

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

В.В. Климов, В.А. Шустова

РУКОВОДСТВО
ПО ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

Учебное пособие

Томск
Издательство СибГМУ
2017

УДК 612.017.1:616.31](075.8)

ББК 53.1я73:56.6я73

К 492

Климов В. В.

К 492 **Руководство по иммунологии для стоматологов: учебное пособие / В. В. Климов, В. А. Шустова. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2017. – 156 с.**

Пособие содержит современные сведения о функциональной организации иммунной системы, механизмах естественного и адаптивного иммунитета, иммунорегуляции, представлено введение в иммунопатологию с характеристикой этиопатогенеза основных болезней иммунной системы, принципах их диагностики и лечения. Рассмотрен иммунопатогенез стоматологических патологий.

Иллюстрации В.В. Климова, анимации представлены на сайте ssmu.immunology.sibhost.ru

Учебное пособие предназначено для студентов стоматологических факультетов и отделений. ФГОС по специальности 31.05.03 – Стоматология.

УДК 612.017.1:616.31](075.8)

ББК 53.1я73:56.6я73

Рецензенты:

Стахеева М.Н. – д-р мед. наук, ведущий науч. сотр. лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

Кологривова Е.Н. – д-р мед. наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ, г. Томск

Утверждено Учебно-методической комиссией лечебного факультета СибГМУ (протокол № 84 от 24 ноября 2016 г.).

© В.В. Климов, В.А. Шустова, 2017

© Издательство СибГМУ, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение	7
Глава 1. СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.....	8
1.1. Функциональная организация иммунной системы. Антигены и "паттерны".....	8
1.2. Молекулы иммунной системы.....	13
1.3. Органы и клетки иммунной системы.....	32
Глава 2. МУКОЗАЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА ПОЛОСТИ РТА.....	32
Глава 3. ЕСТЕСТВЕННЫЙ ИММУНИТЕТ.....	61
3.1. Острофазные белки.....	61
3.2. Система комплемента.....	62
3.3. Фагоцитоз.....	66
3.4. НК-клетки и интерфероны.....	69
Глава 4. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ.....	71
4.1. Общая характеристика адаптивных иммунных ответов.....	71
4.2. Процессинг антигена.....	74
4.3. "Двойное распознавание".....	75
4.4. Активация лимфоцитарного клона и клональная экспансия.....	79
4.5. Дифференцировка лимфоцитов в ходе иммунного ответа.....	81
4.6. Эффекторная активность.....	84
4.7. Регуляция иммунных ответов.....	85
4.8. Иммунологическая толерантность.....	97
Глава 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	100
Глава 6. ОСНОВЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ.....	109
6.1. Иммунодефициты.....	110
6.2. Иммуномодуляторы.....	112
6.3. Типы аллергических реакций и аллергические болезни.....	120

6.4.	Аутоиммунные расстройства.....	124
6.5.	Иммунология опухолевого роста.....	125
Глава 7.	РОЛЬ МУКОЗАЛЬНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЙ СЛИЗИСТОЙ РТА.....	127
Глава 8.	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРИЕСА.....	134
Глава 9.	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА.....	138
Глава 10.	АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	142
Глава 11.	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ЗУБОВ.....	148
	Ситуационные задачи.....	150
	Ответы на ситуационные задачи	153
	Рекомендуемая литература.....	155

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗКЦ	– антителозависимая клеточная цитотоксичность
БАЛТ	– бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань
ГАМК	– γ -аминомасляная кислота
ГЗТ	– гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	– гиперчувствительность немедленного типа
ДАЛТ	– дермато-ассоциированная лимфоидная ткань
ДК	– дендритная клетка
ИФА	– иммуноферментный анализ
КАЛТ	– кишечник-ассоциированная лимфоидная ткань
М1, М2	– субпопуляции макрофагов
МАЛТ	– мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань
НАЛТ	– нос-ассоциированная лимфоидная ткань
НСТ	– тест восстановления нитросинего тетразолия
ОВИН	– общая вариабельная иммунологическая недостаточность
РБТЛ	– реакция бласттрансформации лимфоцитов
СКВ	– системная красная волчанка
СРБ	– С-реактивный белок
ТАЛТ	– евстахиева труба-ассоциированная лимфоидная ткань
ТКИД	– тяжёлый комбинированный иммунодефицит
BAFF	– В-активационный фактор
BCR	– В-клеточный рецептор для антигена
С	– комплемент
ССL	– СС-хемокин
ССР	– рецептор для СС-хемокина
сDC	– классическая (миелоидная) дендритная клетка
CD	– дифференцировочный маркёр клеток иммунной системы
CLA	– маркёр Т-клеток памяти в коже
CR	– рецептор к комплементу
CSF	– колониестимулирующий фактор
CTLA-4	– костимуляторная молекула
CXCL	– СХС-хемокин
CXCR	– рецептор к СХС-хемокину
DAF	– регуляторный белок комплемента
DC	– дендритная клетка
DAMP	– эндогенный молекулярный паттерн
DNA	– ДНК
FcR	– рецептор к Fc-фрагменту антитела
GlyCAM-1	– адгезивная молекула-муцин

HLA	– главный комплекс гистосовместимости человека
ICAM	– адгезивная молекула иммуноглобулинового суперсемейства
IFN	– интерферон
IL	– интерлейкин
ILC	– врождённая лимфоидная клетка
ILra	– рецепторный антагонист интерлейкина
KAR	– киллинг-активирующий рецептор
KIR	– киллинг-ингибирующий рецептор
LFA-1	– адгезивная молекула-интегрин
LTB-4	– лейкотриен В4
LVDJC	– последовательность генов иммуноглобулинов
MadCAM-1	– адгезивная молекула-муцин
MCP	– регуляторный белок комплемента
mDC	– миелоидная (классическая) дендритная клетка
MyD88	– компонент сигналинга TLR
NK	– натуральная киллерная клетка
NKT	– натуральная киллерная Т-клетка
nTreg	– натуральная Т-регуляторная клетка
OX40	– костимуляторная молекула
PAF	– фактор активации тромбоцитов
PAMP	– экзогенный патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
pDC	– плазмацитоидная дендритная клетка
PGD-2	– простагландин D2
pIgR	– полимерный иммуноглобулиновый рецептор
RNA	– РНК
sIgA	– секреторный иммуноглобулин А
T _{CM}	– центральная Т-клетка памяти
TCR	– Т-клеточный рецептор для антигена
T _{EM}	– эффекторная Т-клетка памяти
Tfh	– фолликулярный Т-хелпер
Tfr	– фолликулярный Т-регулятор
TGF	– трансформирующий ростовой фактор
Th	– Т-хелпер
TLR	– толл-подобный рецептор
TNF	– фактор некроза опухоли
Tr1	– Т-регулятор типа 1
SC	– секреторный компонент
SP-a, SP-D	– сурфактантные белки
VCAM-1	– адгезивная молекула иммуноглобулинового суперсемейства
VLA-4	– адгезивная молекула иммуноглобулинового суперсемейства

ВВЕДЕНИЕ

Иммунология относится к числу наук о жизни и в последние полвека, наряду с генетикой, молекулярной биологией, вирусологией и биотехнологией, определяет развитие биологии и медицины. Особенно ярко показали себя иммунологические открытия в охране здоровья и профилактике болезней. Достижения в области вакцинации способствовали спасению миллионов жизней и эрадикации некоторых инфекционных болезней, например, натуральной оспы. Постепенно становится понятным, что функционирование иммунной системы во многом определяет многие физиологические процессы в человеческом организме и, соответственно, сбои в работе этой системы лежат в основе большинства болезней человека, включая патологию зубов и полости рта.

Иммунология подразделяется на общую (фундаментальную) иммунологию и клиническую иммунологию и аллергологию. Обе ветви одного направления взаимно влияют и обогащают друг друга. Так всегда происходит при слиянии науки и практики. Определяя суть общей иммунологии, можно сказать, что эта область знаний относится к механизмам реализации генетической программы отдельного человека в условиях ежедневного чужеродного окружения. Определяя суть медицинской специальности – клинической иммунологии и аллергологии, можно констатировать, что эта специальность исследует клинические последствия срыва иммунологической толерантности и реактивации оппортунистических микробов человеческого организма.

Предмет «Иммунология», который предстоит освоить каждому студенту-стоматологу, одновременно сложный и захватывающий. Настоящее руководство написано на основе 30-летнего опыта преподавания предмета будущим врачам и биологам на российском и международном уровнях, обобщения данных современной мировой литературы и вдохновения от научных исследований и практической работы многочисленных учеников, которые выбрали для своего профессионального жизненного пути именно иммунологию.

Глава 1

СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Функциональная организация иммунной системы. Антигены и «паттерны»

Иммунитет (immunity) – это биологический феномен, который заключается в долгосрочном самоподдержании баланса между генетически «своим» и «не своим» в условиях чужеродного окружения. В настоящее время «чужое» описывается двумя основными понятиями: антиген и «паттерн».

Антиген (antigen) – макромолекула, которая содержит информацию о «чужом» и является основой для запуска адаптивных иммунных ответов (в лабораторном аспекте антиген может служить также иммунобиологическим маркером клеток).

«Паттерн» – молекула «чужого» или модифицированного «своего», которая инициирует реакции естественного иммунитета, но не оставляет памяти. И антиген, и «паттерн» являются лигандами, которые связываются с соответствующими рецепторами. Существуют экзогенные «паттерны» – Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP), которые являются консервативными фрагментами микробов, и эндогенные «паттерны» – Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP), которые возникают вследствие повреждения и тоже требуют вовлечения естественного иммунитета. К DAMP относятся белки теплового шока, свободные ДНК и РНК ядер клеток, пуриновые метаболиты, фрагменты гиалуроновой кислоты и протеинов межклеточного матрикса, белок S100 и др.

Иммунная система (immune system) развивает и реализует конкретные механизмы для проявления феномена иммунитета. Иммунная система состоит из органов, клеток и молекул.

Антитело (иммуноглобулин), антигенраспознающие рецепторы (TCR и BCR) – это молекулы иммунной системы, способные связываться со специфичными по отношению к ним антигенами.

Лимфоциты являются главными клетками системы. Существуют Т- и В-лимфоциты. Другие клетки (например, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, НК-клетки, тучные клетки и т.д.) также участвуют во многих иммунных реакциях, но являются в большей степени вспомогательными.

В дальнейшем органы, клетки и молекулы иммунной системы будут рассмотрены на этих двух уровнях организации и в двух группах механизмов.

Уровни организации иммунной системы

1. Организменный.
2. Кожно-мукозальный.

Кожно-мукозальный уровень функционирования иммунной системы является относительно автономным.

Группы механизмов функционирования иммунной системы:

1. Естественный иммунитет (факторы неспецифической резистентности).
2. Адаптивный иммунитет (адаптивные иммунные ответы).

Функции иммунной системы

Иммунная система имеет стратегическую и тактические функции (по Н.В. Васильеву).

- Стратегическая функция – это реализация генетической программы индивидуального развития макроорганизма от рождения до смерти в условиях чужеродного окружения.

- Тактические функции:

1. Защита от «несвоего».
2. Элиминация (удаление) изменённого «своего».
3. Регуляция роста и дифференцировки клеток и тканей макроорганизма.

Иммунитет подразделяется на естественный (врождённый) и адаптивный (приобретённый).

ЕСТЕСТВЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

- Защитные барьеры: кожа (кератинизация), слизистые оболочки (слизеобразование, мерцательный клиренс), экзокринные железы (секретообразование), ЖКТ (расщепление пищеварительными энзимами, перистальтика).
- Микробный антагонизм со стороны естественных микробов тела.
- Инактивация в печени (системе цитохрома P450).
- Цитотоксичность комплемента.
- Фагоцитоз и нетоз.
- Цитотоксичность ИЛС (NK-клетки и др.), NKT-клеток, $\gamma\delta$ T-клеток и цитостаз интерферонами (IFN).
- «Острофазная» реакция белков.
- Связывание естественными антителами.
- Лизис антимикробными пептидами (дефензины, кателицидины).

Адаптивный иммунитет формируется вследствие **иммунных ответов**.

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

В-клеточные (гуморальные) ответы:

1. Простой В-клеточный ответ – образование антител класса IgM (нет долговременной памяти)
2. Развёрнутый В-клеточный ответ – образование антител классов: IgM, IgG, IgA, IgE и В-клеток памяти

Т-клеточные ответы:

1. CD8+Т-клеточный ответ – образование цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (Т-киллеров) и CD8+ Т-клеток памяти
2. CD4+Т-клеточный ответ – образование CD4+ Т-клеток эффекторов воспаления (ГЗТ) и CD4+ Т-клеток памяти

СТРУКТУРА И СВОЙСТВА АНТИГЕНОВ

Антиген является макромолекулой, содержащей чужеродную или собственную информацию, которая служит основой для запуска специфического иммунного ответа; с другой стороны, антиген может быть иммунобиологическим маркером. Экспертная оценка числа антигенов в окружающем мире – 10^{18} .

Полный антиген способен самостоятельно индуцировать иммунный ответ. Полные антигены представляют собой макромолекулярные субстанции белковой (ММ > 10 kDa), полисахаридной (ММ > 600 kDa) или фосфолипидной природы. Антигены меньших размеров, гаптены, могут вызывать иммунный ответ только в соединении с белком-носителем. Гаптенами являются короткие пептиды и сахара, липиды, нуклеиновые кислоты и некоторые лекарства

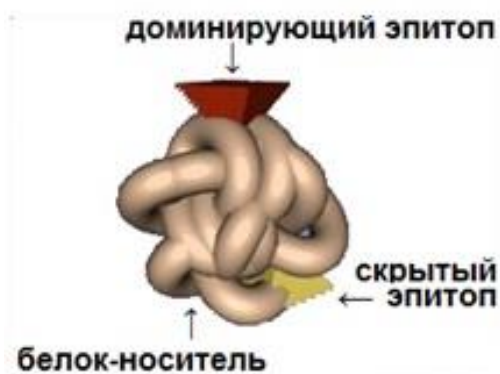


Рис.1. Структура молекулы антигена

(*сложные гаптены*) и радикалы, аминокислоты, моносахара, простые химические вещества (*простые гаптены*) (табл. 1).

Молекула полного антигена состоит из двух частей: «*информационной*» (эпитопы или детерминанты) и «*несущей*» (макромолекулярный белок-носитель) (рис. 1). Последнего нет у гаптен. Число эпитопов определяет валентность антигена.

Антигены имеют три основных свойства:

1. Лигандность – это свойство антигена связываться с комплементарной к нему молекулой-рецептором. Такая молекула может быть свободной (например, иммуноглобулин) или экспрессированной на поверхности клетки (например, TCR или BCR).
2. Специфичность – это свойство антигена быть уникальной молекулой в зависимости от её структуры и конформации, что в ходе иммунных ответов приводит к синтезу такой же специфичной антимолекулы (например, антитела).
3. Иммуногенность – это свойство антигена индуцировать адаптивный иммунный ответ различной силы.

Антиген может выступать как **иммуноген**. В этом случае он вызывает активный иммунный ответ. Если антиген выступает как **толероген**, то он индуцирует «специфическое молчание» – состояние иммунологической толерантности. Адьюванты – это вещества, усиливающие иммуногенность антигенов.

Таблица 1

Структура и свойства полных антигенов и гаптенов

Тип антигена	Биохимическая структура	Иммуногенность	Преципитация (осаждение) специфическими антителами	Валентность (количество эпитопов)
Полные антигены	Белки, полисахариды (липополисахариды), фосфолипиды	+	+	Поливалентны
Гаптены (неполные антигены): Сложные	Короткие пептиды и сахара, липиды, нуклеиновые кислоты, некоторые лекарства	-	+	Дивалентны
Простые	Химические радикалы, аминокислоты, моносахара, простые химические вещества	-	-	Моновалентны

Т-ЗАВИСИМОСТЬ АНТИГЕНОВ

Ранее антигены подразделяли на Т-зависимые и Т-независимые. В настоящее время Т-независимые антигены отнесены к «паттернам». Большинство природных антигенов являются Т-зависимыми, так как требуют участия Т-хелперов в иммунных ответах, что необходимо для формирования иммунной памяти. Т-зависимые антигены *внутриклеточных патогенов* индуцируют Т-клеточные ответы, а Т-зависимые антигены *внеклеточных* – развёрнутый В-клеточный (гуморальный) ответ.

Аллерген – это антиген, способный вызывать аллергическую реакцию (на основе избыточного, нецелесообразного иммунного ответа). Аллергены являются Т-зависимыми антигенами, чаще белками, но некоторые аллергены представляют собой гаптены.

Любая вакцина содержит антигены, введение которых (иммунизация) вызывает формирование долговременной иммунной памяти без перенесения соответствующей инфекционной болезни в последующем. Классически вакцины подразделяются на *живые (аттенуированные или ослабленные)* и *убитые (инактивированные)*. Вариантом убитых вакцин являются анатоксины.

ПАТОГЕН-АССОЦИИРОВАННЫЕ «ПАТТЕРНЫ»

В отличие от антигенов, «паттерны» после внедрения в организм не оставляют иммунологической памяти, а только инициируют реакции врождённого иммунитета. К ним относятся:

- бактериальный флагеллин,
- пептидогликан бактерий,
- липополисахарид (эндотоксин) бактерий,
- dsRNA,
- метилированные участки DNA (CpG-мотивы).

Рецепторами для «паттернов» являются TLR (толл-подобные рецепторы) и некоторые другие молекулы. «Паттерны» способны индуцировать также простой В-клеточный (гуморальный) иммунный ответ без долгосрочной иммунной памяти.

1.2. Молекулы иммунной системы

Молекулы иммунной системы экспрессируются или секретируются иммунокомпетентными клетками и участвуют во всех процессах, протекающих в иммунной системе. На основе гибридной технологии была разработана система молекулярных маркёров для клеток иммунной системы – **CD** (от англ. *Cluster of Differentiation*). Учёные G.J.F. Köhler и С. Milstein получили Нобелевскую премию (1984) за данную разработку, которая стала революционной в иммунологии.

ТИПЫ МОЛЕКУЛ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Антигенраспознающие и антигенсвязывающие молекулы (они участвуют в распознавании и загрузке антигена):

свободные IgM, IgG, IgA, IgE, IgD
антигенраспознающие рецепторы В-клеток (BCR)
антигенраспознающие Т-клеточные рецепторы (TCR)
трансфер факторы (свободные фрагменты TCR)
белки гистосовместимости (HLA I/II) и CD1

«Паттерн»-распознающие молекулы (инициируют реакции врождённого иммунитета):

Toll-подобные рецепторы (TLR)
NOD-подобные рецепторы (NLR)
Ca⁺⁺-зависимые рецепторы-лектины С-типа (CLR)

Клеточные адгезивные молекулы (рецепторы в широком смысле):

суперсемейство иммуноглобулинподобных молекул
интегрины
селектины
муцины (васкулярные адрессины)
суперсемейство рецепторов факторов некроза опухоли (TNF)/фактора роста нервов (NGF) – рецепторов апоптоза
компоненты экстрацеллюлярного матрикса

Цитокины (гормоны иммунной системы)

интерлейкины (IL1-IL36)
колониестимулирующие факторы (CSF)
интерфероны (IFN)
факторы некроза опухоли (TNF)
хемокины (СК)

Медиаторы иммунного воспаления

АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЕ И АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины (immunoglobulins) или **антитела (antibodies)** являются эффекторными молекулами В-ответа. Любое антитело – это гликопротеин, состоящий из многих *аминокислотных остатков* (первичная структура). Мономер IgG имеет две идентичные *лёгкие (L)* и две идентичные *тяжёлые (H)* цепи. Они соединены между собой за счёт дисульфидных мостиков (S-S) и водородных связей (H+...O-), формируя вторичную структуру антитела. Обе цепи состоят из ряда повторяющихся гомологичных компонентов, которые уложены в глобулы как *иммуноглобулиновые домены* (третичная структура) (рис. 2). Вся молекула имеет окончательную конформацию *функционально активного комплекса* (четвертичная структура).

За расшифровку структуры молекул иммуноглобулинов G.M. Edelman и R.R. Porter получили Нобелевскую премию (1972).

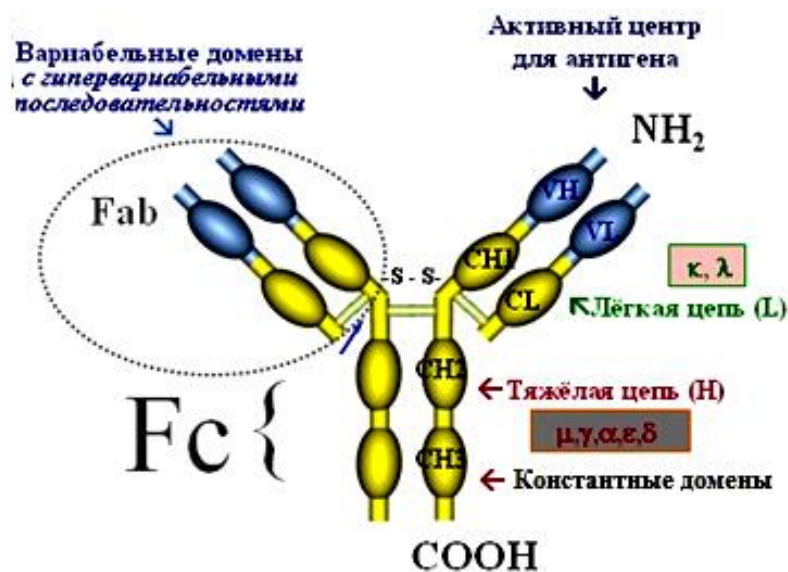


Рис. 2. Структура молекулы иммуноглобулина

Свойства иммуноглобулинов и их многообразие

- **Аффинность** – это свойство одной молекулы антитела связываться с одной молекулой антигена на основе точного соответствия их взаимной комплементарности.

- **Авидность** – это свойство антитела связываться с антигеном, но основанное не на качественной стороне связи, а на множественности связывающих сайтов.
- **Изотипия** – это многообразие антител внутри отдельного биологического вида. У человека выделяют пять классов (изотипов): **IgM, IgD, IgG, IgA** и **IgE**.
- **Аллотипия** – индивидуальное многообразие антител, которое зависит от наследования различных аллелей.
- **Идиотипия** – клональное многообразие антител.

Иммуноглобулин М

IgM является крупной молекулой-пентамером; синтезируется на ранних стадиях первичного В-ответа. Как правило, IgM имеет низкую аффинность по отношению к антигену. Его присутствие в крови и секретах указывает на свежую инфекцию или реактивацию некоторых вирусов. IgM способен запускать комплемент и опсонизировать бактерии при фагоцитозе. Его сывороточная концентрация у здоровых взрослых составляет 0,6–2,0 г/л. IgM в мономерной форме является частью антигенраспознающего рецептора В-клеток (BCR).

Иммуноглобулин G

IgG представляет собой главный класс антител, который обеспечивает эффективный гуморальный первичный и вторичный ответ и имеет самый большой период полураспада. IgG активирует комплемент и опсонизирует бактерии. Имеется четыре субкласса: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Последний не способен выполнять вышеуказанные функции, но может фиксироваться на тучных клетках и участвовать в аллергических реакциях. IgG составляет 8,0–16,0 г/л в крови взрослых. У детей до 1 года есть некоторые особенности синтеза IgG, заключающиеся в катболизме материнского (плацентарного) IgG к 3–5 месяцам жизни и замедленном синтезе собственного, что характеризуется периодом физиологической гипогаммаглобулинемии в этом возрасте.

Иммуноглобулин А

Существуют сывороточная и секреторная формы IgA. Мономерная сывороточная форма IgA может нейтрализовать различные токсины и метаболиты в кровотоке, а димерная секреторная (sIgA) представляет собой главный класс антител в слюне, слезе, молоке, секретах респираторного, интестинального и урогенитального трактов. У взрослых сывороточный IgA составляет 0,7–3,0 г/л, тогда как концентрация секреторного варьирует в разных жидкостях. Нужно подчеркнуть, что sIgA материнского молока играет важную роль в защите детского организма.

Функции иммуноглобулинов

1. Распознавание антигена в составе BCR (антигенсвязывающего рецептора) на мембране В-клеток.
2. Нейтрализация антигена путём связывания с образованием иммунных комплексов при В-клеточном ответе.
3. Участие в фагоцитозе за счёт опсонизации.
4. Активация комплемента по классическому пути.
5. Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКЦ), например, при отторжении трансплантата.

Антигенраспознающие рецепторы В-клеток (BCR)

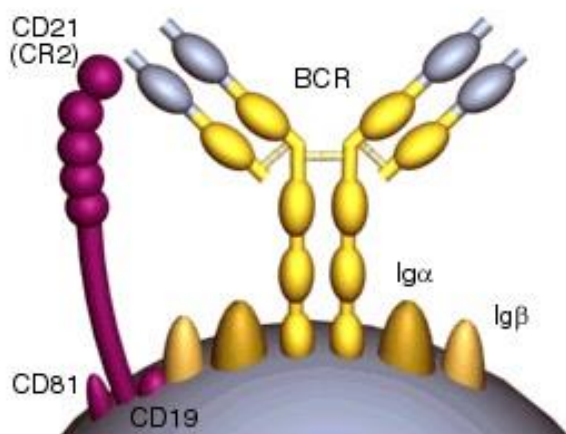


Рис. 3. Структура В-клеточного рецептора (BCR)

Антигенраспознающие рецепторы (B-cellular antigen-recognizing receptor, BCR) состоят из моноформ иммуноглобулинов (IgM, IgD) и служат для распознавания и связывания конкретных антигенов (рис. 3). Они ассоциированы с изотипспецифическим Ig α (CD79a) и изотипнеспецифическим Ig β (CD79b), которые нужны для трансдукции сигнала внутрь клетки и реэкспрессии BCR. Также в этой сложной структуре

присутствует 4-компонентный корецепторный комплекс для связывания HLA - CD19/CD21/ CD81.

Антигенраспознающие рецепторы T-клеток (TCR)

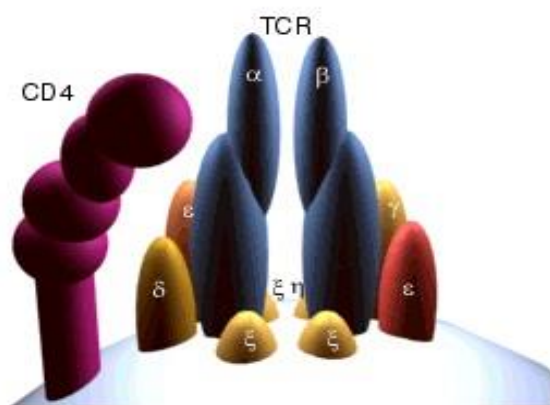


Рис. 4. Структура T-клеточного рецептора (TCR) CD4+

T-cellular antigen-recognizing receptor, TCR (тип $\alpha\beta$), состоит из двух цепей: α и β (рис. 4-5). Каждая цепь имеет переменный и константный домены. CD3 является ассоциированной с TCR молекулой и служит для трансдукции сигнала внутрь клетки и рекреции TCR наружу.

Молекула CD3 состоит из пяти инвариантных протеинов, которые формируют четыре димера: $\epsilon\delta$, $\epsilon\gamma$, $\xi\xi$ и $\xi\eta$. Имеются также корцепторы – инвариантные молекулы CD4 (на T-хелперах) и CD8 (на цитотоксических T-клетках). Корцепторы служат для связывания HLA в комплексах антиген/HLA. CD4 участвует для распознавания HLA II, а CD8 – HLA I.

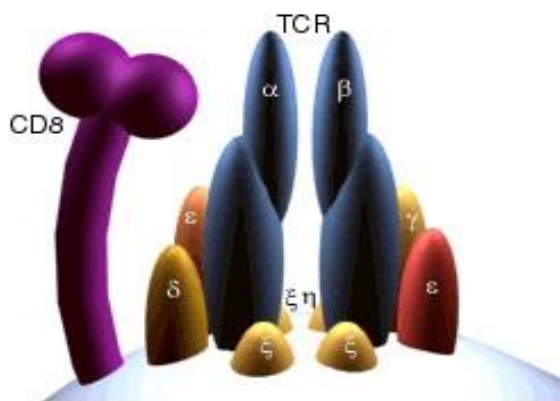


Рис. 5. Структура T-клеточного рецептора (TCR) CD8+

Главный комплекс гистосовместимости человека (HLA)

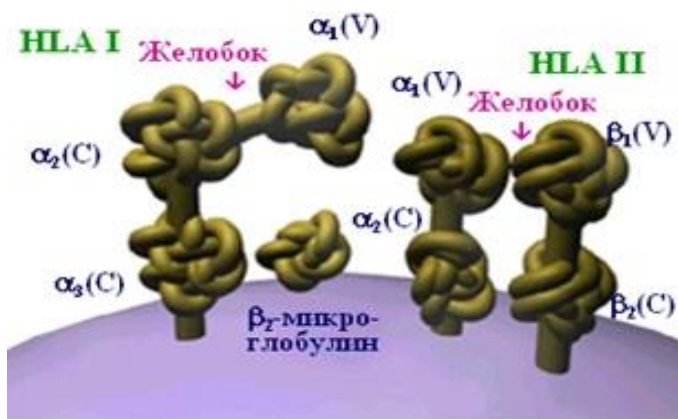


Рис. 6. Структура молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA)

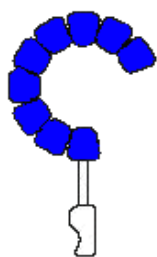
HLA – Human Leukocyte Antigens, белки гистосовместимости человека (рис. 6). Молекулы HLA I класса состоят из двух цепей: α -цепи (три домена) и β_2 -микроглобулина. Молекулы HLA II класса тоже состоят из двух цепей: α -цепи (два домена) и β -цепи (два домена). Первые домены являются вариантными, а последующие – константными.

Гены HLA располагаются на 6-й хромосоме. Специализированные белки шапероны, ответственные за конформацию белковых молекул, служат для правильной укладки цепей молекул HLA с их желобками и очень важны при процессинге (внутриклеточной обработке) и загрузке антигена на HLA. Шаперонами для HLA I являются кальнексин, кальретикулин, тапазин и др., для HLA II - Ii-цепь, HLA DP, HLA DQ.

За открытие HLA В. Benacerraf, J. Dausset и G.D. Snell получили Нобелевскую премию (1980).

Функции HLA:

1. Клетки информируют друг друга по HLA I о своей аутологичности в пределах одного организма.
2. За счёт HLA I обеспечивается поверхностный полиморфизм.
3. HLA I и II нужны для загрузки антигена на желобки в антигенпредставляющих клетках и представляются лимфоцитам как компонент «своего», что является условием «двойного распознавания».
4. Молекулы HLA контролируют силу иммунных ответов.



«ПАТТЕРН»-РАСПОЗНАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

Toll-подобные рецепторы (TLR) экспрессируются большинством клеток иммунной системы, эндотелиоцитами, миоцитами, миокардиоцитами (табл. 2).

Таблица 2

TLR и их лиганды («паттерны»)

TLR	Лиганды (PAMP и DAMP)
TLR1	Липопротеин <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , DAMP
TLR2	Диацил и триацил-липopeпиды грамположительных бактерий, липотейхоевая кислота, пептидогликан, зимозан, DAMP
TLR3	Вирусная dsRNA
TLR4	Липополисахарид (эндотоксин) грамположительных бактерий, DAMP
TLR5	Флагеллин бактерий
TLR6	Диацил-липopeпиды грамположительных бактерий,
TLR7	Вирусная ssRNA
TLR8	Вирусная ssRNA
TLR9	Неметилированные CpG-мотивы бактериальной DNA
TLR10	Неизвестно

При связывании с лигандами эти клетки реализуют реакции естественного иммунитета. У человека описано десять TLR. Некоторые располагаются с наружной стороны мембраны, некоторые – с внутренней. Сигнальная трансдукция с большинства TLR осуществляется через MyD88.

Есть и другие молекулы, распознающие "паттерны".

КЛЕТОЧНЫЕ АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Адгезивные молекулы (adhesion molecules) являются поверхностными субстанциями (рецепторами), которые вовлечены в межклеточные и клеточно-молекулярные взаимодействия. Они обеспечивают первый способ такого взаимодействия; второй способ реализуется растворимыми факторами (цитокинами), которые действуют и при непосредственном контакте и на расстоянии. Существует семь основных семейств адгезивных молекул:

1. Суперсемейство иммуноглобулинподобных молекул.
2. Интегрины.
3. Селектины.
4. Муциноподобные молекулы (мукозальные васкулярные адрессины).
5. Суперсемейство рецепторов TNF.
6. Суперсемейство кадхеринов.
7. Компоненты экстрацеллюлярного матрикса.

Адгезины суперсемейства иммуноглобулинподобных молекул

Это суперсемейство (immunoglobulin superfamily) включает около 100 членов: TCR, BCR, иммуноглобулины, цитокиновые и Fc-рецепторы, HLA, CD2, CD3, CD4, CD8, CTLA-4, B7-1, B7-2, ICAM-1-ICAM-3, VCAM-1 и др. Они характеризуются наличием доменной укладки, стабилизированной S-S мостиками. Такая структура обеспечивает резистентность к протеазам в условиях чужеродного окружения. *Лигандами* для них являются антигены, другие члены семейства, интегрины, комплемент и др.

Важную роль в удержании тесного контакта клеток в процессе распознавания играют адгезивные молекулы группы ICAM (Intercellular Adhesion Molecules): ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3.

Интегрины

Интегрины (integrins) – гликопротеины, состоящие из двух субъединиц: α и β . β -цепь у разных интегринов отличается некоторой инвариантностью в отличие от α -цепи и служит основой для выделения подсемейств интегринов: β 1-интегрины (VLA-протеины), β 2-интегрины (лейкамы) и β 3-интегрины (цитoadгезины). В настоящее время открыто 15 α -цепей и 8 β -цепей. Важной особенностью всех интегринов является способность обеспечивать двустороннюю проводимость сигналов между экстрацеллюлярным комплексом и цитоскелетом. *Лигандами* для них являются иммуноглобулинподобные молекулы, различные сывороточные белки и др. LFA-1 (CD11a/CD18), CD11b/CD18 и CD11c/CD18 играют важную роль в обеспечении тесного контакта клеток при распознавании, за счёт связываний с молекулами группы ICAM, а также выполняют функцию рецепторов комплемента. VLA-4 (Very Late Activation Antigen-4) имеет значение для позднего проникновения активированных Т-клеток в эффекторные зоны адаптивного ответа.

Селектины

Молекулы селектинов (selectins) состоят из нескольких доменов, трансмембранной области и цитоплазматического хвоста. Семейство представлено Р- (тромбоцитарным), Е- (эндотелиальным) и L- (лейкоцитарным) селектинами (CD62). Они отличаются по числу повторяющихся доменов и по экспрессии. С помощью лектиноподобного домена селектины связываются с сахарами на своих *лигандах* - муцинах (васкулярных адресинах), что важно для начальной стадии миграции лейкоцитов через стенку сосудов.

Муциноподобные молекулы (мукозальные васкулярные адресины)

Молекулы муцинов или васкулярных адресинов (vascular addressins), *лигандов* для селектинов, являются углеводы с гетерогенной структурой. Муцины имеют общую особенность – присутствие сиалила Lewis, ассоциированного с протеином. К муцинам относятся CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1 и другие. Наряду с хе-

мокинами, молекулы муцинов играют большую роль в хоминге клеток.

Суперсемейство рецепторов TNF

Рецепторы суперсемейства TNF (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily) вовлечены в процесс регуляции апоптоза. Апоптоз играет решающую роль не только в эффекторных реакциях, но и при дифференцировке клеток. Молекулы семейства имеют структурную гомологию и представлены Fas (CD95), TNF-рецепторами I/II (CD120a/b), CD27, CD30, CD40, CD40L, CD257 и др. Это семейство постоянно пополняется в результате исследований по апоптозу.

Суперсемейство кадхеринов (нет в таблице ТИПЫ...)

Кадхерины представляют суперсемейство из около 100 белков, которые связывают клетки разных тканей в одно целое. Выделяют классические (E-кадхерин, N-кадхерин, P-кадхерин), десмосомальные, негруппируемые кадхерины и протокадхерины. Каждый кадхерин имеет Ca^{++} -зависимый экстрацеллюлярный домен, трансмембранный компонент и цитоплазматический хвост, ассоциированный с адаптерными и сигнальными белками. Кадхерины имеют значение и в патологии. Например, потеря E-кадхерина способствует метастазированию опухоли, а утрата десмосомальных кадхеринов приводит к развитию вульгарной пузырчатки.

Компоненты экстрацеллюлярного матрикса

Фибриллярные белки экстрацеллюлярного матрикса вместе с гликозаминогликанами иногда объединяют в Link Family. Они являются средой, посредством которой клетки «общаются» между собой. Эти молекулы тесно ассоциированы с интегринами, которые служат для них трансдукторами. В семейство входят CD44, коллагены, фибронектин, комплекс ламинина-нидогена, фибриноген и др. *Лигандами* для них являются другие молекулы этого семейства, но возможна и гомофильная рецепция.

ЦИТОКИНЫ

Цитокины (cytokines) – небольшие секретируемые белки с молекулярной массой 15–40 кДа. Они оказывают в гормональных концентрациях через высокоаффинные рецепторы воздействие на клетки иммунной системы, а также стенки сосудов, печень, ЦНС. Цитокины могут также связываться с аутоантителами, инактивироваться при соединении со свободными рецепторами к ним, а также белками-носителями (продуцируемыми, в том числе и патогенами).

Существует несколько исторически оформившихся групп цитокинов:

1. Интерлейкины (ILs).
2. Колониестимулирующие факторы (CSFs).
3. Интерфероны (IFNs).
4. Факторы некроза опухолей (TNFs).
5. Хемокины.
6. Другие.

В зависимости от гомологии последовательностей выделяют несколько семейств цитокинов (табл. 3).

Характерные особенности цитокинов

1. Плейотропность и многофункциональность.
2. Аутокринный и паракринный (более часто) или эндокринный (реже) способы действия в общей цитокиновой сети.
3. Синергизм или антагонизм (некоторые из них вовлечены в профили Th1 и Th2).
4. Провоспалительный или противовоспалительный эффекты.
5. Наличие аллельных вариантов, а также изоформ, синтезируемых за счёт альтернативного сплайсинга, которые, возможно, имеют патогенетическое значение.

Функциональные профили цитокинов

Провоспалительный и иммуностимулирующий профиль:

IL1 α , IL β , IL6, IL8, IL12, IL17, IL18, IFN γ , TNF α , TNF β , GM-CSF и другие.

Противовоспалительный и иммуносупрессивный профиль:

IL1ra, IL10, TGF β , IL35, IFN α , IFN β .

Ростовые факторы:

IL3, IL5, IL7, IL11, IL34, GM-CSF, G-CSF, M-CSF (гемопоз);

IL2, IL7, IL9, IL12, IL15, IFN γ , TNF α , TNF β (Т-прайминг);

IL2, IL5, IL6, IL10, IL13, IL14, IL21, IFN γ , TNF α , TNF β (В-прайминг).

Хемоаттрактанты: все хемокины.

Таблица 3

Семейства цитокинов в зависимости
от гомологических последовательностей

Семейство	Члены
4- α -спиральное семейство:	
- IL2-подсемейство	IL2, IL4, IL7, IL9, IL13, IL15, IL21
- IL10- подсемейство	IL10, IL19, IL20, IL22, IL24, IL26
- Интерферон (IFN)- подсемейство	IFN α , IFN β , IFN γ , IL28, IL29
IL1-семейство	IL1 β , IL1 α , IL1ra, IL18, IL33, IL36
IL6-семейство	IL6, IL11, IL31 и др.
IL12-семейство	IL12, IL23, IL27 (IL30), IL35
IL17-семейство	IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17E (IL25), IL17F
CXCL- семейство хемокинов	IL8
TGF β -суперсемейство	TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3 и др.
CSF-семейство	IL3, IL5, IL34, GM-CSF, G-CSF, M-CSF
TNF-суперсемейство	TNF α , TNF β , BAFF
Не относятся ни к одному семей- ству	IL14, IL16, IL32

Ключевые цитокины – цитокины, которые выделяются своим уникальным значением в каких-либо процессах.

Такие цитокины как IL2, IFN γ и TNF α/β играют самую важную роль в иммунных ответах и активации клеток. Каждая субпопуляция Т-хелперов также характеризуется ключевыми цитокинами (Th1 – IFN γ , Th2 – IL4 и т.д.).

IL1 β – растворимая форма IL1, продуцируется многими клетками, может действовать на системном уровне как эндогенный пироген, "острофазный белок" воспаления с сильным провоспалительным потенциалом. IL1 способен секретироваться макрофагами в ответ на «паттерны», приводя к инфекционно-токсическому шоку.

Ил1α – мембранная форма Ил1, синтезируется многими клетками, имеет такие же свойства, что и Ил1β. Важен для поддержания кожного барьера.

Ил1ra (Ил1 Receptor Antagonist) конкурирует с Ил1 за рецептор к Ил1, что приводит к ингибированию активности Ил1, так он проявляет противовоспалительный эффект.

Ил2 секретируется Т-клетками, обладает важным свойством ростового фактора для Т- и В-клеток при клональной экспансии в ходе адаптивных ответов, а также НК-клеток как представителей естественного иммунитета.

Ил3 – «мультиколониестимулирующий фактор», имеет значение на ранних стадиях лейкопоэза.

Ил4 продуцируется Th2, тучными клетками и В-клетками. Это ключевой цитокин Th2 и контролируемого этой субпопуляцией хелперов синтеза IgE. Вместе с Ил21, Ил4 играет роль в регуляции продукции антител при развёрнутом В-клеточном ответе.

Ил5 относится к цитокинам профиля Th2, стимулирует генерацию эозинофилов, их созревание и активацию. Исторически Ил5 был открыт как E-CSF (Eosinophil Colony-Stimulating Factor).

Ил6 продуцируется многими клетками, относится к профилю Th2. Подобно Ил1, Ил6 может действовать на системном уровне как мощный провоспалительный цитокин, участвовать в «острофазной реакции» и поддержании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Ил6 способен высвобождаться макрофагами в ответ на «паттерны», приводя к инфекционно-токсическому шоку.

Ил7 является гемопоэтическим ростовым фактором, секретируется стромальными клетками в костном мозге. Ил7 стимулирует дифференцировку стволовых клеток в лимфоидные предшественники, важные для Т- и В-лифопоэза. У мышей с генетическим нокаутом Ил7 развивается тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД).

IL8 (CXCL8) относится к хемокинам, ответственным за миграцию нейтрофилов к очагам воспаления, активацию фагоцитоза, включая «респираторный взрыв». Также IL8 стимулирует ангиогенез.

IL9 секретируется Th9, может активировать тучные клетки, эозинофилы, эпителиоциты и индуцировать воспаление.

IL10 является одним из ключевых противовоспалительных и иммуносупрессивных цитокинов, хотя и относится к профилю Th2. IL10 также секретируется nTreg, тучными клетками и В-клетками. Ингибирует активность Th1, экспрессию HLA и костимуляторных молекул, требующихся для адаптивных ответов.

IL11 является многофункциональным цитокином, секретируемым стромальными клетками. Имеет значение для гемопоэза, включая тромбоцитопоэз. Вероятно, IL11 является регулятором имплантации зиготы и образования плаценты при беременности.

IL12 продуцируется антигенпредставляющими клетками и NK-клетками. Играет большую роль в генерации Th1 в ходе Т-клеточных ответов. IL12 стимулирует активность цитотоксических CD8+Т клеток и NK-клеток в ансамбле с IFN γ и TNF α , продуцируемых этими клетками. IL12 относится к провоспалительным цитокинам.

IL13 является цитокином профиля Th2, «партнёром» IL4. IL13 стимулирует атопическое аллергическое воспаление даже в большей степени, чем IL4. Однако, IL13 может индуцировать синтез матричных металлопротеиназ в дыхательных путях, защищая лёгкие от чрезмерного воспаления и наступления асфиксии.

IL14 продуцируется Т-клетками, ингибирует синтез антител, но способствует поддержанию В-клеток памяти.

IL15 – цитокин, структурно подобный IL2. Является его «партнёром» как ростовой фактор для Т-, В-клеток и NK-клеток и их активатор.

IL16 продуцируется многими клетками, характеризуется плеiotропизмом, в частности стимулирует миграцию CD4+ Т-клеток.

IL17 является ключевым цитокином Th17, а также продуцируется некоторыми CD4+Т-клетками под влиянием IL23. IL17 относится к провоспалительным цитокинам, вовлечённым в хроническое воспаление с участием нейтрофилов и других клеток и в аутоиммунные расстройства. Действует в синергизме с TNF α , TNF β , IL1 и IL6. Существует целое семейство IL17: IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17E (IL25) и IL17F.

IL18 секретируется макрофагами и другими клетками, стимулирует продукцию IFN γ , активируя сами макрофаги и Т-клеточные ответы в синергизме с IL12.

IL19 высвобождается покоящимися моноцитами и В-клетками, которые стимулируются ими аутокринным способом.

IL20 секретируется кератиноцитами и моноцитами, играет роль в функциях эпидермиса и патогенезе псориаза.

IL21 является ключевым цитокином фолликулярных Т-хелперов (Tfh). IL21 очень важен для развёрнутого В-клеточного ответа, в частности для клональной экспансии В-клеток, переключения антител, образования В-клеток памяти. Однако IL21 секретируется клетками ходжкинской лимфомы. С другой стороны, лечение IL21 проходит клинические испытания для лечения метастатической меланомы, рака почек и ВИЧ.

IL22 продуцируется дендритными клетками, Th17, Th22 и спленоцитами. IL22 является ключевым цитокином Th22, но проявляет амбивалентные свойства как противовоспалительного, так и провоспалительного цитокина. IL22 важен для защиты кожи и слизистых и выживания гепатоцитов.

IL23 – провоспалительный цитокин, стимулирует генерацию Th17.

IL24 секретируется моноцитами и макрофагами, играет роль в заживлении ран и противоопухолевом иммунитете в коже, лёгких и урогенитальном тракте.

IL25 – это IL17E.

IL26 продуцируется Th17, проявляет антибактериальные и аутоиммунные свойства и может стимулировать секрецию IFN α и IFN β плазмацитоидными дендритными клетками при костимуляции со стороны TLR.

IL27 высвобождается антигенпредставляющими клетками как регулятор Т- и В-клеток.

IL28 является цитокином-адьювантом, используемым в производстве противовирусных вакцин, поскольку он модулирует активность цитотоксических CD8+Тклеток и продукцию IFN γ .

IL29 играет роль в защите против вирусов аналогично IL28.

IL30 – это IL27.

IL31 продуцируется CD4+Т-клетками, играет роль в кожном воспалении.

IL32 относится к провоспалительным цитокинам, индуцирует продукцию IL6, IL8 (CXCL8), TNF α , CXCL2, генерацию и дифференцировку остеокластов.

IL33 продуцируется многими клетками, относится к профилю Th2 и 2-й группы ILC. Играет роль при атопических болезнях (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит).

IL34 секретируется в селезёнке и многих других органах. Вероятно, IL34 вовлечён в монопоэз и активность моноцитов. Близок к M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor).

IL35 является одним из ключевых противовоспалительных и иммуносупрессивных цитокинов (наряду с IL10).

IL36 регулирует CD4+Т-клетки в коже, стимулируя высвобождение ими IL2.

GM (granulocyte/monocyte)-CSF и G (granulocyte)-CSF секретируются CD4+Т-клетками, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками как факторы, стимулирующие лейкопоэз моноцитов-гранулоцитов или гранулоцитов соответственно. GM-CSF имеет также провоспалительную активность.

M (monocyte)-CSF, высвобождаемый моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, является лейкопоэтическим фактором для моноцитов.

Как лейкопоэтины CSFs действуют в синергизме с IL3, IL5 и IL34.

Интерферон типа II или **IFN γ** , *гомодимер из 143 аминокислот*, высвобождается CD4+ Т-клетками (Т-индукторами и Th1), CD8+Т-клетками и активированными NK-клетками. IFN γ играет роль почти на всех стадиях иммунного ответа и воспаления, в частности:

- 1) экспрессия HLA I/II;
- 2) дифференцировка Th1 (ключевой в профиле Th1);
- 3) дифференцировка В- клеток (продукция антител);
- 4) активация цитотоксических CD8+Т-клеток, NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов;
- 5) противовирусная, антипролиферативная активность (слабее, чем у IFNs типа I);
- 6) провоспалительный эффект.

Фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) представлен, по крайней мере, в двух функционально сходных формах: α и β . TNF α (кахектин), *тример из 157 аминокислот*, секретируется моноцитами, макрофагами и другими клетками, а TNF β (лимфотоксин), *тример из 177 аминокислот*, высвобождается Т- и В-лимфоцитами.

Хотя название этих цитокинов происходит из ранней экспериментальной работы по лизису опухолевых клеток, TNF α/β способны регулировать многие иммунные процессы и опосредовать апоптоз.

Локальное высвобождение TNFs стимулирует клеточную миграцию, фагоцитоз, продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию HLA I/II, дифференцировку Th1.

Системное высвобождение TNFs, аналогично IL1, приводит к лихорадке, тяжёлой потере веса, гипотонии и шоку. Это происходит при избыточной активации Toll-подобных рецепторов (TLR).

Трансформирующий ростовой фактор- β (TGF β) является многофункциональным цитокином, который секретируется лимфо-

цитами и моноцитами и оказывает влияние на клетки иммунной системы как ключевой ингибирующий фактор. Он подавляет пролиферацию Т- и В-клеток и функционирование моноцитов и гранулоцитов. Некоторые иммунорегуляторные Т-клетки (nTreg, iTreg, Th3) характеризуются высоким уровнем секреции TGFβ. Наконец, TGFβ представляет большой интерес как потенциальный иммуносупрессивный фактор в терапии.

Фактор активации и дифференцировки В-клеток (BAFF) продуцируется многими клетками и действует на В-лимфоциты, является альтернативным регулятором синтеза IgA. Мембранная форма BAFF – CD257.

Рецепторы цитокинов

Рецепторы разделяются на несколько семейств на основе их структуры и функциональной активности. Все рецепторы являются клеточными адгезивными молекулами, повторяя классификацию последних: суперсемейство иммуноглобулин-подобных молекул, суперсемейство TNF и другие. Тип I цитокиновых рецепторов характеризуется определёнными консервативными мотивами в экстрацеллюлярном домене и взаимодействует с некоторыми интерлейкинами и CSF. Тип II цитокиновых рецепторов имеет сложную многомерную структуру в составе гетерогенных субъединиц и взаимодействует с некоторыми интерлейкинами и интерферонами. Оба типа рецепторов используют для сигнальной трансдукции тирозинкиназы семейства JAK.

Рецепторы из суперсемейства TNF характеризуются наличием домена, обогащённого цистеином и стабилизированного бисульфидными мостиками. Некоторые рецепторы связаны с прокаспазами через адаптерные белки, которые могут расщеплять другие неактивные прокаспазы и включать процесс апоптоза клетки-мишени. Рецепторы для TGFβ полиморфны, могут быть гомо- и гетеродимерными. Они используют для сигнальной трансдукции метаболический путь, зависящий от серин/треонин киназ.

Хемокины

Хемокины играют важную роль в координации движения Т-, В- дендритных и других клеток при их дифференцировке, участии в иммунном ответе, реализации эффекторного потенциала и развитии воспалительного процесса. Существует 4 семейства хемокинов (на основе гомологии цепей), которым соответствуют соответствующие рецепторы (вместо L подставляется R; C – цистеин в белковой цепи хемокина, а X – любая другая аминокислота):

1. XCL: lymphotactin;
2. CCL: MCP-1- MCP-5 (macrophage chemotactic proteins), MIP-1-MIP-3 (macrophage inflammatory proteins), RANTES, Eotaxin-1-Eotaxin-2 и другие;
3. CXCL: IL8, IP10 (IFN γ inducible protein), SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) и другие;
4. CX3CL: (fractalkine).

Все хемокины подразделяются по функциональной характеристике на 1) гомеостатические, ответственные за хоминг клеток, и 2) воспалительные.

Гомеостатические хемокины включают: CCL14 (Hemofiltrate CC chemokine 1, HCC-1), CCL19 (EBI1 Ligand Chemokine, ELC; Exodus-3), CCL20 (Macrophage Inflammatory Protein-3 α), CCL21 (Secondary Lymphoid-Tissue Chemokine, SLC; Exodus-2), CXCL13 (B Lymphocyte Chemoattractant; BLC), CCL25 (Thymus-Expressed Chemokine, TECK), CCL27 (Cutaneous T-cell-Attracting Chemokine, STACK), CCL28 (Mucosae-Associated Epithelial Chemokine, MEC), CXCL12 (Stromal Cell-Derived Factor-1, SDF-1) и другие.

CXCL12 (Stromal Cell-Derived Factor-1, SDF-1) продуцируется ретикулярными клетками, активирует миграцию и созревание многих клеток в *костном мозге*. Наряду с CCL21 и CCL25 он обеспечивает миграцию тимоцитов в *тимус*. CXCL12 связывается с рецептором CXCR4.

CCL21 (Secondary Lymphoid-Tissue Chemokine, SLC; Exodus-2) экспрессируется во *вторичных лимфоидных органах* и стимулирует миграцию сюда активированных Т-клеток и дендритных клеток. Кроме того, CCL21 имеет значение и для хоминга тимоцитов в *тимус*. Рецептором для этого хемокина является **CCR7**.

CCL19 (EBI1 Ligand Chemokine, ELC; Exodus-3) обеспечивает хоминг Т-клеток памяти (T_{CM}), В-клеток и дендритных клеток во *вторичные лимфоидные органы*. Рецептором для этого хемокина также служит **CCR7**.

CXCL13 (B Lymphocyte Chemoattractant, BLC) стимулирует хоминг В-клеток в фолликулы *вторичных лимфоидных органов*, а также, вероятно, фолликулярных Т-хелперов (Tfh). CXCL13 взаимодействует с **CXCR5**.

CCL28, CCL27 и CCL25 имеют ключевое значение для хоминга клеток многих типов в разные отделы мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ) и кожу.

Воспалительные хемокины включают: CXCL8 (IL8), CCL2 (Macrophage Chemoattractant Protein-1, MCP-1), CCL8 (Macrophage Chemoattractant Protein-2, MCP-2), CCL7 (Macrophage Chemoattractant Protein-3, MCP-3), CCL3 (Macrophage Inflammatory Protein-1 α , MIP-1 α), CCL4 (Macrophage Inflammatory Protein-1 β , MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxin-1), CCL24 (eotaxin-2), CXCL10 (IP-10) и другие.

Некоторые хемокины одновременно относятся к обеим группам.

Рецепторы хемокинов

Хемокиновые рецепторы разделяются на те же 4 семейства, что и сами хемокины, имеют 7 трансмембранных доменов, связаны с G-протеином, через который они осуществляют сигнальную трансдукцию.

1.3. Органы и клетки иммунной системы

Первичные (центральные) и вторичные (периферические) органы иммунной системы

В *первичных органах иммунной системы* (тимусе и костном мозге) происходит зарождение всех клеток (костный мозг) и антигеннезависимая дифференцировка (или иммунопоз, или коммитмент) (тимус и костный мозг). Все защитные и другие эффекторные процессы протекают во *вторичных органах иммунной систе-*

мы: селезёнке, лимфатических узлах, мукозо-ассоциированной лимфоидной системе (МАЛТ) и коже.

Третичные лимфоидные органы формируются в самых разных тканях, где имеется хроническое воспаление и постоянная антигенная стимуляция. Здесь возникают новые лимфатические и кровеносные сосуды и образуются лимфоидные скопления. Это наблюдается при таких патологиях как хронические инфекции, лимфатический отёк, аутоиммунные, аутовоспалительные болезни, рак и др. Таким образом, образование третичных лимфоидных органов является патологическим явлением.

КОСТНЫЙ МОЗГ И ТИМУС

Костный мозг (bone marrow) является «материнским домом» для всех клеток и «университетом» для дифференцирующихся В-лимфоцитов.

Тимус (thymus) или **вилочковая железа** представляет собой «иммунологическое правительство», которое координирует всю иммунную систему, и является «университетом» для дифференцирующихся **Т-лимфоцитов**. Все

лимфоциты, которые имеют $\alpha\beta$ -тип TCR (Т-клеточного рецептора), а их подавляющее большинство, проходят дифференцировку именно в тимусе.

Тимус расположен в переднем средостении и состоит из покрытых капсулой долек, содержащих строго изолированную паренхиму, куда могут проникать через сосудистый эндотелий только будущие Т-лимфоциты (рис. 7). Имеется три паренхиматозных слоя, которые соответствуют главным этапам Т-лимфопоэза: *субкапсулярный (наружный кортикальный), внутренний кортикальный и медуллярный*. В первых двух располагаются тимические фолликулы Кларка, в третьем имеются тельца Гассалья. Гигантские эпителиаль-



Рис . 7. Строение вилочковой железы (тимуса)

ные клетки (так называемые «клетки-няньки»), макрофаги, тимические дендритные клетки, тимические НК-клетки и некоторые другие, составляющие менее чем 1 % от общего числа клеток, являются штатными «профессорами», которые с помощью факторов тимического микроокружения «обучают» тимоциты.

Тимус продуцирует большое число активных факторов и гормонов: тимозины, эндорфины, энкефалины, вазопрессин, окситоцин, многие цитокины. С возрастом тимус постепенно подвергается атрофическому процессу, который начинается почти с рождения.

Эта *возрастная инволюция* характеризуется медленным угасанием гормональной функции тимуса и замещением

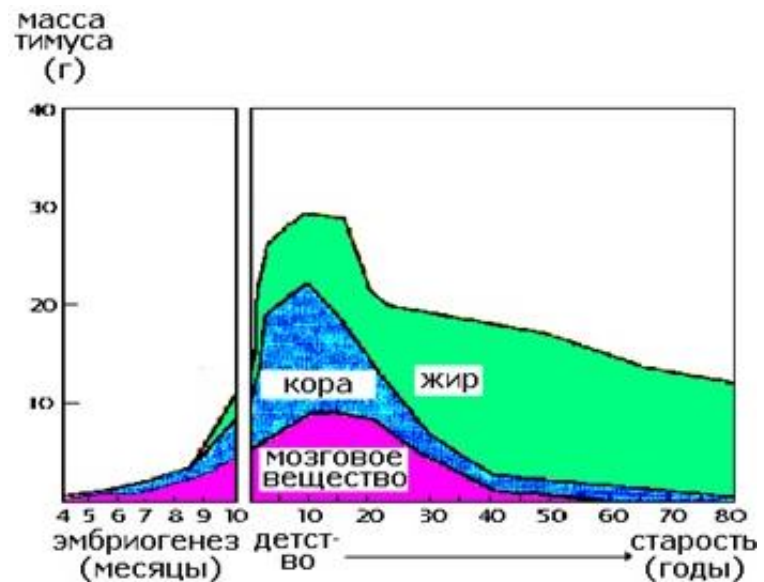


Рис. 8. Возрастная инволюция тимуса

паренхимы липидной тканью (рис. 8). Процесс имеет индивидуальные черты, и в целом существует генетически определённая продолжительность способности тимуса осуществлять его стратегическую гомеостатическую функцию, что соотносится с общей продолжительностью онтогенеза. В этом смысле тимус иногда называют «биологическими часами».

СЕЛЕЗЁНКА

Селезёнка (spleen), вернее её белая пульпа, фактически является самым большим лимфатическим узлом, расположенным на перекрёстке циркуляции лимфы и крови. Однако в селезёнке нет лимфатических протоков и высоких эндотелиальных венул (HEV). Красная пульпа органа богата кровью, содержит ретикулярную ткань, вены и венозные синусы и важна для разрушения стареющих эритроцитов. Белая пульпа имеет *периаптериальные лимфатические пространства* (*periarterial lymphatic sheaths*), окружённые артериями (рис. 9).



Рис. 9. Периартериальное лимфатическое пространство селезёнки

Просвет этих пространств имеет прямое отношение к функционированию иммунной системы. В Т-клеточной зоне располагаются Т-лимфоциты, в краевой зоне – макрофаги и интердигитативные дендритные клетки. В этих местах протекают Т-клеточные ответы. Вторичные фолликулы содержат В-лимфоциты, фолликулярные дендритные клетки и фолликулярные Т-хелперы (Tfh). Это зона В-клеточных ответов. Кровоток в селезёнке очень медленный, что позволяет кумулироваться антигенам, оказавшимся на системном уровне, для последующих иммунных ответов. Хотя селезёнка и относится к вторичным (периферическим) органам иммунной системы, она функционирует на организменном, а не локальном уровне.

Спленэктомия иногда приводит к резкому снижению резистентности к пневмококковой инфекции, которая может протекать в токсическом и даже септическом вариантах. Перед плановой спленэктомией рекомендуется прививание пневмококковой вакциной. Иногда после спленэктомии исчезает естественная резистентность человеческого организма к несвойственным нашему виду инфекциям.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Лимфатические узлы (lymph nodes) присутствуют в подкожной клетчатке и около внутренних органов повсеместно. Они покрыты капсулой, в них имеются корковое и мозговое вещества (рис. 10).

В лимфоузел входят артерия и афферентные лимфатические протоки, а выходят вена и эфферентный лимфатический проток. В корковом веществе вены разветвляются на высокие эндотелиальные

венулы (HEV). Между корковым и мозговым веществом располагаются паракортикальные зоны – места скопления Т-лимфоцитов, интердигитативных дендритных клеток и макрофагов. Здесь протекают Т-клеточные адаптивные ответы.

На границе коркового вещества и паракортикальной зоны находятся первичные фолликулы, которые при адаптивных В-клеточных ответах превращаются во вторичные. Вторичный фолликул содержит зародышевый центр, В-клетки, фолликулярные дендритные клетки, фолликулярные Т-хелперы (Tfh). Местом синтеза иммуноглобулинов являются медуллярные хорды, где располагаются плазматические клетки.

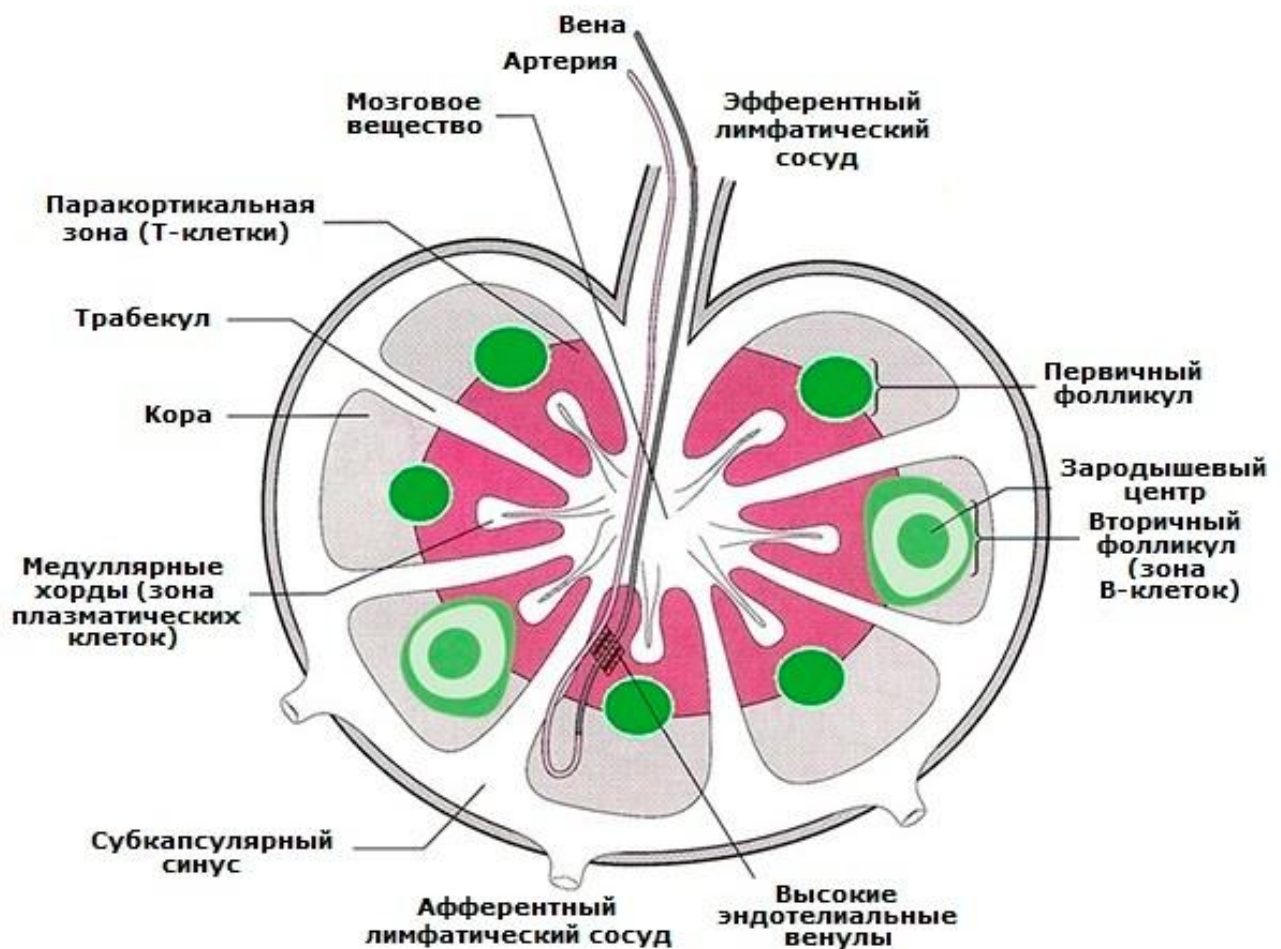


Рис. 10. Структура лимфатического узла

О МАЛТ ротовой полости и зубов будет рассказано в главе 2.

КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Антигенпредставляющие клетки:

дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты

Иммунорегуляторные клетки:

натуральные Т-регуляторные клетки (nTreg), Т-хелперы типа 1 (Th1), Т-хелперы типа 2 (Th2), Th9, Th17, Th22 и др.

Эффекторные клетки:

плазматические клетки (антителопродуценты), цитотоксические CD8+Т-лимфоциты, воспалительные CD4+Т-лимфоциты (Т-эффекторы воспаления или T_{ГЗТ}-лимфоциты);

γδТ-лимфоциты, НКТ-клетки, врождённые лимфоидные клетки – ILC (включая НК-клетки);

моноциты/макрофаги, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки и др.

Клетки памяти:

В-лимфоциты памяти, долгоживущие плазматические клетки, CD8+Т-лимфоциты памяти, CD4+Т-лимфоциты памяти

Лимфоциты – главные клетки иммунной системы. Экспертная оценка числа лимфоцитов в макроорганизме человека 10^{13} . Они имеют две стадии (пути) дифференцировки:

1. Антигеннезависимая дифференцировка (коммитирование или коммитмент). Преимущественно протекает в эмбриогенезе, но также и после рождения. Результатом является 1) разделение лимфоцитов на Т-клетки и В-клетки и их субпопуляции, 2) разделение лимфоцитов на клоны.

Клон – это группа лимфоцитов с уникальным антигенраспознающим рецептором (TCR или BCR) конкретного антигена.

2. Антигензависимая дифференцировка (прайминг) – собственно адаптивный иммунный ответ лимфоцита на внедрение антигена. Лимфоциты каждого клона отвечают только на конкретный антиген.

Общие особенности лимфоцитов

1. Постоянная циркуляция в крови, лимфе, межтканевых пространствах и секретах.

2. Способность распознавать «свое» и «несвое» по принципу «антиген (лиганд) – рецептор».

3. Разделение на клоны (McF. Burnet) и способность формировать сетевые элементы (N.K. Jerne).
4. Способность к непрерывным реаранжировкам в своём геноме в любом возрасте в связи с потребностями формирования специфических ответов на патоген.
5. Умение запоминать о факте встречи с определённым антигеном и обеспечивать в будущем экспрессный высокоэффективный ответ на него.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Антигеннезависимая дифференцировка (коммитмент) Т-клеток (T cells) начинается с их миграции в тимус (*хоминг*) в начале 12-й недели эмбриогенеза. В дальнейшем Т-лимфопоэз происходит, пока существуют даже самые маленькие эпителиально-макрофагальные островки в тимусе, но на ранних стадиях онтогенеза он протекает очень интенсивно. Тимоциты проходят последовательно стадию «двойных негативных клеток» (double-negative cells, DN), «двойных позитивных клеток» (double-positive cells, DP) и «монопозитивных клеток» (single-positive cells, SP) (рис. 11).



Рис. 11. Т-лимфопоэз

Первоначально на стадии DN происходит реаранжировка TCR β -генов, затем на стадии DP – TCR α -генов, и обе цепи соединяются вместе. Генные продукты-ферменты RAG-1 и RAG-2 (Recombination Activating Genes) экспрессируются на всех стадиях Т-лимфопоэза, так как они необходимы для генетических реаранжировок в тимоцитах. Важнейшим цитокином для Т-лимфопоэза является IL7.

Основные черты Т-лимфопоэза

1. Экспрессия специфического TCR (как маркёра принадлежности к определённому Т-клон), ассоциированных молекул CD3 и корецепторов CD4 или CD8.
2. Селекция («экзамен») в ходе дифференцировки:
 - положительная селекция – отбор и выпуск в кровоток клонов, способных к распознаванию собственных HLA и экзоантигенов;
 - отрицательная селекция – делеция путём апоптоза клонов с высокоаффинными TCRs, направленными против собственных антигенов.
3. Разделение на субпопуляции CD4⁺ и CD8⁺.
4. Приобретение Т-клетками способности к долгосрочной иммунной памяти после адаптивных иммунных ответов.

Полнота отрицательной селекции определяется геном AIRE (autoimmune regulator), отчего и зависит риск развития аутоиммунных расстройств.

Некоторые Т-лимфоциты в ходе коммитмента приобретают не один, а два отличающихся по специфичности TCR.

По окончании Т-лимфопоэза до 5 % тимоцитов избегают апоптоза и формируют около 50 млн. Т-клеточных клонов. Зрелые Т-клетки мигрируют в Т-зависимые зоны периферических органов (паракортикальные зоны лимфатических узлов, периартериальные пространства селезёнки, околофолликулярные области МАЛТ) для потенциального участия в антигензависимой дифференцировке (прайминге). Миграция (хоминг) Т-клеток контролируется хемокинами CXCL13 (BLC), CCL19 (ELC) и CCL21 (SLC). Каждый Т-клон ждёт случая, когда антиген, к которому он запрограммирован (коммитирован), попадёт в организм. Некоторые Т-клоны, возможно, до конца жизни остаются без «работы». Примерно 0,05 % Т-клеток,

вышедших из тимуса в циркуляцию, представляют собой неадаптивные (естественные) иммунорегуляторные nTreg.

Т-клетки с $\alpha\beta$ TCR составляют 40–80 % от числа лимфоцитов периферической крови. $\gamma\delta$ Т-клетки (с $\gamma\delta$ TCR-типом рецептора) являются минорной популяцией крови (0,1–0,5 %) частично тимического происхождения, которые присутствуют в значительном количестве в барьерных органах. Большинство этих клеток имеет особый корецептор – CD8 $\alpha\alpha$ (в отличие от CD8 $\alpha\beta$ у $\alpha\beta$ TCR-лимфоцитов). Для них не характерны разнообразие специфичностей и клональная экспансия, и они сразу вырабатывают специфические эффекторные молекулы. Мишенями являются оппортунистические патогены. Ещё одна субпопуляция – НКТ-клетки (natural killer T cells) – по фенотипу похожи одновременно на Т-клетки и НК-клетки. Они способны распознавать гликолипидные антигены, загруженные на молекулы CD1d, подобные молекулам HLA. Они необходимы в противоопухолевом иммунитете и процессах толерантности. Около 0,05 % Т-клеток покидают тимус как nTreg-клетки (non-adaptive natural T regulatory cells) и выполняют в дальнейшем важную роль в иммунорегуляции.

В-ЛИМФОЦИТЫ

Антигеннезависимая дифференцировка (коммитмент)

В-клеток (B cells) начинается в печени плода, продолжается в костном мозге, стартуя на 10-й неделе эмбриогенеза и протекая в течение всей жизни как в костном мозгу, так и МАЛТ (рис. 12). ДНК лимфоидного прогенитора подвергается соматическим рекомбинациям и сплайсингу, что приводит к разным комплектациям генов в коммитированных В-клетках. Соматические рекомбинации следуют в определённом порядке: у про-В клеток происходит соединение D-гена с J-геном, у пре-В клеток – случайный выбор V-гена и образование VDJ, а затем присоединение C μ к VDJ. Сплайсинг позволяет вырезать интроны. После этого пре-В клетка подвергается множественным делениям и превращается в незрелую В-клетку, у которой происходит реаранжировка генов L-цепей. Рекомбиназы, синтезируемые на основе RAG-1 и RAG-2, необходимы на всех стадиях В-лимфопоэза, для H- и L-цепей. Как и в случае с Т-лимфопоэзом, важнейшим регулирующим цитокином является IL7.

Основные черты В-лимфопоэза

1. Экспрессия специфического BCR – маркера В-клона, ассоциированных молекул $Ig\alpha(CD79a)/Ig\beta(CD79b)$ и корецепторов (CD21/CD19/ CD81/CD225).

2. Селекция («экзамен») в ходе дифференцировки:

- положительная селекция – отбор и выпуск в кровоток клонов, способных к распознаванию собственных HLA и экзоантигенов;

- отрицательная селекция:

а) апоптоз клонов, направленных против мембранных аутоантигенов;

б) анергия клонов, направленных против растворённых аутоантигенов.

3. Способность дифференцироваться в плазматические клетки в ходе гуморальных (В-клеточных) адаптивных иммунных ответов.

4. Приобретение способности только к краткосрочной иммунной памяти без помощи Т-клеток-хелперов.

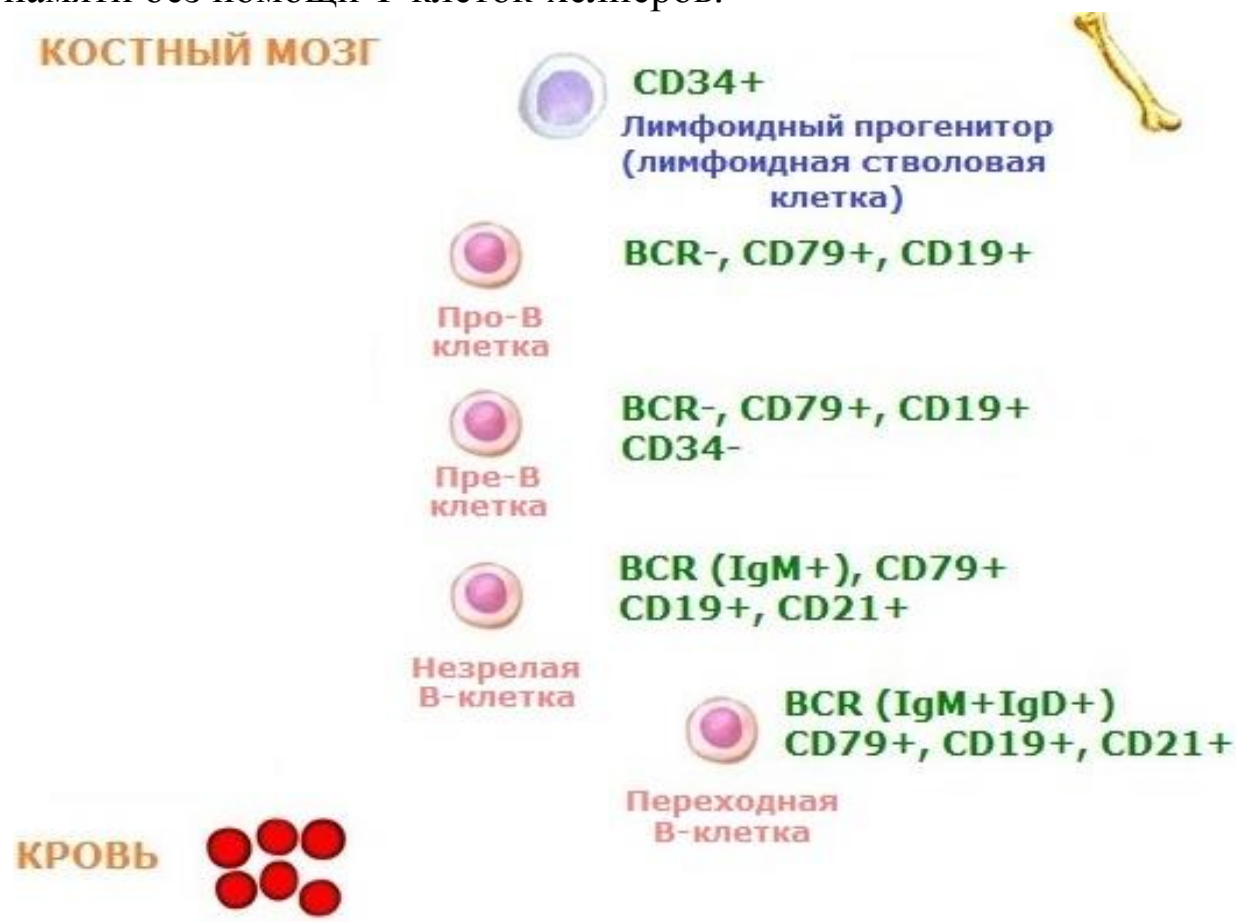


Рис. 12. В-лимфопоэз

По окончании В-лимфопоэза выживает только 25 % клеток, которые формируют свыше 50 млн. В-клеточных клонов. Они заселяют Т-независимые зоны периферических органов (первичные фолликулы лимфатических узлов, селезёнки, МАЛТ) для участия в будущих гуморальных ответах. Миграция (хоминг) В-клеток контролируется хемокинами CXCL13 (BLC), CCL19 (ELC) и CCL21 (SLC). Конечной стадией уже антигензависимой дифференцировки (прайминга) В-клеток являются плазматические клетки – антителопродуценты.

Выделяют три популяции В-клеток:

В-1 (CD5+) – продуценты естественных антител, относящихся к врождённому иммунитету; для них не характерны разнообразие специфичностей и клональная экспансия, и они спонтанно вырабатывают специфические эффекторные молекулы (антитела);

В-2 – основная популяция, которая участвует в адаптивных гуморальных ответах;

В-клетки маргинальной зоны (IgM+IgD+CD27+) селезёнки являются промежуточной популяцией В-лимфоцитов между В-1 и В-2. Они обеспечивают быстрый ответ как на антигены, поступающие из кровяного русла, так и на «паттерны».

В-клетки составляют 10–25 % среди лимфоцитов периферической крови.

КЛОНАЛЬНО-СЕЛЕКЦИОННАЯ ТЕОРИЯ BURNET

Великий австралийский иммунолог, Нобелевский лауреат (1960) McF. Burnet обосновал классическую клонально-селекционную теорию, которая, развиваясь, до настоящего времени является краеугольным камнем иммунологии. Первоначально она была сформулирована для В-клеток и антител, но вполне может быть отнесена и к Т-клеткам.

Основные положения теории

1. Многообразие антигенов внешнего мира и организма каждого индивидуума запрограммировано в его иммунной системе адекватными специфичностями BCR и TCR и кодируется соответствующими генами иммуногена (2, 7, 14, 22 хромосом).

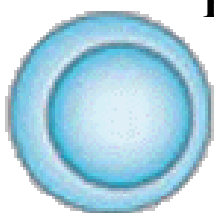
2. В процессе эмбриогенеза это реализуется образованием коммитированных (запрограммированных) клонов В- и Т-клеток,

каждый из которых может распознавать преимущественно только один антиген и, пролиферируясь, обеспечивать его связывание в будущем.

3. В периоде эмбриогенеза клоны Т-лимфоцитов, коммитированные к собственным антигенам, гибнут, что приводит к клональной делеции и установлению ауто толерантности. Это, однако, не относится к так называемым «секвестрированным» антигенам из «привилегированных» зон, которые не известны иммунной системе (хрусталик, хрящ, половые клетки и др.), а также к любым модифицированным и новообразованным эндоантигенам.

4. Первичный контакт антигена с коммитированным лимфоцитом приводит к развитию специфического иммунного ответа, который заканчивается элиминацией этого антигена и формированием иммунитета к нему за счёт образования клеток памяти. Они обеспечивают при повторном поступлении антигена быстрый вторичный ответ, который по существу и отражает понятие «иммунитет».

ВРОЖДЁННЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ (ILC)



Врождённые лимфоидные клетки (innate lymphoid cells - ILC) являются объектом современных исследований в иммунологии. Установлено, что это достаточно гетерогенная популяция лимфоцитов, ответственная за более быстрые по сравнению с адаптивными

лимфоцитами защитные реакции в ответ на вторжение патогенов (табл. 4). Они особенно существенны для 1-й линии защиты в барьерных органах и входят в состав МАЛТ. ILC также важны для развития лимфоидной ткани, регуляции циркуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и дендритных клеток, гомеостаза эпителия слизистых оболочек, заживления ран и др. Они имеют общего лимфоидного предшественника, но под влиянием разных транскрипционных факторов дифференцируются в разные типы и субпопуляции.

В общем контексте ILC можно также разделить на регуляторные и эффекторные ILC.

Наряду с защитными функциями, через ILC и их цитокины могут реализоваться и патологические состояния, например, хронический колит, бронхиальная астма и др.

Группировка врождённых лимфоидных клеток

Тип	Клетки	Вырабатываемые цитокины и медиаторы	Функции
1-й тип ILC	Тимические NK-клетки	Высокий уровень IFN γ	Защита от вирусов, внутриклеточных патогенов, опухолей
	NK-клетки	Низкий уровень IFN γ , перфорин, гранзимы	Защита от вирусов, внутриклеточных патогенов, опухолей
	ILC1	IFN γ	Воспаление. Иммунорегуляция
2-й тип ILC	ILC2 (nuocytes, natural helper cells)	IL5, IL9, IL13, амфирегулин	Защита от гельминтов, заживление ран. Иммунорегуляция
3-й тип ILC	LTi-клетки – lymphoid tissue inducer cells	TNF β , IL17, IL22	Развитие лимфоидной ткани в эмбриогенезе, кишечный гомеостаз, защита от внеклеточных патогенов
	NCR+ ILC3 (ILC22) (<i>NCR – natural cytotoxicity receptor</i>)	IL22	Гомеостаз эпителия, защита от внеклеточных патогенов. Иммунорегуляция
	NCR-ILC3 (ILC17)	IFN γ , IL17	Защита от внеклеточных патогенов. Иммунорегуляция

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Дендритные клетки (dendritic cells) представляют гетерогенную популяцию клеток, участвующих в эндоцитозе, процессинге и представлении антигенов лимфоцитам, а также их активации. Известно, что они также вовлечены в процессы становления толерантности. Существуют **зрелые** и **незрелые дендритные клетки (ДК)** (табл. 5), что наиболее важно в аспекте понимания участия ДК в разных этапах иммунных ответов, а также несколько отличающихся морфологических и функциональных субпопуляций. ДК были от-

крыты канадским учёным, Нобелевским лауреатом (2011) R.M. Steinman. Большинство исследований ДК выполнены на мышах.

У человека в настоящее время выделяют несколько субпопуляций ДК с учётом происхождения и функциональности:

1) *клетки Лангерганса*, генерирующие из моноцитов фетальной печени и желточного мешка;

2) *CD14+ ДК (дермальные)* моноцитарного происхождения, дифференцирующиеся в макрофаги;

3) *миелоидные ДК (тип 1)*, которые разделяются на две подгруппы;

4) *плазмацитоидные ДК (тип 2)*;

5) *фолликулярные ДК*.

Большинство ДК, наряду с целым рядом других молекул, экспрессируют TLR, что свидетельствует о том, что они являются связующим звеном между естественным иммунитетом и адаптивными иммунными ответами.

Таблица 5

Критерии зрелости дендритных клеток

Признак	Незрелые	Зрелые
Экспрессия HLA	(+)	+++ (кроме фолликулярных)
Костимулирующие молекулы: CD80, CD86, CD40 и др.	(+)	+++
CD83+	-	++
CCL19/CCR7 CCL20/CCR6 CCL21/CCR6, CCR7	++	-
CCL3/CCR1, CCR5 CCL4/CCR5 CCL5/CCR1, CCR3, CCR5 CXCL1/CXCR1	-	++
Эндоцитоз	+++	(+)
Презентация антигена	+	+++
"Отростчатость"	+	+++
Присутствие в крови	0,1-0,5%	-

Некоторые морфологические варианты ДК мало отличаются друг от друга, а некоторые имеют существенные отличия.

Морфологические варианты дендритных клеток:

- Клетки Лангерганса (*в эпидермисе кожи и эпителии слизистых*).
- Интерстициальные ДК (*в подэпителиальных областях барьерных органов*).
- Плазмацитоподобные ДК на незрелой стадии развития (*во вторичных лимфоидных органах*).
- Классические (миелоидные ДК) и сходные с ними по морфологии плазмацитоподобные ДК на зрелой стадии развития (*во вторичных лимфоидных органах и МАЛТ*).
- Вуалевидные ДК (*в лимфотоке*).
- Интердигитативные ДК (*во вторичных лимфоидных органах и МАЛТ*).
- Фолликулярные ДК (*в В-зонах вторичных лимфоидных органов и МАЛТ*).
- Тимические ДК (*в тимусе; близки к интердигитативным ДК*).
- Воспалительные ДК (*генерируются в очагах воспаления*).

Данные варианты дендритных клеток могут мигрировать и менять своё обычное местоположение.

Функциональные субпопуляции дендритных клеток

I. Субпопуляции, участвующие в Т-клеточных ответах

Миелоидная (классическая) дендритная клетка (тип 1) (mDC/cDC) генерируется из миелоидного предшественника и



подразделяется на две подгруппы: 1) основную (**mDC-1**), которая экспрессирует CD1c+, секретирует IL12 и другие провоспалительные цитокины и способна активировать только CD4+Т-клеточный ответ, и 2) минорную (**mDC-2**), которая экспрессирует CD141+, секретирует IL12, IFN β и способна активировать и CD4+, и CD8+Т-клеточные ответы. Показано, что обе подгруппы способствуют сдвигу баланса Th1/Th2 в сторону Th1. Конечной стадией развития mDC/cDC, по видимому, является интердигитативная ДК.

Клетки Лангерганса экспрессируют CD1a+, CD207+ (лангерин в гранулах Birbeck), располагаются в эпидермисе кожи и эпителии слизистых оболочек барьерных органов. Показано *in vitro*, что клетки Лангерганса могут активировать Th1-, Th2-, Th17- и Th22-зависимые иммунные ответы и имеют, соответственно, широкий профиль секретируемых цитокинов. Клетки Лангерганса могут мигрировать в региональные лимфатические узлы и превращаться в интердигитативные ДК. На рисунке 13 показаны клетки Лангерганса кожи.

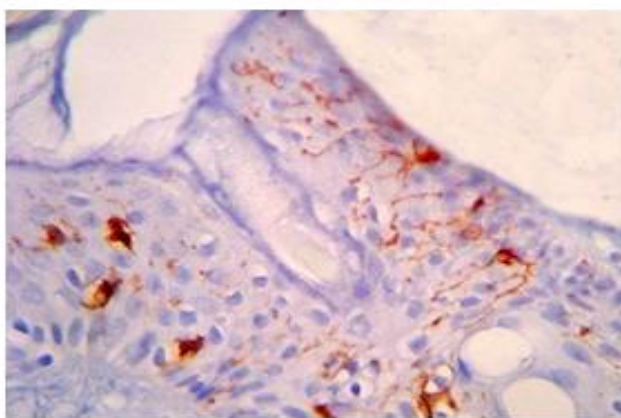


Рис. 13. Клетки Лангерганса в эпидермисе кожи (CD1a, иммуногистохимия, x400).

Дермальные ДК (CD14+ДК) генерируют из моноцитов и являются тринзиторной популяцией, которая дифференцируется в макрофаги. При воспаленном процессе моноциты могут быть возможными предшественниками ещё одной популяции ДК – воспалительных ДК.

II. Субпопуляции, участвующие в В-клеточных ответах



Плазмацитоподобная дендритная клетка (тип 2) (pDC) – субпопуляция, которая генерирует из лимфоидного предшественника, экспрессирует CD123+, CD303+, секретирует IFN α , IFN β , IL4, IL10, инициирует В-клеточный иммунный ответ и участвует в противовирусной защите. На стадии незрелости эта клетка похожа на плазматическую клетку, а на стадии зрелости приобретает морфологические черты классической ДК.

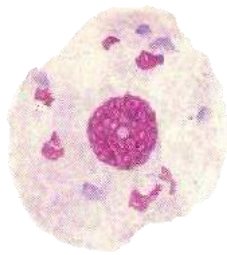
Фолликулярная дендритная клетка также играет большую роль в В-клеточном ответе, но она происходит не из кроветворных, а из мезенхимальных предшественников. Фенотип этих клеток характеризуется экспрессией CD35 (CR1), CD21 (CR2), CD32



(FcγRIIb). В отличие от других ДК, фолликулярные ДК не могут экспрессировать молекулы HLA II, самостоятельно презентировать антиген и инициировать первичный иммунный ответ. Но фолликулярные ДК способны к длительной кумуляции антигенов в виде иммунных комплексов и чрезвычайно важны для постоянной стимуляции В-клеток, вторичных ответов и поддержания памяти.

МОНОЦИТЫ И МАКРОФАГИ

Моноциты (monocytes) составляют примерно **4–8 %** среди лейкоцитов крови. Они развиваются из М-КОЕ, циркулируют в течение нескольких часов, мигрируют в ткани и превращаются в **макрофаги (macrophages)**. В последние годы описаны макрофаги, имеющие немоноцитарное происхождение.



Макрофаги играют важную роль в естественном иммунитете и адаптивных иммунных ответах. Они могут фагоцитировать микробы, иммунные комплексы и клетки-мишени, захватывать, процессировать и представлять антигены Т-клеткам, а также секретировать многочисленные продукты: *цитокины и хемокины, белки комплемента, матричные металлопротеиназы (например, коллагеназа), метаболиты арахидоновой кислоты, NO и другие кислородные радикалы*. Миграция моноцитов контролируется хемокинами CCL7, CX3CL1.

Макрофаги несут на себе ряд важных рецепторов, необходимых для связывания "паттернов" - TLR и CD14, комплемента - CR3 и CR4, Fc-фрагмента IgG - FcγRI (CD64). Известный макрофагальный маркер **CD68** является одним из scavenger receptors ("рецепторов-мусорщиков"). Также имеются костимуляторные молекулы, необходимые для взаимодействия с лимфоцитами в ходе адаптивного иммунного ответа: B7, CD40 и др. Известны две субпопуляции макрофагов: *воспалительные (M1)*, вовлечённые в CD4+Т-клеточный ответ и иммунное воспаление (ГЗТ), и *противовоспалительные (M2)*, ответственные за регенерацию. M2 также могут стимулировать опухолевый рост. Активация M1 обеспечивается через IFNγ и взаимодействие CD40L (на Th1) и CD40 (на макрофаге), а

инактивация - Th2 (IL10). Активация M2 осуществляется IL4, IL10 и IL13. Миграция макрофагов контролируется хемокинами CXCL14, CCL3-CCL5.

Специализированные формы резидуальных макрофагов:

- Kupffer's cells (печень),
- Mesangial cells (почки),
- Peritoneal macrophages (брюшина),
- Pleural macrophages (плевра),
- Pulmonary alveolar macrophages (лёгкие),
- Microglial cells (ЦНС),
- Macrophages костного мозга,
- Macrophages селезёнки,
- Macrophages лимфоузлов,
- Osteoclasts (костная ткань),
- Multinucleate giant cell (грануломы при ГЗТ).

Резидуальные макрофаги ответственны за развитие тканей, тканевой гомеостаз (клиренс старых клеток и тканевого детрита), но могут участвовать и в адаптивном иммунном ответе.

ПОЛИМОРФНО-ЯДЕРНЫЕ НЕЙТРОФИЛЫ



Нейтрофилы (neutrophils) являются короткоживущими клетками, называемыми «камикадзе» из-за того, что они сами становятся жертвами при **фагоцитозе** внеклеточно расположенных патогенов. Киллинг-эффект достигается за счёт нескольких *микробицидных систем* (см. «Фагоцитоз»).

Наряду с фагоцитозом нейтрофилы способны к нетозу. **Нетоз** (Neutrophil Extracellular Traps – NETosis) – быстрая внутриклеточная деконденсация хроматина, дезинтеграция ядерной мембраны и выброс ДНК наружу в виде «ловчей сети» для микробов. Предшествует нетозу дегрануляция нейтрофилов с выделением ими цитокинов и хемокинов. Нетоз описан также при тромбозе и системной красной волчанке. Способностью к образованию подобной сети обладают также эозинофилы и тучные клетки.

Нейтрофилы вовлечены в воспалительную реакцию, которая может даже именоваться как «нейтрофильное воспаление», и регуляторные межклеточные взаимодействия паракринного и аутокринного типов. Многие цитокины и хемокины регулируют активность

нейтрофилов: **IL8 (CXCL8)**, IL1, IL17, CXCL1-CXCL3, CXCL5-CXCL7.

Нейтрофилы составляют **45–70 %** среди лейкоцитов крови в норме, но значительно варьируют в зависимости от фазы, тяжести и типа течения болезни.



ПОЛИМОРФНО-ЯДЕРНЫЕ ЭОЗИНОФИЛЫ

Эозинофилы (eosinophils) являются клетками, известными своим участием в аллергических, противогельминтных и противопротозойных реакциях. Их фагоцитарная активность и цитотоксичность определяются *главным основным протеином, катионными белками, эозинофильной пероксидазой, лейкотриенами C4 и D4, фактором активации тромбоцитов (PAF), IL3, GM-CSF, IL5* и др. Цитотоксичность может быть реализована по отношению к паразитам с помощью антителозависимой клеточной цитотоксичности, к которой способны эозинофилы. Иногда роль эозинофилов в воспалении очень высока, и такое *воспаление называется эозинофильным*. Эозинофилы способны к формированию сетей, подобных тем, что образуются при нетозе.

Дифференцировка и активность эозинофилов регулируются многими цитокинами и хемокинами, включая **IL5, CCL11, CCL24, CCL26**. Эозинофилы составляют **2–5 %** среди лейкоцитов периферической крови.

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ



Базофилы (basophils) и тучные клетки (mast cells) вовлечены в *гиперчувствительность I типа* или *атопию* и взаимодействие с эндотелием, что инициирует воспалительную реакцию. Такая реакция может быть тяжёлой (анафилактический шок, астматический статус). Как и нейтрофилы, тучные клетки способны к нетозу. Тучные клетки участвуют в дифференцировке Т-хелперов типа 2 путём секреции IL4. Базофилы/тучные клетки содержат *гистамин, серотонин, нейтрофильный и эозинофильные хемотактические факторы, протеогликаны, дериваты арахидоновой кислоты* и др. и экспрессируют высокоаффинные Fc_εRI. При активации вырабатываются также *TNFα, IL3, IL5, GM-*

CSF, *IL4* и *IL13*. Миграция, дифференцировка и активность клеток регулируются *IL3*, *IL4*, *IL9*, *CCL11*, *CCL26*, но главную роль играет ***IL9***, вырабатываемый Th9. В последние годы появились данные о возможности функционирования тучных клеток как антиген-представляющих клеток.

Базофилы составляют только **0,5 %** среди лейкоцитов крови, а **тучные клетки** заселяют очень плотно многие зоны соединительной ткани вблизи сосудов, под слизистыми оболочками. Существует две субпопуляции тучных клеток (табл. 6).

Таблица 6

Субпопуляции тучных клеток

Критерий	Соединительно-тканые тучные клетки	Мукозальные тучные клетки (атипичные)
Триптаза	+	+
Химаза	+	-
Гистамин	+++	+
Основной протеогликан	Гепарин	Хондроитин сульфат
Основной арахидонат	PGD-2	LTC-4
Размер	Больше	Меньше
Локализация	Кожа, подслизистые	Слизистые

Глава 2

МУКОЗАЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА ПОЛОСТИ РТА

Мукозальная иммунная система является автономной подсистемой иммунитета. Главной составляющей мукозальной иммунной системы, наряду с *эпителием барьерных органов*, является *мукозоассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ, MALT)*, организованная в несколько этажей и распространяющаяся на разные органы (рис. 14).



Рис. 14. Отделы МАЛТ

I. ТАЛТ (TALT) – носоглотка, евстахиева труба, ухо;

II. НАЛТ (NALT) – носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктивы;

III. БАЛТ (BALT) – трахея, бронхи, лёгкие, грудные железы (у женщин);

IV. КАЛТ (GALT): (1) пищевод, желудок, тонкий кишечник; (2) толстый кишечник и проксимальные отделы уrogenитального тракта; дистальные отделы уrogenитального тракта;

ДАЛТ (SALT) – кожа (дерма).

Хоминг клеток в разные отделы МАЛТ не случаен, а контролируется хемокинами и экспрессией соответствующих рецепторов на этих клетках. Парентеральное введение антигена приводит к ответам на системном и мукозальном уровнях. Мукозальное введение антигена вызывает более выраженные мукозальные иммунные ответы.

Мукозальная система в разных отделах имеет свои особенности, но наиболее изучена КАЛТ. КАЛТ в отличие от НАЛТ формируется уже в эмбриогенезе и этот процесс IL7-зависим.

Факторы мукозальной иммунной системы:

- Сапрофитная микрофлора.
- Защитный эпителий.
- Слизиобразование, кератинизация и слюнообразование.
- Антимикробные пептиды: лизоцим, дефензины, лактоферрин, интерфероны, пропердин.
- Фагоциты.
- Комплемент.
- sIgA, IgG.
- Врождённые лимфоидные клетки (ILC) (включая НК-клетки).
- CD8 $\alpha\alpha$ + $\gamma\delta$ T-лимфоциты.
- CD4+ и CD8+ T-лимфоциты.

Сапрофитная микрофлора (в большинстве барьерных органов это лактобактерии и бифидобактерии, но в ротовой полости это сапрофитные нейссерии) имеет определяющее значение для мукозальной иммунной системы. Её значение заключается в следующем:

- Антагонизм по отношению к патогенной микрофлоре (продукция органических кислот, перекиси водорода и бактериоцинов, синтез молочной кислоты и снижение pH) и конкуренция с патогенной флорой за адгезивные сайты.
- Стимуляция иммунных ответов за счёт адьювантных свойств.
- Синтез витаминов и пищеварительных ферментов.
- Регуляция всасывания, проницаемости и моторики.
- Синтез H₂, CH₄, NH₃, CO₂ и регуляция газообмена.
- Антиоксический эффект.
- Стимуляция продукции муцина.
- Участие в процессах регенерации слизистой, обмена её билипидного слоя, предотвращение малигнизации клеток.

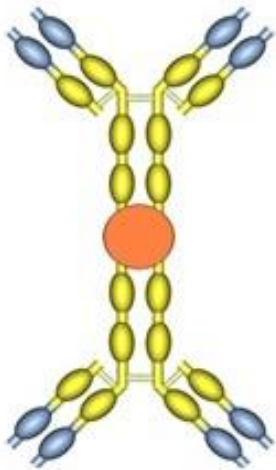


Рис. 15. Секреторный IgA

Секреторный IgA – важнейший фактор мукозальной иммунной системы (рис. 15). Существует два пути регуляции синтеза sIgA: 1) T-зависимый (контролируемый цитокинами T-клеток, прежде всего IL10) и 2) T-независимый (посредством BAFF). Первоначально IgA секретируется плазматическими клетками как полимерный IgA (pIgA), затем связывается с полимерным иммуноглобулиновым рецептором (pIgR). pIgR – это мембранная часть секреторного компонента (SC), синтезируемого эпителиоцитами. В последующем pIgA транспор-

тируется в просвет органа путём трансцитоза и становится sIgA. Секреторный компонент (SC) остаётся какое-то время связанным с димером sIgA, выполняя роль защиты sIgA от протеолиза, и действует как клей при присоединении sIgA к гликокаликсу.

TGFβ, IL6, IL10 и BAFF индуцируют переключение синтеза IgM на синтез IgA. Источниками TGFβ, IL6, IL10 и BAFF являются эпителиальные клетки, T-лимфоциты и дендритные клетки.

Функции sIgA:

- задержка микробной адгезии,
- нейтрализация вирусов и токсинов,
- ингибция каталитической активности микробных ферментов,
- противовоспалительное действие.

Противовоспалительное действие sIgA реализуется за счёт малой способности активировать комплемент, способности инактивировать хемотаксис фагоцитов, ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов (TNFα, IL1, IL6), стимуляции синтеза IL1ra.

Пространственно мукозальной иммунной системы для осуществления своей активности требуется два сайта: 1) индуктивные и 2) секреторные эффекторные.

Индуктивные сайты состоят из соответствующего отдела МАЛТ, включая фолликулы и околофолликулярные пространства с множеством клеток: B-клетки, T-клетки, макрофаги, дендритные клетки, плазматические клетки, ILC, тучные клетки и др. Наивные

В- и Т-клетки попадают в МАЛТ через высокие эндотелиальные вены (HEV). В МАЛТ отсутствуют афферентные лимфатические протоки, и экзогенные антигены без какой-либо трансформации проникают со слизистой оболочки в подслизистое пространство через специальные «складчатые» М-клетки ("microfold cells"). Субэпителиальные дендритные клетки могут эндоцитировать эти антигены, подвергать процессингу и представлять в комплексе с молекулами HLA лимфоцитам. Затем антигенспецифические дендритные клетки могут мигрировать в региональные лимфатические узлы и инициировать адаптивные иммунные ответы. Индуктивные сайты вместе с региональными лимфатическими узлами – это место иммунных ответов.

Секреторные эффекторный сайты находятся в просвете дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Секреторные эффекторный сайты – это место эффекторной активности как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Эффекторные клетки и молекулы попадают сюда из индуктивных сайтов и по возвращении из лимфатических узлов.

Мукозальная иммунная система полости рта включает четыре важных компонента: 1) НАЛТ и ТАЛТ, 2) барьерный эпителий, 3) слюнные железы, 4) собственный защитный аппарат зубов.

Миндалины – сосредоточение лимфоидной ткани ЛОР-органов и полости рта (ТАЛТ и НАЛТ). Для полости рта наибольшее значение имеет НАЛТ, которая включает две нёбные и одну язычную миндалины (табл. 7). Меньшее значение имеет ТАЛТ. Для миндалин характерна возрастная инволюция.

Таблица 7

Особенности лимфатического глоточного кольца
Waldeyer-Пирогова

Миндалины	Отдел МАЛТ	Тип эпителия	Наличие крипт
Глоточная миндалина (аденоиды)	ТАЛТ	Мерцательный цилиндрический	Нет
Трубные миндалины	ТАЛТ	Мерцательный цилиндрический	Нет
Нёбные миндалины	НАЛТ	Многослойный плоский неороговевающий	Есть
Язычная миндалина	НАЛТ	Многослойный плоский неороговевающий	Есть

Крипты (рис. 16) – место встречи иммунной системы и микробов – это эффекторный сайт МАЛТ. В пространство крипт постоянно высвобождаются не только sIgA и IgG, но и факторы естественного иммунитета (интерфероны, лизоцим, дефензины, белки комплемента и др.), слизь. Здесь находятся нейтрофилы, много микрофлоры, слизь, детрит.

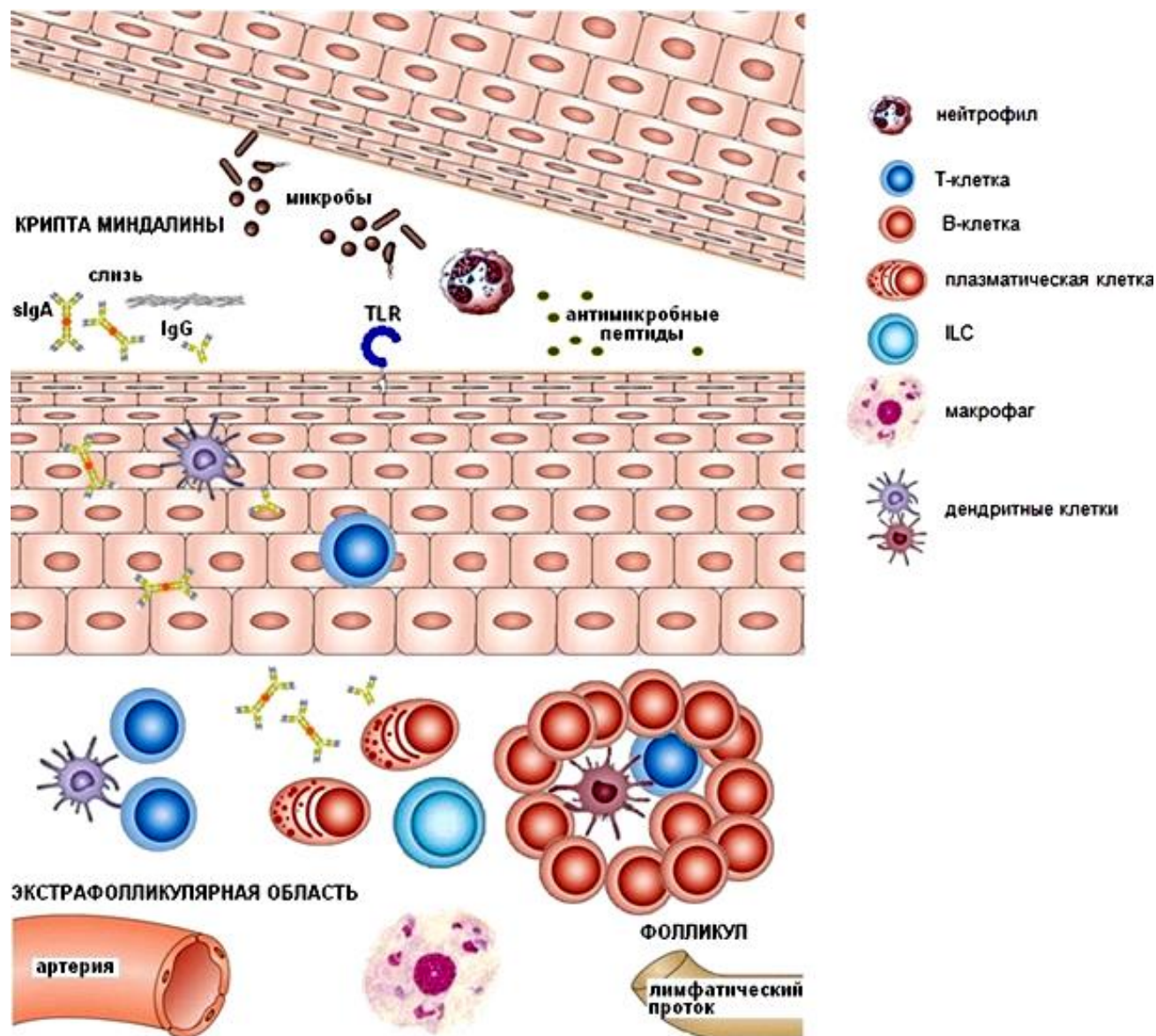


Рис. 16. Клетки иммунной системы в небной миндалине

Эпителий богато васкуляризован, через него проходят высокие эндотелиальные венулы. За счёт этого такой эпителий может быть легко инфильтрирован иммунокомпетентными клетками. Эпителиоциты экспрессируют TLR. Эпителий включает М-клетки (по-

добно КАЛТ), через которые осуществляется транспорт антигенов без их деградации, интраэпителиальные лимфоциты (преимущественно CD8 α ⁺ Т-клетки с γ δ TCR) и клетки Лангерганса.

Лимфатические фолликулы в миндалинах также называют нодулями (lymphoid nodules). Это В-зависимые зоны, где находятся В-лимфоциты, фолликулярные дендритные клетки, фолликулярные Т-хелперы (Tfh), происходят В-клеточные ответы с формированием плазматических клеток и синтезом секреторного IgA и IgG (sIgA>IgG). Иммуноглобулины через эпителий высвобождаются в пространство крипт или при их отсутствии в пространство, окружающее миндалину. Миндалины содержат наибольшее число В-лимфоцитов по сравнению с любым лимфоидным органом организма.

В субэпителиальных областях миндалин присутствуют интерстициальные дендритные клетки (ДК) двух субпопуляций: миелоидного происхождения (близкие к клеткам Лангерганса) и плазматоидные ДК. Обе субпопуляции являются незрелыми ДК, вовлечёнными в эндоцитоз и процессинг антигенов. Также здесь присутствуют макрофаги, нейтрофилы, врождённые лимфоидные клетки (ILC), плазматические клетки. В экстрафолликулярных областях находятся Т-зоны, хотя в целом в миндалинах Т-клеток намного меньше, чем В-клеток. Также здесь имеются ДК и макрофаги, вовлечённые в представление антигенов Т-клеткам. Это место Т-клеточных ответов.

Миграция клеток из НАЛТ происходит в шейные и подчелюстные лимфоузлы.

Эпителий с иммунокомпетентными клетками – второй важный компонент мукозальной иммунной системы полости рта. Многослойный плоский неороговевающий эпителий покрывает мягкое нёбо, внутренние губы и щёки, дно рта и вентральную поверхность языка. Слизиобразование, которое присуще такому виду эпителия, является фактором, направленным против колонизации условно-патогенных и патогенных микробов, включая кариесогенные виды (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Actinomyces viscosus* и др.). Многослойный плоский ороговевающий эпителий покрывает дёсна, твёрдое нёбо и дорзальную поверхность языка. Он имеет следующие слои: базальный, шиповатый, зерни-

стый, роговой. Для такого эпителия характерен другой антиколони-
зационный фактор – кератинизация (ороговение).

Слюнные железы – третий важный компонент мукозальной им-

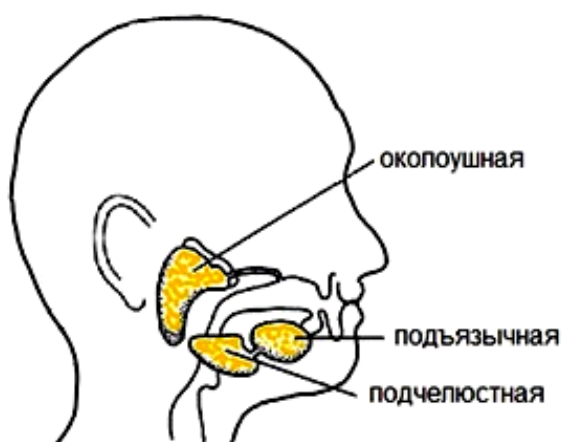


Рис. 17. Слюнные железы

мунной системы полости рта. Существует три пары крупных слюно-
слюнных желез: околоушные, подъязычные и подчелюстные, а
также малые железы (рис. 17). Все железы имеют сложное гистоло-
гическое строение, заключающееся в наличии секреторных, мио-
эпителиальных, стволовых и дру-
гих клеток, которые организованы
в ацинусы и протоки для прохож-
дения слюны.

Слюнообразование характеризуется образованием слюны – среды,
содержащей многие факторы мукозальной иммунной системы по-
лости рта: sIgA, IgG, IgM, лактоферрина, лизоцима, агглютининов,
лактопероксидазы, комплемента.

Таблица 8

Состав слюны

Белок	%	Содержание
Муцин MG1	5–20	
Муцин MG2	5–20	
Иммуноглобулины:	5–15	
sIgA		20 mg/100 ml
IgG		1,5 mg/100 ml
IgM		0,2 mg/100 ml
Агглютинины	1–2	
Лизоцим	1–2	2,5-5,0 µg/ml
Лактоферрин	1–2	
Лактопероксидаза	<1	
Дефензины	<1	
Кателицидины	<1	

Секретируемая ацинарными эпителиальными клетками пер-
вичная слюна является гипотоничной и может быть серозной (в

околоушных железах), слизистой (в малых железах) или смешанной (в подъязычных и подчелюстных железах). Из плазмы крови в неё поступают вода, электролиты, белки, метаболиты и гормоны (кортизол, половые и др.), а из слюнных желёз – особые компоненты. Затем, через сеть протоков вторичная слюна поступает в ротовую полость.

Большинство этих факторов описывается в разделе 3.3 «Фагоцитоз». В слюнных железах находятся многие клетки иммунной системы: дендритные клетки, нейтрофилы, макрофаги, CD4+Т-лимфоциты, В-клетки, плазматические клетки и др.



Рис. 18. Иммунная система зуба

Зубы представляют собой четвёртый компонент мукозальной иммунной системы полости рта, поскольку имеют собственный защитный аппарат (эмаль, периодонтальные связки, десневую жидкость) (рис. 18). Эмаль покрыта пелликулой, состоит из кристаллов гидроксиапатита, которые придают ей прочность и непроницаемость для микробов. Сквозь эмаль и дентинные каналы проходят колбовидные отростки одонтобластов, находящихся в пульпе и ответственных за образование дентина.

Периодонтальная связка (periodontal ligament) представляет собой иммунную мембрану, защищающую пародонт от внедрения болезнетворных микробов (*Porphyromonas gingivalis* и др. строгих анаэробных пародонтогенных бактерий). Некоторые зубоврачебные манипуляции могут повреждать её.

В эпителии десневой борозды содержатся скопления В-лимфоцитов и плазматических клеток. Десневая борозда - это неглубокое углубление на границе нижней части эмали, которое достигает бесклеточного цемента. Клеточный цемент представлен цементами; их питание осуществляется диффузно из периодонтальных связок. Ороговевающий эпителий десны в районе борозды переходит в неороговевающий и прочно прикрепляется к поверхно-

сти эмали, становясь двуслойным на дне десневой борозды. Десневая жидкость (gingival crevical fluid - GCF) представляет собой продукт не мукозального, а системного иммунитета (табл. 9). Она аккумулируется вокруг шейки зуба, образуясь путём транссудации из капилляров и прилегающего эпителия десны, и содержит клетки крови, антитела, цитокины, ферменты и другие гуморальные факторы. Нормальная скорость образования десневой жидкости у здоровых людей составляет 1–2 мл/сут. Жидкость из десневой борозды постоянно поступает в ротовую полость и смешивается со слюной в соотношении 1:500–1000. При возникновении зубной бляшки, кариеса и развитии пародонтита скорость образования GCF увеличивается.

Таблица 9

Сравнительное содержание клеток в десневой жидкости и крови

Клетки	Десневая жидкость	Кровь
Нейтрофилы	91–97%	45–60%
Моноциты и макрофаги	2–3%	5–10%
Лимфоциты	1–6%	19–37%
Т-клетки	30% от лимфоцитов	55–80%
В-клетки	70% от лимфоцитов	15–19%

Глава 3

ЕСТЕСТВЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

В.А. Beutler, J.A. Hoffmann и R.M. Steinman получили Нобелевскую премию (2011) за исследования в области естественного иммунитета, открытие TLR и обобщение связи разных механизмов естественного иммунитета и адаптивных иммунных ответов.

3.1. Острофазные белки

«Острофазная» реакция организма на начало воспаления в форме продукции провоспалительных и противовоспалительных белков является одним из механизмов естественного иммунитета. Существует также деление острофазных белков на позитивные (их концентрация при воспалении повышается) и негативные (их концентрация, наоборот, снижается).

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ

СРБ (С-реактивный белок) – пентамер из 5 субъединиц, содержание в сыворотке крови в норме до 8 мг/л, при внедрении бактериальных патогенов в течение 6–48 ч увеличивается до 500 мг/л. Механизмы действия:

- 1) прямой антибактериальный эффект за счёт связывания фосфорилхолина цитолемм;
- 2) опсонизация бактерий;
- 3) запуск классического пути активации комплемента.

МСЛ (маннозо-связывающий лектин) – белок, конформационно подобный C1q, поэтому он может 1) запускать комплемент по классическому пути, а также 2) связывает остатки маннозы на бактериальных цитолеммах и 3) является опсоином.

Сурфактантные белки SP-A, SP-D и фиколины L, M и H имеют похожие механизмы.

IL1 β , IL6, TNF α обладают системными воспалительными эффектами: подъем температуры, снижение аппетита, медленно-волновой сон, падение артериального давления, инфекционно-токсический шок. Наиболее агрессивным является TNF α .

C2a, C3a, C4a, C5a – фрагменты активированного компонента, обладают провоспалительной активностью. Наиболее агрессивным является C5a.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ

САА-белок (сывороточный амилоидный белок А) – белок, содержание которого в сыворотке крови в норме не превышает 10–20 мг/л, а в острую фазу воспаления – увеличивается в 1000 раз. Он имеет свойство «экстренной повязки» на повреждённых тканях. При патологии – полимеризация и развитие амилоидоза внутренних органов. Отмечается 20-кратное повышение этого белка при беременности и в старости.

α 2-макроглобулин, α 1-антитрипсин увеличиваются в 2–3 раза в острую фазу воспаления, обладают антипротеиназной активностью и способностью связывать IL1 β , IL6, TNF α .

Церулоплазмин увеличивается в 1,5 раза, обладает антиоксидантной активностью; переносит Cu⁺⁺, мобилизует Fe⁺⁺.

Фибриноген – белок, участвующий в свёртывании крови. Увеличивается в 2–3 раза при остром воспалении.

Гаптоглобин увеличивается в 2–3 раза, связывает гемоглобин.

3.2. Система комплемента

Комплемент (complement) представляет собой систему из 40 функционально связанных между собой плазменных белков, способных к последовательному активационному каскаду с конечным неспецифическим цитотоксическим (микробицидным) эффектом. Наряду с кинин-калликреиновой, свёртывающей и фибринолитической системами комплемент входит в состав мегасистемы Хагемана. В 1898 г. С. Bordet, будущий Нобелевский лауреат (1919), установил, что сыворотка иммунизированного животного *in vitro* обла-

дает явным бактериолитическим эффектом, который отменяется прогреванием до 56 °С или простой недельной экспозицией. Позднее было установлено, что это связано с особенной плазменной системой белков, которую назвали «комплементом» (С).

Система комплемента включает 5 групп белков:

1. *Белки-активаторы (начальные компоненты):* C1qrs, C2, C3, C4
2. *Белки конечной последовательности (терминальные компоненты):* C5, C6, C7, C8, C9
3. *Факторы альтернативного пути активации:* D, В, Р (пропердин)
4. *Белки-ингибиторы и белки-инактиваторы:* фактор I, карбокси-пептидазы, C4b-связывающий белок (C4bp), S- белок (витронектин), C1-ингибитор (C1-INH), фактор H, DAF (CD55), протектин (CD59), MCP (CD46) и др.
5. *Рецепторы к белкам комплемента:* CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), C5aR (CD88) и др.

Основными функциями комплемента являются:

- 1) микробицидная (по отношению к бактериям, вирусам, грибам и простейшим);
- 2) онколитическая;
- 3) участие в воспалительных реакциях;
- 4) активация фагоцитоза;
- 5) взаимодействие в другими плазменными системами мегасистемы Хагемана;
- 6) участие в регуляции иммунных ответов.

Биосинтез белков комплемента происходит в печени, эпителии тонкого кишечника, макрофагах костного мозга и селезёнки. Синтез и потребление, также как и активация и ингибция, находятся в лабильном равновесии. В некоторых случаях полипептидные цепи одного компонента (C1 и C8) синтезируются отдельно и собираются подобно бинарному оружию непосредственно перед секрецией. У плода синтез белков комплемента регистрируется с 6-й недели, а цитолитическая активность – с 10-й недели беременности.

Система комплемента может активироваться по нескольким путям, главными из которых являются **классический** и **альтернативный**. В процессе активации компоненты комплемента расщеп-

ляются на фрагменты, более крупный и более мелкий. Эти фрагменты обладают биологической активностью, вызывая боль (C2a), отёк (C4a), поддерживая воспаление (C3a, C5a), активируя фагоцитоз (C3b), стимулируя хемотаксис нейтрофилов (Ba). В конце каждого пути активации образуется мембранатакающий комплекс (C5b6789...9), который пробуравливает мембраны клеток-мишеней, нарушая осмотическое равновесие цитоплазмы и межклеточной среды (рис. 19).

1. Классический путь запускается циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), в состав которых входит IgM или IgG и антиген. Этот путь также может запускаться СРБ, маннозо-связывающим лектином (лектиновый путь), сурфактантными белками SP-A и SP-D. Классический путь имеет большое значение в эффекторных реакциях естественного и адаптивного иммунитета.

C1 имеет сложную "тюльпаноподобную" структуру и состоит из 10 разных молекул: 6 C1q, 2 C1r и 2 C1s. Образование ЦИК меняет конформацию входящих в него иммуноглобулинов, которые фиксируют C1q, что приводит к высвобождению молекул C1r и приобретению ими ферментативных свойств. Субстратами для C1r являются молекулы C1s, которые высвобождаются из C1qrs и также приобретают ферментативные свойства. Субстратами для C1s являются компоненты C2 и C4.

Из схемы активационного каскада комплемента видно, что ключевыми для классического пути являются два фермента - конвертазы:

C4b2b – конвертаза I классического пути;

C4b2b3b – конвертаза II классического пути, а конечным продуктом - мембранатакающий комплекс.

2. Альтернативный путь запускается бактериальными липополисахаридами (ЛПС), денатурированными белками, IgA, IgE, некоторыми лекарствами, клетками, протеиназами (протеиназный путь). Альтернативный путь имеет большое значение в реакциях естественного иммунитета.

ЛПС и другие инициаторы данного пути вызывают высвобождение из C3 исходного "запускающего" количества C3b. C3b связывается с фактором В (относящегося по номенклатуре к активаторам альтернативного пути) в комплекс C3bB, который служит субстра-

том для другого активатора - постоянно циркулирующей молекулы D, имеющей ферментативные свойства. В дальнейшем в процессе альтернативного пути образуются два ключевых фермента - конвертазы:

C3bBb – конвертаза I альтернативного пути;

C3bBb3b – конвертаза II альтернативного пути, а конечным продуктом, как видно из схемы активационного каскада, также является мембранатакающий комплекс. Роль фактора P (пропердина) заключается в стабилизации активности конвертаз альтернативного пути. Известно, что он обладает и непосредственным микробицидным действием.

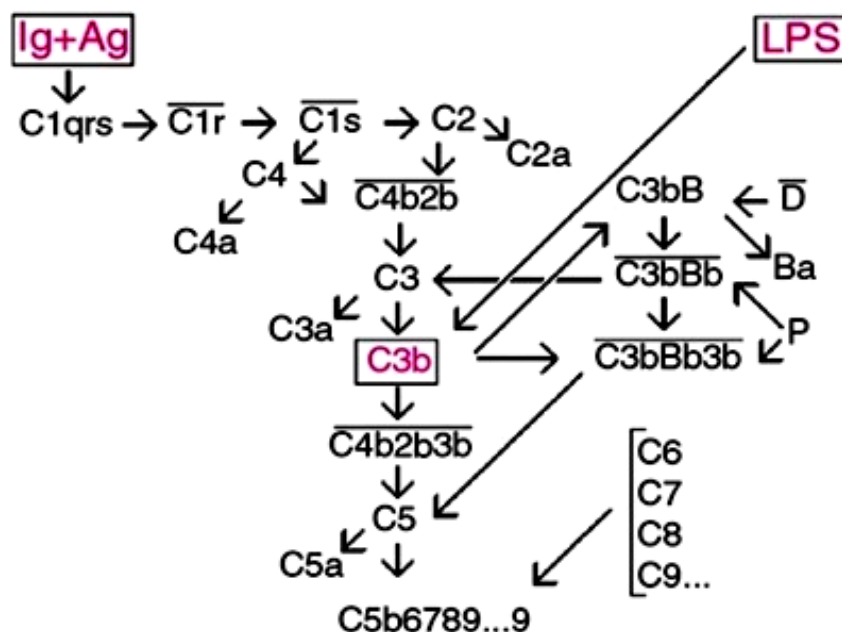


Рис. 19. Каскад активации комплемента

Регуляция комплемента осуществляется за счёт короткого срока жизни фрагментов и с помощью белков-ингибиторов и белков-инактиваторов.

С наследственными дефектами комплемента связаны некоторые болезни: наследственный ангионевротический отёк (**дефицит C1-INH**), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (дефицит CD59 и DAF), СКВ-подобные синдромы, гемолитическая анемия (дефициты различных компонентов и регуляторных белков). Считается, что комплементарные дефекты могут ассоциироваться с повышенной чувствительностью к *Neisseria meningitidis*.

3.3. Фагоцитоз

Феномен **фагоцитоза (phagocytosis)** был открыт Нобелевским лауреатом (1908), великим русским учёным И.И. Мечниковым. Нейтрофилы являются самыми быстрыми клетками, которые мигрируют к патогену под влиянием хемоаттрактантов: липополисахаридов, С3а, С5а, IL1, IL8, IFN γ , TNF α/β , PAF, LTB4, калликреина и др. При неспецифическом фагоцитозе перед поглощением частица связывается с такими опсонинами (opsonins) как СРБ, МСЛ, С3b, фибриноген и др., которые облегчают её захват. Макрофаги также способны к неспецифическому, но более медленному по сравнению с нейтрофилами поглощению объектов фагоцитоза. Иногда их называют "клетками-мусорщиками".

Основные стадии процесса фагоцитоза следующие:

1. **Хемотаксис** (chemotaxis).
2. **Опсонизация** (opsonization) и **адгезия** (adherence).
3. **Эндоцитоз** (endocytosis) и **цитотоксичность** (cytotoxicity).
4. **Деградация патогена** (pathogen degradation) и **экзоцитоз** (exocytosis).

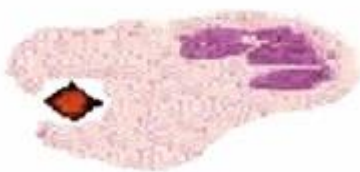


Рис. 20. Образование фагосомы

Хемотаксис – это движение фагоцита по направлению к патогенной частице в градиенте концентрации хемоаттрактанта. В процессе движения фагоциты постоянно меняют свою форму. Как показано выше, опсонизация является процессом взаимодействия фагоцита с сывороточным фактором - опсоном.

Фагоцитоз является неспецифическим, если в качестве опсонов служат любые другие вещества кроме антител. С помощью опсонов облегчается процесс **адгезии** объекта фагоцитоза и фагоцита, что приводит к активации мембраны последнего и началу "респираторного или метаболического взрыва" ("respiratory or metabolic burst"). Уже на этой стадии начинается микробицидность. Затем фагоцит с помощью псевдоподий охватывает патогенную частицу и эндоцитирует его. Образуется *фагосома* (рис. 20), которая в последующем сливается с лизосомами с формированием *фаголизозомы*.

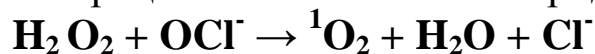
сом. В конце концов объект фагоцитоза разрушается и экзоцитируется во внешнюю среду.

Микробицидный (цитотоксический) потенциал нейтрофилов может быть реализован с помощью **кислородозависимых (oxygen-dependent)** и **кислородонезависимых микробицидных (oxygen-independent) систем**. При участии кислородозависимых механизмов происходит активация мембраны в ходе "респираторного или метаболического взрыва". Реакционные кислородные радикалы: **супероксиданион (superoxide anion)**, **синглетный кислород (singlet oxygen)** и **гидроксильный радикал (hydroxyl radical)** являются короткоживущими токсическими частицами, образующимися при гексозомонофосфатном шунте за счёт повышенного потребления кислорода и глюкозы. Генерация **оксида азота (nitric oxide)** более характерна для макрофагов и служит их главным микробицидным фактором. Эти радикалы индуцируют апоптоз, провоцируют перекисное окисление липидов, инактивируют некоторые ферменты и нарушают синтез ДНК и РНК микробов. Однако респираторный взрыв является потенциально опасным в плане деструкции собственных тканей, поэтому в норме он регулируется *супероксидной дисмутазой, каталазой, неферментными антиоксидантами* (витамины С, Е, А и др.). Ещё один важный микробицидный механизм связан с **системой миелопероксидаза-перекись водорода-галоген (myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system)**, которая инактивирует микроорганизмы путём галогенизации.

1. Генерация супероксиданиона:



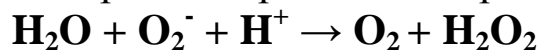
2. Генерация синглетного кислорода:



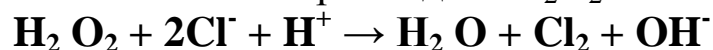
3. Генерация гидроксильного радикала:



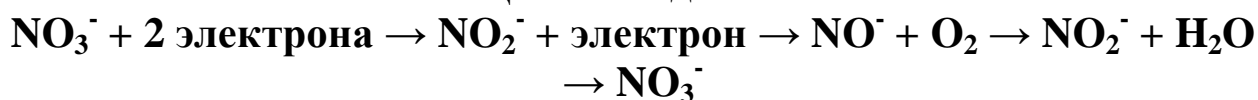
4. Генерация перекиси водорода:



5. Система миелопероксидаза- H_2O_2 -галоген:



6. Цикл оксида азота:



Кислородонезависимые системы связаны с факторами прямого воздействия на микробы. Лизоцим (lysozyme или 1,4- β -acetylmuramidase) деполимеризует мукопептиды, из которых состоят стенки некоторых бактерий, расщепляя 1,4- β -связи между фрагментами пептидогликанов (N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмураминовой кислоты). Лактоферрин (lactoferrin) ингибирует активность железосодержащих бактерий за счёт связывания этого элемента и потенцирует эффекты системы миелопероксидаза - перекись водорода – галоген. α -дефензин (α defensin) является ферментным положительно заряженным катионным белком, который взаимодействуя с отрицательно заряженными стенками бактерий, нарушает их целостность. Их синтез снижен при муковисцидозе.

Однако, фагоцитоз может быть незавершённым, при этом патоген персистирует. Имеется много иммунологических дефектов, обусловленных фагоцитарными расстройствами (хроническая грануломатозная болезнь, дефекты лейкоцитарной адгезии, синдром "ленивых лейкоцитов" и др.).

Фагоцитарный процесс сопровождается активацией эпителия, что включает воспалительную реакцию. К сожалению, нейтрофилы сами становятся жертвами своей активности и, как "клетки-камикадзе", погибают в этом процессе, потенцируя воспаление, а за счёт высвобождения ферментов – деструкцию собственных тканей.

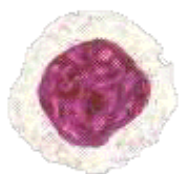
Фагоцитоз, который происходит с участием антител, является одним из специфических эффекторных механизмов В-клеток (специфический фагоцитоз). Опсонизация антителами IgM и IgG позволяет макрофагам и нейтрофилам фагоцитировать патогены и нейтрализовать их более эффективно. Посредством такой опсонизации любой патогенный объект превращается в гидрофобную положительно заряженную частицу. Субклассы IgG1 и IgG3 имеют самую высокую опсоническую активность, связываясь с патогеном через Fab-фрагмент, а с фагоцитом – через Fc-фрагмент. Фагоциты экспрессируют высокоаффинные рецепторы RI (CD64), RII (CD32) и RIII (CD16), которые обеспечивают адгезию и последующий эндоцитоз. Элиминация иммунных комплексов достигается по такому же механизму. Эозинофилы могут осуществлять свою антигельминтную активность путём опсонизации с помощью IgE (что

может быть также названо антителозависимой клеточной цитотоксичностью), что показано для *Schistosoma larvae*.

3.4. НК-клетки и интерфероны

Цитотоксичность – лизис клеток-мишеней путём апоптоза (без воспаления) под влиянием специализированных клеток и молекул. Неспецифическую цитотоксичность осуществляют субпопуляции НК-клеток (nature killer cells), относящихся к врождённым лимфоидным клеткам (ILC). НК-лимфоциты активируются интерферонами (IFN), IL2, IL15 и другими цитокинами.

Цитостаз – инактивация клеток-мишеней за счёт приостановки биосинтеза белков в них под влиянием специализированных клеток и молекул. Цитостаз осуществляется интерферонами (IFN).



НК-клетки – это большие гранулярные лимфоциты. Основная субпопуляция НК-клеток имеет фенотип $CD16^{hi}CD56^{lo}$. Для осуществления цитотоксической активности принципиально то, что эти клетки обладают двумя типами рецепторов: 1) KIR – killing-inhibitory receptors (ингибирующие цитотоксичность) и 2) KAR – killing-activating receptors (её активирующие). Большинство этих белков кодируются генами на 19 хромосоме. Характерно, что НК-лимфоциты убивают именно те клетки-мишени, которые в какой-либо момент не экспрессируют молекулы HLA I, распознаваемыми KIR, что является сигналом для активизации KAR (концепция "missing self"). Клетками-мишенями для НК-клеток являются:

- 1) аутологичные клетки, инфицированные вирусами;
- 2) опухолевые клетки;
- 3) собственные повреждённые и стареющие клетки.

Цитотоксичность реализуется путём апоптоза в течение 30–90 минут. НК-клетки в норме составляют до 10 % среди всех лимфоцитов крови. Миграция НК-клеток регулируется хемокинами CCL3-CCL5, CX3CL1.

Интерфероны (interferons, IFN) типа I (α, β) и типа II (γ) являются небольшими белками, которые имеют противовирусный, про-

тивоопухолевый, антипролиферативный, радиопротективный и иммунорегуляторный эффекты.

IFN типа I (IFN α и IFN β) продуцируются лейкоцитами, фибробластами и другими клетками и проявляют противовирусную (за счёт подавления репликации вирусов в заражённой и окружающих интактных клетках), иммуномодулирующую (активация цитотоксического потенциала NK- и CD8+T-клеток, стимуляция созревания дендритных клеток и В-лимфоцитов) и преимущественно **противовоспалительную** активность. Индукторами синтеза IFN типа I являются экзогенные «паттерны»: РНК и ДНК вирусов, липополисахариды грамотрицательных бактерий, неметилованные CpG-мотивы ДНК.

IFN типа II (IFN γ) секретируется T- и NK-клетками, имеет более слабый противовирусный и более сильный иммунорегуляторный эффект. Обладает **провоспалительной** активностью.

Для воздействия на клетку-мишень IFN α и IFN β используют рецептор CD118, а IFN γ - CD119. Противовирусная и антипролиферативная активность интерферонов основана на индукции ими в клетках-мишенях специальных энзимов. К настоящему времени известно несколько ферментов, индуцируемых интерферонами внутри клетки, заражённой вирусом. Наиболее исследованы следующие: 1) протеинкиназа R (PKR), 2) 2',5'-олигоденилатсинтетаза в сочетании с рибонуклеазой L (RNase L), 3) ГТФазы белков Mx (Mx protein GTPases). Результатом действия этих ферментов является блокада вирусной транскрипции, деградация вирусной РНК, ингибирование трансляции вирусных белков.

Глава 4

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

4.1. Общая характеристика адаптивных иммунных ответов

Иммунный ответ (immune responses) – взаимодействие клеток иммунной системы в связи с внедрением антигена (называемого иммуногеном), которое приводит в конечном итоге к удалению этого антигена из макроорганизма и формированию иммунной памяти к нему.

Суть такого взаимодействия состоит в антигензависимой дифференцировке или прайминге лимфоцитарного клона до его способности к эффекторным функциям. Иммунный ответ является специфическим, но не изолированным процессом, который протекает только в периферических органах иммунной системы. Как правило, он сопровождается **реакциями естественного иммунитета** (такими, как фагоцитоз, активация комплемента, НК-клеток и т.д.). В целом все клетки, участвующие в иммунном ответе, могут быть разделены, как уже было сказано в разделе 1.3, на антигенпредставляющие, иммунорегуляторные, эффекторные и клетки памяти.

Нативные антигены внешней среды инициируют естественные, физиологические иммунные ответы. Память при таких ответах, как правило, пожизненная. Вакцины и анатоксины в ходе иммунизации вызывают искусственные иммунные ответы и искусственную иммунную память, длительность которой исчисляется годами. Целью современной биотехнологии является разработка вакцин с максимально долгой (если возможно, то пожизненной) иммунной памятью.

Естественные иммунные ответы на безусловно-патогенные инфекции, если нет иммунодефицитного состояния, носят характер

эрадикационных (immune clearance), т.е. патоген уничтожается в макроорганизме полностью, и в последующем к нему формируется пожизненная память. Иммунные ответы вследствие реактивации условно-патогенной инфекции, являющейся неотъемлемой частью макроорганизма (например, стафилококки, стрептококки, клебсиеллы и др.), по своему характеру **сдерживающие (immune containment)**, так как их эффекторная, «рабочая» фаза продолжается до нескольких месяцев.

Иммунные ответы на аллергены и аутоантигены (эндоантигены) являются **патологическими** и приводят к формированию хронического иммунного воспаления. Такие ответы являются медицинской проблемой.

Иммунологическая толерантность – противовес активному иммунному ответу, "специфическое молчание" на антиген. Он называется в этом случае толерогеном. Естественная толерантность наблюдается в отношении аллергенов, пищевых белков, аутоантигенов, антигенов нормальной микробиологической оболочки тела и у женщин относительно антигенов сперматозоидов мужчины.

СТАДИИ АДАПТИВНЫХ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

1. Эндоцитоз антигена, его обработка внутри антигенпредставляющей клетки (**процессинг**), загрузка на белки HLA I или HLA II и представление лимфоцитам.
2. **"Двойное распознавание"**.
3. Сигнальная трансдукция и **активация лимфоцитарного клона**.
4. Пролиферация лимфоцитарного клона (**клональная экспансия**).
5. Созревание клеток клона (**дифференцировка**) до способности выполнять эффекторные функции и образование клеток памяти.
6. **Эффекторная активность** – "работа" клеток клона по эрадикации или деактивации антигена.

Типы (направления, пути) адаптивных иммунных ответов уже были указаны ранее, в разделе 1.1. Однако здесь нами будет дана их более развёрнутая характеристика.

ТИПЫ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

В-КЛЕТОЧНЫЕ (ГУМОРАЛЬНЫЕ) ОТВЕТЫ:

1. Простой В-клеточный ответ – образование антител класса IgM без формирования долговременной памяти.

2. Развёрнутый В-клеточный ответ – образование антител классов: IgM, IgG, IgA, IgE и В-клеток памяти.

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ОТВЕТЫ:

1. Т-клеточный ответ с образованием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (Т-киллеров) и CD8+ Т-клеток памяти.

2. Т-клеточный ответ с образованием CD4+ Т-клеток эффекторов воспаления (ГЗТ) и CD4+ Т-клеток памяти.

Простой В-клеточный ответ запускается не только антигенами, но и «паттернами», являющимися частью внеклеточно-расположенных патогенов, включая условно-патогенные микробы. В результате долгосрочная иммунная память не развивается, а эффекторная активность обусловлена ранними антителами класса IgM.

Развёрнутый В-клеточный иммунный ответ инициируется антигенами внеклеточно расположенных патогенов, протекает с участием CD4+Т-хелперов 2-го типа, включает синтез всех классов антител, включая высоко-аффинные IgG, имеющие высокую эффективность. В результате формируется долговременная иммунная память за счёт В-клеток памяти.

CD8+ Т-клеточный ответ развивается преимущественно на антигены вирусных патогенов. В ходе этого типа ответа требуется «помощь» CD4+Т-хелперов 1-го типа. Эффекторную роль выполняют цитотоксические CD8+Т-лимфоциты, включающие механизмы апоптоза собственных клеток организма, инфицированных вирусом. При этом не происходит запуска воспалительного процесса, а вирус уничтожается. Носителями долговременной иммунной памяти являются CD8+ Т-клетки памяти.

CD4+ Т-клеточный ответ развивается на разнообразные внутриклеточные патогены. Наивные CD4+Т-клетки соответствующего клона в начале выступают как Т-хелперы 1-го типа, в последующем они созревают до эффекторных CD4+Т-клеток воспаления. Носителями долгосрочной иммунной памяти являются формирующиеся в ходе ответа CD4+ Т-клетки памяти.

Анимации по каждому типу иммунного ответа представлены на сайте ssmu.immunology.sibhost.ru.

4.2. Процессинг антигена

Антигенпредставляющие клетки (дендритная клетка, макрофаг и В-лимфоцит) первыми сталкиваются с нативным антигеном и эндоцитируют его. Дендритные клетки, являясь самыми профессиональными антигенпредставляющими клетками, «отлавливают» и пиноцитируют большинство антигенов повсюду и загружают их эпитопы на HLA I и HLA II. Макрофаги фагоцитируют большие либо внутриклеточно расположенные антигенные объекты: бактерии, грибы, простейшие и т.д. и загружают их эпитопы на HLA II. В-клетки пиноцитируют различные токсины и загружают их эпитопы также на HLA II.

Следующее событие, **процессинг (processing)**, предполагает разборку молекулы антигена внутри антигенпредставляющей клетки. Процессированный антиген приобретает иммуногенные свойства, так как экспрессируется на поверхности клетки в комплексе с молекулами HLA I или HLA II, то есть в форме, доступной для распознавания Т-клетками. Имеются два пути процессинга антигена в зависимости от его типа:

1. Путь HLA II – для экзогенных антигенов (участвуют все виды антигенпредставляющих клеток).
2. Путь HLA I – для эндогенных антигенов, включая внутриклеточно расположенные антигены микробного (вирусного) происхождения (участвуют только дендритные клетки).

ПУТЬ ПРОЦЕССИНГА, СВЯЗАННЫЙ С HLA II

Этот путь предполагает процессинг экзогенных антигенов, которые презентруются в ассоциации с молекулами HLA II наивным CD4+ Т-клеткам и В-клеткам. Сначала такие нативные антигены эндоцитируются и расщепляются протеолитическими энзимами в эндосомах (лизосомах). В это время молекулы HLA II в ассоциации с инвариантной цепью (Ii) синтезируются и собираются в эндоплазматическом ретикулуме. Шаперон Ii-цепь, включая CLIP-область, необходима для защиты желобка молекулы HLA до того момента, пока антиген не будет загружен. Затем комплекс HLA II/Ii-цепь транспортируется в эндосомы, где Ii-цепь утрачивается, а другие шапероны, HLA-DM и HLA-DO, комплексуется с молекулой

HLA II, чтобы стабилизировать «пустоту» желобка последней до момента загрузки антигена. Когда молекула HLA II связывается с антигенным пептидом, весь комплекс транспортируется на поверхность клетки.

ПУТЬ ПРОЦЕССИНГА, СВЯЗАННЫЙ С HLA I

Эндогенные и внутриклеточно расположенные антигены микробного происхождения загружаются на молекулы HLA I для представления наивным CD8⁺ Т-клеткам. Сначала, в противоположность экзогенным антигенам, такие цитоплазматические антигены перемещаются в цитозоль, где они расщепляются в крупном протеолитическом комплексе, протеасоме, который состоит из трёх компонентов (LMP-2, LMP-7 и MECL-1). После этого антигенные пептиды транспортируются через «туннель» TAP-1/TAP-2 в эндоплазматический ретикулум. В то же самое время здесь синтезируются молекулы HLA I, чей желобок находится под «защитой» шаперонов калнексина, затем кальретикулина, и комплексуется с разными другими шаперонами типа тапазин и др. Затем антигенный пептид загружается на желобок HLA I, и весь комплекс транспортируется на клеточную поверхность.

4.3. «Двойное распознавание»

Многие антигены попадают внутрь человеческого тела, но для включения специфических адаптивных иммунных ответов Т- и В-клетки соответствующего клона должны встретиться с антигенпредставляющей клеткой, презентующей соответствующий антиген. "Паттерны" и некоторые антигены распознаются В-клетками, что не требует помощи со стороны Т-хелперов (простой В-клеточный ответ). Большинство антигенов распознаётся по «полной программе» наивными CD4⁺ Т-хелперами 1-го типа, наивными CD8⁺ Т-клетками (чтобы включить Т-клеточные ответы или путь Т-хелперов-1) и наивными CD4⁺ Т-хелперами 2-го типа (для запуска развёрнутого В-клеточного ответа или пути Т-хелперов-2).

ТИПЫ СТИМУЛОВ

Распознавание в ходе иммунного ответа предполагает восприятие лимфоцитами трёх типов стимулов: одного специфического и двух неспецифических:

1. Антигенный пептид, загруженный на HLA I или HLA II.
2. Цитокины.
3. Костимуляторные молекулы (эрготипы).

Комплекс антигенный пептид/HLA I или HLA II представляет собой необходимый специфический сигнал. Секретируемые цитокины и костимуляторные молекулы, экспрессированные на антигенпредставляющей и антигенраспознающей клетках, являются двумя неспецифическими сигналами. Более того, требуется также взаимодействие между адгезивными молекулами для обеспечения устойчивого контакта между клетками.

РАСПОЗНАВАНИЕ КОМПЛЕКСА АНТИГЕН/HLA I или HLA II

Специфический TCR распознаёт антиген, а корецепторы CD4+ или CD8+ - HLA II или HLA I как синхронный специфический стимул. Это так называемое «**двойное распознавание**» (**dual recognition**), т.е. одновременное распознавание «своего» и «не своего». Этот универсальный феномен был открыт Нобелевскими лауреатами (1996) P.C. Doherty и R.M. Zinkernagel.

Контактная зона между TCR и комплексом антиген/HLA I или HLA II называется «**иммунологическим синапсом**». Ассоциированная с TCR молекула CD3 ответственна за трансдукцию сигналов состоявшегося распознавания внутрь распознающей клетки и реэкспрессию TCR.

Специфический BCR В-клетки распознаёт антиген, а корецепторы CD19/CD21/CD81 – соответственно HLA II. Молекулы Ig α (CD79a)/Ig β (CD79b), ассоциированные с BCR, способствуют проведению сигнала внутрь В-клетки и реэкспрессию BCR на В-клетке, т.е. функционируют подобно молекуле CD3 на Т-клетках.

На следующих схемах (рис. 21–24) представлено взаимодействие клеток при распознавании, а также все три типа сигналов.

Т-ХЕЛПЕР-1-ЗАВИСИМЫЕ ПУТИ

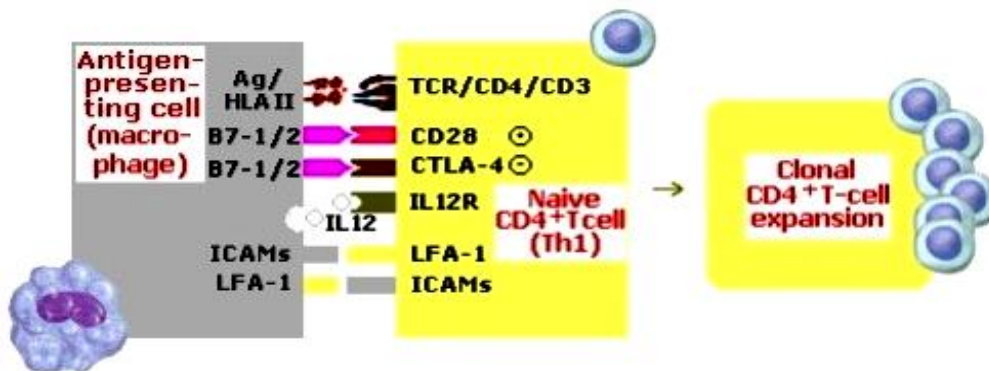


Рис. 21. Распознавание наивными CD4⁺T-клетками (Th1)

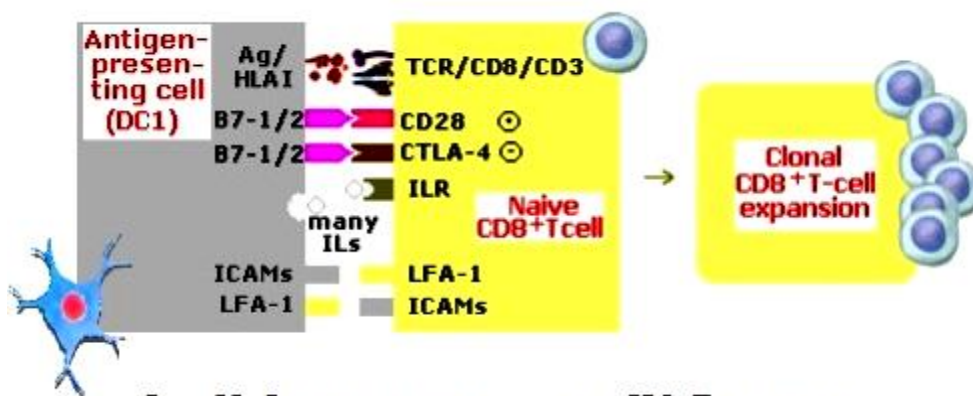


Рис. 22. Распознавание наивными CD8⁺T-клетками

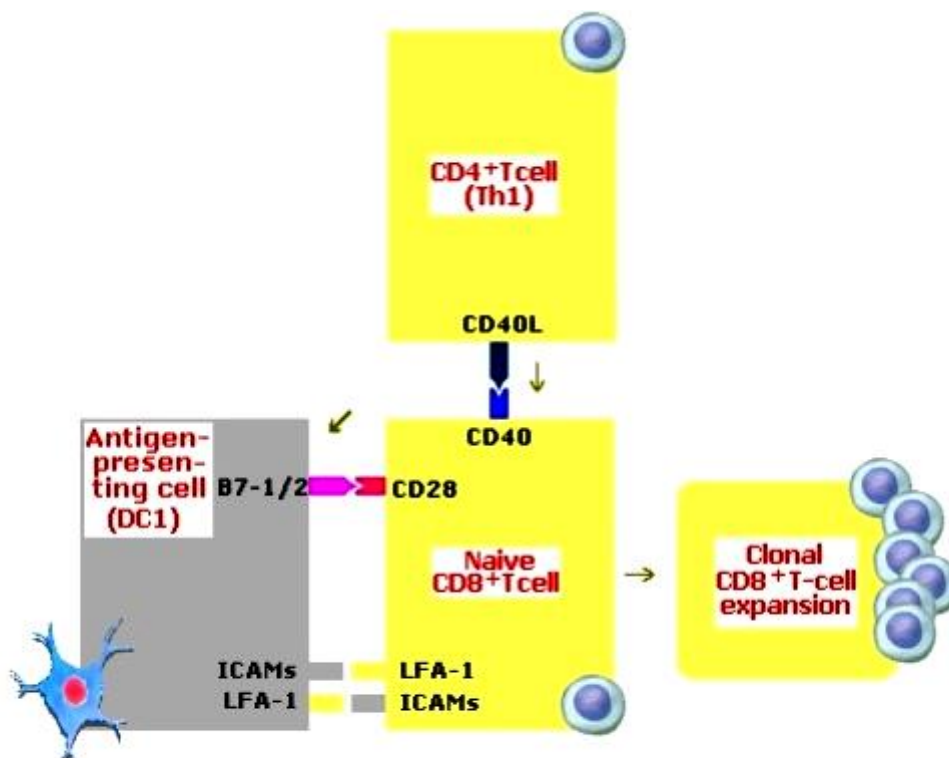


Рис. 23. "Помощь" наивным CD8⁺T-клеткам со стороны CD4⁺T-клеток (Th1)

Т-ХЕЛПЕР-2/Tfh-ЗАВИСИМЫЙ ПУТЬ

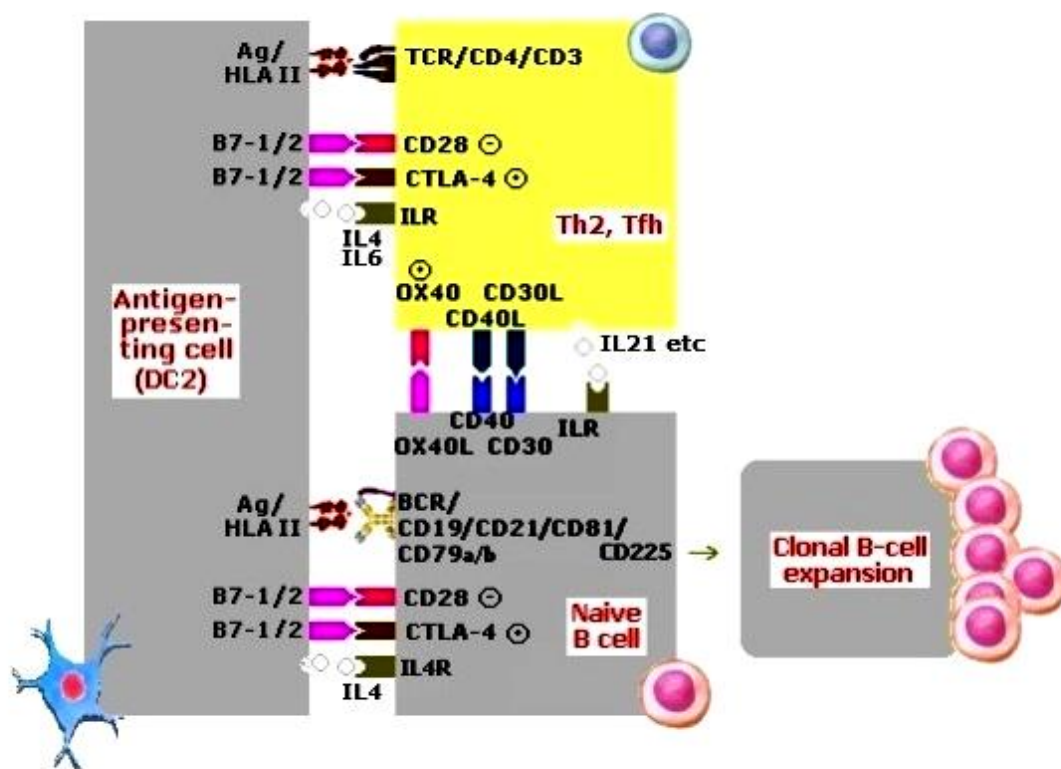


Рис. 24. Распознавание наивными В-клетками с "помощью" CD4+ Т-клеток (Th2/Tfh)

РОЛЬ КОСТИМУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ

Костимуляторные молекулы семейства В7, В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86) могут взаимодействовать с двумя контррецепторами: 1) через костимуляторную молекулу CD28, стимулируют Th1 и ингибируют Th2; 2) через костимуляторную молекулу CTLA-4 (CD152), стимулируют Th2 и ингибируют Th1.

Костимуляторная молекула CD40, взаимодействуя со своим лигандом, CD40L (CD154), стимулирует В-клеточную экспансию, синтез иммуноглобулинов и переключение их изотипов. Вероятно, такой же результат имеет связывание CD30 с CD30L (CD153). С другой стороны, обратный сигнал от В-клеток Т-клеткам при взаимодействии OX40L с OX40 (CD134) приводит к пролиферации Th2/Tfh. Молекула CD22, которая присутствует только на зрелых В-клетках, обеспечивает ингибирующий сигнал для гуморального ответа.

В настоящее время описано много других костимуляторных молекул.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВЫХ СИГНАЛОВ

T- и В-лимфоциты получают неспецифические цитокиновые сигналы не только от антигенпредставляющих, но и других клеток. Обратный сигнал, как например через $IFN\gamma$, способствует поддержанию экспрессии HLA I и HLA II на поверхности антигенпредставляющих клеток. Цитокины, стимулирующие иммунный ответ на ранних стадиях, могут быть разделены на две группы в зависимости от Th1- или Th2-профиля соответственно:

- 1) IL12, IL2, IL18, $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ и $TNF\beta$ (от макрофагов, дендритных клеток, НК-клеток);
- 2) IL4 (от дендритных клеток, В-лимфоцитов, тучных клеток).

Цитокины действуют, соединяясь со своими рецепторами на антигенраспознающих клетках.

На следующих этапах (рост, дифференцировка, переключение изотипов антител) регулирующее влияние оказывают и другие цитокины.

РОЛЬ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ

Адгезивные молекулы типа β_2 -интегрин LFA-1 (CD11a/CD18) и его контррецепторы ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD50) обеспечивают длительный устойчивый контакт между клетками.

4.4. Активация лимфоцитарного клона и клональная экспансия

СИГНАЛЬНАЯ ТРАНСДУКЦИЯ И АКТИВАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Для **активации клона** специфические и другие сигналы, чтобы иметь последующую эффективность, должны быть преобразованы и усилены внутри принимающей клетки серией реакций. При контактах «антиген-клетка» и «цитокин-клетка» данный лимфоцит активируется и инициирует клональную экспансию других клеток, секрецию ими цитокинов и хемокинов, а также рост моноцитов и гранулоцитов. Проведение сигнала внутрь называется **сигнальной трансдукцией (сигналингом)**, которая имеет следующие стадии:

1. Активация каскада тирозинкиназ (состав уникален для каждой пары лиганд-рецептор!).
2. Вовлечение адаптерных протеинов).

3. Включение первичных сигнальных путей (например, цикла фосфатидилинозитол дифосфата).

4. Транскрипция гена (например, IL2).

Обычно при Т- и В-клеточных ответах активируется не более 0,0001–0,001% от числа всех лимфоцитов. TCR и BCR имеют короткие цитоплазматические хвосты и у них отсутствует ферментная активность. Для проведения сигнала внутрь клеток помогают молекулы CD3 или Iga/Igβ, которые имеют участки ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activating motif), чьи тирозиновые остатки фосфорилируются тирозинкиназами разных семейств.

При **Т-клеточном сигналинге** в процесс вовлекаются тирозинкиназы Syk, Zap70 и p56^{lck}, которые через адаптерные белки LAT, SLP76, SLP-65/BLNK включают несколько первичных сигнальных путей. Эти пути приводят к транскрипции гена IL2 и пролиферации (митозам) Т-клеток. В первом случае мембранный фосфолипид фосфатидилинозитол дифосфат гидролизуется АТФ-зависимой фосфолипазой Cγ1 (PLCγ1) с образованием инозитол трифосфата и диацилглицерола. Эти продукты соответственно вызывают повышение внутриклеточного содержания Ca²⁺ и активируют протеинкиназу С. Среди эффектов протеинкиназы С выделяется активация ядерных транскрипционных факторов (NF-κB, AP-1, NFAT) для гена IL2. Второй сигнальный путь подразумевает активацию Rac/Pho ГТФаз с помощью фактора Vav, что играет важную роль в пролиферации и дифференцировке Т-клеток.

В-клеточный сигналинг в целом сходен с Т-клеточным, но имеет некоторые особенности. Имеют значение тирозинкиназы Syk и Btk, адаптерный белок BLNK и фосфолипаза Cγ2 (PLCγ2).

Большую роль в раскрытии механизмов сигнальной трансдукции принадлежит Нобелевскому лауреату (1999) G. Blöbel.

КЛОНАЛЬНАЯ ЭКСПАНСИЯ Т-КЛЕТОК

Клональная экспансия Т-лимфоцитов происходит в паракортикальных зонах лимфатических узлов, периартериолярных пространствах селезёнки и околофолликулярных областях МАЛТ. Клетки, распознавшие антиген, пролиферируют и превращаются в лимфобласты. Если CD8⁺ Т-лимфоциты создают большой клон клеток быстро, то CD4⁺ Т-лимфоциты пролиферируют более медленно.

Клональная экспансия регулируется разнообразными цитокинами (IL2, IL7, IL9, IL12, IL15, IFN γ , TNF и т.д. – для CD4+Th1 и CD8+T-клеток, а IL2, IL7, IL9, IL15, IL4 – для CD4+Th2). IL2 играет ключевую роль как фактор роста и для T- и для B-клеток. Молекула CD28 оказывает стимулирующее, CTLA-4 - ингибирующее действие на пролиферацию CD4+ T-клеток (Th1) и CD8+ T-клеток.

КЛОНАЛЬНАЯ ЭКСПАНСИЯ В-КЛЕТОК

Для активации и клональной экспансии B-клеток необходимо перекрёстное соединение антигена с несколькими BCR. Клональная экспансия B-лимфоцитов происходит в фолликулах (зародышевых центрах) лимфатических узлов, селезёнки и МАЛТ. В фолликулах B-клетки распознают антиген, представляемый фолликулярными дендритными клетками, вступают в митоз, формируя вторичные фолликулы (центробластная стадия). Рост B-клеток стимулируется цитокинами (IL2, IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, IL21, IFN γ , TNF и др.), регулируется фолликулярными T-хелперами (Tfh), близкими к Th2. Затем центробласты начинают превращаться в centroциты, которые мигрируют во внешние зоны фолликулов (centroцитарная стадия). Повышение аффинности BCR происходит за счёт соматических мутаций. Имеет место положительная селекция B-клеток с высокоаффинными BCR и отрицательная селекция клеток, имеющих низкоаффинные рецепторы.

Если BCR и цепь CD19 корецептора распознающей B-клетки соответствуют антигену и CD23 (на представляющей фолликулярной дендритной клетке), происходит экспрессия молекул семейства bcl-2, что предотвращает апоптоз B-клетки. В случае негативной селекции B-клетка подвергается апоптозу.

4.5. Дифференцировка лимфоцитов в ходе иммунного ответа

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-КЛЕТОК

Созревание T-лимфоцитов происходит в периферических органах иммунной системы, где предшественники T-эффекторов под влиянием цитокинов дифференцируются в эффекторные CD4+ T-клетки воспаления, эффекторные цитотоксические CD8+ T-клетки,

CD4+ и CD8+ клетки памяти. Одни и те же цитокины стимулируют рост и созревание Т-клеток.

По ходу дифференцировки Т-клеток нет изменений в их морфологии, но постепенно меняется их фенотип: усиливается экспрессия некоторых адгезивных молекул (**LFA-1, CD2, LFA-3**), появляется экспрессия **VLA-4**, у части утрачиваются **L-селектины**. Наконец, к 10-му дню клинических проявлений инфекционного эпизода они превращаются в эффекторные клетки, TCR которых имеют аффинность по отношению к антигену, совпадающую с исходной. CD8+ Т-клетки созревают быстрее, чем CD4+ Т-клетки. Продолжительность жизни эффекторных Т-лимфоцитов составляет несколько дней.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА В-КЛЕТОК

Созревание В-клеток начинается в лимфатических фолликулах, а заканчивается в костном мозге. Некоторые В-клетки мигрируют в МАЛТ для синтеза секреторного IgA. Дифференцировка В-клеток характеризуется последовательными морфологическими изменениями: *иммунобласт, лимфоплазмоцитоподобная и плазматическая* клетки. Последняя является антителопродуцентом.

Экспериментально показано, что иммунизация антигеном с одним и тем же эпитопом приводит к синтезу антител различных изоформ. Вначале наблюдается продукция IgM с пиком на 2–3-й дни острой инфекции. Все эти антитела имеют низкую аффинность по отношению к антигену. Затем появляются низко-аффинные IgG, которые постепенно превращаются в высоко-аффинные с пиком на 5–7-й дни. Переключение изоформы зависит от влияния цитокинов (табл. 10) и костимуляторных молекул.

Таблица 10

Цитокиновая регуляция переключения синтеза изоформ антител

Регуляторные клетки	Т-хелпер типа 2		Т-хелпер типа 1		Т-хелпер типа 2	
	Секретируемые цитокины	IL4, IL5, IL6, IL13	IL4, IL6, IL10	IFN γ , TNF	TNF	IL5, IL6, IL10
Изоформы (классы) иммуноглобулинов	IgM	IgG1	IgG2, IgG3	IgA	IgA	IgE, IgG4

Продолжительность жизни эффекторных В-лимфоцитов и плазматических клеток составляет несколько дней.

КЛЕТКИ ПАМЯТИ

Существует четыре типа клеток памяти: CD4⁺ Т-клетки памяти, CD8⁺ Т-клетки памяти, В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки – около 1,5 лет, обеспечивая дополнительный механизм поддержания синтеза антител.

Т-клетки памяти отличаются особым фенотипом: CD45R0⁺ (у наивных Т-клеток – CD45RA⁺), VLA-4^{hi}, CD44^{hi}, LFA-1^{hi}, CD2^{hi}, LFA-3^{hi}, имеют быстрый рециклинг, не зависящий от HLA и коstimуляторных молекул, и обладают способностью секретировать цитокины в более высоких концентрациях по сравнению с наивными клетками. В последнее время выделяют **центральные Т-клетки памяти (central memory T cells, T_{CM})**, которые пребывают во вторичных лимфоидных органах, и **эффекторные Т-клетки памяти (effector memory T cells, T_{EM})**, которые постоянно мигрируют между периферическими тканями, кровяным руслом и селезёнкой.

Фенотипическим маркером В-клеток памяти является **IgD⁺ IgM⁺ IgG⁺ IgA⁺ CD27⁺** (у наивных В-клеток – IgD⁺ IgM⁺ CD27⁺). Для образования В-клеток памяти, также как для переключения синтеза изоформ иммуноглобулинов, необходима экспрессия на

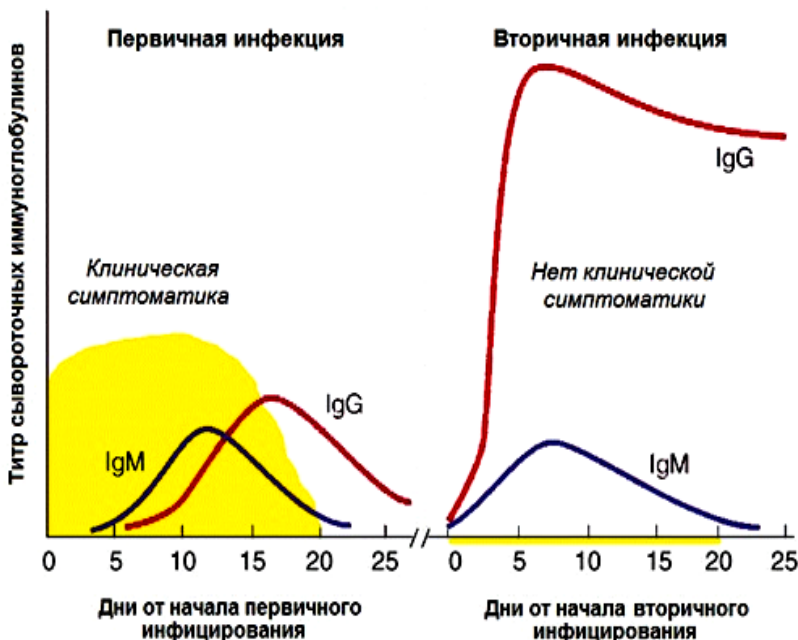


Рис. 25. Титры антител в зависимости от первичного или вторичного В-клеточного ответа

В-клетках молекулы CD40. Известен X-сцепленный синдром гипер-IgM-емии, при котором отсутствует экспрессия CD40 на В-клетках. Для выживания В-лимфоцитов памяти требуется высокая экспрессия Vcl-2.

Рисунок 25 иллюстрирует эффект В-клеток памяти.

4.6. Эффекторная активность

T-зависимые механизмы осуществляются соответственно эффекторными клетками, которые образуются в ходе двух типов T-клеточных иммунных ответов. Они имеют разные механизмы действия (апоптоз или воспаление):

1. **Апоптоз** клеток-мишеней, которые содержат антиген за счёт цитотоксических CD8+ T-клеток с дополнительным участием других клеток (например, НК-лимфоцитов).

2. Деградация антигена при **иммунном воспалении**, которое инициируется CD4+ T-эффекторами и опосредуется активированными макрофагами и другими клетками (ГЗТ).

B-зависимые механизмы связаны с участием нарабатываемых иммуноглобулинов в двух механизмах:

1. *Связывание антигенов иммуноглобулинами* является самым частым проявлением эффекторной активности B-клеточных иммунных ответов. Возможно два варианта:

а) **простая нейтрализация** антигена с образованием крупных иммунных комплексов. Утилизация таких иммунных комплексов осуществляется через FcRII (CD32) и FcRIII (CD16), которые экспрессируются на фагоцитах, с последующим расщеплением;

б) деградация антигена при **иммунном воспалении** с участием комплемента, запускающегося по классическому пути, средних и мелких по размеру иммунных комплексов и активированных фагоцитов и других клеток.

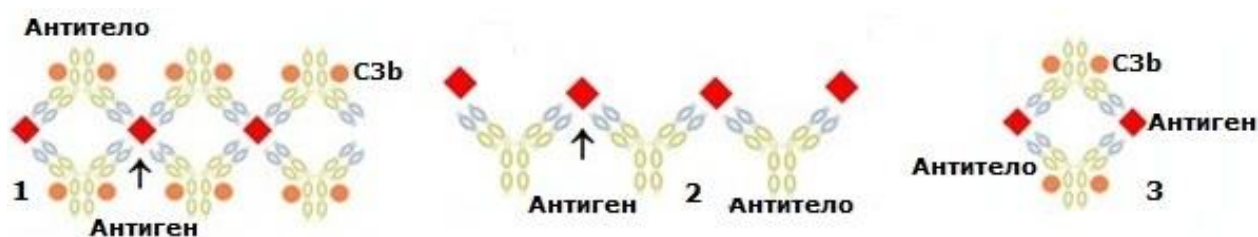


Рис. 26. Иммунные комплексы: крупные (1), средние (2) и мелкие (3)

Иммунные комплексы могут быть по размеру и составу крупными, средними и мелкими (рис. 26). Крупные иммунные комплексы образуются в избытке антител, содержат много молекул

иммуноглобулинов, С3b и могут легко фагоцитироваться в печени и селезёнке, в частности путём доставки туда эритроцитами, экспрессирующими рецептор для компонента – CR1. Формирование таких комплексов является физиологическим процессом. *Средние иммунные комплексы* образуются в избытке антигена, не содержат С3b, плохо утилизируются, вызывают развитие васкулитов, поэтому считаются патологическими. *Мелкие иммунные комплексы* формируются в условиях небольшого избытка антигена, включают С3b, что позволяет им быть переносимыми эритроцитами и фагоцитироваться. Однако они могут откладываться в тканях и потому считаются условно-патологическими.

2. *Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКЦ)*, наблюдается, например, при отторжении трансплантата и санации от гельминтов. АЗКЦ (рис. 27)



может осуществляться **НК-клетками**, которые при помощи FcγRIII (CD16) соединяются с IgG, направленным против антигена в стенке клетки-мишени трансплантата. При контакте с ней НК-лимфоциты осуществляют её апоптоз.

Эффекторной клеткой при АЗКЦ в случае санации от гельминтов выступают **эозинофилы**, которые экспрессируют FcRII (CD32) для связывания антител IgE и IgA, направленных против антигенов гельминта. Эозинофилы используют свои многочисленные биологические вещества (главный щелочной белок, эозинофильный катионный белок и др.) в попытке атаковать паразитов.

4.7. Регуляция иммунных ответов

Адаптивные иммунные ответы – хорошо регулируемый процесс. Регуляция имеет большое значение для 1) обеспечения нужного уровня специфичности и иммунной памяти, 2) ограничения эффекторных реакций протективными рамками, 3) защиты организма от нежелательных последствий гиперактивации иммунной системы (иммунное воспаление, аллергии и аутоиммунные расстройства).

Имеется, по крайней мере, несколько уровней такой регуляции:

1. Собственно иммунологические механизмы (внутрисистемные или механизмы ауторегуляции).
2. Контроль со стороны печени.
3. Нейро-эндокринная регуляция.
4. Генетическая регуляция.

К внутрисистемным механизмам относятся:

- 1) механизм отрицательной обратной связи;
- 2) идиотип-антиидиотипические и эрготип-антиэрготипические взаимодействия;
- 3) влияние естественных регуляторных Т-клеток (nT_{reg});
- 4) влияние адаптивных иммунорегуляторных хелперных субпопуляций Т-клеток.

Принцип **отрицательной обратной связи** заключается в следующем. Выработка высокоспецифических эффекторных Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов приводит к элиминации как нативного антигена, так и антигенпредставляющих клеток, что останавливает иммунные ответы. В эксперименте при одновременном введении животному антигена + IgG гуморальный ответ ослабляется, а при введении антигена + IgM усиливается. Если в ходе ответа удалить IgG путём плазмафереза, то ответ пролонгируется.

Идиотип-антиидиотипические взаимодействия несколько сложны для понимания. Любая антигенспецифическая молекула имеет уникальную конформацию своего антиген-связывающего сайта, который комплементарен структуре антигена. Этот идиотип сам может быть объектом иммунного ответа с формированием анти-идиотипической молекулы. Её структура будет представлять собой как бы "внутренний образ антигена". Имеется два вида антиидиотипических антител: гомо-анти-идиотипическое (направленное против антигенсвязывающего сайта) и эпи-анти-идиотипическое (направленное против каркасных структур Fab-фрагмента). Идиотип-анти-идиотипические молекулы как рецепторы могут в свою очередь сами распознавать либо связывающие сайты и их части, либо другие детерминанты снаружи, образуя тем самым устойчи-

вую сеть взаимодействующих рецепторов. Когда антиген попадает в эту систему, он индуцирует продукцию сначала идиотипов, а затем анти-идиотипов и так далее. В конечном счёте баланс сети восстанавливается, что приводит к окончанию первичного ответа. Эта концепция, предложенная Нобелевским лауреатом (1984) N.K. Jerne имеет много и сторонников, и оппонентов. Существует идея создания на её основе идиотипических вакцин, которая пока не получила большого развития.

По аналогии с идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями на костимуляторные молекулы (эрготипы) формируются **анти-эрготипические антитела**, которые обладают иммуносупрессивными эффектами.

Натуральные Т-регуляторные клетки (nT_{reg}) – это группа клеток тимического происхождения с фенотипами CD4⁺ или CD8⁺, экспрессирующие CD25^{hi}, FoxP3, CTLA-4. Это неадаптивные регуляторы. Они проявляют супрессорную активность в отношении CD4⁺ и CD8⁺ Т-эффекторов и NK-клеток через выработку TGFβ, IL10 и др. При стимуляции из них образуются индуцибельные iT_{reg} , Th3 и Tr1, играющие разные регуляторные роли, в том числе на мукозальном уровне. Естественные регуляторные Т-клетки (nT_{reg}) и их индуцибельные субпопуляции (iT_{reg} , Tr1, Th3) обладают следующими механизмами действия: 1) продуцируют иммуносупрессорные цитокины (TGFβ, IL10, IL35), 2) могут включать апоптоз аутореактивных лимфоцитов, 3) конкурируют с лимфоцитами за IL2 (имея CD25-цепь рецептора для IL2).

Интересно, что при опухолевом росте и паразитарных инвазиях отмечается существенное повышение числа nT_{reg} , а при атопиях и аутоиммунных расстройствах – снижение.

Открыты натуральные В-регуляторные клетки (**nB_{reg}**) со сходным неспецифическим иммуносупрессивным действием.

Адаптивные иммунорегуляторные хелперные субпопуляции отличаются большой гетерогенностью (табл. 11). В иммунологии долгое время господствовала концепция преимущественной роли Т-хелперов типа 1 и Т-хелперов типа 2 в регуляции всех иммунологических и иммунопатологических процессов. С открытием новых хелперных субпопуляций эта концепция претерпевает свою модернизацию.

Классическая парадигма Th1/Th2 предусматривает то, что Th1 включают и регулируют Т-клеточные ответы и переключение синтеза некоторых антител в ходе развёрнутого В-клеточного ответа, а Th2 включают и контролируют течение развёрнутого В-клеточного ответа. Они могут ингибировать друг друга и перенаправлять течение иммунного ответа. Основным инструментом влияния Т-хелперов являются цитокины (табл. 11).

Таблица 11

Основные адаптивные хелперные субпопуляции Т-клеток

Субпопуляция	Th1	Th2	Th17	Th22
<i>Название</i>	Т-хелпер 1	Т-хелпер 2	Т-хелпер 17	Т-хелпер 22
<i>Фенотип</i>	CD4+	CD4+	CD4+	CD4+
<i>Цитокиновый профиль (ключевые цитокины)</i>	IFNγ , IL2, TNF β , IL18	IL4 , IL5, IL6, IL10, IL13, IL33	IL17 , IL21, IL22	IL22 , IL13, FGF, CCL15, CCL17
<i>Клетки-мишени</i>	Т- и В-клетки, макрофаги, дендритные клетки	В-клетки, эозинофилы, тучные клетки	Т- и В-клетки, нейтрофилы, эпителиоциты	Эпителиоциты, фибробласты, Т- и В-клетки, гепатоциты, нейроны
<i>Функция</i>	Т-клеточные и В-клеточные ответы (переключение классов Ig)	В-клеточные ответы	Провоспалительные эффекты на слизистых и в коже, защита от оппортунистических инфекций (Staph., Candida), аутоиммунные ответы	Противовоспалительные эффекты на слизистых и в коже
<i>Кооперация</i>	Th17, ILC1, ILC17	Tfh, Th22, Th9, ILC2, ILC22	Th1, ILC1, ILC17, фагоциты	Th2, Th9, ILC2, ILC22, Th17

На иммунопатологическом уровне, поляризация в сторону Th1 наблюдается при внутриклеточных инфекциях, одной группе аутоиммунных болезней, повторных спонтанных абортах и др.; поляризация в сторону Th2 имеет место при атопических болезнях (IgE-

сенсбилизациях), приживлении несовпадающего по HLA фетального аллотрансплантата, другой группе аутоиммунных болезней.

Соотношения с новыми хелперными субпопуляциями (Tfh, Th9, Th17 и Th22) находятся в стадии исследований и дискуссий.

Фолликулярные Т-хелперы (Tfh) располагаются в лимфатических фолликулах вторичных органов иммунной системы – В-зонах, куда они мигрируют под влиянием CXCL5 и дифференцируются под воздействием IL6, IL21 и других цитокинов. Ключевым цитокином, который они секретируют, является IL21. Tfh и IL21 ответственны в физиологических условиях за активацию своих клеток-мишеней – В-лимфоцитов, их дифференцировку в плазматические клетки, гипермутации, переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов, формирование В-клеток памяти. На патологическом уровне Tfh могут участвовать в аутоиммунных расстройствах. В настоящее время пока нет полной ясности, являются ли Tfh самостоятельной хелперной субпопуляцией или стадией развития Th2, с которыми они показывают похожие физиологические эффекты.

Т-хелперы-9 (Th9) относятся к минорным хелперным субпопуляциям Т-клеток, работающим в синергизме с Th2 и Th22. Они генерируются из Т-индукторов под влиянием IL4 и TGFβ; основной их профиль цитокиновой секреции: IL9 и IL10. Th9 воздействуют на следующие клетки-мишени: тучные клетки, эозинофилы, барьерные эпителиоциты и CD8+Т-клетки, что позволяет им в физиологических условиях обеспечивать защиту от паразитов на слизистых оболочках и принимать участие в регуляции противоопухолевой защиты, а на патологическом уровне – участвовать в аллергическом и аутоиммунном воспалении (бронхиальная астма, язвенный колит, псориаз и др.).

Т-хелперы-17 (Th17) функционируют в коже и слизистых оболочках, куда они мигрируют под влиянием хемокина CCL6 и где обеспечивают регуляцию кожно-мукозального иммунитета. Основным цитокином, обеспечивающим дифференцировку Th17, является IL23, а ключевым цитокином, который они секретируют – IL17. Th17 воздействуют на клетки-мишени (Т- и В-клетки, нейтрофилы, эпителиоциты), активируют их и регулируют защиту от экстрацеллюлярных патогенов (бактерий, грибов). Показано, что в патологических условиях Th17 участвуют в патогенезе аутоиммунных бо-

лезней (ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз и др.). Наибольший синергизм Th17 проявляют по отношению к Th1.

Т-хелперы-22 (Th22) также действуют в барьерных органах, куда они мигрируют под воздействием хемокина CCL10. Цитокинами-индукторами их дифференцировки из Т-предшественников являются IL6, TNF α и др. Клетки-мишени: эпителиоциты барьерных органов, гепатоциты, нейроны. Th22 является амбивалентной хелперной субпопуляцией, которая может иногда проявлять себя как провоспалительная (в синергизме с Th17). Ключевой цитокин – IL22. В физиологических условиях Th22 стимулирует регенерацию тканей, регулирует защиту от экстрацеллюлярных патогенов (бактерий, грибов). В патологических условиях Th22 вовлекаются в хроническое воспаление при аллергиях и аутоиммунных расстройствах, работая в синергизме с Th2, Th9 и даже Th17.

Печёночная регуляция адаптивных иммунных ответов осуществляется через печень – главную "биохимическую лабораторию" макроорганизма, которая обеспечивает общий метаболический контроль гомеостаза. Почти все клеточные и субклеточные компоненты иммунной системы присутствуют в печени, поэтому печень можно рассматривать как один из иммунорегуляторных органов в связи с выполнением ею следующих функций:

1. Синтез многих структурных компонентов иммунной системы.
2. Окисление низкомолекулярных ксенобиотиков и превращение их в антигены.
3. Клиренс иммунных комплексов купферовскими клетками (макрофагами печени).
4. Синтез иммуносупрессивных факторов типа α -фетопротеина.
5. Участие в поддержании толерантности к некоторым антигенам за счёт CD16^{lo}/CD56^{hi} субпопуляции NK-клеток, а также NKT-клеток.
6. Участие в В-лимфопоэзе в эмбриональном периоде.



Нейро-эндокринная регуляция может быть рассмотрена в аспекте общего адаптационного синдрома и накапливающихся данных по *нейротрансмиттерам* – особым медиаторам, синтезируемым нейронами и обеспечивающим связь с клетками иммунной системы.

Великий учёный Н. Selye первым обратил внимание на нейроиммунные взаимодействия. С одной стороны, первичные и вторичные лимфоидные органы иннервируются нервной системой, а с другой стороны, клетки иммунной системы экспрессируют рецепторы для нейротрансмиттеров и нейропептидов и секретируют цитокины и хемокины, которые оказывают воздействие на нейроны. Через ось "гипоталамус - гипофиз - надпочечники" стресс, включая инфекцию, влияет на иммунную систему. Провоспалительные цитокины IL1, IL6 и TNF α могут активировать эту ось, но в ответ глюкокортикоиды в высоких концентрациях оказывают ингибирующее влияние, в частности за счёт стимуляции синтеза иммуносупрессивных цитокинов IL10, TGF β и IL35. Такие нейротрансмиттер-моноамины как норэпинефрин, допамин и серотонин наиболее важны в регуляции оси «гипоталамус - гипофиз – надпочечники».

Норэпинефрин (норадреналин) является стресс-мобилизующим симпатическим нейротрансмиттером. Он продуцируется в нейронах головного мозга, преимущественно в области моста, симпатических ганглиях, расположенных вдоль спинного мозга, а также в мозговом веществе надпочечников. Норэпинефрин оказывает иммуномодулирующее действие, т.е. может проявлять иммуностимулирующие и провоспалительные эффекты путём подавления активности pTreg и иммуносупрессивные и противовоспалительные эффекты за счёт ингибирования продукции TNF α , IL1 β и IFN γ .

Допамин – нейротрансмиттер, ответственный за эмоциональную сферу, чувство удовольствия и справедливости. Он секретируется клетками головного мозга, почек и иммунной системы. В физиологических концентрациях допамин оказывает иммуномодулирующее действие, вызывая поляризацию Th1/Th2 в сторону активации Th1. В экспериментах при иммунных ответах концентрация допамина в головном мозге резко возрастает. Однако *in vitro* продемонстрирован иммуносупрессивный эффект допамина.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) – нейротрансмиттер, синтезируемый энтерохромаффинной тканью и захватываемый тромбоцитами, базофилами и тучными клетками. Серотонин является ответственным за настроение, сон, аппетит, чувство удовольствия и беспокойства. Он подавляет продукцию таких провоспалительных

тельных цитокинов как $TNF\alpha$ и $IL12$ и отменяет поляризацию $Th1$. В экспериментах при иммунных ответах концентрация серотонина в головном мозге резко снижается.

Ацетилхолин, парасимпатический нейротрансмиттер, продуцируется в моторных нейронах, парасимпатической нервной системе и головном мозге. Он оказывает преимущественно иммуносупрессивное и противовоспалительное действие. В экспериментах при иммунных ответах концентрация ацетилхолина в головном мозге резко снижается, а при начале воспаления – повышается.

γ -аминомасляная кислота (ГАМК) является главным тормозным нейротрансмиттером в ЦНС, который образуется в ГАМК-эргических нейронах головного и спинного мозга. ГАМК проявляет противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты, например, подавляя продукцию $IL1\beta$, $IL6$, $IFN\gamma$ и $IL17$. В экспериментах концентрация ГАМК в головном мозге при начале инфекционного процесса возрастает.



Гипофиз состоит из трёх долей: передней, промежуточной и задней. Передняя доля вырабатывает **соматотропин (гормон роста, СТГ)**, **тиреотропный гормон (ТТГ)**, **адренокортикотропный гормон (АКТГ)**, **лактотропный гормон (пролактин, ЛТГ)**, **β -эндорфины** и **гонадотропины**. Эти гормоны высвобождаются из гипофиза под влиянием гипоталамических релизинг-факторов. Гормоны передней доли гипофиза проявляют преимущественно иммуностимулирующие эффекты, в частности стимулируют Т-лимфопоэз в тимусе. Однако β -эндорфины в высоких концентрациях могут оказывать иммуносупрессивное действие.

Гормон промежуточной доли гипофиза, **меланоцитстимулирующий гормон (МСГ)**, имеет противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты.

Задняя доля гипофиза является продолжением гипоталамуса. Здесь вырабатываются **антидиуретический гормон (вазопрессин, АДГ)** и **окситоцин**. Эти гормоны могут подавлять активность оси "гипоталамус - гипофиз - надпочечники", но проявляют мягкое иммуномодулирующее влияние.

Мелатонин, гормон эпифиза (шишковидного тела), является регулятором многих иммунных процессов, рассматриваемых как проявления стресса. Он имеет также снотворное действие (восстановление нарушенных биоритмов), антиоксидантный эффект, способность снижать концентрацию холестерина (холестерина) в крови.

Щитовидная железа вырабатывает **трийодтиронин (Т3)** и **тироксин (Т4)**, которые влияют на иммунную систему как иммуностимуляторы. К сожалению, аутоиммунные болезни щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса и др.) связаны со срывом аутоотолерантности и активацией иммунной системы под влиянием нескольких дополнительных факторов.

Поджелудочная железа вырабатывает несколько важных гормонов: **инсулин** (β -клетки), **глюкагон** (α -клетки) и **соматостатин** (δ -клетки), которые оказывают иммуномодулирующее действие с преимущественными иммуностимулирующими эффектами. Сахарный диабет типа 1 является серьёзным аутоиммунным заболеванием, обусловленным неадекватной активацией иммунной системы и аутоиммунным повреждением структур поджелудочной железы.

Надпочечники продуцируют более 30 различных гормонов, включая стероиды в корковом веществе и норэпинефрин и эпинефрин в мозговом веществе. В клубочковой зоне коры надпочечников вырабатываются минералокортикоиды, в пучковой зоне - глюкокортикоиды, а в сетчатой зоне - дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и половые гормоны.

Альдостерон, минералокортикоид, является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вовлечённой в патогенез гипертонической болезни. Относительно иммунной системы альдостерон оказывает иммуностимулирующее влияние. В настоящее время проводятся исследования о роли этого влияния на патогенез гипертензии.

Глюкокортикоиды проявляют заметный противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты, которые обусловлены подавлением синтеза провоспалительных цитокинов на транскрипционном уровне.

ДГЭА не ответственен за сексуальную активность, но этот гормон является ключевым посредником в синтезе половых гормонов. **Эстрогены** стимулируют активность Th2, а **ДГЭА** и **андрогены**

ны – Th1. Таким образом, в целом действие половых гормонов на иммунную систему является иммуномодулирующим.

Генетическая регуляция иммунных ответов важна для двух основных задач:

- 1) обеспечение нужного уровня специфичности эффекторов в конце иммунных ответов;
- 2) достижение необходимой силы иммунных ответов.

По ходу иммунных ответов должная специфичность достигается реаранжировками генов иммуноглобулинов и TCR и посредством соматических гипермутаций (для антител). Сила иммунных ответов связана с продуктами HLA II- и HLA I-генов и стимулирующим влиянием соответствующих цитокинов.

Основные гены, кодирующие синтез цепей иммуноглобулинов, располагаются на хромосомах 2, 14 и 22 (рис. 28).

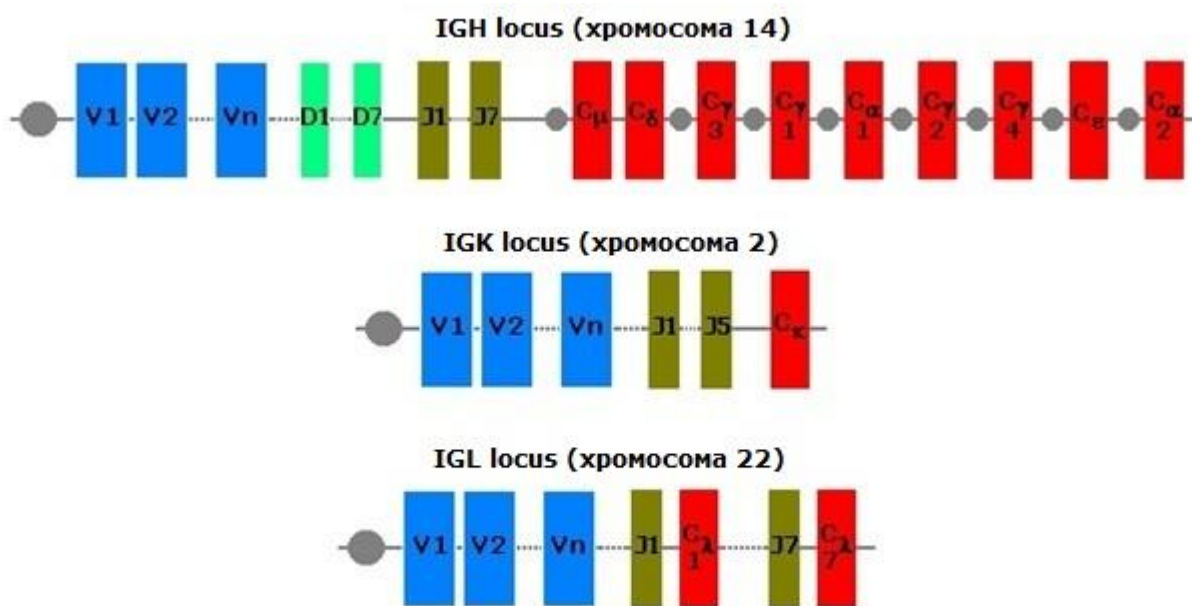


Рис. 28. Гены иммуноглобулинов

На рисунке 28 видно, что имеются гены для переменных (V) и константных последовательностей (C), а также гены, обеспечивающие разнообразие (D) и синтез соединяющих последовательностей аминокислот (J).

При В-лимфопоэзе, как было сказано ранее, процессы рекомбинации при синтезе, например, Н-цепей иммуноглобулинов, ката-

лизируются уникальными ферментами лимфоцитов – рекомбиназа-ми, синтезируемыми на основе генов RAG-1 и RAG-2.

При рекомбинации в непрерывную последовательность ДНК соединяются сначала DJ, затем LVDJ, потом LVDJC. Остальная ДНК вырезается и выбрасывается из генома в виде кольцевых последовательностей. В результате образуется ДНК для каждого типа цепей и каждого изотипа антител. Завершившие коммитмент В-клетки любого клона по специфичности способны синтезировать только IgM и IgD (рис. 29).

При поступлении антигена в ходе прайминга (иммунного ответа) «доводка» специфичности V-сегмента производится за счёт гипермутаций.

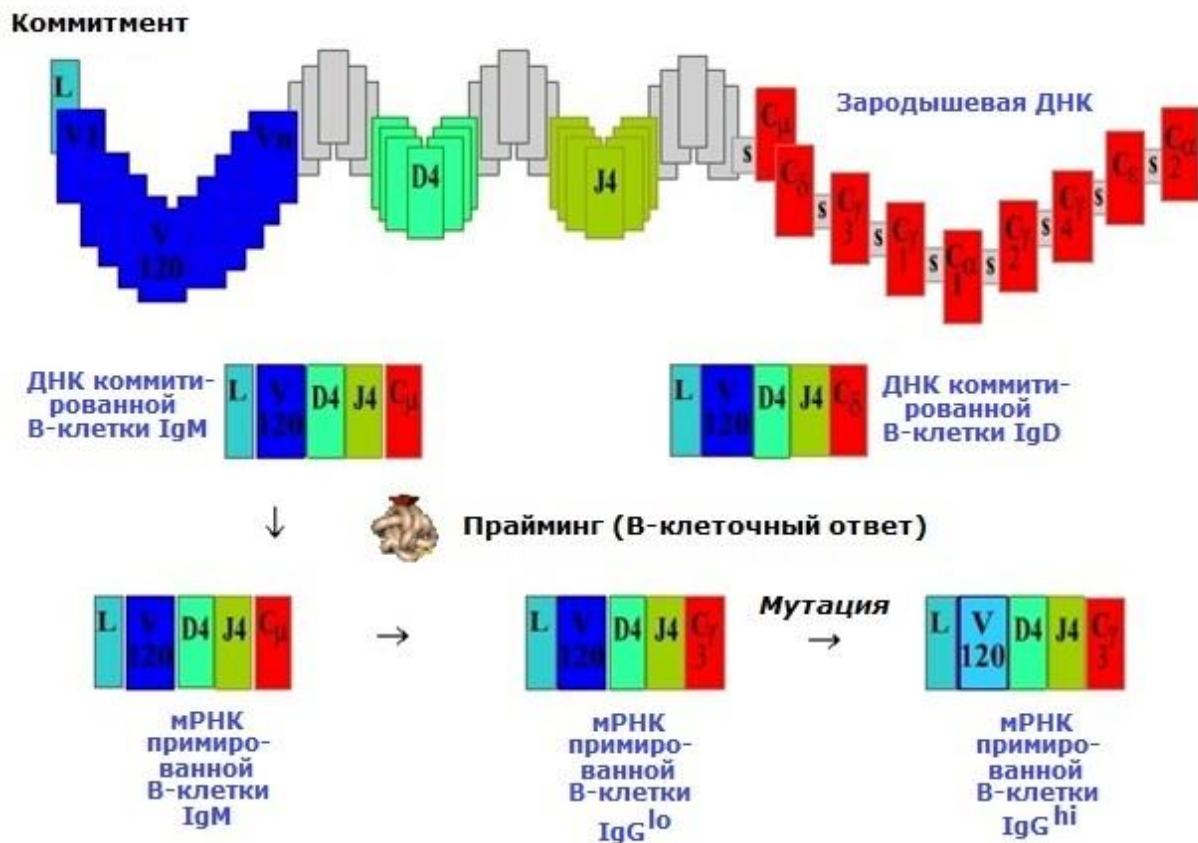


Рис. 29. Генетическая реаранжировка и мутация при В-клеточном ответе

За открытие генетического принципа генерации разнообразия антител S. Tonegawa был удостоен Нобелевской премии (1987). Похожим образом располагаются гены, синтезирующие цепи TCR Т-клеток (хромосомы 7 и 14) (рис. 30).

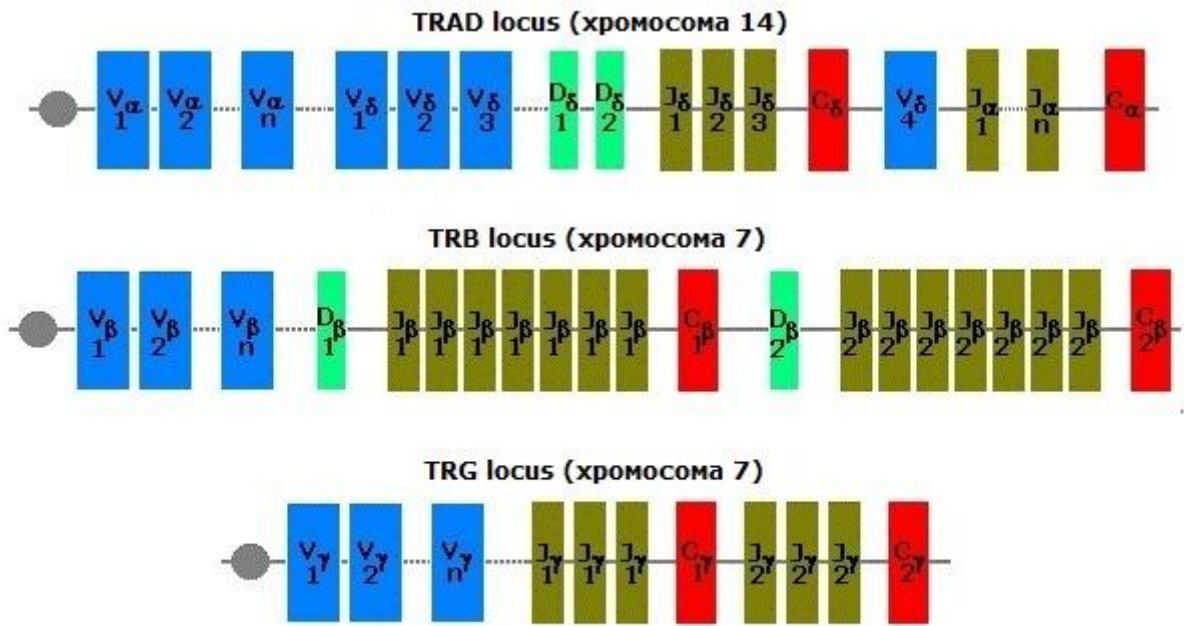


Рис. 30. Гены TCR

Контроль нужного уровня силы иммунных ответов обеспечивается HLA-генами на 6-й хромосоме, синтезирующими соответствующие белки HLA I и HLA II (рис. 31).

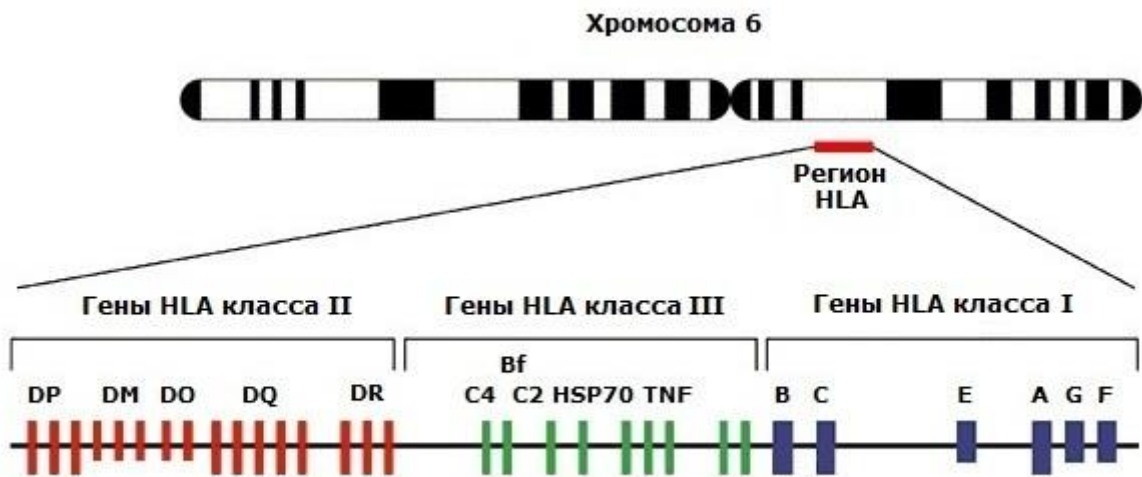


Рис. 31. Гены HLA

Желобок отдельной молекулы HLA у конкретного индивидуума может загружать различные антигены с разной эффективностью. Поэтому в отдельном организме возможно развитие сильного ответа к одним антигенам и более слабого к другим. Именно в этом смысле можно говорить о так называемых "генах иммунного ответа", локализованных в локусах HLA.

4.8. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунологическая толерантность (immunological tolerance) – это активный антигенспецифичный иммунный процесс (в отличие от неспецифической иммуносупрессии и иммунодефицита). Поддержание толерантности требует персистенции антигена (толерогена) в организме. Толерантность может быть индуцирована ко всем эпитопам какого-либо антигена или к одному или нескольким эпитопам. Носителями толерантности являются толерогенные Т- и В-клетки.

Возможна полная (Т+В) толерантность, либо отдельно Т-толерантность и В-толерантность. В эксперименте отдельная Т-толерантность чаще низкодозовая и более продолжительная, а В-толерантность чаще высокодозовая и менее продолжительная.

За работы в области толерантности F.McFarlane Burnet и P.V. Medawar были удостоены Нобелевской премии (1960).

Естественная толерантность наблюдается в отношении аллергенов, белков пищи, аутоантигенов (эндоантигенов), антигенов нормальной микробиологической оболочки тела (если нет реактивации условно-патогенной инфекции) и у женщин – относительно антигенов сперматозоидов мужчины. Некоторые антигены скрыты в *иммунологически привилегированных органах* (ЦНС, глаз, хрящ, эндокринные железы и др.). Они не приходили в соприкосновение с лимфоцитами в ходе коммитмента. Кроме того, они отграничены тканегематологическими барьерами, клетки которых вырабатывают большое количество супрессорных цитокинов (например, TGFβ). Эти аутоантигены из забарьерных органов не попадают в лимфоток. При срыве естественной толерантности развиваются соответственно аллергические, аутоиммунные болезни или женское иммунологическое бесплодие. Мужское иммунологическое бесплодие сродни аутоиммунной болезни.

Существуют следующие механизмы поддержания естественной толерантности:

1. Центральная толерантность (формируется в первичных органах иммунной системы):

- клональная делеция.

2. Периферическая толерантность (формируется во вторичных органах):

- активационно-индуцированный апоптоз;

- клональная анергия;

- клональное игнорирование;

- естественные регуляторные Т-клетки и их цитокины.

Центральная толерантность формируется в ходе лимфопоэза и отрицательной селекции в тимусе для Т-клеток и костном мозге для В-клеток, когда происходит апоптоз лимфоцитов, экспрессирующих высоко-аффинные TCR и BCR к собственным антигенам (**клональная делеция**). Однако небольшая часть таких лимфоцитов избегает апоптоза и поступает в периферические органы иммунной системы в неактивном виде – в состоянии анергии.

Периферическая толерантность обеспечивается рядом других механизмов.

1. **Активационный апоптоз** – CD8+Т-клетки и НК-клетки экспрессируют FasL (CD178) и запускают апоптоз аутореактивных Т-клеток, которые, будучи активированы аутоантигенами при отсутствии других активационных сигналов, экспрессируют Fas (CD95).

2. **Клональная анергия** – отсутствие функционирования аутореактивных Т-клеток за счёт низкой экспрессии TCR, корецепторов (CD4 или CD8), CD28, высокой экспрессии CTLA-4; отсутствие функционирования аутореактивных В-клеток за счёт шеддинга (сброса) BCR при воздействии больших доз антигена (высокодозовая толерантность), низкой экспрессии корецептора (CD19/CD21/CD81), высокой экспрессии CD28.

3. **Клональное игнорирование** – отсутствие иммунного ответа лимфоцитов по отношению к аутоантигенам "привилегированных зон" в низких концентрациях.

4. **Естественные регуляторные Т-клетки** (nT_{reg}) и их индуцибельные субпопуляции (iT_{reg} , Tr1, Th3), как уже было описано выше, 1) продуцируют иммуносупрессорные цитокины (TGF β , IL10, IL35), 2) могут включать апоптоз аутореактивных лимфоцитов, 3) конкурируют с лимфоцитами за IL2 (имея CD25-цепь рецептора для IL2). Это главный механизм поддержания ауто толерантности.

Искусственная толерантность – ареактивность к чужеродным антигенам (например, аллергенам при аллергических болезнях, антигенам трансплантата). Индукция такой толерантности может быть медицинской целью.

Существует также патологическая толерантность – это состояние ареактивности к антигенам патогенных микробов и опухолей, которое является следствием «иммуноредактирования». Срыв такой толерантности является медицинской целью.

Соответственно отмена или индукция толерантности может быть естественной и искусственной (медицинской).

Глава 5

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современная иммунологическая лаборатория, наряду с обязательным вспомогательным оборудованием, имеет два обязательных основных устройства: проточный цитофлюориметр (или сортер) и иммуноферментный анализатор. Забор крови на иммунологические исследования производится в соответствующих стерильных условиях в процедурном кабинете опытной процедурной медицинской сестрой. Кровь разделяется на клеточную и сывороточную фракции. Проточный цитофлюориметр используется для определения клеточных показателей функционирования иммунной системы, а иммуноферментный анализатор – гуморальных. Также оснащение иммунологической лаборатории предполагает наличие ламинарного бокса, иммунофлюоресцентного микроскопа, сцинтилляционного спектрофотометра, люминометра и других устройств.

ПРОТОЧНАЯ ЦИТОФЛЮОРИМЕТРИЯ

Эта технология (flow cytometry) широко используется, главным образом, для быстрого определения субпопуляций клеток в периферической крови, образцах ткани и клеточных суспензиях, связывания гормонов и вирусов к рецепторам на поверхности клеток, измерения внутриклеточных компонентов (общей ДНК, ново-синтезированной ДНК и т.д.) и оценки процессов (апоптоз, мобилизация внутриклеточного кальция и др.). Метод основан на связывании меченных флюорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток и учёте некоторых физических свойств этих клеток (диаметр ядра и соответственно размер клетки, а также гранулярность) при пропускании через них лазерного излучения (рис. 32).

Анимации по каждому иммунологическому методу представлены на сайте ssmu.immunology.sibhost.ru.

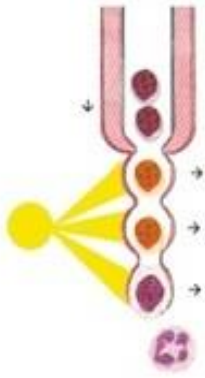


Рис. 32. Флюориметрия в потоке

Лучи лазера трёх типов (двух рассеянных и одного флюоресцирующего) последовательно пропускаются через каждую клетку. Фотодетекторы преобразуют фотоны света в электронные сигналы, которые анализируются компьютером. Клетки отображаются на плотях – диаграммах, показывающих клеточные скопления с одинаковыми параметрами рассеивания света и спектра флюоресценции.

Сначала предварительно меченные моноклональными антителами с флюорохромами клетки пропускаются через рассеянный свет, направленный прямо, и рассеянный свет под углом 90° . Световые сигналы фокусируются с помощью линз в фотодиодной трубке на фотодетекторы, усиливаются и измеряются. Первый параметр, Forward Scatter Count (FSC), позволяет идентифицировать размер клетки (большой или маленький), а второй, Side Scatter Count (SSC), даёт возможность определить наличие или отсутствие гранул в цитоплазме данной клетки. Этих двух параметров бывает достаточно, чтобы отличить лимфоциты от моноцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Затем с помощью иммунофлюоресценции устанавливается наличие или отсутствие антигенных маркёров на поверхности клетки, что позволяет отнести её к соответствующей субпопуляции. Для этих целей клетки, как указывалось выше, были предварительно мечены моноклональными антителами, конъюгированными с различными флюорохромами, которые имеют разный спектр флюоресценции. Например, fluorescein isothiocyanate (FITC) показывает зелёное свечение, а R-phycoerythrin (PE) – оранжевое. Каждая клетка может быть помечена одновременно, по крайней мере, 7 маркерами и более. Световые сигналы в многоскладчатых фототрубках (Photo Multiplier Tubes – PMT) фокусируются на фотодетекторы, усиливаются и регистрируются по отдельности как параметры Fluorescence Light (FL). Каждый параметр FL позволяет оценить содержание клеток, имеющих соответствующую метку и относящихся к соответствующей субпопуляции. Компьютер записывает информацию о

тысячах клеток в одном образце, представляет её графически в виде плотов (рис. 33) и распечатывает.

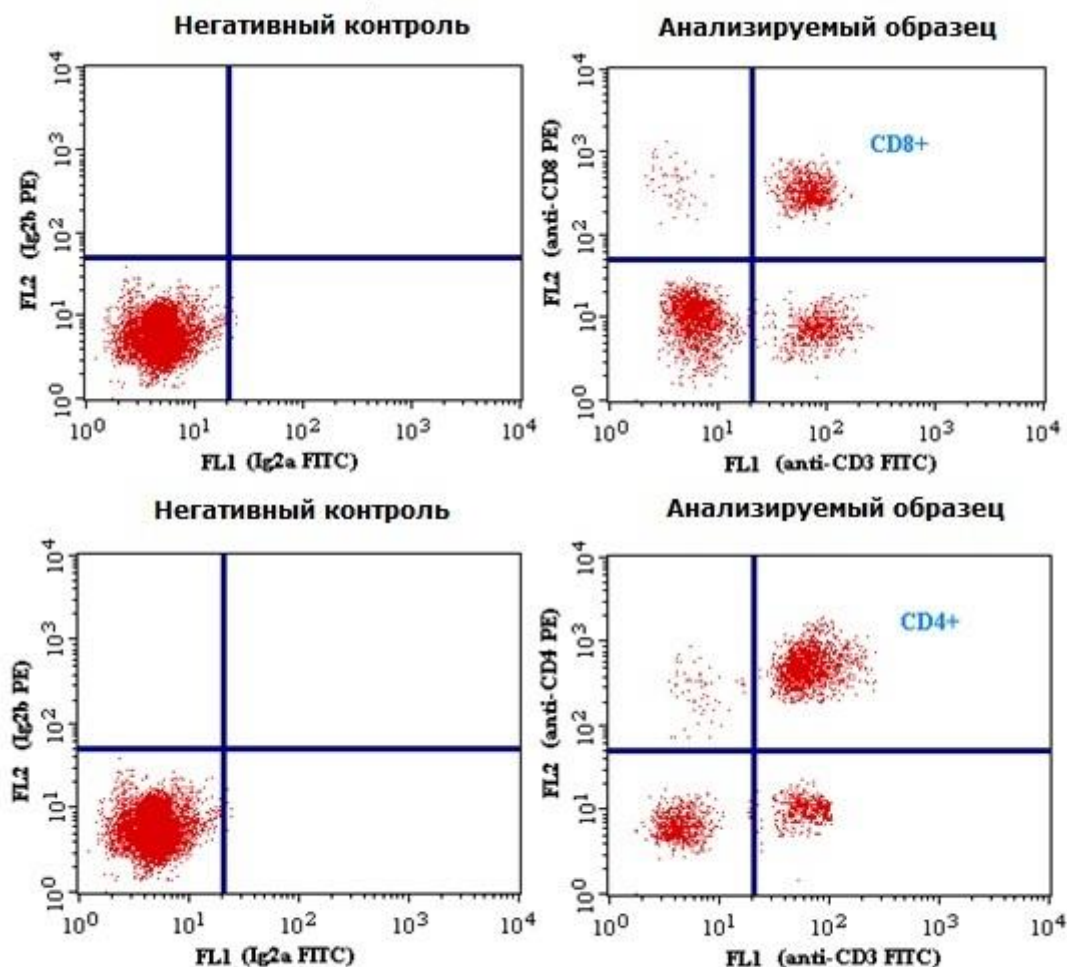


Рис. 33. Плоты флюориметрии в потоке

Более того, данная технология даёт возможность также на основе отличающихся физико-химических свойств сортировать и собирать различные клетки в отдельные пробирки.

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ (ИФА)

Иммуноферментный анализ (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) является очень точным методом определения любых концентраций разных белков (иммуноглобулинов, белков комплемента, цитокинов и др.) в жидких биологических средах. Моноклональное антитело (антитело1), специфичное к какому-либо антигену, предварительно абсорбируется на стенках микролунок (рис. 34). Если антиген присутствует в опытном образце, он будет связан и иммобилизован. В противном случае антиген будет удалён при

отмывании. Затем добавляется второе моноклональное антитело, направленное против данного антигена и конъюгированное с энзимом типа пероксидазы хрена (антитело2+фермент). В результате образуется "сэндвичподобный" комплекс антитело1/антиген/антитело2+фермент, который постепенно оказывается иммобилизованным на стенке микролунки. Добавление субстрата с хромогеном приводит к образованию окрашенного продукта, количество которого пропорционально количеству антитела2 и, следовательно, антигену, что может быть измерено фотометрически.

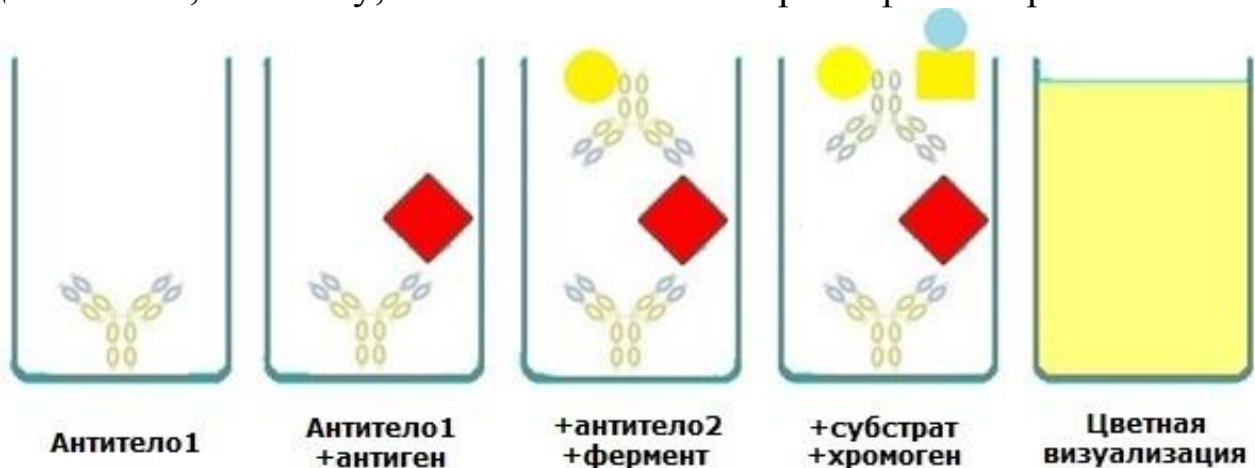


Рис. 34. Иммуноферментный анализ

ИММУНОБЛОТ (ВЕСТЕРН-БЛОТ)

Иммуноблот (immunoblotting, Western blot) применяется для идентификации конкретного антигена в смеси разных антигенов (например, ВИЧ). Первоначально смесь белков (антигенов) разделяется в полиакриламидном геле, затем белки с гелем электрофоретически переносятся на нитроцеллюлозную мембрану. В электрическом поле эти белки, покрытые отрицательно заряженным натрием додецил сульфатом (SDS), мигрируют к положительному электроду, на котором находится нитроцеллюлозная мембрана. Нитроцеллюлоза связывает любой белок, с которым она приходит в соприкосновение, поэтому она захватывает все мигрирующие белки. Они оказываются на мембране в том же месте, в котором были в геле. Таким образом, мембрана является "блотом" геля. Гель удаляется, а мембрана покрывается инертным белком (например, сывороточным альбумином) для устранения возможности попадания других белков.

Затем добавляются первичные антитела, специфичные к идентифицируемому антигену, которые за счёт альбуминовой плёнки непосредственно не прикасаются к мембране. После отмывания на мембране остаются только первичные антитела, связанные с конкретным антигеном.

Для визуализации используется дополнительная метка вторичными антителами, специфичными к Fc-фрагменту первичных антител. Вторичные антитела связаны с ферментом, а при добавлении хромогенного субстрата в месте локализации идентифицируемого антигена и первичных антител на мембране выпадают преципитаты цветного окрашивания.

РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

За разработку радиоиммунологического анализа (radioimmunoassay) R. Yalow получила Нобелевскую премию (1977). Метод используется для высокочувствительного измерения белков. Он основан на конкуренции антигена в образце и того же самого антигена, меченного радиоактивной меткой (например, ^{125}I), за антитела, содержащиеся в среде в определённом количестве. Если уровень антигена в образце низкий, преципитат покажет при сцинтилляционной спектрометрии высокий уровень радиоактивности, и наоборот.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ОКРАШИВАНИЕ

Исследование (immunofluorescence staining) позволяет визуализировать комплексы антиген-антитело при флуоресцентной микроскопии или в потоке лучей лазера и, поэтому, используется для иммуногистохимического окрашивания (рис. 35.) и потоковой цитометрии.

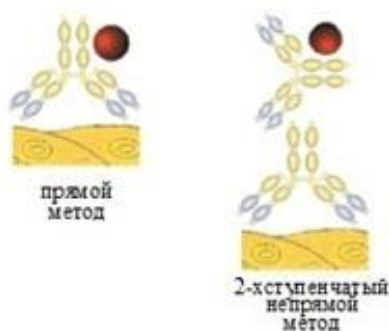


Рис. 35. Иммуногистохимическое окрашивание

При *прямом методе*, менее чувствительном, первичные моноклональные антитела, меченные флюорохромом (например, FITC), реагируют с антигеном в тканях. При *2-хступенчатом непрямом методе*, более чувствительном, меченные вторичные антитела реагируют с немеченными первичными, которые, в свою очередь, связаны

с антигеном в тканях. Существуют много модификаций многоступенчатого метода, которые используют принцип ИФА. В комплексе биотин+авидин+энзим авидин (или стрептоавидин), имеющий высокое сродство к биотину, выступает как мостик между флюорохромом и энзимом, а биотин позволяет связываться с антителами (biotinylated antibodies).

РЕАКЦИЯ БЛАСТТРАНСФОРМАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ (РБТЛ)

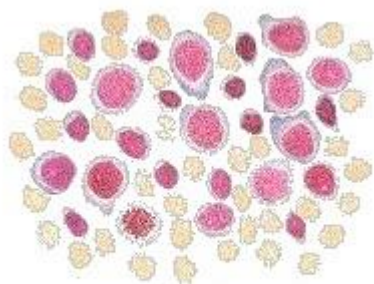


Рис. 36. РБТЛ

Этот классический метод – реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) (lymphoblast transformation test – ЛТТ) основан на способности сенсibilизированных лимфоцитов вступать в митозы с образованием лимфобластов под влиянием соответствующего антигена или неспецифических митогенов *in vitro*. Фактически дан-

ный метод позволяет оценивать клональную экспансию клеток, а также может использоваться для установления сенсibilизации при типе IV гиперчувствительности (раздел 6.2). Митогены - это вещества, способные индуцировать митозы. Имеется несколько митогенов для лимфоцитов: *липополисахариды (lipopolysaccharides)* грамотрицательных бактерий – для В-клеток, *митоген лаконоса (pokeweed mitogen – PWM)* – для Т- и В-клеток, *фитогемагглютинин (phytohaemagglutinin – PHA)* и *конканаваллин А (concanavallin A – ConA)* – для Т-клеток.

Для проведения исследования требуются ламинарный бокс и сцинтиляционный спектрофотометр. Разведённая гепаринизированная кровь помещается в специальную среду (например, фиколл-пак) с градиентом плотности 1,077 для разделения клеток на слои при центрифугировании. В результате образуются различные фракции: супернатант, лимфоциты + моноциты, среда, эритроциты + гранулоциты. Лимфоциты отделяются от моноцитов за счёт способности последних к адгезии, помещаются в специальную культуральную среду с антигеном или митогеном и инкубируются в течение 4-5 дней при 37°C. Подсчёт лимфобластов производится по включе-

нию ^3H -тимидина с помощью жидкого сцинтиляционного спектрофотометра или под микроскопом (рис. 36).

ТЕСТЫ НА ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

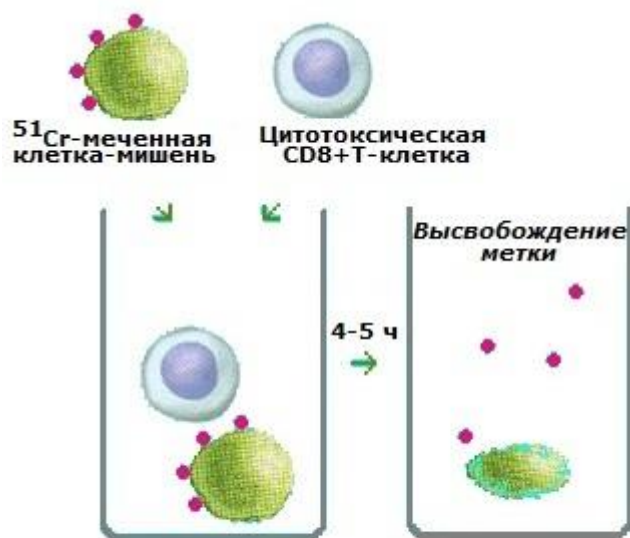


Рис. 37. Тест на цитотоксичность

Методы (cytotoxicity assays) основаны на инкубации исследуемых клеток (цитотоксические CD8+Т-лимфоциты или NK-клетки) с клетками-мишенями, мечеными ^{51}Cr , с последующим измерением повышения радиоактивности в культуральной среде (рис. 37). В качестве клеток-мишеней для цитотоксических Т-клеток могут использоваться собственные HLA-идентичные клетки пациента

(например, клетки, инфицированные вирусом). Для оценки активности NK-клеток применяется линия, которая высоко чувствительна к их действию (например, линия клеток эритролейкемии K562). Исследование проводится с использованием культур тканей в ламинарном боксе.

ОЦЕНКА МИКРОБИЦИДНОСТИ ФАГОЦИТОВ



Рис. 38. НСТ-тест

"Респираторный взрыв" фагоцитов может быть оценен люциметрически при люцигенин- (для супероксиданиона) или люминолзависимой (для синглетного кислорода) хемилюминесценции.

Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Nitro Blue Tetrazolium Test, NBT-test) является простым скрининговым тестом для определения кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов. При "респираторном взрыве" жёлтый краситель НСТ восстанавливается до нерастворимого формазана, выпадающего в цитоплазме в виде тёмно-синих гранул (нормальный показатель не превышает 10 %) (рис. 38). NBT-тест может проводиться также в сти-

мулированном варианте с применением *C. albicans* или других тест-микробов. Этот тест необходим для скрининг-диагностики хронической гранулематозной болезни (ХГБ) или других нарушений завершённости фагоцитоза. В таблице 12 приводятся параметры карты современных иммунологических исследований.

Таблица 12

Карта иммунологических исследований

<i>Показатель</i>	<i>Норма</i>
Лейкоциты (на 1 мкл крови)	4000–9000
Лимфоциты (%)	19–37
Лимфоциты (на 1 мкл крови)	1200–3000
CD3+ Т-клетки (% лимфоцитов)	55–80
CD3+ Т-клетки (на 1 мкл крови)	800–2200
CD4+ Т-хелперы (% лимфоцитов)	31–51
CD4+ Т-хелперы (на 1 мкл крови)	600–1600
CD8+ цитотоксические Т-клетки (% лимфоцитов)	19–40
CD8+ цитотоксические Т-клетки (на 1 мкл крови)	300–800
Индекс CD4+/ CD8+	1,0–2,5
HLA-DR+ (%)	5–20
CD19+ В-клетки (% лимфоцитов)	5–19
CD19+ В-клетки (на 1 мкл крови)	100–500
Спонтанная пролиферация лимфоцитов (РБТЛ)	500–1500
Ответ на Т-митоген - фитогемагглютинин (ФГА)	20000–80000
Индекс стимуляции	20–75
Ответ на Т-, В-митоген - митоген лаконоса (МЛ)	5000–15000
Индекс стимуляции	5–25
НК-активность (%)	>25
CD3+CD4+CD8+ (% лимфоцитов)	<2
CD3-CD16+CD 56+ НК-клетки (% лимфоцитов)	6–20
CD3-CD16+CD 56+ НК-клетки (на 1 мкл крови)	0–300
CD3+CD16+CD 56+ НК-клетки (% лимфоцитов)	<10
CD3+CD16+CD 56+ НК-клетки (на 1 мкл крови)	150–600
IgD+CD27- наивные В-клетки (% В-клеток)	43–82
IgM+CD27- наивные В-клетки (% В-клеток)	43–82
IgD+CD27+ В-клетки маргинальной зоны (% В-клеток)	7,5–32,5
IgM+CD27+ В-клетки маргинальной зоны (% В-клеток)	7,5–32,5
IgD-IgM+CD27+ В-клетки памяти (% В-клеток)	6,5–29
IgD+CD38++ переходные В-клетки (% В-клеток)	0,6–3,4

Окончание таблицы 12

IgM+CD38++ переходные В-клетки (% В-клеток)	0,6–3,4
IgM-CD38 +++ плазмобласты (% В-клеток)	0,4–3,6
CD21 ^{lo} CD38- активированные В-клетки (% В-клеток)	0,9–7,6
BAFF-R -клетки (% В-клеток)	>95
Фагоцитарный индекс, нейтрофилы, <i>Staph. aureus</i>	95–99
Фагоцитарный индекс, моноциты, <i>Staph. aureus</i>	85–95
Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), %	5–12
IgM (г/л)	0,8–2,5
IgG (г/л)	9,0–18,0
IgA (г/л)	1,0–3,5
IgE (МЕ/мл)	<130

Глава 6

ОСНОВЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ

Иммунопатология – это болезни иммунной системы. Нередко пусковым механизмом соматических заболеваний, включая и заболевания зубов, являются расстройства в иммунной системе, приводящие к реактивации условно-патогенных микробов на слизистых разных локализациях и коже и даже срыву естественной толерантности.

Можно выделить четыре группы иммунопатологий.

1. Иммунодефицитные состояния – недостаточность со стороны функционирования иммунной системы:

- первичные (наследственные и врождённые) иммунодефициты;
- вторичные иммунокомпрометации (вторичные иммунодефициты).

2. Аллергические болезни с вовлечением иммунологических механизмов. Эта группа обычно дополнительно разделяется с учётом иммунопатологических реакций по Gell и Coombs:

- атопические аллергические состояния (тип I);
- цитотоксические реакции (тип II);
- иммунокомплексные расстройства (тип III);
- состояния на основе замедленной гиперчувствительности (тип IV).

3. Аутоиммунные заболевания - патологии, обусловленные срывом естественной ауто толерантности к эндоантигенам.

4. Иммунопролиферативные заболевания - опухоли, исходящие из клеток иммунной системы.

В Российской Федерации иммунодефицитные состояния и аллергические болезни отнесены к преимущественной компетенции врача-аллерголога-иммунолога, который также выступает консультантом при аутоиммунных заболеваниях и при онкопатологии. Аллергические болезни в настоящее время также относятся к компетенции и других специалистов: отоларингологов, пульмонологов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики, дерматологов.

6.1. ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Среди иммунодефицитных состояний **первичные иммунодефициты** отличаются ранней манифестацией, тяжёлым, нередко неблагоприятным исходом, но, к счастью, встречаются крайне редко. Современные технологии по трансплантации костного мозга существенно улучшают прогноз таких пациентов. Дефект может локализоваться в Т- и В-системах, клетках естественного иммунитета, заключаться в недостаточности синтеза антител, интерферонов и других молекул. Основным проявлением первичных иммунодефицитов являются тяжёлые, требующие постоянной антибиотикотерапии инфекции, часто повторного, рецидивирующего и злостного течения. Характерно наличие многочисленных врождённых стигм дисморфогенеза. Но существуют первичные иммунодефициты (например, дефицит селективного IgA) с минимальной симптоматикой или даже совсем без неё. В таблице 13 приведены примеры первичных иммунодефицитов.

Таблица 13

Примеры первичных иммунодефицитов

Локализация дефекта	Название	Молекулярная аномалия	Клинические проявления
Комбинированный Т+В дефект	Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), Х-сцепленный	Мутации в гене γ -цепи (CD132) рецепторов к IL2, IL4, IL7, IL9, IL12, IL13, IL15 в Xq13.1-Xq13.3	Тяжёлые инфекции с момента рождения

В-лимфоциты	Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Bruton)	Мутации в гене Btk (брутоновская тирозинкиназа) в Xq21.3-q22	Тяжёлые инфекции на 1-м году жизни, синдром малабсорбции, гипотрофия, гипоплазия лимфоидной ткани, тяжёлый полиомиелит после вакцинации полиовакциной
В-лимфоциты	Общий переменный иммунодефицит (ОВИИ)	Разные мутации: (1) ген ICOS в 2q33; (2) ген TNFRSF13B в 17p11.2; (3) ген CD19 в 16p11.2; (4) ген TNFRSF13C в 22q13; (5) ген CD20 в 11q13; (6) ген CD81 в 11p	Тяжёлые инфекции (в любом возрасте); диарея (лямблиоз, энтеровирусы); аутоиммунные расстройства; опухоли из гемопоэтических клеток
Нейтрофилы	Хроническая грануломатозная болезнь, Х-сцепленный вариант	Мутация цепи 91kD цитохрома b в Xp21.1	Инфекции, "холодные" абсцессы, грануломы с раннего возраста

Вторичные иммунокомпрометации наблюдаются в практике большинства врачей разных специальностей почти ежедневно. Основные факторы иммунокомпрометации следующие:

- иммунотропные инфекции и интоксикации (например, ВИЧ),

- острый и хронический стресс,
- белковая, витаминная и микроэлементная недостаточность (особенно Zn, Cu, Se),
- сахарный диабет,
- уремия.
- объёмные оперативные вмешательства, кровопотеря,
- ожоговая болезнь,
- одаление (утрата иммунокомпетентных органов: аппендикса, миндалин, селезёнки, тимуса, отделов тонкого кишечника),
- терапия кортикостероидами, цитостатиками, лучевая терапия и диагностика (например, при онкопатологии),
- профессиональные и экопатогенные факторы.

Среди вторичных иммунодефицитов неутраченного характера (малых аномалий иммунитета) скрывается много состояний, с которыми некоторые люди встречаются очень часто. Это повторные простудные заболевания носоглотки у детей и взрослых, множественный кариес, рецидивирующий стоматит, гнойничковые болезни кожи, дисбиозы всех локализаций, рецидивы простого герпеса, молочница и др. Главным инструментом лечения состояний с малыми аномалиями иммунитета является иммунокоррекция - назначение **иммуномодуляторов**.

6.2. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Иммуностимулирующие препараты (иммуномодуляторы) можно сгруппировать по нескольким критериям:

А. По происхождению:

1. Микробного происхождения (включая пробиотики)
2. Экстракты и продукты иммунных органов и клеток человека и высших животных, иммуноглобулины
3. Экстракты и продукты из низших животных и растений
4. Синтетические и рекомбинантные препараты

Б. По преимущественному спектру действия:

1. На Т-систему
2. На В-систему (включая иммуноглобулины)

3. На естественный иммунитет
4. На клеточную кооперацию (цитокины и их индукторы)

В. По направленности действия:

1. Иммуностимуляторы
2. Иммунодепрессанты

Иммуномодуляторы обладают следующими механизмами действия:

- Паттерноподобное действие – активация факторов естественного иммунитета (фагоцитоза, комплемента, НК-клеток и др.) без формирования иммунологической памяти.
- Вакциноподобное действие с формированием иммунологической памяти против некоторых патогенов.
- Активация/блокада отдельных рецепторов (сигнальных молекул) с влиянием на соответствующие функции и процессы в иммунной системе (пролиферация клеток, метаболизм, миграция, секреция цитокинов и др.).
- Заместительное действие (иммуноглобулины, цитокины).
- Противовоспалительное действие за счёт подавления активности некоторых цитокинов, антиоксидантного действия и т.д.
- Другие эффекты.

Наиболее широко распространёнными иммуномодуляторами, имеющими солидный опыт клинической апробации, являются только несколько препаратов, в то время как в России имеется проблема избыточности назначения разнообразных препаратов с иммунотропным действием. Многие из этих препаратов не имеют достаточного опыта клинической апробации, а некоторые признаны устаревшими.

Способы введения иммуномодуляторов:

- 1) парентеральный (в/в, в/м/, п/к и др.),
- 2) внутрь,
- 3) ректальный, вагинальный,
- 4) внутрь лимфатических узлов,
- 5) местный (кожа, нос, конъюнктивы и др.),
- 6) экстракорпоральный (клеточная терапия).

МУКОЗАЛЬНЫЕ АУТОВАКЦИНЫ



1-й месяц							Последующие 5 месяцев						
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28
29	30	31					29	30	31				

Рис. 39. Схема назначения рибомунила

Мукозальная аутовакцина 2-го поколения – **рибомунил** представляет собой антигенный экстракт из 4-х условных респираторных патогенов: *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*; стимулирует: 1) образование специфического IgA и формирование иммунологической памяти к данным микробам на 1,5 года; 2) локальные факторы естественного иммунитета (фагоцитоз, интерферонпродукцию), 3) образование неспецифического секреторного IgA.

Показания. Рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и респираторного тракта (хронический бронхит, затяжная пневмония), бронхиальная астма, профилактика кариеса.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, с осторожностью при аутоиммунных расстройствах, возраст до 6 мес.

Побочные эффекты. Гиперсаливация, субфебрилитет.

Режим дозирования. по 1 дозе 0,75 (3 мал.табл.=1 бол.табл.=1 пакетик) утром натощак циклами по 4 дня в неделю: 1-й месяц – 3 цикла, последующие 4 месяца – по 1 циклу в начале каждого месяца (рис. 39). Курс повторяется 1 раз в 2 года.



Исмиген – мукозальная вакцина 2-го поколения. Содержит лиофилизированные экстракты (паттерны) и сохранившиеся в связи с новой технологией лизиса под давлением антигены восьми видов условных респираторных патогенов: *Staphylococcus au-*

reus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Haemophilus influenzae B, Neisseria catarrhalis. Стимулирует 1) образование специфического и неспецифического IgA и формирование иммунологической памяти к данным микробам на 1,5 года; 2) локальные факторы естественного иммунитета (макрофагальный фагоцитоз, интерферонопродукцию, активность НК-клеток); подавляет активность ИЛ4 и образование IgE.

Показания. Рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и респираторного тракта (хронический бронхит, затяжная пневмония), аллергический ринит, бронхиальная астма, профилактика кариеса

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, возраст до 3 лет, беременность, лактация.

Побочные эффекты. Гиперсаливация, субфебрилитет

Режим дозирования. По 1 табл. внутрь путём растворения во рту натошак циклами по 10 дней каждого из 3-х последующих месяцев. Курс можно повторить ещё 1 раз в течение данного года.



Имудон – мукозальная аутовакцина 1-го поколения из 14 условно-патогенных бактерий полости рта. Стимулирует локальные факторы естественного мукозального иммунитета (фагоцитоз, лизоцим, интерферонопродукция) и образование неспецифического секреторного IgA.

Показания. Дисбиоз полости рта, множественный кариес, эритематозный и язвенный гингивит, глоссит, афтозный стоматит, пародонтит, периодонтит, изъязвления в связи с зубными протезами, инфекции после удаления зубов.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 3-х лет

Побочные эффекты. Аллергические реакции, диспептические расстройства.

Режим дозирования: по 8 табл. в день с интервалом 1 ч (путём расасывания во рту), лечебный курс – 10 дней, профилактический – 20 дней. Суточная доза в 3–14 лет – 6 таблеток (интервал 2 ч).



Уроваксом – мукозальная аутовакцина 1-го поколения, которая представляет собой экстракт ("паттерны") из 18 штаммов *E.coli*. Стимулирует факторы естественного иммунитета в уrogenитальных путях, включая секреторный IgA.

Показания. Хронические инфекции уrogenитального тракта у детей, мужчин и женщин, включая бактериальный вагиноз.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Незначительные желудочно-кишечные расстройства, кожные аллергические реакции, изредка - субфебрилитет в начале приёма.

Режим дозирования. По 1 капсуле внутрь утром натощак во рту циклами по 10 дней каждого из 3-х последующих месяцев. Курс можно повторить ещё 1 раз в течение данного года. В особо упорных случаях принимать 3 месяца непрерывно.

ЭКСТРАКТЫ ИЗ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ ЖИВОТНЫХ



Тактивин – белковый экстракт из тимуса крупного рогатого скота, который оказывает: 1) стимулирующее действие на Т-лимфопоэз и функциональную активность Т-клеток; 2) мягкое активирующее действие на НК-клетки и интерфероны; 3) гепатопротективный эффект.

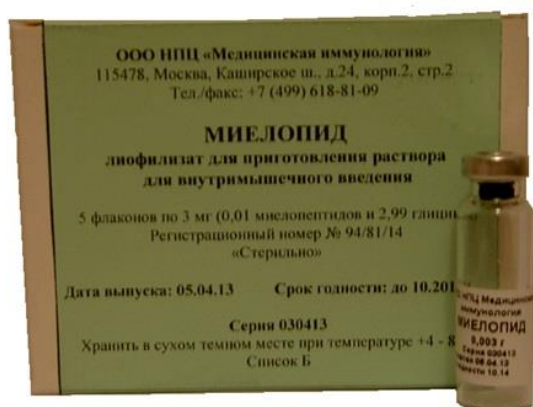
Показания. Хронические внутриклеточные инфекции.

точные инфекции и состояния на фоне Т-дефицита, лучевая и химиотерапия у онкологических пациентов, хронический стресс, профилактика послеоперационных осложнений.

Противопоказания. Беременность, атопическая бронхиальная астма, возраст до 6 мес.

Побочные эффекты. Нет.

Режим дозирования. По 1 мл 0,01 % раствора п/к 1 раз в день в течение 7 дней, затем ещё 3 инъекции 1 раз в неделю. Особенностью является быстрая тахифилаксия.



Миелопид – экстракт костного мозга свиней и крупного рогатого скота, оказывает стимулирующее действие на 1) В-лимфопоэз, 2) антителопродукцию на пике иммунного ответа, 3) гранулоцитопоэз и фагоцитоз, 4) интерферонопродукцию.

Показания. Гнойно-септические состояния, остеомиелит, рецидивирующий фурункулез, периодонтит, осложнённый кариес, осложнённый послеоперационный период, транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста.

Противопоказания. Беременность, осложнённая Rh-конфликтом; с осторожностью при аутоиммунных расстройствах, возраст до 1 года

Побочные эффекты. Болезненность в месте инъекции

Режим дозирования. По 6 мг (2 фл.) в/м в физиологическом растворе 1 раз в 2 дня; на курс 3–5 инъекций.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ



Полиоксидоний (азоксимера бромид) – синтетический высокомолекулярный иммунопрепарат активизирует: 1) моноцитарно-макрофагальную систему, включая секрецию иммуностимулирующих цитокинов (что усиливает последующие

иммунные ответы), 2) активность НК-клеток, 3) антителообразование, а также имеет 4) антиоксидантное, мембраностабилизирующее и детоксическое действие.

Показания. Острые и хронические инфекции на фоне вторичного иммунодефицита: бактериальные (гнойно-септические инфекции, фурункулез, хронический бронхит); внутриклеточные (герпетические, хламидиоз), осложнённый атопический дерматит, вторичные иммунодефициты на фоне терапии аутоиммунных болезней, лучевая и химиотерапия у онкологических пациентов.

Противопоказания. Беременность, лактация, повышенная чувствительность, возраст до 6 мес.

Побочные эффекты. Болезненность в месте введения.

Режим дозирования. При хронических инфекциях по 6 мг в/м в физиологическом растворе (воде для инъекций) или в виде свечей по 9 мг через день и реже; на курс 5–10 введений. При острых инфекциях по 6 мг в/м или в/в ежедневно (3 дня), затем продолжить как при хронических.



Циклоферон (меглюмина акридонацетат) – синтетический индуктор интерферонопродукции.

Показания. Вирусные и внутриклеточные инфекции, бактериальные и грибковые инфекции на фоне иммунодефицитов, нейроинфекции, коллагенозы, дегенеративно-дистрофические болезни суставов, вторичные иммунодефициты на фоне терапии аутоиммунных болезней.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, декомпенсированный цирроз печени, беременность, лактация, возраст до 4-х лет.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Режим дозирования. По 2 мл (1 амп.) в/м через день (всего 7–12 инъекций); по 2–4 табл. 1 раз в 5 дней в течение 2,5 мес.



РЕКОМБИНАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Виферон – рекомбинантный интерферон- α_2 человека с витаминами Е и С, имеющий проти-

вовирусное, противоопухолевое, противовоспалительное действие
Показания. Острые и хронические вирусные и другие внутриклеточные инфекции, герпетический стоматит, глоссит, хейлит, урогенитальные инфекции у беременных женщин, хронические гепатиты, инфекционно-воспалительные болезни новорождённых.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к маслу какао.

Побочные эффекты. Температурная реакция.

Режим дозирования. По 150.000 МЕ – 500.000 МЕ (дети) – 1.000.000 МЕ – 3.000.000 МЕ (взрослые) в форме свечей 1–2 раза в день циклами по 10 дней; продолжительность курса от 1 мес. до 12 мес.

Недостатки интерферонотерапии:

1. Гриппоподобный синдром.
2. Аллергические реакции.
3. Утрата эффекта в связи с образованием блокирующих антител при длительной терапии.
4. Высокая стоимость лечения.

Преимущества индукторов интерферонов:

1. Выработка собственных интерферонов.
2. Реже побочные реакции.
3. Более низкая стоимость лечения.



Ронколейкин – рекомбинантный ИЛ2 человека; стимулирует пролиферацию большинства клеток в ходе иммунных ответов, активирует НК-клетки и цитотоксические Т-клетки.

Показания. Септические состояния, тяжёлые вирусные инфекции, ожоговая болезнь, злокачественные новообразования
Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, аллергия к дрожжам, беременность, аутоиммунные болезни, тяжёлые сердечно-сосудистые болезни.

Побочные эффекты. Гриппоподобный синдром.

Режим дозирования. В/в капельно 0,5–1,0 г (500.000–1.000.000 МЕ) в 400 мл физиологического раствора со скоростью 1–2 мл/мин (в

течение 4–6 ч) 3 раза в неделю. Может вводиться п/к, внутривенно, местно.

6.3. ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Все **аллергические болезни** с вовлечением иммунологических механизмов развития (в отличие от псевдо-аллергических состояний, у которых иммунопатогенез отсутствует) можно рассмотреть под углом иммунопатологических реакций, классифицированных Gell и Coombs. А.Д. Адо предложил рассматривать патогенез иммунопатологических реакций в три стадии: 1) иммунологическая, 2) патохимическая, 3) патофизиологическая.

ТИП I (атопии)

Большинство атопий являются полигенно-наследуемыми патологиями, поэтому большое значение имеет понятие **атопической конституции**. Для атопической конституции характерны следующие черты, которые характерны для пациента: наследственная отягощённость атопическими болезнями в анамнезе, склонность к гиперпродукции IgE в ответ на экзоаллергены, селективный дефицит sIgA, повышение сроков жизни эозинофилов и тучных клеток, ускоренная регрануляция тучных клеток, повышение экспрессии Fc ϵ RI, повышение экспрессии H1-рецепторов (гистаминовых рецепторов 1-го типа).

Аллергенами для атопической аллергической реакции являются продукты жизнедеятельности домашних клещей рода *Dermatophagoides*, тараканов, грибков, слюна и шерсть животных, пищевые продукты (молоко, яйца, морепродукты, орехи и т.д.), пыльца растений и др.

В связи со срывом естественной толерантности иммунная система развивает иммунный ответ на данные аллергены с образованием антител класса IgE с пожизненной памятью. Иммунный ответ при аллергиях называется сенсibilизацией. В ходе **иммунологической стадии (сенсibilизации)** происходит взаимодействие следующих клеток: дендритные клетки (обеспечивают эндоцитоз аллергена, его процессинг и презентацию в комплексе с HLA II), T-

хелперы-2 (вырабатывают цитокины соответствующего профиля, которые нужны для регуляции) и В-лимфоциты (они дифференцируются в плазматические клетки-антителопродуценты и В-клетки памяти). Секретируемые иммуноглобулины цитотропные, имеют высоко-аффинный рецептор к IgE, который экспрессируется тучными клетками. При соединении иммуноглобулина с рецептором (*патохимическая стадия, две фазы*) тучная клетка выбрасывает разнообразные медиаторы аллергического воспаления, главным из которых является гистамин. *Ранняя фаза атопии* (через 20 мин от контакта) включает отёк, зуд кожи и слизистых, гиперсекрецию, спазм гладких мышц. Через 4–6 часов в очаг контакта привлекаются эозинофилы и нейтрофилы, медиаторы которых (лейкотриены, простагландины и др.) формируют аллергическое воспаление *поздней фазы атопии*. Воспаление в позднюю фазу более выраженное. Клинические симптомы конкретных атопических болезней (дерматит, отёк, бронхоспазм и др.) развиваются в *патофизиологическую стадию*. В целом тип I является ГНТ.

Примерами таких атопических болезней являются атопический дерматит, круглогодичный и сезонный аллергический ринит (риноконъюнктивит), бронхиальная астма, инсектная аллергия. Самое тяжёлое проявление атопий - анафилактический шок. За открытие анафилаксии С.Р. Richet получил Нобелевскую премию (1913). Важными диагностическими приёмами выявления атопий являются кожные алергопробы (с 4–5 лет) и исследование алергопанели (определение специфических IgE к алергенам в крови). Эффективное лечение включает **аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ)** и хорошо разработанную медикаментозную терапию.

ТИП II (цитотоксические реакции)

Аллергенами (антигенами) для этого типа являются лекарства и другие химические вещества, которые либо адсорбируются на мембранах клеток (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и др.), либо всегда присутствуют в клетках: антигены А и В эритроцитов (разные группы крови), Rh-фактор эритроцитов. В *иммунологическую стадию* развивается развёрнутый В-клеточный ответ (дендритная клетка процессирует алерген-антиген и представляет его Т-хелперам-1, которые взаимодействуют с соответствующим клоном

В-клеток). Образовавшиеся антитела классов IgM и IgG связываются с аллергеном-антигеном в иммунные комплексы, которые активируют комплемент по классическому пути на мембранах клеток-мишеней (*патохимическая стадия*), что вызывает их лизис. Симптоматика болезней на основе типа II связана с функциональной недостаточностью клеток, которые были лизированы, и с продуктами их распада (*патофизиологическая стадия*).

Примерами болезней на основе цитотоксической реакции являются лекарственные лейкопении, анемии, лекарственные и другого генеза тромбоцитопении, гемолитическая болезнь новорождённых, антибактериальный гломерулонефрит, тяжёлая миастения, вульгарная пузырчатка, хроническая крапивница, острое отторжение аллотрансплантата.

Диагностика основывается на цитотоксических тестах. Лечение предполагает элиминацию причинного аллергена, симптоматическую терапию. В случае ожидаемого Rh-конфликта мать во время беременности получает вакцинацию антирезус-иммуноглобулином. При тромбоцитопении иногда назначается капельное введение человеческого иммуноглобулина.

ТИП III (иммунокомплексные расстройства)

Аллергенами для этого типа чаще всего выступают лекарственные, микробные и химические агенты. В *иммунологическую стадию* на аллерген развивается развёрнутый В-клеточный ответ с образованием IgM, IgG1-IgG3, IgA, которые связываются с ним в иммунные комплексы. Иммунные комплексы могут быть крупными, средними и мелкими. Проблемой является то, что средние и мелкие иммунные комплексы не могут эффективно элиминироваться через лейкоциты, экспрессирующие FcRII и FcRIII, и печень, поэтому поступают в стенки мелких артериол. Здесь начинается *патохимическая стадия* с участием эндотелия, когда запускается иммунное воспаление артериол под воздействием фрагментов комплемента, цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, кислородных радикалов, энзимов и др. метаболитов, при этом всегда наблюдается серьёзное повреждение тканей. В связи с этим основу симптоматики составляют проявления хронического пролифериру-

ющего артериолита в разных органах и тканях (*патофизиологическая стадия*).

Примерами иммунокомплексных болезней могут служить сывороточная болезнь, экзогенный аллергический альвеолит, постстрептококковый нефрит, подострый септический эндокардит, васкулиты, серозиты, артриты разных локализаций и др. Радикальными диагностическими приёмами являются биопсия кожно-мышечного лоскута с гистологическим выявлением пролиферирующего васкулита, иммуногистохимическое исследование.

Лечение противовоспалительное, дезинтоксикационное, симптоматическое.

ТИП IV (замедленная гиперчувствительность)

Аллергенами для этого типа являются химические вещества, пломбировочный материал, металлы коронок и протезов, лекарства, антигены внутриклеточных патогенов (например, *M. tuberculosis*). В ходе *иммунологической стадии (сенсibilизации)* развивается CD4+Т-клеточный ответ, результатом которого в месте встречи Т-клеток и аллергенов, локализованных, как правило, в макрофагах за счёт их активации развивается хроническое иммунное воспаление (*патохимическая стадия*). Оно обусловлено многочисленными провоспалительными медиаторами, высвобождающимися из клеток, что приводит к повреждению тканей, грануломатозу, фиброзу и ангиогенезу. Эти процессы на клиническом уровне в *патофизиологическую стадию* определяют симптоматику болезней.

Примерами болезней и состояний на основе типа IV являются аллергический контактный дерматит, грануломатозные осложнения при хронических инфекциях и инвазиях (туберкулёз, проказа, микозы, сифилис, шистозоматоз и др.), хроническое отторжение аллотрансплантата, локальные реакции на зубные протезы, ювелирные изделия, косметику, лекарства и т.д. Диагностика основывается на аппликационных кожных пробах, реакции бласттрансформации лимфоцитов.

Лечение противовоспалительное (системное и местное), дезинтоксикационное, симптоматическое.

6.4. АУТОИММУННЫЕ РАССТРОЙСТВА

Аутоиммунные болезни обусловлены неадекватной атакой иммунной системы на собственные клетки и ткани. Начальная стадия иммунопатогенеза аутоиммунных болезней – это механизмы срыва аутоотолерантности к эндоантигенам. Поскольку в организме всегда есть аутореактивные Т- и В-клетки в состоянии анергии, а у пациентов с наследственной предрасположенностью к аутоиммунопатологии – также и разные иммунорегуляторные дефекты, начальная стадия иммунопатогенеза, как правило, запускается внешними факторами, прежде всего инфекцией. Такие явления, как 1) *антигенная мимикрия микробов* (например, известная "перекрёстность" антигенов стрептококка с миокардом и почками), 2) наличие *микробных суперантигенов* – поликлональных активаторов, которые потенциально могут переключить состояние анергии аутореактивных лимфоцитов в режим активного иммунного ответа, 3) *обмен вирусами генетического материала* с клетками макроорганизма, что также может запустить иммунный ответ и другие события - всё это может приводить к срыву аутоотолерантности.

Таблица 14

Примеры аутоиммунных болезней

Аутоиммунная патология	Иммунологический маркёр
Аутоиммунный тиреоидит	Аутоантитела против тиреоидной пероксидазы (ТПО), микросомальной фракции, тиреоглобулина
Ревматоидный артрит	Аутоантитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), кератину, ревматоидный фактор
Системная красная волчанка	Аутоантитела к двуспиральной ДНК, кардиолипину, антинуклеарный фактор, LE-клетки
Болезнь Крона	Аутоантитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Неспецифический язвенный колит	Аутоантитела к бокаловидным клеткам кишечника
Аутоиммунный пародонтит	Аутоантитела к белкам пародонта

На дальнейших этапах иммунопатогенеза аутоиммунные болезни могут реализоваться по II–IV типам иммунопатологических

реакций по Gell и Coombs. Иммунологическая диагностика в настоящее время позволяет проводить молекулярное обоснование наличия или отсутствия той или иной аутоиммунной патологии. В таблице 14 приведены примеры иммунологических критериев некоторых аутоиммунных болезней.

6.5. ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Все **опухоли** могут быть относительно доброкачественными (лимфомы) и злокачественными (лейкозы или лейкемии, лимфосаркомы). Известны опухоли, этиопатогенетически тесно связанные с вирусами (вирус Эпштейна-Барр, человеческий герпесвирус-8, человеческий папилломавирус и др.). В основе иммунопатогенеза опухолей, наряду с многочисленными дополнительными факторами (наследственные дефекты апоптоза, накопление мутаций и др.), лежит глубокое иммунологическое расстройство – дефект противоопухолевого иммунитета.

Способность опухоли развиваться в присутствии функционирующей иммунной системы послужила основой для создания концепции **опухолевого иммуноредактирования**, согласно которой иммунная система последовательно меняет стратегию от *противоопухолевой* к *проопухолевой* по мере развития опухолевого процесса. Можно выделить три стадии иммуноредактирования:

1-я стадия. Контроль иммунной системы над опухолевым ростом и элиминация опухоли:

Иммунная система узнает и элиминирует опухолевые клетки, фенотипически отличающиеся от нормальных и экспрессирующие опухолевые антигены. Включены в полной мере механизмы противоопухолевого иммунитета:

макрофаги, NK-клетки, NKT-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, CD8⁺T-клетки

Результатами 1-й стадии могут быть:

- полная элиминация (благоприятный исход);
- частичная (жизнеспособность опухоли сохраняется, но она не прогрессирует и не метастазирует).

2-я стадия. Равновесие между активностью опухоли и иммунной системой («балансирование»):

При частичной элиминации опухолевые клетки могут находиться в «дремлющем» состоянии или продолжать «эволюционировать» (ДНК-мутации, изменение экспрессии генов) без прогрессии. Результатами «балансирования» являются:

- контроль за опухолевой прогрессией;
- селекция опухолевых клонов, устойчивых к иммунным механизмам, или супрессирующих иммунный ответ.

3-я стадия. Избегание опухолью иммунных механизмов защиты (ускользание из-под иммунологического надзора, патологическая толерантность):

Иммунная система прекращает сдерживание роста опухоли вследствие разных возможных механизмов. Результат – инвазивный опухолевый рост (опухолевая прогрессия) и метастазирование. Онкодиагностика является комплексной. Иммунологические методы не являются основными и включают выявление онкоспецифических маркёров (табл. 15).

Таблица 15

Примеры онкоспецифических маркёров

<i>Онкопатология</i>	<i>Онкоспецифический маркёр</i>
Рак предстательной железы (у мужчин)	Простатспецифический антиген (PSA)
Рак молочной железы	СА 15-3, канцер-эмбриональный антиген (CEA), гормоны (пролактин, эстрадиол)
Рак желудка	СА 72-4, CEA, СА 19-9
Рак кишечника	СА 19-9, CEA, Tumor M2-РК (в кале)
Первичный рак печени	α-фетопротеин (AFP), CEA, СА 19-9, ферритин
Рак поджелудочковой железы	СА 19-9, CEA, нейроспецифическая энолаза (NSE)

Иммунотерапия опухолей в настоящее время также используется только в качестве дополнительной терапии. Для эффективной иммунотерапии необходимо уменьшить размеры опухоли с помощью радикальных методов лечения, таких как операция, облучение и химиотерапия. Лечение с применением иммунологических подходов включает назначение интерферонов, IL2 (ронколейкина), некоторых фагов, таргетных препаратов на основе моноклональных антител.

Глава 7

РОЛЬ МУКОЗАЛЬНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЙ СЛИЗИСТОЙ РТА

Полость рта представляет собойместилище для разнообразных микроорганизмов – оральный микробиом. Благоприятными условиями для колонизации являются постоянное присутствие и новое поступление пищевых ресурсов, влажность, оптимальный рН. Компоненты микробиома могут быть разделены на следующие группы:

1. Условно-непатогенные сапрофиты, которые, как правило, не являются источником патологий полости рта и зубов (например, *Neisseria pharyngis*).

2. Условно-патогенные микробы:

- *резидуальные* (например, *Candida albicans*);

- *транзиторные* (например, *Mycobacterium tuberculosis*).

Они могут быть этиологической причиной развития патологий при наличии первичных иммунодефицитов или наступлении приобретённой системной или мукозальной иммунокомпрометации. Условно-непатогенные сапрофиты и резидуальные условно-патогенные микробы входят в состав нормального (индигенного) микробиома в условиях отсутствия иммунокомпрометации.

3. Безусловно-патогенные микробы являются абсолютными патогенами для всех людей вне зависимости от функционального состояния иммунитета (например, *Treponema pallidum*). Они либо используют ротовую полость как входные ворота, либо вызывают патологию непосредственно ротовой полости и зубов.

Мукозальная иммунная система полости рта (см. главу 2) в норме обеспечивает защиту от условно-патогенных микробов средствами естественного и адаптивного иммунитета, но характер иммунитета не эрадикационный, а сдерживающий. Стерильной полость рта никогда не бывает.

По морфопатологическому принципу можно выделить следующие патологии слизистой полости рта: воспалительные процессы (**стоматит, гингивит, глоссит, хейлит**), как их осложнение – деструктивные процессы (**язвы полости рта**), доброкачественные опухоли (оральные **лейкоплакии, бородавки, папилломы, кондиломы**), злокачественные опухоли (**плоскоклеточная карцинома и саркома Капоши** орофарингеальной области). К сожалению, в условиях иммунокомпрометации иногда развиваются **одонтогенные осложнения** и в других органах (синусит, отит, остеомиелит, менингит, сепсис и др.).

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ СЛИЗИСТОЙ РТА

Сдерживающий иммунитет против бактериальных возбудителей достигается большинством факторов естественного иммунитета (барьерный эпителий, микробный антагонизм, фагоцитоз, комплемент, бактерицидные пептиды) и эффекторами (иммуноглобулинами sIgA, IgG) В-клеточного адаптивного иммунитета. Внутриклеточные микробы (например, микобактерии) инициируют CD4+Т-клеточный ответ.

Воспалительные болезни слизистой полости рта с вовлечением губ нередко вызывают условно-патогенные гноеродные кокки: **стрептококки** (*S. pyogenes*) и **стафилококки** (*S. aureus*) в ассоциации с другими условно-патогенными микробами (фузобактерии, актиномицеты и т.д.). Проявляются гингивостоматитом, пиогенным грануломатозным стоматитом, ангулитом (заедой). **Актиномицеты** (*A. israelii* и *A. viscosus*) в условиях иммунокомпрометации, при операционных вмешательствах на челюстно-лицевой области и во рту, а также травмах могут вызывать образование плотных глубоких грануломатозных узлов (актиномиком), первоначально не проявляющихся температурной реакцией и общими симптомами. Однако при распаде актиномиком образуются узкие фистулы с выделением желтовато-сероватого гноя (серных телец Боллингера), появляется субфебрилитет, и развиваются другие общие симптомы (головные боли, тризм и др.). Для диагностики в затруднительных случаях прибегают к внутрикожной аллергической реакции с актинолизатом с оценкой через 24 ч (ГЗТ).

Некротический гингивостоматит Венсана вызывается ассоциацией условно-патогенных **фузобактерий** (*F. nucleatum*) и **трепонем** (*T. vincentii*), развивается на фоне иммунокомпрометации, часто как осложнение стоматита, вызванного стрептококками и стафилококками, отличается тяжёлым течением с образованием язвочек. Характерны болезненные поверхностные кровоточащие язвочки, покрытые серовато-беловатой пленкой. Возможны реакция региональных лимфатических узлов и общие симптомы. Иногда как осложнение развивается ангина Симановского-Венсана.

Стоматит, обусловленный, безусловно-патогенными **гонококками** (*N. gonorrhoeae*), развивается у взрослых при орально-генитальных контактах и у новорождённых, родившихся от матерей с гонорреей, проявляется гиперемией на отёчном фоне, возникновением небольших эрозий с вязким пахучим слизисто-гнойным отделяемым, формированием корок. Гонорея полости рта почти никогда не развивается изолированно, т.к. часто распространяется на глотку и гортань. Иногда протекает в вялой, хронической форме.

Патология в области рта, вызванная безусловно-патогенной **трепанемой сифилиса** (*T. pallidum*), отличается гетерогенной симптоматикой в зависимости от периода сифилиса. При *первичном сифилисе* твёрдый шанкр может локализоваться на слизистой полости рта, языке, миндалинах, красной кайме губ; всегда сопровождается реакцией региональных лимфатических желёз. В типичных случаях твердый шанкр на слизистой оболочке рта характеризуется ограниченной гиперемией и уплотнением за счет воспалительного инфильтрата. Затем его центральная часть распадается, и образуются безболезненная эрозия красного цвета или поверхностная овальная язва с приподнятыми ровными краями и ровным блестящим дном. При *вторичном сифилисе* и *врождённом (варианте вторичного)* появляется характерная сыпь – сифилитические розеолы. Розеолы чаще всего располагаются симметрично на слизистой оболочке небных дужек, мягком небе, язычке и небных миндалинах. Они представляют собой ярко-красные пятна округлой формы, диаметром до 10 мм, резко отграничены от неизменной слизистой оболочки рта и исчезают при надавливании. Розеолы имеют склонность к слиянию в эритему медно-красного цвета. Длительность существования розеолы без лечения около 1 месяца, в течение ко-

того ее форма и цвет практически не меняются. При рецидивном сифилисе возникают розеола без острых воспалительных явлений с характерными группами в виде колец, дуг и полудуг. При *третичном сифилисе* на слизистых развиваются гуммозные элементы с последующим распадом. Гуммы чаще локализуются на мягком и твердом небе и на языке. В толще слизистой оболочки рта образуется безболезненный узел, который постепенно увеличивается, достигая 1,0–1,5 см и более в диаметре. Затем центр гуммы вскрывается и обнажается глубокая болезненная язва с некротическим стержнем в центре, подрытыми краями с грануляциями и геморрагиями по периферии. Заживление язвы происходит в течение 3–4 месяцев и приводит к образованию втянутого звездчатого рубца или атрофии.

Туберкулёз полости рта вызывается **микобактериями** *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Процесс локализуется на слизистой рта, нёбе, красной кайме губ, дёснах в области передних зубов. Первоначально появляется специфический туберкулёзный бугорок желтовато-красного цвета диаметром до 3 мм, затем он разрушается с образованием язвочки с казеозным содержимым. Процесс при длительном течении может привести к разрушению межальвеолярных перегородок, расшатыванию и выпадению зубов. Как правило, присоединяется вторичная бактериальная или грибковая инфекция.

ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ ПОЛОСТИ РТА

Сдерживающий иммунитет против грибковых микробов достигается сочетанием большинства факторов естественного иммунитета (барьерный эпителий, микробный антагонизм, фагоцитоз, комплемент, микробицидные пептиды) и эффекторов В-клеточного и CD4+Т-клеточного адаптивного ответов.

Кандидозный стоматит, вызываемый грибами **кандидами** (*S. albicans* и др.), является очень частой патологией, которую переносят легче дети, чем взрослые. Обязательными условиями развития являются иммунокомпрометация, избыточный приём антибиотиков, воздействие некоторых химических веществ в растворах для полоскания и зубных пастах, ношение зубных протезов. Классическое название такого стоматита – афтозный в связи с образованием афт - небольших язвочек, покрытых беловато-сероватым легко снимающимся налётом. Иногда называют молочницей, особенно у грудных

детей. Локализация разнообразная: щёки, нёбо, язык, дёсна, губы. Слизистая становится сухой, ощущается жжение и дискомфорт. При атрофической форме кандидозного стоматита слизистая полости рта становится ярко-красной за счёт пересыхания.

ИНВАЗИИ ПОЛОСТИ РТА, ВЫЗВАННЫЕ ПРОСТЕЙШИМИ

Сдерживающий иммунитет против простейших достигается факторами естественного иммунитета (барьерный эпителий, макрофагальный фагоцитоз, комплемент, микробицидные пептиды) и эффекторами CD4+Т-клеточного адаптивного ответа.

Безусловно-патогенные простейшие *Entamoeba gingivalis* и *Trichomonas tenax* попадают в полость рта при нарушениях гигиены. Они могут вызывать воспалительные процессы слизистой полости рта, их обнаруживают в пародонтальных карманах при пародонтите. Эти инвазии в аспекте терапии требуют обязательного назначения противомикробных препаратов.

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПОЛОСТИ РТА

Сдерживающий иммунитет против вирусов в полости рта и окружающих тканях достигается сочетанием некоторых факторов естественного иммунитета (NK-клетки, интерфероны) и эффекторов CD8+Т-клеточного адаптивного ответа – цитотоксических Т-лимфоцитов.

Ведущими этиологическими факторами являются **герпесвирусы**. Известно 8 этих ДНК-геномных вирусов (три группы) из семейства *Herpesviridae*, которые имеют значение для развития патологий у человека:

1) α -герпесвирусы: *Herpes simplex virus 1 (HSV-1)* и *Herpes simplex virus 2 (HSV-2)* – возбудители кожно-мукозального и генитального герпеса, *Varicella zoster virus (VZV)* – возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая;

2) β -герпесвирусы: *Cytomegalovirus (CMV)* – возбудитель мононуклеозоподобного синдрома, тропный в отношении эмбрионов и возбудитель нескольких соматических болезней в условиях иммунокомпрометации, *Human herpes virus 6 (HHV-6)* – возбудитель ряда патологий, которые в настоящее время уточняются (много публика-

ций было о синдроме хронической усталости), *Human herpes virus 7 (HHV-7)* – "вирус без болезни";

3) γ -герпесвирусы: *Epstein-Barr virus (EBV)* – возбудитель инфекционного мононуклеоза и ряда обсуждаемых патологий, включая онкопатологию, *Human herpes virus 8 (HHV-8)* – вирус, этиологически связанный с развитием саркомы Капоши при СПИДе.

Герпетический стоматит, вызываемый *HSV-1/2*, начинается с зуда и ощущения покалывания на губах и прилегающих тканях, затем губы опухают, краснеют, появляется болезненность. После этого возникает один или несколько пузырьков, которые в последующем разрываются и превращаются в небольшие эрозии с твёрдой трескающейся коркой. Постепенно эрозии исчезают, не оставляя следа. Похожий стоматит может быть в рамках течения ветряной оспы (*VZV*).

Оральные лейкоплакии – доброкачественная опухоль, этиологически связанная с *EBV*. Чаще лейкоплакии формируются на внутренней оболочке щек, рядом с углами рта, на языке. Они характеризуются ороговением эпителия слизистой рта в виде безболезненных утолщённых участков и сопровождаются окружающей воспалительной реакцией. Лейкоплакии считаются предраковым состоянием.

Саркома Капоши, этиологически связанная с *HHV-8*, как правило, развивается при СПИДе. Это лимфогемоваскулярная опухоль, которая только у ВИЧ-инфицированных людей отличается злокачественностью. Проявления саркомы Капоши в полости рта и на дёснах характеризуются черноватыми и разноцветными пятнами. Сначала они плоские, затем возвышаются, приобретая дольчатое строение и иногда изъязвляясь.

Абсолютно патогенным вирусом, поражающим полость рта, является **человеческий папилломавирус** – *Human papillomavirus (HPV)*. Известно более 100 типов этих ДНК-геномных вирусов, которые подразделяются в зависимости от характеристики патологии, которую они вызывают, на три группы: доброкачественные, условно-злокачественные и злокачественные. В полости рта *HPV* в условиях иммунокомпрометации вызывает развитие бородавок, папиллом, остроконечных кондилом и злокачественного новообразования – плоскоклеточной карциномы. Имеется выраженная связь развития большинства данных патологий с сексуальной активностью, ороге-

нитальными контактами. Бородавки на слизистой рта, твёрдом нёбе, дёснах, губах, как правило, плоские, чуть приподнятые над поверхностью, белого цвета. Могут быть одиночными или множественными. Возникновение таких бородавок, вызываемых ВПЧ-2, ВПЧ-4, реже ВПЧ-1, ВПЧ-3, ВПЧ-27, ВПЧ-29, ВПЧ-57, обычно не связано с сексуальной активностью, а обусловлено самоинфицированием с участков кожи, где подобные бородавки тоже присутствуют.

Папилломы (ВПЧ-6, ВПЧ-7, ВПЧ-11, ВПЧ-32) – доброкачественные образования, которые развиваются на тех участках слизистой рта, которые подвергаются травмированию (неудобные протезы и т.д.), т.к. ВПЧ особенно легко проникает через микротравмы и потёртости слизистой. Папилломы обычно светлого розового цвета, контрастируют с окраской слизистой, у них шероховатая поверхность и мелкозернистая структура.

Остроконечные кондиломы (ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-13, ВПЧ-44) часто развиваются в полости рта на фоне орогенитальных контактов. Они поражают неороговевающий эпителий слизистой, бывают розового цвета, одиночными или множественными.

Орофарингеальная плоскоклеточная карцинома вызывается многими факторами, среди которых ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-34, ВПЧ-45, ВПЧ-58, ВПЧ-68, которые попадают в рот вследствие орогенитальных контактов, воздействия канцерогенных веществ (например, при жевании бетеля, курении и др.). Должны вызывать настороженность следующие симптомы:

- уплотнение или вздутие с внутренней стороны щеки, осязаемое языком;
- повышенное слюноотечение;
- хроническая кровоточащая язва на слизистой оболочке полости рта, нижней губе или десне;
- болевые ощущения или беспричинная боль в полости рта;
- потеря чувствительности в любой части полости рта;
- разноцветные пятна на слизистой рта, губах, языке;
- трудности при пережевывании или глотании пищи;
- отек челюсти со смещением протезов;
- зловонный запах изо рта;
- изменение тембра голоса.

Глава 8

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРИЕСА

Кариес – многофакторный, неуклонно прогрессирующий патологический процесс в твердых тканях зубов, заключающийся в подповерхностной деминерализации и проявляющийся образованием дефекта в виде кариозной полости. Основными факторами этиопатогенеза кариеса являются **реактивированные кариесогенные микробы** ротовой полости в условиях **дефектов мукозальной системы** слизистой ротовой полости и зубов. Определённое значение имеют факторы диеты (обилие углеводов) и индивидуальные наследственно обусловленные особенности строения зубов.

Кариесу предшествует образование наддесневых зубных бляшек. Кариесогенными являются аэробные и факультативные анаэробные микроорганизмы, которые способны сбрасывать углеводы пищи до органических кислот (молочной, уксусной, муравьиной и др.), снижать рН в области поверхности эмали ниже 5 и создавать условия для начала её деминерализации. Первоначально кислоты поражают пелликулу – зубную плёнку, состоящую из кислых групп гликопротеинов, ионов кальция и щелочных фосфатов гидроксиапатитов эмали. Они начинают контактировать с минеральными веществами эмали, апатиты разрушаются, и кислоты создают микрополости, которые заполняются самыми разными микробами. Эти микробы продуцируют не только органические кислоты, но и протеолитические ферменты, расщепляющие уже и органические вещества эмали и дентина. По мере развития процесса кариозная полость углубляется, и состав микробов становится ещё более разнообразным. В результате в кариозной полости присутствуют практически все представители микрофлоры ротовой полости, часто не имеющие этиологической роли в кариесе, что затрудняет общее исследование микробов на предмет кариесогенности.

К кариесогенным микробам относится большое число зеленеющих стрептококков и других бактерий. На первом месте стоит *Streptococcus mutans*, значимы также *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. thermophilus* (*S. salivarius*) и др., лактобактерии (например, *Lactobacillus acidophilus*), актиномицеты (*Actinomyces viscosus*) и др. Основной кариесогенный вид *S. mutans* имеет полисахаридную капсулу, которая проявляет высокую избирательность к пелликуле, эмали, снижает эффективность фагоцитоза, способна изменять мембрану эпителия ротовой полости. Иммуногенные свойства всех стрептококков в целом очень низкие, поэтому при реактивации они не способны инициировать высокий В-клеточный ответ сдерживающего характера. По-видимому, развивается и патологическая толерантность. Защита от этих условных патогенов обеспечивается, главным образом, факторами естественного иммунитета ротовой полости, индуцирующими **неспецифическое воспаление** в области эмали и кариозной полости (рис. 40). Нейтрофилы секретируют большой набор провоспалительных медиаторов: сверхокисных кислородных радикалов, α -дефензинов, матричных металлопротеиназ (коллагеназы и другие). Одновременно активируется комплемент, чьи фрагменты C3a, C5a, Ba и мембранатакующий комплекс C5b6789...9 ещё более усиливают выраженность воспаления и возможность расширения кариозной полости.

По мере углубления процесса может стартовать **CD4+ Т-клеточный адаптивный ответ**, следствием которого является иммунное грануломатозное воспаление. Но ведущей иммунологической феноменологией кариозного процесса является неспецифическое воспаление со всеми его медиаторами (цитокинами, простагландином E2, протеолитическими ферментами, сверхокисными кислородными радикалами, фрагментами активированного комплемента и т.д.). К сожалению, эффективного невоспалительного защитного механизма при уже начавшемся кариесе не существует.

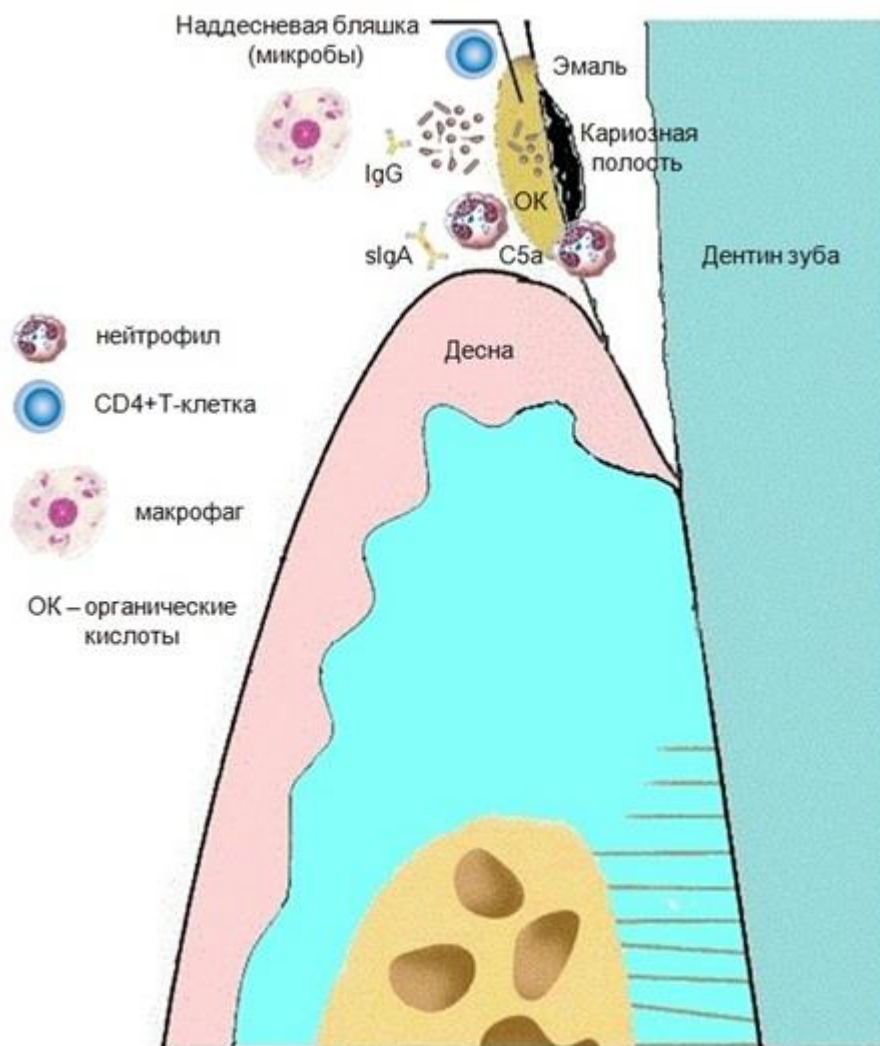


Рис. 40. Иммунопатологические процессы при кариесе зуба

Для специфической профилактики кариеса разрабатываются противокариозные вакцины. Вакцины должны запускать адаптивный В-клеточный ответ с образованием защитных антител классов IgG и sIgA, которые накапливаются в слюне и могут предотвращать развитие кариеса. Главным кандидатом для такой вакцины является *S. mutans*, другими кандидатами являются стрептококки *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus* и др. Однако известным ограничением является то, что все стрептококки при определённых условиях могут давать перекрёстные реакции с аутоантигенами миокарда и почек и вызывать аутоиммунные расстройства. Интересно, что определённым противокариозным профилактическим действием обладают широко применяемые в настоящее время для профилактики и лече-

ния синдрома частых простудных болезней мукозальные иммуномодуляторы (вакцины) рибомунил и исмиген, которые содержат в том числе и антигены зеленающего стрептококка. Ещё одним кандидатом для создания противокариозных вакцин является *A. viscosus*. Наряду с разработкой классических вакцин, ведутся исследования на предмет противокариозных ДНК-вакцин.

Глава 9

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА

Развитию пародонтита предшествует образование поддесневых зубных бляшек, в которых происходит смена первоначально реактивированных факультативных анаэробных кариесогенных бактерий, успевших создать благоприятные кислые условия для **реактивации облигатных анаэробных пародонтогенных микробов**. К числу последних относят *Porphyromonas gingivalis*, а также превотеллы (*Prevotella intermedia*), трепонемы (*Treponema denticola*), актинобациллы (*Actinobacillus actinomecetemcommitans*), фузобактерии (*Fusobacterium nucleatum*) и вейлонеллы (*Veilonella parvula*). В связи с этим включаются разнообразные иммунологические механизмы. Однако эти механизмы не приводят к сдерживанию микробов, а влекут за собой в связи со сложно-медиаторным воспалением деструкцию окружающих тканей, включая костную ткань зуба, и в конечном счёте всё завершается потерей этого зуба. В целом иммунологическая феноменология пародонтита отличается сложностью: **неспецифическое воспаление, развёрнутый В-клеточный адаптивный ответ и иммунокомплексное воспаление (гиперчувствительность III типа), CD4+Т-клеточный адаптивный иммунный ответ (гиперчувствительность IV типа - ГЗТ), аутоиммунные расстройства**. Факторами, способствующими развитию пародонтита являются предшествующий кариес, курение, сахарный диабет, хронический стресс, применение некоторых медикаментов, неполноценное питание, повышенное давление на зубы, эндокринные дисбалансы (беременность, пубертатный возраст, климактерический период).

Пародонтит развивается в несколько стадий:

1. *Гингивит* - формируется воспаление десны, процесс на этой стадии может быть обратимым.
2. *Маргинальный пародонтит* - образуются пародонтальные карманы под десневым краем, и зуб теряет стабильность.
3. *Хронический (агрессивный) пародонтит* - происходит разрушение структур зуба (десны, связок, костной ткани) и постепенное его выпадение.

На ранней стадии, на основе поддесневой бляшки развивается гингивит (рис. 41). Продукты жизнедеятельности микробов (ЛПС, N-формил-метионил-лейцил-фенилаланина, протеолитических ферментов, жирных кислот и др.) стимулируют эпителий десны к секреции провоспалительных цитокинов (IL1, IL8, TNF α), а также простагландина E2, что инициирует привлечение в очаг нейтрофилов, для которых IL8 является сильным хемокином. Раздражение нервных окончаний приводит к высвобождению из нервных окончаний нейротрансмиттеров, к числу которых относится и гистамин. Это повышает сосудистую проницаемость и облегчает трансмиграцию нейтрофилов. Нейтрофилы инициируют неспецифическое воспаление с участием своего набора провоспалительных медиаторов: сверхоксидных кислородных радикалов, α -дефензинов, матричных металлопротеиназ (коллагеназы и др.). Из-за повышенной сосудистой проницаемости в эту область проникает плазмин – компонент фибринолитической системы – который приводит к деградации фибрина, чьи продукты распада ещё больше повышают сосудистую проницаемость.

Одновременно происходит активация комплемента. Фрагменты C3a, C5a, Ba и др. ещё более усиливают выраженность воспаления и привлекают в очаг из кровяного русла циркулирующие макрофаги. Потенциальный деструктивный потенциал имеет мембранатакующий комплекс комплемента C5b6789...9. Макрофаги уже на стадии доиммунного воспаления высвобождают большое число провоспалительных факторов: IL1, IL6, IL12, TNF α , простагландин E2, CCL-хемокины (MCP-1, MIP-1, RANTES). Большую роль играет избыточная активность IL17, связанного с нейтрофилами и IL23.

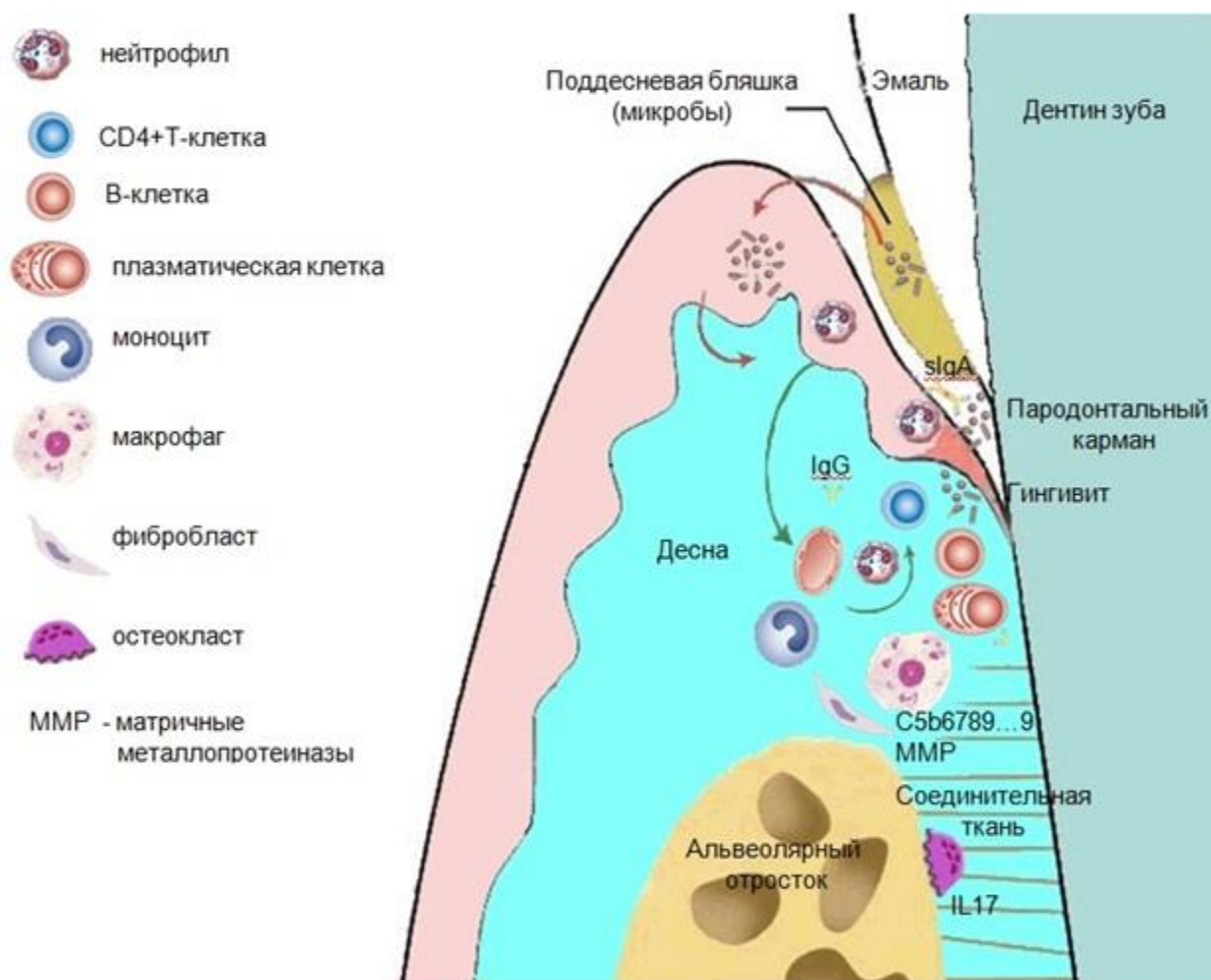


Рис. 41. Иммунопатологические процессы при пародонтите

Поскольку при неспецифическом воспалении за счёт сохраняющейся активности пародонтогенных микробов их сдерживания не происходит, включаются адаптивные иммунные ответы с инфильтрацией поражённой области лимфоцитами: CD4+Т-клетками и В-клетками. Процесс прогрессирует. В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, синтезирующие IgM и IgG, которые соединяясь с антигенами бактерий, превращаются в иммунные комплексы, дополнительно активирующие комплемент с его агрессивными фрагментами в данной локальной области. Иммунное воспаление, инициированное Т-лимфоцитами, обусловлено цитокинами: $TNF\beta$, $IFN\gamma$, которые активируют центральные клетки этого типа воспаления – макрофаги, фагоцитировавшие пародонтогенные бактерии с их антигенами. Макрофаги в свою очередь секретируют ещё

большее число провоспалительных медиаторов. IL17 активирует остеокласты, которые повреждают костную ткань.

На этом фоне происходит отмена естественной толерантности, и в число антигенов, на которые развиваются адаптивные иммунные ответы, начинают входить аутоантигены собственных тканей. Это аутоиммунное расстройство, отличающееся особенно агрессивным потенциалом и, главное, хроническим течением. Эффекторами аутоиммунитета являются направленные против белков пародонта аутоантитела и аутореагирующие Т-лимфоциты.

Существенную роль непосредственно в деструкции тканей играют *матричные металлопротеиназы (ММП)*, выделяемые большинством клеток воспаления: *коллагеназа, желатиназа, стромелизины и матрилизины, сверхокисные кислородные радикалы, мембранатакающий комплекс комплемента C5b6789...9, активность остеокластов*. Всё это в итоге ведёт к образованию пародонтальных карманов, а затем повреждению соединительной ткани (связок), соединяющей зуб, альвеолу и десну, и деструкции самой зубной ткани, и заканчивается потерей зуба.

Глава 10

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Аллергические реакции могут наблюдаться как у пациентов, так и самих врачей-стоматологов при повышенной чувствительности к некоторым предметам медицинского инвентаря (например, перчаткам из латекса) и промбирочному и др. используемому в стоматологии материалу.

Всякое лекарство может иметь побочные эффекты, которые могут быть подразделены на следующие группы:

1. Аллергические.
2. Псевдоаллергические (без вовлечения иммунных механизмов).
3. Идиосинкразические.
4. Токсические.
5. Тератогенные.
6. Проонкогенные.
7. Синергические или антагонистические (лекарственное взаимодействие при одновременном использовании двух и более препаратов).

Факторами, предрасполагающими к проявлениям неблагоприятных побочных эффектов лекарств, являются следующие:

- Патология печени.
- Экологические проблемы среды обитания и питания.
- Наследственная предрасположенность (энзимопатии и др.).
- Повышение потребления лекарственных препаратов населением, экспансия фарминдустрии.
- Полипрагмазия, общедоступность лекарств.
- Наличие пациентов, получающих лекарственные препараты длительно (годами).

- Длительный профессиональный контакт с аллергенами, воздействие солнечной радиации.
- Пубертатный возраст, беременность, климактерический период.

ПАТОГЕНЕЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Синдромы лекарственной аллергии имеют различный патогенез, который может быть реализован по-разному:

1. С вовлечением иммунной системы:

Четыре типа аллергических реакций (по Gell и Coombs) с вовлечением иммунной системы (см. раздел 6.3):

- Тип I или атопии.
- Тип II или цитотоксические реакции.
- Тип III или иммунокомплексные расстройства.
- Тип IV или замедленная гиперчувствительность.

2. Без вовлечения иммунной системы (псевдоаллергические реакции):

- Прямая либерация гистамина.
- Дисбаланс арахидонового обмена.
- Альтернативный путь активации комплемента.
- Нейро-вегетативные реакции.

Наиболее важной группой являются лекарственные аллергические реакции с вовлечением иммунологических механизмов. Некоторые лекарства – гаптены (табл. 16) – непосредственно не могут индуцировать иммунный ответ, поэтому они должны претерпеть изменения внутри организма, которые протекают в три этапа:

1-й этап – биотрансформация препарата в организме с образованием метаболита-гаптена;

2-й этап – конъюгация гаптена с белком-носителем и превращение в полный антиген;

3-й этап – иммунный ответ организма на данный новообразованный антиген.

Таблица 16

Лекарственные гаптены

Гаптен	Лекарственный препарат
β-лактамное кольцо	Пенициллины и цефалоспорины
Анилин	Местные анестетики (новокаин, лидакаин и др.), сульфаниламиды, ПАСК

Бензосульфамидная группа	Сульфаниламиды, диуретики (тиазиновые, фуросемид, ингибиторы карбангидразы)
Фенотиазин	Нейролептики (аминазин), пипольфен, метиленовый синий
I (йод)	Рентгенконтрастные вещества, соли I, тироксин

Лекарства, индуцирующие атопический иммунный ответ (тип I):

- β -лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины).
- Инсулин.
- Гетерогенные сыворотки.
- Вакцины (выращенные на куриных эмбрионах).
- Сульфаниламиды.
- Местные анестетики (новокаин, лидокаин и др.).

Они вызывают анафилактический шок, крапивницу, ангио-отёк (Квинке), бронхоспазм и проявляются через 20 минут.

Препараты, часто вызывающие псевдоаллергические реакции:

- Местные анестетики (новокаин, лидокаин и др.).
- Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества.
- Ацетилсалициловая кислота.
- Витамины группы В.
- Ципрофлоксацин.
- Протаминсульфат.

Они могут вызывать идиосинкразию (необычную реакцию на препарат), анафилактоидный шок, псевдоаллергический ангио-отёк, крапивницу и проявляются тоже очень быстро – через 20 минут.

Лекарства, способные индуцировать иммунный ответ по типу II:

- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (особенно производные пиразолона).
- Производные хинолина (хлорохин и др.).
- Дифенин.
- α -метилдофа.

Они вызывают лекарственные лейкопению, тромбоцитопению, анемию и проявляются в течение 1 недели.

Лекарства, способные индуцировать иммунный ответ по типу III:

- Сульфаниламиды.
- НПВП (производные пиразолона).
- Производные анилина (фенацетин и др.).
- ПАСК.

Они вызывают хроническую лекарственную (сывороточноподобную) болезнь, многоформную эритему, синдром Лайелла, лекарственные экзантемы и васкулиты, СКВ-подобный синдром и проявляются через 1–2 недели.

Лекарства и субстанции, способные индуцировать иммунный ответ по типу IV:

- Соединения металлов (золото, никель и др.).
- Антисептики.
- Местные анестетики.
- Сульфаниламиды.
- Производные фенотиазина (аминазин, пипольфен).
- Пломбировочные материалы.
- Латекс.

Они вызывают контактный дерматит, стоматит, хейлит, гингивит, глоссит, лекарственную лихорадку, лекарственный гепатит, энцефаломиелит и проявляются через 2–3 недели.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

1. Анамнез и симптоматика.
2. Пробы *in vitro*.
3. Определение специфических IgE (аллергопанель).
4. Реакции лейкоцитолита и тромбоцитолита.
5. Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с препаратом.

Пробы *in vivo* (за исключением аппликационных проб) не проводятся!

Лабораторная диагностика чаще всего не вполне надёжна.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

Эта реакция организма развивается в ответ на лекарство в терапевтической дозе. Её патогенез обусловлен иммунными и псевдоаллергическими механизмами. Клинические проявления могут быть как местными, так и системными:

1. Лекарственный ангио-отёк (Квинке), лекарственная крапивница.
2. Анафилактический (анафилактоидный) шок.
3. Многоформная эритема.
4. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона).

Лекарственный ангио-отёк и лекарственная крапивница

Развивается местный отёк мягких тканей, высыпают уртикарии на коже с зудом. Опасность представляет отёк в области гортани и тонкого кишечника.

Мероприятия: отменить лекарство, назначить кортикостероиды, антигистаминные препараты внутримышечно (супрастин, тавегил) и внутрь, энтеросорбенты, гепатопротекторы, желчегонные.



Лекарственный анафилактический (анафилактоидный) шок

При лекарственном анафилактическом шоке в первые минуты — острые нарушения гемодинамики (падение АД), потеря сознания, судороги, бронхоспазм, уртикарии, в последующем (на 2–3 сутки) — симптомы васкулита, печёночной, почечной недостаточности, отёка мозга и др.

Мероприятия: прекратить введение лекарства, обколоть место введения раствором эпинефрина (адреналина), ввести внутривенно

кортикостероиды (гидрокортизон), дофамин, антигистаминные препараты (супрастин, тавегил), плазмозамещающие растворы, эуфиллин (при бронхоспазме), седуксен (при судорогах), увлажнённый кислород, искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ).

Многоформная эритема и токсический эпидермальный некролиз не актуальны для практики врача-стоматолога.

Глава 11

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ЗУБОВ

Имплантация зубов становится актуальной технологией в современной стоматологии. В связи с этим большое значение имеет профилактика отторжения зубных имплантатов – процесс, в котором ведущую роль может играть иммунная система. Эти исследования только начинаются.

Технология имплантации проводится в несколько этапов и начинается с вживления в костную ткань челюсти имплантата из биологически совместимых материалов. Предполагается, что в последующие 3–6 месяцев произойдет остеоинтеграция и заживление после хирургического вмешательства. На следующем этапе к имплантату в ходе 2-хступенчатой микрохирургической операции прикручивается абатмент – основа для установки искусственного зуба или протеза. На последнем этапе на абатмент крепятся коронковая часть зуба, элемент мостовидного протеза или съемный протез. При качественном выполнении технологии, соблюдении пациентом гигиенических условий, отсутствии реактивации в зоне операции условно-патогенных микробов в условиях иммунокопрометации, а главное – при отсутствии иммунологического отторжения долговечность имплантата составляет более 10 лет.

К сожалению, у отдельных людей происходит распознавание частиц имплантата макрофагами с последующим постепенным развитием **CD4+ адаптивного Т-клеточного ответа (ГЗТ)** уже на начальном этапе (рис. 42). Эффекторной стадией этого варианта ответа, как известно, является многомедиаторное иммунное воспаление с хроническим течением, которое и приводит к отторжению имплантата. Установлено, что прогностически неблагоприятным для отторжения является нарастание в пери-имплантатной жидкости IL1 и TNF α .

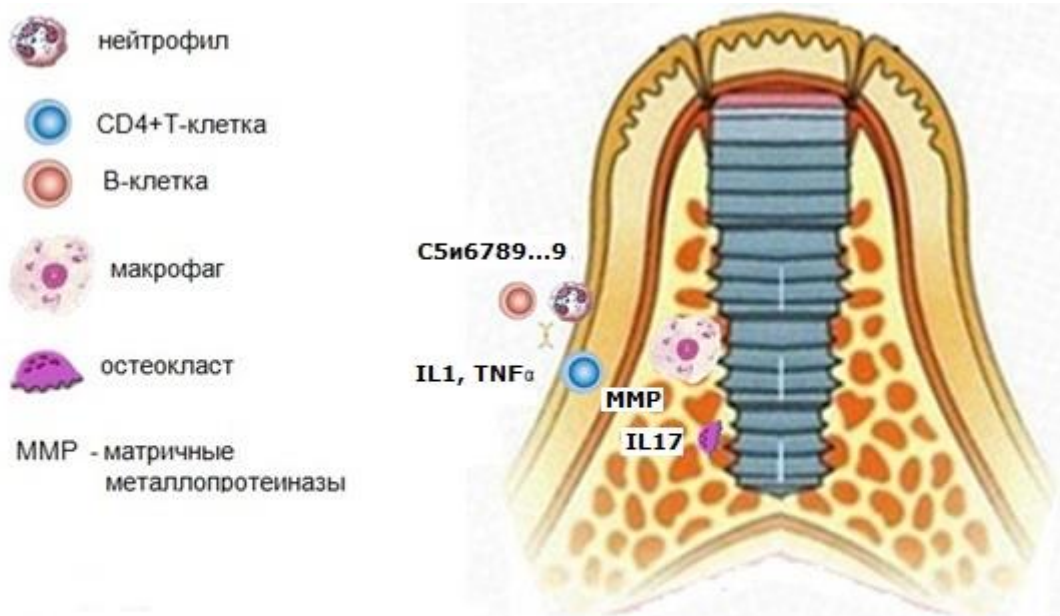


Рис. 42. Иммунологические процессы при имплантации зуба

При реактивации условно-патогенной флоры (например, *S. aureus*) развиваются периимплантит и мукозит, обусловленные **неспецифическим воспалением** в связи с активацией комплемента и включением агрессивных факторов фагоцитов (матричных металлопротеиназ, сверхокисных кислородных радикалов). Не исключено влияние Th17 и остеокластов. При неблагоприятном течении возможно развитие остеомиелита челюсти.

Профилактическими мероприятиями данных осложнений являются проведение кожной аппликационной пробы с материалом предполагаемого имплантата *in vivo* или РБТЛ *in vitro*, санация и строгое соблюдение гигиены полости рта, противовоспалительная терапия, иммунокоррекция.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1.

Пациентка Л., 35 лет. На приеме у стоматолога при проведении местной анестезии новокаином почувствовала слабость, головокружение, потливость, которые прошли самостоятельно.

- 1. Определить, могут ли быть эти проявления симптомами аллергической реакции на новокаин.*
- 2. Указать дополнительные исследования.*
- 3. Обозначить целесообразность АСИТ при аллергии на лекарства.*

Задача № 2.

Больной А., 18 лет, обратился к аллергологу-иммунологу. Клинический диагноз: рецидивирующая герпетическая инфекция полости рта и губ. При проведении иммунологического обследования было выявлено:

CD3 – 54%, CD16 – 10%, CD8 – 24%, CD4 – 20%, CD19 – 10%, IgG – 18,4 г/л, Ig M – 0,4 г/л, IgA – 2,14 г/л, ЦИК 0,100 опт.ед, НСТ – 8%.

- 1. Указать, какое дополнительное иммунологическое обследование целесообразно провести.*
- 2. Оценить целесообразность иммунокоррекции.*

Задача № 3.

У пациентки И., 22 лет, наблюдается рецидивирующий кандидозный стоматит и кандидоз влагалища. В течение последних 3-х месяцев она перенесла инфекцию мочевыводящих путей.

Назначить обследование и оценить целесообразность иммунокоррекции.

Задача № 4.

Пациент П., 60 лет, страдает ревматоидным артритом и получает базисную терапию (арава). В течение последних шести месяцев появились частые респираторные инфекции, рецидивы стоматита, в общем анализе крови отмечается лейкопения.

Оценить целесообразность иммунокоррекции и, если сочтёте её целесообразной, выбрать препарат.

Задача № 5.

У пациента А., 19 лет, отмечается угревая болезнь средней степени тяжести. Из комедонов выделяется *Staphylococcus aureus*.

- 1. Определить целесообразность иммунокоррекции наряду с базисной дерматологической терапией.*
- 2. Если сочтёте иммунокоррекцию показанной, выбрать препарат.*

Задача № 6.

Больная У., 31 год, обратилась к аллергологу-иммунологу по направлению стоматолога. Частые обострения в течение последнего года. Клинический диагноз: хронический рецидивирующий стоматит. Результаты иммунологического обследования: CD3 – 63%, CD16 – 9%, CD8 – 16%, CD4 – 35%, CD19 – 25 %, IgG – 8 г/л, IgM – 2,0 г/л, IgA – 1,0 г/л, ЦИК 0,110 опт.ед, НСТ – 21%.

Назначить дополнительное обследование и оценить целесообразность проведения иммунокоррекции.

Задача № 7.

Пациент М., 24 года, жалуется на ежегодное (в течение последних трех лет) ухудшение состояния здоровья в весенне-летний период. Беспокоят слезотечение, отечность, покраснение и резь в глазах, ринорея, чихание. Состояние улучшается осенью и зимой.

Указать, какое обследование необходимо назначить пациенту.

Задача № 8.

Больной С., 19 лет. Обратился с жалобами на частые рецидивы герпесвирусной инфекции в полости рта и губ.

- 1. Указать, в каких звеньях иммунной системы возможны нарушения.*
- 2. Предложить перечень лабораторных показателей, которые необходимо оценить при иммунологическом обследовании.*

Задача № 9.

Больная М., 49 лет. Жалобы на хроническую усталость, субфебрилитет, появление в области языка лейкоплакий и дёсен. Это нарушает планы пациентки обратиться к ортопеду для установки зубных протезов.

Результаты иммунологического обследования: CD3 – 40 %, CD16 – 10 %, CD8 – 12 %, CD4 – 28 %, CD19 – 25 %, IgG – 20 г/л, IgM – 2,8 г/л, IgA – 2,0 г/л, ЦИК 0,120 опт. ед., НСТ – 21 %.

- 1. Обозначить предположительный диагноз.*
- 2. Указать отклонения, имеющиеся в иммунограмме.*
- 3. Указать, исследование каких вирусных маркёров необходимо для дальнейшего лабораторного исследования.*

Задача № 10.

Пациентка У., 21 год. Жалобы на кожные высыпания с зудом, отёк губ и языка при употреблении цитрусовых и шоколада. Обратилась за консультацией о возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Указать дополнительные анамнестические данные и дополнительные обследования, необходимые для уточнения диагноза.

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1.

У данной пациентки наблюдалась психо-эмоциональная реакция на предполагаемое стоматологическое вмешательство. В будущем целесообразны консультация аллерголога-иммунолога, проведение кожных аллергопроб. АСИТ при наличии лекарственной аллергии не проводится.

Задача № 2.

Пациенту необходимо назначить исследование IgM и IgG к антигенам вируса простого герпеса 1/2. В иммунном статусе нет существенных отклонений за исключением небольшого снижения Т-клеток.

Задача № 3.

Целесообразны пакетные микробиологические исследования отделяемого женских половых органов. Комплексное лечение следует назначать по их результатам. Во всех случаях целесообразен курс урваксома.

Задача №4.

Иммунокоррекция показана, но она должна проводиться с учётом риска совершить срыв установившейся аутоотолерантности. Оптимальными иммуномодуляторами в этом случае являются тактивин, полиоксидоний, циклоферон.

Задача № 5.

Иммунокоррекция показана. Оптимальный препарат – стафилококковый очищенный адсорбированный анатоксин.

Задача № 6.

В системном иммунном статусе без существенных отклонений. Целесообразно бактериологическое исследование отделяемого полости рта и иммунокоррекция одним из современных мукозальных иммуномодуляторов (рибомунил, исмиген).

Задача № 7.

Пациент должен получить консультацию у аллерголога-иммунолога и провести кожные аллергопробы. Предполагаемый диагноз - Сезонный аллергический ринокоъюнктивит. В перспективе показана АСИТ.

Задача № 8.

Дефект локализуется в системе интерферонопродукции и активности НК-клеток. Необходимо исследование в сыворотке крови антител к антигенам вируса простого герпеса 1/2.

Задача № 9.

У пациентки отмечается реактивация вируса Эпштейна-Барр. В иммунном статусе отмечается снижение Т-клеток, повышение IgG и иммунных комплексов. Целесообразно провести исследование на IgM к VCA, IgG к EA и IgG к EBNA.

Задача № 10.

После проведения кожных аллергопроб возможно решение вопроса о целесообразности АСИТ. При выявлении сенсibilизации к бытовым аллергенам АСИТ показана. С пищевыми аллергенами АСИТ не проводится.

Рекомендуемая литература

Основная:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.

Дополнительная:

1. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. В. В. Климова. – Сибирский медицинский университет (Томск). – 2-е изд., до-работ. – Томск: Печатная мануфактура, 2008. – 212 с. – Режим доступа: <http://ssmu.immunology.sibhost.ru>
2. Ламонт, Р.Дж., Лантц, М.С., Берне, Р.А. и др. Микробиология и иммунология для стоматологов / пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева. – М.: Практическая медицина, 2010. – 504 с.
3. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
4. Klimov, V.V. Basic Immunology Overview: Multimedia Course. – Режим доступа: <http://www.immunology.klimov.tom.ru>

Учебное издание

В.В. Климов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ).

В.А. Шустова – к.м.н., ассистент кафедры стоматологии СибГМУ.

РУКОВОДСТВО

ПО ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

Учебное пособие

Редактор А.Ю. Коломийцев
Верстка И.Г. Забоенкова
Обложка В.В. Климов

Иллюстрировано В.В. Климовым
Анимации представлены на сайте ssmu.immunology.sibhost.ru

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(3822) 51–41–53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 28. 08.2017 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 9,7. Авт. лист. 5,7 лист.
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru