатуры.

Другая обширная группа экзотоксинов — токсины, оказывающие *цитолитический* эффект: гемолизины, лейкоцитолизины и др. Механизм их действия основан на нарушении структуры и функций цитоплазматических мембран клеток эукариот.

Общность механизмов действия многих бактериальных экзотоксинов выражается в бифункциональности этих молекул. Все экзотоксины содержат в своей структуре субъединицы (или их части), обладающие акцепторной и активаторной (ферментативной) функциями одновременно. Акцепторная часть молекулы токсина по специфическому клеточному рецептору «находит» чувствительную клетку-мишень в организме хозяина и фиксируется на ней. Затем происходит транслокация — перенос частицы (субъединицы), обладающей активаторной (собственно ферментативной) активностью, внутрь клетки. Хотя этот процесс изучен далеко не полностью, полагают, что в основе его лежит эндоцитоз. Этот процесс индуцируется сигналом, возникающим в результате связывания рецептора и акцепторной части токсина.

Патогенетическая функция экзотоксинов сводится к тому, что эти растворимые молекулы выступают в роли очень активных биорегуляторов, влияющих на функционирование жизненно важных систем клеток хозяина. Они нарушают многие параметры гомеостаза, что резко подрывает способность организма к сопротивлению.

Поскольку экзотоксины — сравнительно небольшие молекулярные структуры (100—300 кДа) и активируются только при протеолизе, их функции легко могут быть блокированы антителами. Специфические антитела могут изменять конформацию молекул токсинов, препятствовать их адсорбции на рецепторах чувствительных клеток, а также затруднять проявление акцепторной и активаторной функций.

8.2.3.2. Эндотоксины грамотрицательных бактерий

Эндотоксины грамотрицательных бактерий, называемые также липополисахаридами (LPS), являются важнейшими компонентами клеточной оболочки этих микроорганизмов.

Они входят в состав различных каркасных структур оболочки бактерий. Здесь липополисахарид вступает в ассоциативные связи с некоторыми матричными белками, образуя своеобразные липид-белковые комплексы. Они формируют гексагональную решетчатую структуру. Некоторые авторы предлагают рассматривать ее как основу скелета наружной мембраны микробной клетки.

Кроме того, полагают, что липиды, входящие в состав липополисахаридов, обуславливают повышенную вязкость структур наружной мембраны бактерий. Это оказывает прямое влияние на увеличение резистентности бактерии к воздействию многих ферментов, желчных кислот, детергентов и липофильных антибиотиков.

В силу того, что молекулы липополисахаридов благодаря своим структурным особенностям являются очень сильными антигенами, их, как правило, изучали у бактерий в первую очередь. На ранних этапах развития микробиологии именно липополисахариды были определены в качестве «специфических» антигенов для многих грамотрицательных бактерий.

Все молекулы LPS имеют довольно сходную *молекулярную структуру*, которая позволяет выделить в их составе три основные части: гидрофильную полисахаридную, ядро (*core*) и гидрофобный липид А.

Полисахаридная (О-специфическая) боковая цепь LPS представляет собой полимер из повторяющихся олигосахаридных единиц. При этом, как полагают, именно сахара определяют специфичность антигенных детерминант, относящихся к тому или иному виду грамотрицательных бактерий (О-антигены). Со структурами полисахаридных цепей LPS связано и разделение грамотрицательных бактерий на S- и R-формы. При диссоциации, т. е. переходе из S- в R-форму, эти бактерии утрачивают О-специфические боковые полисахаридные цепи.

В ядре различают две области — внутреннюю и внешнюю. Внутренняя область представляет собой пентасахарид из остатков гептозы и трех остатков 2-кето-3-дезоксиктоановой кислоты. Внешняя область состоит из гексозного сахара.

Обобщенная структура липида А характеризуется наличием центрального дифосфорилированного дисахарида, состоящего из остатков D-глюкозамина. Его молекулы через эфирную или амидную связь могут быть за-

мещены остатками D-3-ацилоксиацита (или D-3-гидрооксиацита). Установлено, что жирные кислоты в составе липида А находятся в плотной гексагональной упаковке, располагаются параллельно друг другу и ориентированы в одном направлении.

Для биологической активности молекул LPS свойственны: пирогенность, летальная токсичность, антигенность, митогенность, связывание с мембранами эукариотических клеток (через CD 14), антикомплементарная активность, активация комплемента, индукция гиперчувствительности I (немедленного) типа, индукция воспалительной реакции, неспецифическая (поликлональная) иммуностимулирующая активность.

— Пирогенность липополисахарида обусловлена жирными кислотами, входящими в состав липида А. С ними же связывают и летальную токсичность при высоких дозах LPS.

Сильные антигенные свойства этой молекулы обусловлены достаточным молекулярным весом (около 30-50 кДа), жесткой, повторяющейся структурой полисахаридных эпитопов, способностью к Т-независимому ответу, наличием гидрофильного и гидрофобного конца и заряда.

— Митогенные свойства LPS связаны с их способностью к многоточечному контакту с мембранами В-лимфоцитов, через повторяющиеся звенья полисахаридной цепи. В результате происходит их неспецифическая поликлональная активация.

Липополисахарид способен связываться с мембранами многих клеток в организме хозяина. Примером рецепторов для LPS может служить молекула CD 14, которая экспрессирована на мембранах нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и В-клеток. С LPS могут также связываться CD 11c; CD 18; CD 55 и TLR-4 (Toll-like receptor-4).

Индукция воспалительной реакции происходит после связывания LPS с макрофагами и нейтрофилами. В результате эти клетки начинают продуцировать воспалительные цитокины (IL-1, TNF α , IL-6) и хемокины.

— Активация комплемента молекулами липополисахарида может протекать как по альтернативному, так и по классическому пути. Альтернативный путь активации поддерживается структурами полисахаридной части молекулы — классический путь активации комплемента запускает липид А.

— Антикомплементарная активность сводится к тому, что формирование мембраноатакующего комплекса происходит на О-специфических полисахаридных цепях, а не на мембране бактериальной клетки. Это защищает бактерию от лизиса.

— Индукция гиперчувствительности I-го типа вызвана высоким уровнем образования IgE к детерминантам полисахаридной части молекулы.

Неспецифическая иммуностимулирующая (адьювантная) активность связана:

1) с выработкой цитокинов активированными клетками иммунной системы;

- 2) с повышением экспрессии корецепторных молекул на поверхности лимфоцитов, в результате которой увеличивается эффективность презентации антигенов и кооперативных взаимодействий между Т- и В-клетками;
- 3) с усилением антигенпрезентирующих функций макрофагов и дендритных клеток.

В то же время интересны обстоятельства, в силу которых липополисахарид может рассматриваться как фактор патогенности, (т.е. как фактор защиты возбудителя от механизмов иммунного киллинга организма хозяина). Здесь следует выделить:

1. *Токсические свойства LPS.* В значительных количествах эти молекулы могут серьезно дестабилизировать различные функции организма, вплоть до летального исхода. Токсические эффекты подрывают способность организма к сопротивлению.

2. *Митогенную активность*, выражающуюся в поликлональной (неспецифической) активации В-лимфоцитов; она ингибирует специфический иммунный ответ.

3. *Антикомплементарную активность LPS*, защищающую бактерии от комплемент-зависимого цитолиза.

4. Молекулы липополисахарида, вернее, их полисахаридные цепи, *не являются жизненно необходимыми* структурами для многих грамотрицательных бактерий. Эти бактерии легко диссоциируют из S- в R-формы. Вызывая интенсивный иммунный ответ на полисахаридные детерминанты LPS, бактерии как бы «обманывают» иммунную систему, «отвлекают» ее от других жизненно важных факторов. Это особенно характерно для бактерий, способных к внутриклеточному персистированию.

Кроме того, молекулы липополисахарида, индуцируя иммунный ответ по гуморальному типу, способствуют выработке в лимфоидных органах цитокинов гуморального ответа (IL-4, IL-10). Это приводит к тому, что иммунный ответ, вместо эффективного для многих инфекций клеточного типа, «переключается» на гуморальный. Так, например, происходит при бруцеллезе, когда при высоком титре антител к полисахаридным детерминантам LPS бруцелл может полностью отсутствовать защитный эффект.

В то же время следует отметить, что для многих других бактерий (*E.coli*, лептоспир и др.) связывание антител с липополисахаридами их мембран означает резкую ингибицию патогенных свойств, вплоть до полной неприживаемости в организме хозяина. Считается, что гуморальный тип иммунного ответа при этих инфекциях наиболее эффективен.

Для уменьшения количества липополисахаридов в организме обычно используют инфузионную (антитоксическую) терапию или снижают количество LPS-продуцирующих бактериальных клеток с помощью химиотерапевтических средств.

8.2.4. Пептидогликаны бактериальной стенки

Пептидогликан — один из основных структурных элементов микробной клеточной стенки. В ней он образует надмолекулярную структуру, которая в виде целого слоя окружает бактерию поверх ее цитоплазматической мембраны. Пептидогликановый слой представляет собой структурный каркас клеточной стенки.

Структура пептидогликана (синонимы: муреин, мукопептид) представлена в основном дисахаридом, к которому присоединена тетрапептидная боковая цепь.

Основу структурной единицы пептидогликана составляют N-ацетилглюкозамин и мурамовая кислота, которая очень часто находится в N-ацелированной форме (в виде N-ацетилмурамовой кислоты). К мурамовой кислоте, через амидную часть, присоединяется пептид, состоящий из четырех аминокислот. Второй и четвертый аминокислотные остатки, как правило, константны и представлены D-глутаминовой кислотой и D(L)-аланином. Первая аминокислота — всегда L-аланин, а третья у разных бактерий может варьировать. Часто ее определяют как DL-2,6-диаминопимелиновую кислоту.

Приблизительно 70% всех тетрапептидов перекрестно сшиты между собой через D-аланин-(D)-мезо-диаминопимелиновые связи. Такое соединение обеспечивает всей структуре пептидогликанового слоя исключительную прочность, что позволяет ему служить каркасом всей клетки.

Биологические функции пептидогликана достаточно хорошо известны. Поскольку пептидогликан является константной структурой, встречающейся у большинства вирулентных и авирулентных бактерий, иммунная система многоклеточных организмов хорошо с ней знакома и активно на нее отвечает.

Пептидогликаны обладают митогенным эффектом, стимулируют выработку иммуноглобулинов и могут запускать реакции активации комплемента. Полагают, что пептидогликаны могут включать как альтернативный, так и классический путь активации.

Основной же эффект пептидогликанов связывают с активацией макрофагов. Макрофаги имеют на своей мембране высокоаффинные рецепторы к бактериальному пептидогликану

и при их активации, возникающей в результате связывания, усиленно вырабатывают провоспалительные цитокины (TNF α , IFN γ , IL-1). Секретируемые цитокины оказывают регулирующее действие и на другие клетки (Т, В и NK). На Т-клетках также обнаружены рецепторы к пептидогликану.

Высокомолекулярные структуры пептидогликана, выделенные из некоторых бактерий и кокков, обладают выраженным пирогенным эффектом. Однако пока не вполне понятно, с какими структурами молекулы он связан.

Патогенетические свойства пептидогликанов, по всей видимости, обусловлены их активирующим воздействием на систему иммунитета. Большие количества пептидогликана чрезмерно активируют клетку, что в конечном итоге и приводит к извращению и ингибции многих реакций иммунитета (по типу обратной связи). Кроме того, плотные структуры пептидогликана повышают физическую устойчивость бактерий к повреждающим факторам внешней среды.

8.2.5. Факторы защиты от фагоцитоза и внеклеточного цитолиза

Функция защиты от фагоцитоза — важнейшая в механизме противостояния иммунитету для многих возбудителей. При этом преодоление киллерных механизмов, развиваемых фагоцитом, может происходить на различных этапах и довольно часто дублируется.

Несмотря на то, что механизмы, позволяющие возбудителям ускользать от действия фагоцитов, еще во многом не ясны, все-таки можно проследить какие-то общие тенденции в этом процессе. Прежде всего, в противодействии механизмам фагоцитарной адгезии и поглощения решающую роль играют *капсулы и капсулоподобные структуры* микроорганизмов. Можно определить их *основные функции* в качестве факторов патогенности.

Во-первых, капсулы экранируют иммуноактивные структуры бактериальной клетки.

Во-вторых, вещества, входящие в состав капсул, обладают, как правило, сильными гидрофильными свойствами. Известно, что чем гидрофильнее объект, тем труднее он поддается фагоцитозу. Таким образом, гидрофильность, обусловленная капсулой, защищает бактерию от фагоцитоза.

В-третьих, легкая отделяемость капсульных структур и слизи от бактериальной клетки обуславливает ложную связь фаго-

цита и возбудителя. Это происходит потому, что лиганд, связавший фагоцит с возбудителем, вернее, с его капсулой, практически не фиксируется на бактериальной клетке, и возбудитель «ускользает» от фагоцитоза.

В-четвертых, капсула может защищать клетку возбудителя от токсичных продуктов респираторного взрыва, гидролитических ферментов лизосом и гранул лейкоцитов.

Материалом бактериальных капсул могут служить молекулы как белковой, так и полисахаридной природы. Например, основное капсульное вещество сибиреязвенного микроба по своей структуре представляет неразветвленный полимер D-глутаминовой кислоты. Оно придает всей клетке выраженные гидрофильные свойства, затрудняющие фагоцитоз. Полагают, что основной эффект патогенеза *V. anthrax* связан с совместным антифагоцитарным действием капсулы, затрудняющей поглощение и сибиреязвенного токсина, который непосредственно воздействует на фагоцит.

Капсулы пневмококков представлены в основном веществом полисахаридной природы, которое в неактивном состоянии имеет вид студенистого гидрофильного геля, легко смываемого водой. Избыток гидроксильных групп придает большинству этих молекул отрицательный заряд. Характерной структурной их особенностью является то, что они построены преимущественно из трех повторяющихся сахаров — D-галактозы, D-глюкозы и L-рамнозы. Их сочетание создает более сотни иммунологически различных типов капсульных полисахаридов. Капсульные полисахариды не только обладают антифагоцитарной активностью, но и надежно защищают пневмококки от воздействия кислородных радикалов, ферментов и других токсичных продуктов.

Слизистая капсула синегнойной палочки представлена преимущественно полисахаридами и веществом гликолипопротеиновой природы. Оно в виде толстого неравномерного желеобразного слоя покрывает всю клетку. Материал капсулы легко смывается водой и играет основополагающую роль в антифагоцитарных функциях возбудителя. При этом основные антифагоцитарные механизмы обусловлены структурой гликолиполисахарида, точнее, его полисахаридным компонентом. А за способность вызывать лейкопению ответственна липидная часть этой молекулы, поскольку она, взаимодействуя с нейтрофилами, способствует выведению этих клеток из кровотока.

Антитела к молекулам, формирующим капсулу, способны при их достаточной концентрации нарушать ее функции и «отменять» антифагоцитарный эффект. В итоге многие вирулентные микроорганизмы все-таки подвергаются фагоцитозу и уничтожаются системой иммунитета.

В то же время капсула, образуя гелеподобные структуры, остается достаточно проницаемой для многих активных молекул (иммуноглобулинов, комплемента и др.). В связи с этим

у патогенных микроорганизмов сформировался второй «эшелон» защиты, позволяющий им более успешно противостоять атаке со стороны системы иммунитета. Примером такой защиты могут служить молекулы стафилококкового протеина А или протеина М стрептококков.

Протеин А равномерно распределен по поверхности стафилококков и ковалентно связан с пептидогликаном своим С-терминальным концом. N-концевая часть молекулы обладает уникальной способностью связываться с Fc-фрагментом IgG, точнее, с участком, охватывающим Cn2- и Cn3-домены. При этом одна молекула протеина А может связать две или больше IgG.

Таким образом, IgG фиксируется на поверхности стафилококка, но не как обычно, а другим концом. Поскольку Fc-области IgG оказываются связанными, они не только не могут выполнять свою функцию в адгезии стафилококка к фагоциту, но, более того, экранируют поверхностные антигены стафилококков от распознавания другими клетками иммунной системы. Если к этому добавить, что комплекс протеин А—IgG способен связывать белки комплемента, то функция протеина А в антифагоцитарной защите становится еще более значимой.

Кроме того известно, что молекулы этого белка обладают митогенной и интерферогенной активностью. В то же время, при развитии гуморального иммунного ответа подобные молекулы могут выступать в роли супрессивных факторов.

Интересно, что похожие свойства — взаимодействовать с Fc-фрагментом IgG1 — обнаружены и у капсульных полисахаридов некоторых диплококков. Возможно, такой механизм защиты от иммуноглобулинов получил значительное распространение в природе.

М-протеин стрептококков группы А также имеет поверхностную локализацию и покрывает клетку микроба подобно бахроме. Он может легко смываться у некоторых сероваров стрептококков и существовать во внеклеточном состоянии. Основная патогенетическая функция этого белка заключается в противодействии опсонизирующему действию системы комплемента. Полагают, что протеин М стерически нарушает взаимодействие системы пропердина с пептидогликаном и маскирует рецепторы для фиксации C3b.

Таким образом, у микроорганизмов имеются капсулы, которые препятствуют контакту и адгезии микроба на поверхности фагоцита, и подкапсульные белковые структуры, которые усиливают экранирующий эффект. Возможно, имеются и другие, еще не изученные механизмы, препятствующие адгезии и фагоцитозу патогенных возбудителей. Следует отметить, что специфические антитела против таких компонентов, как правило, довольно эффективно блокируют их патогенетические функции.

Защиту от токсичных форм кислорода, окиси азота и ферментов могут также создавать капсульные структуры или специ-

ально продуцируемые ферменты. Например, многие бактерии вырабатывают каталазу (которая разрушает H_2O_2 фагоцитов) и супераниондисмутазу (воздействующую на супероксидный анион). Клетки *M. leprae* окружает слой антиоксидантных молекул фенольного гликолипида, который инактивирует свободные кислородные радикалы.

Целый набор факторов патогенности связан с механизмами нарушения киллинга микроорганизмов *внутри фагоцитов*. Установлено, что многие бактерии (*M. tuberculosis* и лейшмании) выделяют низкомолекулярные соединения аммония, которые блокируют в фагоцитах подвижность лизосом и их слияние с фагосомами. Такой же эффект вызывают и некоторые полианионы — полиглутаминовая кислота и сурамин.

Автором установлено, что вирулентные штаммы бруцелл продуцируют низкомолекулярные нуклеоподобные молекулы, которые также ингибируют процесс фаголизосомного слияния, что и обуславливает возможности для паразитирования возбудителя внутри фагоцитов.

Еще одна большая группа факторов патогенности — это молекулы, ингибирующие или, наоборот, имитирующие действие тех или иных *цитокинов*. Так, вирус Эпштейн—Барр секретирует белок, имитирующий действие IL-10 и подавляющий активность Th1 клеток. А вирус саркомы Шоупа секретирует компонент, связывающий $TNF\alpha$. Кстати, следует отметить, что способностью индуцировать или изменять выработку цитокинов в организме хозяина обладают очень многие бактериальные антигены.

Представленные в этом разделе основные группы факторов патогенности следует рассматривать лишь как некий иллюстративный материал, свидетельствующий об огромном многообразии этих факторов и об их уникальных функциях. Как видим, паразитировать в организме хозяина удастся лишь тем микроскопическим формам жизни, которые в ходе эволюции приобрели тот или иной способ противодействия защитным механизмам системы иммунитета.

9. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРИ БОЛЕЗНЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

При защите организма от возбудителей, относящихся к различным биологическим видам, преобладают те иммунные механизмы, которые позволяют наиболее эффективно подавлять жизнедеятельность паразита.

Для вирусов основными механизмами иммунной защиты является блокада антителами способности вирусов адсорбироваться на клетки-мишени, либо цитоллиз всей пораженной клетки (контактный киллинг).

При микробном инфицировании наиболее эффективные реакции зависят от особенностей патогенеза.

При внеклеточном персистировании возбудителей эффективны:

- а) блокада антителами микробных адгезинов;*
- б) фагоцитоз;*
- в) внеклеточный цитоллиз;*
- г) комплементзависимый цитоллиз;*

А при внутриклеточном персистировании:

- а) гиперчувствительность замедленного (IV) типа;*
- б) контактный киллинг пораженных клеток.*

При паразитарных болезнях, вызываемых многоклеточными паразитами, одно из центральных мест занимает внеклеточный цитоллиз, осуществляемый фагоцитами и, особенно, эозинофилами.

Несмотря на то, что механизмы иммунного ответа генетически детерминированы и протекают в организме по определенной программе, отмечаются существенные отличия в их проявлениях. Это зависит от антигенных, биологических, вирулентных и других свойств возбудителя, от дозы и путей его проникновения в организм, а также — от характера паразитирования.

Иммунная система хозяина вырабатывает специфический ответ на десятки и сотни антигенов возбудителя. Она как бы «нашупывает», нейтрализация какого компонента наиболее «чувствительна» для жизнедеятельности паразита. Если удается

блокировать наиболее значимые факторы патогенности, то организм хозяина освобождается от возбудителя. Если нет — он погибает, или болезнь приобретает хроническое течение, иногда переходящее в носительство.

Наиболее частые и удачные варианты эволюционно закрепились (отсюда и зависимость от путей проникновения, свойств антигена и т. д.). Поэтому имеются некие общие особенности иммунного ответа при болезнях, вызываемых вирусами, микробами или паразитами. Не вдаваясь в подробности, можно попытаться вывести обобщенные механизмы иммунитета для каждой группы.

9.1. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ВИРУСНЫХ БОЛЕЗНЯХ

Особенности проявления иммунного ответа при вирусных заболеваниях определяются тем, что вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами, со своеобразным способом размножения.

Не акцентируя внимания на подробностях строения, механизмах размножения и паразитирования вирусов, отметим лишь основные стадии в их развитии. Это:

1) *прикрепление* — через определенные адгезивные молекулы вирус прикрепляется к поверхности «выбранной» им клетки хозяина;

2) *проникновение* через поверхностную мембрану в цитоплазму клетки;

3) *раздевание* — освобождение вирусной нуклеиновой кислоты от капсида;

4) *репликация* — синтез клеткой хозяина новых вирусных компонентов;

5) *сборка* новых вирионов и их выход из клетки.

Остановимся на наиболее значимых проявлениях иммунного ответа, способных эффективно блокировать и нейтрализовать патогенный вирус.

Основную массу патогенных вирусов, обитающих во внешней среде, отделяют от внутренней среды хозяина кожные покровы и слизистые оболочки. При их повреждениях вирусы имеют возможность проникать в организм хозяина. Первыми их встречают здесь факторы врожденного иммунитета. Среди них особо выделяют противовирусную активность интерферона, НК-клеток и макрофагов.

9.1.1. Противовирусное действие интерферонов

В настоящее время известно три типа интерферонов (IFN):

IFN α — лейкоцитарный интерферон,

IFN β — фибробластный интерферон,

IFN γ — иммунный интерферон, вырабатываемый активированными клетками иммунной системы.

Считается, что противовирусную защиту клеток могут создавать все три типа интерферонов, но IFN γ , кроме того, усиливает и реакции иммунитета в организме.

Устойчивость к воздействию вирусов обусловлена активацией интерферонами определенных механизмов клетки, вызывающих синтез некоторых белков. Среди них выделяют два фермента, обладающих особой противовирусной активностью. Первый — это протеинкиназа, фосфорилирующая α -субъединицу фактора eIF-2, который инициирует трансляцию. В результате происходит его инактивация и тем самым блокируется синтез вирусных белков в клетке. Другой фермент — 2',5'-олигоаденилатсинтетаза, активирующая эндонуклеазу, которая разрушает вирусную РНК. Известны и некоторые другие механизмы антивирусного действия интерферонов.

9.1.2. Противовирусное действие НК-клеток и макрофагов

НК-клетки и макрофаги целиком уничтожают зараженную клетку. Причем, как уже отмечалось, макрофаги способны и фагоцитировать пораженную клетку, и уничтожать ее путем контактного киллинга.

НК-клеткам отводят основную роль в противовирусной защите на ранних стадиях развития инфекционного процесса. Они убивают клетку с внедрившимся вирусом по механизму контактного киллинга. Правда, на сегодняшний день не совсем понятно, какие структуры распознают натуральные киллеры на поверхности клеток, зараженных вирусом. Однако уже известно, что эффективность действия НК-клеток находится в обратной зависимости от экспрессии на мишенях молекул МНС класса I.

9.1.3. Факторы адаптивного иммунитета в противовирусной защите

Реакции адаптивного противовирусного иммунитета начинают развиваться сразу вслед за реакциями врожденного иммунитета. Основную роль в них отводят антителам и цитотоксическим Т-лимфоцитам.

Существует интересная теория, что для вирусов, обладающих высокой цитопатогенной активностью, наиболее эффективным является гуморальный иммунитет. А для не цитопатогенных вирусов — наоборот, клеточный. Во всяком случае, определенная корреляция здесь отмечается.

Основные механизмы адаптивного противовирусного иммунитета сводятся к блокаде распространения вирусных частиц, уничтожению зараженных вирусом клеток (т. е. клеток, которые фактически являются «фабриками» по производству новых вирусов) и к целенаправленной помощи факторам врожденного иммунитета.

9.1.3.1. Блокада распространения вирусных частиц

Распространение вирусных частиц в организме блокируют в основном антитела. В процессе развития адаптивного иммунитета синтезируются антитела к большинству антигенов вируса. Однако считается, что вирусную инфекцию сдерживают в основном антитела к поверхностным гликопротеинам. Эти антигены, часто называемые протективными, локализованы на поверхности вирионов или экспрессируются на мембране зараженной вирусом клетки.

Антитела к этим структурам, специфически адсорбируясь на поверхности внеклеточных вирусных частиц (вирионов), могут стерически блокировать многие их жизненно важные функции. Прежде всего — это блокада функции прикрепления к клетке хозяина, а также проникновения в нее. Кроме того, имеются данные о нарушении функций сборки вирусов, если белки вирусного капсида, экспрессированные на поверхности клетки, связываются антителами.

Адсорбция антител на белках капсида не позволяет некоторым вирусам (вирусу кори, чумы плотоядных и др.) проникать из клетки в клетку путем их слияния. В данном случае блокада F-белков отменяет эффект слияния клеток (Fusion effect).

Считается также, что повреждать оболочку внеклеточных вирионов может и комплемент, который благодаря антителам активируется по классическому, либо альтернативному пути, и препятствует таким образом распространению вируса. Однако в настоящее время такой процесс — виролиз — не рассматривается как существенный фактор противовирусной защиты.

9.1.3.2. Уничтожение зараженных вирусом клеток

Уничтожение клеток, воспроизводящих новые вирусные частицы, — это основной и наиболее эффективный механизм противовирусной защиты.

Различают несколько вариантов такой защиты:

1. Лизис зараженной клетки вызывает мембранолизирующий комплекс комплемента. Запуск реакции активации комплемента инициируют антивирусные антитела, которые связываются с белками капсида, экспрессированными на мембране клетки.

2. Антитела, фиксированные на мембране пораженной вирусом клетки, инициируют механизм антителозависимого киллинга, выполняемого НК-клетками.

Эти клетки взаимодействуют с Fc-фрагментами IgG через экспрессированный на их поверхности FcγRII рецептор (CD 16). Контактируя таким образом с зараженной клеткой, НК-клетка убивает ее с помощью перфоринов и гранзимов (см. главы 3.5.3 и 6.3.4).

3. Основной популяцией клеток, осуществляющей специфические цитотоксические реакции, являются Т-клетки CD8⁺ (Т-киллеры). Поскольку все клетки организма экспрессируют молекулы МНС класса I, вирусные антигены будут экспрессироваться, в первую очередь, именно на мембранах зараженных клеток в составе этих молекул. Поэтому киллерные Т-клетки (CD8⁺) скапливаются в местах размножения вирусов и разрушают инфицированные ими клетки путем контактного киллинга.

9.1.3.3. Целенаправленная помощь факторам врожденного иммунитета

В данном случае существенную роль отводят Т-клеткам (CD4⁺), особенно если этот процесс связан с инфицированием эпителиальных покровов (вирус герпеса тип 1, корь и др.).

CD4⁺ клетки выделяют целый спектр цитокинов, прежде всего — IFNγ. Таким образом они привлекают и активируют макрофаги и НК-клетки. В конечном счете это значительно увеличивает эффективность противовирусной защиты.

Имеются сообщения и о цитотоксических способностях Т-клеток CD4⁺, однако их механизм не вполне изучен. CD4⁺ клетки (Т-хелперы) способствуют дифференцировке и пролифера-

ции В-клеток, продуцирующих антитела. А последние придают целенаправленность и усиливают эффекты противовирусного действия факторов врожденного иммунитета (см. гл. 7.5).

9.2. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ БОЛЕЗНЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ БАКТЕРИЯМИ

О наиболее эффективных механизмах защиты от патогенного действия тех или иных бактерий в общих чертах можно судить по строению клеток возбудителя и характеру его паразитирования. Характер защиты зависит от того, ограничивается ли патогенный процесс только токсигенностью или он сопровождается инвазивностью (расселением) бактерий и поражением внутренних органов? Внутри или на поверхности клеток хозяина паразитирует данный микроорганизм?

Таким образом, эффективность иммунной защиты зависит от эффективности нейтрализации факторов патогенности возбудителя, которые имеют свои количественные и структурные особенности.

9.2.1. Факторы врожденного иммунитета в защите от бактериальных инфекций

Считается, что основную массу, проникающих через кровные ткани бактерий, уничтожают факторы врожденного иммунитета — фагоциты и комплемент. При этом бактерии могут распознаваться механизмами филогенетически древних реакций (лектиноподобное распознавание).

Кроме того, как отмечалось выше, в организме хозяина генетически закрепляется способность быстрого распознавания и эффективного ответа на ряд антигенов, общих для больших таксономических групп бактерий (LPS, пептидогликанов). Возможно, это связано с накоплением Т- и В-клеток памяти, несущими специфичность к родственным антигенам других бактерий.

Так или иначе, основная масса непатогенных и слабopatогенных бактерий может быть уничтожена фагоцитами (макрофагами и нейтрофилами), а также благодаря активации комплемента.

Фагоциты разрушают бактерии путем фагоцитоза, реже — путем внесклеточного и контактного цитолиза. При этом макрофаги считаются основной популяцией клеток, уничтожающей бактерии в организме.

Комплемент может оказывать на бактерии цитолитическое действие. Особенно это выражено у грамотрицательных бактерий, поскольку их мембраны весьма чувствительны к атаке мембранолизирующего комплекса. Кроме того, образующиеся в результате активации комплемента компоненты (C3b; C3a; C5a) опсонизируют бактерии для фагоцитоза, участвуют в реакциях хемотаксиса и активации других клеток.

НК-клетки тоже могут участвовать в антибактериальной защите. Их действие особенно эффективно в условиях развития внутриклеточных инфекций, когда необходимы механизмы разрушения инфицированных клеток хозяина.

9.2.2. Факторы адаптивного иммунитета в защите от бактериальных инфекций.

Основные эффекты нейтрализации и удаления бактерий из организма связывают с антителами и макрофагами. В случае инфекций, сопровождающихся внутриклеточным персистированием, определенную роль отводят Т-хелперам и киллерным клеткам (Т-клеткам (CD8+) и НК-клеткам).

9.2.2.1. Антибактериальные антитела

Далеко не все антитела к антигенам бактерий одинаково важны для защиты организма. Это зависит от класса антител, их аффинитета и той роли, которую играют связываемые ими антигены в патогенезе инфекционной болезни.

Нередко в литературе встречаются сообщения об отсутствии корреляции между титром специфических антител и протективным эффектом при том или ином заболевании. Или наоборот, о полной их корреляции.

Это зависит от того, антитела к каким антигенам тестируются в серологических реакциях, а какие участвуют в реальной иммунной защите, т.е. в блокаде факторов патогенности. Например, при бруцеллезе в массовом количестве продуцируются антитела к мембранному липополисахариду (LPS). Именно по ним и проводится диагностика болезни. Но как фактор патогенности, этот компонент незначителен и поэтому антитела к LPS вовсе не защищают организм при бруцеллезе.

Наиболее эффективно действие антител при развитии токсигенных инфекций и инфекциях, сопровождающихся облигатным прикреплением к клеткам хозяина. Антитела могут стерически блокировать действие токсинов, а также активность различных бактериальных ферментов (нейраминидазы, гиалурони-

дазы, каталазы, различных протеаз и т. д.). В результате нейтрализации токсинов организму хозяина удается сохранять основные физиологические параметры, что позволяет ему эффективно бороться с самим возбудителем, выделяющим токсин.

Нейтрализация бактериальных ферментов не дает возможности возбудителю «избегать» атаки со стороны иммунитета (разрушать протеазами комплемент, разрушать пероксиды и т. д.). Кроме того, многие поверхностные ферменты играют важную роль в жизнеобеспечении бактериальной клетки. Их нейтрализация также способна привести к гибели бактерии.

Значительную роль в защитных реакциях играет связывание антител с адгезивными структурами бактерий (фибриллами, фимбриями). В результате этого процесса бактерии теряют способность взаимодействовать с соответствующими рецепторами на мембране клеток хозяина и не развивают патогенных эффектов.

Связываясь с антигенами на поверхности бактерий, антитела инициируют запуск реакции активации комплемента по классическому пути, что завершается формированием здесь же мембранолизующего комплекса. В результате клетка бактерии лизируется и погибает.

Антитела, «армируя» макрофаги и нейтрофилы, резко увеличивают эффективность фагоцитоза и внеклеточного цитолиза бактерий фагоцитами.

9.2.2.2. Т-клеточный ответ при антибактериальном иммунитете

При антибактериальном иммунном ответе особо отмечают функции Т-хелперов (CD4⁺) как клеток, не только инициирующих запуск В-клеточного, гуморального ответа, но и активирующих моноциты и макрофаги.

Для выполнения макрофагами различных функций требуются разнообразные комбинации цитокинов (IFN γ , TNF α , IL-2, GM-CSF и др.). Их синтез могут обеспечить как сами макрофаги, так и окружающие их Т-клетки.

При развитии инфекций, сопровождающихся *внутриклеточной персистенцией* возбудителя, значительную роль в защитных эффектах отводят антигенспецифическим цитотоксическим *Т-клеткам* (CD8⁺). Вместе с этим, рост возбудителей внутри клеток многих типов (даже не относящихся к системе иммунитета) может эффективно подавляться при активации этих клеток интерфероном (IFN γ). Полагают, что такие бактерицидные

эффекты возможны благодаря образованию в клетках окиси азота и ее метаболитов, поскольку способностью к синтезу NO⁻ обладают не только клетки иммунной системы.

Механизмы иммунной защиты при внутриклеточных бактериальных инфекциях остаются еще во многом неизвестными. Особенно это характерно для инфекций, сопровождающихся внутримакрофагальным персистированием возбудителя. Полагают, что в данном случае весьма важную роль играют цитокины, вырабатываемые Т-хелперами. Они могут активировать функции различных бактерицидных систем зараженных макрофагов (особенно NO-механизма), что помогает им завершить киллинг фагоцитированных бактерий.

9.3. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ПАЗАРИТАРНЫХ БОЛЕЗНЯХ

Характерные особенности противопаразитарного иммунного ответа обусловлены размерами объектов, против которых приходится действовать системе иммунитета. Паразиты больших размеров не могут быть фагоцитированы даже макрофагами, их нельзя непосредственно нейтрализовать и антителами. Здесь организм хозяина включает другие механизмы защиты, которые могут быть эффективны против многоклеточных паразитов. Что касается паразитических организмов, персистирующих внутри клеток, то здесь основную роль играют те же киллерные механизмы, которые уничтожают всю зараженную клетку.

9.3.1. Факторы врожденного иммунитета при паразитарных болезнях

Первую линию защиты при паразитарных болезнях формируют факторы врожденного иммунитета. Прежде всего — это макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты. Существенную роль играет здесь и система комплемента.

Наиболее эффективные защитные реакции организма хозяина против многоклеточных паразитов — реакции *внеклеточного цитолиза*, которые активно развиваются при наличии антител к паразитарным антигенам. Но эти реакции могут идти и в отсутствие антител, особенно на ранних этапах развития инвазионного процесса.

Например, макрофаги, в ответ на некоторые антигенные компоненты паразитов (в частности, на фосфолипидсодержащие антигены) секретиру-

ют цитокины — $\text{TNF}\alpha$ и другие. $\text{TNF}\alpha$ активирует как сами фагоциты, так и эозинофилы и тромбоциты.

Кроме того, цитокины макрофагов ($\text{TNF}\alpha$ и IL-1) могут влиять не только на клетки иммунной системы, но и на другие соматические клетки организма. В результате эти клетки становятся более устойчивыми к воздействию паразитов.

Фагоциты и гранулоциты в ответ на активацию и примитивное распознавание паразитарных клеток активируются и начинают процесс внеклеточного цитолиза. Механизмы этого процесса (см. гл.6.3.2) сводятся к высвобождению содержимого гранул лейкоцитов во внеклеточное пространство (дегрануляция). Поскольку этот процесс происходит, как правило, в непосредственной близости от паразита, то на поверхность последнего обрушивается масса протеолитических и других ферментов, токсических метаболитов кислорода и азота, а также все другие цитолитические компоненты гранулоцитов. В результате даже плотные покровы многоклеточных паразитов могут быть лизированы.

Особенно важную роль в процессах противопаразитарного внеклеточного цитолиза играют эозинофилы и нейтрофилы. Существует даже предположение, что эозинофилы были вообще поддержаны эволюцией, как клетки специализирующиеся на осуществлении внеклеточного цитолиза крупных паразитов, которые развиваются в тканях, но из-за своих размеров не могут быть уничтожены фагоцитированием.

Эозинофилы содержат в своих гранулах чрезвычайно токсичный для паразитов «главный основной белок» (МБР — major basic protein). В то же время этот белок не вызывает значительных повреждений собственных клеток хозяина. Нейтрофилы также содержат в составе своих гранул весьма токсичные для паразитов продукты, особенно дефензины.

В процессах разрушения структуры паразитов (как одноклеточных, так и многоклеточных) значительную роль играет комплемент. Помимо непосредственного лизиса паразитарных клеток, компоненты комплемента выполняют и опсонизирующую функцию (особенно C3b). Это облегчает распознавание и контакт с паразитарной клеткой фагоцитов, эозинофилов и других клеток, имеющих соответствующие рецепторы.

Мелкие и внутриклеточные паразиты могут уничтожаться активированными макрофагами путем фагоцитоза. Макрофаги, нейтрофилы, а также НК-клетки способны вести контактный цитолиз пораженной паразитом клетки. Однако это, как правило, антителозависимый процесс и на ранних стадиях он

возможен только при соответствующем количестве естественных антител.

9.3.2. Факторы адаптивного иммунитета при паразитарных болезнях

При формировании иммунного ответа на те или иные паразитарные антигены эффективность защитных реакций зависит в значительной степени от характера паразитирования возбудителя. А также от того, насколько значимы нейтрализуемые антигены в патогенезе и жизнеобеспечении паразита.

Антитела чрезвычайно важны для реакций иммунитета при паразитарных болезнях. Так или иначе они участвуют во многих защитных реакциях. Отмечают роль IgE; IgG; а также IgA (при гельминтозах). *Роль этих антител* сводится к следующему:

1. Антитела сорбируются на поверхности эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов, тучных клеток и базофилов, придавая процессам дегрануляции этих клеток антиген-специфическую направленность. При этом процессы внеклеточного цитолиза становятся не только целенаправленными, но и значительно более интенсивными.

2. Антитела, сорбированные на поверхности макрофагов, нейтрофилов, а также NK-клеток, позволяют этим лейкоцитам вести контактный цитоллиз пораженных клеток.

3. Антитела (наряду с комплементом) усиливают механизмы фагоцитоза, респираторного взрыва и продукции NO у фагоцитов.

4. Антитела запускают механизмы активации комплемента по классическому пути, непосредственно на поверхности паразита.

5. Антитела могут нейтрализовать токсины, выделяемые гельминтами, а также стерически блокировать рецепторы, позволяющие мелким паразитам прикрепляться к клетке или проникать в нее. Это, в свою очередь, обрывает весь процесс паразитирования.

Т-клеточный иммунный ответ также весьма важен при паразитарных болезнях. Цитотоксические Т-клетки осуществляют функцию контактного цитотоксического киллинга клеток, зараженных внутриклеточными паразитами. Кроме того, отмечают, что Т-клетки способны секретировать IFN γ , который ингибирует размножение паразитов в некоторых соматических клетках (гепатоцитах, например).

Т-хелперы (CD4⁺) выделяют различные цитокины, которые активируют фагоциты и гранулоциты, а также запускают

процессы формирования специфических антителопродуцирующих клеток (плазматических) и цитотоксических Т-клеток.

Особого внимания заслуживают механизмы защитных реакций в ответ на инвазию кишечных гельминтов и простейших. Считается, что иммунный ответ начинает развиваться вслед за попаданием паразитарных антигенов (через просветы между энтероцитами) в лимфоидные органы кишечника. Здесь в результате развития антигенспецифических реакций, контролируемых Th2, образуется антителопродуцирующие (плазматические) клетки. Они секретируют в просвет кишечника противопаразитарные антитела.

Кроме того, IgE, сорбируясь на активированных посредством IL-3 и IL-4 тучных клетках и взаимодействуя затем с антигеном, вызывают дегрануляцию этих клеток. Цитоплазматические гранулы тучных клеток содержат различные медиаторы (гистамин, брадикинин и др.) и протеазы (см. гл. 2.2.2 и 2.2.3). Эти продукты способствуют изменению проницаемости кишечника и слушиванию энтероцитов, что приводит к устранению паразитических простейших в данном месте. Продукты дегрануляции тучных клеток и эозинофилов также могут выделяться в просвет кишечника.

Развитие процессов неспецифической воспалительной реакции в лимфоидной ткани кишечника приводит к выделению макрофагами клеток TNF α и IL-1. Эти цитокины активируют пролиферацию бокаловидных клеток в кишечнике и усиливают секрецию ими слизи.

В результате развития таких механизмов на нематоду, паразитирующую в просвете кишечника, действуют одновременно антитела, содержимое гранул тучных клеток и эозинофилов, а также слизь бокаловидных клеток. Если первые два компонента могут существенно повреждать структуру покровных тканей паразита, то слизь бокаловидных клеток обволакивает их, обездвиживает и способствует полному изгнанию гельминта из кишечника. Значимость этих реакций для абсолютного освобождения организма, в существенной степени, зависит от вида нематод.

Одной из особенностей паразитарных болезней является то, что в процессе их течения, довольно часто развиваются различные иммунопатологические осложнения. Как правило, это аллергические и аутоиммунные реакции. Могут развиваться аллергические реакции всех четырех типов, однако чаще всего это реакции немедленного типа. Такой эффект может быть связан с усиленным синтезом IgE в ответ на паразитарные антигены.

Аутоиммунные процессы возникают чаще всего в результате перекреста антигенной структуры белков паразита и хозяина. Кроме того, ряд иммунопатологических состояний может быть обусловлен избыточной продукцией цитокинов (TNF α ; IL-1).

10. ВОЗМОЖНОСТИ И СРЕДСТВА УПРАВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫМ ПРОЦЕССОМ

Основные возможности управления инфекционным процессом базируются на применении средств, либо подавляющих развитие возбудителя в организме хозяина, либо поддерживающих систему иммунной защиты этого организма.

Для подавления жизнедеятельности возбудителя используются разнообразные химиотерапевтические средства, а также пробиотики и бактериофаги.

Для поддержки иммунной системы используются препараты активного и пассивного иммунитета. К первой группе относятся разнообразные вакцины и иммуностимуляторы, а также иммунодепрессанты. Ко второй — препараты специфических иммуноглобулинов, иммунотоксины и растворимые рецепторы-ловушки.

В развитии любого инфекционного процесса самое непосредственное участие принимают две противоборствующие стороны — возбудитель (точнее, система факторов его патогенности) и система иммунитета хозяина. Победа той или иной стороны и определяет основной исход инфекционной болезни — выздоровление или смерть (или носительство, как «соглашение о перемирии»).

Вмешательство в этот процесс с целью содействовать выздоровлению может проводиться только в двух направлениях — подавление источника факторов патогенности (т. е. самого возбудителя) или максимальная активизация защитных механизмов организма хозяина. Кстати говоря, эти направления абсолютно не исключают одно другого, а наоборот, органично дополняют друг друга.

Для того чтобы вызвать ускоренную гибель паразитирующих в организме возбудителей, имеется целый арсенал токсических веществ синтетического или биологического происхождения. Причем эти вещества довольно токсичны для паразитических форм жизни и значительно менее токсичны для эукариотических клеток хозяина. Эта особенность и позволяет использовать их в определенном диапазоне доз. Часто такие вещества объединяют общим термином — химиотерапевтические вещества.

Другое направление, связанное с усилением защитного потенциала в организме хозяина, предполагает либо активирование собственных защитных реакций, либо пассивное внесение в организм уже готовых специфических продуктов. Поэтому средства, используемые для этих целей, так и подразделяют — на средства активного и пассивного иммунитета.

Рассмотрим их подробнее.

10.1. ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Термин «химиотерапевтические средства» связан с ранними этапами развития микробиологии, когда противомикробные препараты получали химическим путем. Несмотря на колоссальное разнообразие химиотерапевтических препаратов, их можно объединить в несколько основных групп — в зависимости от происхождения, структуры и механизма действия. Для терапии инфекционных болезней, вызываемых микробами, вирусами и многоклеточными паразитами, применяют разные препараты. Именно в таком порядке их и уместно рассматривать.

10.1.1. Антимикробные химиотерапевтические средства

В этой группе препаратов наибольшее значение имеют антибиотики, сульфониламиды, нитрофураны, фторхинолоны и некоторые другие.

10.1.1.1. Антибиотики

Антибиотики — одна из эффективнейших групп противомикробных продуктов. Они синтезируются некоторыми микроорганизмами как средства конкурентной борьбы с другими микроорганизмами. В очищенном виде эти продукты сохраняют свои антимикробные свойства не только «*in vitro*», но и во внутренней среде организма хозяина, «*in vivo*».

В настоящее время можно выделить несколько основных групп антибиотиков; при этом одним из основных классификационных критериев служит химическое строение.

Предлагают различать следующие группы:

- 1) β -лактамовые антибиотики;
- 2) аминогликозиды;
- 3) тетрациклины;
- 4) антибиотики группы левомецитина;

- 5) макролиды и азалиды;
- 6) линкомицины;
- 7) полимиксины;
- 8) антибиотики разных групп.

Кроме того, имеется ряд антибиотиков обособленных по специфической направленности на конкретные группы болезней — противогрибковые, противоопухолевые, и другие группы антибиотиков.

β-лактамовые антибиотики

Антибиотики этой группы были открыты одними из первых. Именно к этой группе принадлежит пенициллин. В настоящее время это очень большая группа, внутри которой также различают несколько основных групп антибиотиков — пенициллины, цефалоспорины, цефамицины, карбапенемы, монобактамы и др.

Все эти препараты объединяет наличие в их химической структуре β-лактамового кольца (см. рис. 10.1); β-лактамовые антибиотики — одно из эффективнейших противомикробных средств. Однако к ним довольно быстро развивается резистентность (антибиотикоустойчивость) у патогенных микроорганизмов. В основе такой резистентности лежит выработка микробами ферментов — β-лактамаз, которые гидролизуют β-лактамовое кольцо и тем самым инактивируют антибиотик.

Для нейтрализации действия β-лактамаз:

— производят химические модификации в структуре природных антибиотиков, получая так называемые полусинтетические антибиотики;

— добавляют в состав препарата специфические ингибиторы β-лактамаз (клавулоновую кислоту, сульбактам и другие).

Эти ингибиторы также содержат в своем составе β-лактамовое кольцо, и активность микробных β-лактамаз расходуется именно на них. В результате, β-лактамовые антибиотики оказываются не поврежденными и реализуют свои антимикробные функции.

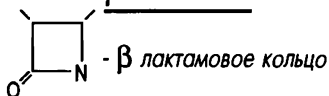
Группа пенициллина

Основа строения всех пенициллинов — так называемое «пенициллиновое ядро», 6-аминопенициллановая кислота. Она представляет собой соединение, в состав которого входят два кольца — тиазолидиновое и β-лактамовое (см. рис. 10.1).

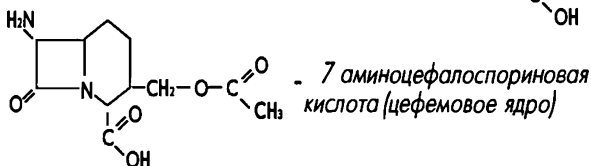
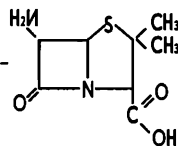
Основа механизма антибактериального действия всех пенициллинов — нарушение процессов синтеза структур клеточной

Основы структурных формул антибактериальных средств

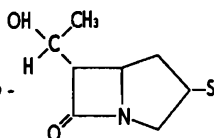
β - Лактамы



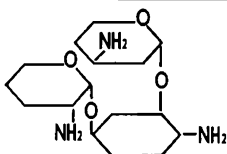
6-аминопенициллановая
кислота (пенициллиновое ядро)



карбапенемовое ядро -

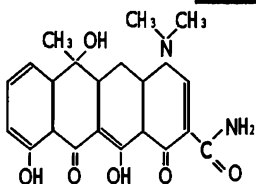


Аминогликозиды



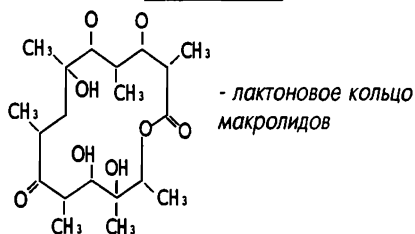
- структурное
ядро аминогликозидов

Тетрациклины

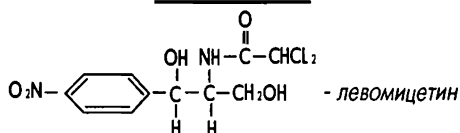


- тетрациклическая структурная
система тетрациклинов

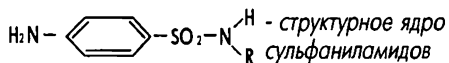
Макролиды



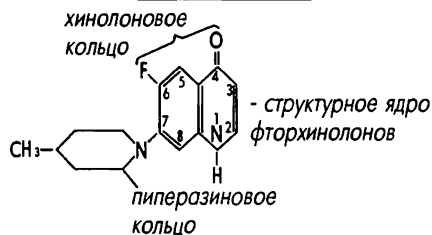
Левомецетин



Сульфаниламиды



Фторхинолоны



Нитрофураны

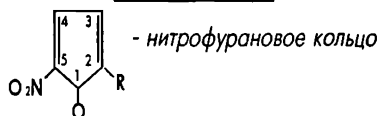


рис.10.1.

стенки. Поэтому эти антибиотики довольно эффективны против микроорганизмов, для которых структуры клеточной стенки жизненно необходимы. Примером могут служить грамположительные микроорганизмы, стрептококки, стафилококки, пневмококки, гонококки, спирохеты и другие. Действие пенициллинов на грамотрицательные бактерии выражено значительно слабее.

Пенициллин, самый первый препарат, открывший эру антибиотиков, представляет собой кислоту. Поэтому были получены различные соли пенициллина: бензилпенициллина натриевая соль, калиевая соль, новокаиновая соль. При необходимости пролонгированного действия этих антибиотиков используют нерастворимые соли пенициллинов — бициллин 1; 3 и 5.

Для повышения эффективности и устойчивости к β -лактамазам был получен путем химической модификации (в основном ацилированием 6-аминопенициллановой кислоты) ряд полусинтетических антибиотиков — ампициллин, карбенициллин, амоксициллин и другие. Иногда их так и называют — полусинтетическими пенициллинами. Эти современные препараты широко используются в антимикробной терапии.

Группа цефалоспоринов

Цефалоспорины — группа наиболее современных и эффективных антибиотиков, используемых в антимикробной терапии. В основе строения всех препаратов этой группы лежит 7-аминоцефалоспориновая кислота, в состав которой также входит β -лактамовое кольцо (см. рис. 10.1). В отличие от пенициллинов, бициклическую структуру этой кислоты называют «цефемовым ядром».

Основной механизм бактерицидного действия цефалоспоринов сводится к специфической ингибиции действия ферментов клеточных мембран.

Считается, что цефалоспорины обладают значительно большей устойчивостью к действию β -лактамаз, чем пенициллины, а также — более широким спектром действия. Он включает не только грамположительные, но и грамотрицательные бактерии. Отмечено также активирующее влияние цефалоспоринов на фагоцитирующие и переваривающие функции фагоцитов.

Работа по совершенствованию этой группы антибиотиков ведется очень интенсивно, и в настоящее время уже создано немало их полусинтетических производных.

Исходя из спектра действия, структуры и β -лактамазной резистентности, цефалоспорины предлагается подразделять на несколько групп (поколений):

- цефалоспорины первого поколения (Цеполин, Цефалексин, Кефзол и др.) — обладают высокой активностью против различных кокков, в том числе и образующих β -лактамазы;

- цефалоспорины второго поколения (Цефетамет, Цефуроксим и др.) — эффективны не только против кокковой микрофлоры, но и кишечной палочки, протей, клебсиелл и других видов бактерий;

- цефалоспорины третьего поколения (Цефазид, Клафоран, Цефатрин и др.) — обладают большим спектром действия, превышающим спектр первых двух предыдущих групп; эти препараты более активны в отношении грамотрицательных бактерий;

- цефалоспорины четвертого поколения (Цефпиром, Цефелим) отличаются высокой устойчивостью к β -лактамазам (причем как плазмидного, так и хромосомного происхождения) и широким спектром действия, включающим грамотрицательную и анаэробную микрофлору.

Цефамицины

Ранее эту группу препаратов относили к цефалоспоринам. В настоящее время ее выделяют как самостоятельную группу. По химическому строению цефамицины отличаются от антибиотиков цефалоспориновой группы наличием в цефемовом ядре (в β -лактамовом кольце) метоксигруппы — OCH_3 .

Основной механизм действия препарата сводится к ингибции процессов синтеза клеточной оболочки. Типичными представителями этой группы являются антибиотики Цефокситин и Цефметазон. Они характеризуются высокой устойчивостью к β -лактамазам и широким спектром действия, включающим как аэробов, так и анаэробные микроорганизмы.

Карбапенемы

Относительно новая группа антибиотиков, также содержащая в своем составе лактамовое кольцо (см. рис. 10.1). Механизм действия карбапенемов сводится к блокаде синтеза клеточной стенки микроорганизмов.

Препараты этой группы обладают высокой устойчивостью к воздействию β -лактамаз и характеризуются широким спектром действия, включая как грамположительных, так и грамотрицательных возбудителей, анаэробов и аэробов. Типичными

представителями этой группы антибиотиков могут служить Имипенем и Меропенем.

Монобактамы

Характерной чертой *химического строения* монобактамов является не бициклическое (как у других β -лактамовых антибиотиков), а моноциклическое β -лактамовое кольцо. Получают монобактамы в основном *синтетическим* путем.

Основной *механизм действия* связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерии. Этот антибиотик обладает высокой бактерицидной активностью, особенно в отношении грамотрицательных бактерий. К действию β -лактамаз относительно устойчив. Типичным представителем монобактамов является Азтреоном.

2. Аминогликозиды

Аминогликозиды — обширная группа антибиотиков, первый представитель которых (стрептомицин) был открыт еще в 40-х годах прошлого столетия. Общий признак их *химической структуры* — наличие нескольких аминосахаров, соединенных гликозидной связью (см. рис. 10.1); отсюда и их название. Кроме того, все антибиотики этой группы содержат общую структурную единицу: 2-дезоксид-Д-стрептамин.

Механизм действия этих антибиотиков сводится к необратимому связыванию с компонентами микробных рибосом. В результате нарушается синтез многих белков, в том числе белков, входящих в структуры клеточных мембран. Аминогликозиды обладают довольно широким спектром действия. Они являются особенно эффективным средством борьбы с грамотрицательными бактериями, которые всегда чувствительны к процессам, нарушающим мембранный синтез.

В то же время, отмечают их неэффективность в отношении анаэробов. Многие источники обращают внимание на довольно высокую токсичность (нефро- и ототоксичность) этой группы антибиотиков, а также их способность усиливать токсичность других, совместно применяемых препаратов.

Типичные представители этих антибиотиков — препараты Стрептомицин, Неомицин, Канамицин, Мономицин, Гентамицин.

3. Тетрациклины

Эта группа антибиотиков также известна довольно давно. В основе их *химического строения* лежит своеобразная четырех-

циклическая структура, имеющая общее название — тетрациклин (см. рис. 10.1). Получают их путем биологического синтеза, а также химической модификацией природных антибиотиков (полусинтетические антибиотики).

Механизм действия этих препаратов состоит в ингибировании процессов синтеза белка, который происходит в рибосомах микробной клетки. В результате подавляются рост и размножение микроорганизмов. Обычно при применении тетрациклинов отмечают бактериостатический эффект.

Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия, охватывающего как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. Кроме того, отмечают их эффективность в отношении риккетсий, спирохет, микоплазм и некоторых крупных вирусов; полагают, что это связано с синтезом вирусных белков. В связи с большим сроком использования антибиотиков этого ряда в практике, довольно часто встречается тетрациклиноустойчивость многих штаммов, особенно среди бактерий кишечных групп.

Типичные представители тетрациклинов: Тетрациклин, Окситетрациклин, Хлортетрациклин, Метациклин, Доксициклин. Существует также много комплексных препаратов, где в качестве одного из составляющих присутствуют антибиотики тетрациклинового ряда.

4. Антибиотики группы левомецитина (хлорамфениколы)

Это небольшая группа давно известных препаратов. Основу этой группы составляет левомецитин с его характерной *химической структурой* (см. рис. 10.1). Другие препараты этой группы представляют собой либо соли левомецитина (сукцинат, стеарат), либо его синтетический аналог — синтомицин (D, L-рацемат).

Считается, что в основе *механизма действия* этих антибиотиков лежит их способность к подавлению синтеза белка, особенно ферментов, жизненно важных для микробных клеток.

Левомецитин обладает широким спектром антимикробного действия, влияя на грамположительную и особенно на грамотрицательную микрофлору. Поэтому его часто применяют для подавления активности желудочно-кишечной микрофлоры. Вместе с тем, отмечают его неэффективность в отношении возбудителей туберкулеза, клостридий и синегнойной палочки.

В результате того, что левомецитин применяется в отечественной медицине продолжительное время, часто встречаются штаммы микроорганизмов устойчивые к этому антибиотику.

5. Макролиды и азалиды

Группа антибиотиков, которая особенно интенсивно начала расширяться в последние годы.

Основа химического строения всех антибиотиков этой группы — сложное лактоновое макрокольцо (см. рис. 10.1), которое у различных антибиотиков колеблется по величине от 14-членного до 16-членного.

Механизм действия макролидов заключается в подавлении синтеза белков благодаря их взаимодействию с различными рибосомальными субстанциями. Это приводит к бактериостатическому, а в больших дозах — к бактерицидному эффекту.

Препараты этой группы довольно активны в отношении грамположительных кокков и малоактивны (или вообще неэффективны) для многих грамотрицательных бактерий. По этим показателям они приближаются к пенициллинам. Типичные представители этой группы — препараты Эритромицин, Олетандомицин, Спирамицин, Тилозин.

В последние годы получены также новые, в том числе и полусинтетические антибиотики (Рокситромицин, Клоцид), причем некоторые из них выделены в отдельную группу *азалидов*. Типичные их представители: Азитромицин (Зимакс, Сумамед).

Эти современные высокоэффективные антибиотики обладают довольно широким спектром действия как на грамположительную, так и на грамотрицательную микрофлору. Они подавляют развитие микоплазм, уреоплазм, хламидий. Отмечают даже их ингибирующее действие на развитие некоторых вирусов (гриппа, например).

Эти антибиотики способны проникать внутрь фагоцитов и накапливаться там в значительных концентрациях. При этом макролиды повышают фагоцитарную активность макрофагов.

6. Линкомицины

Сравнительно малочисленная группа антибиотиков, основной представитель которой — Линкомицин; его характерную химическую структуру см. на рис. 10.1. Механизм действия сводится к ингибированию белкового синтеза в бактериальной клетке.

По антимикробному спектру действия линкомицины похожи на антибиотики группы макролидов. Эффективны в отношении грампозитивных кокков и некоторых анаэробов, однако на грамотрицательные бактерии практически не действуют.

Отмечают способность этих антибиотиков накапливаться в костной ткани, вследствие чего их эффективно используют в терапии инфекционных поражений костей.

7. Полимиксины

В эту группу объединены антибиотики, продуцируемые различными видами *Bacillus polymyxa*.

По химическому строению — это сложные молекулы, включающие остатки полипептидов. Разные виды антибиотиков имеют добавочные буквенные обозначения — полимиксин М; полимиксин В. Основной механизм их действия — повреждение цитоплазматической мембраны бактерий. В связи с этим, данная группа антибиотиков довольно эффективна в отношении грамотрицательных бактерий — *E.coli*, синегнойной палочки, сальмонелл, шигелл и др. Для борьбы с грамположительными кокками и микобактериями препарат неэффективен.

8. Антибиотики разных групп

В эту группу включают антибиотики, которые не образуют крупных самостоятельных подразделений. Им свойственны существенные различия, как в химической структуре, так и в фармакодинамике и в антимикробном спектре.

В группы противоопухолевых, противотуберкулезных и противогрибковых антибиотиков объединяют препараты не по химической структуре, а по терапевтической направленности. Такие антибиотики интереснее рассматривать в курсе специализированного изучения соответствующих болезней, поэтому в этом разделе их не будем рассматривать.

10.1.1.2. Хинолоны

Еще с середины прошлого столетия велись работы по получению антимикробных препаратов на основе производных 8-оксихинолина (см. рис. 10.1). Были получены различные соединения, содержащие галоидные заместители (йод, хлор и др.) в положениях 5 и 7 хинолонового ядра. Из них наибольшую известность получили препараты Энтеросептол, Мексаза и Дермозолон.

В дальнейших работах была установлена необычайно выраженная антимикробная активность у производных 4-хинолона. Особенно у одной из их композиций, где в положении 7 хинолонового ядра имелся замещенный или незамещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 — атом фтора. (Иначе эти вещества называют в литературе хинолонами второго поколения, или фторхинолонами.)

На сегодняшний день фторхинолоны являются, пожалуй, наиболее эффективными противомикробными средствами.

Вследствие этого, а также в связи с легкостью применения и сравнительно невысокой токсичностью они стали наиболее употребимыми препаратами в современной антимикробной терапии.

В основе *химической структуры* этих соединений — хинолоновое ядро, которое, как указывалось выше, в положении 6 замещено атомом фтора, а в положении 7 — пиперазиновым кольцом.

В настоящее время показано, что циклопропиловая группа в положении 1 обуславливает высокую активность фторхинолонов в отношении грамотрицательных бактерий. Добавление второго кольца в положении 7 дает повышение активности в отношении грамположительной микрофлоры. А присоединение метоксигруппы в положении 8 увеличивает активность фторхинолонов против анаэробов.

Механизм действия этих препаратов состоит в ингибировании активности бактериальных ферментов — топоизомераз: топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV. Эти ферменты контролируют структуру и функции ДНК бактерий. Вследствие нарушения процессов репликации хромосомной и плазмидной ДНК бактерии погибают. То есть в результате действия фторхинолонов развиваются бактерицидные эффекты.

Эти ферменты принимают участие в формировании пространственной структуры ДНК бактерий при ее репликации. При этом ДНК-гираза катализирует расплетение нитей ДНК (отрицательную суперспирализацию), а топоизомераза IV влияет на разъединение (декатенацию) замкнутых кольцевых молекул ДНК. Считается, что основной мишенью фторхинолонов в клетках грамотрицательных бактерий является преимущественно ДНК-гираза (топоизомераза II), а у грамположительных — топоизомераза IV.

Кроме этого основного действия, фторхинолоны могут подавлять синтез бактериальных белков и нарушать проницаемость бактериальных мембран, снижая их устойчивость к реакциям внеклеточного цитолиза.

Наиболее известны из этой группы препаратов: Ципрофлоксацин, Перфлорксацин, Офлоксацин, Норфлоксацин. Различные фирмы выпускают эти препараты под своими широко известными коммерческими названиями — Квинтор, Ципробай, Ципролет, Цифран, Таривид и др. Установлена активность этих антибиотиков в отношении микобактерий туберкулеза

В настоящее время предлагают выделять фторхинолоны II, III и IV поколений. Фторхинолоны II поколения (Ципрофлок-

сацин, Офлоксан и др.) наиболее эффективно воздействуют на грамотрицательные бактерии, особенно на аэробы — *E.coli*, *Proteus vulgaris* и др. В отношении грамположительных бактерий и кокков (особенно пневмококков) их активность менее выражена. Отмечают низкую активность этих соединений при анаэробных инфекциях. Иногда их так и называют — «грамотрицательные фторхинолоны».

Фторхинолоны III поколения (Левифлоксацин, Спарфлоксацин) получили название «респираторных», поскольку имеют выраженную активность в отношении пневмококков, хламидий и микоплазм, участвующих в развитии респираторных заболеваний. И это без потери активности в отношении грамотрицательной микрофлоры.

В настоящее время разрабатываются новые фторхинолоны IV поколения. Один из них — Моксифлоксацин. Эти препараты высокоэффективны не только в отношении грамотрицательной, но также грамположительной и анаэробной микрофлоры.

10.1.1.3. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды — одна из старейших групп химиотерапевтических средств. Антимикробные свойства ее первых представителей — красного и белого стрептоцида — были известны еще в 30-х годах XX века.

Эту группу препаратов также объединяет общность их *химической структуры*, в основе которой лежит сульфаниловая кислота (см. рис. 10.1). При этом атом водорода в аминогруппе в положении 4 может быть заменен каким-либо радикалом, что и порождает все многообразие препаратов этой группы. *Механизм действия* сульфаниламидов построен на близости их химической структуры к структуре парааминобензойной кислоты. Эта кислота необходима бактериям для синтеза некоторых ростовых факторов, связанных с фолиевой и дигидрофолиевой кислотами.

Считается, что микроорганизмы вместо парааминобензойной кислоты начинают захватывать сульфаниламиды, которые хотя и похожи структурно, но функции парааминобензойной кислоты выполнять не могут. В результате такого конкурентного связывания ингибируются функции многих ферментов и нарушается их биосинтез (в том числе и некоторых токсинов).

Действие сульфаниламидов приводит к бактериостатическому эффекту, который может исчезнуть при прекращении

приема препаратов. Поэтому прием сульфаниламидов должен быть длительным.

Считается, что препараты этой группы могут быть активными как в отношении грамотрицательной, так и в отношении грамположительной микрофлоры. Практически же существуют отдельные штаммы — чувствительные и нечувствительные — к сульфаниламидам. Причем количество сульфаниламиноустойчивых микроорганизмов достаточно велико, поскольку привыкание к ним развивается быстро, а история применения препаратов этой группы весьма длительная.

В настоящее время сульфаниламиды находят широкое применение в качестве препаратов, которые используют совместно с другими антимикробными средствами — антибиотиками и др. Довольно эффективным препаратом оказался Бисептол, содержащий Сульфаметоксазол в комбинации с Триметапримом.

Предполагается разделять сульфаниламиды в зависимости от длительности их циркуляции в организме на четыре большие группы:

- 1) препараты короткого действия — Стрептоцид, Норсульфазол, Этазол, Сульфадимезин;
- 2) препараты среднего действия — Сульфазин;
- 3) препараты длительного действия — Сульфодиметоксин, Сульфопиридазин;
- 4) препараты сверхдлительного действия — Сульфален и др.

10.1.1.4. Нитрофураны

Нитрофураны — группа антимикробных препаратов, давно известная в терапевтической практике. По *химическому строению* она объединяет производные фурана, атом водорода которых в положении 5 заменен нитрогруппой (см. рис.10.1). Отсюда их групповое название — нитрофураны.

Механизм действия заключается в способности выступать в качестве акцепторов водорода. Благодаря этой способности они успешно конкурируют в цепи окислительно-восстановительных реакций с естественными акцепторами — флавиновыми ферментами, цитохромами и др. В конечном итоге это приводит к нарушению метаболизма кислорода у микроорганизмов, и они погибают. В зависимости от дозы, развивается бактериостатический или бактерицидный эффект.

Считается, что нитрофураны обладают широким антимикробным спектром, охватывающим грамположительную и грамотрицательную микрофлору и некоторые простейшие и грибы.

Привыкание к ним развивается медленнее, чем к сульфаниламидам, однако на современном этапе применяют эту группу препаратов довольно редко и в основном наружно. В настоящее время из препаратов этой группы чаще используют Фурацилин, Фуразолидон, Фурадонин.

10.1.2. Противовирусные химиотерапевтические средства

Успехи в поиске эффективных противовирусных химиотерапевтических препаратов пока не столь значительны, как в области противомикробных средств. Как правило, имеющиеся в терапевтической практике препараты обладают довольно низкой эффективностью, и то, в основном, в случае применения на ранних стадиях болезни. Они имеют узкий спектр действия (иногда до нескольких видов) и к ним быстро формируется резистентность у патогенных вирусов.

Тем не менее, это направление интенсивно развивается, особенно в связи с широким распространением AIDS, гепатитов В и С, гриппа и других вирусных инфекций, с которыми пока не удается бороться при помощи вакцин.

В настоящее время все противовирусные препараты предлагают условно разделять на:

- 1) интерфероны и интерфероногены;
- 2) аномальные нуклеозиды
- 3) ингибиторы протеаз;
- 4) препараты растительного происхождения;
- 5) производные амантадина и других групп синтетических соединений.

Рассмотрим эти группы несколько подробнее.

1. Интерфероны и интерфероногены

Если раньше интерфероны получали из лейкоцитов донорской крови, то в настоящее время это, в основном, продукты генной инженерии. В противовирусной терапии используются преимущественно α и β -интерфероны.

Свойства и механизм их действия достаточно подробно рассмотрены в *гл. 9.1.1*. Интерфероны подавляют синтез вирусных белков. Типичными коммерческими препаратами *α -интерферонов* в отечественной практике являются:

- а) Реаферон;
- б) Альфаферон;

в) Вальферон;

г) Реальдирен.

Представители β -интерферонов:

а) Бетаферон;

б) Ребиф.

Индукторами выработки эндогенного интерферона в организме — интерфероногенами являются, по сути, очень многие вещества: вакцины, иммуностимуляторы, лекарственные препараты. Считается, что сильной интерфероногенной активностью обладают препараты бактериальных липополисахаридов (Продигиозан и др.), микробных полисахаридов (Зимозан и др.). Сюда же относят препараты нуклеиновых полимеров (Полудан, Нуклеинат натрия, Полигуацил, Амплитен); низкомолекулярные полифенолы (Гозалидон, Мегасин, Рогасин); Дибазол и низкомолекулярные ароматические углеводороды (Циклоферон, Неовир).

Некоторые авторы отмечают значительные преимущества в применении интерфероногенов по сравнению с введением чистых рекомбинантных интерферонов. Во-первых, интерфероногены вызывают выработку эндогенного (своего) интерферона, который в отличие от рекомбинантных интерферонов не обладает антигенностью для собственного организма. Во-вторых, эндогенный интерферон вырабатывается в физиологически приемлемых количествах и функционирует длительно. Рекомбинантный же интерферон быстро инактивируется. В-третьих, как правило, эндогенный интерферон более активно вырабатывается именно в тех органах, где происходит развитие патологического процесса, а потому используется более эффективно. В-четвертых: многие интерфероногены параллельно с индукцией интерферона запускают и другие реакции иммунитета. Поэтому реализация генетически детерминированных вируснейтрализующих механизмов оказывается более полноценной и эффективной.

2. Аномальные нуклеозиды

Первые препараты этой группы были синтезированы еще в 60-е годы XX столетия. Группа объединяет препараты нуклеозидов, похожих (но не идентичных по своей *химической структуре*) на нормальные нуклеозиды, входящие в состав вирусного генома. Считается, что *механизм их действия* основан на том, что аномальные нуклеозиды, в конечном счете, подавляют активность фермента — обратной транскриптазы, которая связана со считыванием генетической информации.

Наиболее известные препараты этой группы — Азидотимидин (Зидовудин), Рибавирин, Ацикловир.

3. Ингибиторы протеаз

Другая, относительно новая группа, противовирусных препаратов (известны с середины 90-х гг.) включает препараты, избирательно ингибирующие вирусную протеазу. Основные эксперименты в этой области проводятся на модели вируса AIDS. Отмечают усиление противовирусной эффективности при совместном использовании ингибиторов протеаз вируса AIDS и аномальных нуклеозидов.

Основной представитель этой группы — Индинавир.

4. Препараты растительного происхождения

Экстракты многих растений, а также их эфирные масла обладают некоторой противовирусной активностью. У них различная химическая структура и различные механизмы действия. Преимущественно их активность сводится к внеклеточному повреждению вирусных частиц (вирулицидное действие) и индукции интерферонов α и β .

Типичные представители этой группы — Госсипол, Алпизарин, Флакозид и др.

5. Производные амантадина и других групп синтетических соединений

Амантадин и препараты родственной ему группы обладают определенной активностью в отношении вирусов гриппа А и В, особенно на ранних стадиях болезни. Представителями этой группы препаратов: Адапролин, Дейтифорин, Ремантадин, Мидантан.

Основной механизм их действия сводится к нарушению синтеза некоторых вирусных белков, в частности, М-белка вируса гриппа, а также к подавлению процессов вирусной адсорбции на клетках хозяина. В результате нарушается сборка этого вируса.

Другие синтетические препараты, используемые в антивирусной химиотерапии, пока трудно объединить в какие-либо группы на основе их химического строения. Это связано с их малочисленностью и большим спектром таких противовирусных средств. В настоящее время среди них наиболее известны Флореналь, Оксолин, Метисазан, Теброфен, Бонафтон.

Механизм их действия сводится, в основном, к повреждению вирионов до их проникновения в клетку хозяина (вирулицидное действие).

10.1.3. Противопаразитарные химиотерапевтические средства

Противопаразитарные препараты — это очень большая группа веществ, существенно различающихся по химическому строению и механизму действия. Предлагается следующая их систематизация.

Прежде всего выделяют препараты, используемые для лечения *протозойных* болезней, вызываемых простейшими. Другая группа препаратов применяется для лечения *гельминтозных* болезней. Третья группа химиотерапевтических средств направлена на лечение болезней, вызываемых различными *клещами и насекомыми*.

1. Препараты для лечения протозойных болезней

Из этих препаратов наиболее известны производные нитроимидазола и нитротиазола; типичные представители этой группы — Метронидазол, Тинидазол, Нитазол.

Для лечения малярии и других кровопаразитарных болезней чаще всего используют производные аминохинолина (Хлорахин, Примахин, Хиноцид), производные диаминопиримидина (Хлоридин) и 9-аминоакридина (Акрихин).

2. Антигельминтные средства

Среди различных антигельминтных препаратов можно выделить несколько наиболее перспективных и эффективных подгрупп, классификация которых также основана на химической структуре. К ним относятся:

— *авермектины* (Ивомек, Цидектин, Дектомакс). Действуют на круглых и других червей. Механизм действия основан на активизации работы глутаматзависимых каналов, что усиливает транспорт ионов и вызывает паралич мускулатуры;

— *производные имидазола* (Левомизол, Мебендазол, Медамин, Албендазол). Действуют на круглых червей (нематод) и трематод. Считается, что механизм действия этих препаратов основан на их связывании с β -тубулином и нарушением синтеза структур кутикулы;

— *салициламиды* (Фенасал и др.). Действуют на плоских червей и трематод. Механизм действия основан на подавлении

процессов окислительного фосфорилирования. Отмечают, что после смерти паразитов сколексы тоже могут удаляться из системы кишечника;

— *пиперазины* (Пиперазин, Дитразин). Действуют на круглых червей (нематод). Препараты вызывают паралич мускулатуры гельминтов;

— *празиноизохинолин* (Празиквантел). Действует на круглых червей (нематод). Механизм действия основан на повышении проницаемости клеточных мембран паразита для ионов Са. В результате развивается паралич мускулатуры;

— *производные пиримидина* (Пирантел и др.). В основе механизма действия лежит ингибирование холинэстеразы, а также нарушение активности ряда нейротрансмиттеров паразита. В результате развивается паралич мускулатуры.

3. Инсектицидные и акарицидные препараты

В настоящее время эти препараты предлагают подразделять на несколько довольно больших подгрупп:

1) антибиотики (Авермектин, Никкомицин, Дорамектин и др.);

2) соединения дифенила (Бензилбензоат, Азобензан);

3) карбаматные производные (Карбарил, Беномил);

4) производные динитрофенила (Динокап, Динекс);

5) производные формамифина (Амитраз, Фометанат);

6) регуляторы роста (Дофенапин, Флуциклоксурон);

7) фосфоорганические вещества (Хлорофос, Дихлофос);

8) производные серы (Сера, Месульфен, Сульфарам);

9) пиретроиды (Циперметрин, Дельтаметрин, Флуметрин и др.);

10) неклассифицированные продукты (Клозантел, Феназафлор).

Наибольшие перспективы среди этих препаратов в настоящее время имеют антибиотики (Авермектины) и пиретроиды. Традиционно широко используются пока фосфоорганические вещества и производные серы.

10.1.4. Основные проблемы и перспективы химиотерапии инфекционных болезней

Приведенные выше материалы свидетельствуют о гигантской работе по поиску эффективных химиотерапевтических средств. Путь этот всегда казался наиболее логичным: есть бо-

лезнь — есть паразит, являющийся ее причиной. Следовательно, надо уничтожить возбудитель, и болезнь прекратится.

На практике получается не все так просто. Живая материя всегда оказывается «умнее» неживых химических молекул. Благодаря изменчивости и способности адаптироваться к воздействию различных неблагоприятных факторов, появляются новые штаммы и расы возбудителей, устойчивые к самым, казалось бы, эффективным средствам. Они передают генетическую информацию о способах резистентности своему потомству, а иногда с помощью плазмид (внехромосомного генетического материала) и другим микроорганизмам в местной патогенной «ассоциации».

Механизмы резистентности паразитов могут быть различными. Но чаще всего паразиты либо начинают продуцировать ферменты, разрушающие химиотерапевтические средства, либо изменяют привычные реакции метаболизма на дублирующие, с использованием других ферментных систем.

В результате, через несколько лет (иногда десятков лет) применения препаратов в терапевтической практике, их эффективность существенно снижается. Особенно наглядно это видно на примере не только сульфаниламидов и пенициллинов, но и эффективных современных препаратов — Азидотимида, Цефалоспоринов, Ивермектинов и других.

Таким образом, формирование *резистентности (лекарственной устойчивости)* у патогенных микроорганизмов — это первоочередная проблема химиотерапии инфекционных болезней.

Другой проблемой химиотерапии, особенно в микробиологии, является тотальное неспецифическое действие химиотерапевтических препаратов. *Погибает* не только патогенная микрофлора (очень часто она вовсе и не погибает), но и *нормальная микрофлора*, заселяющая естественные полости организма (кишечный и респираторный тракты), кожу и т. д. В конечном итоге это приводит к дисбактериозам, что, в свою очередь, становится серьезной болезнью и требует применения других терапевтических средств.

Серьезными проблемами химиотерапии являются *токсичность и побочные эффекты* применяемых препаратов. Для каждого лекарственного средства имеется большое количество противопоказаний и при их назначении всегда необходимо учитывать индивидуальную чувствительность организма к препарату. При длительном применении лекарств токсические эффекты могут нарастать.

И тем не менее, развитие химиотерапевтического направления на современном этапе происходит очень интенсивно. Какие перспективы развития этого направления следовало бы отметить?

Благодаря постоянному поиску и внедрению в практику новых групп химиотерапевтических средств, у микроорганизмов не успевает развиваться в больших масштабах резистентность к этим препаратам. Какое-то время такие препараты весьма эффективны, и их можно с успехом применять, пока не появятся другие препараты, с новыми свойствами.

Получение новых химических производных позволяет снижать их токсические свойства, улучшать эффективность действия и совершенствовать фармакокинетические параметры.

В качестве перспективного направления следует отметить стремление к комплексному использованию сразу нескольких химиотерапевтических препаратов, что значительно повышает их эффективность. Входящие в комплекс составляющие должны обладать синергическим (взаимно усиливающим) эффектом, не повышать токсичности препарата и, желательно, обладать различными механизмами действия.

В последние годы прослеживается явная тенденция к предпочтению пероральных химиотерапевтических средств, поскольку их применение считается более удобным и безопасным.

10.2. ПРОБИОТИКИ И ФАГИ

Другое направление непосредственного воздействия на патогенный микроорганизм — его ингибция с помощью живых биологических объектов.

Давно было замечено, что нормальная микрофлора кишечника, кожи и т. д. нередко подавляет активность патогенных бактерий, особенно если они представляют собой новую для организма микрофлору. Это ингибирующее действие развивается в результате секреции нормальной микрофлорой различных бактерицидных субстанций (колицинов, например).

Другой механизм — конкуренция за рецепторы на поверхности клеток хозяина, а также создание низкого pH. Этот эффект обычно развивают молочнокислые бактерии. Образуемая ими молочная кислота снижает pH и действует токсично на многие слабовирулентные микроорганизмы.

В качестве *пробиотиков*, т. е. продуктов, содержащих живые культуры микроорганизмов, которые заселяют естественные ниши макроорганизма, используют:

- бифидумбактерии и молочнокислые бактерии;
- молочнокислые стрептококки;
- ацидофильную палочку;
- *B.subtilis*;
- *E.coli* и другие микроорганизмы.

В целом, анализируя развитие данного направления, можно говорить о его большой перспективе, особенно в лечении и профилактике болезней, возбудители которых не обладают выраженными вирулентными свойствами. И связано это, прежде всего, с естественным характером противомикробной защиты, легкостью применения названных препаратов и их сравнительно невысокими токсическими свойствами.

Еще одно интересное направление — *фаготерапия*, которая интенсивно разрабатывалась в середине XX века. Основывается фаготерапия на использовании бактериофагов — особых вирусов, обладающих способностью паразитировать в клетках определенных бактерий. Такие культуры бактерий, являющиеся носителем бактериофагов, получили название лизогенных культур.

В условиях «*in vitro*» фаги вызывают лизис клеток микроорганизмов, к которым они были адаптированы. Надо сказать, что процесс этот довольно специфичный, и фаговый лизис иногда применяли с целью таксономической дифференциации микроорганизмов.

Были предприняты многочисленные попытки создания специфических антимикробных бактериофагов. Однако в наше время используемые в мировой практике препараты такого типа исчисляются буквально единицами. В условиях «*in vivo*», в живом организме эффективность их почему-то многократно ниже, чем в лабораторных условиях «*in vitro*». Тем не менее, работы в этом направлении продолжаются, и сообщения об успешных испытаниях тех или иных фаговых препаратов периодически появляются в научной литературе. Возможно, для успешного развития этого направления нужны какие-то принципиально новые решения, особенно в методологии применения препаратов.

10.3. ПРЕПАРАТЫ АКТИВНОГО ИММУНИТЕТА

К препаратам активного иммунитета в настоящее время относят две группы веществ: специфического и неспецифического действия.

Одна из них стимулирует специфический иммунный ответ и формирует достаточно длительную иммунологическую память к каким-либо конкретным антигенам. Такие препараты были названы вакцинами (у этого названия большая и хорошо известная история).

Другая группа препаратов оказывает неспецифическое действие. Она активирует (или супрессирует) различные виды и клоны клеток иммунной системы. К этой группе относятся неспецифические стимуляторы иммунитета (иммуностимуляторы) и иммунодепрессанты.

В научной литературе встречаются и другие термины для обозначения неспецифических иммуностимулирующих веществ. Основываясь на том, что в различных дозах и при различных физиологических состояниях их действие может колебаться от стимулирующего до супрессирующего, многие авторы предлагают всю эту группу препаратов называть иммуномодуляторами. Другие авторы предлагают называть их иммунокорректорами — на том основании, что иммуностимулирующие препараты, как правило, именно корректируют состояние иммунитета, то есть достаточно активно воздействуют на организм с ослабленными функциями иммунной системы и слабо влияют в случае его активного состояния. Предлагались также термины «иммунопотенциаторы» и др.

Таким образом, название этой группы препаратов нельзя считать пока устоявшимся и однозначным. Поэтому, понимая некоторую неправомерность термина «иммуностимуляторы» (одни клетки иммунитета они могут стимулировать, а другие — супрессировать), мы все же будем пользоваться именно этим термином. На наш взгляд, такой термин наиболее точно отражает цель, для которой применяют препараты этой группы — для неспецифической стимуляции иммунитета. (Кстати, иммунизирующий эффект вакцин, в зависимости от дозировок и предварительного состояния организма, тоже может варьировать до противоположных значений толерантности (иммунологического паралича). Однако иммунизирующий эффект вакцин не предлагают называть иммуномодулирующим.)

Обе эти группы препаратов чрезвычайно важны в борьбе с инфекционной патологией, а потому заслуживают серьезного анализа.

10.3.1. Вакцины

Протективные (защищающие) эффекты всех видов вакцин основаны на реакциях вторичного иммунного ответа (см. гл. 7.7). Для получения такого протективного эффекта необходимо, чтобы восприимчивый организм предварительно проконтактировал с протективными антигенами возбудителя. В ре-

зультате этого должен сформироваться нужный тип (клеточный или гуморальный) иммунологической памяти.

Обычно термин «протективный антиген» (*protective* — защищающий) применяют по отношению к молекулярным структурам возбудителя, которые при введении в организм способны индуцировать протективный эффект — невосприимчивость организма к повторному инфицированию. Чаще всего под протективностью понимают именно *иммуногенность*, т. е. способность вызывать иммунитет как устойчивость к инфекции. (Не путать с *антигенностью*, т. е. способностью антигенов вызывать выработку специфических антител или накопление специфических Т-клеток.)

Как правило, в качестве таких протективных антигенов выступают различные факторы патогенности возбудителя. Именно при блокировании их функций патогенный организм не способен реализовать свою патогенность, не может противостоять системе иммунитета и погибает. Однако нельзя исключать, что в качестве протективных антигенов могут выступить иные жизненно важные компоненты клеток возбудителя.

Отдельные авторы подвергают сомнению правомерность термина «протективный антиген» на том основании, что сам антиген непосредственно не защищает (например, в условиях *in vitro*). Однако термин «антиген» подразумевает вещество во взаимосвязи с организмом, в который оно было введено. Протективный антиген защищает организм опосредовано, через систему иммунитета, индуцируя в организме протективный (иммунизирующий) эффект.

При повторном попадании антигенов в организм реакции их нейтрализации и элиминации развиваются очень быстро. Если протективные антигены (т. е. факторы патогенности) находятся в составе клетки возбудителя или связаны с ним патогенетическим процессом (токсины, смывающиеся структуры капсул и т. д.), то их нейтрализация приведет к быстрой гибели возбудителя. В результате паразитический организм утратит способность приживаться и размножаться, т. е. паразитировать, в организме хозяина.

Манифестации болезни при этом практически не наблюдается, следовательно, можно говорить о состоянии невосприимчивости к данной инфекции.

Нужно отметить, что иммунная невосприимчивость есть скорее количественный, а не качественный показатель. Практически любой иммунитет можно «прорвать» массивными дозами возбудителя. И сделать это тем легче, чем больше времени прошло с момента последней иммунизации.

Время, в течение которого сохраняется невосприимчивость (к каким-либо условным дозам возбудителя), называют длительностью иммунитета.

Состояние же, при котором организм способен оставаться невосприимчивым к инфицированию различными дозами, называют напряженностью иммунитета. Это тоже количественный показатель. Длительность и напряженность иммунитета служат основными характеристиками иммуногенности всех существующих вакцин.

Действительно, ведь развитие вторичного иммунного ответа связано как с количеством клеток памяти (или еще функционирующих эффекторных клеток), так и с количеством клеток возбудителя, проникшего в организм. Если количество уже имеющихся на момент инфицирования защищающих специфических факторов (антител, цитотоксических Т-клеток) или клеток памяти достаточно для нейтрализации факторов патогенности, то внедрившийся возбудитель не приживается и погибает.

Если количество этих факторов недостаточно, но организм отвечает быстро и энергично, то могут быть отмечены те или иные клинические признаки болезни. Инфекционный агент в этом случае успевает в определенной степени размножиться и начать паразитировать. Однако очень скоро он нейтрализуется стимулированными клетками иммунитета и погибает, а болезнь протекает очень легко или даже бессимптомно.

Если организм не имеет специфических защитных факторов и достаточного количества клеток памяти, то инфекционная болезнь протекает в своем полном объеме, с наличием соответствующих клинических проявлений.

Нужно отметить существенный вклад неспецифических факторов иммунитета в количественную характеристику состояния невосприимчивости. Хорошо известно, что существуют минимальные инфицирующие дозы возбудителя — LD50 (lethal dose 50%); ID 100 (infection dose 100%). Возбудитель, в количестве ниже этих доз, даже в восприимчивом организме не приживается. Это связано с функционированием неспецифических факторов защиты — фагоцитов, комплемента и т. д., которые убивают паразита, если он проникает в небольших дозах.

Итак, основными молекулами, вызывающими формирование специфической невосприимчивости к инфекционной болезни, являются протективные антигены возбудителя. Эти антигены могут быть введены в организм в составе различных препаратов, называемых вакцинами (или вакцинирующими и иммунизирующими препаратами).

В настоящее время под *вакцинами* традиционно понимают биологические препараты, которые при введении в организм

индуцируют первичный иммунный ответ и формируют длительное состояние повышенной специфической устойчивости к определенной инфекции.

В то же время существует тенденция к более широкому толкованию этого термина, включая препараты вызывающие супрессирующие эффекты, механизмы переключения типов антител и т. д. (аллерговакцины и др.). Конечной целью применения этих препаратов видится достижение состояния длительной иммунологической устойчивости к нежелательному действию какого-либо повреждающего агента — аллергена, аутоантигенов и т. д.

Традиционно все существующие вакцины делят на несколько больших групп: живые вакцины, убитые (корпускулярные и субъединичные) вакцины, молекулярные (или химические) вакцины и комплексные вакцины.

Однако в современной литературе многие новые вакцинные препараты относят к различным группам — конъюгированных, синтетических, генноинженерных и других вакцин. Это вносит определенную путаницу и недоразумения.

Ситуация на самом деле не вполне понятная, поскольку многие вакцины, полученные генноинженерными способами, суть живые вакцины. Или же из них выделяют молекулы протективных антигенов, и в этом случае их следовало бы отнести к молекулярным. А вакцины, существующие в виде стабильных электростатических комплексов, можно было бы отнести и к молекулярным, и к конъюгированным, а если они были получены из рекомбинантных штаммов, то еще и к генноинженерным.

На наш взгляд довольно удобно придерживаться традиционной, устоявшейся классификации, размещая в ней как известные, так и новые препараты. А соединения, которые явно не вписываются в первые четыре группы, следует отнести к пятой группе — нетрадиционных вакцин. Это тем более удобно, что практически все препараты этой группы еще нигде в мире не внедрены в практику, а рассматриваются только как перспективные экспериментальные модели. Возможно, что к моменту их практического применения можно будет их выделить в отдельную группу.

10.3.1.1. Живые вакцины

Живые вакцины представляют собой препараты, содержащие живые микроорганизмы. При этом протективные антигены находятся в составе этих микроорганизмов и постоянно продуцируются ими в процессе паразитирования.

Вакцинальный процесс (иммунологическая перестройка, индуцированная вакциной) в этом случае, является ослабленной модификацией естественного проявления болезни.

При развитии вакцинального процесса различают стадию приживания вакцинного штамма, его расселения и, наконец, элиминации из организма. то есть все те же стадии, которые отмечаются у возбудителя в процессе естественного течения заболевания.

При этом выраженные клинические признаки заболевания, как правило, не проявляются, однако различные патогенетические реакции имеют место. Степень их проявления зависит от так называемой остаточной вирулентности вакцинного штамма, т. е. от его способности развивать патогенетические реакции. Остаточная вирулентность есть у всех вакцинных штаммов и служит одной из их характеристик. В случае ее отсутствия вакцинный штамм не смог бы приживаться в организме хозяина и вызывать формирование иммунного ответа.

Живые вакцины были самыми первыми иммунизирующими препаратами, осмысленная разработка которых началась со времен гениального французского исследователя Луи Пастера (1822—1895). Он первым, в своих смелых и изящных экспериментах, заложил основы получения живых вакцин.

И это в отсутствие или при полной ошибочности теоретических воззрений на процессы иммунитета! Тогда предполагали, что вакцинные штаммы «выдают» необходимые питательные вещества в организме, а инфицирующим, вирулентным микроорганизмам уже не хватает питательного субстрата, и поэтому они не могут паразитировать.

Основополагающий вопрос при создании живой вакцины — получение соответствующего вакцинного штамма. Штаммом называют клон микробных клеток или вирусных частиц, происходящих от одного предшественника и обладающих идентичными морфологическими и антигенными признаками. Вакцинный штамм получают методом аттенуации — направленного снижения вирулентных свойств патогенного микроорганизма. Основы этого процесса были заложены еще Пастером. Патогенный штамм надо было поместить в какие-либо неблагоприятные или стрессирующие условия (температура, высушивание, различные ингибирующие добавки в питательные среды и т. д.). Путем долгих пересевов на искусственных питательных средах, в таких условиях можно было получить штаммы с ослабленной вирулентностью (меньшей степенью патогенности).

Интересно, что в истории получения многих эффективных вакцинных штаммов присутствовал элемент случайности, когда патогенный штамм где-то забывали или еще что-то случалось; потом случайно возвращались к его использованию и чудесным образом отмечали потерю вирулентности и возможность использования штамма в качестве вакцины. Во всяком случае, такие легенды сопровождали создание многих известных вакцин. Как бы то ни было, поиск и отбор вакцинного штамма в прежние времена очень часто проводился эмпирически.

На генетическом уровне аттенуация штамма сводится к инактивации (или супрессии) генов, ответственных за выработку факторов патогенности (особенно реактогенных и токсигенных молекул, вызывающих деструкцию тканей). При аттенуации, в ее классическом варианте, этот процесс, естественно, носит случайный характер — генетические мутации происходят спонтанно. Более современный метод — получение рекомбинантных штаммов с использованием генноинженерных методов, с целенаправленным введением вектора. Это позволяет получать штаммы с определенным, заданным набором качеств. Возможности введения генов, кодирующих факторы вирулентности, в геном вирусов или бактерий других видов предоставляя-ют огромные перспективы.

Создание живых вакцин на основе клонирования генов предполагает встраивание нужного гена в такой вектор, который после инокуляции в организм был бы способен обеспечивать репликацию и экспрессию, с образованием большого количества молекул идентичных факторам патогенности. На эту роль предлагаются многие вакцинные или вирулентные штаммы различных вирусов (коровьей оспы, полиомиелита) и бактерий (микобактерии BCG, различные энтеробактерии). Рекомбинантный геном таких штаммов может сочетать в себе наиболее полезные гены, гарантирующие эффективность и безопасность вакцины.

В то же время, вероятность реверсии (возврата вирулентных свойств) в результате все тех же спонтанных мутаций теоретически сохраняется у всех аттенуированных штаммов. Да и мутации рекомбинантных штаммов, применяемых в качестве живых вакцин, таят в себе огромную опасность реконструкции возбудителей с совершенно новыми патогенетическими возможностями. Поэтому контроль за стабильностью культуральных и других свойств живых вакцинных штаммов проводится постоянно.

Динамика иммунного ответа на живые вакцины, как правило, растянута. Это связано с тем, что вакцинный штамм рассе-

ляется и длительно персистирует в организме. Титры антител начинают регистрироваться, как правило, с 8—10 дня и достигают своего максимума на 25—50 день после вакцинации. Затем титр постепенно снижается и может поддерживаться в течение нескольких лет.

Каковы же основные преимущества и недостатки живых вакцин? К *преимуществам* следует отнести:

1. *Иммуногенность* живых вакцин пока несравненно выше, чем у других групп вакцинных препаратов. Причины этого заключаются в том, что в данном варианте, вакцинация является ослабленной моделью естественного течения болезни. Количество, локализация и главное — способ представления антигенов в этом случае самые естественные и оптимальные.

2. Живые вакцины (во всяком случае, большинство) — это сравнительно *недорогие и технологичные* препараты. Их производство сводится к культивированию вакцинного штамма, наработке биомассы и обеспечению его свойств при хранении (сушка, использование специальных сред и т. д.)

3. Разработка, создание и производство живых вакцин *не требует дорогостоящего оборудования и понимания тонких механизмов* пато- и иммуногенеза. Модификация процесса течения болезни сама по себе воспроизводит все механизмы естественного иммуногенеза и формирования иммунологической памяти.

К существенным *недостаткам* живых вакцин следует отнести:

1. Возможность индукции — так называемых *вакцинно-ассоциированных заболеваний* (т. е. проявления клинических признаков болезни). Причиной этого могут быть:

— реверсии вирулентных свойств (мутации) вакцинных штаммов;

— остаточная вирулентность штамма и иммунодефицитные состояния у вакцинируемых;

— необходимость ревакцинаций, т. е. многократных введений вакцины.

2. Довольно высокая *реактогенность и аллергизирующая активность*, которая связана с остаточной вирулентностью и длительной персистенцией вакцинного штамма, а также с большим количеством «балластных» компонентов в паразитической клетке.

3. *Трудности диагностики*. Поскольку у больной, и вакцинированный организмы какое-то время реагируют в одних и тех же реакциях (серологических и аллергических), их дифференциация в этот период невозможна.

10.3.1.2. Убитые (корпускулярные) вакцины

Убитые вакцины представляют собой препараты, в которых основным действующим компонентом являются убитые микробные клетки возбудителя. Иногда такие вакцины называют «инактивированными», подразумевая, что они не живые (а не то, что они потеряли свою специфическую активность). Часто к названию таких вакцин добавляют «корпускулярные», поскольку структурная единица вакцины представляет корпускулу — цельную микробную клетку или вирион. Если микробная клетка или вирион раздроблены на несколько крупных субъединиц, такие вакцины называют *убитыми субъединичными вакцинами*.

Разработка убитых вакцин была вторым этапом конструирования вакцинных препаратов. К созданию вакцин этого типа обращались в тех случаях, когда не удавалось получить подходящего аттенуированного штамма, или он обладал высокой остаточной вирулентностью. Поэтому проще было патогенный штамм убить и его биомассу использовать как вакцину.

Для инактивации жизнеспособности микроорганизмов, используемых в вакцине чаще всего применяют формальдегид, ацетон, спирт, глутаровый альдегид, а также используют нагревание.

Основным действующим началом убитых вакцин служат тоже протективные антигены, которые находятся в структуре микробных клеток или вирусов. Однако, в отличие от живых вакцин, они не воспроизводятся в организме, а поступают в него однократно или всего несколько раз (в зависимости от числа вакцинаций). Причем вакцины этого типа вводят, как правило, только парэнтерально: подкожно, внутрикожно, внутримышечно.

В силу такого неестественного пути и динамики поступления антигенов в организм, формирующийся иммунный ответ и иммунологическая память значительно ниже, чем при вакцинации живыми вакцинами.

Для усиления иммуногенности убитых вакцин часто используют различные *адьюванты* — неспецифические иммуностимулирующие компоненты. Они помогают усиливать иммунный ответ и придают ему нужную направленность (клеточного или гуморального типа). Отсюда и возникло их название *adjuvant* — помогающий.

Различают два основных механизма действия адъювантов. Один из них сводится к «депонированию» — удержанию и медленному выведению антигенов. Часто на месте введения депонированных вакцин образуется гранулема, которая может существовать длительное время. Динамика длительного представления антигенов создает более выраженный иммунный ответ и более длительную память.

Другой механизм основан на неспецифическом иммуностимулирующем действии (*подробнее см. гл. 10.3.2*). Практически он сводится к увеличению продукции клетками организма соответствующих цитокинов, экспрессии молекул взаимодействия и других эффектов. Это также значительно усиливает реакции иммунного ответа.

Для конструирования убитых корпускулярных вакцин обычно используют:

1. *Адъюванты в виде водно-масляных эмульсий.* С их помощью можно:

- создавать «депо» антигенов для их более медленного высвобождения;

- стимулировать фагоцитоз антигенов в составе мелких эмульгированных пузырьков. Это позволяет существенно активировать функции макрофагов и усилить их антигенпрезентирующие и другие механизмы.

Масляные адъюванты вызывают развитие сильной воспалительной реакции, которая запускает весь механизм иммунного ответа. Это имеет свои как положительные, так и отрицательные последствия.

2. *Минеральные адъюванты* — это минеральные коллоиды (фосфат геля алюминия, гидроокись алюминия, алюмокалиевые квасцы), кристаллоиды и т. д. Эти адъюванты позволяют:

- обеспечить более длительный процесс поступления антигенов (депонирующий эффект). Полагают, что соли алюминия могут вызывать образование мелких гранул, в которых они удерживаются вместе с адсорбированным антигеном;

- сорбировать антигенный материал на поверхности коллоидных частиц; как и в случае с масляными эмульсиями. Это приводит к активации фагоцитов и запуску некоторых воспалительных реакций.

3. Другие адъюванты (микробного, растительного или иного происхождения) создают в основном иммуностимулирующие эффекты, о механизмах которых подробнее сказано в *главе 10.3.2*.

Надо отметить, что масляные и минеральные адъюванты усиливают гуморальный тип иммунного ответа и обычно применяются для интенсификации выработки антител. Сюда же следует отнести и использование липосом и микрокапсул, которые реализуют похожие механизмы. Добавление же в масляные адъюванты некоторых микробных компонентов (коринебактерий, микобактерий) приводит к усилению клеточного иммунного ответа.

В настоящее время имеются попытки использовать в качестве веществ, усиливающих иммунитет, и некоторые цитокины (в чистом виде или связанные с антигенами). Возможно, у этого направления неплохие перспективы.

С целью усиления иммунного ответа применяют также определенные схемы введения вакцин — убывающие или возрастающие дозы, различную кратность, сроки ревакцинации и т. д. Это в определенной степени моделирует динамику поступления антигенов при естественном течении болезни и способствует формированию более длительной иммунологической памяти.

Эффективность убитых вакцин зависит в основном от структуры протективных антигенов, особенностей патогенеза болезни и наличия токсинов в корпускулярных единицах (т. е. в микробных клетках и вирионах). Поэтому:

— Все протективные антигены, используемые в убитых вакцинах, должны обладать природной высокой антигенностью, обеспечивая мощную выработку антител или накопление специфических Т-клеток. В этом случае понятия антигенности и иммуногенности практически совпадают.

— Структура этих антигенов должна быть такова, чтобы они индуцировали именно тот тип иммунного ответа, который необходим для противодействия патогенезу возбудителя. Чаще всего применяемые убитые вакцины индуцируют иммунный ответ гуморального типа, т. е. инициируют выработку антител в высоких титрах, что оказывается достаточно эффективным для предотвращения последующего заражения. Для инфекций, требующих развития клеточного иммунитета, применение убитых вакцин менее эффективно.

— Для создания выраженного иммунного ответа убитые корпускулы возбудителя вводят в значительных дозах, в десятки и сотни раз превышающих дозы в живых вакцинах. В связи с этим в необходимой дозе убитых вакцин может содержаться большое количество токсинов, присутствующих в структуре корпускул. Особенно это характерно для бактерий, содержа-

ших эндотоксины. В тех случаях, когда количество токсинов ограничивает возможность увеличения иммунизирующей дозы, рекомендуется извлечение протективных антигенов и их дальнейшая очистка (см. гл. 10.3.1.3).

Динамика иммунного ответа на убитые вакцины характеризуется быстротой развития реакций. Специфические антитела можно обнаружить в крови вакцинированных уже на 6—7-й день, а своего максимума они достигают на 15—20-й день. Антитела могут регистрироваться в крови в течение полутора лет, а иногда и дольше. На динамику ответа большое влияние оказывает адъювант, особенно его «депонирующие» качества.

Основные преимущества и недостатки убитых корпускулярных вакцин

К основным преимуществам этого вида вакцин относят:

1. *Безопасность* их применения, поскольку убитый возбудитель не представляет собой эпидемиологической (эпизоотологической) опасности и в любом случае не обладает вирулентными свойствами.

2. Убитые вакцины *быстро разрабатываются и конструируются*. Для этого не нужно даже получать аттенуированного штамма. Обычно используется вирулентный штамм, который убивают, и на его базе путем добавления адъюванта готовят вакцину.

3. Изготовление убитых вакцин не требует сложного и дорогостоящего оборудования. Оно *технологично и довольно дешево*, хотя, как правило, существенно дороже производства живых вакцин (больше клеток в дозе).

К основным недостаткам следует отнести:

1. Довольно высокую *токсичность, реактогенность и аллергизирующую активность*. Это связано с уже упоминавшимся наличием токсинов в составе целой микробной клетки, а также других антигенов, не имеющих отношения к протективным свойствам.

2. Значительно менее выраженную *иммуногенность* по сравнению с живыми вакцинами. Особенно это выражено в случае таких инфекций, где необходимо развитие клеточного иммунного ответа.

3. *Кратковременность создаваемого иммунитета и необходимость частых ревакцинаций*, которые требуются для поддержания длительного состояния невосприимчивости к инфекции.

На этом фоне проблемы, связанные с токсичностью и алергизирующей активностью выступают еще более рельефно.

10.3.1.3. Молекулярные (химические) вакцины

Этот вид вакцин получил свое название благодаря тому, что протективные антигены используются в них в виде отдельных, как правило, растворимых молекул. Эти молекулы извлекаются из микробной клетки или вириона с помощью различных химических экстрагирующих веществ (реже используются физические методы). Отсюда и возникло предложение называть эти препараты химическими вакцинами.

Используемые в настоящее время методы выделения растворимых молекул из корпускулярных структур недостаточно совершенны. В результате антигены выделяются (изолируются) не в чистом виде, а в составе макромолекулярных комплексов, содержащих посторонние компоненты. Эти балластные субстанции могут вызывать токсигенный, алергизирующий и другие нежелательные эффекты. Поэтому полученные антигенные конгломераты часто подвергают дальнейшей очистке, используя для этого различные физические и химические методы.

Из физических методов чаще всего используют принципы разделения веществ по размеру и молекулярной массе (различные виды центрифугирования, жидкостная хроматография, ультрафильтрация и др.); по заряду (ионообменная хроматография, различные виды электрофореза) и другим особенностям химической структуры (например, аффинная хроматография). Используются также химические методы, позволяющие избирательно связывать или инактивировать те или иные примеси.

Однако очень часто вместе с очисткой антигенов теряется и значительная часть их протективной активности.

По всей видимости, это связано с тем, что вещества, входящие в состав примесей, могут выступать в качестве активных адъювантных (иммуностимулирующих) компонентов. Кроме того, эффективнее тот препарат, где в качестве протективных антигенов используется не один, а несколько факторов патогенности. Это значительно надежнее блокирует процессы патогенеза возбудителя. В связи с этим стремление к тщательной очистке порой оказывается неоправданным.

Более того, часто факторы патогенности, выполняющие одни и те же функции, могут присутствовать в нескольких антигенных вариантах (изоформах). Поэтому нейтрализация системой иммунитета одних факторов совершенно не означает, что организмом будет обязательно нейтрализована вся патогенная функция возбудителя. Она может быть реализована за

счет других антигенных изоформ. В этом случае протективный эффект отсутствует.

В связи с целенаправленным выделением протективных антигенов и их дальнейшей очисткой молекулярные вакцины, созданные на базе очищенных протективных антигенов, обладают довольно низкой реактогенностью, токсичностью и аллергизирующей активностью. Вместе с тем, их иммунизирующая способность также слабее, чем у живых вакцин. Поэтому они практически всегда нуждаются в усилении этой функции.

Усиление иммуногенности молекулярных вакцин может достигаться:

1. Использованием *адъювантных компонентов*. Это могут быть водно-масляные эмульсии, липосомы, минеральные гели, различные иммуностимуляторы.

2. *Конъюгацией* протективных антигенов (особенно низкомолекулярных) на синтетических или биологических полимерных носителях. Особенно хорошо зарекомендовали себя в этом качестве столбнячный и дифтерийный токсины, а также некоторые синтетические полимеры.

При этом, как отмечает большинство авторов, очень важны молекулярная масса, заряд и гидрофобность носителя, а также плотность эпитопов протективного антигена на молекуле такого носителя. Данный метод получения вакцин весьма перспективен, хотя применяется пока достаточно редко.

3. *Изменением структуры* антигенов — в случае, если они слабоантигенны. Модификации касаются только структуры носителя, но не эпитопов. Этого можно достичь:

- путем увеличения массы (полимеризация антигенов);
- изменением заряда и гидрофобности молекул путем «пришивания» соответствующих группировок;
- введением комплексов, содержащих металлы, в антигены, имеющие мягкую, ригидную структуру;
- увеличением концентрации эпитопов, что достигается путем их искусственного «сшивания» с молекулой носителя.

4. *Заключением протективных антигенов в микрокапсулы* из полимеров и липидов (липосомы), обеспечивающих соответствующую динамику подачи антигена и активацию фагоцитов.

Сюда же можно отнести и некоторые приемы повышения иммуногенности в результате ковалентного связывания проте-

ктивных антигенов с поверхностью клеток эукариот (эритроцитов) или бактерий (коринебактерий, стафилококков).

Другим важным вопросом конструирования молекулярных вакцин является проблема *источника* получения молекул протективных антигенов. В этом качестве могут выступать как различные нативные штаммы возбудителей, так и их варианты, полученные методами генной инженерии. Фрагменты протективных антигенов могут быть также синтезированы искусственно.

В большинстве случаев (но не всегда) из вирулентных штаммов возбудителей выделяются более активные протективные антигены, и в большем количестве, чем из слабовирулентных.

Для того чтобы увеличить количество этих антигенов, снизить их стоимость, а также не использовать в процессе производства эпидемически опасные вирулентные штаммы, применяют их различные рекомбинантные варианты. Эти полученные генноинженерными методами микроорганизмы несут в себе гены, кодирующие структуры протективных антигенов, которые потом и выделяют. Для их изоляции и дальнейшей очистки используют те же методы, что и при выделении природных антигенов.

Следует отметить, что процесс этот не так прост, как представляется в теории. Часто получаемые продукты не вполне соответствуют нативным. Например, вирусные антигены, образующиеся в клетках эукариот, обычно подвергаются дополнительному гликозилированию, а в клетках бактерий этого нет. И у грибов этот процесс происходит не вполне совершенно.

В качестве молекулярных вакцин могут рассматриваться и анатоксины, представляющие собой инактивированные растворимые токсины бактерий.

Протективные антигены или их фрагменты, используемые для конструирования молекулярных вакцин, могут быть синтезированы искусственно. Особенно, если у них сравнительно невысокий молекулярный вес. Обычно это небольшие пептиды, отражающие структуру каких-то эпитопов протективных антигенов. В дальнейшем эти пептиды конъюгируют на крупномолекулярных носителях, создавая, таким образом, синтетическую молекулу.

Динамика иммунного ответа на молекулярные вакцины во многом сходна с динамикой ответа на убитые корпускулярные вакцины, и характеризуется быстрым развитием (пик ответа на 12—17-й день) и таким же быстрым угасанием. Динамика ответа на конкретные вакцины может варьировать в зависимости от конструкции вакцины.

Основные преимущества и недостатки молекулярных вакцин

К *основным преимуществам* следует отнести:

1. *Низкую токсичность и малую аллергизирующую активность*, что достигается за счет дополнительной очистки препаратов.
2. *Относительную безопасность* при многократном использовании таких вакцин.
3. *Возможность увеличения иммунизирующих доз* с целью повышения иммуногенности препаратов.

К *основным недостаткам* относятся:

1. *Довольно невысокая иммуногенность* в сравнении с живыми вакцинами. (Однако это утверждение не абсолютно и не распространяется на все вакцины.)
2. *Технологическая сложность и трудоемкость* изготовления препарата. Как правило, производство таких вакцин требует сложного современного оборудования и включает многостадийный технологический цикл, связанный с получением протективных антигенов, их выделением, очисткой, конструированием вакцины и приготовлением конечной формы.
3. *Высокая стоимость* таких препаратов.

10.3.1.4. Комплексные вакцины

Комплексными вакцинами называют препараты, которые создают иммунную устойчивость сразу к нескольким инфекционным болезням. Для этого в них используют протективные антигены разной специфичности. Источниками протективных антигенов могут служить как живые, так и убитые корпускулы микроорганизмов. Протективные антигены могут быть также использованы и в очищенной молекулярной форме.

В определенном смысле можно говорить, что комплексные вакцины есть смесь конкретных моновакцин. При этом различают два способа комбинирования:

- истинная комбинация, когда все протективные антигены, их смеси и адъюванты смешиваются в одном шприце;
- раздельное использование шприцев, когда одни компоненты вводятся один шприцем, а другие — другим.

В большинстве случаев живые вакцины комбинируют с живыми вакцинами, а убитые (корпускулярные) вакцины можно комбинировать друг с другом и с молекулярными вак-

цинами. Корпускулярные и молекулярные вакцины обычно используют вместе с соответствующими адъювантами, конъюгатами и т. д.

Живые вакцины обычно не применяют в составе известных адъювантов, поскольку динамика иммуногенеза в этом случае иная, чем у убитых вакцин. Живому вакцинному штамму требуется расселиться в организме, чтобы смоделировать инфекционный процесс и вызвать соответствующий иммунный ответ. Адъюванты и иммуностимуляторы, быстро и энергично активируя неспецифические иммунные реакции, обычно затрудняют приживаемость и расселение вакцинного штамма. В результате он может вообще погибнуть.

В то же время у автора имеется положительный опыт использования иммуностимулирующих средств совместно с живыми вакцинами. Иммуностимуляторы, вводимые в низких дозах, способствовали привлечению фагоцитов в место инъекции и быстрому внедрению вакцинирующего вируса в эти клетки. Это позволяло снизить иммунизирующие дозы и повысить иммунный ответ.

Очень важный вопрос конструирования комплексных вакцин (может быть, даже основной) — совместимость используемых антигенов. В иммунологии существует понятие конкуренции антигенов, когда иммунный ответ на конкретные антигены может существенно снижаться, если одновременно вводятся другие антигены. И в то же время, известно, что определенные компоненты микробного происхождения могут выступать в качестве иммуностимуляторов (адъювантов).

В идеальном варианте в комплексных вакцинах одни антигены должны стимулировать иммунный ответ на другие антигены или хотя бы не подавлять его.

Особенно нерационально использовать в одном составе вакцины, которые развивают иммунный ответ по различным типам — клеточному и гуморальному. Это связано с тем, что клетки иммунной системы, выделяющие при этом разные цитокины, могут супрессировать друг друга (см. гл. 4.1.2 и 7.8).

Динамика иммунного ответа в комплексных вакцинах характерна для того типа моновакцин, которые используются в составе комплексной.

Основные преимущества и недостатки

Преимущества комплексных вакцин:

1. *Удобство применения.* За одну вакцинацию удается создать иммунитет сразу к нескольким болезням, актуальным для этого района или сезона.

2. *Снижение стоимости* вакцин за счет унификации адъювантов и снижения себестоимости изготовления в связи с увеличением масштаба продаж.

К основным *недостаткам* следует отнести:

1. Некоторое *снижение эффективности* по сравнению с моновакцинами.

2. Проблемы *ревакцинации*, которые возникают в связи с различной длительностью создаваемого иммунитета и токсичностью компонентов.

3. *Необоснованную стоимость* вакцины для потребителя в том случае, когда нет необходимости использовать все «валентности» вакцины. то есть если имеется необходимость создания иммунитета к одному—двум инфекционным заболеваниям, то использование комплексной вакцины, которая содержит моновакцины еще к 3—4 другим инфекциям, явно не обосновано. Это существенно увеличивает стоимость вакцинации по сравнению с вариантом использования двух отдельно взятых, моновакцин.

Тем не менее, производство именно комплексных вакцин сегодня является наиболее популярным коммерческим направлением в вакцинологии.

10.3.1.5. Вакцины, полученные нетрадиционными методами

Это препараты, которые пока трудно отнести к какой-либо традиционной группе. Часто в них даже не используются протективные антигены, а индуцируется их синтез непосредственно в организме хозяина.

Препараты такого рода еще не внедрены в широкую практику и являют собой некие довольно перспективные направления в развитии вакцинологии. В настоящее время следует выделить несколько типов таких препаратов: ДНК-вакцины; мукозальные вакцины; вакцины, содержащие молекулы МНС; антиидиотипические вакцины; вакцины из растений.

1. *ДНК-вакцины*

Основная субстанция этого вида вакцин — чистая ДНК возбудителя, кодирующая эпитопы протективных антигенов. В последовательность ее оснований обычно включается подходящий промотор. Такая структура ДНК может проникать в клетку хозяина и встраиваться в ее геном. В результате клетка экспрессирует на своей поверхности эпитоп возбудителя в со-

ставе молекул МНС. Вместо композиции ДНК с промотором с успехом могут использоваться плазмиды — циклические полимерные образования ДНК из бактериальных клеток.

Хотя изученность тонких механизмов действия таких вакцин недостаточна, все-таки отмечена их хорошая эффективность в развитии как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Несмотря на определенную опасность их применения, этот вид вакцин считается очень перспективным.

2. Мукозальные вакцины

Свое название мукозальные вакцины берут от названия слизистой оболочки (*mucosa* — слизистая оболочка). Эти вакцины обладают способностью проникать через слизистую оболочку пищеварительного тракта.

Следует отметить, что в практике вакцинации довольно давно применяются живые вакцины, которые вводят перорально или интраназально. Живые вакцины могут легко проникать через слизистые (мукозальные) барьеры. Затем они приживаются и размножаются в организме хозяина согласно динамике вакцинального процесса, индуцированного живыми вакцинами.

При попытках перорального использования убитых или молекулярных вакцин существенных успехов достичь не удалось. Более того, часто вместо иммуногенности получали противоположный эффект, вызывая такой вакцинацией состояние толерантности к заданным антигенам.

Этот эффект использовали в цикле работ, где сделаны попытки разработать препараты, индуцирующие толерантность к некоторым антигенам. Таким способом пытались лечить ревматизм, полиартриты, рассеянный склероз, диабет и другие аутоиммунные заболевания, а также реакции отторжения трансплантата. То есть те заболевания, в патогенезе которых лежат аутоиммунные реакции клеточного типа.

В настоящее время формируется направление, когда в конструкцию вакцин, состоящих из молекул протективных антигенов, ковалентно «вшивается» участок, обеспечивающий их адгезию на клетках слизистых оболочек. Ими могут служить фрагменты фимбрий энтеробактерий, адгезины вирусов или некоторые субъединицы холерного токсина.

Есть предложения вместо протективных антигенов использовать участки ДНК возбудителя, к которому ковалентно присоединяются адгезины реовирусов. Показано, что пероральное введение такой конструкции может вызывать сильный цитото-

кисический Т-клеточный ответ на антигены, кодируемые этой ДНК. Полагают, что в этот процесс могут быть вовлечены дендритные клетки и М-клетки Пейеровых бляшек.

Тем не менее, считается, что мукозальные вакцины формируют преимущественно иммунитет гуморального типа, стимулируя выработку IgA и IgG и особенно секреторных IgA. Возможно, по принципу конкурентности это вызывает супрессию клеточного ответа на данные антигены. Но такие процессы, видимо, развиваются не всегда.

В механизмах действия мукозальных вакцин еще довольно много непонятного, что требует более досконального изучения. Тем не менее, это направление действительно очень перспективно по многим соображениям.

3. Вакцины, содержащие молекулы МНС

В эту группу вакцинных препаратов относят молекулярные конструкции, у которых эпитопы протективных антигенов встроены в комплекс молекул гистосовместимости. Отмечается, что в таком виде вакцинные препараты способны индуцировать сильный клеточный иммунный ответ.

Теоретической посылкой для создания таких вакцин явилось положение о том, что фрагменты протективных антигенов приобретают иммуногенность только после процессинга и встраивания в молекулы МНС. Поэтому, в качестве вакцины и предлагается такая, уже готовая конструкция.

В эту же группу можно отнести вакцинные препараты, представляющие собой конъюгаты протективных антигенов (вернее, их фрагментов) с молекулами, обеспечивающими доставку и их присоединение к продуктам генов МНС. В качестве таких лигандных молекул могут быть использованы моноклональные антитела к молекулам МНС I и II классов, а также искусственно синтезированные пептиды, избирательно взаимодействующие с молекулами МНС.

В целом это направление тоже очень интересное и многообещающее.

4. Антиидиотипические вакцины

Идея использования антиидиотипических вакцин восходит к теории сетевой регуляции Иерне (Erne). Согласно ей, против антител, образующихся в ответ на введение антигена, в организме синтезируются анти-антитела. Вернее, антиидиотипические антитела, направленные против специфических антиген-

связывающих центров. Но в этом случае такие антиидиотипические антитела выступают в качестве «зеркального отражения» антигена и способны вызывать синтез антител, которые могли бы связываться с нативным антигеном. Поэтому для создания антиидиотипических вакцин предлагалось использовать препараты антиидиотипических антител.

Несмотря на то, что теоретическая и практическая разработка таких вакцин ведется уже давно, каких-либо значимых практических результатов не получено. Это направление остается больше теоретическим и обещающим. Кроме того, детерминантами анти-антител могут быть не только антигенспецифические гипервариабельные области, но и другие фрагменты антител. А это приводит к развитию аутоиммунных и аллергических процессов. В связи с этим интерес исследователей к антиидиотипическим вакцинам в последнее время падает.

5. Вакцины из растений

Это новое и чрезвычайно интересное направление. Практически оно сводится к тому, что гены, кодирующие протективные антигены (или их фрагменты), встраиваются в геном растения. (Генетическая инженерия с целью получения новых сортов растений — вообще очень развитое направление в современном аграрном бизнесе.)

Такое трансгенное растение синтезирует в своем составе протективные антигены возбудителей. Эти антигены можно выделить, очистить и использовать как обычные молекулярные вакцины.

А можно использовать их в качестве мукозальных вакцин для перорального применения. При этом сам процесс вакцинации и ревакцинации может быть чрезвычайно простым и безопасным.

10.3.1.6. Проблемы и перспективы применения вакцин

Несмотря на более чем вековую историю вакцинопрофилактики, очень многие вопросы в ней остаются нерешенными. Не удастся создать эффективных вакцинных препаратов ко многим, актуальным на сегодняшний день, инфекционным болезням (AIDS, туберкулез, гепатит С), к прионным инфекциям и др. Из-за чего же не удастся это сделать?

Во-первых, при многих хронических инфекциях (туберкулез, бруцеллез, лепра) роль специфических факторов иммунитета не столь выражена. Защитные реакции во многом построены на

неспецифических механизмах киллинга, происходящих в макрофаге. И связаны они не столько с выработкой антител и других специфических факторов, сколько с цитокиновым микроокружением фагоцитов и их активацией. Поэтому иммунитет, возникающий даже при естественном течении этих болезней, бывает очень кратковременным и низким по напряженности.

Вакцины, создаваемые против таких болезней, не позволяют в настоящее время делать акцент на вакцинопрофилактику в борьбе с этими инфекциями.

Во-вторых, многие факторы патогенности паразитических микроорганизмов слабоантигенны или вообще не антигенны, т. е. не вызывают выработки иммунного ответа. У них либо низкий молекулярный вес (как у некоторых видов микобактерий), либо высокая гидрофильность (капсульные антигены) и т. д.

Создание эффективных вакцин против таких инфекций требует изменения структуры соответствующих молекул в сторону повышения их иммуногенности.

В-третьих, факторы патогенности некоторых возбудителей способствуют индукции «неправильного» типа иммунного ответа (более подробно см. в гл. 8.1).

В-четвертых, сдерживающим фактором в развитии вакцинопрофилактики является антигенная изменчивость возбудителя.

Различают понятия полной антигенной изменчивости и антигенного дрейфа. В результате антигенной изменчивости может происходить полная потеря многих молекул антигенов (часто это сопровождается диссоциацией бактерий и переходом их в R- или L-формы). При антигенном же дрейфе структуры антигенов меняются незначительно, небольшими фрагментами, что позволяет этим молекулам выполнять свои функции и оставаться «неузнаваемыми» для иммунной системы.

Иммунная система выступает здесь как бы в роли «догоняющего», индуцируя все новый специфический ответ к изменяющимся формам антигенов возбудителя.

В-пятых, многие родственные группы патогенных микроорганизмов имеют многочисленные структурные варианты одних и тех же факторов патогенности. Это также можно рассматривать как вариант антигенного дрейфа, только значительно менее интенсивный. Например у *E.coli* имеется много серовариантов. При этом антисыворотка или вакцина к определенному сероварианту довольно эффективно предотвращает развитие болезни, вызываемой именно этим вариантом *E.coli*. Но эффе-

ктивные вакцины, которые создавали бы устойчивость ко всем штаммам *E.coli*, пока не созданы.

В-шестых, патогенез некоторых инфекций (например прионных) еще просто не изучен, что и не позволяет сформулировать подходы для создания вакцин против этих болезней.

Большую проблему представляет собой необходимость ревакцинаций, особенно многократных. При этом нарастает опасность аллергизации организма и более ярко проявляются другие побочные эффекты.

Кроме того, каждая вакцинация является определенным стрессом для иммунной системы. Полагают, что в условиях, когда вакцинации проходят очень часто, могут возникать предпосылки для развития вторичных иммунодефицитов, аллергий и других нарушений иммунной системы.

Все эти и ряд других проблем пытается решать современная вакцинология.

Основные перспективы можно было бы обозначить следующим образом:

— Роль вакцинопрофилактики в системе противоэпидемических мероприятий будет возрастать, так как происходит постоянное совершенствование существующих и появляются принципиально новые вакцины — эффективные и безопасные. Это позволяет делать на них больший акцент в борьбе с инфекциями, против которых вакцин раньше не было.

— Будут совершенствоваться различные методы получения вакцин к большим родственным группам возбудителей. Возможно, это будут иммуногенные конструкции, использующие групповые антигены (антиген Куна и др.) или блокирующие какие-то общие механизмы патогенеза (адгезии, например). Возможно, это будут новые варианты комплексных вакцин. Вообще же развитие и совершенствование комплексных вакцин весьма перспективно.

— Безусловно, будут интенсивно развиваться различные варианты вакцинных препаратов, приготовленных генноинженерными методами. Этот подход позволяет создавать вакцинные препараты целенаправленно, довольно быстро, а главное — для этого уже есть готовая теоретическая и методологическая база генной инженерии.

— Будет развиваться направление по созданию антигенных конструкций, вызывающих специфический ответ, не только для профилактики, но и для лечения инфекционных болезней. Особенно хронических вирусных, поскольку для борьбы с ни-

ми практически не существует эффективных средств. И, по всей видимости, это направление будет распространяться не только на инфекционные болезни, но и в области онкологии, а также аутоиммунных болезней и в трансплантологии.

10.3.2. Неспецифические иммуностимуляторы

К сожалению, несмотря на огромное количество фактического материала об иммуностимуляторах, не удастся обнаружить хороших фундаментальных работ, посвященных этой проблеме.

Огромное количество чужеродных молекул, попадая в организм, оказывает активирующее действие на иммунную систему, неспецифически стимулирует (а иногда и наоборот, супрессирует) активность ее клеток.

Можно выделить целые группы веществ, обладающих довольно выраженными способностями к иммуностимуляции. Однако не следует считать, что препараты, способные активировать иммунные реакции, появились только в последнее время.

Основоположником учения о веществах, усиливающих иммунные реакции, можно считать Ramon. Еще в 1925 г. он установил, что воспалительная реакция, возникающая под влиянием некоторых веществ, неспецифически стимулирует иммунитет. Он назвал эти вещества адьювантами (фр. *adjuvant* — помогающий, полезный) и впервые использовал их при получении гипериммунных сывороток — противостолбнячной и противодифтерийной. Почти одновременно с ним Glenny применил при вакцинации алюмокалиевые квасцы и указал на их способность стимулировать иммунный ответ.

Позднее было создано целое научное направление, призванное объединить накопившиеся данные о факторах неспецифической стимуляции иммунного ответа (адьювантах). Были предприняты попытки объяснить механизм действия известных адьювантов. Наиболее популярным было мнение, что адьюванты создают своеобразное «депо» антигенов, из которых они потом медленно расходуются. Вакцины с такими адьювантами стали называть депонированными.

Тем не менее, многие факты не вполне укладывались в эту теорию. Было установлено, что масляные вакцины тем эффективнее, чем более стойкую и мелкодисперсную эмульсию они собой представляют. Кроме того, адьювантная активность очень часто прямо коррелировала с интенсивностью воспали-

тельной реакции. В связи с этим были высказаны мнения, что наряду с более медленным расхождением антигенов, в механизмах адьювантного эффекта заметную роль играет именно стимуляция фагоцитов. В частности, отмечалось, что мелкодисперсные частицы или глобулы минеральных сорбентов могут активировать макрофаги, усиливая их способность к расщеплению и презентации антигенов. Активированные макрофаги продуцировали провоспалительные медиаторы, интенсивно запуская весь каскад иммунного ответа.

Приблизительно в то же время возникла идея использования веществ, вызывающих воспалительную реакцию, для обострения и лечения хронических вялотекущих болезней, т. е. для стимуляции резистентности организма. Можно сказать, что развитие этих двух направлений и послужило отправной точкой для формирования современных представлений о неспецифической иммуностимуляции и иммунотерапии на ее основе.

Вначале все вещества, обладающие иммуностимулирующим эффектом, в зависимости от происхождения разделили на три большие группы:

1. *Вещества неорганической природы* — минеральные коллоиды (гидрат окиси алюминия, фосфат геля алюминия, фосфат кальция); растворимые соединения (алюмокалиевые квасцы, хлористый кальций, бензол) и кристаллоиды (кварцевый порошок, активированный уголь и др.).

2. *Вещества органической природы* — белки и нуклеиновые кислоты, липиды в виде эмульсий (животные и растительные масла, ланолин, танин) и липополисахаридные комплексы, к которым отнесли различные антигены бактерий.

3. *Сложные вещества*, в число которых включили целые микробные клетки, гной, экстракт лейкоцитов, полный адьювант Фрейнда, млечный сок латекса и др.

В дальнейшем к ним прибавлялись другие новые препараты синтетического и иного происхождения.

В настоящее время, основные группы веществ, используемых для стимуляции различных реакций иммунитета (в том числе и специфического ответа), также можно было бы классифицировать на основе их происхождения и общности структуры (см. табл. 10.1).

Помимо иммуностимуляторов, представляющих собой химические или биологические молекулы, вполне уместно было бы отметить действие на иммунную систему некоторых физических факторов. Это направление сейчас развивается доста-

точно интенсивно, что обусловлено простотой применения и эффективностью методов.

Рассмотрим подробнее некоторые группы иммуностимуляторов.

1. Корпускулярные иммуностимуляторы

Этот вид иммуностимуляторов имеет характерную форму мелких корпускул — мелкие шарики эмульсии, глобулы минеральных коллоидов или иные мелкие частицы. Размеры их колеблются приблизительно в пределах 1—100 мкм.

Механизм действия сводится преимущественно к тому, что эти корпускулы поглощаются макрофагами. В результате интенсивного фагоцитоза макрофаги активируются и выделяют множество цитокинов. Считается, что в результате этого стимулируются Th2 клетки и усиливается иммунный ответ гуморального типа.

Иммуностимуляторы такого типа очень широко использовали раньше (и продолжают иногда использовать по сей день) в качестве адъювантов для некоторых убитых вакцин. Они хорошо сорбируют на своей поверхности антигены (или антигены включаются в корпускулы в составе эмульсий, липосом или капсул). В таком виде эти антигены:

- во-первых, медленнее расходятся, формируя своеобразное «депо»;

- во-вторых, мощно активируют макрофаги, которые секретируют цитокины и запускают каскад реакций иммунного ответа, а также усиливают экспрессию молекул МНС класса II на поверхности клеток.

Использование таких иммуностимуляторов в чистом виде (без вакцин) демонстрирует их высокую иммуностимулирующую способность, позволяя с успехом применять их при лечении некоторых хронических болезней. Однако, основным и существенным недостатком препаратов этого класса является то, что в основе механизма их действия лежит развитие воспалительной реакции, что особенно ярко проявляется на месте введения препарата. Чрезмерная активация фагоцитов может вообще привести к некрозу и лизису тканей в месте инъекции и формированию абсцесса.

2. Препараты микробного и вирусного происхождения

С различными вирусами, микробами и грибами иммунная система начинает интенсивно контактировать с первых дней жизни организма. Поэтому многие компоненты микробных

клеток, имеющих константную структуру, начинают просто неспецифически активировать клетки иммунитета. Более того, этот процесс, видимо, поддерживается эволюцией и генетически закрепляется у потомков. То есть можно сказать, что иммуностимулирующий эффект микробных компонентов есть эволюционно закрепившийся неспецифический ответ клеток иммунной системы на наиболее константные молекулярные структуры окружающей микрофлоры.

Действительно, если проанализировать основные группы активных иммуностимулирующих компонентов микробного происхождения, то можно отметить, что такие структуры как LPS имеются практически у всех грамотрицательных бактерий, а структуры пептидогликанов и нуклеиновых кислот характерны для всех бактерий. При этом процесс стимуляции протекает наиболее естественным образом, моделируя конкретные фазы патогенетического процесса.

Вместе с тем, здесь же заложены и отрицательные стороны применения иммуностимуляторов этого класса. Механизмы их действия плохо контролируемы, они дают целый спектр побочных эффектов. Это связано с комплексной структурой таких препаратов, часто содержащих в своем составе токсические и аллергизирующие вещества.

Тем не менее препараты этого класса иммуностимуляторов довольно широко применяются в иммунотерапевтической практике (см. табл. 10.1).

3. Препараты из тканей человека и животных

В механизмах действия иммуностимуляторов этой группы можно выделить несколько основных направлений.

Во-первых, это белки, свойственные самому организму, а также продукты их распада. Можно предположить, что парэнтеральное введение этих продуктов имитирует для макроорганизма серьезное повреждение. В ответ развиваются генетически детерминированные процессы активации защитных механизмов. Кроме того, белки (тем более чужеродные) вызывают соответствующие иммунные реакции.

Такие процессы развиваются при аутогемотерапии, инокуляции различных сывороток и их гидролизатов, гаммаглобулинов и их фрагментов (Fab-фрагментов), а также ряда тканевых препаратов, полученных по особой технологии. Существует возможность и перорального применения некоторых из этих препаратов, в которых активную роль играют мелкие молекулы — продукты распада.

Во-вторых, это специфические продукты отдельных органов и тканей, как правило — пептиды. Содержащие их коммерческие препараты могут быть очищены или не очищены, а также могут быть синтезированы искусственно (обычно это небольшие их фрагменты).

К такого рода иммуностимуляторам можно отнести препараты тимуса, костного мозга и селезенки — важнейших органов иммунной системы. Вполне естественно, что продукты этих органов наиболее значимы для клеток, проходящих в них основное развитие. Для тимуса это Т-клетки, для костного мозга — В-клетки, для селезенки — В-клетки и макрофаги.

В-третьих, это группа очищенных молекул цитокинов и интерферона γ . (Интерфероны α и β многими авторами в этой группе не рассматриваются, поскольку обладают в основном противовирусной, а не иммуностимулирующей активностью). Третья группа представляет собой, пожалуй, наиболее перспективное направление в иммунотерапии.

Это обусловлено тем, что практически все процессы иммуностимуляции связаны с изменением динамики синтеза тех или иных цитокинов. Но если другие иммуностимуляторы делают это опосредованно, через каскад различных реакций, то чистые цитокины могут влиять непосредственно.

Другой вопрос в том, что в настоящее время цитокинотерапия сталкивается с серьезными проблемами. Они связаны с динамикой поступления цитокинов в нужный локус, где развиваются процессы иммуногенеза. Цитокины быстро разрушаются, а при введении в больших дозах довольно токсичны и вызывают немало побочных эффектов.

В заключение следует сказать, что цитокины в настоящее время, получают в основном методами генной инженерии. Это, однако, не означает, что их неправомерно относить к группе препаратов из тканей человека и животных.

4. Иммуностимуляторы растительного происхождения

Несмотря на массу сведений по фармакологии лекарственных растений, сообщений о непосредственном их влиянии на те или иные системы иммунитета не так уж много. Однако в последнее время это пробел постепенно начинает заполняться. Связано это, по-видимому, с развитием таких направлений как фитотерапия, ароматерапия, а также других методов лечения натуральными продуктами.

По-видимому, в ближайшее время появится больше данных о конкретной иммуностимулирующей активности известных

Таблица 10.1.
Неспецифические иммуностимуляторы

Происхождение	Группа	Коммерческие и видовые названия препаратов
Корпускулярные иммуностимуляторы	Водо-масляные эмульсии	Неполный адъювант Фрейнда и др.
	Искусственные полые корпускулы	Липосомы, полимерные микрокапсулы
	Минеральные и органические корпускулы	Активированный уголь сефадекс, микроцеллюлоза, латекс
	Минеральные гели	Гидроокись алюминия, фосфат алюминия
Препараты микробного (и вирусного) происхождения, их синтетические аналоги	Целые клетки и вирионы	БЦЖ, Коринсбактерии, Байпамун
	LPS (эндотоксин) грамотрицательных бактерий	Пирогенал, Продигиозан, Сальмозан
	Полисахариды микробной клетки	Зимозан, Достим, Крестин
	Белковые анатоксины	Стафилококковые анатоксины, Столбнячный анатоксин, Дифтерийный анатоксин
	Пептидогликаны и их производные	Ликопид, Ромуртид, (препараты мурамил дипептида)

Основная активация клеток иммунной системы	Активирует тип иммунного ответа
М; Th2; В	Н
М; NK	Н
М; Т; В	Н ?
М; Th	Н
М; Th1; NK	С
В; Th2	Н
М; N; Th1	С
Th2; М	Н
М; N; Th1; NK	С

адаптогенов — женьшеня, элеутерококка, радиолы розовой, некоторых водорослей — хлореллы, спирулины, а также, возможно, о препаратах, из таких популярных растений народной медицины, как мята перечная, цветки липы, зверобой, ромашка и т. д.

В нашей работе к рассмотрению предлагаются лишь те продукты растительного происхождения, о которых в настоящее время уже имеются конкретные сообщения в научной литературе. На этой основе пока трудно проводить сколько-нибудь серьезную систематизацию, поэтому группирование, используемое в настоящем разделе, весьма условно.

Эфирные масла — активная часть многих растений; они содержат в своем составе терпены, пинены и другие активные вещества. При высокой концентрации они раздражают рецепторы, вызывая при длительном воздействии гиперемию вплоть до воспаления. В терапевтических дозах могут влиять на структуру клеточных мембран, вызывая активацию клеток иммунной системы.

Группа *сапонинсодержащих* растений имеет в своем составе сильное иммуностимулирующее вещество — сапонин. В неочищенном виде этот компонент реактогенен и вызывает сильную воспалительную реакцию. Поэтому его широко использовали раньше (после некоторой очистки) в качестве адъюванта для убитых корпускулярных вакцин.

Некоторые растения содержат вещества, способные выступать в качестве *митогенов* для клеток иммунной системы. Взаимодействуя с различ-

Рибосомы	Рибомунил
Нуклеиновые кислоты	Нуклеинат Na, Ридостин, Ларифан
Белки сыворотки крови, иммуноглобулины	Любые белковые препараты сыворотки крови, гидролизаты иммуноглобулинов, некоторые фрагменты гемоглобина, пептон
Препараты тимуса и их синтетические аналоги	Тимопозтин, Т-активин, тималин, тимоптин, тимоген, тимопентин
Препараты костного мозга и их синтетические аналоги	В-активин, Миелопид
Препараты селезенки и их синтетические аналоги	Спленин
Цитокины	IFNγ (Гаммаферон) GM-CSF (Лейкомакс) TNFα IL-2 (Ронколейкин, пролейкин) IL-1 (Беталейкин) IL-4 IL-12 G-CSE (Нейкотен)

T; B; M	C, H ?
M; N; T; B	C
B; M; Th2	H
T; M	C
B	H
B; M	H
M; Th1; N; NK	C
E; M; N	C
M; N; Th1; NK	C
NK; Tc; Th1; B	C
M; N; NK; Th2	H
B; Th2	H
Th1; NK; B1	C
M; N	C

ными рецепторами на поверхности этих клеток, они запускают процессы пролиферации (т. е. митоза и деления).

Обычно митогены представляют собой лектины — белковые вещества, специфически связывающие углеводы. Они способны взаимодействовать с гликозилированными участками TCR и BCR, а также с другими молекулами на поверхности клеток иммунной системы, что и обуславливает их митогенный эффект. Хорошо изучено действие фитогемагглютинина (FGA), конкановалина А (Кон А) и митогена лаконоса, которые в условиях «in vitro» активно стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов. Митоген лаконоса влияет и на В-клетки.

В зарубежной литературе много сообщений посвящено иммуностимулирующим свойствам препаратов из цветков эхинацеи и из корней аспарагуса. Коммерческие препараты на их основе уже широко используются в фармацевтической практике.

В заключение, следует еще раз отметить, что группа иммуностимуляторов растительного происхождения, безусловно, будет увеличиваться и совершенствоваться. Причем совершенствование это, видимо, будет происходить путем очистки, стандартизации и направленной модификации структур активных молекул.

5. Синтетические иммуностимуляторы разных групп

Развитие этой группы иммуностимуляторов происходит очень быстрыми темпами. Из обширной информации о новых синтетических иммуностимуляторах можно выделить несколько групп препаратов.

Препараты растительного происхождения	Липиды	Пантокрин
	Биологические жидкости и продукты их распада	Препараты цельной крови и их гидролизаты
		Молоко цельное, гидролизаты молока
	Эфирные масла	Эвкалиптовое
		Пихтовое, кедровое
		Чайного дерева
		Лимона
		Лавра благородного
		Чеснока
	Сапонин содержащие растения	Quillaha saponaria
Синтетические иммуностимуляторы	Препараты растений, содержащих митогены	Бобы красной фасоли (PGA) Плоды клешевины (Kon A)
	Препараты разных групп	Экстракты цветков Echinacea purpurea
		Экстракты корней Astragalus membranaceus
	Производные имидазола	Левамизол, Тетрамизол, Дибазол
	Природные и синтетические полиэлектролиты	Сульфатдекстран и другие производные декстранов
	Синтетические нуклеотиды	Метилурацил, Пентоксил

М; Т; NK	С
М; В	Н ?
М; В; Th2	Н ?
В; Т	Н
Т; В; NK	?
NK; М; N	С ?
М; NK; N; Т; В	С ?
Th2; В	Н
М; N; NK; Тс	С
М; Th2	Н
Т	С
Т; М; NK; N	С
М; N; NK; Тс	С
Th1; Тс; М	С
В; М	Н
N; Т; В	?

Во-первых, это различные производные *имидазола*. Первое из этих соединений — левамизол использовал в качестве иммуностимулятора Renoux.

Он полагал, что иммуностимулирующий эффект этого препарата связан с его особой структурой и наличием атома серы, поэтому использовал левамизол для стимуляции ответа на живую противобруцеллезную вакцину. Ему удалось показать, что введение левамизола, через двое суток после вакцинации живой вакциной, усиливает эффект вакцинации.

Эти работы послужили началом изучения левамизола и других производных имидазола во многих лабораториях мира. Было установлено, что такие соединения активно стимулируют угнетенные функции Т-клеток и макрофагов. Некоторые исследователи полагали даже, что левомизол может действовать подобно гормонам тимуса.

Во-вторых, это полимерные молекулы природных, синтетических и полусинтетических *полиэлектролитов*. Полагают, что их активность связана с наличием большого количества заряженных или гидрофобных группировок. Благодаря им полимерные молекулы могут фиксироваться на мембранах клеток иммунной системы и активировать их. Полагают, что такие соединения активируют преимущественно гуморальный путь иммунного ответа.

В отдельную группу можно выделить синтетические производные *пиримидинов* — Метилурацил и Пентоксил. Эти препараты уже довольно давно используются при лейкопениях для повышения уровня лейкоцитов в крови.

Из других синтетических препаратов следует отметить Диуцифен, Изопринозин, Тилорон (см. табл. 10.1).

	Фармацевтические препараты других групп	Изопринозин Диуцифон Тилорон
	Селен и его соли	Селенит натрия, Селена протеинат
	Кальций и его соли	Хлористый кальций, Глюконат кальция, карбонат Са и др.
	Цинк и его соли	Цинка сульфат, Цинка оксид
	Группа солей кремния и германия	Германия пикрат, Натрия силикат
Микроэлементы и их соли	Алюминий и его соли	Алюмо – калиевые квасцы и др.
	Витамин С и его производные	Аскорбиновая кислота, Натрия аскорбат
	Витамин А и его производные	Ретинола ацетат, Ретинола пальмитат
	Витамин Д ₃ и его производные	Холекальцийферрол
	Витамин Е и его производные	Токоферрола ацетат
Гормоны	Женские половые гормоны	Эстрадиол, Синэстрол
	Гормоны щитовидной железы	Тироксин, тиреоидин

В; Т; N; М	?
Т	С
В; Th2	Н
В; Т?	?
Т; М ?	С ?
В; М	Н
М; Т	С
В; М; Th2	Н
М; Т	С
М; Т; В	Н ?
Th2	Н
М	?
Т; В	?
В	Н

6. Микроэлементы, витамины и гормоны.

Многие микроэлементы участвуют в различных иммунологических реакциях, активируя или супрессируя действия различных ферментных каскадов. По всей видимости, существуют и другие, пока недостаточно изученные механизмы активации клеток иммунной системы соединениями микроэлементов.

В составе многих ферментов, в различных реакциях иммунитета участвуют также витамины. Кроме того, присутствие некоторых витаминов (например, витамина С) резко повышает бактерицидность фагоцитов в реакциях воспаления.

В значительно меньшей степени изучена роль гормонов в стимуляции иммунитета, хотя были проведены достаточно обширные исследования в этой области. Трудности изучения связаны с тем, что существует взаиморегулируемая гормональная сеть. Поэтому выборочное изучение действия того или иного гормона на иммунную систему в живом организме достаточно трудоемко. Тем не менее, показано, что женские половые гормоны и гормоны щитовидной железы в определенных условиях могут влиять на активацию клеток иммунной системы.

Нужно отметить, что иммуностимулирующее действие витаминов и микроэлементов особенно ярко проявляется в тех ситуациях, когда в организме наблюдается их дефицит. Кроме того, дозы витаминов, используемых для иммуностимуляции, как правило, превышают поддерживающие дозы в десятки раз.

Различные методы
светового воздействия

Инфракрасное облучение
(0,7-15мкм)

Ультрафиолетовое облуче-
ние (250-400nm)

Лазерное облучение
(0,6-1,3 мкм)

Радиационное облучение

Различные методы
магнитного воздействия

Постоянное магнитное поле

Переменное магнитное поле

Температурные
воздействия

Гипертермия

Сокращения: С — клеточный иммунный ответ, Н — гуморальный иммунный ответ, М — макрофаги, N — нейтрофилы, Т — Т-клетки, Th — Т-хелпер, Th1/Th2 — Т-хелперы 1 или 2, Тс — киллер, В — В-клетки, NK — NK-клетки.

7. Физические средства

Довольно давно были известны такие методы светового воздействия на организм как ультрафиолетовое и инфракрасное излучение. Его использовали в различных областях медицины и ветеринарии.

В последние годы к этим методам прибавилось воздействие низкоэнергетического лазерного облучения. Простота применения и эффективность влияния лазерного облучения на организм обеспечивают этому методу блестящие перспективы. Однако, в настоящее время механизм его действия изучен далеко не полностью, а разработка различных методик применения лазера базируется в основном на эмпирических наблюдениях.

Приводятся различные, часто противоречащие, данные по воздействию на иммунную систему магнитного поля. Чаше всего речь идет о постоянном магнитном поле. Интересны данные о сочетании воздействий на организм постоянного магнитного поля и лазера. Показана их высокая иммуностимулирующая эффективность (см. табл. 10.1).

М; NK	С ?	<i>Принципы, проблемы и перспективы применения иммуностимуляторов в борьбе с инфекционными болезнями.</i>
-------	-----	---

М; Т; В	С ?	
		Основные принципы применения иммуностимуляторов в борьбе с инфекцией базируются на особенностях механизма их действия.

	С ?	
Тс	С	Во-первых, иммуностимуляторы, в основном, оказывают поликлональное стимулирующее действие. В этом заключаются их определенные плюсы и минусы. За счет такой неспецифической активации организм становится более устойчивым к широкому спектру различных возбудителей. Однако такая устойчивость невысока и кратковременна и значительно уступает той устойчивости, которая формируется при вакцинации (т. е. специфической стимуляции иммунитета).
М; В	Н	
М	?	
М; Т	С ?	

Более того, выраженная поликлональная стимуляция может тормозить реакции специфического иммунного ответа.

Следовательно, иммуностимуляторы можно эффективно применять в тех случаях, когда заболевание вызвано ассоциацией возбудителей с невысокой вирулентностью, или в случаях, когда не удастся точно идентифицировать возбудителя, а также — когда нет других средств воздействия на возбудитель (например, при некоторых вирусных болезнях).

Во-вторых, иммуностимуляторы наиболее активно воздействуют на организм, у которого снижены те или иные функции иммунитета (т. е. отмечаются иммунодефициты). На организмы с нормальными показателями иммунитета их влияние значительно слабее. Следовательно, применять их нужно в основном для иммунодефицитного, ослабленного организма.

Однако, поскольку вторичные иммунодефициты в той или иной степени присутствуют у большинства больных инфекционными болезнями, то применение иммуностимуляторов в этих случаях бывает, как правило, оправдано.

Следует обязательно иметь в виду, что при остром течении болезни иммуностимуляторы, применяемые в обычных или повышенных дозах, часто могут вызывать ухудшение ситуации. Это связано с гиперэргическими ре-

акциями при поликлональной стимуляции. Такую же картину можно наблюдать при применении больших доз иммуностимулирующих веществ и при хронических процессах. Этот феномен часто используется в терапевтической практике для обострения процесса с целью дальнейшего лечения.

Поэтому, как это ни парадоксально, но дозы иммуностимуляторов при остром течении болезни рекомендуется снижать, иногда в 2–3 раза. Вообще применение иммуностимуляторов наиболее эффективно при хронических процессах, а при остром течении их следует использовать с особой осторожностью.

Применение неспецифических иммуностимуляторов с целью иммунопрофилактики тоже может быть эффективным. Однако эффективность проявляется лишь в том случае, если устойчивость организма (или значительной части популяции восприимчивых организмов) снижена, т. е. наблюдаются те или иные признаки иммунодефицитов.

Применение мощных иммуностимуляторов для здорового организма малоэффективно, а при частом применении даже вредно.

Основные проблемы, возникающие в связи с применением иммуностимулирующих веществ, связаны с той же поликлональной активацией клеток иммунной системы. Длительное применение больших доз этих препаратов способно приводить к явлениям иммуносупрессии и развитию аутоиммунных процессов, которые иногда называют «адьювантной болезнью».

Поэтому одно из основных перспективных направлений — это разработка препаратов узконаправленного действия, например, препаратов, активирующих только киллерный эффект макрофагов и/или НК-клеток, либо влияющих лишь на антигенпредставляющие функции и т. д. То есть нужны препараты, не включающие весь каскад воспалительных и других реакций иммуногенеза, а направленные на активацию только самых необходимых механизмов при конкретной болезни.

Другие перспективы касаются разработки иммуностимуляторов, которые можно было бы применять «мягко», безопасно и безболезненно. Это, прежде всего, оральный метод и методы физического воздействия.

10.3.3. Иммунодепрессанты

Иммунодепрессантами (или иммуносупрессорами) называют вещества, которые способны подавлять развитие иммуноло-

гических реакций. При инфекционной патологии эти вещества применяются неоправданно редко, поскольку считается, что для подавления инфекционного начала требуется выраженное проявление реакции иммунитета. Не отрицая этого, следует отметить, что следствием развития многих инфекционных патологий является появление аутоиммунных болезней, результатом которых может быть смерть.

Наглядным примером в данном случае может служить развитие аутоиммунного энцефалита, индуцированного морбилловirusами. Именно с ними связывают разрушение миелина при чуме плотоядных и, возможно, при рассеянном склерозе у человека. Полагают, что F-белок морбилловirusов (вирус кори, вирус чумы плотоядных) имеет небольшие аминокислотные последовательности, сходные с таковыми в белках миелина. Поэтому при формировании иммунитета, к антигенам морбилловirusов сопровождающегося сильной воспалительной реакцией и повышением проницаемости сосудов, в мозг проникают сенсibilизированные к миелину лимфоциты. Возможно, эти клетки с антивирусной — антимиелиновой направленностью формируются и в самой мозговой среде. В результате сразу вслед за болезнью (или через отдаленный промежуток времени) развивается аутоиммунная патология, сопровождающаяся разрушением структур мозга и смертью.

Поэтому терапия таких болезней, вернее их последствий, требует применения иммуносупрессирующих агентов. Вполне логично предположить, что количество веществ, супрессирующих иммунный ответ, соотносимо с количеством веществ, действующих как стимуляторы. К сожалению, вопросы, связанные с иммуносупрессией, меньше изучены.

В настоящее время можно выделить несколько групп наиболее изученных иммунодепрессантов.

Во-первых, сюда можно относить все препараты, рассмотренные в главе 6.6.1 (нестероидные противовоспалительные препараты).

Во-вторых, это стероидные противовоспалительные препараты — кортикостероидные гормоны. Препараты этого ряда и механизм их действия также подробно рассмотрены в главе 6.6.1.

В-третьих, это цитостатики — препараты, обладающие цитостатической активностью. Прежде всего, это 6-меркаптопурин и его производные (Азатиоприн, Циклофосфамид, Винбластин, Винкристин, Колхицин и др.).

Механизм действия большинства препаратов этого ряда сводится к вовлечению их в метаболизм нуклеиновых кислот. Кон-

курируя с нормальными кислотами, эти вещества нарушают процессы репликации ДНК, что влечет за собой гибель клетки.

Препараты этой группы довольно токсичны, поскольку повреждают не только лимфоциты, но и другие делящиеся клетки организма. Их применяют в основном при опухолевых заболеваниях и при трансплантации органов.

В-четвертых, это препараты золота — Кризанол, Ауранофин. Механизм их действия неоднозначен и пока не вполне понятен. Иногда препараты золота могут, ингибируя гуморальные реакции, усиливать клеточный иммунный ответ. При этом отмечается явный, дозозависимый эффект. Чаще всего эти препараты применяют при аутоиммунных болезнях (ревматоидном артрите, псориазе).

В-пятых, это антитысворотки против различных компонентов иммунной системы: пула или различных популяций лейкоцитов, иммуноглобулинов, компонентов комплемента т. д.

Механизм их действия сводится к специфическому связыванию и блокаде функциональной активности факторов иммунитета. Эти препараты известны довольно давно и используются с целью терапии болезней, сопровождающихся гипертрофированной иммунной реактивностью.

В-шестых, это препараты, нарушающие пролиферацию клеток иммунитета и экспрессию рецепторов на лимфоцитах. К этой группе относят Циклоспорин А, препарат FK506, Рапамицин и ряд других препаратов.

Механизм их действия сводится к тому, что Циклоспорин А и FK506 связываются в клетке с соответствующими белками-иммунофилинами. (Эти белки были открыты совсем недавно.) Данный комплекс в дальнейшем легко связывается с кальциневрином. В результате последний теряет способность дефосфорилировать цитоплазматическую субъединицу фактора NF-AT. (Механизмы прохождения сигналов, с участием этого транскрипционного фактора, описаны в *главе 3.6.2.*)

Потеря способности транскрипционного фактора NF-AT активироваться влечет за собой нарушение всего дальнейшего каскада реакций. В конечном счете это приводит к блокаде процессов активации Т-лимфоцитов и подавляет секрецию IL-2. Сами Т-клетки при этом не погибают.

Рапамицин также связывается с иммунофилинами, но его мишенью является не кальциневрин, а протеинкиназа, участвующая в механизмах синтеза α -цепи рецептора для IL-2. В результате способность к синтезу этого рецептора ингибируется, а клетка теряет способность к активации.

Эта группа препаратов открыта сравнительно недавно и имеет очень хорошие перспективы, поскольку действие их достаточно целенаправленно: препараты не убивают клетки, а лишь не позволяют им активироваться.

В настоящее время препараты этой группы, особенно Циклоспорин А, является препаратами выбора при длительной иммуносупрессивной терапии. В основном их используют при трансплантации органов.

10.4. ПРЕПАРАТЫ ПАССИВНОГО ИММУНИТЕТА

Идея пассивного иммунитета заключается в том, что защитные факторы не вырабатываются клетками организма, а привносятся в него уже в готовом виде. В настоящее время можно выделить три группы препаратов, которые интенсивно разрабатываются и имеют неплохие перспективы для практического применения. Это препараты сывороток, содержащие в своем составе иммуноглобулины, иммунотоксины и препараты растворимых «рецепторов-ловушек».

10.4.1. Иммунные сыворотки (антисыворотки) и иммуноглобулины

Методы лечения и профилактики инфекционных болезней с помощью специфических (гипериммунных) сывороток известны еще с конца XIX века. Сыворотки, позволили впервые эффективно бороться с инфекцией.

Все иммунные сыворотки подразделяют на гомологичные (т. е. полученные от переболевших или гипериммунизированных особей одного вида) и гетерологичные (т. е. полученные от других видов). Гомологичные сыворотки предпочтительнее, поскольку вызывают меньше осложнений.

Основным действующим началом иммунных сывороток служат антитела — иммуноглобулины, специфичные к антигенам того или иного возбудителя. Такие иммуноглобулины, полученные даже от другого вида млекопитающих (гетерологичные), могут эффективно нейтрализовать определенные факторы патогенности. Обычно это экзо- и эндотоксины, факторы адгезии и другие компоненты.

Серотерапия, т. е. лечение препаратами антител, часто демонстрирует неплохие клинические результаты. Однако применение нативной чужеродной сыворотки или плазмы крови, содержащей нужные иммуноглобулины, влечет за собой ряд по-

бочных эффектов. Это связано с тем, что белки сыворотки — это чужеродные белки. Их введение обуславливает развитие соответствующего иммунного ответа. (Заметим, что именно этот факт и определяет свойства чужеродных сывороток как иммуностимуляторов).

Самый распространенный и нежелательный эффект на введение сывороток — это развитие у больных различных аллергических реакций (анафилактический шок, сывороточная болезнь, феномен Артюса).

Чтобы уменьшить количество вводимых белков и избежать нежелательных эффектов предлагаются различные методы очистки и выделения чистой фракции иммуноглобулинов. Используются разные методы осаждения (риванолом, этиловым спиртом, различными солями и т. д.), методы очистки с помощью ионообменной и афинной хроматографии, а также иные методы. Такие приемы позволяют получать более концентрированные, эффективные и в то же время безопасные препараты.

Хорошие перспективы имеет технология получения моноклональных антител из культуры суспендированных клеток. Однако в настоящее время она довольно сложна и не позволяет получать иммуноглобулины в количествах, достаточных для терапевтических целей. Вернее, препараты, полученные по этим технологиям, пока еще достаточно дороги. Но в будущем, с развитием таких технологий, ситуация может кардинально измениться. И препараты чистых моноклональных иммуноглобулинов можно будет получать по коммерчески доступным ценам.

Вместе с тем, видимо, тогда будут возникать проблемы, связанные со специфической (эпитопной) направленностью моноклональных антител, а отсюда — и с их эффективностью. То есть появится необходимость в идентификации именно тех детерминант, связывание с которыми будет определять эффективную нейтрализацию фактора патогенности.

Хорошие результаты от применения иммунных сывороток и иммуноглобулинов наблюдают при инфекциях, где ведущий тип иммунного ответа — гуморальный. Применение же этих препаратов при болезнях с преобладанием клеточного типа иммунного ответа, как правило, не улучшает клинической картины и даже более того — может ее ухудшить.

Следует отметить, что пассивное введение в организм гетерогенных (чужеродных) иммуноглобулинов эффективно лишь на *ранних стадиях* развития болезни или даже при ее профила-

ктике. Применение же этих препаратов на поздних стадиях демонстрирует гораздо меньший эффект и часто бывает неоправданным.

Важные моменты в серотерапии — *доза и схема введения* иммуноглобулинов в организм. Поскольку нейтрализующий механизм антител наиболее эффективен именно на ранних этапах патогенеза, первоначальная доза препарата должна быть достаточной. Представляется неоправданной (особенно при острых болезнях) схема введения иммуноглобулинов небольшими равными дозами с интервалом в несколько дней. Учитывая, что срок циркуляции чужеродных иммуноглобулинов в организме составляет 10–15 дней, однократное введение большой дозы при остром течении намного эффективнее и значительно более безопасно в смысле возможности развития аллергических реакций.

10.4.2. Иммунотоксины

Иммунотоксинами называют молекулярные конструкции, в которых к молекулам специфически направленных антител присоединяют молекулы какого-либо токсина. Для создания таких конструкций в настоящее время используют моноклональные антитела (или их Fab-фрагменты) и молекулы клеточных токсинов (например, рицина) или их фрагменты.

Основная цель использования таких препаратов состоит в том, чтобы целенаправленно уничтожить какие-либо конкретные клетки.

Вначале в качестве таких мишеней рассматривали клетки опухоли, а позднее — гипертрофированные субпопуляции лимфоцитов или других клеток. В последнее время в качестве мишеней пытаются рассматривать и клетки, пораженные внутриклеточными паразитами (микробами, вирусами и др.). Основанием для этого служит посылка, что иммунитет к таким болезням базируется на уничтожении клеток-продуцентов паразитов и что эти клетки имеют на своей поверхности специфические маркеры — фрагменты антигенов возбудителя. Поэтому использование молекул, способных специфически присоединиться к пораженной клетке и уничтожить ее, представляется весьма перспективным с терапевтической точки зрения.

В данных конструкциях роль компонента, специфически направляющего иммунотоксин на какую-либо мишень, выполняет антитело или его Fab-фрагмент. Молекула же токсина повреждает мембраны и приводит к гибели выбранной клетки.

Имеются и другие варианты иммунотоксичности, когда вместо иммуноглобулинов используются цитокины. Такие молекулы обеспечивают гибель клеток, несущих рецепторы к этому цитокину на своей поверхности. Такие конструкции, однако, перспективны лишь для лечения аутоиммунных и, возможно, онкологических болезней, а также для изменения типа иммунного ответа (Th1/Th2).

К сожалению, данная группа препаратов не имеет широкого распространения в терапевтической практике. Это связано как со сложностью получения моноклональных антител, так и с механизмами реализации целенаправленного цитотоксического эффекта. Однако перспективы применения этих препаратов для лечения инфекционных болезней очень существенны.

10.4.3. Растворимые рецепторы-ловушки

Это сравнительно новое направление в иммунотерапии. Его суть состоит в том, что рецепторы для многих активных молекул, участвующих в реакциях иммунитета (цитокинов, факторов комплемента, ферментов и т. д.), могут быть получены в растворимом состоянии. Введенные в таком виде в организм они могут выступать в роли «ловушек», связывающих излишнее количество активных молекул цитокинов и др.

Непосредственного действия на инфекционный агент такие препараты оказывать не могут. Но с их помощью возможно влиять на патогенетические процессы, развивающиеся при инфекционной болезни. Например, показана возможность нейтрализации эффектов септического шока и острых приступов некоторых инфекционных болезней с помощью рецепторов-ловушек для фактора некроза опухолей (TNF α) и интерлейкина 1 (IL-1). Коммерческие препараты, построенные на этом принципе, уже используются в терапевтической практике некоторых стран.

Это очень перспективное и многообещающее направление, позволяющее эффективно корректировать реакции иммунитета, будет, по всей видимости, особенно интенсивно развиваться на современном этапе.

10.5. НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Инфекционная болезнь представляет собой процесс, в котором динамично играют свою роль три постоянно изменяющихся фактора — возбудитель, макроорганизм и внешняя сре-

да. При этом внешняя среда участвует весьма опосредованно, влияя так или иначе либо на макроорганизм, либо на возбудителя. Основная же борьба разворачивается между паразитом и хозяином.

Несколько абстрагируя, можно сказать, что основная роль лечащего врача сводится к тому, чтобы помочь организму больного нейтрализовать патогенные действия возбудителя и, поддерживая защитные и другие функции организма, наиболее естественным образом преодолеть состояние болезни. Этот процесс требует от врача не только современных знаний, но и определенного таланта и интуиции. Тем не менее, можно сформулировать несколько основных принципов, которые возможно помогут лечащему врачу в конкретной обстановке планировать те или иные варианты своих действий.

10.5.1. Принцип комплексности

Терапия инфекционных болезней должна быть комплексной. Она должна быть направлена как на *подавление* инфекционного начала, так и на поддержку организма больного (т. е. хозяина).

1. Воздействие на возбудитель (этиотропная терапия)

Различные методы воздействия на возбудитель часто относят к мероприятиям этиотропной терапии, то есть терапии, воздействующей на причинный этиологический фактор болезни. Сюда же относят и мероприятия по нейтрализации и удалению токсинов и продуктов жизнедеятельности возбудителя.

В составе этиотропной терапии можно выделить следующие мероприятия:

а) Нейтрализация возбудителя и его токсинов с помощью *специфических средств*. Могут быть применены, различные препараты специфических иммуноглобулинов или бактериофаги.

б) нейтрализация возбудителя с помощью *неспецифических средств* — различных фармацевтических препаратов: химиотерапевтических (см. гл. 10.1); антисептических (окислители, альдегиды, детергенты и т. д.), биологических (ферменты, фитонциды), физических (абсорбенты) и других.

2. Воздействие на организм хозяина

Мероприятия по поддержке организма хозяина могут включать:

а) *специфическую активацию* иммунитета (вакцины, анатоксины) — см. гл. 10.3.1;

б) *неспецифическую активацию иммунитета (иммуностимуляторы, интерфероны) — см. гл. 10.3.2;*

в) *различные методы патогенетической, симптоматической и восстановительной терапии (общеукрепляющие средства и методы, режим, диета и т. д.).*

Разнообразные методы патогенетической, симптоматической и восстановительной терапии при инфекционных болезнях заслуживают более детального рассмотрения.

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия включает в себя мероприятия, направленные на нейтрализацию патологического процесса, развивающегося при инфекционном заболевании, и восстановление показателей внутреннего гомеостаза. Для этого необходимы современные знания о порядке развития реакций патогенеза при данной болезни.

Кроме этого необходимо точно представлять, на какой стадии развития патогенетического процесса находится организм в данный период (т. е. какие патологические механизмы преобладают), и что можно этому противопоставить.

Общие мероприятия патогенетической терапии могут включать:

1. *Детоксикацию организма* от токсинов, продуктов жизнедеятельности возбудителя и распада клеток. Наиболее часто с этой целью применяют внутривенное введение различных растворов и используют разнообразные сорбционные методы.

2. *Использование противовоспалительных препаратов* в случаях, когда воспалительная реакция приобретает гипертрофированные масштабы и осложняет выздоровление.

3. *Применение препаратов, защищающих клетки* тех органов, которые подвергаются наибольшей агрессии со стороны инфекта. Например, гепатопротекторы при гепатитах, обволакивающие средства при кишечных инфекциях и т. д.

Помимо общих мероприятий в патогенетической терапии значительную роль играют мероприятия, показанные для применения при каких-либо конкретных проявлениях болезни. Это может быть и гормональная терапия и применение препаратов стимулирующих лейкоцитоз, регидратирующая терапия и препараты, изменяющие свертывание крови (например, при геморрагических кровоизлияниях) и т. д.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия направлена на ликвидацию тех или иных клинических симптомов болезни. В определенном смысле ее можно рассматривать как вариант патогенетической терапии, поскольку она так же направлена на нейтрализацию патологических реакций и восстановление физиологических функций органов.

С помощью различных фармацевтических препаратов можно воздействовать на многие явно проявляющиеся гипертрофированные симптомы болезни — дерматиты, диарею, рвоту, боль, гипертермию, аллергические реакции и т. д. И хотя такая терапия не затрагивает причин и основ патологического процесса, она способствует восстановлению физиологических показателей в различных системах организма. А это повышает его потенциальные возможности для борьбы с инфекцией.

Восстановительная (реабилитационная) терапия

Восстановительная терапия направлена на укрепление (восстановление) сил организма. Она может включать определенный режим, диету, препараты адаптогенов и биостимуляторов, анаболики и витамины. Чаще всего ее применяют на заключительных этапах болезни с целью профилактики осложнений.

10.5.2. Принцип выбора доминирующего воздействия

Комплексный подход к лечению отнюдь не означает, что лечащий врач должен в равной степени и одновременно стремиться отрегулировать все нарушенное в организме. При развитии инфекционного процесса это нереально и приводит к применению неоправданно большого количества медикаментов, что имеет, как правило, негативные последствия. Врач должен выбрать наиболее актуальные, ведущие звенья в процессе лечения и целенаправленно воздействовать именно на них. Так, применение регидратирующей терапии — одно из наиболее важных мероприятий при инфекционных болезнях, сопровождающихся обезвоживанием. При многих других болезнях самое важное — нейтрализовать возбудитель или его токсины.

10.5.3. Принцип индивидуальности

Терапия инфекционных заболеваний, несмотря на общность патогенных реакций, должна быть индивидуальной, т.е.

«лечить болезнь конкретного больного». Она должна учитывать:

- 1) состояние организма на момент начала лечения (обезвоживание, сенсибилизация, пироксия, интоксикация и т. д.);
- 2) длительность развития болезни и остроту ее течения;
- 3) стадию развития патологических реакций (региональное инфицирование, септицимия, латентная персистенция);
- 4) стадию развития эпидемического (эпизоотического) процесса в данном регионе;
- 5) опыт лечения аналогичных больных в настоящий период.

10.5.4. Принцип преимущества ранней терапии

Лечение инфекционных болезней должно начинаться как можно раньше. В идеальном варианте инфекционную болезнь вообще лучше профилактировать, не допуская появления клинических симптомов.

Очень часто негативную роль играют неоправданно многочисленные манипуляции, направленные на диагностику и точную идентификацию возбудителя (вида, сероварианта и т. д.). Нередко эти данные оказываются малоинформативными для лечащего врача, а время, столь необходимое для своевременного лечения, бывает упущено. Особенно это касается остро протекающих болезней, когда важен буквально каждый час.

10.5.5. Принцип интенсивности

Лечение инфекционных болезней должно проводиться интенсивно, не позволяя болезни развиваться и/или переходить в хроническую форму.

Подходы, где основным движущим принципом лечения является «главное — не навредить», здесь вряд ли можно признать абсолютно правильными. Бездействие (или действие недостаточно эффективное) не способно нейтрализовать того вреда, какое наносит организму размножающийся возбудитель инфекции.

11. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПАРАЗИТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ И ИХ ХОЗЯЕВ

Важное свойство возбудителей инфекционных болезней состоит в их способности выделяться из больного организма и поражать новый, восприимчивый организм. Поэтому основная борьба с инфекцией разворачивается на уровне популяций.

Одним из центральных вопросов инфекционной эпидемиологии является учение об эпидемическом процессе как непрерывном процессе возникновения и распространения инфекционных болезней. В нем предлагают выделять три основных элемента (звена): источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый организм.

Взаимодействие популяций восприимчивых хозяев и возбудителей инфекции находится в определенном динамическом состоянии. Это обусловлено гетерогенностью и изменчивостью состава этих популяций.

Воздействуя на различные элементы эпидемического процесса, можно целенаправленно им управлять. В конечном счете это преследует цель снижения масштабов эпидемического процесса, ликвидации эпидемии, либо всей инфекционной болезни как нозологической единицы.

Реальный способ существования любого вида возбудителя заключается не в паразитировании в составе одного организма (поскольку существование последнего ограничено во времени), а в вовлечении в этот процесс всей популяции восприимчивых хозяев. Поэтому возбудители инфекционных заболеваний, кроме умения противостоять рассмотренным выше защитным системам макроорганизма, должны обладать способностью:

- выделяться из организма хозяина;
- кратковременно или длительно существовать вне среды основного хозяина;
- проникать в организм нового восприимчивого хозяина и инфицировать его.

По сути, все эти процессы довольно подробно разбираются в составе такой дисциплины, как эпидемиология. В настоящее время под эпидемиологией понимают науку, которая изучает

процессы развития болезни в популяции и определяет, какие факторы влияют и регулируют это развитие.

Эпидемиология зародилась и развивалась вначале как наука о законах распространения инфекционных болезней. Однако начиная с 60-х гг. XX в. американские исследователи начали применять эпидемиологические методы (слепую выборку, выделение групп риска, когортные исследования и другие) для анализа и прогнозирования развития различных неинфекционных болезней. Такие подходы показали очень высокую результативность и, несмотря на сопротивление некоторых инфекционистов, довольно быстро завоевали признание во всем мире.

Именно на эпидемиологических методах основано в настоящее время изучение причин распространения многих онкологических, профессиональных, травматических и других болезней неинфекционного характера. Эти методы лежат в основе программ по сохранности «здоровья для всех» и включены в социальные программы основных развитых стран.

11.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Одним из центральных вопросов инфекционной эпидемиологии является учение об эпидемическом процессе как непрерывном процессе возникновения и распространения в популяциях инфекционных болезней. При этом весь механизм передачи инфекционной болезни от больного организма к здоровому предлагается объединять в элементарную ячейку эпидемического процесса (или эпидемическую цепь). Элементарная ячейка состоит, таким образом, из заражающего и заражающегося организмов, связанных между собой определенным механизмом передачи. (Такой подход был сформулирован еще Л. В. Громашевским.) Это — три основных структурных элемента, составляющих элементарную ячейку эпидемического процесса (или — звенья эпидемической цепи). Эти элементы чрезвычайно важны для понимания процессов распространения инфекции, и поэтому их следует рассмотреть подробнее.

11.1.1. Источник возбудителя инфекции

В настоящее время источник возбудителя инфекции определяют как объект, в котором происходит основная жизнедеятельность возбудителя и из которого происходит заражение восприимчивых хозяев. По этому признаку все инфекционные болезни распределяют на три большие группы:

- 1) антропонозы — резервуаром возбудителя является человек;
- 2) зоонозы — резервуаром возбудителя являются животные;
- 3) сапронозы — резервуаром возбудителя служат факторы внешней среды.

Иначе говоря, источником возбудителя инфекции может быть больной человек или животное, а могут быть и абиотические факторы — вода, почва и т.д.

Считается, что при сапронозах местом естественного обитания возбудителя служат объекты окружающей среды. Типичным примером таких заболеваний могут служить *легионеллёзы, клостридиозы, актиномикозы* и другие.

Вместе с тем возбудители других инфекционных болезней тоже могут длительно существовать в окружающей среде, размножаться и увеличивать свою биомассу. Попадая в восприимчивый организм, возбудитель способен легко вызывать заражение. Такие эффекты наблюдаются при лептоспирозе, ишерихиозах и многих других инфекциях. Вопросы о том, куда относить абиотические объекты, в которых размножается возбудитель (к источнику или фактору передачи) при той или иной инфекции, нередко бывают спорными и дискутируются в научной литературе.

Считается, что больной организм в различные периоды инфекционной болезни выделяет и различные дозы возбудителя. На этот процесс влияет интенсивность течения болезни и ее патогенез. Известно, что в инкубационный период развития болезни из больного организма возбудитель не выделяется, или это происходит в крайне небольших количествах. В максимальных же количествах возбудитель выделяется в период разгара болезни и в период ее затухания. При многих инфекционных болезнях, выделение возбудителя продолжается довольно длительное время и после клинического выздоровления. Характерно, что при остром течении болезни, выделение возбудителя происходит в сотни и тысячи раз интенсивнее, чем при хроническом или бессимптомном (иннапарантном) течении.

11.1.2. Механизмы передачи возбудителя

Под механизмом передачи понимают совокупность эволюционно обусловленных способов переноса возбудителя от больного организма к восприимчивому.

Следует отметить, что закономерности этого механизма в полной мере не распространяются на «псевдопаразитов» — воз-

будителей сапронозов и возбудителей неспецифических для данного хозяина болезней (зоонозы для людей и др.). В этих случаях механизмы заражения более разнообразны и случайны.

Считают, что механизм передачи инфекционной болезни протекает в три последовательных стадии (фазы):

- 1) выделение возбудителя из больного организма;
- 2) пребывание во внешней среде;
- 3) проникновение в восприимчивый организм.

1. Выделение возбудителя

Выделение возбудителя из организма происходит:

- а) вместе с естественными выделениями организма — фекалиями, мочой, молоком, выдыхаемым воздухом;
- б) с патологическими выделениями — гноем, слизью, перхотью, рвотой и т. д.;
- в) из замкнутой кровеносной системы выделение возможно «с помощью» кровососущих насекомых.

2. Пребывание во внешней среде

Накопленные к настоящему времени научные факты весьма неоднозначно трактуют эту фазу и, видимо, многие положения здесь будут пересматриваться в ближайшее время. Дело в том, что для облигатных паразитов фаза пребывания во внешней среде безусловно неблагоприятна. Вследствие этого многие из них вынуждены приобретать различные механизмы повышения устойчивости во внешней среде (образование спор, капсул и т. д.). Другое дело — факультативные паразиты, для которых внешняя среда не всегда является неблагоприятным фактором. Многие из них способны длительно персистировать и размножаться в ней (например, кокковая микрофлора и возбудители кишечных инфекций).

То есть в определенном смысле можно считать окружающую среду, как и восприимчивый организм, средой естественного обитания такого возбудителя. Однако с эпидемиологической точки зрения эти две среды не вполне равноценны, и их функции различны. Внешняя среда обычно служит резервуаром, где возбудитель сохраняется в межэпидемический период, и предопределяет вероятность повторного инфицирования популяции хозяев. Больной организм создает возможность накопления вирулентных штаммов возбудителя в большом количестве и обуславливает развитие эпидемий.

Абиотические элементы окружающей среды — воду, воздух, почву, пищу и т. д. называют *факторами передачи*. Совокупность этих факторов, обеспечивающих постоянную передачу возбу-

дителя от больного к восприимчивому организму, называют *путями передачи*. Их может быть несколько, и в этом случае часто предлагают определять основной (доминирующий, ведущий) путь передачи возбудителя.

Особое место занимает вопрос о дополнительных хозяевах в цикле развития многих паразитарных инвазий. В этом случае в процессе механизма передачи следует выделять несколько эволюционно сложившихся этапов выделения и внедрения возбудителей в организм новых хозяев. По всей видимости, эти процессы достаточно динамичны в конкретных биоценозах и в каждом конкретном случае эволюционно закреплялись, формируя биологическую цепь развития паразита.

Среди механизмов передачи различают несколько основных вариантов:

а) фекально-оральный — выделение возбудителя с фекалиями и заражение через рот, с водой или пищей;

б) респираторный (воздушно-капельный, аспирационный) — выделение при кашле и чихании и заражение при вдыхании воздуха;

в) трансмиссивный — передача с помощью кровососущих насекомых;

г) контактный — передача возбудителя при непосредственном физическом контакте;

д) искусственный (искусственный) — передача возбудителя в результате диагностических и лечебных мероприятий (инъекции, работа нестерильными инструментами и т. п.).

Если все эти механизмы реализуются среди особей одного поколения, то процесс называют *горизонтальной* передачей, а передачу инфекции от матери к плоду — *вертикальной*.

11.1.3. Восприимчивый организм

Восприимчивым организмом в настоящее время называют такой макроорганизм, который способен заражаться — реагировать на проникновение в него соответствующего возбудителя развитием инфекционного состояния (болезнью или носительством).

Восприимчивость всегда носит не *облигатный* (не обязательный), а *потенциальный характер*, то есть не все особи одного и того же вида восприимчивы к инфекции в одинаковой степени. Есть более и менее устойчивые, что зависит от физиологического состояния организма, его генетических особенно-

стей, а также (в первую очередь) от активности специфических и неспецифических факторов системы иммунитета данного организма.

Именно эти особенности и обуславливают как интенсивность клинического проявления болезни, так и интенсивность развития эпидемических процессов.

Особого внимания заслуживает вопрос о восприимчивости к инфекционным болезням так называемых неспецифических хозяев (т. е. хозяев, относящихся к другим биологическим видам). В этом случае часто говорят о «тупиковой ветви» развития эпидемического процесса, поскольку здесь обычно не происходит закономерных процессов последовательного распространения возбудителя. Особенно хорошо эти вопросы изучены при болезнях общих для человека и различных видов животных (сальмонеллез, сибирская язва, трихинеллез, бруцеллез и др.).

Однако причина этого «тупика» скорее всего связана не с восприимчивостью организма (поскольку заражение, персистенция и выделение вирусного возбудителя обычно при этом происходят), а с отсутствием эволюционно сложившихся путей передачи этого возбудителя в популяции другого вида хозяев.

11.2. ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПОПУЛЯЦИЙ И САМОРЕГУЛЯЦИЯ ПАЗАРИТАРНОЙ СИСТЕМЫ

Изменчивость популяций паразита и хозяина возможна в результате генотипической и фенотипической неоднородности сочленов, формирующих эти популяции. При этом считается, что изменчивость микроорганизмов обусловлена адаптационными процессами, сходными с процессами эволюции и образования видов. Особо отмечают значение направленного и стабилизирующего отбора.

При направленном отборе преимущество в популяции получают те микроорганизмы, которые наиболее удачно приспособились (адаптировались) к условиям изменившейся среды обитания. Штаммы микроорганизмов, обладающих такими признаками, более активно накапливаются в среде.

В дальнейшем вступает в силу стабилизирующий отбор, который в наибольшей степени благоприятствует оптимальным признакам. Варианты, несущие другие признаки, чаще всего устраняются, гетерогенность популяции при этом наименьшая.

Изменение одного из компонентов паразитарной системы неизменно влечет за собой изменение и других ее компонентов. т. е. изменение состояния *коллективного иммунитета* неизменно включает механизмы отбора и приводит к изменениям в по-

пуляции паразитов. И наоборот, изменение свойств паразитов оказывает влияние на популяцию их хозяев. Все это последовательно происходит в течение всего эпидемического процесса.

В современной эпидемиологии выделяют четыре основных фазы этого процесса:

- 1) резервации;
- 2) эпидемического преобразования;
- 3) эпидемического распространения;
- 4) резервационного преобразования.

Согласно теории саморегуляции паразитарных систем, предложенной В.Д. Беляковым с соавторами, смена фаз эпидемического процесса объясняется самоперестройкой популяции паразита во взаимодействии с популяцией хозяина.

При этом и в фазе резервации могут проявляться циклические изменения вирулентности паразита, однако они не могут повлечь за собой существенных последствий. Как правило, они носят характер спорадических проявлений болезни.

При снижении показателей коллективной устойчивости (иммунитета), т. е. при появлении в популяции большого числа восприимчивых к болезни особей срабатывают механизмы направленного отбора, что приводит к накоплению вирулентных штаммов возбудителя. Развивается *фаза эпидемического преобразования*, завершающаяся формированием высоковирулентных эпидемических штаммов.

После этого процесс переходит в *фазу эпидемического распространения*, характеризующуюся наиболее широким поражением особей в популяции хозяев. Однако эта популяция, как другая компонента паразитарной системы, тоже начинает отвечать на действия паразитов. В ней происходит накопление устойчивых к данной болезни особей — не заболевших или уже ставших иммунными в результате перенесенной болезни.

В таких условиях вирулентные свойства становятся не столь выгодными, поскольку активные, патогенетические механизмы вызывают столь же активный ответ со стороны иммунной системы устойчивых к болезни хозяев. Снова включается направленный отбор, но уже в сторону накопления авирулентных или слабовирулентных штаммов. Процесс переходит в стадию *резервационного преобразования*, который в итоге завершается снова *фазой резервации*. Схематически весь этот процесс представлен на *рис. 11.1*.

Фазы эпидемического процесса

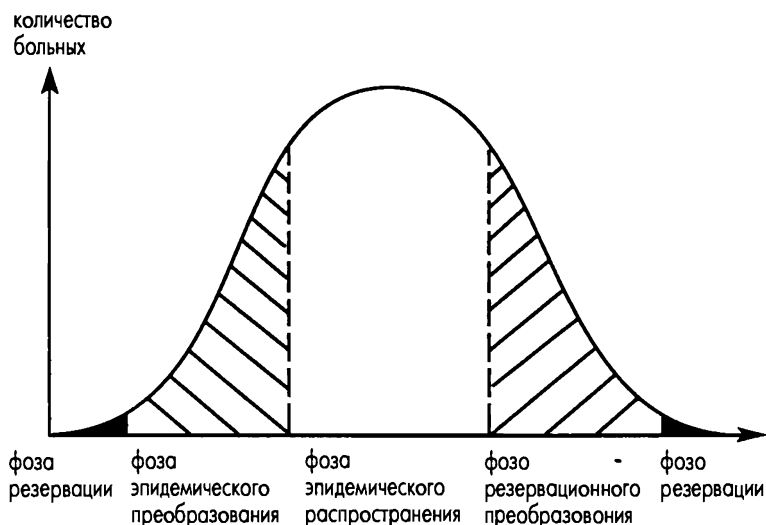


рис. 11.1

Таким образом, фазность эпидемического процесса обусловлена самоперестройкой популяции паразитов, которая происходит вследствие эволюционно закрепившихся механизмов изменчивости, с одной стороны, и колебаний в показателях коллективной устойчивости — с другой.

Социальные, технологические и природно-биологические условия, определяющие эти процессы, с известной долей условности можно разделить на несколько основных групп:

Во-первых, это группа условий, связанная с *концентрацией и перемешиванием особей в популяции*. Это может быть связано с миграцией и/или концентрацией восприимчивых организмов на ограниченной территории. Такие условия облегчают пространственно-временную взаимосвязь элементов ячейки эпидемиологического процесса и увеличивают риск возникновения эпидемий.

Во-вторых, это группа условий, при которых *активируется фактор передачи*. Особенно наглядно это видно на примере трансмиссивного механизма, когда в определенные периоды возрастает активность кровососущих насекомых. Обычно эта

активность связана с особенностями их биологического цикла (откладыванием яиц, линькой и т. д.).

В-третьих, это факторы, определяющие *снижение коллективной устойчивости* восприимчивых особей. Это может быть связано с переохлаждением, стрессами, скудным и дефицитным по каким-то элементам питанием, наличием в окружающей среде токсических и иммуносупрессирующих факторов, изменением радиационного фона, колебанием магнитного поля и атмосферного давления, кислородным голоданием и т. д.

Ослабление коллективной устойчивости в отношении одной болезни может спровоцировать массовые заболевания другой инфекционной болезнью.

В-четвертых, это спонтанные *изменения в геноме возбудителя*, приводящие к появлению высоковирулентного штамма, существенно отличающегося от других представителей популяции. Такие процессы происходят сравнительно редко, но, тем не менее, они имеют место, приводя к формированию новых вариантов известных инфекций.

В-пятых, это группа условий, связанных с усиленным *накоплением возбудителя*, в определенное время года, в абиотической (неорганизованной) среде. Например, такие процессы характерны в жаркое время года для кишечных инфекций, лептоспирозов и других.

11.3. ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ

Упорядоченность изменений, происходящих на протяжении всего эпидемического процесса, детерминирована различными процессами управления. Управление может складываться как из искусственных, целенаправленных мероприятий, так и из различных элементов самоуправления, обуславливающих существование любой паразитарной системы.

Считается, что механизмы самоуправления в паразитарной системе, как и в других биологических системах, обладают определенным «запасом прочности», т. е. устойчивости к воздействию внешних факторов. Связано это с тем, что эволюционное развитие паразитарных систем происходило в изменяющихся условиях окружающей среды, с периодическими отклонениями от некоего среднего уровня. Выживали лишь те системы, которые приобретали достаточный диапазон приспособительных механизмов, чтобы противостоять изменяющимся внешним воздействиям.

Полагают, что многие малоэффективные противоэпидемические мероприятия относятся к разряду именно такого рода «помех», которые, возможно, и сдерживают функционирование паразитарной системы, но не нарушают ее.

Наиболее эффективным управлением считаются такие процессы, когда целенаправленные мероприятия и элементы самоуправления системы «складываются» и совместно (синергически) усиливают друг друга. Либо, наоборот, эффективно препятствуют развитию эволюционно закрепившихся механизмов самоуправления этой системы.

Основная же цель управления эпидемическим процессом заключается в выводе условий развития данного процесса за пределы саморегулируемых. В конечном счете, это приводит либо к целенаправленному сохранению эпидемического процесса в определенной фазе (например в фазе резервации), либо к полному разрушению паразитарной системы и ликвидации возбудителя инфекции как нозологической формы.

Поэтому наиболее целесообразно рассматривать механизмы управления эпидемическим процессом именно с точки зрения возможности направленного воздействия на различные элементы (звенья) элементарной ячейки эпидемического процесса.

11.3.1. Мероприятия в отношении источника заражения

Мероприятия, направленные на источник заражения, заключаются в его выявлении и дальнейшей нейтрализации. Выключение этого звена вполне способно привести к разрушению конкретной паразитарной системы и ликвидации инфекции.

Выявление источника заражения сводится к проведению различных диагностических мероприятий. Эти мероприятия, как правило, заключаются:

- 1) в непосредственном обнаружении возбудителя или его компонентов в различных биологических жидкостях и тканях больного организма;
- 2) в выявлении типичных клинических симптомов инфекционной болезни среди сочленов популяции;
- 3) в определении специфических иммунологических реакций больного организма. Наиболее часто для этого используют тесты на наличие специфических антител и различные аллергические тесты.

При некоторых болезнях выявление источника заражения является весьма сложным мероприятием. Как правило, это связано с хроническим течением таких болезней и обусловлено очень вялым клиническим и иммунологическим их проявлением.

Для повышения эффективности диагностических мероприятий можно использовать ряд приемов.

1. *Комплексные исследования*, когда одновременно используют различные серологические, аллергические, бактериологические и иные методы. Комплексные исследования, проводимые по специальным схемам и направленные на выявление иммуноглобулинов различных классов, антигенов и компонентов генома возбудителя, значительно повышают эффективность диагностических мероприятий.

2. *Использование провокаторов*, обостряющих течение инфекционной болезни. Различают неспецифические (пищевые и парэнтеральные) и специфические провокаторы. Если первая группа веществ подавляет неспецифические защитные силы организма, то специфические провокаторы вызывают состояние высокодозовой иммунологической супрессии («иммунологического паралича»).

В этом качестве могут выступать многие вакцины, вводимые в обычных иммунизирующих дозах. Если в интактном («чистом») организме такая вакцинация вызывает нормальный иммунный ответ, завершающийся формированием иммунной устойчивости, то в инфицированном организме она вызывает обострение манифестации (проявления) данной болезни.

Этот эффект необходимо учитывать при проведении вакцинаций. В одних случаях выявление больных необходимо для того, чтобы оградить их от нежелательной иммунизации. В других — это явление можно с успехом использовать для определения самих источников заражения, которые отчетливо выявляются при массовых вакцинациях (например, в популяции животных при бруцеллезе).

В результате этих воздействий и снижения защитных реакций организма, болезнь обостряется и может быть диагностирована по бактериологическим, иммунологическим и другим тестам.

3. *Использование иммуностимулирующих препаратов*, которые активируют различные иммунологические реакции. В результате, облегчается проведение диагностики с помощью иммунологических тестов. Иммуностимуляторы применяют за несколько дней до проведения таких тестов (обычно серологических) или одновременно с ними (внутрикожный аллергический тест).

4. Повышению эффективности диагностических мероприятий способствует также усиление целенаправленной работы с определенными *группами риска*. Вероятность выявления источников инфекции среди них значительно выше, чем в других группах популяции.

Нейтрализация источника заражения заключается в его изоляции и интенсивном лечении с последующим контролем на отсутствие носительства возбудителя. В продуктивном животноводстве это может быть выбраковка и убой носителей инфекции.

Отдельно стоит вопрос о бытовых грызунах (крысах и мышах), которые служат источником инфекции для людей и животных (иногда их неправильно относят к факторам передачи). В эпидемических очагах довольно часто рекомендуется проведение дератизационных мероприятий, направленных на полное уничтожение всех грызунов.

В медицине особенно эффективны мероприятия по нейтрализации источника инфекции, когда единственным источником болезни человека служат больные животные и продукты животноводства. Это характерно для таких зоонозов как сибирская язва, бруцеллез, сальмонеллез и другие. Что касается самой популяции животных, то в ней эффективными могут оказаться совсем другие мероприятия — вакцинации, например.

Изоляция источника заражения достигается при помощи различных карантинных мероприятий, благодаря которым резко ограничиваются контакты больных и здоровых особей в популяции. В медицинской практике значительную роль в изоляции источника инфекции играет госпитализация больных людей с последующим проведением соответствующего лечения.

В наиболее опасные периоды интенсивному воздействию химиотерапевтических и иммунных препаратов (вакцин, сывороток, иммуностимуляторов) могут быть подвергнуты не только выявленные больные, но и определенные группы риска. Это позволяет уменьшить количество источников заражения и снизить интенсивность выделения возбудителя во внешнюю среду.

11.3.2. Мероприятия в отношении восприимчивого организма

Основная цель мероприятий, направленных на восприимчивый организм, — *повысить порог его устойчивости* к возбудителю инфекции и, таким образом, превратить его в относительно невосприимчивый организм.

Одним из базовых методов, позволяющих осуществлять это превращение, является специфическая иммунизация. Если возбудитель хорошо известен, и имеются достаточно эффективные по отношению к нему вакцины, то иммунизация будет весьма эффективным способом нейтрализации этого звена эпидемической цепи.

Считается, что если в популяции 70–80% особей под влиянием вакцины приобретают достаточный иммунитет к определенной инфекции, то эта инфекция не распространяется и быстро переходит в фазу резервации. Поддержание такого состояния в течение достаточно продолжительного времени приводит к разрушению всей паразитарной системы, и инфекционная болезнь может вообще исчезнуть.

Несколько менее эффективным может оказаться применение средств пассивного иммунитета (антисывороток и иммуноглобулинов). Однако, в течение короткого периода вспышки инфекционной болезни, эти препараты вполне способны купировать процесс и предотвратить широкую эпидемию.

В случае отсутствия эффективных специфических препаратов, неплохие результаты в борьбе с инфекцией могут быть получены за счет неспецифических иммуностимуляторов. Особенно применение их эффективно в условиях массовых иммунодефицитов, стрессовых и других ситуациях, связанных с неспецифическим ослаблением иммунной защиты у восприимчивых организмов.

Характерно, что наибольший эффект эти препараты демонстрируют при их упорядоченном, систематическом применении, в условиях инфекций, возбудитель которых обладает сравнительно невысокой вирулентностью. Гетерогенность популяции возбудителя, антигенная изменчивость и генетический разброс существенной роли при этом не играют.

Возможно, иммуностимуляторы и неспособны привести к полному искоренению инфекции, однако они способствуют быстрому переводу эпидемического процесса в фазу резервации, при которой болезнь в клинических формах почти не проявляется.

В условиях повышенной опасности иногда применяют и экстренную профилактику, используя антибиотики и другие химиотерапевтические препараты. Они способны на короткое время защитить восприимчивый организм.

Другим, сравнительно новым и интересным направлением является воздействие на геном восприимчивого организма. Генная терапия в настоящее время только начинает развиваться

ся. Однако у нее уже есть многообещающие достижения по изменению свойств клеток восприимчивых организмов, в результате которых они снижают или вовсе теряют способность к экспрессии рецепторов, ответственных за адсорбцию возбудителя. Во всяком случае, определенные перспективы в этом направлении существуют.

Интересно, что довольно эффективным методом борьбы с инфекцией может быть простое снижение концентрации восприимчивых особей, приходящихся на единицу территории. Такое мероприятие позволяет значительно снизить риск заражения.

11.3.3. Мероприятия в отношении механизмов передачи

Мероприятия в отношении механизмов передачи направлены, прежде всего, на обезвреживание или ликвидацию факторов передачи. В данном случае целью является разрыв самого механизма передачи.

Если контаминированные возбудителем объекты окружающей среды (факторы передачи) невозможно или нецелесообразно уничтожать, они должны быть подвергнуты дезинфекционной обработке. При этом необходимо учитывать биологические свойства возбудителя, определяющие его устойчивость, а также температуру и свойства материалов контаминированных поверхностей. Исходя из этого и подбираются соответствующие дезинфектанты и режимы их использования.

Кроме этого необходимы мероприятия, направленные на уничтожение насекомых (дезинсекция). Их передвижение по охваченной эпидемией территории — важный фактор распространения инфекции.

При паразитарных болезнях большое значение имеет уничтожение дополнительных хозяев или изоляция восприимчивых организмов от контактов с ними. Эти мероприятия способствуют разрыву биологической цепи развития паразита и тем самым приводят к затуханию эпидемического процесса.

Чрезвычайно важны меры по предупреждению доступа восприимчивых особей к контаминированным объектам внешней среды. Это достигается как благоустройством территории, так и введением специального санитарного режима.

12. НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ ПРОГРАММ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИОННЫМИ (ИНВАЗИОННЫМИ) БОЛЕЗНЯМИ

При создании программ борьбы с инфекционными болезнями существуют некие общие положения, которые можно условно разделить на три категории:

Первая — сбор предварительных и исходных данных.

Вторая — выбор стратегического, основного направления борьбы с инфекцией;

Третья — определение тактических мероприятий.

Планомерное и строго контролируемое выполнение всех этапов противоинфекционных программ и будет наиболее эффективным способом борьбы с инфекцией.

Любые эффективные программы борьбы с той или иной инфекцией могут в значительной мере носить черты индивидуальности и новаторства. Тем не менее, могут быть сформулированы в виде определенных положений некие общие подходы к созданию таких программ.

Прежде всего, основой для их создания (*первым шагом*) служат:

1) исходные материалы эпидемиологического (эпизоотологического) обследования пораженной популяции;

2) современные знания о биологическом цикле развития возбудителя, патогенезе и иммуногенезе той или иной инфекционной болезни;

3) четкое представление о современных (и доступных) средствах и методах борьбы с этой инфекцией;

4) информация о предыдущем опыте борьбы с этой инфекцией, в том числе и в других регионах мира.

Второй шаг в создании таких программ — это выбор стратегического направления: в отношении какого звена эпидемиологической цепи должны быть направлены основные действия.

Если для данной болезни имеются эффективные и сравнительно безопасные вакцины, основной акцент может быть сделан на повышение коллективного иммунитета и ликвидацию

таким образом третьего звена элементарной ячейки эпидемического процесса.

При этом учитывается возможность иммунизации всей популяции (что предпочтительнее с эпидемиологической точки зрения) или выделяются и иммунизируются лишь определенные группы риска.

Если эффективных вакцин не существует (как, например, при туберкулезе, лепре, AIDS и др.), основной акцент может быть сделан на другие звенья — выявление и нейтрализацию источника инфекции или нарушение механизмов передачи.

Все вышесказанное совершенно не означает, что вся борьба строится только в направлении одного звена эпидемической цепи. Комплексный их охват наиболее эффективен. Но программа выбирает главный элемент и стратегически нацеливается на него, а борьба с другими элементами становится вспомогательной.

Третий шаг — определение тактических аспектов мероприятий. Здесь наиболее полно должны быть учтены социально-бытовые и материальные факторы, а в животноводстве — условия промышленной технологии.

По сути дела, тактические аспекты противоинфекционных программ определяют средства и методы проведения мероприятий, формы взаимодействия, решают финансовые вопросы, определяют календарные планы мероприятий, порядок и силы для их исполнения и т. д.

При этом тактика может быть разной в зависимости от того, служит ли целью данной программы полная ликвидация инфекции в конкретном очаге — или на данном этапе цель состоит лишь в снижении интенсивности эпидемического процесса и переводе его в фазу резервации.

Программа борьбы, как правило, рассчитывается на длительное время и может состоять из нескольких последовательно осуществляемых этапов. Планомерное и строго контролируемое выполнение всех намеченных противоэпидемических мероприятий, с широким охватом всей популяции, является наиболее эффективным способом борьбы с инфекционными болезнями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая эту работу, хотелось бы еще раз обратить внимание читателя на взаимосвязь представленных в книге материалов и подчеркнуть следующие аспекты:

1. Основная система организма, которая защищает его от проникших факторов биологической агрессии, — это система иммунитета.

2. В структурном отношении она представляет собой рассеянную по всему организму систему клеток белой крови, которые, взаимодействуя между собой и с другими клетками организма выделяют различные биологически активные продукты.

Среди них различают две группы клеток. Клетки одной из них (фагоциты, гранулоциты) принимают самое активное участие в процессах воспаления (т. е. наиболее ранних процессов защиты организма), формируя, таким образом, первую линию иммунного ответа.

Реакции воспаления включают механизмы второй линии защиты организма — специфического иммунного ответа, который осуществляется клетками другой группы — лимфоцитами. Лимфоциты и продуцируемые ими антитела придают иммунному ответу специфическую целенаправленность, что делает весь процесс защиты значительно более эффективным.

3. В функциональном отношении система иммунитета также имеет ряд особенностей.

а) Она способна распознавать чужеродные и измененные собственные макромолекулы и клетки. Распознавание может происходить с помощью закрепившихся древних механизмов (лектиноподобное распознавание, распознавание через систему константных рецепторов и т. д.). Такие процессы широко распространены в живой природе и составляют основу функционирования многих биологических систем (распознавание рецепторов гормонами, медиаторами и т. д.).

Однако иммунная система приобрела еще и уникальные механизмы, позволяющие ей очень быстро нарабатывать продукты (антитела) и клетки (лимфоциты), способные в той или иной степени (в зависимости от аффинитета) распознавать практически любые чужеродные объекты.

Молекулы специфически направленных антител сорбируясь на мембранах клеток белой крови, «вооружают» их, придавая им ту же специфическую направленность для распознавания чужеродных объектов.

б) Клетки и гуморальные факторы системы иммунитета выполняют основные процессы киллинга и удаления чужеродного или изменившегося собственного материала. В настоящее время различают несколько основных механизмов киллинга:

- 1) внеклеточный цитолиз (фагоциты, эозинофилы и др.);
- 2) фагоцитоз (фагоциты);
- 3) контактный киллинг (NK-клетки, Т-клетки (CD8⁺), макрофаги, нейтрофилы);
- 4) комплементзависимый цитолиз (система комплемента).

Благодаря этим механизмам реализуется основная функция защиты организма от возбудителей инфекционных болезней.

в) Функциональная активность системы иммунитета тесно связана с деятельностью других систем организма. Существует довольно тонкая и сложная структура их взаиморегуляции, которая в настоящее время изучена далеко не полностью.

4. Возбудители инфекционных болезней способны приживаться и паразитировать в организме хозяина только в том случае, если им удастся избежать воздействия киллерных механизмов системы иммунитета. Для этого паразитические микроорганизмы приобрели систему факторов патогенности, которые помогают возбудителю избежать киллинга. При отсутствии факторов патогенности или в условиях, когда системе иммунитета удастся их нейтрализовать, приживаемости возбудителя в организме хозяина (а следовательно, и всего процесса паразитирования) не происходит.

5. Основные мероприятия при лечении инфекционной болезни должны быть направлены на нейтрализацию возбудителя болезни и на активацию (и/или коррекцию) иммунного ответа. Для этого имеется целый арсенал средств и методов самой разнообразной природы и механизмов действия (химиотерапевтические средства, бактериофаги, вакцины, иммуностимуляторы, препараты иммуноглобулинов и т. д.).

6. Существование и «поддержание» инфекционной болезни реально возможно только на уровне популяций. В отличие от инфекционного процесса, где действия возбудителя рассматриваются в условиях одного организма, взаимодействие популяций паразитов и их хозяев рассматривается в условиях эпидемического процесса. При этом гетерогенность и изменчивость популяций составляют основу динамики (фазности) эпидемического процесса.

7. В настоящее время имеется определенный набор методов, позволяющих воздействовать на эпидемические процессы и активно управлять ими. Рациональнее всего использовать эти

методы в составе определенной системы мероприятий, которые в международной практике получили название противоинфекционных (антипаразитарных) программ.

Автор еще раз выражает надежду, что материал, представленный в этой книге, так или иначе поможет врачам и другим специалистам, работающим в области борьбы с инфекциями, повысить целенаправленность и эффективность своей профессиональной деятельности.

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Адаптивный иммунитет — антигенспецифическая иммунная реакция, развивающаяся в ответ на воздействие конкретных антигенов.

Адгезия — прилипание. Адгезия клеток служит основой взаимодействия клеток иммунной системы взаимодействия паразита с колонизируемой клеткой и т. д. Обусловлена специальными молекулами называемыми «адгезинами».

Адсорбция — присоединение молекул или клеток к поверхности какого либо объекта (адсорбента).

Адьюванты — вещества и их комплексы, неспецифически усиливающие реакцию на антигены. Усиление иммунного ответа при использовании адьювантов связано с депонированием антигена и дополнительной стимуляцией клеток иммунитета.

Активация клеток — переход клеток из покоящегося состояния в функционально активное состояние.

Аллергия — состояние повышенной чувствительности к антигенам (аллергенам), вызванное неадекватно сильной реакцией иммунной системы, сопровождающаяся повреждением клеток, тканей и органов в результате воспалительного процесса. Служит основой большой группы заболеваний и острых реакций.

Аллогенный — генетически отличный организм в пределах одного биологического вида.

Альтернативный путь активации комплемента — процесс активации спонтанного гидролиза C3-компонента комплемента, с образованием C3/C5-конвертазы с последующей реализацией заключительного этапа, состоящего в формировании комплекса, который атакует мембрану.

Анафилаксия — явление резко повышенной чувствительности к повторному введению гомологичного антигена опосредованное главным образом IgE—антителами. Проявляется в расширении сосудов и сокращении гладких мышц. Протекает в острой форме (шок). Основой реак-

ции является выброс гистамина сенсibilизированными тучными клетками.

Анергия — отсутствие активации клеток в ответ на действия стимулирующих сигналов. Является одной из основ иммунологической толерантности, в том числе ауто толерантности.

Антиген — генетически чужеродное макромолекулярное вещество (белки, полисахариды и др.) способное индуцировать иммунный ответ.

Антигенность — способность антигенов вызывать образование антител и эффекторов клеточного иммунитета в ответ на их введение в организм.

Антигенпрезентирующие клетки — разнообразные типы клеток, осуществляющие частичный протеолиз белковых антигенов, связывание их пептидных фрагментов с молекулами МНС II-класса и экспрессию образующихся комплексов на своей поверхности.

Антитела — иммуноглобулины, обладающие специфичностью, то есть сродством антигенраспознающего центра к конкретным антигенным эпитопам. Образуются плазматическими клетками при иммунном ответе. Антитела через соответствующие рецепторы способны сорбироваться на поверхности различных клеток.

Антителопродуцирующие (плазматические) клетки — клетки, секретирующие антитела. Образуются в результате дифференцировки В-лимфоцитов.

Антропонозы — группа инфекционных (паразитарных болезней) присущих только человеку.

Апоптоз — особый тип гибели клеток, процесс их генетически запрограммированного саморазрушения принципиально отличный от некроза.

Армирование (от англ. *arm* — вооружение); термин, часто использующийся в отношении макрофагов, приобретающих специфичность благодаря фиксации на их поверхности антител вследствие взаимодействия их Fc-фрагмента с рецепторами макрофагов.

Артюса феномен — реакция на повторное подкожное введение антигена, проявляющаяся в развитие отека, геморрагического воспаления

и некрозов. В основе феномена лежит реакция на локальное формирование большого количества иммунных комплексов, образующихся при взаимодействии введенного антигена с накопившимися антителами.

Аттенуация — ослабление вирулентных свойств микроорганизмов, с целью получения вакцинных штаммов.

Аутоантигены — собственные антигены организма, распознаваемые аутоантителами.

Аутоиммунный процесс — процессы и связанные с ними заболевания, основой которых является поражение тканей, обусловленное последствиями взаимодействия аутоантител или аутоиммунных Т-лимфоцитов с аутоантигенами.

Аутоиммунитет — процесс и связанные с ним заболевания, обусловленные приобретением иммунной системой способности распознавать собственные антигены (аутоантигены) организма и реагировать на них образованием аутоантител или аутоиммунных Т-лимфоцитов.

Аффинитет (аффинность) — сродство антител к антигенам или иных факторов к их лигандам. Суммарную аффинность антител к различным эпитопам одного антигена обозначают термином «авидность».

Бактерицидность — способность различных физических, химических и биологических агентов убивать соответствующие организмы.

Белки острой фазы — группа белков, вырабатываемая гепатоцитами, синтез которых существенно возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов. К ним относятся С-реактивный белок, фибриноген, маннозосвязывающий белок, сывороточный амилоид. Часть из них выполняет функции опсоинов, хемотоксических факторов, активирует комплемент по альтернативному и классическому пути, регулирует выработку цитокинов.

Биоценоз — совокупность совместно обитающих на определенной территории и взаимодействующих популяций организмов разных видов.

Вакцины — биологические препараты, способные при введении в организмы индуцировать образование невосприимчивости к соответствующим заболеваниям.

Вариабельные домены иммуноглобулинов — N-концевые домены тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, гипервариабельные участки которых формируют активные (антигенсвязывающие) центры антител и В-клеточных рецепторов (BCR).

Вирулентность — степень патогенности возбудителя инфекционного заболевания.

Внеклеточный киллинг (внеклеточный цитолиз) — уничтожение клеток-мишеней осуществляемый под действием токсических факторов, которые секретируют во внеклеточную среду киллерные клетки.

Внутриклеточный киллинг (фагоцитоз) — процесс поглощения объекта-мишени клеткой фагоцита, с дальнейшим ферментативным разрушением его структуры.

Возбудители — микроорганизмы, способные вызывать инфекционный процесс.

Восприимчивый организм — многоклеточный живой организм способный реагировать на внедрение в него возбудителя клинически выраженным заболеванием или носительством.

Гаптен — небольшая химическая группа (часть антигенов), которая при связывании с белком-носителем обуславливает специфичность образующихся антител. Без связи с носителем гаптен не способен индуцировать иммунный ответ.

Гранзимы — сериновые пептидгидролазы, выделяемые Т-киллерами и NK-клетками. Проникают в клетку мишень через перфорированные поры и индуцируют процесс апоптоза клетки.

Гуморальный иммунитет — иммунные реакции, обусловленные преимущественно антителами и другими гуморальными факторами.

Дегрануляция — процесс высвобождения содержимого гранул клеток во внеклеточное пространство. Присуща как гранулоцитам, так и фагоцитам.

Дезинсекция — уничтожение насекомых, потенциальных переносчиков инфекций с помощью физических и химических средств.

Дезинфекция — уничтожение возбудителей инфекционных заболеваний во внешней среде с помощью химических и физических средств.

Дендритные клетки — отростчатые клетки, обычно миелоидного происхождения, локализующиеся в лимфоидных органах и барьерных тканях. Основная разновидность антигенпредставляющих клеток ответственных за презентацию антигенного пептида в комплексе с молекулами МНС II-класса.

Дератизация — уничтожение грызунов, потенциальных носителей особо опасных инфекций с помощью физических и химических средств.

Дифференцировка — реакция клеток, имеющая своим следствием переход клетки в новое качество отличающееся как по функциям так и по фенотипу.

Длительность иммунного ответа — характеристика адаптивного иммунитета, определяющая сроки устойчивости к определенному количеству заражающих доз возбудителя.

Домен — относительно автономные в структурном и функциональном отношении участки белковой молекулы, как правило свернутые в глобулы. На основе структурного родства доменов несущие их белки группируются в семейства (например, семейство С-лектинов, суперсемейство иммуноглобулинов).

Естественные киллеры (NK-клетки) — лимфоциты, лишенные маркеров Т- и В-клеток и свойственных им антигенраспознающих рецепторов. Осуществляют быстрый контактный киллинг чужеродных пролиферирующих клеток на основе лектинового распознавания. Имеют рецепторы, блокирующие цитолиз клеток, которые несут аутологичные продукты МНС класса I. Являются важными факторами противоопухолевой и противовирусной защиты, особенно на ранних этапах иммунных процессов.

Зародышевые центры — морфологические структуры, формирующиеся в лимфоидных фолликулах при иммунном ответе. Место, в котором реализуется размножение и дифференцировка В-клеток.

Зоонозы — группа инфекционных (паразитарных болезней) животных. К этим инфекциям может быть восприимчив и человек, одна-

ко болезнь, как правило, в этом случае не имеет дальнейшего развития.

Иммунизация — введение в организм человека или животного прививочного препарата, с целью создания невосприимчивости к конкретной инфекции.

Иммуногенность — способность антигенов вызывать иммунный ответ и создавать иммунитет, обеспечивающий защиту организма от проникновения и развития возбудителя, имеющего в составе аналогичные антигены.

Иммуноглобулины — см. *антитело*.

Иммунодефицит — врожденная (первичная) или приобретенная (вторичная) недостаточность механизмов иммунитета.

Иммунологическая память — способность организма обеспечивать ускоренный и более эффективный иммунный ответ при их повторном поступлении антигена в организм. Основой иммунологической памяти являются Т- и В-клетки памяти, формирующиеся при первичном иммунном ответе, но не принимающие в нем участия. При повторном поступлении антигена в организм клетки памяти быстро превращаются в эффекторные клетки.

Иммуностимуляция — направленное воздействие (иммуностимуляторами) на иммунную систему с целью повышения активности иммунных процессов.

Иммунотерапия — методы лечения заболеваний, направленные на нормализацию нарушений в иммунной системе и основанные на использовании иммунотропных средств. Применяются преимущественно при лечении иммунопатологии и иных заболеваний, в патогенезе которых существенное значение имеют нарушения, затрагивающие систему иммунитета.

Иммунотоксины — конъюгат токсинов и специфических антител или их фрагментов. Вместо антител могут быть использованы и другие молекулы наведения.

Иммуные комплексы — комплексы антигена и антитела, образующиеся при взаимодействии антигенов и специфических к ним анти-

тел. Благодаря бивалентности большинства антител и поливалентности антигенов в состав комплекса может входить несколько молекул обоих типов. Кроме того, иммунный комплекс может содержать в своем составе компоненты системы комплемента.

Интегрины — молекулы адгезии, экспрессируемые на поверхности клеток, в том числе и относящиеся к иммунной системе. Групповые названия интегринов определяются типом β -цепи ($\beta 1$, $\beta 2$ -интегрины и т. д.).

Интерлейкины (IL) — основная разновидность цитокинов. Белки, продуцируемые активированными клетками иммунной системы и ответственные за коммуникации между лейкоцитами.

Интерфероны — разновидность цитокинов. Их общее свойство-способность неспецифически индуцировать резистентность клетки к последующему инфицированию вирусом.

Инфекционный процесс — процесс взаимодействия возбудителя и хозяина (человека, животного), проявляющийся клинически выраженным заболеванием или носительством.

Инфицирующая доза — минимальное количество микроорганизмов способное подавить защитные силы макроорганизма и вызвать инфекционное заболевание.

Источник возбудителя инфекции — объект, служащий местом естественной жизнедеятельности возбудителя, от которого происходит заражение людей, животных и растений.

Клон — потомство одной клетки, идентичное по фенотипическим и функциональным свойствам.

Коллективный иммунитет — степень невосприимчивости популяций к той или иной инфекционной (паразитарной болезни). Обусловлена специфической или неспецифической устойчивостью большинства сочленов популяции.

Комплемент — система белковых факторов, каскадно активирующихся в условиях внедрения в организм чужеродных агентов. Различают альтернативный, классический и лектиновый пути активации комплемента.

Лейкотриены — продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся благодаря действию липооксигеназы.

Лектины — белки, способные нековалентно связывать углеводные группы. Лектины обуславливают адгезию клеток (селектины) активацию комплемента (маннозосвязывающий лектин) и т. д.

Лиганд — соединяющая (связывающая) молекула (с рецепторами и другими молекулами).

Лизосома — гранулы, локализованные в фагоцитирующих клетках, содержащие набор активных ферментов.

Лимфоидные органы — органы иммунной системы, в которых происходит созревание лимфоцитов и основное развитие иммунных реакций. Различают первичные (костный мозг и тимус) и вторичные (лимфоузлы, селезенка и др.) лимфоидные органы.

Лимфокины — цитокины, вырабатываемые лимфоцитами.

Лимфопоэз — процесс дифференцировки лимфоцитов из стволовых кроветворных клеток через стадию общего лимфоидного предшественника.

Манифестация — клиническое проявление болезни.

Маркер — признак (обычно антиген или фермент), наличие которого (обычно на поверхности клетки) позволяет идентифицировать ее и отличать от других клеток.

Матрикс межклеточный — комплекс молекул, вырабатываемых стромальными клетками и макрофагами, составляющий непосредственное окружение клеток в органах. Основные молекулы матрикса, с которыми взаимодействуют клетки иммунной системы — фибронектин, ламинин, коллаген.

Механизм передачи — эволюционно закрепившийся способ перехода возбудителя от больного организма к восприимчивому.

Микроокружение — комплекс факторов, окружающих те или иные специализированные клетки. Включает стромальные и иные клетки, а также межклеточный матрикс.

Митогены — белки, способные активировать лимфоциты и вызывать их пролификацию. Митогены могут избирательно действовать на Т-клетки и В-клетки, или вызывать Т-независимую активацию В-лимфоцитов. В последние годы в качестве митогенов широко используют моноклональные антитела к мембранным антигенам.

Мишень — объект атаки.

Моноциты/макрофаги — крупные клетки миелоидного ряда. Циркулируют в крови, вырабатывают ряд цитокинов, обладают фагоцитарной активностью. При попадании в ткани моноциты дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки.

Напряженность иммунного ответа — характеристика адаптивного иммунитета обуславливающая устойчивость при заражении определенным количеством инфицирующих доз возбудителя.

Нейтрофилы — клетки крови миелоидного ряда, имеющие дольчатое ядро и зернистость. Основные эффекторные клетки на ранних этапах инфекционной агрессии.

Носительство — форма инфекционного процесса, характеризующаяся выделением в окружающую среду возбудителя инфекционной (паразитарной болезни), без клинически выраженного проявления заболеваний

Опсонизация — связывание белков опсонинов (антитела, компоненты комплемента, острофазные белки), с поверхностными антигенами бактерий или других мишеней.

Отрицательная и положительная селекция лимфоцитов — процессы избирательного поддержания клонов лимфоцитов, приводящие к коррекции антигенраспознающего рецептора. В результате положительной селекции выживают только клетки способные взаимодействовать с клетками собственного организма, а в результате отрицательной, — клетки неспособные развивать иммунные реакции к молекулам «своих» клеток.

Паразитарная система — саморегулирующаяся, биоценотическая система, образованная взаимодействием популяции паразита и его биологических хозяев.

Патогенность — генетически детерминированная способность микроорганизма вызывать заболевание человека или животных.

Пейеровы бляшки (групповые лимфатические фолликулы) — лимфоидные образования в стенке тонкой кишки, по структуре и некоторым функциям родственные лимфатическим узлам.

Персистенция — длительное сохранение возбудителя в организме хозяина.

Перфорин — белок гранул цитотоксических клеток (Т-киллеров и НК-клеток), гомологичный C9 — компоненту комплемента. Образуется в мембране клеток-мишеней поры, через которые в клетку попадают гранзимы, индуцирующие ее апоптоз.

Поликлональный ответ — разновидность иммунного ответа, состоящая в вовлечении в иммунный процесс лимфоцитов различных клонов (то есть несущих различную специфичность). Обычно является результатом действия поликлональных стимуляторов, к которым относятся многие бактериальные продукты, полиэлектролиты и др.

Популяция — совокупность особей одного биологического вида, более или менее длительно занимающих определенное пространство.

Постнатальный период — период после рождения организма.

Презентация (представление) антигена — процесс, состоящий из предварительном расщеплении антигена внутри антигенпрезентирующей клетки (APCs), связывании образующихся пептидов со специальными участками молекул МНС и экспрессии образующегося конъюгата на поверхности APCs.

Пренатальный период — внутриутробный период.

Пролиферация — размножение клеток путем деления с предварительной активацией этих клеток.

Процессинг (антигена) — частичное разрушение антигена в процессе фагоцитоза или протеолиза.

Пути передачи возбудителя — совокупность факторов, обеспечивающих проникновение возбудителя в восприимчивый организм.

Реагины — антитела, вызывающие аллергические реакции немедленного типа благодаря своей способности фиксироваться на тучных клетках и вызывать их дегрануляцию при связывании с аллергеном.

Резидентные макрофаги — макрофаги — стабильно локализующиеся в определенных тканях (клетки Купфера, альвеолярные макрофаги и др.).

Реоранжировка V-генов — перестройка определенных генетических областей. Перестройка состоит в изъятии части генетического материала и воссоединении сохранившихся фрагментов.

Респираторный (метаболический) взрыв — каскад реакций с образованием активных форм кислорода, перекиси водорода и ее производных.

Рецептор — молекула клеточной мембраны, специфически связывающая определенные внеклеточные молекулы (гормоны, цитокины, компоненты комплемента, антигены, антитела и др.).

Рециркуляция — непрерывное перемещение клеток из тканей в лимфо- и кровотоки и обратно в ткани.

Сапронозы — инфекционные болезни, резервуаром возбудителя которых являются абиотические объекты окружающей среды.

Селектины — лектины С-типа, локализующиеся на поверхности клеток и выполняющие роль молекул адгезии. Их лигандами служат углеводные компоненты мембранных гликопротеидов.

Серотерапия — использование с лечебной целью сывороток, содержащих антитела к возбудителям инфекций или их продуктам.

Система МНС — главный комплекс гистосовместимости — группа сцепленных генетических локусов, выполняющих центральную роль в реакциях совместимости тканей..

Специфичность — свойства антигенов, обусловленные свойствами антигенных детерминант и структурой распознающих участков антител.

Тимоцит — лимфоцит тимуса, Т-клетка.

Тимус — центральный орган иммунной системы, ответственный за развитие Т-лимфоцитов.

Толерантность — естественное или индуцированное отсутствие иммунного ответа на конкретный антиген (толероген) при сохранении иммунореактивности на прочие антигены.

Т-супрессоры — лимфоциты, подавляющие иммунный ответ. В настоящее время считают, что супрессорную функцию выполняют как $CD8^+$ Т-клетки так и $CD4^+$ Т-клетки.

Тучные клетки — тканевые клетки, развивающиеся по миелоидному пути. Содержат базофильную зернистость. Основные участники аллергических реакций I типа.

Фагосома — везикула, образующаяся внутри фагоцитирующей клетки из части поверхностной мембраны в результате погружения объекта-мишени внутрь фагоцита.

Фагоцитоз — поглощение и переваривание фагоцитирующими клетками (макро и микрофагами) корпускулярных частиц, в т. ч. микроорганизмов. Различают заверченный и незаверченный фагоцитоз, когда некоторые микроорганизмы могут размножаться внутри фагоцитирующих клеток.

Факторы передачи — абиотический элемент внешней среды (вода, воздух, пища, предметы обихода и др.), посредством которого осуществляется перенос (передача) возбудителя от источника заражения к восприимчивому организму.

Хемоаттрактанты — вещества, выделяемые микроорганизмами и активированными клетками в очаге воспаления. Воздействуют на рецепторы фагоцитов и лимфоцитов, связывание с которыми служит пусковым сигналом направленного движения клеток.

Хемотаксис — направленное движение клеток, обусловленное действием хемоаттрактантов.

Химиотерапия — лечение инфекционных заболеваний с применением химических препаратов, воздействующих бактерицидно или бактериостатически на возбудителей инфекционных заболеваний.

Хозяин — вид организмов, являющейся естественной средой обитания для паразитического вида.

Цитокины — белковые продукты преимущественно активированных клеток иммунной системы. К цитокинам относятся интерлейкины, интерфероны, хемокины, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы.

Цитолиз — гибель клеток-мишеней в результате иммунных реакций гуморального или клеточного иммунитета. Выражается в повреждении цитоплазматических мембран и дальнейшем лизисе мишени.

Штамм — клон микроорганизмов со стабильными культуральными, биохимическими и морфологическими свойствами.

Эйкозаноиды — активные продукты метаболизма арахидоновой кислоты, играющие определенную роль в развитии аллергии, воспалении и иммунной регуляции.

Экзоцитоз — процесс выделения содержимого гранул во внеклеточное пространство.

Экспрессия — «выставление» клеточных молекул на поверхности цитоплазматической мембраны.

Эндотелия клетки — разновидность плоского эпителия в стенках капилляров и мелких сосудов. Активированные эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии и секретируют цитокины, тем самым участвуя в иммунных процессах.

Эндоцитоз — включение мишени или растворимых молекул из внеклеточной среды в состав клетки.

Эозинофилы — лейкоциты, содержащиеся в крови и тканях. Имеют дольчатое ядро и крупные гранулы. Содержат продукты, выделение которых обуславливает осуществление внеклеточного киллинга клеток, в частности паразитарных.

Эпидемический процесс — процесс возникновения, распространения и прекращения среди населения специфических инфекционных состояний.

Эпидемия — категория интенсивности эпидемического процесса, отражающая массовое поражение населения инфекционными болезнями.

Эпитоп (детерминанта) — минимальные участки молекулы антигена, взаимодействующие с антигенсвязывающими центрами антител или Т-клеточных рецепторов, и определяющие специфичность иммунного ответа.

**CD-Классификация поверхностных молекул
клеток костномозгового происхождения**

CD	Другое название	Основные функции	Экспрессия на клетках
CD 1 a, b, c, d		Презентация антигенов	Thy; Dc
CD 2	LFA-3 рецептор	Адегезия	T; NK
CD 3		Сигнальный комплекс, связанный с TCR	T
CD 4		Корцептор Th лиганд для МНСкласса II	Th
CD 5		Костимуля- ция T; лиганд CD72	T; sB
CD 6		Адгезия, активация T	T
CD 7		Передача сигнала	T
CD 8		Корцептор Tc; лиганд МНС класса I	Tc
CD 9		Активация и агрегация тромбоцитов	M; Eo; Bs; P
CD 10		Нейтральная эндопептидаза	B; pT

CD	Другое название	Основные функции	Экспрессия на клетках
CD 11 a; b; c	a-LFA-1 b-CR 3 c -CR 4	Адгезия	a-T; B; NK; M b-NK; M c-M
CD 12		?	M; P; N
CD 13		Аминопептида- за N	M
CD 14		Рецептор LPS	M
CD 15		Лиганд для CD 62 E	M; N; Eo
CD 16	Fcγ RIII	Основная часть рецептора Fcγ	M; N; NK
CD 17		Лактозил - церамид	M; N; P
CD 18		β2-цепь интегринов	T; B; M; NK; N
CD 19		Субъединица корцептора B	B; FDC
CD 20		Образование Ca-каналов	B

		корцептора В клеток для CR-2	
CD 22		Адгезия	В
CD 23	FcεR II	Низкоаффинный рецептор для IgE	В; аМ; Ео; Р; FDC
CD 24		Активация	В; Ео; Bs
CD 25		α-цепь рецептора IL-2	аТ; аВ; аМ
CD 26		Дипептидил пептидаза IV	аТ; аВ; аМ
CD 27		Костимуляция Т	Т
CD 28		Костимуляция лиганд для CD 80; CD 86	Th; аВ
CD 29		β-цепь интегри- нов	Т; В; М; N; Ео; NK
CD 30		Передача сигнала	аТ; аВ; аNK; М
CD 31	PECAM-1	Адгезия sТ; Е	М; Р; В;
CD 32	FcγR II	?	М; В; Ео' N

sT; E

CD 32	FcγR II	?	M; B; Eo; N
CD 33		Лиганд CD 62 L	M
CD 34		Связывается с C 3b и C 4b	E
CD 35	CR I		M; B; Eo; sNK; FDK
CD 36		Молекула адгезии	M; P
CD 37		Передача активацион- ного сигнала	sT; sB
CD 38		Передача сигнала	pT; pB; aT; P
CD 39		Экто-АТФ-аза	M; aB; aNK: FDC
CD 40		Костимуля- тор связывает CD 154	
CD 41	GP II b	Адгезия к белкам матрикса	P
CD 42 a; b; c; d	a - GPIX b - GPIbα c - GPbβ d - GPV	Адгезия тромбоцитов	P

CD 43	Лейко- сиалин, сиафолин	Связывается с CD 54 (лиганд ICAM-I)	T; sB; NK; M; Gr
CD 44	Pgp-1	Адгезия к матриксу	M; T; B; NK; Gr
CD 45 RA; RB; RC	LCA	Тирозинфосфа таза. Передача сигнала от TCR	T; B; M
CD 46	MCP	Лиганд C3b; C4b IgG	Все лейкоциты кроме P
CD 47	CAM	Костимуляция Т-клеток	Все лейкоциты
CD 48		Лиганд для CD-2 у мышей	Все лейкоциты кроме P
CD 49 a; b; c; d; e; f	a-VLA -1 b-VLA-2 c-VLA-3 d-VLA-4 e-VLA-5 f-VLA-6	Адгезия к матриксу	
CD 50	ICAM-3	Адгезия. Лиганд β интегринов	M; T; B; Gr
CD 51		Рецептор для витро- нектина	P
CD 52	Cam- path-1		T; B; M; G

CD 53	OX-44	?	T; B; M; Gr; D
-------	-------	---	-------------------

CD 54	ICAM-1	Адгезия	Все лейкоциты
-------	--------	---------	------------------

CD 55	DAF	Фактор, ускоряющий диссоциацию C 3 / C 5 конвертазы	Все лейкоциты
-------	-----	---	------------------

CD 56	NCAM	Молекула адгезии нервных клеток	NK
-------	------	---------------------------------------	----

CD 57	HNK - 1	Медиатор цитотоксич- ности	NK; sT; sB; sM
-------	---------	----------------------------------	-------------------

CD 58	LFA - 3	Связывается с CD-2	Все лейкоциты
-------	---------	-----------------------	------------------

CD59	Протектин	Блокада формирования цитолити- ческого комплекса C	Все лейкоциты
------	-----------	--	------------------

CD60		Эпитоп гликопро- теинов	M; P; sT;
------	--	-------------------------------	-----------

CD 61		Адгезия	P; M
-------	--	---------	------

CD 62 E; L; P	E-селектин L-селектин P-селектин	Адгезия	E-E; L-T; B; NK; M P-E; P
------------------	--	---------	---------------------------------

CD 63

aP; M

CD 64	FcγRI	Высоко-аффинный рецептор для IgG	M
CD 65		Компонент церамида	M
CD-66 a; b; c; d; e; f		Семейство ракоэмбрионального антигена (CEA)	a-N b-G _r c-N d-N e-E _p
CD 67	Раннее CD 66 b	?	?
CD 68	Макро-сиалин		M; NK
CD 70		Связывается с CD-27	aB; aT; M
CD 71		Рецептор для трансферрина	Активированные лейкоциты
CD 72		Лиганд CD5	B
CD 73		Экто-5 нуклеотидидаза	sT; sB
CD 74		Цепь МНС класса II	B; M; Dc

CD 75		α -2,6 сиалил трансфе- рраза	sT; sB
CD 76	?	?	sT; sB
CD 77		Глобо- триазил- церамид	B
CD 78	?	?	B
CD 79 a; b		Передача сигнала, часть TCR	B
CD 80	B7.1	Лиганд CD28 и CTLA	
CD 81	TAPA - 1	Часть корцеп- тора B	T; B; NK
CD 82		Передача сигналов ?	B; T; M; NK;Gr
CD 83		Презентация антигенов ?	Dc; aT; aB
CD 84		Костимуля- ция ?	M; P
CD 85		?	M

CD 86	B7.2	Связывается с CD 28 и CD 152	M; aB
CD 87		Активатор плазминогена	T; NK; M; Gr
CD 88	C5a R	Рецептор C5a	M; N
CD 89	FcαR	Рецептор IgA	M; N; sB; sT
CD 90	Thy - 1	Адгезия	Thy
CD 91		Рецептор α2- макроглобулина	M
CD 92		?	M; N; P; E
CD 93		?	M; G
CD 94		Связывается с МНС класса I	NK; sT
CD 95	FAS	Передача сигнала апоптоза	T; B; NK; M
CD 96			NK; T
CD 97		Связывается с CD 55	

CD 98		Моделирует концентра- цию Ca^{++} в клетке	T; B; NK; Gr
CD 99		Адгезия	T; B; NK
CD 100		Проли- ферация ?	Все лейкоциты
CD 101		Подавление проли- ферации T	M; Gr
CD 102	ICAM-2	Адгезия	E
CD 103	цепь	Адгезия интегрина	sT
CD 108		?	aT
CD 109		Активатор тромбоцитов	aT; P; E
CD 110		не получили обозначения	
CD 111		не получили обозначения	
CD 112		не получили обозначения	
CD 113		не получили обозначения	
CD 114	G-CSFR	Рецептор G-CSF	M; Gr

CD 115		Рецептор G - CSF	M
CD 116	GM-CSFR	α -цепь рецептора GM-CSF	M; N; E; Eo
CD 117		Рецептор фактора стволовых клеток	
CD 118	IFN α β R	Рецептор IFN α и IFN β	Все лейкоциты кроме P
CD 119	IFN γ R	Рецептор IFN γ	M; B; E
CD 120 a; b	TNFR I TNFR II	Рецепторы к TNF	Все лейкоциты
CD 121 a; b	IL - IR тип I и II	Рецепторы IL-1	a-T b-B; M
CD 122	IL - 2R, β	β -цепь рецептора IL-2	NK; T; sB
CD 123	IL - 3R IL-3	Рецептор	M
CD 124	IL - 4R	Рецептор IL-4	B; T
D 125 IL-5	IL - 5R	Рецептор	Eo; Bs
CD 126	IL-6R	Рецептор IL-6	aB; E
CD 127	IL-7R	Рецептор IL-7	T; M;

CD 128	IL - 8R	Рецептор IL-8	N; Bs; sT;
CD 129	IL - 9R	Рецептор IL-9	T; B; M; N;
CD 130		Общая β- цепь цитокинов	aB; Pc; E
CD 131		Субъединица IL-2R; IL-5R	Gr
CD 132		Субъединица IL-2R; -4R, -7R, -15R	T; B; NK; Gr
CD 134		Адгезия Т к эндотелию	aT
CD 135		?	
CD 136		?	M
CD 137		Костиму- ляция ?	T; B
CD 138	Sindecan	Связывается с коллагеном	B
CD 139		?	B
CD 140 a; b	PDGFR α; β	рецептор фактора роста тромбоцитов	E
CD 141	Тромбо- модулин	?	E

CD 142		Клеточный фактор	Е
CD 143		Протеиназа	Е
CD 144		Адгезия	Е
CD 145			Е
CD 146		Адгезия	Е
CD 147	Нейро- телин	Адгезия	Все лейкоциты кроме Dc
CD 148		Фосфатаза	T; NK; M; Gr
CD 149	MEM-3		T; B; NK
CD 150	SLAM	Передача сигнала	B
CD 151	PETA-3	Адгезия?	P; E
CD 152	CTLA - 4	Связывается с CD 80 и CD 86	sT

Сокращения: Thy — тимоциты, sT; sB — субпопуляции Т или В; pT; pB — предшественники Т или В; Gr — гранулоциты; а — только активированные клетки. Остальные сокращения в общем списке сокращений.

CD 153	CD30L	Лиганд для CD30	sT; B; GR
CD 154	CD40L	Лиганд для CD 40	sT
CD 155	PVR		Thy; M
CD 156			M; GRr
CD 157 a; b; c		ADP-рибозил	M; GRr
CD 158 a; b; c	p. 58.1 p.58.2 p.58.3	KIR рецепторы для МНС-I	NK
CD 161	NKRP-I	Активация цитотоксичности	T
CD 162	PSGL - 1	Адгезия, лиганд Р-селектина	M; Gr
CD 163	M 130		M; Gr
CD 164	MCC -24	Адгезия	
CD 165	AD-2 NK	Адгезия	Thy; P
CD 166	ALCAM	Адгезия	sT; sB

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Беляков В., Голубев Д., Каминский Г., Тец В.* Саморегуляция паразитарных систем, 1987.
2. *Езепчук Ю.* Патогенность как функция биомолекул, 1985.
3. *Машковский М.* Лекарственные средства, 2000.
4. *Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д.* Иммунология, 5-е издание, 2000.
5. *Черкасский Б.* Руководство по общей эпидемиологии, 2001.
6. *Ярилин А.* Основы иммунологии, 1999.
7. *Abbas A., Lichman A., Pober J. et. al.* Cellular and Molecular Immunology, 2000.
8. *Bejamini E., Coico R., Sunshine G.* Immunology: A Short Course, February 2000.
9. *Goldsby R., Osbourne B., Kindt T., Kuby J.* Immunology, February 2000.
10. *Gordis L.* Epidemiology, 2-nd Edition, 2000.
11. *Janeway C., Walport M., Shlomchik M. et. al.* Immunology, June 2001.
12. *Katzung B.* Basic and Clinical Pharmacology, 8-th Edition, 2001.
13. *Last J.* A Dictionary of Epidemiology, 4-th Edition, 2001.
14. *Levinson W., Yawetz E. et. al.* Medical Microbiology and Immunology, 2000.
15. *Paul W.* Fundamental Immunology, 4-th Edition, 1998.
16. *Parham P.* The Immune System, 2000.
17. *Royt L., Brostoff J., Male D.* Immunology, 6-th Edition, July 2001.
18. *Stites D., Imboden J., Terr A., Stites D., Parslow T.* Medical Immunology, March 2001.
19. *Yotis W., Friedman H.* Preview of Microbiology and Immunology, 2001.

IMMUNITY AND INFECTION

Possibilities to control

CONTENTS:

1. MODERN VIEW ABOUT IMMUNITY	14
2. OCCURRENCE AND EVOLUTIONARY DEVELOPMENT OF THE IMMUNITY	19
3. THE BRIEF CHARACTERISTIC OF CELLS OF THE IMMUNE RESPONSE	25
3.1. Phagocytes	27
3.1.1. Monocytes and macrophages	28
3.1.2. Neutrophils	33
3.2. Granulocytes and platelets	37
3.2.1. Eosinophils	38
3.2.2. Basophils	39
3.2.3. Mast cells	40
3.2.4. Platelets	42
3.3. Antigen-presenting cells	43
3.4. Endothelial cells	53
3.5. Lymphocytes	55
3.5.1. B-Lymphocytes	57
3.5.2. T-Lymphocytes	61
3.5.3. Natural killers (NK-cells)	67
3.6. Structures of molecules of intercellular interaction and mechanisms of transfer of the signals	72
3.6.1. Molecules of interaction	72
3.6.1.1. The processes connected to presentation of antigens	73
3.6.1.2. Cooperation of T- and B-lymphocytes	78

3.6.1.3. Interaction cytotoxic T-cells with a target	79
3.6.1.4. Adhesion of molecules	79
3.6.2. Some mechanisms of conducting the signals of activation	82
4. BRIEF CHARACTERISTICS OF FACTORS OF THE HUMORAL IMMUNITY	85
4.1. Humoral factors of innate immunity	85
4.1.1. The complement system and pathways for activation	86
4.1.1.1. A starting stage	86
4.1.1.2. A cytolysis stage	92
4.1.1.3. Biological effects of the complement	93
4.1.2. The brief characteristic of the basic cytokines	97
4.1.3. Other nonspecific humoral factors participating in realization of the immune response	105
4.2. The humoral factors of adaptive (specific) immunity — antibodies	109
5. ORGANS OF IMMUNE SYSTEM	116
5.1. Primary Lymphoid Organs	117
5.1.1. A bone marrow	117
5.1.2. Thymus	117
5.2. Secondary Lymphoid Organs	118
5.2.1. A spleen	119
5.2.2. The lymphonodes	120
5.2.3. The mucosal lymphoid system	122
5.2.4. Lymphoid Tissue connected to skin	124
6. THE INFLAMMATION — THE FIRST LINE OF IMMUNE PROTECTION	126
6.1. Development of vascular reaction	127

6.2. Cells migration to the inflammation center	129
6.2.1. Leucocytes adhesion to vascular endothelium	129
6.2.2. Transendothelial migration	131
6.2.3. Chemotactic	131
6.3. Neutralization and elimination of the pathogene	135
6.3.1. Neutralization and opsonisation of the pathogene by humoral factors of immunity	135
6.3.2. Extracellular cytolysis	136
6.3.2.1. Respiratory (metabolic) explosion	137
6.3.2.2. Exocytosis	138
6.3.2.3. Production of the nitric oxide	140
6.3.3. Phagocytosis	141
6.3.3.1. Adhesion to target	142
6.3.3.2. The phagocyte bowl formation	143
6.3.3.3. The fusion phagosome to lisosomes	144
6.3.3.4. Processing	146
6.3.3.5. Removal	147
6.3.4. Nonspecific contact killing	147
6.4. Turn on of the mechanisms of adaptive immunity	149
6.5. Finish and/or chronization of inflammatory process	150
6.6. Opportunities to control the process of an inflammation	151
6.6.1. Suppression of inflammatory reaction	152
6.6.2. Stimulation of inflammatory reaction	155
7. THE ADAPTIVE IMMUNITY — THE SECOND (SPECIFIC) LINE OF THE IMMUNE RESPONSE	156
7.1. Transport of antigens	156

7.2. A delay (catching) lymphocytes and start of the adaptive immune response	157
7.3. The cellular immune response	160
7.3.1. Hypersensitivity delayed type	161
7.3.2. Cytotoxic reactions of T-cells (T-killers)	162
7.4. The humoral immune response	163
7.4.1. An inductive phase	164
7.4.2. A productive phase (synthesis of antibodies)	166
7.5. The reactions of immunity connected to function of antibodies	169
7.5.1. Specific neutralization	170
7.5.2. Activation of complement and cytolysis	170
7.5.3. Activation of the phagocytosis	170
7.6. An allergy	171
7.7. The secondary immune response	177
7.8. Opportunities to control the processes of adaptive immunity	180
8. MODERN VIEW ABOUT THE INFECTION	185
8.1. The relationship in the system «parasite—host» and the escapes from reactions of immune system	190
8.2. The basic groups of pathogenicity factors	197
8.2.1. The factors providing penetration in an organism and their dissemination	198
8.2.2. Factors of adhesion	199
8.2.3. Toxins	200
8.2.3.1. Exotoxins of bacteria	200
8.2.3.2. Endotoxins of gram-negative bacteria	203
8.2.4. Peptidoglycans of the bacterial wall	206

8.2.5. Factors of protection against phagocytosis and extracellular cytolysis	207
--	-----

9. THE IMMUNITY AGAINST DISEASES CAUSED BY VARIOUS PATHOGENS211

9.1. Features of the immune response at viral diseases212

9.1.1. Antiviral action of the interferons213

9.1.2. Antiviral action of NK-cells and macrophages213

9.1.3. Factors of adaptive immunity in antiviral protection213

9.1.3.1. Blockade of dissemination of the virus particles214

9.1.3.2. Destruction of the infected cells215

9.1.3.3. The purposeful help to factors of innate immunity215

9.2. Features of the immune response at bacterial diseases216

9.2.1. Factors of innate immunity in protection against bacterial infections216

9.2.2. Factors of adaptive immunity in protection against bacterial infections217

9.2.2.1. Antibacterial antibodies217

9.2.2.2. T-cellular response at antibacterial immunity218

9.3. Features of the immune response at parasitic diseases219

9.3.1. Factors of innate immunity at parasitic diseases219

9.3.2. The mechanisms of adaptive immunity at parasitic diseases221

10. OPPORTUNITIES AND MEANS TO CONTROL THE INFECTIOUS PROCESS223

10.1. Chemotherapeutic means224

10.1.1. Antimicrobial chemotherapeutic means224

10.1.1.1. Antibiotics224

10.1.1.2. Quinalones233

10.1.1.3. Sulfanilamides	235
10.1.1.4. Nitrofurans	236
10.1.2. Antiviral chemotherapeutic means	237
10.1.3. Antiparasitic chemotherapeutic means	240
10.1.4. The basic problems and prospects of chemotherapy of infectious diseases	241
10.2. Probiotics and Phages	241
10.3. Preparations of active immunity	244
10.3.1. Vaccines	245
10.3.1.1. Live vaccines	248
10.3.1.2. Killed (corpuscular) vaccines	252
10.3.1.3. Molecular (chemical) vaccines	256
10.3.1.4. Complex vaccines	259
10.3.1.5. The vaccines created by not traditional methods (nontraditional vaccines)	261
10.3.1.6. Problems and prospects of vaccines application	264
10.3.2. Nonspecific immunostimulators	267
10.3.3. Immunodepressants	282
10.4. Preparations of passive immunity	285
10.4.1. Immune serum (antiserum) and immunoglobulins	285
10.4.2. Immunotoxines	287
10.4.3. Soluble receptors	288
10.5. Some principles in therapy of infectious diseases	288
11. POPULATION RELATIONSHIP BETWEEN PARASITIC MICROORGANISMS AND THEIR HOSTS	293
11.1. Modern view about epidemic process	294
11.1.1. A source of the infection	294
11.1.2. Mechanisms of pathogene transfer	295
11.1.3. A susceptible organism	297

11.2. Variability of populations and self-control of parasitic system	298
11.3. Opportunities to control the epidemic process	301
11.3.1. Actions against a source of an infection	302
11.3.2. Actions against a susceptible organism	304
11.3.3. Actions against mechanisms of transfer	306
12. THE CREATION OF THE ANTIINFECTIOUS PROGRAMMS	307

SUMMARY

In this work, we would like to draw the attention of the reader to relationship of materials presented in the book and to emphasize the following aspects:

1. An immunity system is the basic organism's system protecting it from intruding factors of biological aggression.

2. Structurally it is white blood cells' system spread over entire organism which interact between each other and different cells of the organism and release a whole spectrum of biologically active products. Two groups of cells are differentiated among them. Cells of the first one (phagocytes, granulocytes) take the most active part in inflammation processes (i. e., the earliest protection processes of the organism), thus forming the first line of immune response. Inflammation reactions include mechanisms of the second line of protection processes of the organism of specific immune response, which is achieved by the cells of another group, i.e., lymphocytes. Lymphocytes and products (antibodies) produced thereby make immune response goal-oriented specifically, that considerably increases an effectiveness of the entire protection process.

3. Functionally an immunity system has a number of special features:

a) It is capable of recognizing foreign and altered own macromolecules and cells. Recognition may be accomplished with the aid of formed ancient mechanisms (lectinlike recognition, recognition through a system of constant receptors, etc.).

b) Such processes are widely spread in living nature and make a basis of functioning of many biological systems (recognition of receptors by hormones, mediators, etc.).

However an immune system has also acquired even unique mechanisms which very quickly allow to generate products (antibodies) and cells (lymphocytes) being capable to a certain degree (depending on affinity) of recognizing any foreign objects.

Molecules of specifically aimed antibodies, being sorbed on membranes of various white blood cells, "arm" them and make them specifically oriented for recognition of foreign objects.

b) Cells and humoral factors of immunity system perform main process of killing and removing foreign or varied own material. At present several main mechanisms of killing are distinguished:

1. Extracellular cytolysis (phagocytes, eosinophils, etc.);
2. Phagocytosis (phagocytes);
3. Contact killing (NK-cells, T-cells (CD8 +), macrophages, neutrophils),
4. Complement - dependent cytolysis (complement system).

It is these mechanisms that provide for realization of a major function of the organism's protection from causative agents of infectious diseases.

c) Functional activity of immunity system is closely related to activity of other systems of an organism. Rather ingenious and sophisticated structure of their mutual regulation is available which is far from being thoroughly studied at present.

4. Causative agents of infectious diseases are able to settle down and parasitize in a host only in a case if they succeed in escaping an effect of killer mechanisms of the immunity system. For this purpose parasitic microorganisms have acquired a system of pathogenicity factors which enable a causative agent to escape some or other killing mechanisms. In the absence of pathogenicity factors or under the conditions, when the immunity system succeeds in neutralizing them, no settling down of the causative agent in the host (and hence the entire parasitism process) takes place.

5. When treating an infectious disease, basic measures are aimed at neutralizing a causative agent of the disease and at activation (and/or correction) of immune response. A whole arsenal of means and methods of various nature and effect mechanisms are available therefor (chemotherapeutical agents, bacteriophages, vaccines, immunostimulants, immunoglobulin preparations, etc.).

6. Existence and keeping an infectious disease in reality is possible only on a level of populations. As distinct from an infectious process, when actions of a causative agent are considered under the conditions of one organism, interactions of populations of parasites and their hosts are considered under the conditions of epidemic process. Besides heterogenicity and variability of populations form the basis of dynamics (phasing) of epidemic process.

7. Currently there is a certain set of methods which allow to influence and to control epidemic process actively. It's the most reasonable to use these methods as the components of a certain system of measures that are named as anti-infectious (antiparasitic) programs in the international practice.

The author is pinning his hope that the material presented in this book to somewhat extent will render an assistance to physicians and other specialists being engaged in the sphere of struggle against infections to carry out their professional activities more purposefully and effectively.

Научное издание

П. Е. Игнатов

ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИЯ

Возможности управления

Редактор

Михаил Черненко

Корректурa

Татьяна Тимакова

Художественный

редактор

Валерий Калныныш

Изд. лиц. № 00985 от 17.02.2000

Подписано в печать 24.12.2002.

Формат 84×108¹/₃₂.

Бумага офсетная.

Печать офсетная.

Усл. печ. л. 18,48.

Тираж 5000 экз.

Заказ № 786.

Издательский дом «Время».

113326 Москва, ул. Пятницкая, 25.

Телефон (095) 231 1877.

<http://www.vremya.ru>

e-mail: vremya@vremya.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов

на ГИПП «Уральский рабочий»

620219, г. Екатеринбург, ул. Тургенева,