

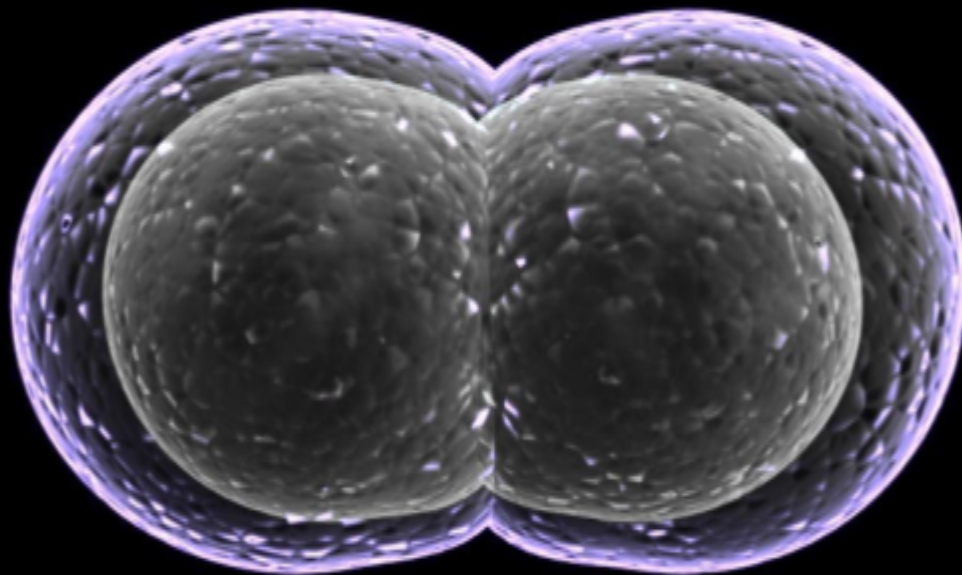
USMLE STEP 1

IMMUNOLOGY & MICROBIOLOGY

LECTURE NOTES

ИММУНОЛОГИЯ И МИКРОБИОЛОГИЯ

ЛЕКЦИОННЫЕ ЗАМЕТКИ



2021

Immunology & Microbiology

Lecture Notes

Иммунология и Микробиология

Лекционные Заметки

2021

переведено <https://vk.com/unkwnurpa>
Kaplan Medical, Immunology and Microbiology // USMLE® Step 1 Lecture Notes 2018, 2018,
ISBN: 978-1-5062-3955-2 (Retail ISBN), 978-1-5062-2829-7 (Course ISBN)

Привет, уважаемый читатель! Меня зовут Данил, я студент 1-го курса Амурской ГМА и мне хотелось бы представить тебе перевод этой замечательной книги. Серия лекций USMLE Step 1 от Kaplan заслуженно несет популярность среди студентов медицинских ВУЗов и практикующих врачей, однако очень часто я замечал, как многие мои товарищи как в учебе, так и в жизни страдают от незнания английского языка. В помощь всем вам и, конечно же, себе я решил облегчить жизнь многим из тех, кому всегда было интересно почитать данный тайтл. Дабы устранить возможные опасения, я сдал ЕГЭ по английскому языку на 90 баллов, что подтверждает уровень знания языка B2 (в вульгарном пересчете) на оценку "отлично", поэтому могу поручиться за качество своего перевода и оформления. Также все термины приводятся как на русском, так и английском для удобства пользования, а также с целью облегчить поиск первоисточников на английском. Что касается оглавления (содержания книги), к сожалению, оно будет сделано по завершении перевода, ввиду того, что по мере заполнения самого "содержания" страницы будут съезжать, что вызовет банальное неудобство и создаст мне двойной труд. Конечно, никто не застрахован от каких-то ошибок и помарок в орфографии или в речевых конструкциях, потому я настоятельно хотел бы попросить любого, кто таковые ошибки найдет, написать мне в личные сообщения ВКонтакте для их скорейшего исправления!

Небольшой "постскрипtum". Ввиду того, что я проделываю данную работу один, хотелось бы рассчитывать на вашу материальную поддержку: так я буду более мотивирован продолжать переводить как данный материал, так и любые последующие книги из серии USMLE от Kaplan. Огромное спасибо за поддержку проекта!

Моя страница ВКонтакте: <https://vk.com/unkwnurpa>

Поддержать проект:

Сбер: 4274 3200 4246 3631

ЮMoney (Яндекс.Деньги): 4100116860630773

Тинькофф: <https://www.tinkoff.ru/sl/79QjG7wFOSk>

Удачи в покорении USMLE Step 1. Immunology & Microbiology!

Часть I

Иммунология

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Иммунная система сотворена природой для скоординированного распознавания чужеродных антигенов и последующего ответа на них. Более того, больные, поврежденные, истощенные и умирающие клетки также узнаются и с. и уничтожаются ей.

Иммунная система подразделяется на две: **врожденную** и **адаптивную (приобретенную)**.

Врожденный Иммуитет

Врожденный иммунитет — первый фронт, защищающий тело от инфицирующих агентов. Он включает в себя несколько защитных барьеров:

- Анатомический и физический (кожа, слизистые мембраны и здоровая флора)
- Физиологический (температура, pH, противомикробные агенты, цитокины)
- Комплемент
- Клеточный: *фагоциты* и *гранулоциты*
- Воспаление

В общих чертах врожденный иммунитет характеризуется так:

- **Присущ «по умолчанию»** без предшествующих стимулов
- **Малоспецифичен** для микробов и клеточных структур (DAMPs & PAMPs, дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны (МП) и патоген-ассоциированные МП)
- **Не разнообразен**, так как имеет ограниченное число *рецепторов распознавания паттернов* (PRR, pattern receptor recognition)
- Не повышает активность на последующие вспышки — **не имеет памяти**

Приобретенный (адаптивный) Иммуниет

Компонентами адаптивного иммунного ответа являются В- и Т-лимфоциты, а также эффекторные клетки (клетки, которые они раздражают).

Приобретенный иммунитет характеризуется следующими чертами:

- Оба типа, В- и Т-лимфоциты, **специфичны к конкретным антигенам**
- Как популяция, лимфоциты имеют широкое разнообразие
- Повышает свою активность с каждой повторной вспышкой — **обладает иммунной памятью**
- Компоненты *n. u.* способны различать “своих-чужих”
- Компоненты **саморегулируются**

Характерные черты адаптивного иммунитета предполагают наилучшую индивидуальную защиту организма против болезни.

- **Специфичность** в тандеме с **иммунной памятью** требуется для защиты от устойчивых или повторяющихся заболеваний.
- **Разнообразие** обеспечивает максимальный охват “защитных мер” против потенциальных патогенов.
- **Специализация (специфичность)** воздействия необходима для того, чтобы увеличить наиболее эффективную защиту против разнообразных болезней.
- Способность различать “своих-чужих” (host cells, **клетки-хозяева** от non-self, **патогенов**) является жизненно необходимой в предотвращении аутоиммунного ответа.
- **Саморегуляция** позволяет иммунной системе возвратиться к базовому (здоровому) состоянию организма после перенесения заболевания для запасания энергии и ресурсов, а также в целях избегания неконтролируемой клеточной пролиферации (деления), результирующих появлением лейкемии или лимфомы.

Таблица I-1-1. Врожденный иммунитет и адаптивный (приобретенный)

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Специфичность	К патоген-ассоциированным молекулярным паттернам (ПАМП, PAMPs)	К специфичным антигенам микробных или не микробных агентов
Разнообразие	Ограничено	Высокое
Память	х	✓
Саморегуляция	х	х
Компоненты		
Анатомические и физиологические барьеры	Кожа, слизистая, нормальная флора, температура, pH, противомикробные агенты, цитокины	Лимфоузлы, селезенка, лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистой
Кровяные белки	Комплемент	Антитела
Клетки	Фагоциты, гранулоциты, НК-клетки	В-лимфоциты и Т-лимфоциты

Функции

Врожденная и приобретенная “руки” иммунного ответа работают в связке с целью предотвращения и остановки инфекции. Как только патоген проходит через анатомический и физиологический барьеры, немедленно активируется врожденный иммунный ответ, что чаще всего позволяет сдержать и уничтожить инфекцию.

Когда врожденный иммунный ответ становится не способен контролировать репликацию патогенов, врожденный иммунитет антиген-специфичным образом активирует адаптивный иммунный ответ¹. В норме активация адаптивного иммунного ответа занимает 1–2 недели после первичного инфицирования. Непосредственно сам *a. u. o.* начинает уничтожение инфекции посредством воздействия эффекторных клеток и антител.

Как только инфекция уничтожается, оба типа иммунного ответа сворачивают свою активность. Антитела и остаточные эффекторные клетки продолжают обеспечивать организм иммунитетом, пока “клетки с памятью” предоставляют иммунную защиту от последующего инфицирования в долгосрочной перспективе.

¹ В данном контексте термины “адаптивный иммунный ответ” и “адаптивный иммунитет” употребляются в одном значении

Врожденный и приобретенный иммунные ответы не действуют независимо друг от друга; более того, они работают по принципу механизма положительной обратной связи.

- Фагоцитарные клетки **распознают патогены путем соединения** ПАМП (PAMP) с различными рецепторами распознавания паттернов (PRR) и **фагоцитируют** их.
- Фагоцитарные клетки **продуцируют и секретируют** антигены, усиливающие стимуляцию специфичных Т-лимфоцитов **с последующим высвобождением цитокинов**, что в свою очередь **инициирует специфичные иммунные ответы**.
- Т-лимфоциты продуцируют **цитокины**, которые повышают микробицидную активность фагоцитов.
- Цитокины, выделившиеся фагоцитами и Т-лимфоцитами, **управляют дифференциацией** В-лимфоцитов, что ведет к **появлению плазмоцитов** и **переключению клеточного изотипа** (клетки начинают продуцировать другой тип иммуноглобулина).
- Антитела также содействуют разрушению патогенов путем **опсонизации, активации комплемента и антитело-зависящей клеточной цитотоксичности**.

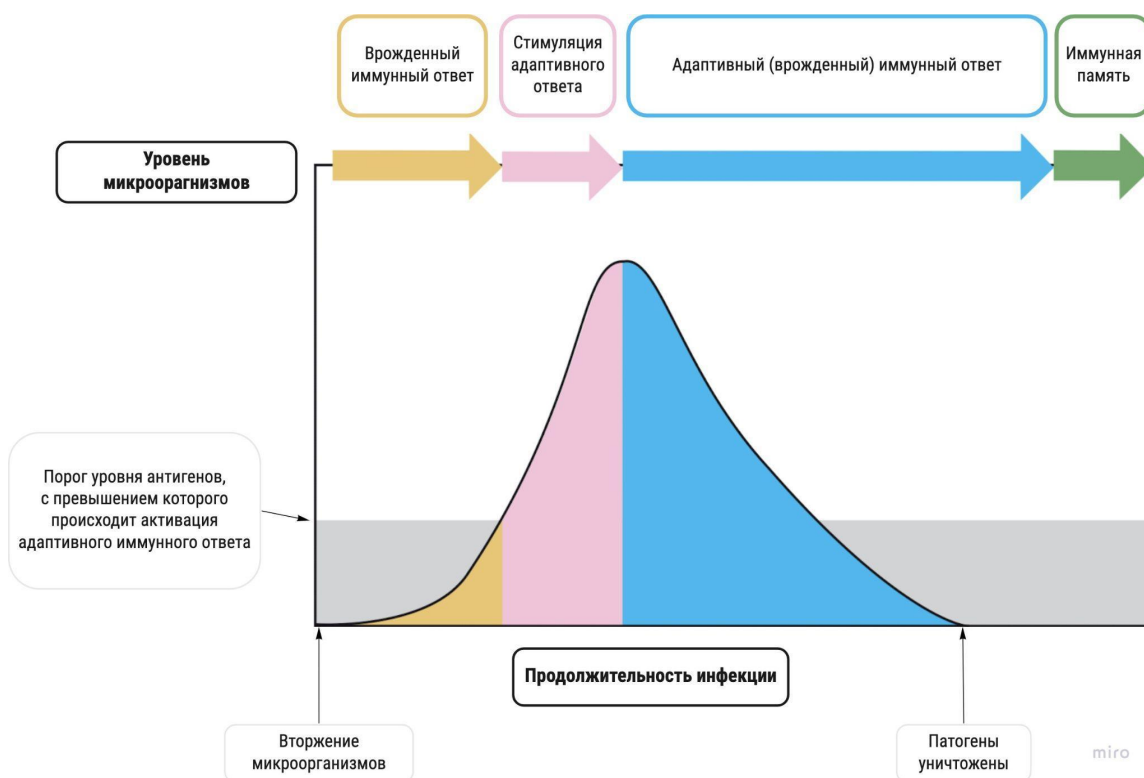


Рис. I-1-1. Таймлайн иммунного ответа на острое инфицирование

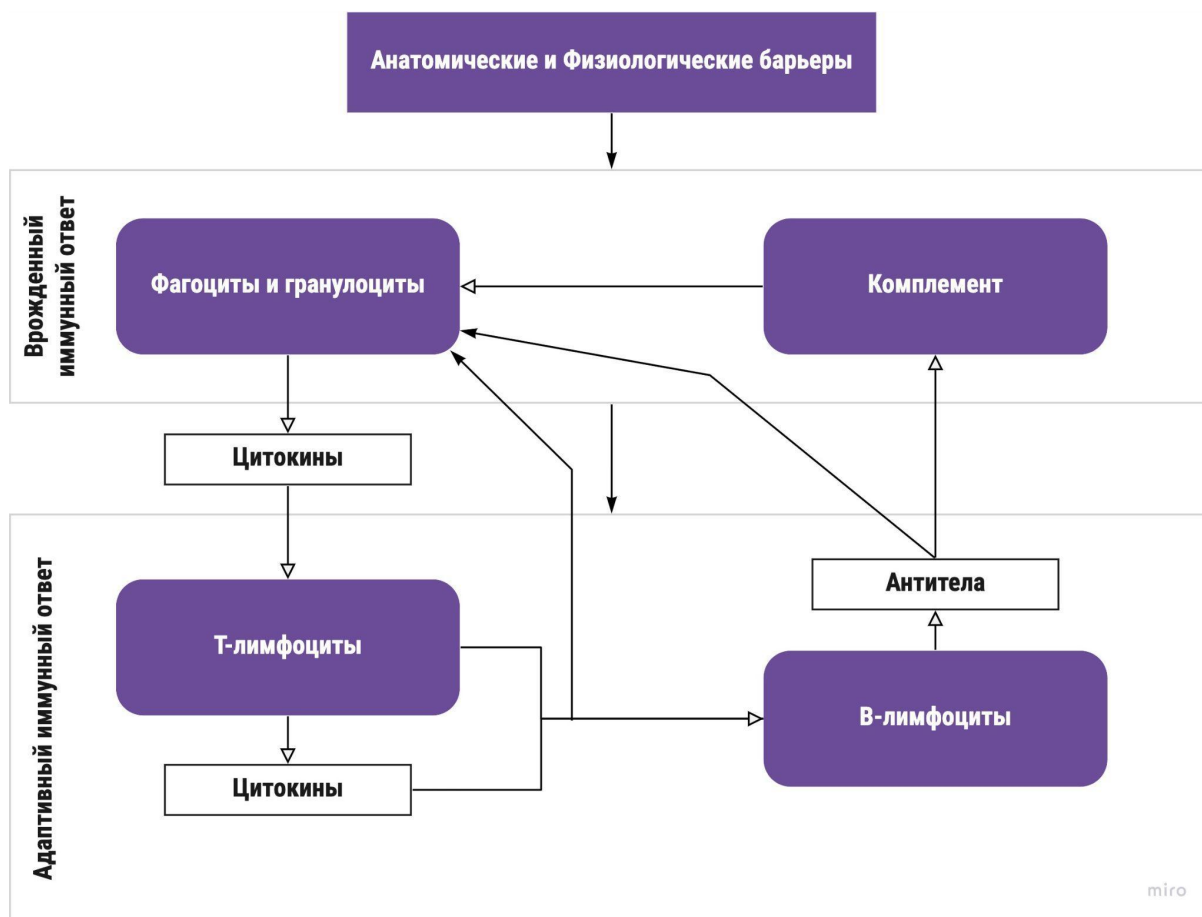


Рис. I-1-2. Взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунным ответами

Онтогенез клеток иммунной системы

2

ПРОИСХОЖДЕНИЕ

Гемопоэз (гематопоезис) включает в себя производство, развитие, дифференциацию и созревание кровяных клеток (эритроцитов, мегакариоцитов и лейкоцитов) из **мультипотентных стволовых клеток**. Место происхождения гемопоэза меняется с течением его развития.

Во время эмбриогенеза и раннего фетального развития местом, где происходит гемопоэз, является желточный мешок. С началом органогенеза гематопоезис “переезжает” в печень и селезенку и в конце концов в костный мозг, где и “поселяется” до конца жизни.

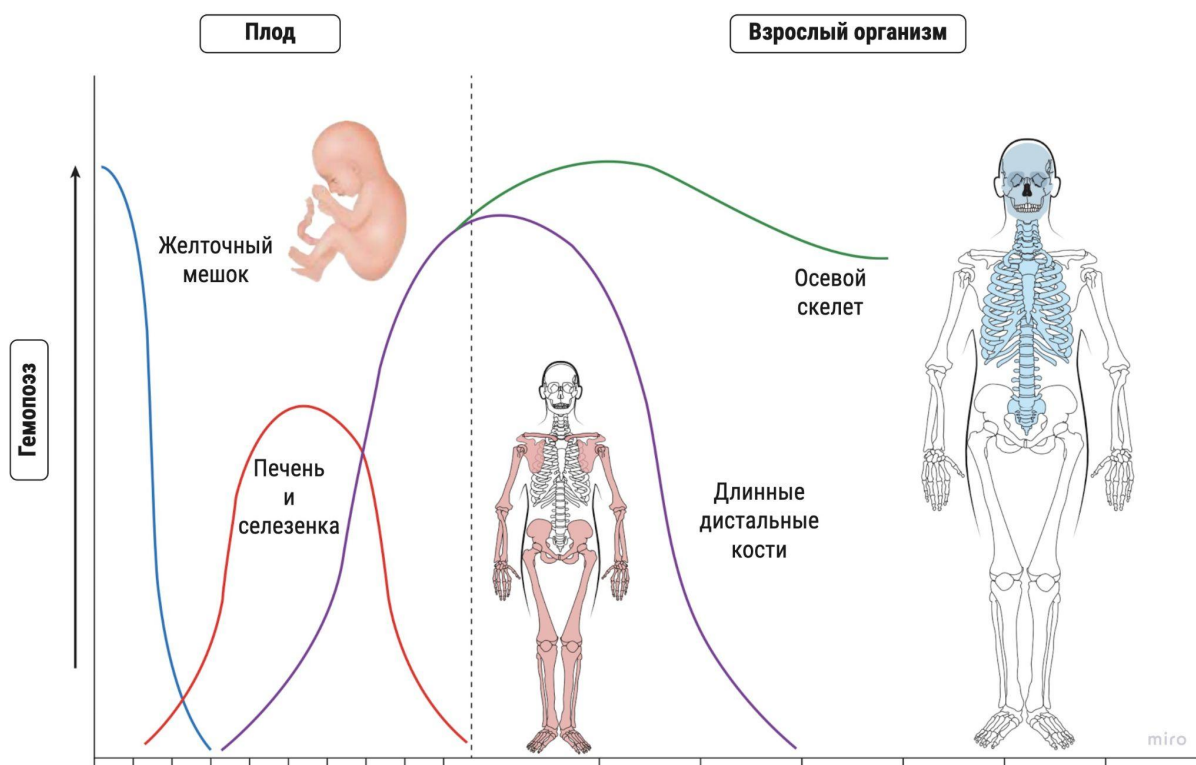


Рис. 1-2-1. Локализация гемопоэза с течением развития человека

Мультипотентные стволовые клетки, найденные в костном мозге, способны к асимметричному делению. Суть такого деления состоит в том, что одна из дочерних

клеток будет служить для обновления популяции стволовых клеток (**самообновление**), когда другая может “дать потомство” как в виде **общего лимфоидного**, так и в виде **общего миелоидного клеток-предшественников**. Мультипотентные стволовые клетки дифференцируются в различные лимфоидные и миелоидные клетки в ответ на различные цитокины и факторы роста.

- **Общая лимфоидная клетка-предшественник** дифференцируется в В- и Т-лимфоциты, а также в НК-клетки (естественные киллеры).
- **Общая миелоидная клетка-предшественник** дифференцируется в эритроциты, мегакарициты/тромбоциты, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, моноциты/макрофаги и дендритные клетки.

ФУНКЦИЯ

Белые клетки крови обоих типов, миелоидных и лимфоидных, стволовых клеток обретают узконаправленные функции в теле с концом их дифференциации в костном мозге. **Клетки миелоидного происхождения**, кроме эритроцитов и мегакариоцитов, являются участниками **врожденного иммунитета** и отвечают на неспецифичные, стереотипные патогены. **В- и Т-лимфоциты лимфоидного происхождения** выполняют **направленную и антиген-специфичную функцию** в иммунитете. **НК-клетки (естественные киллеры)** происходят из лимфоидной ветви развития, однако являются компонентами **врожденного иммунитета**.

Несмотря на то, что В- и Т-лимфоциты в кровяном потоке морфологически неразличимы под линзой светового микроскопа, они представляют 2 взаимозависимые линии клеточного происхождения.

- **В-лимфоциты** пребывают в костном мозге по завершении своего развития.
- **Т-лимфоциты** покидают костный мозг и продолжают свое развитие уже в **тимусе**.

Оба типа, В- и Т-лимфоциты имеют поверхностные мембранные рецепторы, которые служат для соединения со специфичными антигенами; типы рецепторов будут обсуждаться в 4 главе.

- **НК-клетка (естественный киллер)** (3 тип лимфоцитов) - огромный гранулярный лимфоцит, который распознает опухоли и вирусно инфицированные клетки путем неспецифичного соединения.

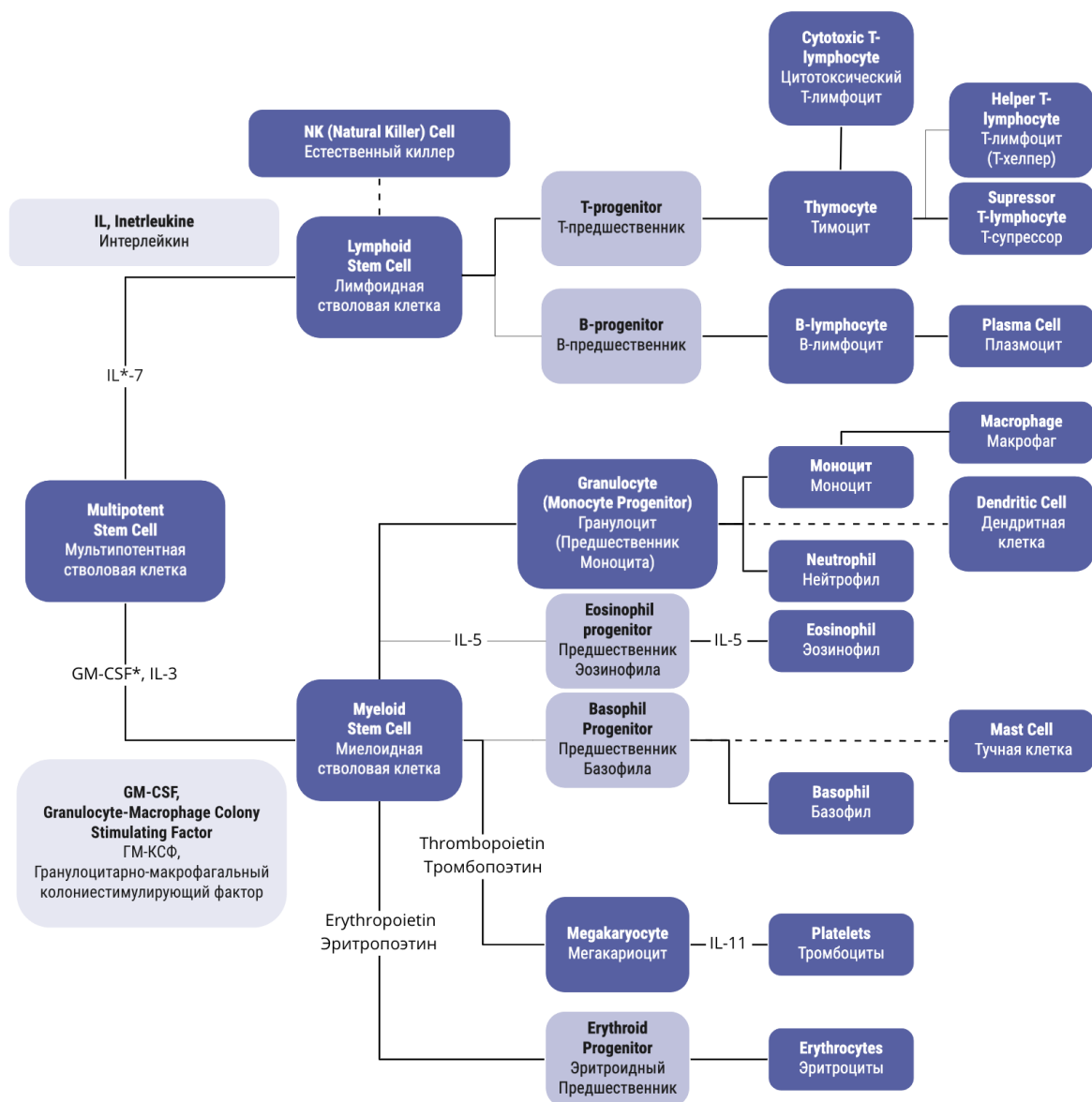

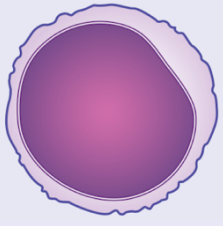
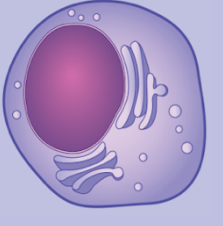


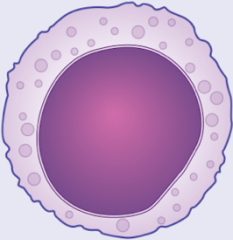
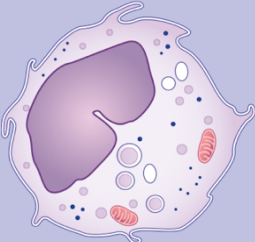


Рис. I-2-2. Онтогенез клеток иммунной системы²

² Схема адаптирована автором для большей репрезентативности

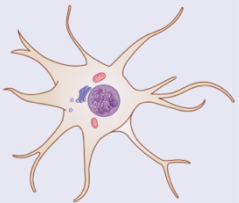
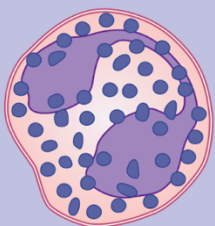
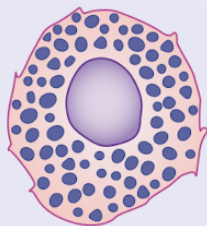
Таблица I-2-1. Белые кровяные клетки (WBC, white blood cells)

(Порядок основан на относительном процентном содержании элементов в крови)

Миелоидная клетка	Локализация в ткани	Физическое описание	Функция
<p>Нейтрофил или полиморфоядерная (PMN) клетка</p> 	<p>Наиболее распространенная клетка, циркулирующая в крови</p>	<p>Гранулоцит с сегментированным, дольчатым ядром (3-5 долей) и маленькими розовыми цитоплазматическими гранулами</p>	<p>Фагоцитарная активность заключается в уничтожении внеклеточных патогенов</p>
Миелоидная клетка	Локализация в ткани	Физическое описание	Функция
<p>Лимфоцит</p> 	<p>Кровоток, вторичные лимфоидные ткани</p>	<p>Огромное, темно-окрашиваемое ядро с тонкой цитоплазматической каймой</p> <p>Поверхностные маркеры:</p> <p>В-лимфоциты – CD19, 20 21</p> <p>Т-лимфоциты – CD3</p> <p>Т-хелперы – CD4</p> <p>Цитотокс. лимфоц. – CD8</p>	<p>Не функционируют без активации во вторичных лимфоидных тканях</p>
<p>Плазмоцит</p> 	<p>Кровоток, вторичные лимфоидные ткани и костный мозг</p>	<p>Маленькое нецентрированное ядро, интенсивно окрашиваемый аппарат Гольджи</p>	<p>Окончательно дифференцированный В-лимфоцит, секретирующий антитела</p>

Миелоидная клетка	Локализация в ткани	Физическое описание	Функция
<p>Естественный киллер</p> 	Кровоток	<p>Лимфоцит с большими цитоплазматическими гранулами</p> <p>Поверхностные маркеры: CD16, 56</p>	Уничтожает вирусно инфицированных клеток и опухолевых клеток
<p>Макрофаг³</p> 	Присутствует во всех тканях	Агранулоцит со складчатой цитоплазматической мембраной и цитоплазматическими вакуолями и везикулами	<ul style="list-style-type: none"> ● Фагоцитоз ● Активатор Т-клеток ● «Поставщик» антигенов
<p>Моноцит</p> 	Циркулирующая кровяная клетка	Агранулоцит с бобовидным или почкообразным ядром	Предшественник тканного макрофага
<p>Эозинофил</p> 	Циркулирующая кровяная клетка, включенная в рыхлую соединительную ткань респираторного и желудочно-кишечного трактов	Гранулоцит с двудольным ядром и большими розовыми цитоплазматическими гранулами	<ul style="list-style-type: none"> ● Уничтожение больших внеклеточных паразитов ● I тип гиперчувствительности

³ С этой строки иерархия, заданная выше, нарушается в связи с проблемами форматирования документа

Миелоидная клетка	Локализация в ткани	Физическое описание	Функция
<p>Дендритная клетка</p> 	<p>Присутствует в эпителиальных и лимфоидных тканях</p>	<p>Агранулоцит с тонкими со звездчатыми цитоплазматическими выпуклостями</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Фагоцитоз ● Активатор Т-клеток ● «Поставщик» антигенов
<p>Базофил</p> 	<p>Редко циркулирующая кровяная клетка</p>	<p>Гранулоцит с двудольным ядром и большими синими цитоплазматическими гранулами</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Уничтожение больших внеклеточных паразитов ● I тип гиперчувствительности
<p>Тучная клетка</p> 	<p>Присутствует в большинстве тканей, смежных с кровяными сосудами</p>	<p>Гранулоцит с маленьким ядром и большими синими цитоплазматическими гранулами</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Уничтожение больших внеклеточных паразитов ● I тип гиперчувствительности

Лабораторная оценка пациентов обычно включает оценку морфологии белых кровяных клеток и относительный их подсчет при анализе крови. Изменения в морфологии и пропорциях говорят о присутствии патологии. Стандартная дифференциальная диагностика белых кровяных клеток включает нейтрофилы, палочкоядерные гранулоциты (ПЯГ), лимфоциты (В-, Т- и естественные киллеры), моноциты, эозинофилы и базофилы.

Таблица I-2-2. Подсчет лейкоцитов при диф. диагностике БКК (WBC)

Тип клетки	Эталон концентрации у взрослых (%)
Нейтрофилы	50-70
ПЯГ	0-5
Лимфоциты	20-40
Моноциты	5-10
Эозинофилы	0-5
Базофилы	<1

АНТИГЕН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ ЛИМФОЦИТОВ

В клинической практике каждая клетка лимфоидного происхождения идентифицируется посредством характерных ей поверхностных рецепторов.

- Созревший примитивный **В-лимфоцит** на функционирующей стадии развития на поверхности своей мембраны экспрессирует 2 изоформа антител, или иммуноглобулинов, IgM и IgD (Immunoglobulin M и D).
- Созревший примитивный **Т-лимфоцит** (Т-клетка) на своей поверхности экспрессирует единственную молекулу, **Т-клеточный рецептор**, или ТКР (TCR, T-cell receptor).

Оба типа рецепторов антигена кодируются надсемейством иммуноглобулиновых генов и экспрессируются буквально миллионными вариациями разными лимфоцитами, что в свою очередь является результатом комплексных и случайных рекомбинаций - перегруппировок - клеточной ДНК.

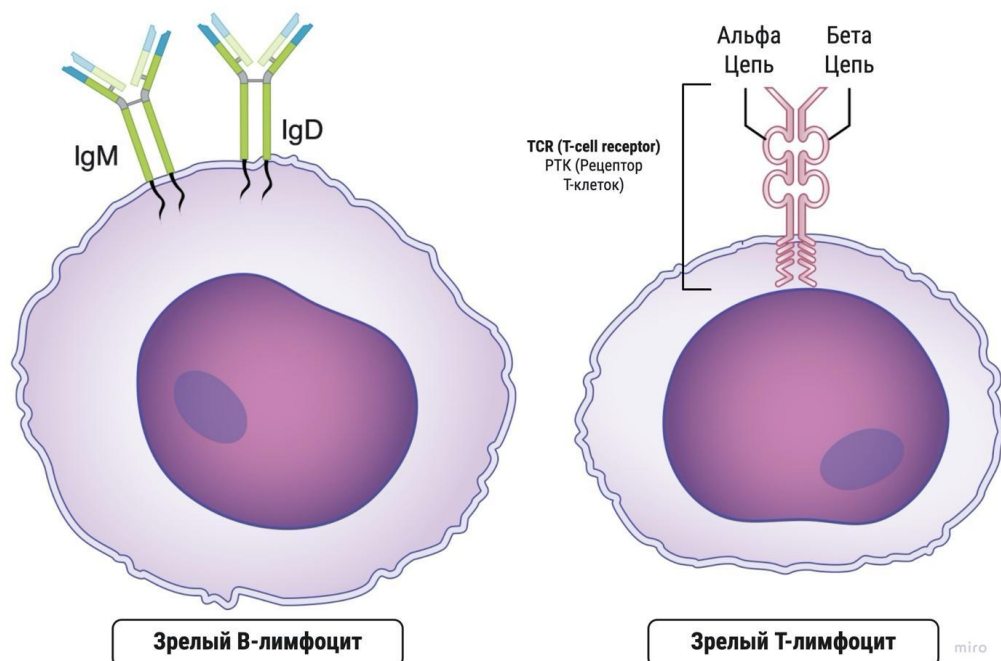


Рис. 1-3-1. Рецепторы антигена зрелых лимфоцитов

Рецептор антигена В-лимфоцита, или **мембран-связанный иммуноглобулин**, является 4-цепочечной гликопротеиновой молекулой, которая служит в качестве основной мономерной единицы для каждой отдельной молекулы антитела, свободно циркулирующей в сыворотке крови. Этот мономер имеет 2 идентичные половины, каждая из которых состоит из **тяжелой** и **легкой цепей**. Цитоплазматический хвост на углеродном конце каждой цепи простирается сквозь плазматическую мембрану и закрепляет молекулу на поверхности клетки. Обе половины удерживаются вместе посредством дисульфидных связей, по форме напоминающей букву «Y». Область молекулы, называемая **шарниром**, обладает небольшой гибкостью между половинами цепей.

На N-терминальном конце молекулы, где тяжелая и легкая цепи лежат бок о бок, формируется присоединяющая часть, 3-мерное (3D) очертание которой будет обеспечивать нековалентное связывание одного или очень небольшого числа соответствующих антигенов. Уникальная структура присоединяющей антиген части называется **идиотипом** молекулы. Несмотря на то, что 2 класса (**изотипа**) мембранных иммуноглобулинов (IgM и IgD) соэкспрессируются на поверхности зрелого примитивного В-лимфоцита, только один идиотип, или один тип **антигенной специфичности**, свойственен каждой клетке (во множественных количествах). Каждая по-отдельности клетка способна продуцировать сотни миллионов уникальных идиотипов.

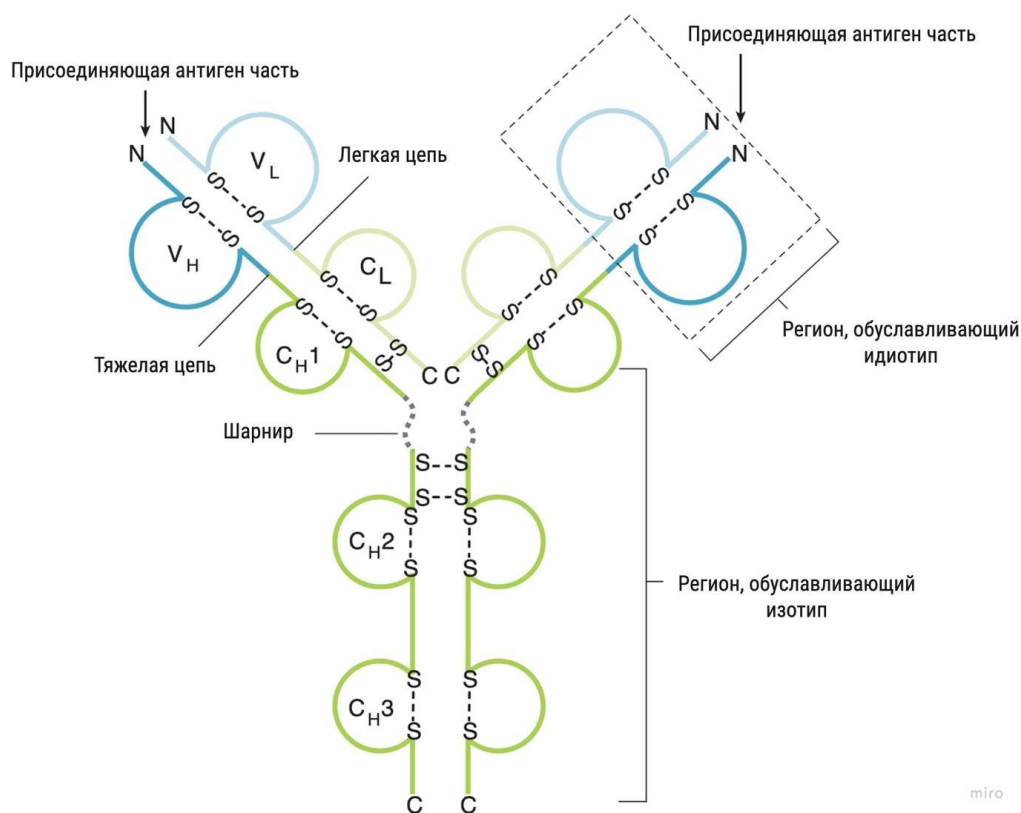


Рис. I-3-2. Антиген распознающий рецептор В-лимфоцита

Рецептор антигена Т-лимфоцита состоит из 2 гликопротеиновых цепей, альфа и бета, которые имеют одинаковую длину. На углеродном конце цепей также присутствует «якорный» цитоплазматический хвост. На N-терминальном конце молекулы, между двумя цепями формируется антигенсвязывающая часть, 3-мерная структура которой обеспечивает связывание **маленького антигенного пептидного комплекса с молекулой главного комплекса гистосовместимости (ГКГС⁴)**, находящейся на поверхности антиген-презентирующей клетки. Данный «желобок» образует **идиотип ТКР**. В данной молекуле *шарнир* отсутствует, вследствие чего ее конформация является ригидной (фиксированной).

Мембранные рецепторы В-лимфоцитов (ВКР⁵, В-клеточный рецептор) необходимы для связывания **необработанных антигенов** практически любого химического состава, например полисахаридов, пептидов, липидов, когда ТКР присоединяют только **пептидные комплексы к ГКГС (главному комплексу гистосовместимости)**. Также, несмотря на то, что ВСР⁶ в конечном счете модифицируется для секреции антител, ТКР никогда не отсоединяется от поверхности мембраны, к которой он закреплен.

Вместе с этими уникальными антиген-распознающими рецепторами на поверхности В- и Т-лимфоцитов, тесно ассоциированы и вспомогательные молекулы, участвующие в проведении сигнала. Таким образом, когда лимфоцит присоединяет антиген, комплементарный своему идиотипу, через комплекс передачи сигнала⁷ проходит каскад этих сигналов, который результирует внутриклеточным фосфорилированием, приводящим к активации клетки.

- В В-лимфоцитах комплекс передачи сигнала состоит из 2 постоянных цепей, Ig- α и Ig- β и В-клеточного корецептора, состоящего из CD19, CD21 и CD81.
- В-клеточный корецептор вовлечен в процесс присоединения нескольких инфицирующих агентов. CD21 является рецептором вируса Эпштейн-Барра (EBV, Epstein-Barr virus), а CD81 - рецептор вируса гепатита С и *Plasmodium vivax* (типичного возбудителя рекуррентной малярии).
- В Т-клетках, комплексом передачи сигнала является мультицепочечная структура CD3.

⁴ от *англ.* - MHC, major histocompatibility complex

⁵ от *англ.* - BCR, B-cell receptor

⁶ В данной и последующих аббревиациях “В” и “Т” являются английскими

⁷ от *англ.* - STC, signal transduction complex

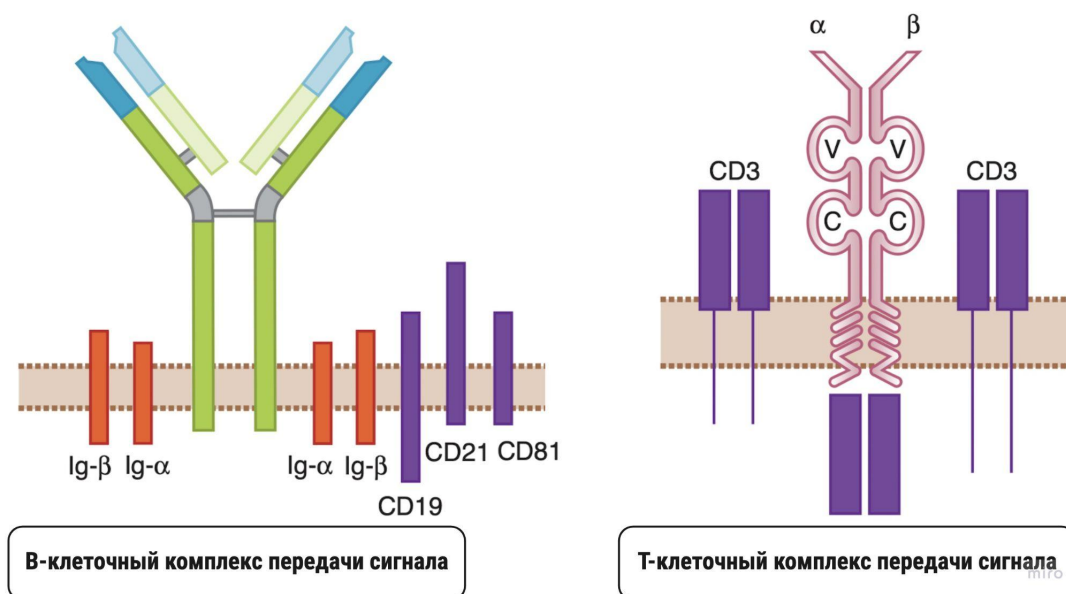


Рис. I-3-3. Лимфоцитарное проведение сигнала

Таблица I-3-1. В-клеточный рецептор vs Т-клеточный рецептор

Характеристика	В-клеточный рецептор антигена	Т-клеточный рецептор антигена
Молекул/лимфоцит ⁸	100 тыс.	100 тыс.
Идиотип/лимфоцит	1	1
Изотипов/лимфоцит	2 (IgM и IgD)	1 (α/β)
Возможна ли секреция?	✓	✗
Число присоединяющих частей/молекулу	2	1
Подвижность	Гибкий (в шарнирной области)	Фиксированный
Комплекс передачи сигнала	Ig-α, Ig-β, CD19, CD21, CD81	CD3

ФОРМИРОВАНИЕ МНОГООБРАЗИЯ РЕЦЕПТОРОВ

В следствие того, что человеческому организму требуется в индивидуальном порядке целенаправленно отвечать на миллионы потенциальных вредоносных агентов, с

⁸ В отношении на 1 клетку

которыми он сталкивается в течение всего периода жизни, требуется и наличие механизма формирования как можно большего числа идиотипов рецепторов антигена, достаточного для ответа на предстоящую угрозу. Если бы каждый идиотип кодировался отдельно на зародышевой нити ДНК лимфоидной клетки, тогда это потребовало бы большего ее количества, чем присутствует во всей клетке. Формирование необходимого многообразия осуществляется комплексным и уникальным набором перегруппировок (рекомбинаций) сегментов ДНК, которые происходят во время созревания лимфоидных клеток.

Было выяснено, что индивиды наследуют огромное число разных сегментов ДНК, которая может быть рекомбинирована и альтернативно считана в целях формирования уникальных аминокислотных последовательностей на N-терминальных концах (**изменчивые домены**) цепей, которые формируют их антиген-распознающие части. Например, чтобы произвести **изменчивые домены тяжелой цепи** рецептора антигена, предшественники В-лимфоцита случайным образом и в отсутствие стимулирующего антигена выбирают из сотен других возможных, закодированных зародышевой ДНК, для рекомбинации 3 сегмента гена, названных variable (V), diversity (D) и joining (J) для производства уникальной аминокислотной последовательности в этом самом изменчивом домене (VDJ-рекомбинация).

Аналогичный случайный отбор производится и во время формирования β-цепи ТКР.

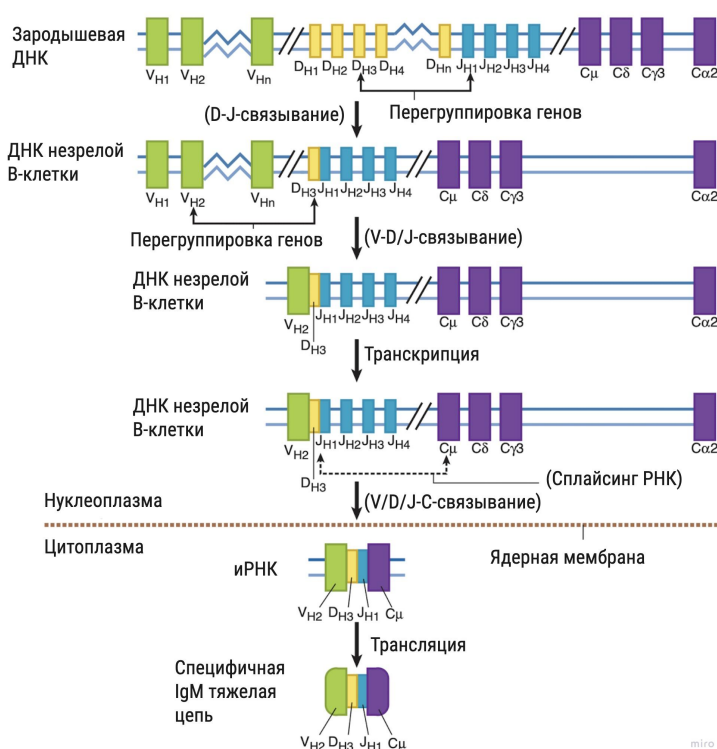
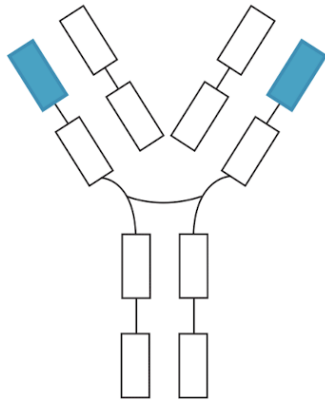
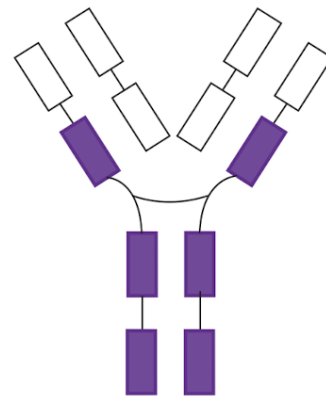


Рис. I-3-4. Синтез тяжелой (В-лимфоцит) или β- (Т-лимфоцит) цепей лимфоцитарного рецептора антигена



Примечание

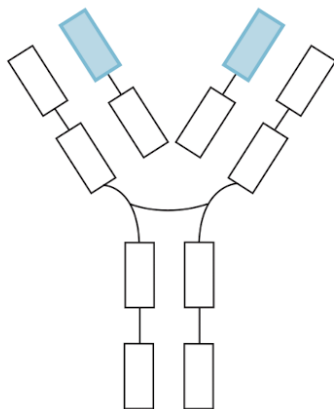
VDJ-рекомбинации в ДНК являются результатом многообразия тяжелых цепей изменчивых доменов.



Примечание

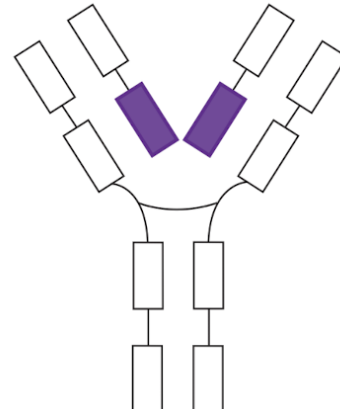
Синтезирующиеся мРНК молекулы присоединяют изменчивую доменную последовательность к μ или δ постоянным доменам

Далее, предшественник В-лимфоцита выполняет случайную рекомбинацию 2 типов сегментов гена (V и J) для кодирования **аминокислот легкой цепи изменчивого домена**. Аналогичный случайный отбор происходит во время формирования α -цепи ТКР. Ферменты, ответственные за данные генные рекомбинации, кодируются генами *RAG1* и *RAG2*. Продукты генов *RAG1* и *RAG2* — 2 белка, обнаруженные в рекомбиназе, белковом комплексе, включающем восстановительный механизм, как у ДНК-модифицирующих ферментов.



Примечание

VJ-рекомбинации в ДНК являются результатом многообразия легких цепей изменчивых доменов.



Примечание

Для завершения формирования легкой цепи к ней добавляются κ или λ постоянные домены

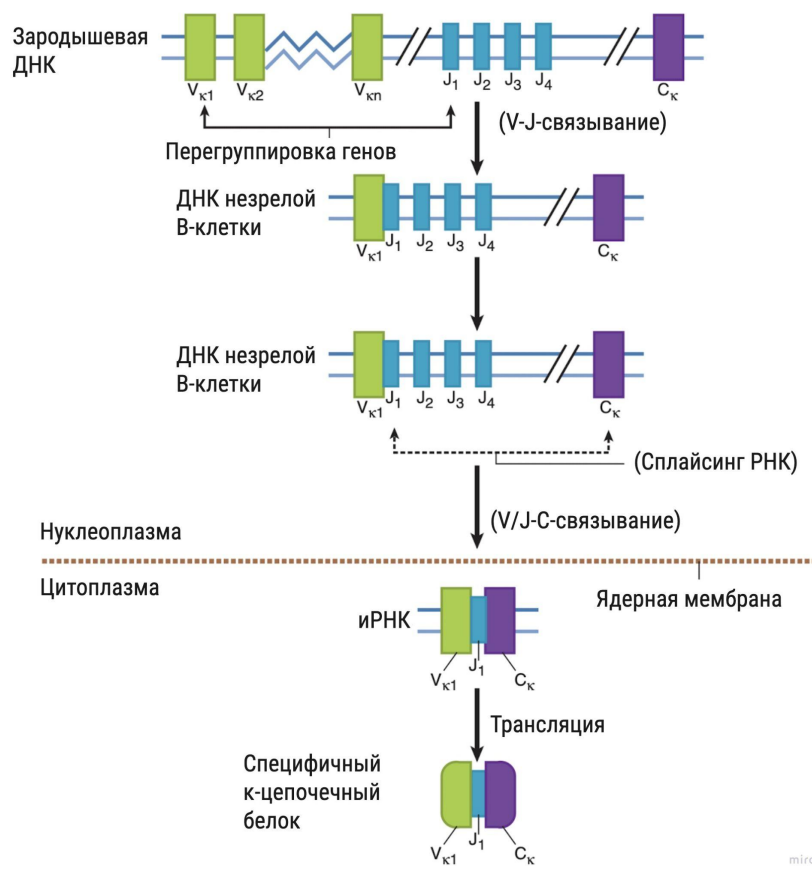


Рис. 1-3-5. Синтез легкой (В-лимфоцит) или α- (Т-лимфоцит) цепей лимфоцитарного рецептора антигена

Пока сегменты гена тяжелой цепи проходят перегруппировку, фермент **терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза** (Tdt, terminal deoxyribonucleotidyl transferase) случайно внедряет основания (в отсутствие шаблонной комплементарной нити ДНК) в стыки V, D и J сегментов (**N-нуклеотидное присоединение**). Случайное присоединение нуклеотидов формирует “соединительное многообразие”.

Мостик в патологию

Tdt используется как маркер на ранних стадиях развития В- и Т-лимфоцитов при острой лимфобластной лейкемии

Когда легкие цепи рекомбинированы, Tdt дезактивируется, хотя и функционирует во время перегруппировок всех сегментов гена при формировании Т-клеточного рецептора. Это обеспечивает еще большее многообразие, чем случайное перекомбинирование сегментов V, D и J само по себе.

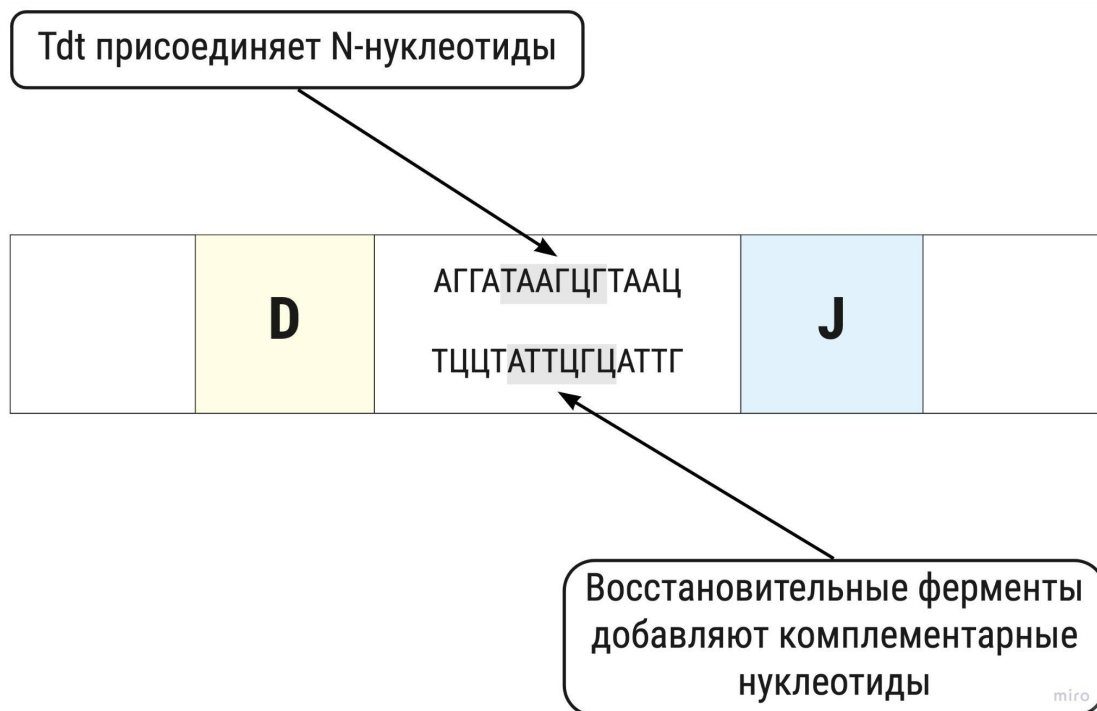


Рис. 1-3-6. Функционирование Tdt

Нет нужды говорить, что большая часть данных генных рекомбинаций resultируют выходом усеченных или нефункциональных белков. Когда такое случается, у клетки есть вторая возможность произвести функциональную нить ДНК путем рекомбинации сегментов на гомологичной хромосоме. В случае, если клетке не удастся произвести функциональный белок, клетка подвергается **апоптозу**, программируемой клеточной смерти .

Таким образом, у клетки есть 2 попытки произвести как тяжелую (или β -) цепь, так и легкую (или α). Как только удастся произвести функциональный белок одним из вышеупомянутых способов, клетка прекращает рекомбинацию и экспрессию других аллелей на гомологичной хромосоме, происходит процесс, называющийся **аллельным исключением**. Этот процесс означает, что В- и Т-лимфоциты синтезируют только один специфичный рецептор антигена, приходящийся на клетку.

Ввиду того, что тяжелая (или β -) цепь может ассоциироваться с любой случайно образованной легкой (или α -) цепью, это в разы увеличивает (кол-во тяжелых/ β -цепей * кол-во легких/ α -цепей) потенциально допустимое количество idiotипов, которые могут быть образованы. И это уже, в свою очередь, создает другой, еще более высокий, уровень многообразия.

Таблица I-3-2. Механизмы формирования многообразия рецепторов

Механизм	Клетка, в которой этот механизм выполняется
Существование в геноме множественных V, D, J сегментов	В- и Т-лимфоциты
VDJ-рекомбинация	В- и Т-лимфоциты
N-нуклеотидное присоединение	В-лимфоциты (только тяжелая цепь) Т-лимфоциты (все цепи)
Возможность комбинации легких и тяжелых цепей	В- и Т-лимфоциты
Соматическая гипермутация	Только В-лимфоциты после антигенной стимуляции (см. 7 главу)

Ниже рекомбинированных сегментов на нити ДНК кодируются аминокислотные последовательности всех постоянных доменов цепи. Эти цепи являются единообразными внутри своих классов, или изотипов иммуноглобулина, или цепей ТКР, вследствие чего и называются **постоянными**.

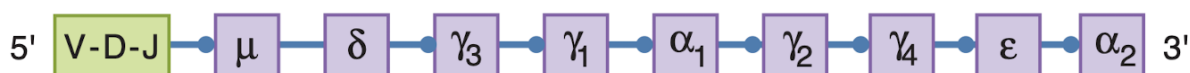


Рис. I-3-7. ДНК тяжелой цепи иммуноглобулина

Первым транскрибируемым набором постоянных доменов для тяжелой цепи иммуноглобулина является IgM и далее IgD. Эти 2 набора доменов альтернативно сшиваются с продуктом изменчивого домена на уровне РНК. Есть только 2 изотипа постоянных доменов легкой цепи, именующихся κ или λ, которые будут сшиваться с продуктом рекомбинации изменчивого домена легкой цепи, чтобы сформировать половину финальной молекулы. Так В-лимфоцит продуцирует молекулы IgM и IgD с идентичными идиотипами и внедряет их в мембрану для распознавания антигена.

Таблица I-3-3. Клинические исходы неудачных генных рекомбинаций

Клинический синдром	Генетика	Молекулярный дефект	Симптомы
Синдром Оменна (Omenn syndrome)	Аутосомно рецессивный	Неудачная мутация в генах <i>RAG</i> Только частичная активность <i>RAG</i> ферментов	Недостаток В-лимфоцитов (ниже пределов обнаруживаемого) Заметное снижение преимущественно Т-хелперов 2 Характеризуется ранним началом, неспособностью развиваться, красной сыпью (распространенной), диареей и тяжелым иммунодефицитом
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID, severe combined immunodeficiency)	Аутосомно рецессивный	Нулевые мутации в генах <i>RAG1</i> и <i>RAG2</i> Отсутствие активности <i>RAG</i> ферментов	Глобальная нехватка В- и Т-лимфоцитов Глобальный дефект в гуморальном и клеточно-опосредованном иммунитете

ОТБОР Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ

С развитием лимфоидных предшественников в костном мозге, происходят случайные рекомбинации их нити ДНК, которые приводят к образованию уникальных идиотипов антиген-распознающих молекул, которые используются ими с течением всей жизни. Вследствие этого, костный мозг принято называть **первичным лимфоидным органом** у людей, потому что он поддерживает и способствует ранним изменениям в развитии. В-лимфоциты завершают весь свой период формирования в костном мозге и в прогрессе могут быть идентифицированы с помощью иммуноглобулиновых цепей, которые они продуцируют.

Развитие В-лимфоцитов

В сущности рекомбинация генных сегментов и последующее производство иммуноглобулиновых цепей управляет развитием В-лимфоцитов.

Из-за случайного хода генных рекомбинаций и отсутствия стимуляции инородными антигенами становится понятно, что много синтезирующихся идиотипов рецепторов

могут иметь “связывающий стимул”, или **аффинность** при нормальных условиях. Эти же клетки при дальнейшем развитии могут стать самореактивными лимфоцитами и причинить урон своему хозяину. Следовательно, одной из ключевых ролей стромы костного мозга и интердигитальных клеток (I тип дендритных клеток) является обезвреживание данных потенциально вредоносных клеток. Клетки, идиотип которых обладает повышенной (сверх нормы) аффинностью к обычным клеточным молекулам, также нейтрализуются в костном мозге (**клональная делеция**) или инактивируются в периферических лимфоидных органах (**клональная анергия**). Анергичные В-клетки экспрессируют IgD в больших количествах на своей поверхности, делая их неактивными. Процесс элиминирования самореактивных клеток в костном мозге призван минимизировать количество самореактивных В-лимфоцитов, выходящих в периферические органы, и только те клетки, что являются **иммунологически толерантными** к своим же антигенам, покидают костный мозг.

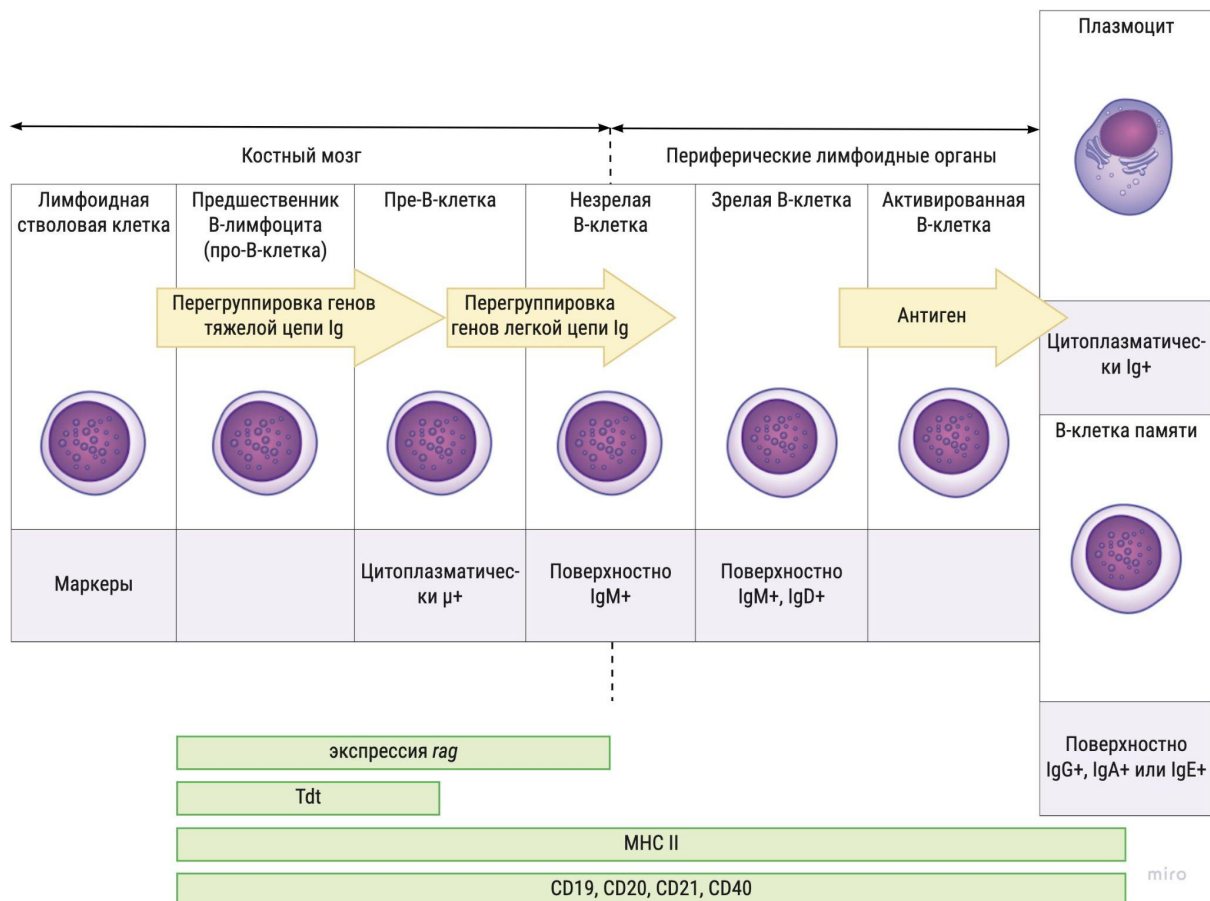


Рис. 1-3-8. Дифференциация В-клеток

Развитие Т-лимфоцитов

Незрелые лимфоциты из ветви развития Т-клеток покидают костный мозг и направляются в **тимус**, второй **первичный лимфоидный орган**, обеспечивающий созревание этих самых Т-клеток. Клетки, еще не попавшие в тимус, именуется

двойными негативными (double negative) Т-лимфоцитами, так как они не экспрессируют ни CD4, ни CD8 на своей поверхности. Тимус – двудольный по форме орган, расположенный над сердцем; он состоит из **коркового вещества**, (outer cortex), населенного незрелыми Т-клетками и **мозгового вещества** (inner medulla), в которое эти клетки попадают по мере созревания. И корковое, и мозговое вещество окружены сетью эпителиальных и дендритных клеток, а также макрофагов, которые физически взаимодействуют с развивающимися тимоцитами.

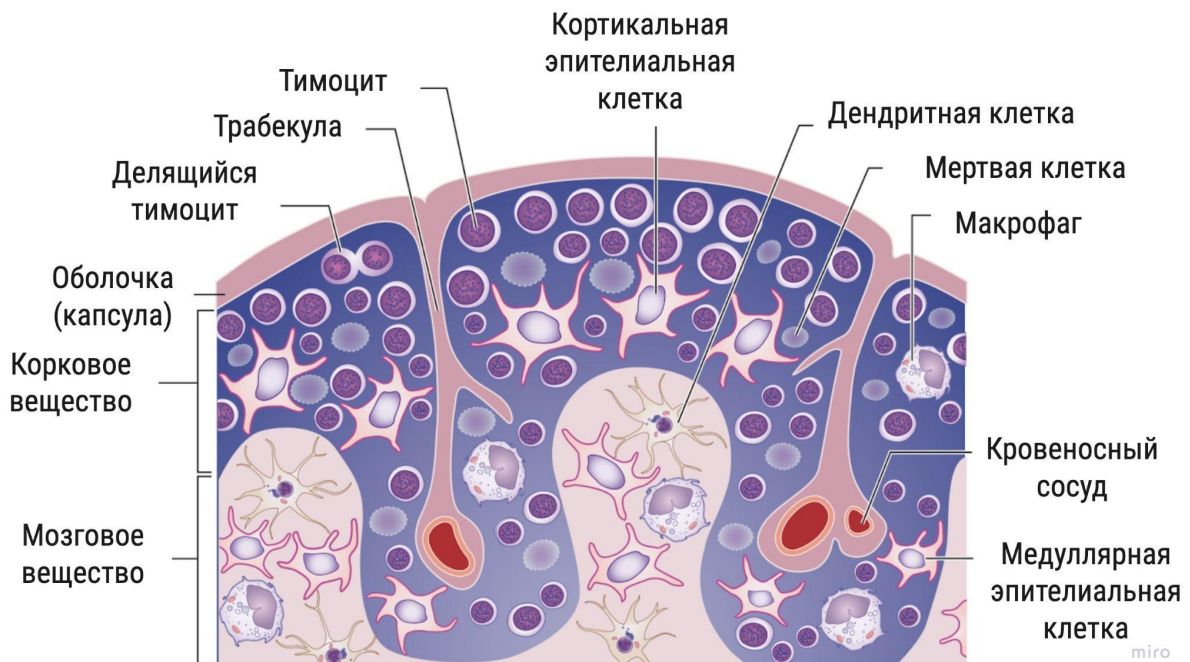


Рис. 1-3-9. Строение тимуса

В корковом веществе тимоциты начинают перегруппировку α - и β -цепей Т-клеточного рецептора, сопровождая это экспрессией CD3-комплекса, а также корецепторов CD4 и CD8; обобщенно эти тимоциты именуют **двойными положительными (double positive)**. Развивающиеся тимоциты, начиная экспрессировать Т-клеточные рецепторы, становятся предметом строгого 2-этапного отбора. Ввиду того, что Т-клеточный рецептор создан для связывания антигенных пептидов, присутствующих на поверхности **антиген-презентирующих клеток (APC, antigen-presenting cell)**, отборочный процесс необходим как для отсеивания клеток, связывающихся с собственными антигенами, что в свою очередь может вызвать **аутоиммунную реакцию**, так и тех, которые вовсе не связываются с чем бы то ни было на поверхности APC. Процесс завершается выходом развивающихся тимоцитов к большому количеству уникальной группы мембран-связывающих молекул, известных как антигены **главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) (MHC, major histocompatibility complex antigens)**.

MHC — группа высокополиморфных генов, локализирующихся на коротком плече 6 хромосомы человека. Существует 2 основных класса, – I и II, – клеточно-связанных продуктов гена MHC. Оба класса молекул экспрессируются в больших концентрациях на

поверхности клеток в строме тимуса. Продукты гена МНС также именуется **человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA, human leukocyte antigens)**.

- **I класс** производных гена МНС: HLA-A, HLA-B, HLA-C]
- **II класс** производных гена МНС: HLA-DM, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR

Таблица I-3-4. I и II классы производных гена МНС

I класс			II класс			
HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DM ⁹	HLA-DP	HLA-DQ	HLA-DR

Молекулы I класса экспрессируются на всех ядерных клетках тела, а также и на тромбоцитах. Они экспрессируются **кодминантным** образом, что означает, что каждая клетка экспрессирует 2 А, 2 В и 2 С продукта (по одному типу на одного родителя).

- Молекулы (А, В и С) состоят из тяжелой α -цепи с 3 внеклеточными доменами и 1 внутриклеточным углеродным концом.
- Вторая, — легкая цепь, — β_2 -микроглобулин, не кодируется генами МНС и активна в пептидной загрузке и транспорте антигенов I класса к клеточной поверхности.
- Своеобразный желоб между первыми 2 внеклеточными доменами α -цепи создана для присоединения маленьких пептидов, предоставляемых Т-клеточному рецептору.

Молекулы II класса МНС экспрессируются (также кодминантное) на специальных антиген-презентирующих клетках человека (первичных макрофагах, В-лимфоцитах и дендритных клетках).

- Молекулы представляют из себя 2-цепочечные структуры равной длины и именуется как α и β , каждая из которых обладает двумя внеклеточными и одним внутриклеточным доменами.
- Желоб, который способствует присоединению пептидов предоставляемых Т-клеточному рецептору, образован N-терминальным концом обеих цепей.

⁹ HLA-DM не является молекулой, располагающейся на поверхности клетки, но функционирует как молекулярный помощник в поддержании должной загрузки пептидов

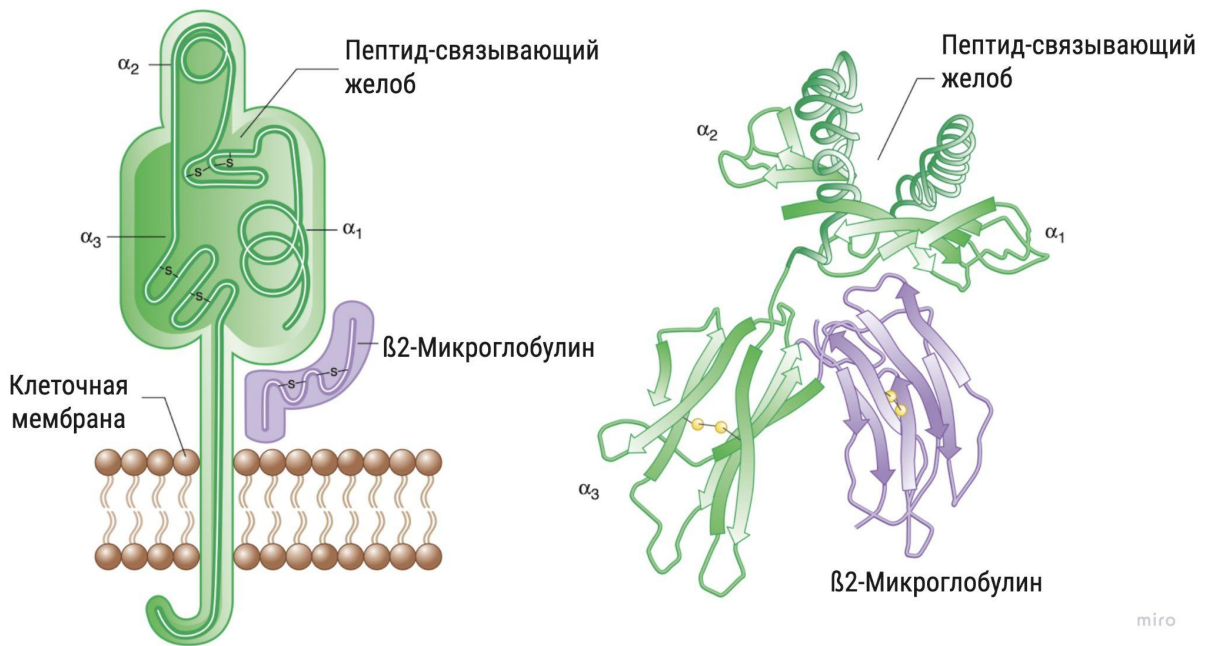


Рис. I-3-10. Молекула МНС I класса (слева) и рентген-кристаллографическое изображение пептид-связывающего желоба этой молекулы (справа)

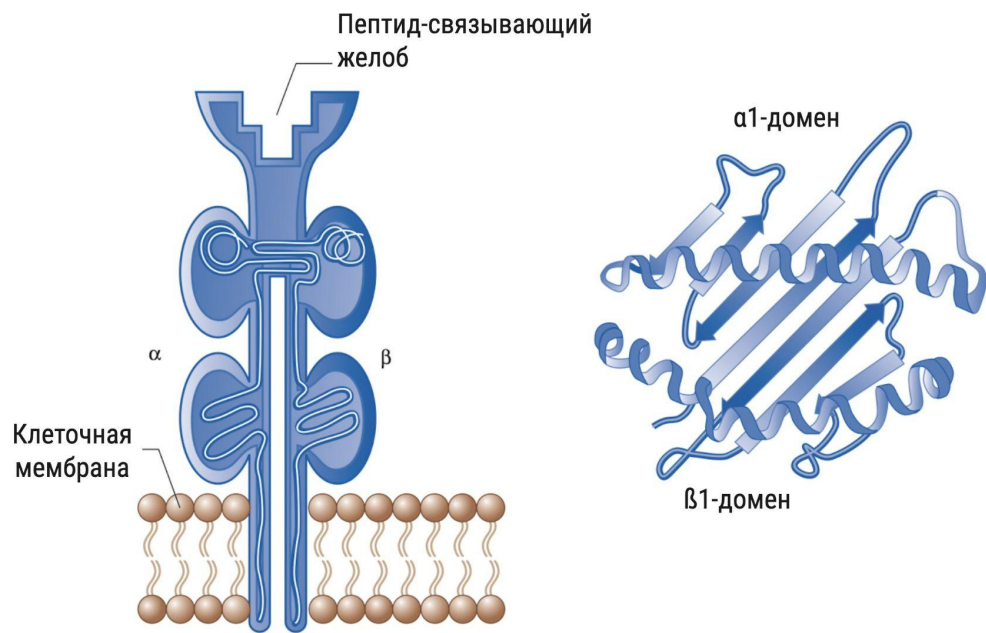


Рис. I-3-11. Молекула МНС II класса (слева) и рентген-кристаллографическое изображение пептид-связывающего желоба этой молекулы (справа)

Находясь в тимусе, каждый из этих производных МНС, загруженный нормальными собственными пептидами, предоставляется развивающимся двойным положительным тимоцитам.

- Клетки, имеющие Т-клеточные рецепторы, способные соединяться с малой аффинностью, получают сигнал (**позитивного отбора**) к делению и образованию копий, которые в конце концов созреют в мозговом веществе.
- Клетки, не распознающие собственные МНС, не получают сигнала к созреванию (**несостоятельны к позитивному отбору**).
- Клетки, очень прочно связывающиеся с собственными пептидами и молекулами МНС, будут вынуждены пройти апоптоз (**негативный отбор**), т. к. данные клетки имели бы потенциал к возбуждению аутоиммунной болезни.

Несмотря на то, что двойные позитивные тимоциты соэкспрессируют и **CD4**, и **CD8**, клетки могут экспрессировать только CD8, если их ТКР соединяется с I классом молекул МНС, и только CD4, если их ТКР соединяется со II классом молекул МНС. На этом этапе развития, Т-клетки именуется как **одионые положительные**.

Данный процесс отбора является чрезвычайно жестким. В общем количестве 95-99% всех предшественников Т-клеток, попадая в тимус, уничтожается. Только тем клеткам, что имеют Т-клеточные рецепторы, подходящие для защиты организма от чужеродной микрофлоры, будет позволено выйти на периферию: CD4⁺ клетки, распознающие II класс МНС, превращаются в **Т-хелперов (Th)**, а CD8⁺ клетки, распознающие I класс МНС, становятся **цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL¹⁰)**.

Пока большая часть самореактивных Т-клеток будет уничтожена в тимуса, маленькая популяция этих же Т-клеток вместо этого дифференцирует в регуляторные Т-клетки (Tregs). Регуляторные Т-клетки подавляют активность Th1-клеток на периферии.

- Клетки идентифицируются экспрессией значительного количества CD25 на поверхности и экспрессией фактора транскрипции Foxp3
- Секретируют IL-10 (интерлейкин-10) и TGF-β (трансформирующий фактор роста¹¹), которые подавляют воспаление
- Являются краеугольным камнем в процессе предотвращения аутоиммунной реакции

Tregs покидают тимус и функционируют в периферической толерантности.

¹⁰ от англ. - CTLs, cytotoxic T-lymphocytes

¹¹ от англ. - TGF, transforming growth factor

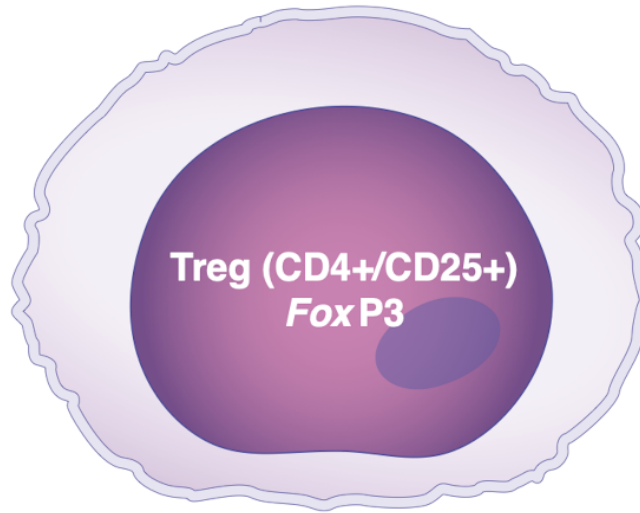


Рис. I-3-12. Идентификация регулирующих Т-клеток

Маркеры	Предтимусный этап	Корковое вещество тимуса	Мозговое вещество тимуса	Циркулирующие Т-клетки
Tdt	[Green bar spanning from Predthymic stage to Medullary thymus]			
Экспрессия <i>rag</i>		[Green bar]		
CD2		[Green bar spanning from Cortex to Circulating T cells]		
CD3		[Green bar spanning from Cortex to Circulating T cells]		
ТКР		[Green bar spanning from Cortex to Circulating T cells]		
CD4 + CD8		[Green bar]		[Green bar]

miro

Рис. I-3-13. Дифференциация Т-клеток человека

Периферия: врожденный иммунный ответ

4

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Врожденная иммунная система является очень важной составляющей в любом иммунном ответе. Она ответственна за быстрое реагирование на вторжение микробов и за поддержание жизни клетки до тех пор, пока адаптивная (приобретенная) иммунная система подготавливается к очень специфичному иммунному ответу. Все компоненты *в. и. с.* закладываются с рождения; они ограничены в многообразии антигенов (которые распознают) и атакуют микробы каждый раз стандартным образом, вне зависимости от того, сколько раз они сталкивались с этим патогеном прежде.

В. и. с. сдерживает патогены двумя основными путями:

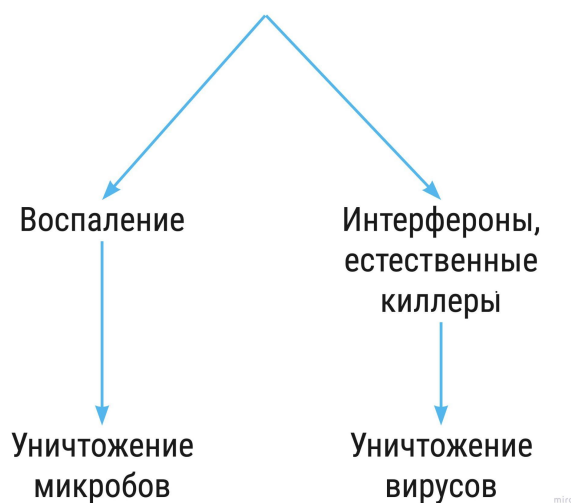


Рис. I-4-1. Уничтожение патогенов врожденной иммунной системой

Микробы могут заполучить доступ к тканям, если физические барьеры будут прорваны. В тканях они вступают в контакт с такими фагоцитами, как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки, что влечет за собой синтез химических мессенджеров (посредников), называемых **цитокинами**, которые инициируют воспалительный ответ.

В большинстве случаев воздействия компонентов врожденного иммунитета достаточно, чтобы уничтожить патоген, но это случается не всегда. Патогены могут проникнуть в кровоток в котором запускается альтернативный путь защиты, приводящий к активации

комплемента в качестве дополнительной помощи. Однако в этом случае бразды правления даются уже адаптивному (приобретенному) иммунитету, который уничтожит патогены и справится с инфекцией.

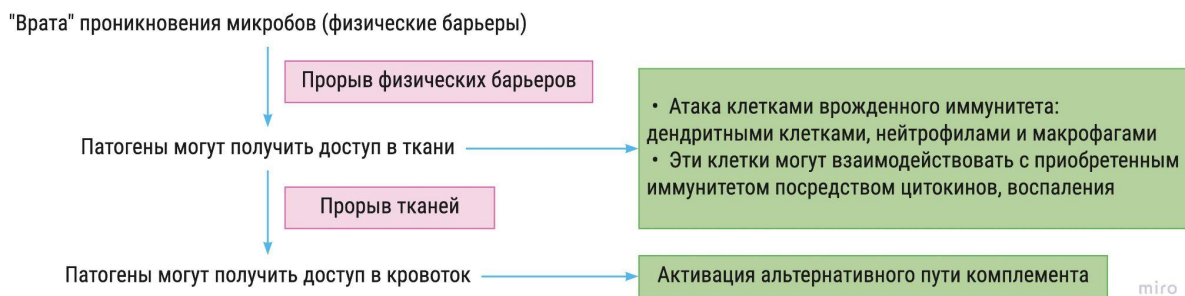


Рис. 1-4-2. Пути проникновения патогенов

КОМПОНЕНТЫ/БАРЬЕРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Существует несколько компонентов, предназначенных для иммунного ответа, которые являются неотъемлемыми в качестве ранней защиты от патогенов. Мы представим их здесь и обсудим более глубоко далее в этой главе. Они включают в себя **физические (анатомические) барьеры, физиологические барьеры, врожденный клеточный ответ и воспаление.**

Анатомические барьеры

Основными "вратами" для входа большинства патогенов являются кожа, дыхательные пути и желудочно-кишечный. Поверхности всех этих органов выстланы эпителиальными клетками, которые могут продуцировать несколько противомикробных веществ, таких как **дефензины** и **интерфероны**. Также они могут содержать некоторое количество специализированных интраэпителиальных лимфоцитов, именованных $\gamma\delta$ -Т-клетками. Данные специализированные Т-клетки принято считать частью врожденного иммунитета, так как они в основном распознают только распространенные микробные структуры.

- Кожа — отличный физический барьер, поскольку большая часть патогенов не может вторгаться в здоровую кожу. pH кожи имеет слабокислый показатель, что противодействует росту патогенных организмов на поверхности.
- Дыхательные пути выстланы реснитчатым эпителием, реснички которого, физически задерживают вдыхаемые микробы. Слюна и слизистые оболочки (вместе со слизью) также являются сложной средой для произрастания и жизни микробов благодаря большому количеству противомикробных ферментов и химических соединений, находящихся в их составе.

- ЖКТ имеет такую же слизистую мембрану, как и у дыхательных путей; однако, патогены, что сюда попадают, прежде должны пережить путь через желудок с очень кислым рН, который уничтожает множество микроорганизмов.

Физиологические барьеры

Физиологические барьеры включают в себя следующие компоненты:

- **Температура**
 - Множество бактериальных патогенов (паразитов) не могут долго переживать температуру, выше, чем у человеческого тела. Когда в локальных тканях инициируется воспалительная реакция, цитокины могут воздействовать системно с целью изменения верхнего значения температуры в гипоталамусе, что результирует появлением жара.
- **рН**
 - Кислый показатель рН желудка препятствует росту и прохождению многих патогенов к кишечнику.
 - Кожа также является кислой, что задерживает рост большого числа микроорганизмов на ее поверхности.
- **Химическая (компонента):**
 - Лизоцим присутствует в таких выделениях, как слезы, слюна, грудное молоко и слизь, что позволяет разрушать клеточную стенку бактерии, состоящую из пептидогликана.
 - Дефензины, обнаруживающиеся в фагоцитах, могут образовывать поры (отверстия) в бактериях и грибах.
- **Интерфероны**
 - IFN- α и IFN- β являются противовирусными интерферонами. Они оказывают направленный противовирусный эффект путем постепенного подавления возникающего синтеза белка в клетках.

Врожденный клеточный ответ

Фагоциты (моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки) являются фронтом защиты против вторгающихся патогенов. Они распознают патогены посредством общих

молекул, которые не экспрессируются на клетках-хозяевах. Они ответственны за контроль над инфекциями и порой способны их искоренять.

Рецепторы врожденной иммунной системы называются **паттерн распознающими рецепторами (ПРР)**. ПРР распознают **патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП)**, молекулы, которые являются общими для патогенов одного типа (бактериальный ЛПС, (N-)формил-пептиды и т. д.), или **дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны (ДАМП)**, высвобождающиеся умирающими или поврежденными клетками. Данные рецепторы присутствуют с рождения, кодируются генами зародышевой нити ДНК и не генерируются посредством соматической рекомбинации, что свойственно рецепторам лимфоцитов.

Врожденный иммунитет может распознать менее 1000 паттернов на различных патогенах, в сравнении с адаптивным (приобретенным) иммунитетом (В- и Т-клетки), который может распознать свыше 1 млрд. специфичных последовательностей патогенов.

Инфламмасома

Инфламмасома является важной частью врожденной иммунной системы. Она экспрессируется в миелоидных клетках в качестве сигнальной системы по обнаружению патогенов и стрессоров. Активация инфламмасы результирует синтезом IL-1 β и IL-18, которые являются сильнодействующими воспалительными цитокинами.

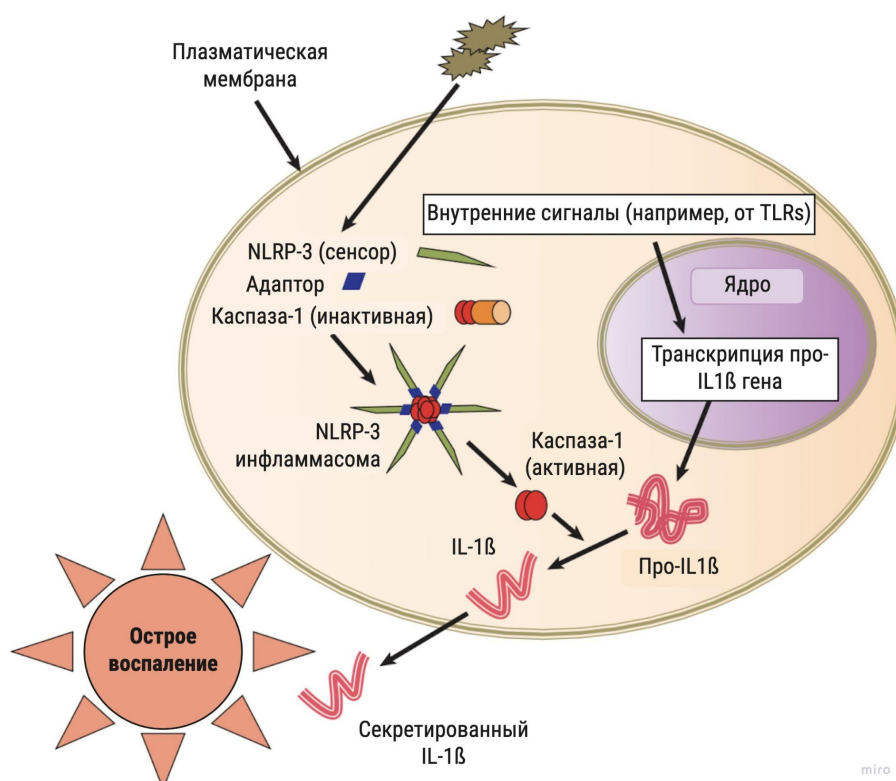


Рис. I-4-3. Инфламмасома

Таблица I-4-1. Рецепторы врожденной иммунной системы


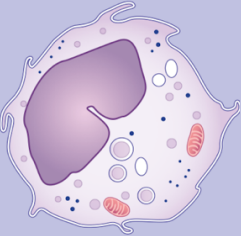
Тип рецептора	Локализация в клетке	Название рецептора	Патоген-мишень	Эффект
Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors)	Внеклеточные	TLR-1, 2, 6	Бактериальные липопептиды	Активация факторов транскрипции (включая NF-κB), результирующая транскрипцией цитокинов, молекул адгезии и ферментов, имеющих противомикробный эффект
		TLR-2	Бактериальный пептидогликан	
		TLR-4	Липополисахарид (ЛПС)	
		TLR-5	Флагеллин	
	Внутриклеточные (эндосомальные)	TLR-3	Двухцепочечная (вирусная) РНК	
		TLR-7, 8	Одноцепочечная (вирусная) РНК	
TLR-9		Деметилированные CpG-олигонуклеотиды		
NOD-подобные рецепторы (NLR, NOD-like receptors)	Внутриклеточные (цитозольные)	NOD1, NOD2	Компоненты бактериального пептидогликана	Сигналы от NF-κB результируют активацией макрофагов
		NLRP3	Микробные продукты и молекулы поврежденных или умирающих клеток (АТФ, кристаллы мочевой кислоты, активные формы кислорода)	Инфламмосома NLRP3 (сенсор) + белок-адаптор присоединяют прокаспазу 1 и активируют её в качестве каспазы 1; эта каспаза "нарезает" про-IL1β ген для синтеза IL-1β
RIG-подобные рецепторы (RLR, RIG-like receptors)	Цитоплазматические	RIG-1, MDA-5	Вирусная РНК	Продуцирование интерферона


Клиническая корреляция

Мутации рецепторов врожденного иммунитета и корреляция с болезнью

Мутация	Эффект
Мутация в сигнальных молекулах, затрагивающая TLR	Рекуррентные, тяжелые бактериальные инфекции (пневмония)
Прирост функциональных мутаций в инфламмасоме	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра • Атеросклероз • Диабет II типа
Мутации NOD-2	ВЗК (воспалительное заболевание кишечника)
<ul style="list-style-type: none"> • Недостаток рецептора IL-12 • Недостаток рецептора IFN-γ 	Рекуррентные инфекции с внутриклеточными бактериями (<i>Mycobacterium</i>)

Таблица I-4-2. Миелоидные клетки

Миелоидная клетка	Локализация в ткани	Идентификация	Функция
Моноцит 	Кровоток, 0-900/мкЛ	Фасолевидное ядро, CD14-положительный	Фагоцитарная, дифференцирует в тканевых макрофагов
Макрофаг 	Ткани	Складчатая мембрана, цитоплазма с вакуолями и везикулами, CD14-положительный	Фагоцитарная, секреция цитокинов

Миелоидная клетка	Локализация в ткани	Идентификация	Функция
Нейтрофил 	Кровоток, 1800-7800/мкЛ	Дольчатое ядро; маленькие гранулы (от светло-розового до фиолетового цвета) CD14-положительный	Фагоцитоз и активация бактерицидных механизмов

Клетки врожденного иммунитета

Нейтрофилы

- Циркулирующие фагоциты
- Короткоживущие
- Резкий ответ, непродолжительная защита

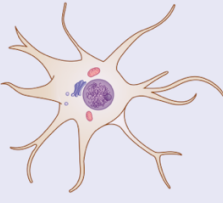
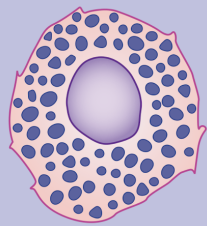
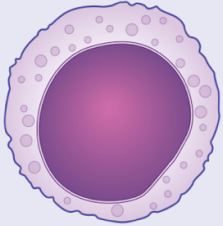
Моноциты/макрофаги

- Моноциты циркулируют в крови, становятся макрофагами в тканях
- Обеспечивают продолжительную защиту
- Продуцируют цитокины, которые инициируют и регулируют воспаление
- Фагоцитируют патогены
- Уничтожают мертвую ткань и инициируют ее восстановление (регенерацию)
- Макрофаги развиваются по одной из 2 разных ветвей

Таблица I-4-3. Пути активации макрофагов

Классический M1	Альтернативный M2
Индуктирован врожденным иммунитетом (TLR, IFN- γ)	Индуктирован IL-4, IL-13
Фагоцитоз, инициирует воспалительную реакцию	Репарация ткани и контроль воспаления

Таблица I-4-4. Дополнительные миелоидные клетки

Миелоидная клетка	Локализация в ткани	Идентификация	Функция
<p>Дендритная клетка</p> 	Эпителий, ткани	<p>Длинные цитоплазматические отростки</p> <p>CD14-положительный</p>	Захват антигена, транспорт и презентация, инициирует воспаление
<p>Тучная клетка</p> 	Ткани, слизистая, эпителий	<p>Маленькое ядро, цитоплазма упакована большими синими гранулами</p>	Высвобождение содержащегося в гранулах гистамина и проч. во время аллергических реакций
<p>Естественный киллер</p> 	Лимфоузлы, селезенка, слизисто-ассоциированные лимфоидные ткани, костный мозг	<p>Лимфоцит с большими цитоплазматическими гранулами</p> <p>CD16- + CD56-положительный</p>	Уничтожает опухолевые/вирусные клетки-мишени или клетки, облепленные антителами, секретирует IFN-γ

Дендритные клетки (ДК)

- Обнаруживаются во всех тканях
- Процессинг и презентация антигена
- Две основные функции: инициирует воспалительный процесс и стимулирует адаптивный иммунный ответ

Тучные клетки

- Кожа, слизистая
- 2 пути активации: врожденные TLR и антитело-зависимый (IgE)

Естественные киллеры

- Кровь, периферия
- Управляют лизисом клетки, секретируют IFN-γ

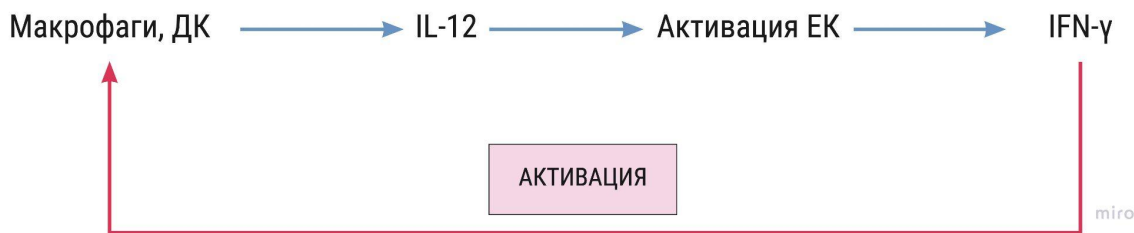


Рис. I-4-4. Взаимодействие макрофагов и естественных киллеров

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

Комплемент

Система комплемента — набор взаимодействующих друг с другом белков, попадающих в кровь после синтеза их в печени. Компоненты могут совместно взаимодействовать как зимогены, активируя друг друга каскадным образом посредством инициации большим разнообразием стимулов. Три пути активации возникают в человеческом теле и имеют идентичное завершение, заключающееся продуцированием важных отдельных продуктов, опосредующих воспаление, усиливающих фагоцитоз посредством опсонизации и вызывающих лизис частиц путем образования мембранных пор.

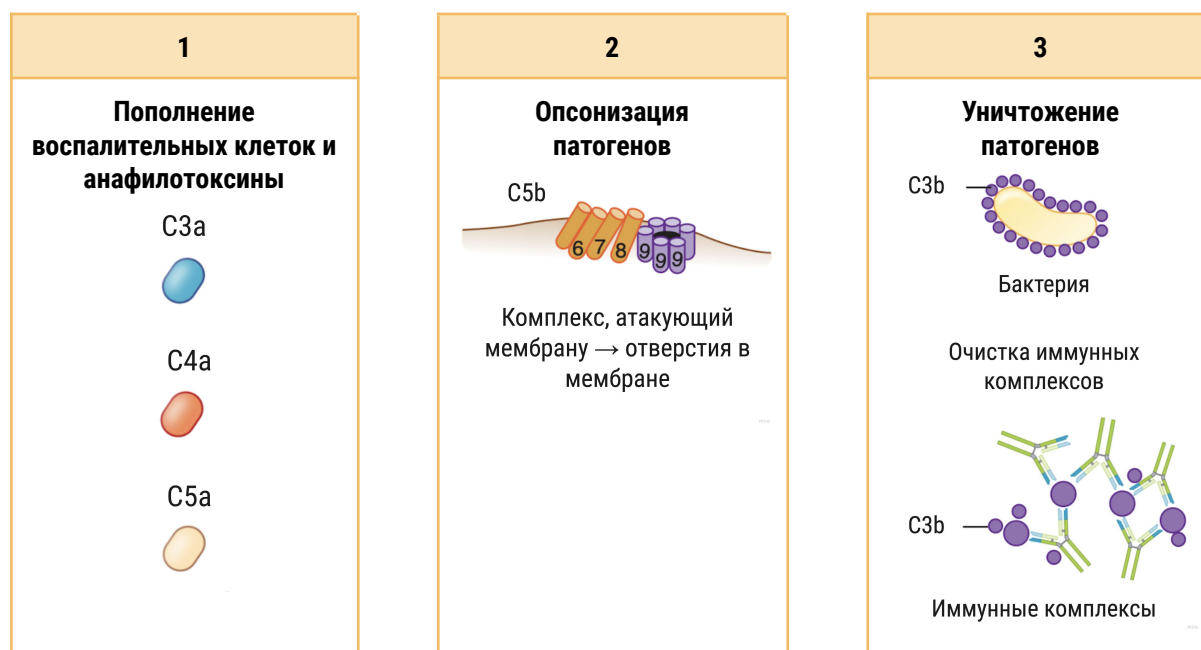


Рис. I-4-5. Три основные функции системы комплемента

Два пути передачи сигнала относятся к врожденной иммунной системе: альтернативный путь и лектин-/маннозосвязывающий пути¹². Альтернативный путь активации

¹² от англ. – MBP, mannose-binding pathway

комплемента показан ниже; МВР активирует классический путь комплемента, но без задействования антител, вследствие чего и причастен к врожденному иммунитету. МВР активируется, когда маннозосвязывающий лектин присоединяется к углеводам на патогене.

Альтернативный путь активации комплемента, вероятно, наиболее примитивный из всех остальных, поскольку инициируется благодаря притяжению ранних факторов защиты к микробным поверхностям. Бактериальные полисахариды и липополисахариды клеточной оболочки грамотрицательных бактерий служат в качестве сильных инициирующих стимулов.

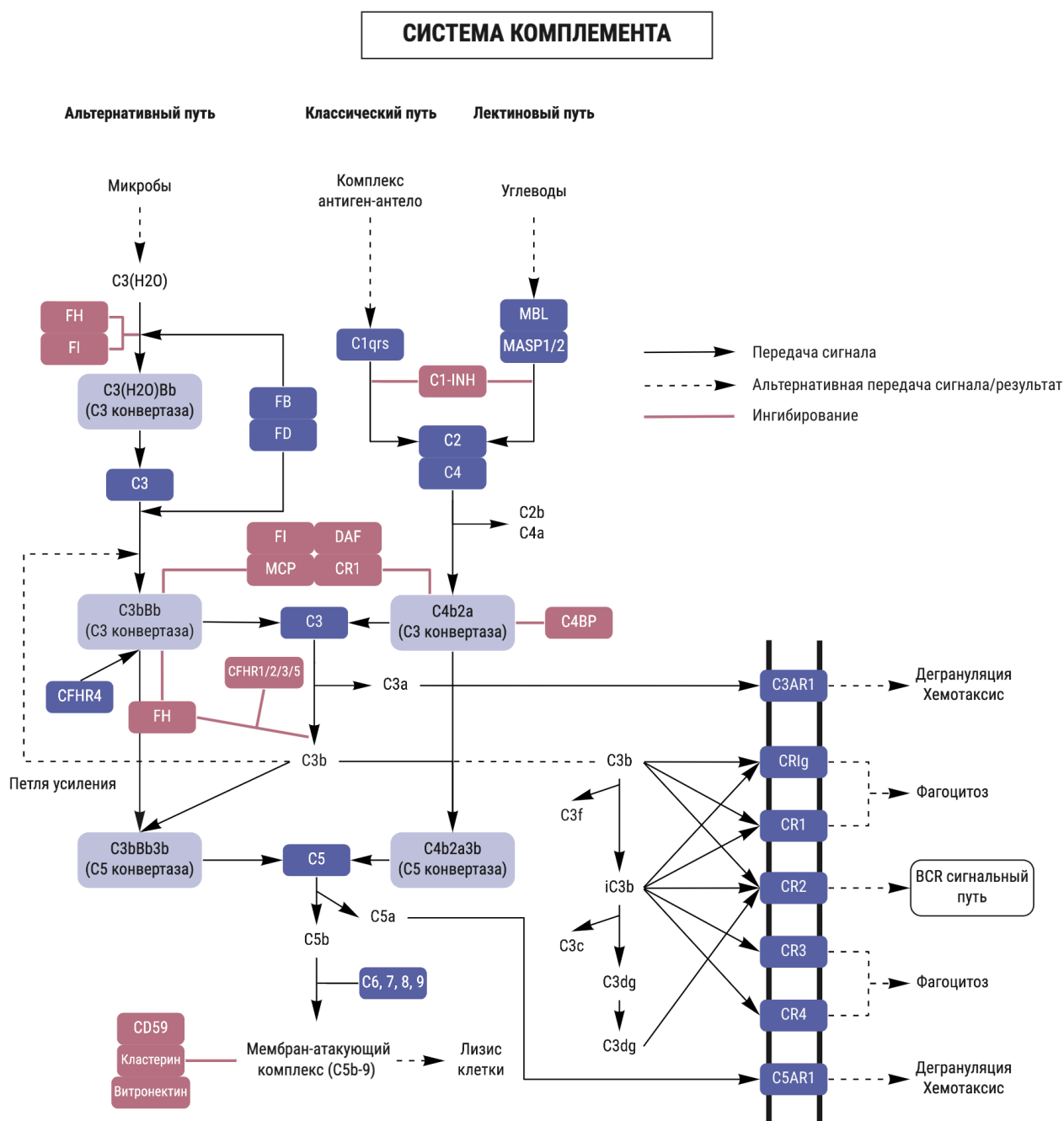


Рис. I-0-1 (авторск.). Система комплемента

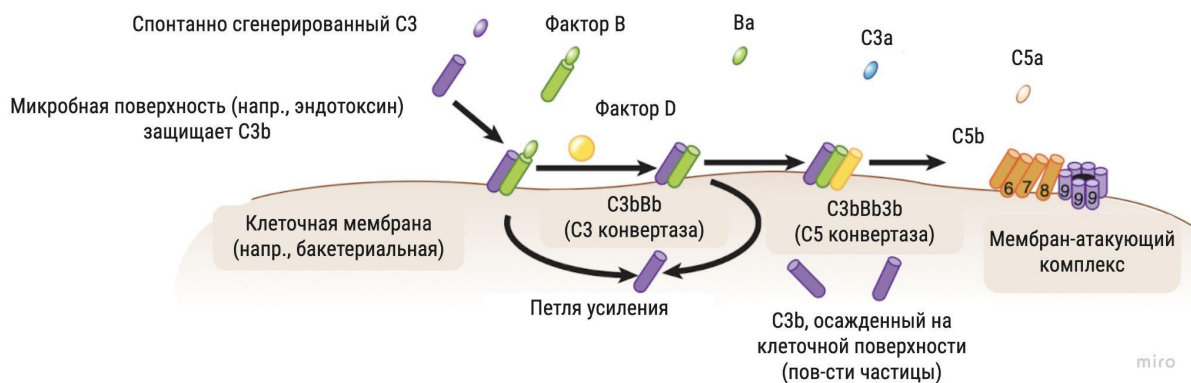


Рис. 1-4-6. Альтернативный путь активации комплемента

Острый воспалительный ответ

В норме антигены проникают в тело посредством слизистых оболочек и эпителия. **Острый воспалительный ответ** чаще всего является первейшим ответом на данное проникновение и представляет собой ответ врожденного иммунитета с целью предотвратить угрозу.

Первым этапом в остром иммунном ответе является активация сосудистого эндотелия в прорванном участке “эпителиального барьера”. Цитокины и прочие воспалительные медиаторы высвобожденные эту область, вследствие повреждения ткани, индуцируют экспрессию адгезивных молекул типа селектинов на клетки эндотелия. Нейтрофилы приходятся первыми клетками, связывающими воспаленный эндотелий и экстравазирующими в ткани, достигая своего пика в течение 6 часов. Моноциты, макрофаги и даже эозинофилы могут появиться только на 5-6 часов позже в ответ на нейтрофил-высвобождаемые медиаторы.

Экстравазация фагоцитов в область воспаления проходит в **4 последовательных повторяющихся этапа**:

Этап 1: Вращение/чередование

Фагоциты свободно присоединяются к эндотелию путем селектин-углеводных взаимодействий, имеющих низкое сродство. Молекулы E-селектина, находящиеся на эндотелии, присоединяются к муцин-подобным адгезивным молекулам на мембране фагоцита и краткосрочно присоединяют клетку, однако сила кровотока в данной области приводит к отсоединению клетки и ее последующему повторному присоединению, что повторяется вдоль эндотелиальной поверхности до тех пор, пока не произойдет более сильное связывание.

Этап 2: Активация хемоаттрактантами

Хемокины, высвобожденные в область во время воспаления, такие как IL-8, C5a, N-формильные пептиды, продуцируемые бактериями, присоединяются к рецепторам на поверхности фагоцита и запускают G-белок-опосредованный активирующий сигнал. Этот сигнал индуцирует конформационное изменение в молекулах интегрина в мембране фагоцита, что повышает их аффинность к адгезивным молекулам иммуноглобулинового суперсемейства на эндотелии.

Этап 3: Остановка и адгезия

Взаимодействие между интегринами и Ig-суперсемейством клеточных адгезивных молекул¹³ опосредует тесное связывание фагоцита с эндотелиальной клеткой. Данные интегрин-IgCAM взаимодействия также опосредуют и тесное связывание фагоцитов и их движение через внеклеточный матрикс.

Этап 4: Трансэндотелиальная миграция

Фагоцит протягивает свои псевдоподии через сосудистую стенку и экстравазирует в ткани.

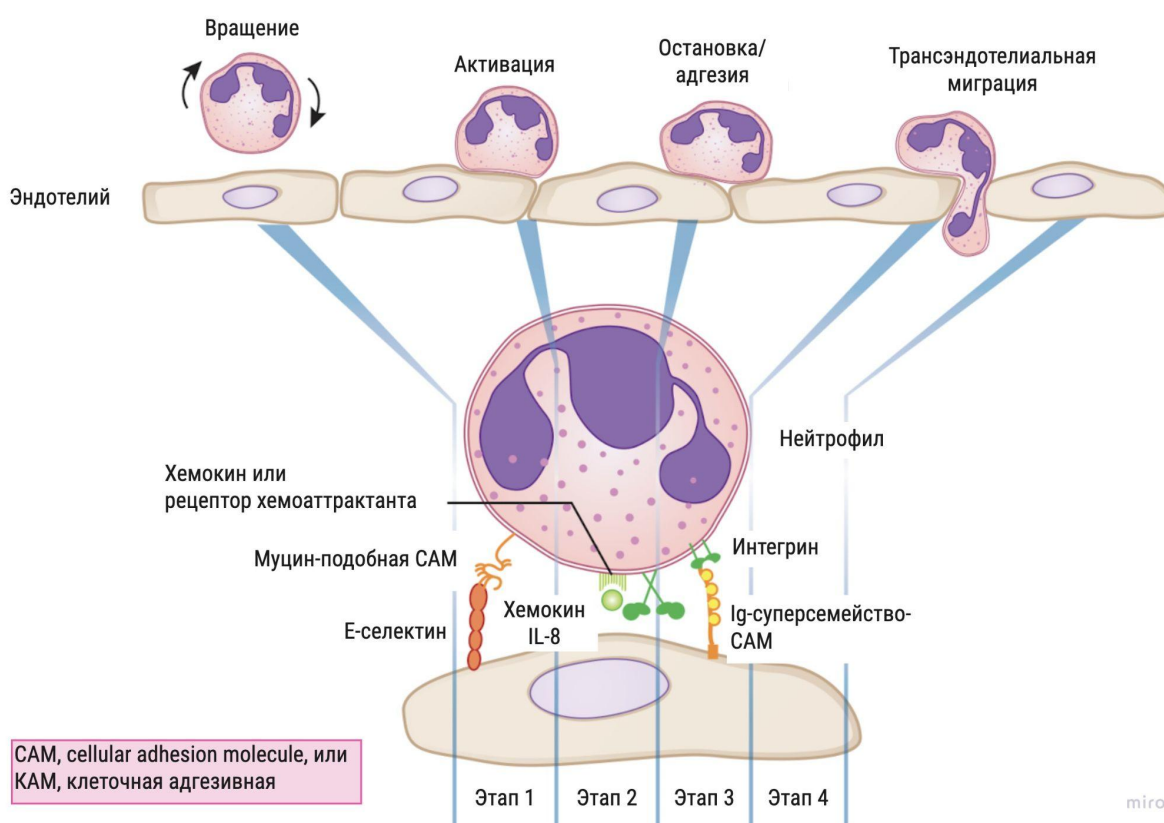


Рис. 1-4-7. Этапы фагоцитарной экстравазации

¹³ от англ. – Ig-CAMs, Immunoglobulin-superfamily cellular adhesion molecules

Клиническая корреляция

Дефицит адгезии лейкоцитов (ДАЛ) является редким аутосомно рецессивным заболеванием, при котором наблюдается дефицит **CD18** (общая β_2 -цепь числа интегриновых молекул). Ключевой элемент миграции лейкоцитов – интегрин-опосредованная клеточная адгезия; пациенты страдают неспособностью их лейкоцитов пройти адгезий-зависимую миграцию в участок воспаления. Первая индикация данного дефекта – частый омфалит, припухлость и покраснение вокруг ножки пуповины.

- Пациенты более не восприимчивы к вирусной инфекции чем нормальная контрольная группа, однако они переживают рекуррентные хронические бактериальные инфекции.
- У пациентов часто наблюдается абnormally высокие количества гранулоцитов в их кровотоке, но их миграция в зоны воспаления невозможна, вследствие чего отсутствует образование абсцесса и гноя.
- Один из методов диагностирования ДАЛ включает оценку экспрессии (или недостатка) β -цепей (CD18) интегринов путем проточной цитометрии.
- Бактериальные инфекции у пациентов с ДАЛ могут лечиться антибиотиками, однако первые все же появятся вновь. Если представляется возможность найти подходящего донора костного мозга, гематопоэтическая система пациента разрушается цитотоксическими соединениями и выполняется трансплантация костного мозга.

При проникновении в ткани нейтрофилы экспрессируют в больших количествах рецепторы к хемоаттрактантам и демонстрируют хемотаксис, переходящий вверх по градиенту концентрации по направлению к аттрактанту. Нейтрофилы высвобождают хемоаттрактивные факторы, призывающие фагоцитов.

Таблица I-4-5. Молекулы хемоаттрактантов

Молекулы хемоаттрактантов	Происхождение
Хемокины (IL-8)	Тканые тучные клетки, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эозинофилы, базофилы, лимфоциты
Продукт расщепления компонента C5a	Классический или альтернативный пути
Лейкотриен B ₄	Мембранные фосфолипиды макрофагов, моноциты, нейтрофилы, тучные клетки → каскад арахидоновой кислоты → липоксигеназный путь
Формилметионин-содержащие пептиды	Высвобождаются микроорганизмами

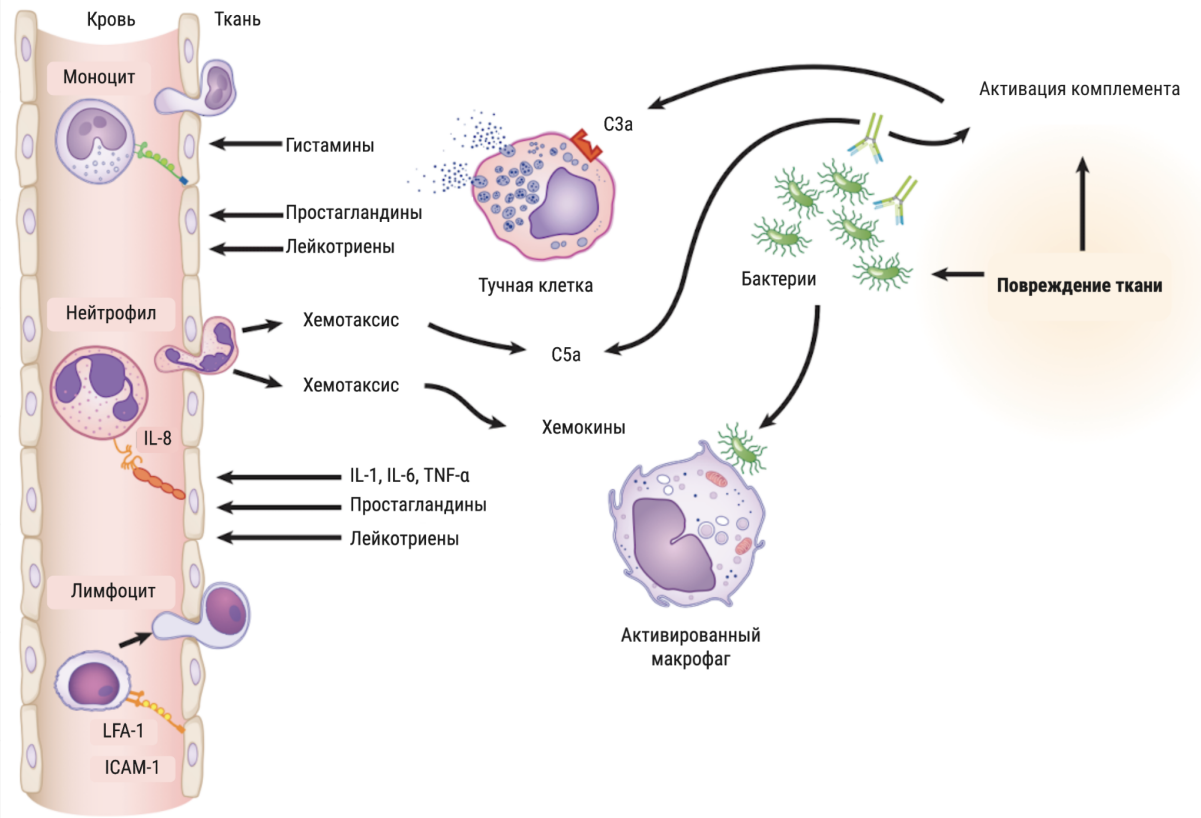


Рис. 1-4-8. Острый воспалительный ответ

Фагоцитоз

Как только хемотаксис фагоцитозных клеток в область проникновения антигенов завершается, данные клетки поглощают и переваривают твёрдые частицы, будь то микроорганизмы, отходы клетки-хоста или активированные факторы свертывания. Данный процесс, именующийся фагоцитозом, включает следующее:

- Удлинение псевдоподий для поглощения прикрепляющихся веществ
- Слияние псевдоподий с целью запереть поглощенные вещества в фагосоме
- Слияние фагосомы с лизосомой, результирующее созданием фаголизосомы
- Переваривание
- Экзоцитоз переваренного содержимого

Нейтрофилы высвобождают гранулированное содержимое во внеклеточную среду во время фагоцитоза и воспаления, в которых нейтрофилы умирают, образуя такую

известную субстанцию, как гной. Они вытесняют ядерное содержимое, гистоны, внеклеточные ловушки нейтрофилов¹⁴, которые

- Обособляют и уничтожают патогены
- Могут повредить ткани, когда ферменты и реактивные формы кислорода высвобождаются в ткани

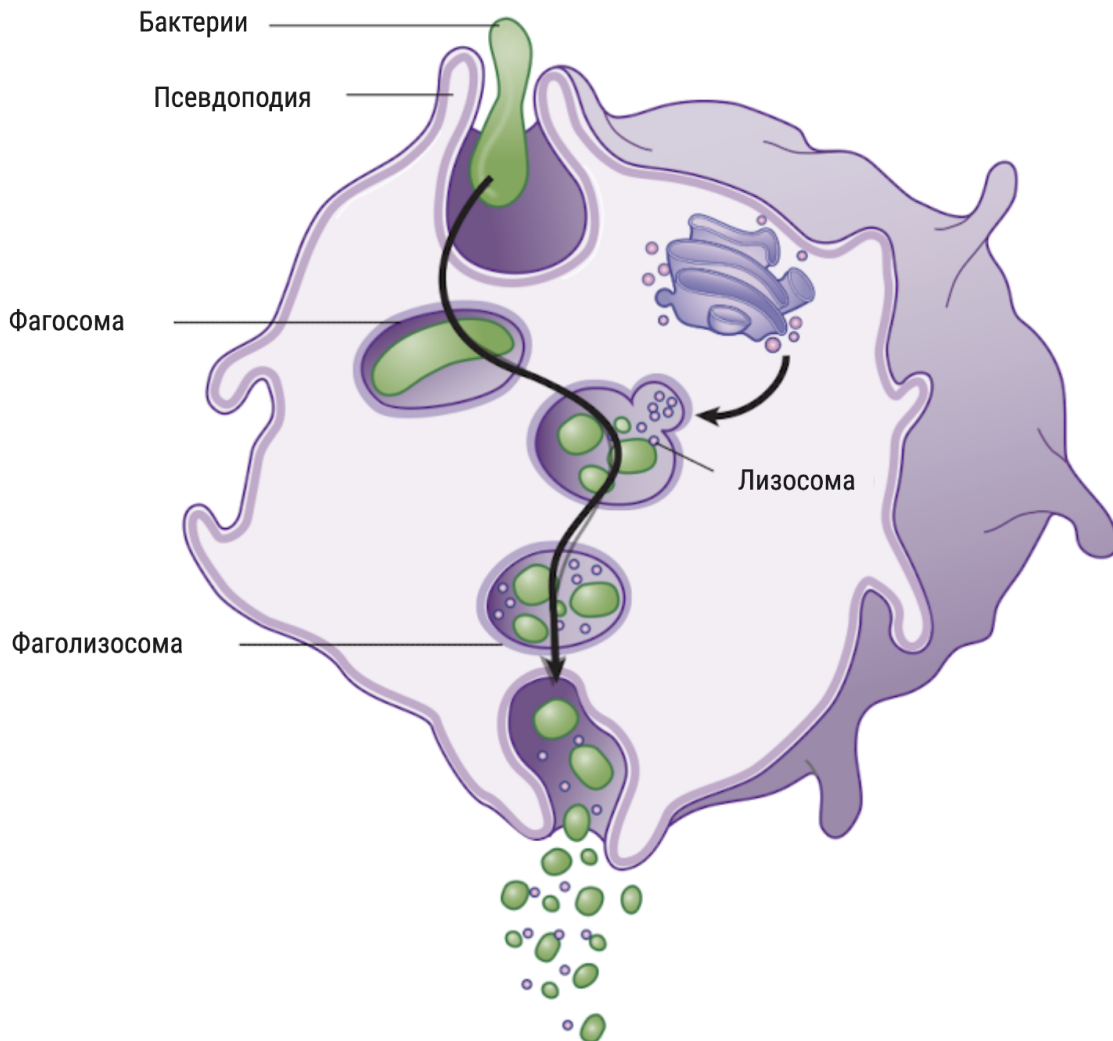


Рис. 1-4-9. Фагоцитоз

Опсонизация

Как макрофаги, так и нейтрофилы обладают мембранными рецепторами для конкретных типов антител (IgG) и конкретный компонентов комплемента (C3b). Если антиген покрыт какими-либо из данных веществ, средство (сцепление) и фагоцитоз

¹⁴ от англ. - NETs, neutrophil extracellular traps

могут быть усилены до 4000 раз. За сим, антитело и комплемент именуется также **опсонинами**, а пути, посредством которых они усиливают фагоцитоз – **опсонизацией**.

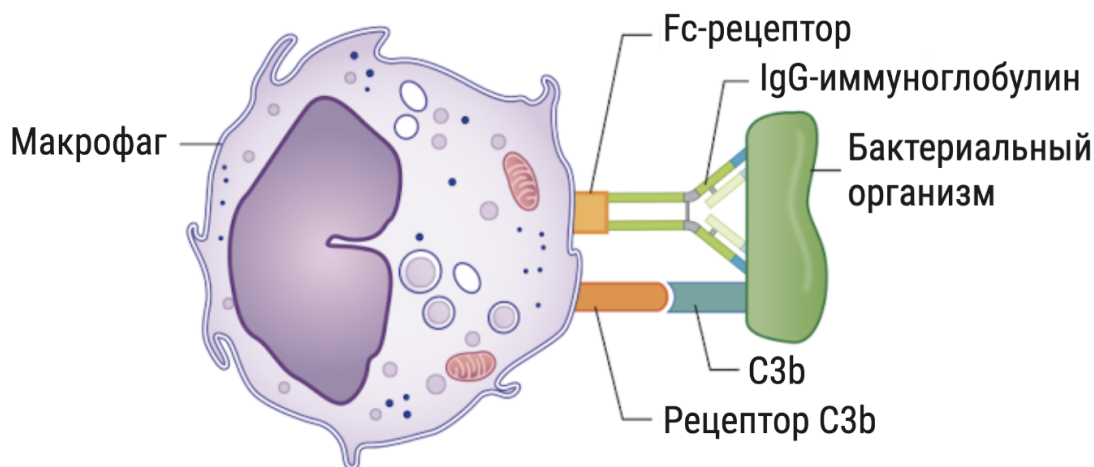


Рис. 1-4-10. Опсонизация бактерии антителом и комплементом C3b

Внутриклеточное уничтожение

Во время фагоцитоза, такой метаболический процесс, как респираторный взрыв, активирует мембран-связанную оксидазу, которая образует кислородные метаболиты, являющиеся токсичными для поглощенных микроорганизмов. В результате данного процесса активируются два кислород-зависимых механизма внутриклеточного пищеварения.

- НАДФН-оксидаза восстанавливает кислород до супероксид-аниона, который образует гидроксильные радикалы, и пероксид водорода, являющиеся микробицидными.
- Миелопероксидаза в лизосомах реагирует с пероксидом водорода и хлорид-ионами с образованием гипохлорита (активного вещества, присутствующем в белизне/пятновыводителях), который тоже является микробицидным.

Вдобавок, реактивные азотистые интермедиаты также обладают важной ролью в этом процессе. Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) превращает аргинин в NO, который обладает сильным противомикробным эффектом.

Содержимое лизосом фагоцитов содержит кислороднезависимые разлагающие вещества:

- Лизоцим, растворяющий бактериальную клеточную стенку путем расщепления пептидогликанов

- Дефензины, образующие каналы в мембранах бактериальных клеток
- Лактоферрин, хелатирующий железо
- Прочие гидролитические ферменты

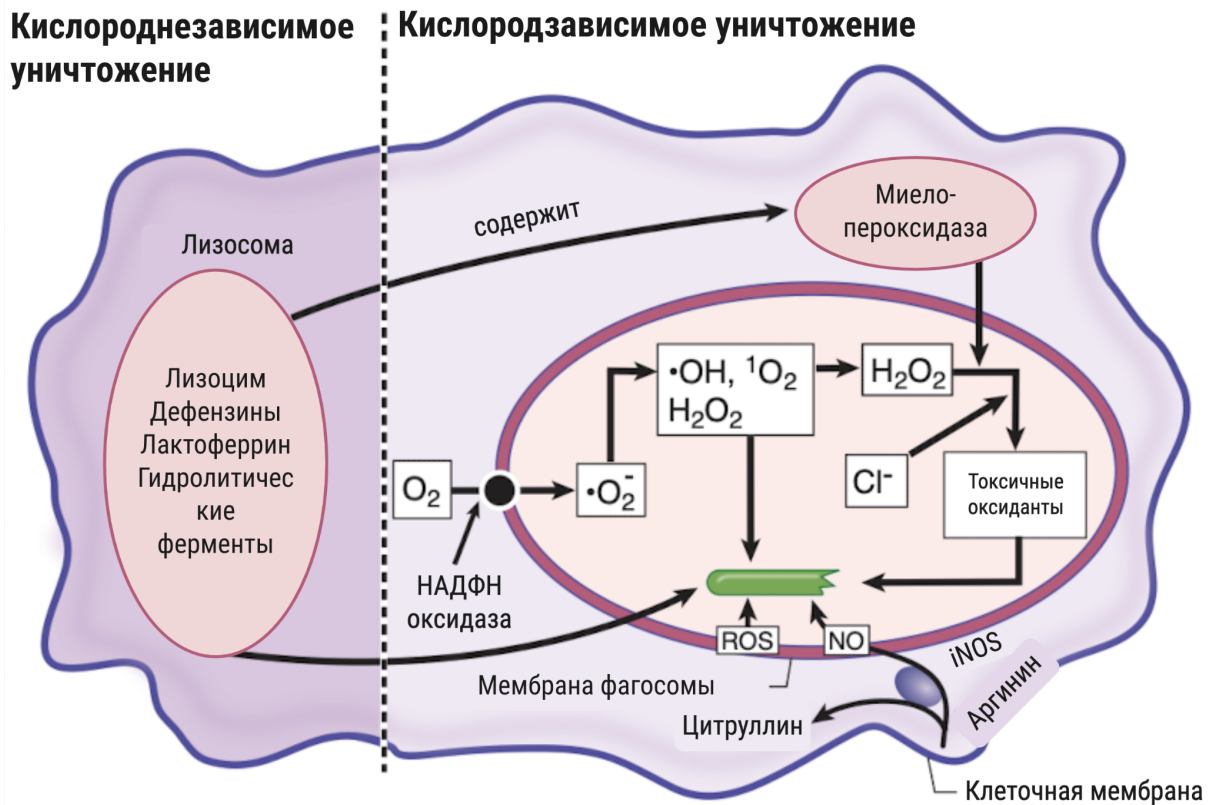


Рис. I-4-11. Метаболическая стимуляция и уничтожение в фагоцитах

Системное воспаление

Во время острого воспалительного ответа продуцируются такие провоспалительные цитокины, как IL-1, IL-6 и TNF- α . Данные цитокины обладают системными эффектами на ткани, включая температуру, синтез белков острой фазы воспаления и лейкоцитоз.

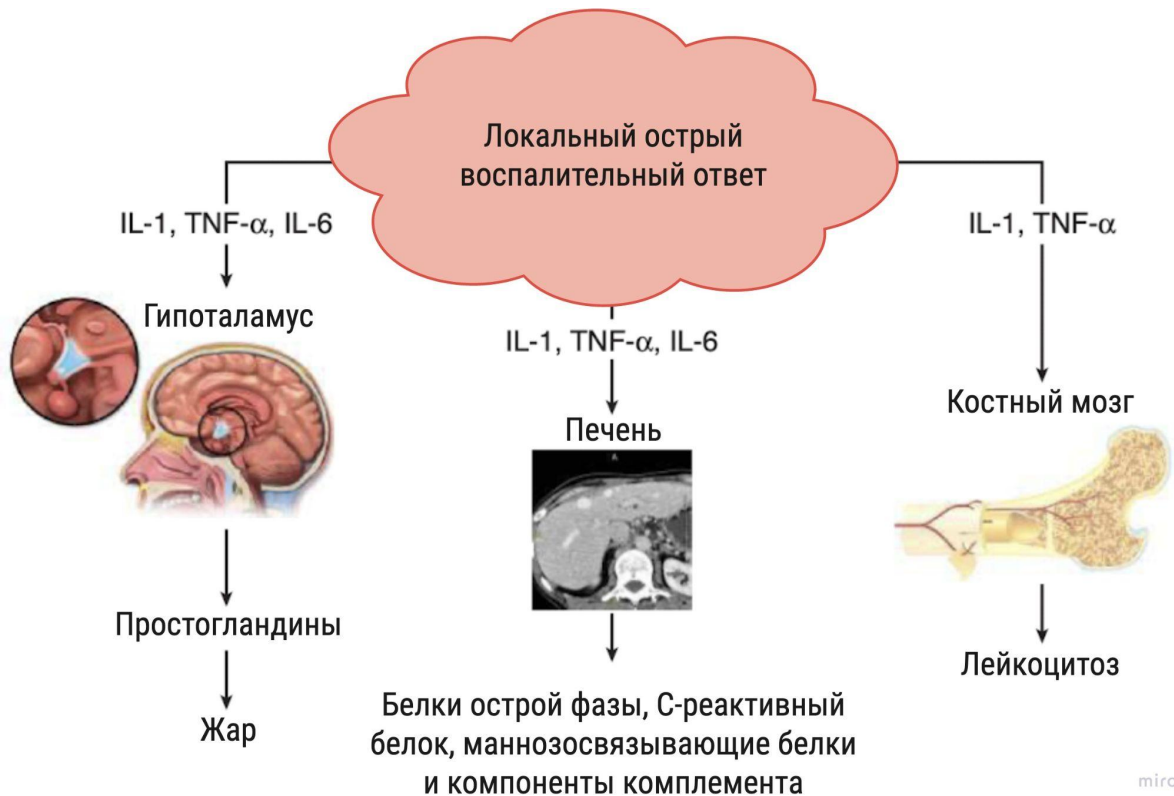


Рис. I-4-12. Системный воспалительный ответ

Клиническая корреляция

Когда физиологические дефекты ограничивают фагоциты в проявлении их критически важных функций в качестве первых ответчиков и внутриклеточных уничтожителей вторгающихся антигенов, в действия приходят клинически важные патологические процессы. Такие дефекты склонны делать пациента уязвимым к тяжелым инфекциям внеклеточных бактерий и грибов.

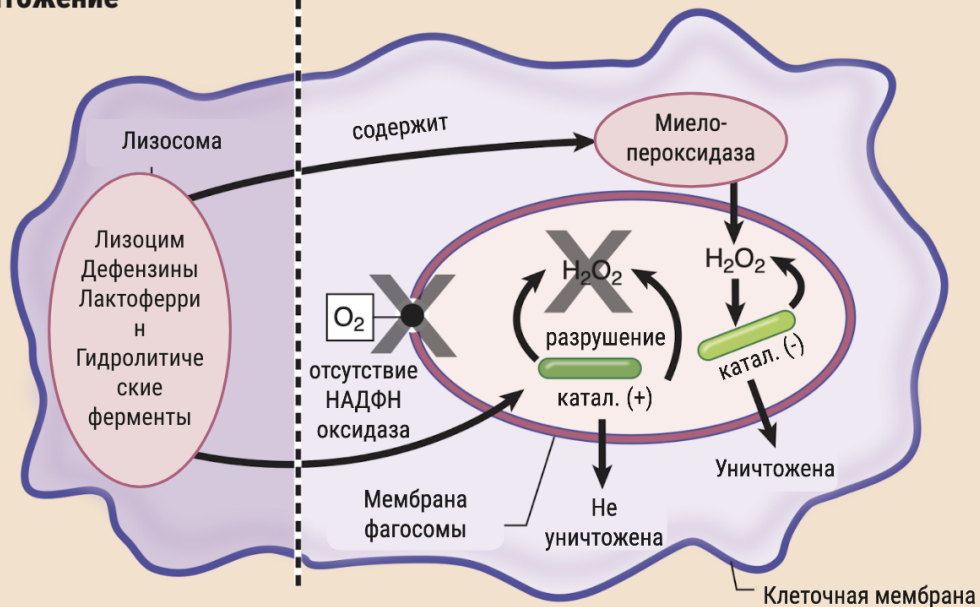
Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является наследственно передаваемым дефицитом в производстве одной из нескольких субъединиц **НАДФН оксидазы**. Данный дефект лишает фагоциты возможности продуцировать множество критических кислородзависимых внутриклеточных метаболитов ($\cdot O_2^-$, $\cdot OH$, 1O_2 и H_2O_2). Два других механизма внутриклеточного уничтожения остаются интактны (миелопероксидаза + $H_2O_2 \rightarrow HOCl$ и содержимое лизосом).

- Если пациент инфицирован каталаз-негативным организмом, отходы H_2O_2 , производимые бактерией, могут использоваться в качестве субстрата для миелопероксидазы, вследствие чего бактерия уничтожается.
- Если пациент инфицирован каталаз-позитивным организмом (прим., *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Aspergillus*), система миелопероксидазы страдает от нехватки своего субстрата (поскольку эти организмы утилизируют

H₂O₂), а в организме пациента функционирует лишь кислороднезависимый лизосомальный механизм, который оказывается не в состоянии контролировать безудержные инфекции. За сим, пациенты с ХГБ страдают от хронических рекуррентных инфекций, вызываемых каталаз-положительными организмами.

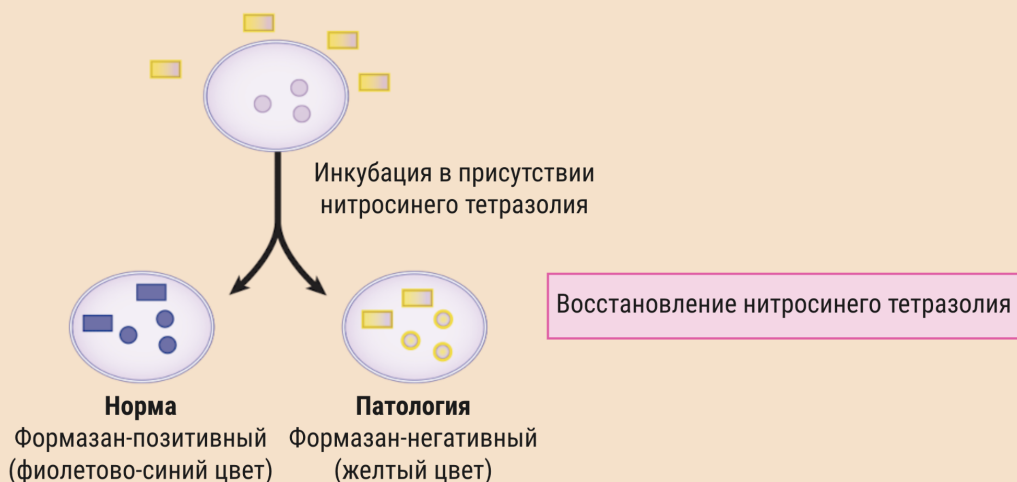
Кислороднезависимое уничтожение

Кислородзависимое уничтожение



Внутриклеточное уничтожение при ХГБ

Неспособность фагоцитов синтезировать кислородные радикалы легко обнаруживаются с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) или с помощью окислительного индекса нейтрофилов¹⁵ (ОИН; проточно-цитометрический анализ). Дигидрораминановый тест, так же проточно-цитометрический, тоже может использоваться в практике



¹⁵ от англ. - NOI, neutrophil oxidative index

Таблица I-4-6. Цитокины, участвующие в регуляции врожденного иммунитета¹⁶

Цитокин(ы)		Кем секретируются	Клетки-мишени/Ткани	Эффект
Провоспалительные цитокины	IL-1	Макрофаги	Гипоталамус	Жар
			Эндотелиальные клетки	Повышенная экспрессия внутриклеточных адгезивных молекул ¹⁷
			Печень	Стимуляция синтеза белков острой фазы
	IL-6	Макрофаги	Печень	Синтез белков острой фазы
	TNF-α	Макрофаги	Гипоталамус	Жар
			Эндотелиальные клетки	Повышенная экспрессия ICAMs
			Печень	Стимуляция синтеза белков острой фазы
			Нейтрофилы	Активация
			Опухолевые клетки	Апоптоз
Жир, мышцы	Кахексия			
	IL-8	Макрофаги	Лейкоциты	Индукцирует сцепление с эндотелием, хемотаксис, экстравазация
IL-12		Макрофаги, дендритные клетки	Естественные киллеры	Синтез IFN-γ
IL-15		Макрофаги	Естественные киллеры	Пролиферация
IL-18		Макрофаги		Синтез IFN-γ
Регуляторные	IL-10	Макрофаги, дендритные клетки	Макрофаги, дендритные клетки	Ингибирование синтеза IL-12, сниженная экспрессия костимулирующих молекул, сниженная экспрессия MHC II класса

¹⁶ в данной таблице приводятся функции цитокинов, которые обуславливают их регуляцию во время действия врожденного иммунитета; некоторые из этих цитокинов также регулируют и работу адаптивного иммунитета, что будет описываться в последующих главах

¹⁷ от англ. - ICAMs, intracellular adhesion molecules

Интерфероны I типа	IFN- α	Дендритные клетки, макрофаги	Все клетки	Переходящее ингибирование синтеза белков, повышенная экспрессия МНС I класса
			Естественные киллеры	Активация
	IFN- β	Фибробласты	Все клетки	Переходящее ингибирование синтеза белков, повышенная экспрессия МНС I класса
			Естественные киллеры	Активация
TGF- β		Макрофаги, лимфоциты и т. д.		Противовоспалительный

Врожденный ответ на вирусы

Врожденный ответ на вирусы является уникальным в том, что ориентирован на уничтожение данных внутриклеточных патогенов. Существует 2 основных механизма регуляции вирусных инфекций посредством IFN- α/β и естественных киллеров.

Интерфероны

Интерфероны являются семейством белков эукариотических клеток, классифицирующихся в соответствии с происхождением клетки. IFN- α и IFN- β продуцируются спектром вирусно-инфицированными клетками. Интерфероны выполняют следующее:

- Воздействуют на клетки-мишени с целью ингибирования вирусной репликации, но не самого вируса
- Не являются вирус-специфичными

Интерфероны ингибируют синтез вирусных протеинов:

- Активация РНК эндонуклеазы, которая растворяет вирусную РНК
- Фосфорилирование протеинкиназы, которая инактивирует eIF2¹⁸, ингибирующего синтез вирусных белков

¹⁸ от англ. – eIF2, eukaryotic initiation factor 2

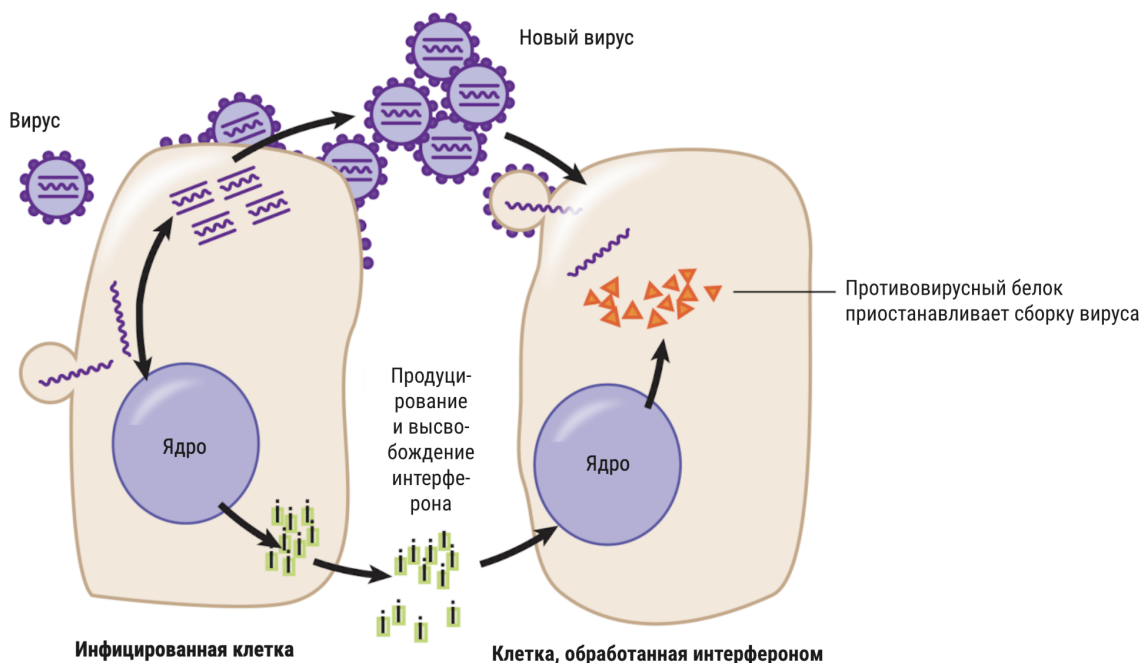


Рис. I-4-13. Синтез интерферона

Клиническая корреляция

Терапевтическое применение интерферонов

С тех пор как со времени первого описания интерферонов прошло уже 50 лет, было открыто большое множество важнейших иммуномодулирующих ролей для данной группы белков. В целом, как группа, интерфероны индуцируют повышенную экспрессию ГКГС I и II типов и усиливают активность естественных киллеров. Они также повышают эффективность презентации антигенов как цитотоксическим лимфоцитам, так и Т-хелперам. Клонирование генов, кодирующих IFN- α , β и γ , позволяет продуцировать их в значительных количествах с целью сделать их использование клинически практичным.

- **Интерферон- α** известен своей противовирусной активностью и применяется в качестве лечения от гепатита В и С. В раковой терапии IFN- α зарекомендовал себя в лечении тяжелой В-клеточной лейкемии, хронического миелоидного лейкоза и саркомы Капоши.
- **Интерферон- β** был первым лекарством, показавшим положительный исход при лечении рассеянного склероза у молодых людей. Пациенты, лечившиеся IFN- β , наслаждались более продолжительным периодом ремиссии и рецидивами сниженной степени тяжести.
- **Интерферон- γ** используется в качестве лечения хронической гранулематозной болезни (ХГБ). Данная молекула является сильным усилителем активности

макрофагов и промотором воспалительных ответов. Употребление IFN- γ значительно обращает неспособность образовывать токсичные кислородные метаболиты внутри фагоцитозных клеток у пациентов с ХГБ.

Побочные эффекты интерфероновой терапии, к счастью, умеренные и могут регулироваться ацетаминофеном. Они включают в себя головную боль, жар, озноб и усталость, однако их проявление уменьшается с продолжительностью лечения.

Естественные киллеры

Естественные киллеры являются представителями врожденной ветви иммунного ответа. Они предоставляют возможность уничтожать вирусно инфицированные и опухолевые клетки. Уничтожение проходит посредством тех же механизмов индуцирования апоптоза “под наблюдением” цитотоксических Т-лимфоцитов (гранзимы, перфорины). Активность ЕК повышается в присутствии интерферонов α и β , а также IL-12.

ЕК вместе с Т-клетками происходят от общего предка, однако не проходят развитие в тимусе. Они не экспрессируют антиген-специфичные рецепторы или CD3. Маркеры, используемые в клинической практике для подсчета ЕК включают CD16 (Fc γ) b CB56 (CAM). Их распознавание мишеней не привязано к МНС, а их активность не образует иммунологическую память.

ЕК обладают 2 категориями рецепторов: **активирующие (уничтожение)¹⁹** и **ингибирующие (уничтожение) рецепторы²⁰**. Если в процесс вовлекаются только KAR, клетки-мишени уничтожаются. Если участие принимают как KAR, так и KIR, то клетки-мишени продолжают жить. Следовательно, ингибирующие сигналы способны блокировать активирующие.

NKG2D является основным KAR, экспрессируемым ЕК. Существует большое число лигандов для KAR; гликопротеины MIC являются одним из их типов. MIC-белки являются стрессовыми белками, которые экспрессируются только если клетка инфицирована или проходит трансформацию. При связывании KAR с MIC-белком ЕК становятся цитотоксическими, что результирует уничтожением клеток-мишеней.

KIR активируют протеинтирозинфосфатазы, ингибирующие внутриклеточную передачу сигнала и активацию путем удаления тирозиновых остатков из различных сигнальных молекул. KIR, находящиеся на ЕК, присоединяются к специализированной группе антигенов ГКГС I класса, называемых HLA-E. Молекулы HLA-E связываются с пептидами полученных из главных последовательностей HLA-A, -B и -C. Для необходимой в клетке экспрессии в HLA-E требуется связанный пептид. Вследствие чего, количество экспрессированного HLA-E на клетке является хорошим отражением её

¹⁹ от англ. – KAR, killer activating receptor

²⁰ от англ. – KIR, killer inhibitory receptor

жизнедеятельности в целом. Во время вирусных инфекций или же в трансформированных клетках количество экспрессии HLA I класса может снижаться, что может воспрепятствовать связыванию главных последовательностей с HLA-E. Это, в свою очередь, приводит к сниженной экспрессии самого HLA-E и делает клетки восприимчивыми к уничтожению естественными киллерами.

Интересный факт, когда ЕК активируются посредством FcR (CD16), требуется только единственный сигнал поскольку антитела сигнализируют о том, что присутствует активная инфекция. Этот механизм носит название антителозависимой клеточной цитотоксичности²¹ (см. главу 8).

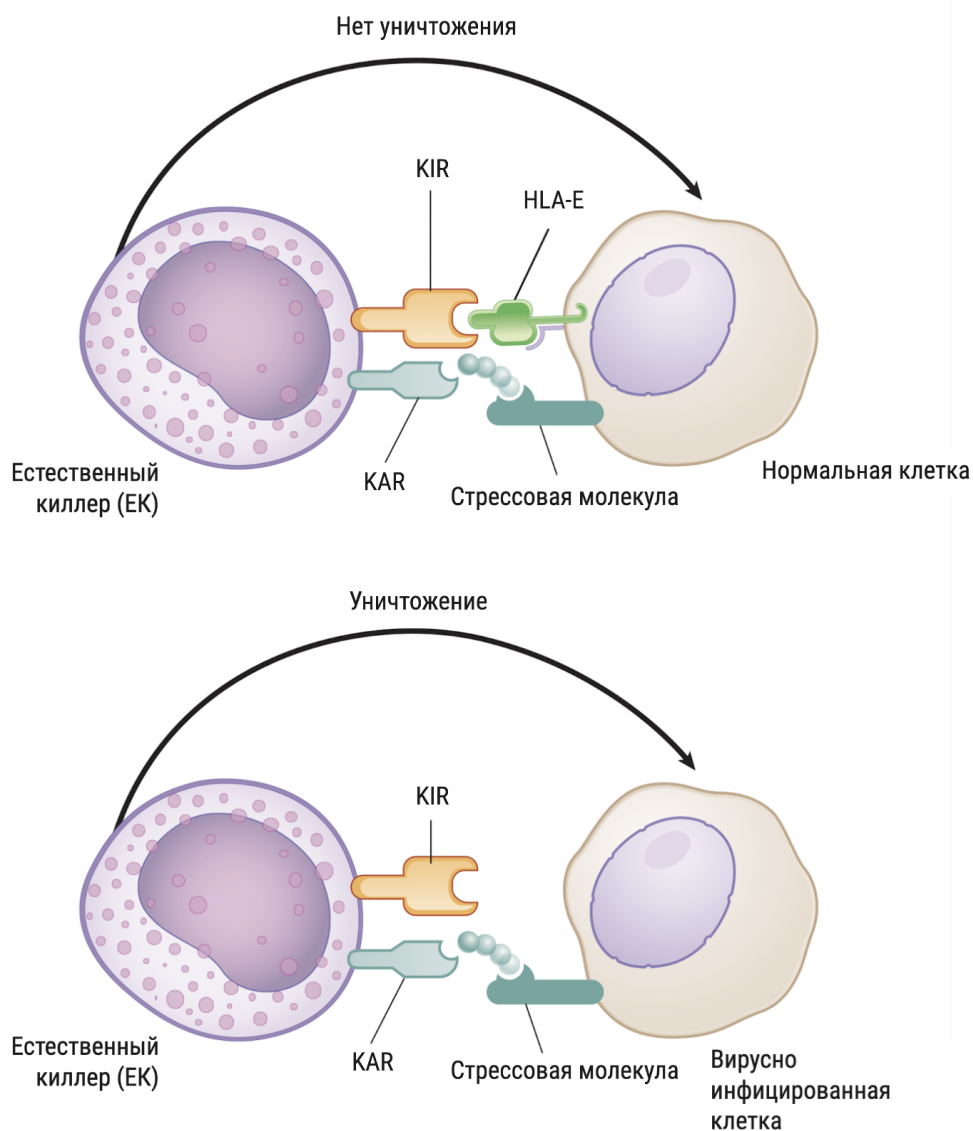


Рис. I-4-14. Активация естественных киллеров

²¹ от англ. – ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

Вторичная лимфоидная ткань: тандем врожденного и адаптивного иммунитета

5

МИГРАЦИЯ ВО ВТОРИЧНУЮ ЛИМФОИДНУЮ ТКАНЬ

В течение нескольких часов после начала острого воспалительного ответа ангиотензинпрезентирующие клетки (АПК), которые фагоцитировали и уничтожили вторгшиеся антигены, начинают покидать область воспаления через лимфатические сосуды. Дендритные клетки, по всей видимости, являются наиболее эффективными клетками из данной группы; они сокращают в размерах свои мембранные отростки, чтобы обрести более округлое очертание, и начинают свой путь к ближайшему лимфатическому узлу.

Как обсуждалось ранее, дендритные клетки и другие фагоциты, например макрофаги, присоединяют антигены посредством таких *рецепторов распознавания паттернов* (PRRs) с ограниченным многообразием, как Toll-подобные рецепторы. Активация TLR индуцирует острый воспалительный ответ в ткани, ведущий к продуцированию провоспалительных цитокинов. Данные цитокины вызывают изменения в фенотипе фагоцита, который в конце концов изменяет его миграционный паттерн и усиливает его функцию.

Активированные дендритные клетки начинают экспрессировать хемокиновые рецепторы, именующиеся CCR7²². CCR7 активируется хемокинами, которые синтезируются эндотелием.

- Хемокины присоединяются к CCR7, локализованном на дендритных клетках, предоставляя тем возможность покинуть ткань.
- Активируясь, ДК сменяют приоритет с захвата антигена на его презентацию.
- Активированные ДК концентрируются в дренирующих лимфоузлах и запираются в паракортикальном слое.
- Дифференцированные Т-клетки, экспрессирующие CCR7, связываются с хемокинами, находящимися на эндотелии с высокими венулами²³ (ВЭВ) и мигрируют в паракортикальный слой.

²² от англ. - C-C chemokine receptor

²³ от англ. - HEVs, high endothelial venules

Внимая тому факту, что в организм проникает огромное число патогенов, было бы невозможно транспортировать все лимфоидные клетки ко всем частям тела для защиты собственных клеток от этих патогенов. Вследствие этого, антигены попадают во вторичные лимфоидные ткани, где лимфоциты постоянно рециркулируют с целью контакта со специфичным для них антигеном.

В случае, если первичное повреждение ткани очень серьезно, данные клетки также могут проникать и в кровеносные сосуды, в конечном счете оказываясь в кровеносных сосудах селезенки. Благодаря этому, вторичные лимфоидные органы (лимфоузлы и селезенка) являются местами, где дифференцированным зрелым лимфоцитам будут впервые презентованы специфичные для каждого из них антигены.

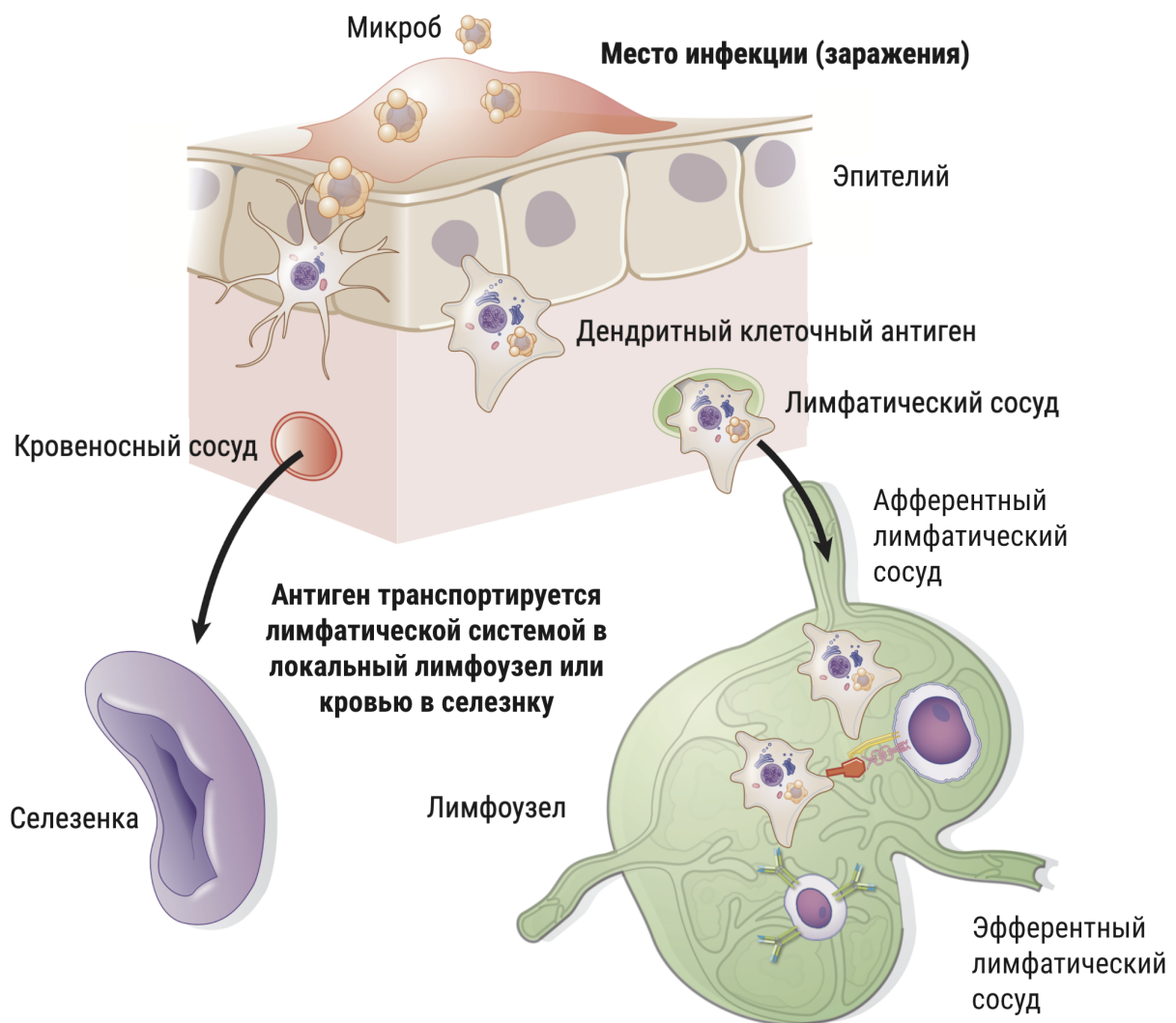


Рис. 1-5-1. Транспорт антигенов во вторичные лимфоидные органы.

СТРОЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ

Лимфатические узлы представляют собой узловатые агрегаты вторичной лимфоидной ткани, обнаруживаемые вдоль лимфатических сосудов (каналов) организма. Они инициируют иммунные ответы на тканевые антигены.

- Каждый лимфоузел окружен фиброзной капсулой, которая пронизана афферентными (восходящими) лимфатическими сосудами, которые переносят лимфу в субкапсулярный синус.
- Жидкость просачивается в область коркового вещества (внешняя часть, ближе к капсуле узла), которая содержит агрегаты клеток, называемыми фолликулами.
- Далее лимфа проходит в мозговое вещество (внутренняя часть лимфоузла) и мозговой синус перед тем, как покинуть узел через ворота (*hilum*) по эфферентному (нисходящему) лимфатическому сосуду.
- В конце лимфа, прошедшая по всему организму, собирается в грудном протоке, содержимое которого переливается в полую вену и возвращается в кровь.

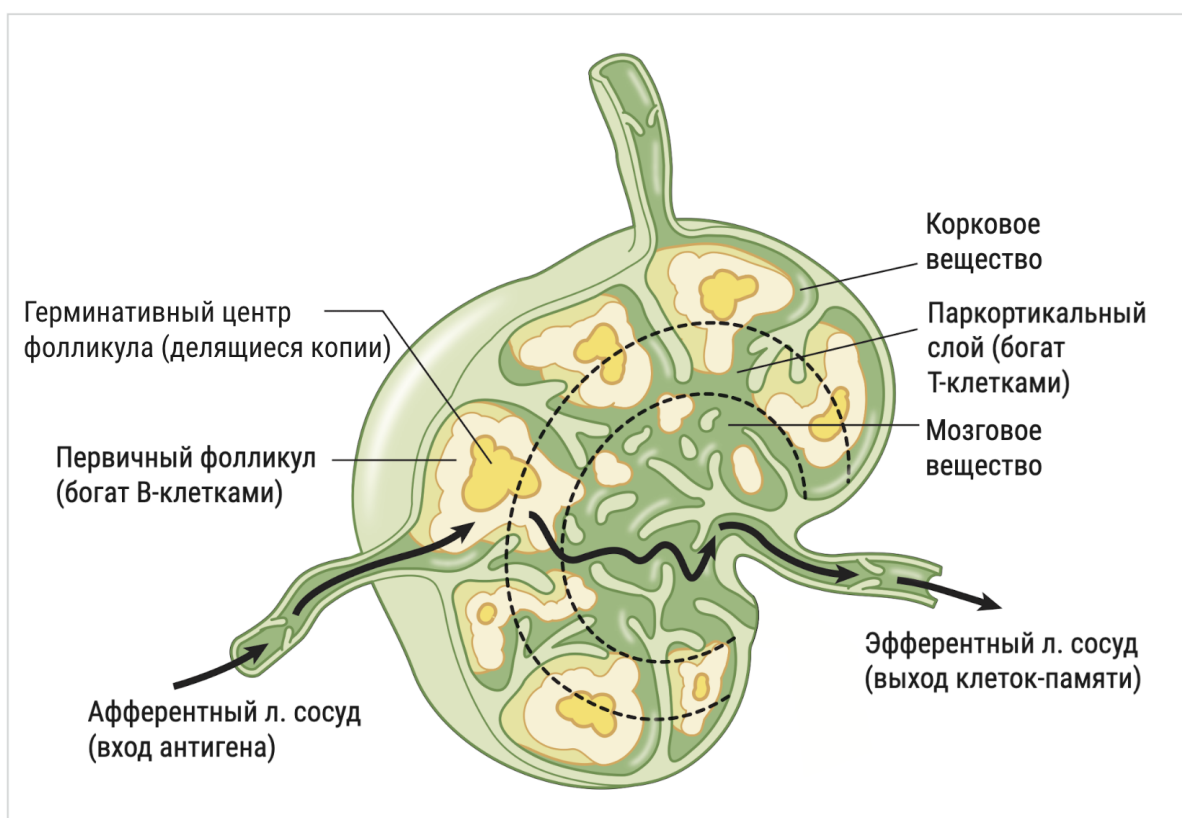


Рис. 1-5-2. Строение лимфоузла

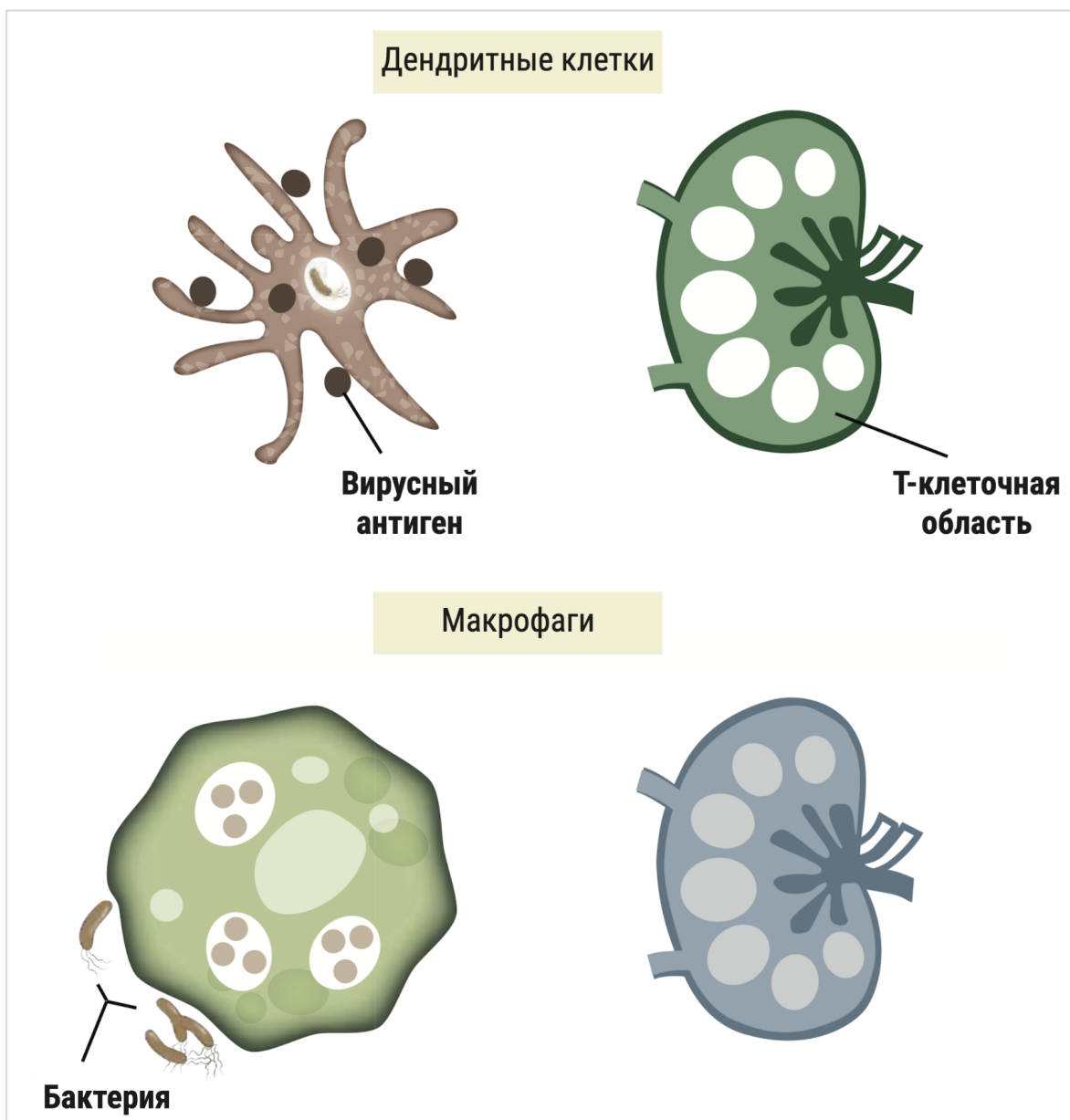


Рис. 1-5-3. Локализация макрофагов и дендритных клеток во вторичной лимфоидной ткани

Селезенка является вторичным лимфоидным органом, который инициирует иммунные ответы на антигены, передающиеся с кровью. Единственная селезеночная артерия входит в капсулу через ворота и разветвляется на артериолы, которые окружаются “манжетами” лимфоцитом, известными как **периартериальные лимфоидные оболочки**²⁴ (ПЛО). Лимфоидные фолликулы, окруженные ободком из лимфоцитов и макрофагов, присоединяются пососедству. Эти образования являются *белой пульпой*. Артериолы заканчиваются в кровеносных сосудах (синусоидах), что образует *красную пульпу*. С этого места венулы собирают кровь в селезеночную вену, которая выходит в систему портального кровообращения.

²⁴ от англ. - PALS, periarteriolar lymphoid sheaths

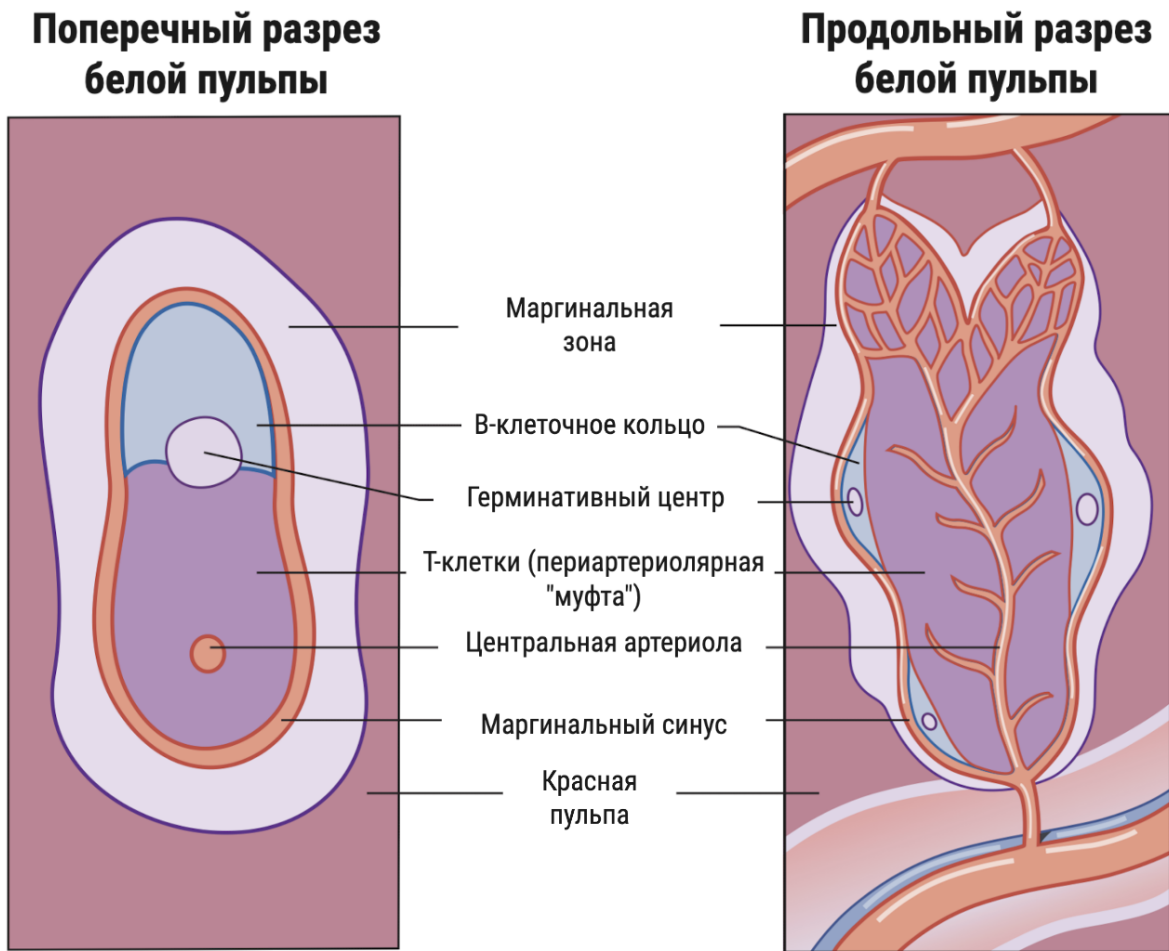


Рис. 1-5-4. Строение селезенки

ПРОЦЕССИНГ И ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА

Экзогенные пути загрузки МНС

Несмотря на то, что некоторые, легко разрушающиеся антигены уже почти растворены и экзоцитированы фагоцитами, наиважнейший первым этапом запуска адаптивного иммунного ответа на первичный антигенный стресс является процессинг антигенов для презентации их дифференцированным Т-лимфоцитам.

Антигенпрезентирующие клетки включают дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты; их функция заключается в погрузке частично разрушенных пептидов в "желобок" молекул МНС II класса.

АПК обладают слегка отличающимися друг от друга функциями, заключающихся в помощи запуска уникальных иммунных ответов, призываемых для уничтожения различного рода патогенов.

- **Дендритные клетки** являются самыми пролиферирующими из всех АПК, так как они не проходят активацию для презентации антигенов Т-клеткам. Они конститутивно экспрессируют костимулирующие молекулы, необходимые для активации Т-клеток.
- **Макрофаги** помогают активировать Th1-ответ путем переваривания микробов и презентации их Т-клеткам для активации клеточного иммунного ответа (см. главу 8).
- **В-клетки** презентуют специфические белковые антигены Т-клеткам для активации гуморального иммунного ответа или Th2-ответа (см. главу 7). В-клетки являются уникальными в своем роде, так как они единственные АПК, которые специфично распознают антиген посредством BCR (или поверхностно-связанным антителом).

Таблица I-5-1. Экспрессия костимулирующих молекул, МНС II класса АПК и их функции

АПК	Экспрессия костимулирующих молекул	Экспрессия HLA II класса	Основная функция
Дендритные клетки	Конститутивно: B7 (B7.2) ²⁵ , CD40	Конститутивна, но усиливается IFN-γ	Активация дифференцированных Th-клеток
	Индукцибельно: IFN-γ, TLRs		
Макрофаги	Конститутивно: B7 (B7.2), CD40	Отрицательная или незначительна, но индуцирована IFN-γ	Инициация и эффекторная фаза T _H 1-ответа клеточного иммунитета
	Индукцибельно: IFN-γ, TLRs		
В-клетки	Конститутивно: CD40	Постоянна, но усиливается IL-4	Инициация T _H 2-ответа гуморального иммунитета
	Inducible: Т-клетки, B7		

Когда в эндоплазматическом ретикулуме АПК продуцируются молекулы МНС II класса, совместно с ними синтезируется и белок под названием инвариантная цепь (Ii, CD74). Ii обладает (пептидом) CLIP²⁶, который с высокой аффинностью присоединяется к связывающей цепи только что образованных молекул МНС II класса. Ii с ассоциированным с ней CLIP блокирует пептид-присоединяющий “желобок”, вследствие чего сторонние клеточные пептиды не смогут внезапно к нему присоединиться. Далее CLIP совместно с Ii транспортируется в везикуле к месту, где располагаются эндоцитозные везикулы, содержащие поглощенные извне пептиды.

В поздней эндосоме (лизосомальном компартменте) находится молекула, называемая HLA-DM. Ее функция заключается в смене CLIP на фагоцитированный пептид, который

²⁵ также именуется как CD86

²⁶ от англ. - class II invariant chain peptide

присоединится к молекуле МНС II класса с еще большей афинностью, чем сам CLIP. Как только взаимозамена происходит, пептид загружается на молекулу МНС и комплекс транспортируется к клеточной поверхности, где он будет доступен для взаимодействия с любым Т-лимфоцитом с комплементарным TCR. Однако если же молекула II класса не обнаруживает пептид, который та может присоединить даже с повышенной афинностью, чем CLIP, пустая молекула МНС является нестабильной и деградирует, вследствие чего никогда не попадает на клеточную поверхность.

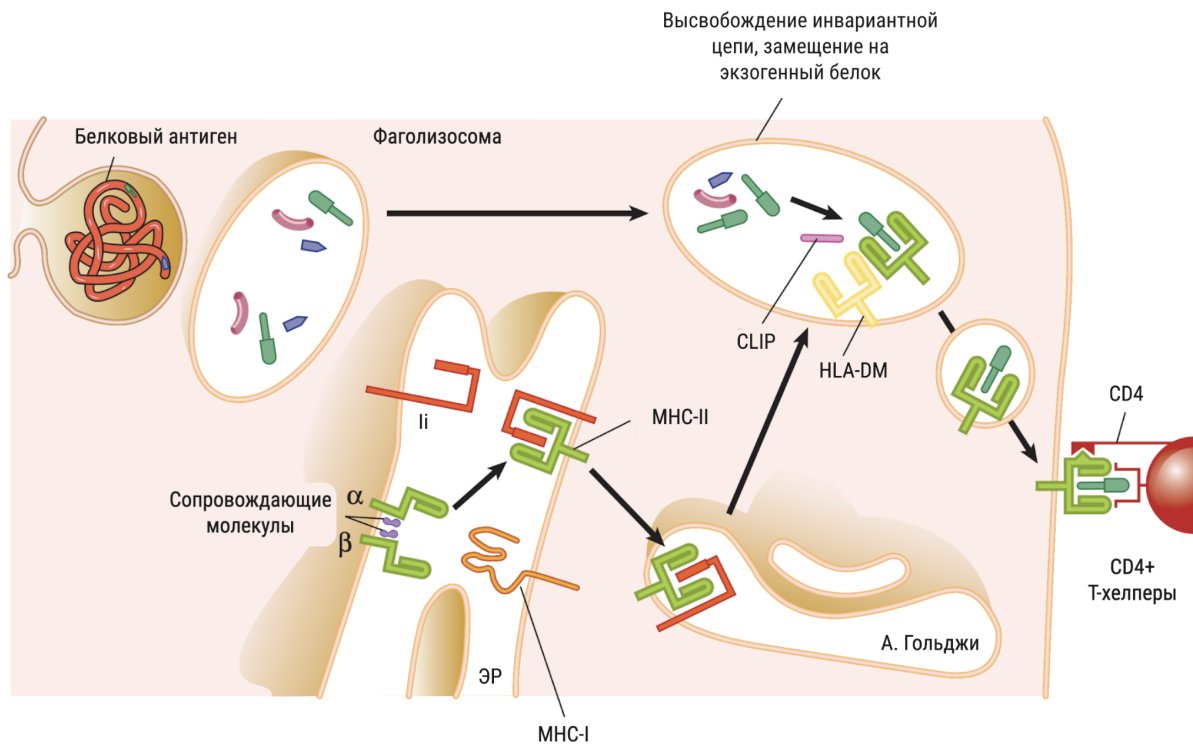


Рис. I-5-5. Экзогенные пути презентации антигена

Эндогенные пути загрузки МНС

Эндогенные пути процессинга антигена контролируют угрозы клеток-хостов с внутриклеточной стороны. Под “угрозы” попадают вирусы, замененные/мутировавшие гены (от опухолей) или даже пептиды фагоцитированных патогенов, которые могут случайно просачиваться или вырываться из фагосом в клеточную цитоплазму. Внутриклеточные белки обычно захватываются убиквитином и разрушаются в протеасомах.

Пептиды этих белков транспортируются путем пептидного транспортера, TAP²⁷-комплекса, в эндоплазматический ретикулум, где они могут связываться с только что синтезированными молекулами MHC I класса.

- TAP-комплекс включает TAP-белки, которые формируют своеобразный проход (туннель), через который проходят белки и такой белок-посредник, как тапасин.
- Тапасин служит мостиком между TAP-транспортером и молекулой MHC I класса, вследствие чего попавшие в ЭР пептиды легко связываются с новыми молекулами MHC.
- Затем комплексы пептид-MHC-I транспортируются в клеточную мембрану, где они могут быть презентованы CD8+ T-лимфоцитам (см. главу 8).

Так же, как и MHC-II, MHC-I являются нестабильными без присоединенного пептида и не экспрессируются без него на клеточную поверхность.

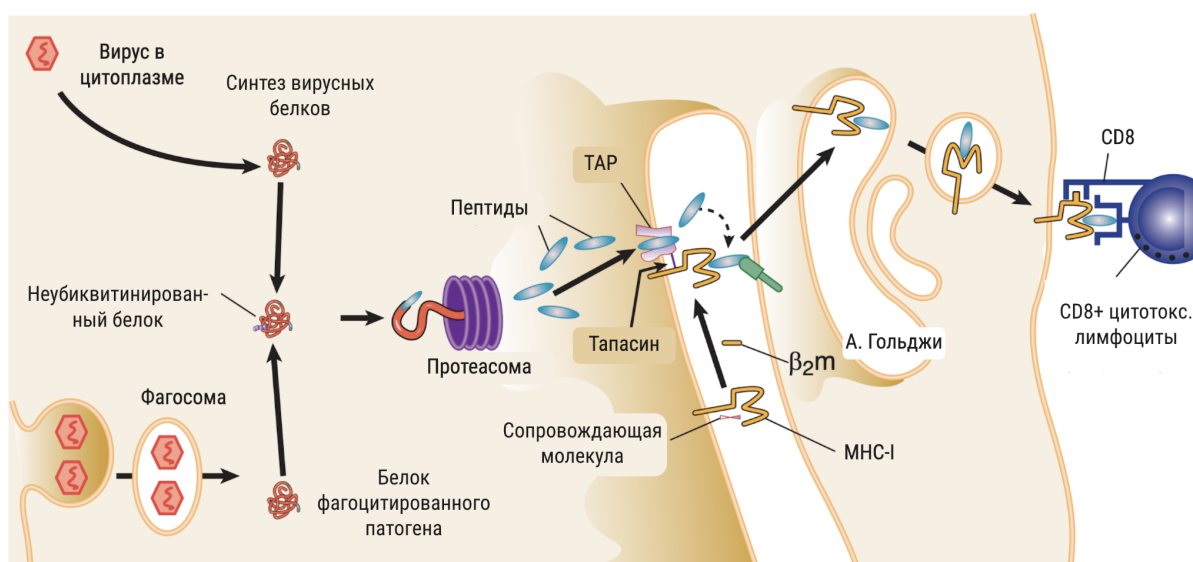


Рис. 1-5-6. Эндогенные пути презентации антигена

²⁷ от англ. - TAP, transporter of antigen processing

Клиническая корреляция

Ингибиторы протеасом в лечении рака

По природе раковые клетки являются интенсивно пролиферирующими, что требует высокого темпа синтеза белков, в сравнении с обычными клетками. Большинство клеточных белков, включая те, что регулируют клеточный гомеостаз, разрушаются путем убиквитинирования. Сюда входят белки, регулирующие клеточный цикл, апоптоз и т. д.

- Ингибиторы протеасом индуцируют апоптоз в опухолевых клетках, способствуя разрушению регуляторных белков. К примеру, такие белки, регулирующие клеточный цикл, как p53, могут инактивироваться в опухолевых клетках. Это приводит к дисрегуляции контроля клеточного цикла и прогрессии туморогенеза.
- Ингибиторы протеасом способствуют накоплению как самого p53, так и других регуляторных белков, что впоследствии приведет клетку к гибели через апоптоз.

Таблица I-5-2. Ингибиторы протеасом, одобренные FDA для клинической практики

Наименование препарата	Применение
Бортезомиб	Одобен в лечении множественной миеломы и при лимфоме клеток мантии (клинически испытывается при лейкемии)
Карфилзомиб	Одобен в лечении множественной миеломы (клинически испытывается при лейкемии и лимфомах)

Кросс-презентация

Вдобавок к презентации антигенов (на МНС-II) CD4⁺ Т-клеткам, дендритные клетки также обладают ролью презентации антигенов и CD8⁺ Т-клеткам в процессе **кросс-презентации**. Как созревшие фагоциты, ДК способны целиком поглощать клетки с вирусно инфицированным МНС-I и презентовать с молекулой (МНС) вирусные антигены CD8⁺ Т-клеткам. Как следствие, ДК могут способствовать активации или в целом активировать как CD4⁺ Т-клетки, так и CD8⁺ Т-клетки для одного и того же патогена. Данная активация возникает в непосредственной близости, что является важным аспектом для активации зрелых CD8⁺ Т-лимфоцитов и активированных цитотоксических лимфоцитов и клеток памяти. Это происходит посредством активации CD4⁺ Т-клеток и синтеза цитокинов, например IL-2 (см. главу 8).

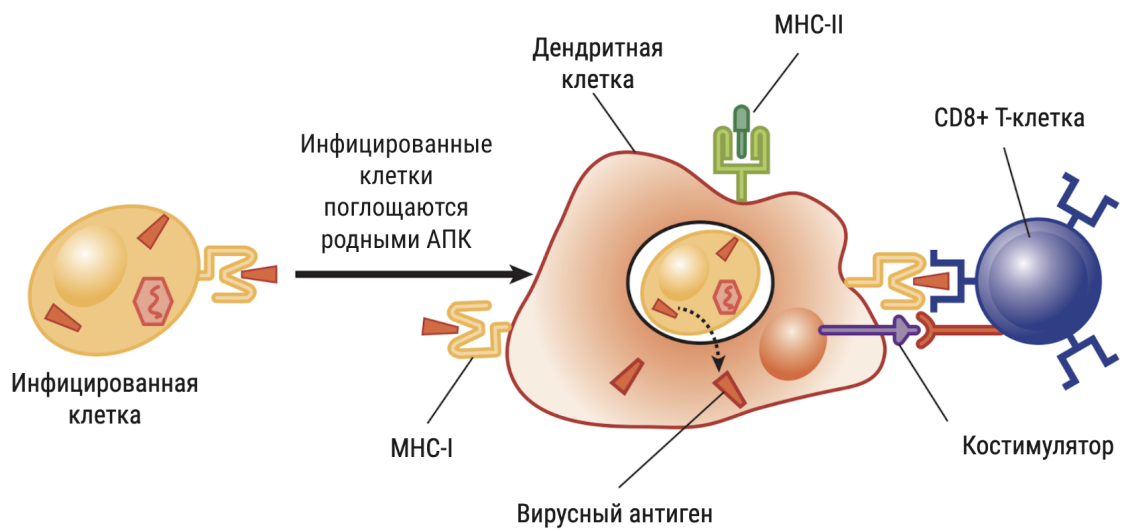


Рис. 1-5-7. Кросс-презентация

Вторичная лимфоидная ткань: активация Т- и В-лимфоцитов

6

АКТИВАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Как только антиген прошел процессинг и презентацию Т-клетке, запускается адаптивный иммунный ответ. Эти процессы (взаимодействия) происходят во вторичной лимфоидной ткани. Суть процессов заключается в производстве эффекторных клеток, которые в конце концов и занимаются уничтожением инфекции.

Для того, чтобы произвести специфичные эффекторные клетки, активация Т-клеток через TCR должна пройти несколько этапов, чтобы гарантировать антигенную специфичность и конечную активацию Т-клеток.

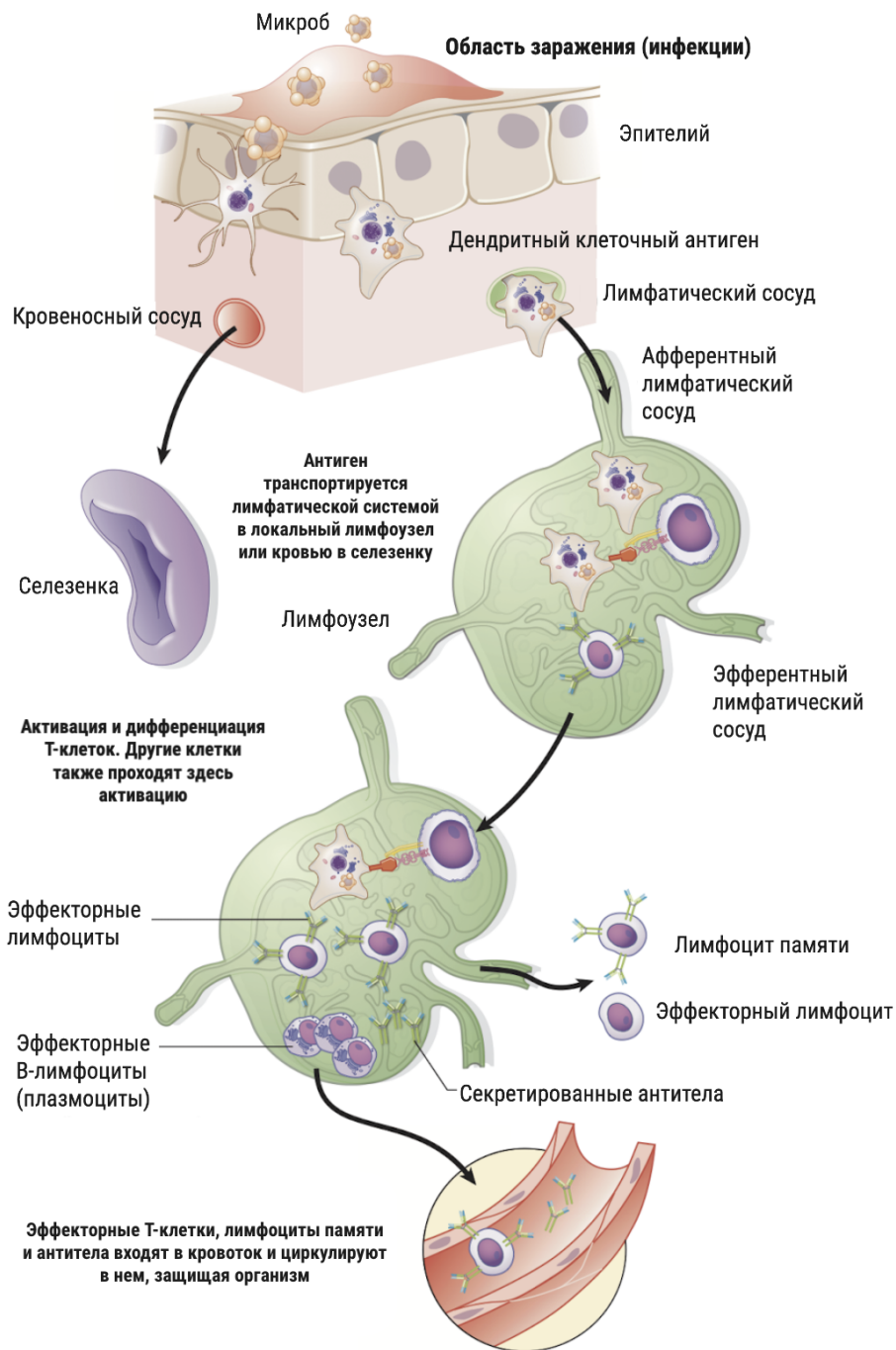


Рис. I-6-1. Продукция эффекторных клеток во вторичных лимфоидных органах

Связывание TCR зрелых дифференцированных Т-клеток с пептидным МНС-комплексом антигенпрезентирующих клеток побуждает Т-клетку к началу активации. Это является следствием антигенной специфичности ответа. Взаимодействие стабилизируется корцепторами CD4 и CD8, которые присоединяются к МНС-II и МНС-I соответственно.

Тесно ассоциированным с Т-клеточным рецептором является проводящий CD3-сигнал комплекс. Взаимодействие адгезивных молекул на поверхности АПК и Т-клетках позволяет получить информацию об иммунном синапсе.

Костимулирующие молекулы В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86) на АПК присоединяются к CD28, расположенном на зрелой дифференцированной Т-клетки, обеспечивая вторым сигналом, необходимым для успешной активации. При нормальных условиях В7 экспрессируется в малых количествах на АПК. В присутствии инфекции или воспаления экспрессия повышается, тем самым усиливая активацию зрелых дифференцированных Т-клеток. Далее, во время иммунного ответа, В7 будет предпочтительнее присоединяться к CTLA-4²⁸ (гликопротеину цитотоксических Т-лимфоцитов 4) или PD-1²⁹, что способствует эффективному выключению Т-клеточного ответа.

Цитокины, секретируемые АПК и непосредственно активирующимися Т-клетками, индуцируют пролиферацию (клональную экспансию) и дифференциацию Т-клеток в **эффektorные клетки и клетки памяти**.

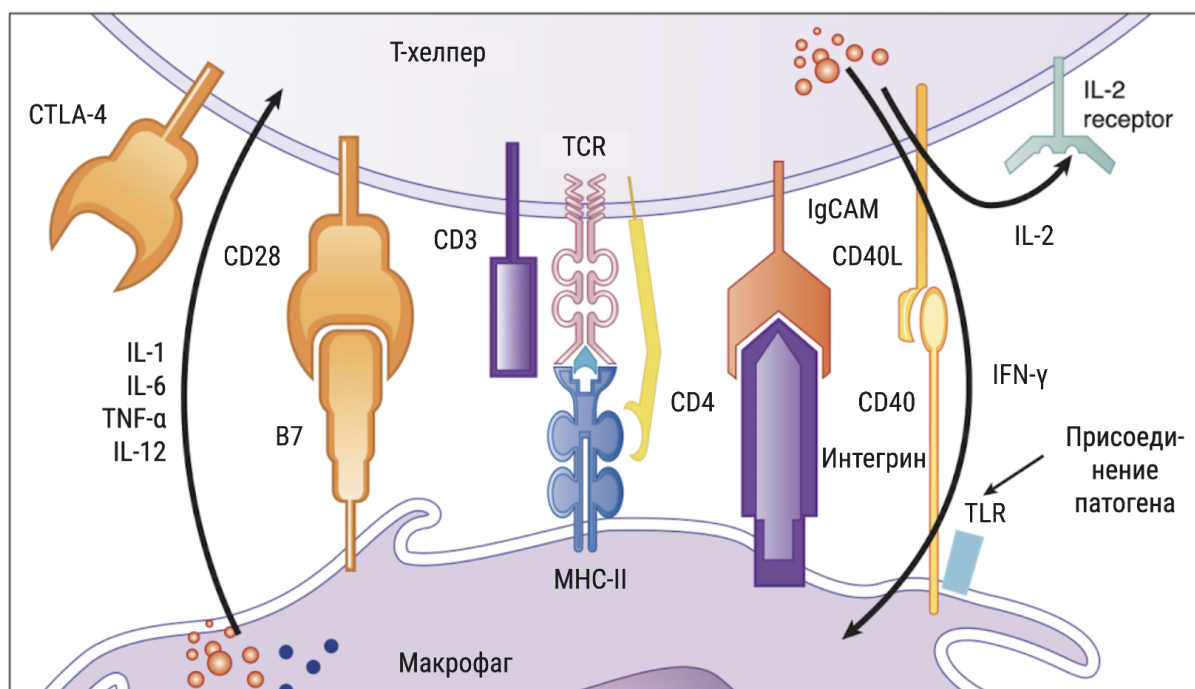


Рис. I-6-2. Адгезия Т-хелпера и макрофага

²⁸ от англ. - CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

²⁹ от англ. - PD-1, programmed cell death

В активацию зрелых дифференцированных Т-лимфоцитов включаются несколько поверхностных молекул:

- **Первый (первичный) сигнал:** распознавание МНС-пептидного комплекса Т-клеточным рецептором и корецепторами (CD4 и CD8)
- **Второй (костимулирующий) сигнал:** распознавание В7 посредством CD28.

Клиническая корреляция

CTLA-4 является важной иммунорегуляторной молекулой в иммунной системе. Экспрессируясь как на активных Th (Т-хелперах), так и на Tregs (регуляторные Т-клетки), CTLA-4 ответственен за ослабление иммунного ответа путем конкурентного присоединения к В7-1 и В7-2, располагающихся на АПК.

Манипуляции с CTLA-4 имеют важные клинические последствия, впервые объясненные при создании мышей с отсутствующим CTLA-4, у которых в результате наблюдалось фатальное лимфопролиферативное расстройство. Данный недостаток также может результировать в виде нескольких аутоиммунных заболеваний.

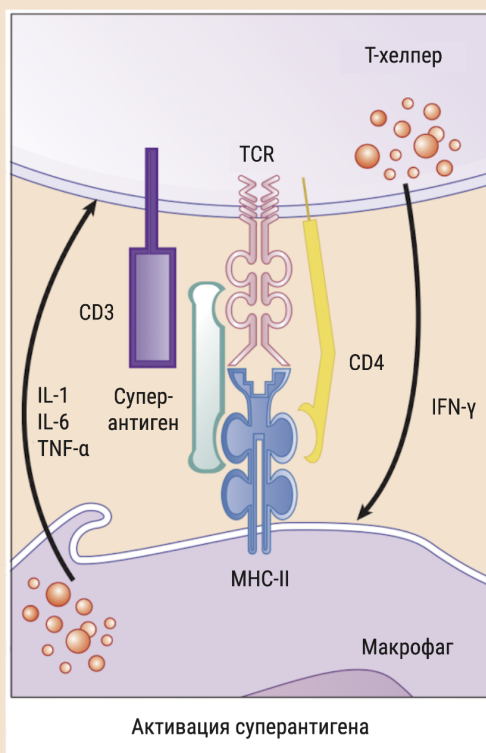
Тип регуляции CTLA-4	Наименование препарата	Применение
Агонисты	Абатацепт	Ревматоидный артрит
	Белатацепт	Трансплантация почки
Антагонисты	Ипилимумаб	Меланома и в клинических испытаниях нескольких других типов рака

Активированные CD4⁺ Т-лимфоциты (хелперы) начинают продуцировать и секретировать цитокины и повышать поверхностную экспрессию цитокиновых рецепторов. Первым синтезируется IL-2, аутокринный сигнал, который индуцирует Т-клеточную пролиферацию, присоединяясь к рецептору IL-2 (обладающим высокой аффинностью), который располагается на этой же клетке. В отличие от Т-хелперов, активированные CD8⁺ Т-лимфоциты секретируют IL-2 в малых количествах, а их пролиферация и дифференциация зависят как раз от Т-хелперов.

Клиническая корреляция

Суперантигены являются вирусными и бактериальными белками, которые сшивают изменчивый β -домен Т-клеточного рецептора с α -цепью МНС-II молекулы вне нормального пептид-присоединяющего "желобка". Данная сшивка проводит активирующий сигнал, который индуцирует Т-клеточную активацию и пролиферацию в отсутствие антиген-специфичного распознавания пептидов в желобке МНС-II.

Ввиду того, что суперантигены присоединяются вне антиген-связывающего "желобка", они могут активировать любое количество клонов Т-клеток, экспрессируя изменчивую β -последовательность, тем самым вызывая поликлональную активацию Т-клеток, которая результирует гиперпродукцией $\text{IFN-}\gamma$. Это через мгновение активирует макрофаги, результируя гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (IL-1 , IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$). Избыток этих цитокинов вызывает системную токсичность. Молекулы, произведенные во время инфекционных процессов и ведущие себя, как суперантигены, включают в себя стафилококковые энтеротоксины, токсин синдрома токсического шока (TSST-1^{30}) и стрептококковые (вызывающие жар) экзотоксины.



Обратите внимание, что комплементарность между TCR и МНС-пептидным комплексом отсутствует

³⁰ от англ. - TSST-1, toxic-shock syndrome toxin-1

Развитие подгрупп Th1, Th2 и Th17 Th-лимфоцитов

T-хелперные лимфоциты служат в качестве дирижеров всех возможных эффекторных механизмов, которые могут быть запущены для уничтожения патогена. Эффекторные механизмы, контролируемые Th-клетками, включают синтез антител, активацию макрофагов и CTL-уничтожение. “Выбор” механизма основывается на параметрах вторгшегося патогена и контролируется дифференциацией специализированных групп (классов) T-хелперов. Все CD4⁺ T-клетки требуют распознавания их специфичного антигена в комплексе с MHC-II посредством их TCR (первый сигнал) и костимуляции путем присоединения B7 на дифференцированные АПК посредством CD28 (костимулирующий сигнал).

Существует 3 основных класса T-хелперов (Th), которые происходят от единого предшественника, дифференцированного Th-лимфоцита (или Th0³¹-клетки):

- Th1
- Th2
- Th17

Паттерн дифференциации обусловлен антигеном или типом патогена, вызывающего инфекцию, далее в ответ на антиген синтезируются цитокины и факторы транскрипции, синтез которых стимулирован непосредственно цитокинами.

³¹ НОЛЬ

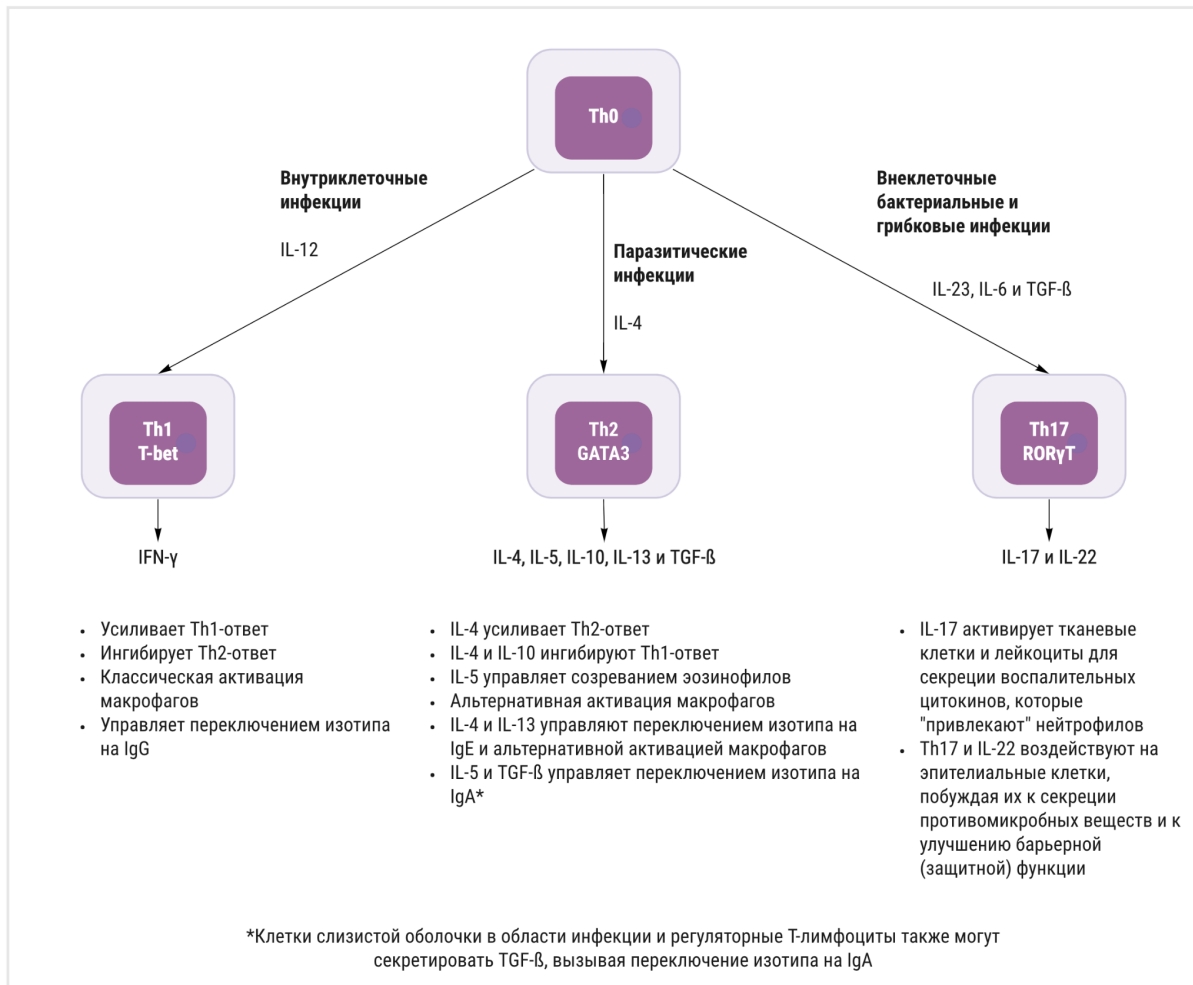


Рис. 1-6-3. Подгруппы Т-хелперов

Дифференциация Th0-клеток в Th1-клетки стимулируется внутриклеточными патогенами (например, вирусами и внутриклеточными бактериями). Эти патогены индуцируют сильный врожденный иммунный ответ, по окончании которого макрофагами продуцируется **IL-12**, а естественными киллерами — **IFN-γ**, тем самым повышая экспрессию фактора транскрипции T-bet.

Через мгновение, Th1-клетки секретируют повышенные количества воспалительного цитокина **IFN-γ**, который выполняет следующие функции:

- Усиливает Th1-ответ
- Ингибирует Th2-ответ
- Активирует макрофаги
- Ускоряет переключение изотипа на IgG

Дифференциация Th0-клетки в Th2-клетку, по всей видимости, происходит в ответ на большие внеклеточные паразиты, например на гельминты или аллергены. Ввиду неспособности фагоцитировать эти патогены, сколь-либо важной стимуляции ЕК или макрофагов не происходит. В данном случае, дифференцированные Th0-клетки конститутивно продуцируют IL-4, и в отсутствие стимуляции IL-12 данные клетки усиливают свой синтез IL-4 для дифференциации в Th2-клетки путем индуцирования фактора транскрипции GATA-3. Дополнительный IL-4 продуцируется активацией тучных клеток и эозинофилов гельминтами или аллергенами, что в свою очередь приводит к дальнейшей дифференциации в Th2-клетки.

Th2-клетки продуцируют несколько цитокинов, включая IL-4, 5, 10, 13 и TGF- β .

- IL-4 побуждает В-лимфоциты переключать свой изотип преимущественно на IgE, который присоединяется к тучным клеткам, эозинофилам и базофилам.
- В тандеме с IL-3 IL-4 усиливает альтернативную активацию макрофагов для репарации ткани, а также для усиления секреции слизи в кишечнике и перистальтики.
- Комбинация IL-4, 10 и 13 обеспечивает Th2-ответ пока ингибируется Th1-ответ.
- IL-5 управляет созреванием и активацией эозинофилов.

Дифференциация Th0-клетки в Th17-клетку возникает в присутствии внеклеточных бактерий или грибковых инфекций. Локальные клетки реагируют на инфекцию, секретировав IL-1, 6, 23 и TGF- β , индуцируя экспрессию факторов транскрипции ROR γ -T³² в Th17-клетках. Активированные Th17-клетки спустя мгновение секретируют цитокины IL-17 и IL-22.

- IL-17 побуждает локальные клетки к повышению синтеза цитокинов, привлекающих нейтрофилы.
- IL-22 стабилизирует взаимодействия между клетками эндотелия, снижая проницаемость.
- IL-17 и IL-22 индуцируют секрецию противомикробных веществ эндотелием.

Другая популяция Т-клеток, которая происходит от Th0, — регуляторные Т-клетки (T_{regs}). T_{regs}-клетки регулируют (ингибируют) Th1-клеточную функцию.

- Идентифицируются их конститутивной экспрессией CD25 на поверхности и экспрессией фактора транскрипции FoxP3.
- Секретируют цитокины, ингибирующие воспаление, — IL-10 и TGF- β .
- Показали свою неотъемлемую значимость в предотвращении аутоиммунитета.

³² от англ. – ROR γ , RAR-related orphan receptor gamma

Развитие цитотоксических Т-лимфоцитов

Как и CD4⁺ Т-клеткам, CD8⁺ Т-клеткам так же необходим первичный и костимулирующий сигналы для активации. Основное различие между ними заключается в том, что CD8⁺ Т-клетки распознают специфичный им антиген, презентуемый МНС-I молекулами, и полагаются на цитокины, производимые Т-хелперами, для пролиферации и конечной дифференциации в цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs).

Клиническая корреляция

Туберкулоидная vs лепроматозная лепра (проказа)

Прогрессия болезни, вызываемой *Mycobacterium leprae* у человека, является хорошо задокументированным примером важности баланса между Th1 и Th2 подгруппами лимфоцитов. Лепра (проказа) не является непосредственным клиническим состоянием, а скорее спектром заболеваний с туберкулоидными и лепроматозными формами, являющихся полярными ее проявлениями.

- При **туберкулоидной лепре** у пациента присутствует сильный Th1-ответ, который уничтожает внутриклеточные патогены формированием гранулемы. Наблюдается небольшое повреждение кожи и периферических нервов, однако болезнь прогрессирует медленно, если вообще прогрессирует, и пациент выживает.
- При лепроматозной лепре более активным является Th2-ответ, и из-за реципрокального (взаимного) ингибирования, клеточный ответ подавляется. Пациенты производят антитела к патогенам, которые не обладают защитной функцией, из-за чего микобактерии размножаются внутри макрофагов, порой достигая количества 10¹⁰ на грамм ткани. Может возникать гипергаммаглобулинемия и данные кейсы часто прогрессируют до диссеминированных и обезображивающих инфекций.

АКТИВАЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ

Как только зрелые дифференцированные В-лимфоциты покидают костный мозг, проходя успешную перегруппировку их генов мембранных иммуноглобулиновых рецепторов, они начинают циркулировать по всему телу, привязываясь к **фолликулярным областям (зонам)** лимфоузлов и селезенки. Если антиген, входящий в эти вторичные лимфоидные органы, соединяется с идиотипами иммуноглобулина и сшивает их, то это опосредует первый сигнал к активации В-лимфоцита.

Антигены, которые могут связывать В-лимфоциты, подразделяются на 2 категории: тимуснезависимые антигены (TI³³) и тимусзависимые антигены (TD³⁴).

³³ от англ. – TI, thymus-independent

³⁴ от англ. – TD, thymus-dependent

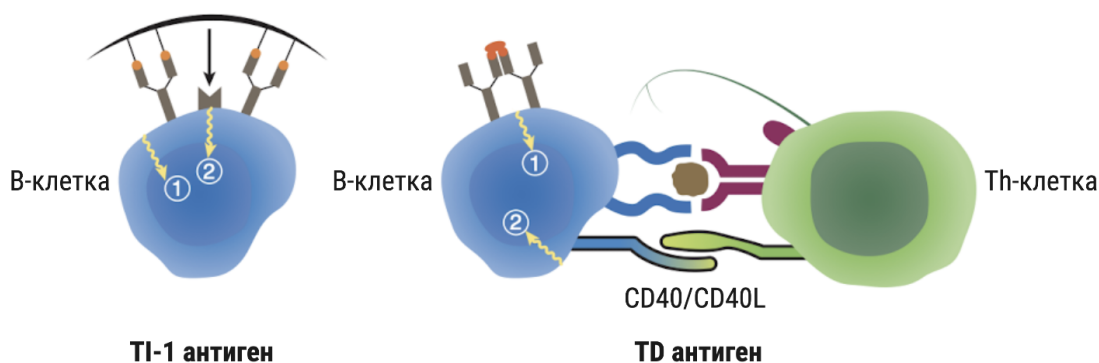


Рис. 1-6-4. Т1-антигены vs ТD-антигены

В-лимфоциты, активируемые Т1-антигенами

Определенные зрелые дифференцированные В-лимфоциты способны активироваться молекулами липидов, полисахаридов и липополисахаридов, не взаимодействуя с Т-хелперами. Данные антигены называются **тимуснезависимыми (Т1) антигенами**, и они направленно стимулируют пролиферацию В-клеток и их дифференциацию в плазмоциты.

- Ответ на Т1-антигены в общем **слабее**, чем ответ на ТD-антигены, результирующий прежде всего **секрецией IgM-антител** и **отсутствием иммунологической памяти**.
- Т1-антигены также могут вести себя как В-клеточные митогены, целенаправленно вызывая митоз, невзирая на клеточную антигенную специфичность.
- В-лимфоциты, активированные Т1-антигенами, находятся в селезенке и в слизистой оболочке.
- В-клетки маргинальной (краевой) зоны находятся на периферии селезеночной белой пульпы, а В-1 клетки — в тандеме со слизистой и брюшиной.

В-лимфоциты, активируемые ТD-антигенами

Большая часть антигенов представленных в организме подпадает под категорию **тимусзависимых (ТD) антигенов**. Ответ на эти молекулы требует прямого контакта В-клеток с Т-хелперами и воздействия **цитокинов**, секретируемых данными клетками. После сшивания рецепторов на поверхности В-клетки с антигеном, вещество эндцитируется и проходит процессинг экзогенным путем для формирования МНС-II-пептидного комплекса, который затем встраивается в мембрану дифференцированной АПК.

Одновременно с этим, на В-лимфоцитах усиливается экспрессия В7, делая клетки эффективными презентаторами антигена CD4⁺ Т-клеткам в данной области. Как только CD4⁺ Т-клетка распознает свой специфичный пептид, расположенный на МНС-II, две клетки образуют **конъюгат**.

- Активируются CD4⁺ Т-клетки и дифференцируются в Т-хелперы.
- Т-хелперы перестраивают свои аппараты Гольджи по направлению к месту контакта с В-клеткой, приводя к направленному высвобождению цитокинов.
- Экспрессия CD40L усиливается на поверхности Т-хелпера, и взаимодействует с CD40, находящемся на В-клетке, обеспечивая вторым сигналом В-клеточной активации.
- В-клетки отвечают пролиферацией и дифференциацией в плазмоциты и В-клетки памяти.

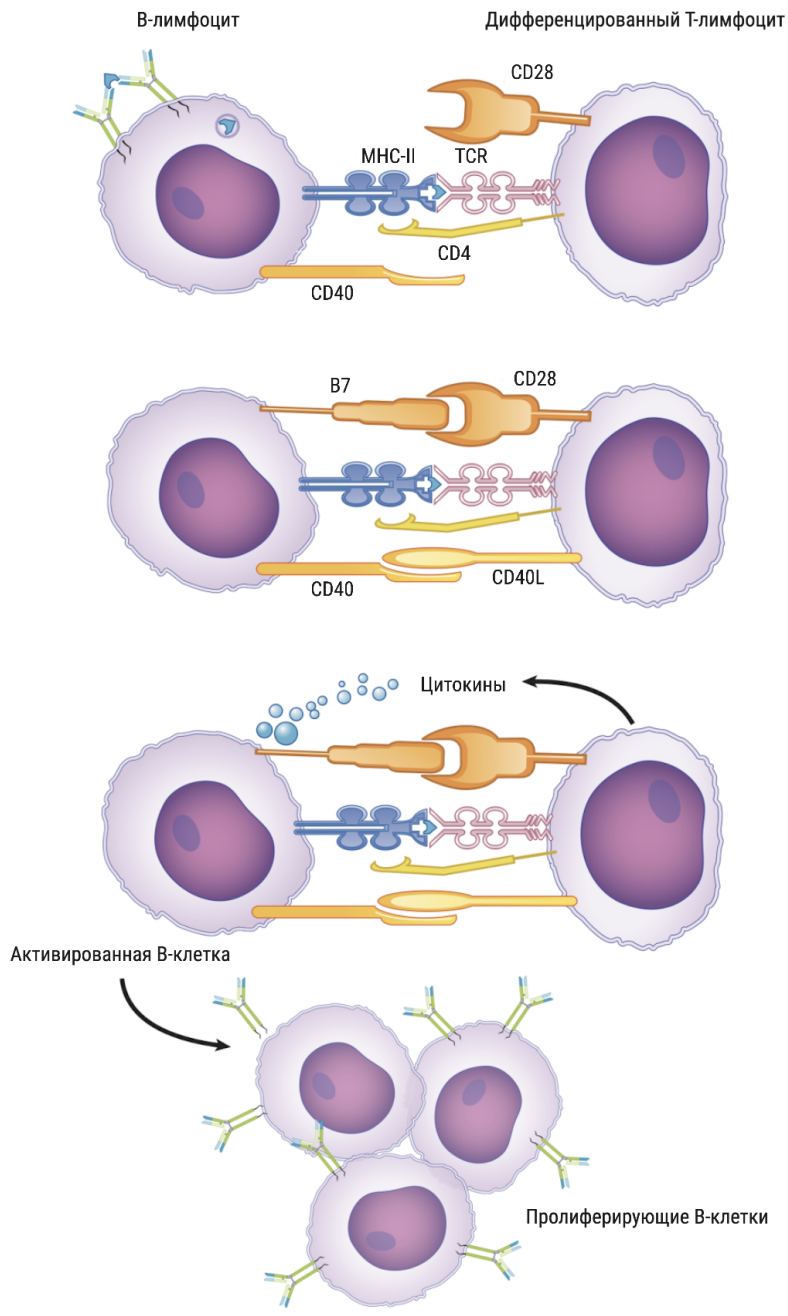


Рис. 1-6-5. Этапы Т-клеточной активации В-лимфоцитов

В-лимфоциты, активированные TD-антигенами, высвобождаются 2-мя последовательными волнами.

- Первая волна активированных В-лимфоцитов состоит из плазмоцитов, строго секретирующих IgM, которые покидают вторичную лимфоидную ткань практически сразу же после активации.
- Вторая волна активированных В-лимфоцитов остается в фолликулах вторичной лимфоидной ткани, проходя клональную экспансию, формируя герминативный

центр. Во время экспансии копии проходят созревание аффинности и переключение изотипа.

Созревание аффинности

Во время Т-хелперной активации В-лимфоцитов, интенсивная пролиферация В-клеток приводит к образованию **герминативных центров** в фолликулах вторичной лимфоидной ткани. Они являются копиями (клонами) пролиферирующих антиген-специфичных клеток. В период интенсивного пролиферирующего ответа В-клетки, могут возникать случайные мутации при кодировании изменчивого домена. Это явление называется **соматической гипермутацией** и порождает точечные мутации в идиотипе антитела. В случае, если эти, слегка измененные, идиотипы приобретают чуть большую аффинность к антигену, клетка, экспрессирующая их, получает селективное преимущество в конкурентном связывании антигена.

Вследствии того, что присоединение антигена служит в качестве первого сигнала к пролиферации, спустя время клоны клеток с повышенной аффинностью рецептора начнут доминировать в герминативном центре. Данный **клональный отбор** результирует преобладанием клонов, способных к производству антител с повышающейся аффинностью к антигену; этот процесс называется **созреванием аффинности**.

Это означает, что, хотя переключение изотипа обязательно **снизит avidность** преобладания молекул антител с развитием иммунного ответа, спустя время этот эффект будет замещен **повышением аффинности антител**.

Переключение изотипа

Хоть все молекулы антител, секретлируемые клонами В-лимфоцитов будут обладать идентичным идиотипом, В-клетка побуждается к производству новых классов (**изотипов**) иммуноглобулина в ответ на цитокин-направленную регуляцию (инструкцию) от Т-хелперов.

Как только В-лимфоцит получает цитокиновые сигналы от Т-хелперов во вторичных лимфоидных органах, это приводит к **переключению изотипа**, заменяющим тяжелую цепь постоянных доменов классов антител на новую и обладающую отличающимися эффекторными функциями. Это происходит вследствие перегруппировки ДНК, кодирующей постоянные области тяжелой цепи, путем активации переключающихся областей, вызывающих извлечение, вырезание и разрушение промежуточной ДНК. Далее идиотип присоединяется к новому домену постоянной области, результируя молекулой антитела с идентичной антигенной специфичностью, но новой эффекторной функцией. Это переключение идиотипа является **односторонним**; вырезанная ДНК разрушается,

потому клетка, начавшая продуцировать изотип дальше зоны кодирования IgM, никогда не сможет производить IgM вновь.

Это является причиной того, почему IgM является основным иммуноглобулином **первичного иммунного ответа**, когда происходит первое столкновение с антигеном, а уже в последующих ответах он заменяется антителами с другими изотипами. Хотя IgM-антитела редко и в маленьких количествах продуцируются при вторичном и последующих иммунных ответах, они всегда продуцируются клетками, сталкивающимися с данным антигеном впервые; а именно, зрелыми дифференцированными В-клетками, недавно вышедшими из костного мозга.

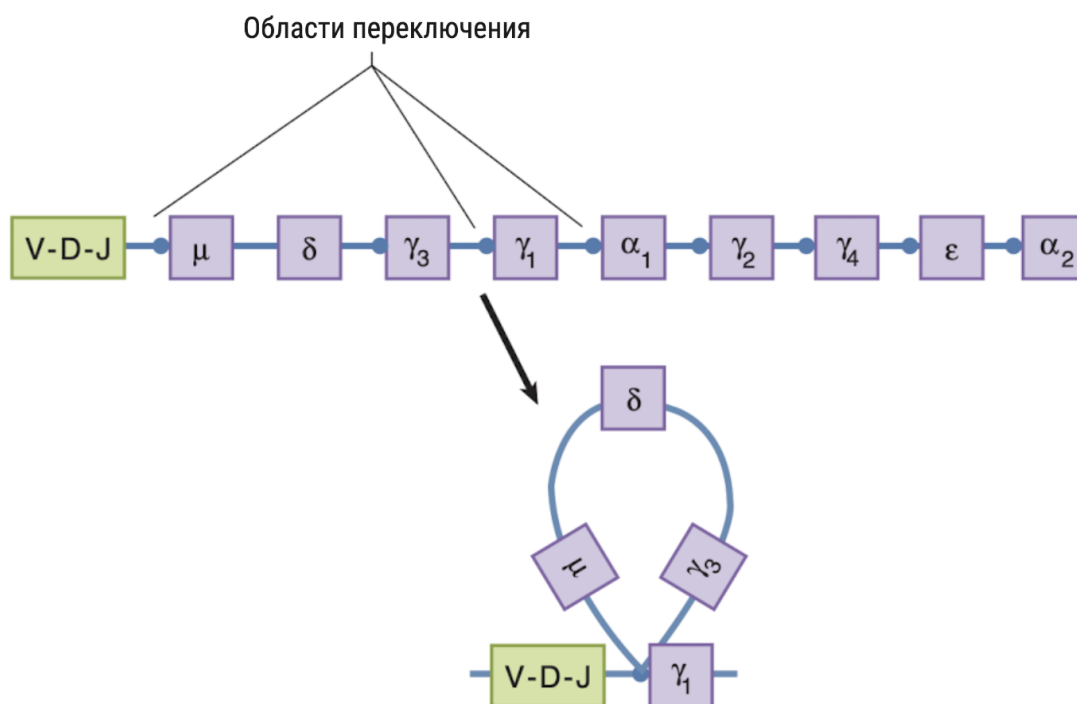


Рис. 1-6-6. Переключение тяжелой цепи иммуноглобулина

ПЕРВИЧНЫЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Первым изотипом иммуноглобулина, который может быть синтезирован В-клеткой с помощью или без помощи Т-клетки, является IgM. Это происходит по причине того, что участки кода постоянных доменов тяжелой цепи IgM (μ -цепи) являются первыми последовательностями, которые находятся после участков кода непосредственно молекулы идиотипа.

На поверхности В-клетки IgM-молекула является мономером, однако секретируемая форма этой молекулы — уже **пентамер**, скомпонованный в чрезвычайно плотную форму J-цепью, которая также синтезируется клеткой.

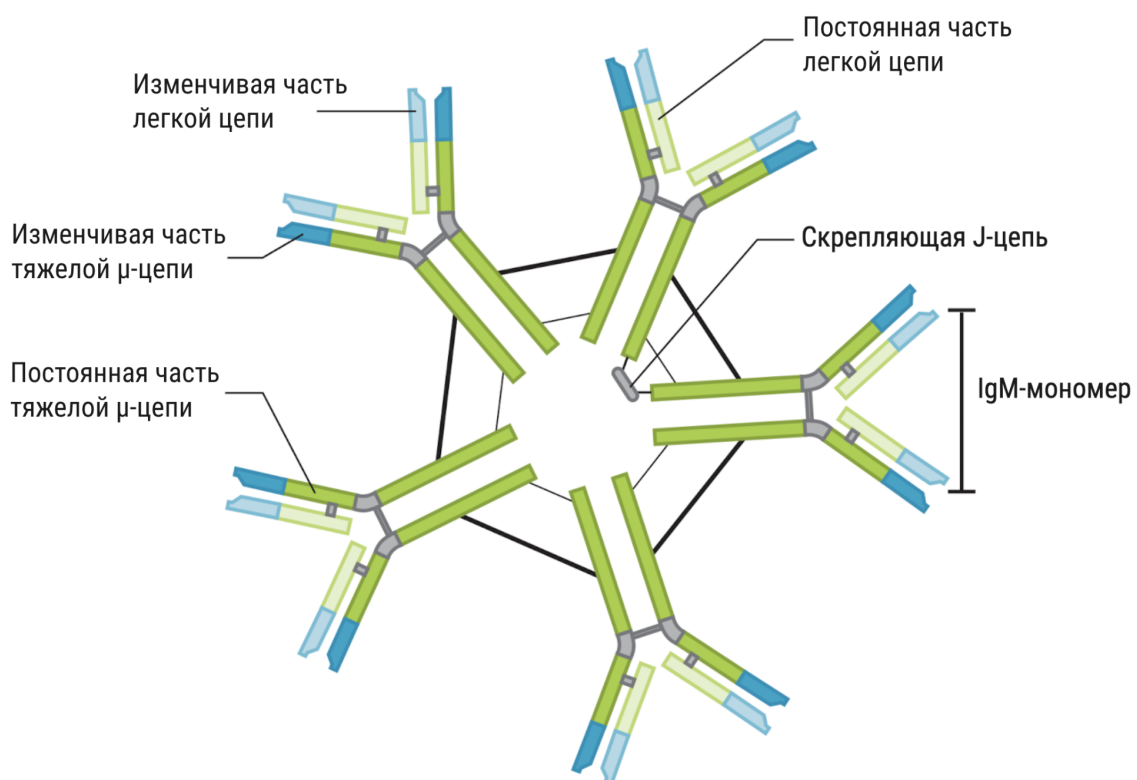


Рис. I-7-1. IgM-пентамер

Строение IgM-пентамера максимизирует его эффект в организме во время первого антигенного стресса. Вследствие своего мультимерного строения (5 Y-образных мономеров, объединенных воедино), IgM, находящийся в плазме, имеет в 5 раз больше места для связывания антигенных эпитопов. Валентность, как очевидно из этого, равна 10. Другими словами, к пента-молекуле может быть присоединено до 10 идентичных эпитопов одновременно, в сравнении с 2 у моно-молекулы.

Строение также делает IgM наиболее эффективным иммуноглобулиновым изотипом во “впитывании” свободных антигенов, находящихся в тканях, а также существенным подспорьем — с началом развития гуморального ответа — в связывании антигенов для последующей презентации лимфоцитам, которые в конце концов изберут требующийся эффекторный механизм. Хотя аффинность (сила связывания/присоединения) идиотипа к эпитопам может быть не столь сильной с началом иммунного ответа, IgM-молекула обладает наивысшей авидностью (числом антиген-связывающих частей, доступных для присоединения к эпитопам) из всех молекул иммуноглобулинов, существующих в организме.

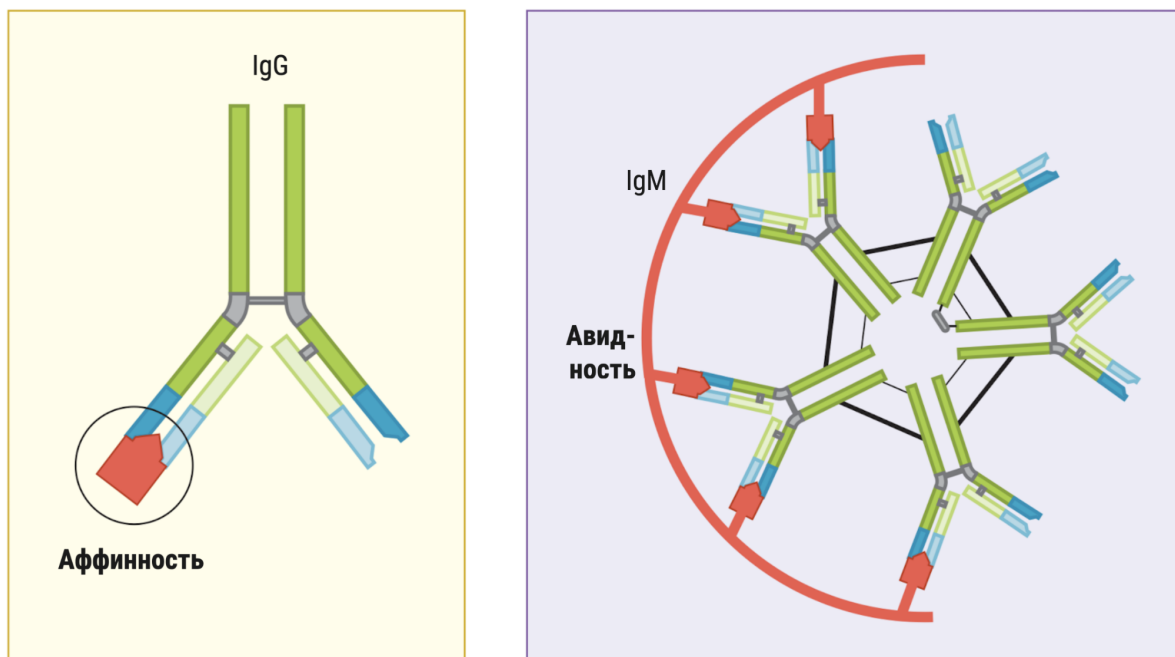


Рис. 1-7-2. Аффинность и авидность

Мультимерная структура IgM также делает его наиболее эффективным антителом при активации комплемента, группы сывороточных протеаз, важных в опосредовании воспаления и удалении антигена. Сывороточный IgM не способен присоединяться к клеточным Fc-рецепторам и, как следствие, не может функционировать в качестве опсонина (см. главу 4) или медиатором антителозависимой клеточной цитотоксичности (АКЦ/ADCC) (см. главу 8).

АНТИТЕЛА ВТОРИЧНЫХ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

Переключение класса на IgG

Преобладающим изотипом иммуноглобулина, который продуцируется после IgM во время первичного иммунного ответа, является IgG. IgG — это мономерная молекула с тяжелой γ -цепью и обновленным набором эффекторных функций. Большинство IgG продуцируется в ответ на IFN- γ , который, в свою очередь, синтезируется Th1-клетками.

IgG существует у человека в виде 4 разных субизотипов (подклассов): IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, каждый из которых предоставляет немного отличающийся объем эффекторных функций. В общем, однако, IgG обладают следующими характеристиками:

- Активирует систему комплемента
- Воздействует как опсонин, усиливая фагоцитоз
- Нейтрализует патогены и токсины
- Опосредует АКЦ (ADCC)

Также IgG активно транспортируется по всей плаценте путем рецептор-опосредованного транспорта, тем самым играя важную роль в защите плода во время беременности.

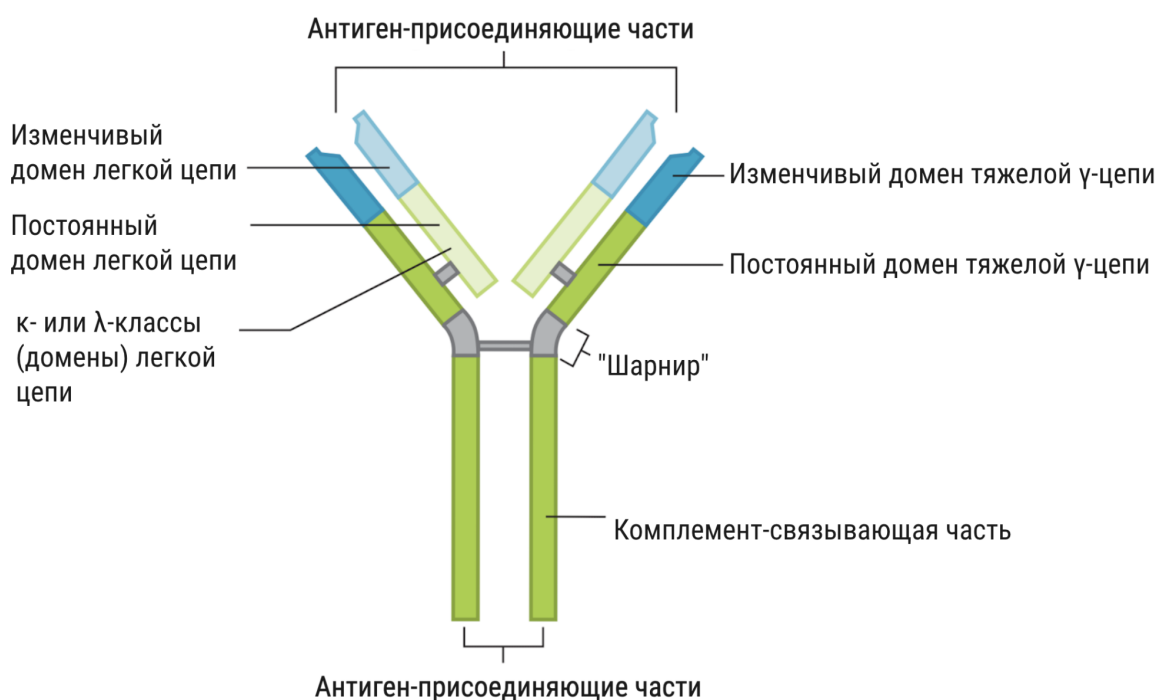


Рис. I-7-3. Основная структура IgG

Переключение класса на IgA

Другой изотип антитела, который может продуцироваться, переключая при этом свой класс, — это IgA, хотя он чаще всего продуцируется в подслизистом слое, нежели чем в лимфоузлах и селезенке. IgA в основном существует как димер, скомпонованный такой же J-цепью, как и IgM. IgA обладает следующими параметрами:

- Служит главной защитной силой слизистых поверхностей организма
- Любой патоген, заражающий слизистую, индуцирует выработку IgA секрецией инфицированными клетками TGF- β и, в меньшей степени, IL-5
- Функционирует как нейтрализующее антитело, ингибируя токсины или патогены, присоединяемые к слизистым пищеварительной, дыхательной и мочеполовой системам (единственная функция)
- **Не** активирует систему комплемента, **не** функционирует как опсонин и **не** опосредует АКТ
- Существует в виде 2 изотипов, IgA₁ и IgA₂

Классический путь (системы комплемента) активируется комплексом антиген-антитело и, вероятно, является наиболее филогенетически “продвинутой” системой активации. Однако и IgG, и IgM также могут активировать эту систему этим же путем, хоть и IgM является более эффективным.

Хоть и каскад комплемента принято считать компонентом врожденного иммунного ответа, его параллельная стимуляция эффекторных функций клеток адаптивного иммунного ответа наряду с его же ролью в усилении воспаления, делают его критически важной эффекторной системой, уничтожающей внеклеточных “пришельцев” и концентрирующей антигены во вторичных лимфоидных органах, где уже подключаются вторичные иммунные ответы.

Хоминг специфичных клеток памяти к эпителиальным или слизистым поверхностям приводит к продуцированию специализированных лимфоидных агрегатов вдоль этих барьеров. В совокупности именуемые как **мукоза-ассоциированные лимфоидные ткани** (MALT³⁵), они включают в себя миндалины и Пейеровы бляшки наряду с многочисленными менее организованными лимфоидными скоплениями в собственной пластинке слизистой оболочки. Th2-клетки в этих частях обеспечивают помощь в переключении класса на IgA. Большая часть IgA-секретирующих В-лимфоцитов и плазмочитов в организме локализуется именно в вышеупомянутых местах.

³⁵ от англ. – MALT, mucosa-associated lymphoid tissues

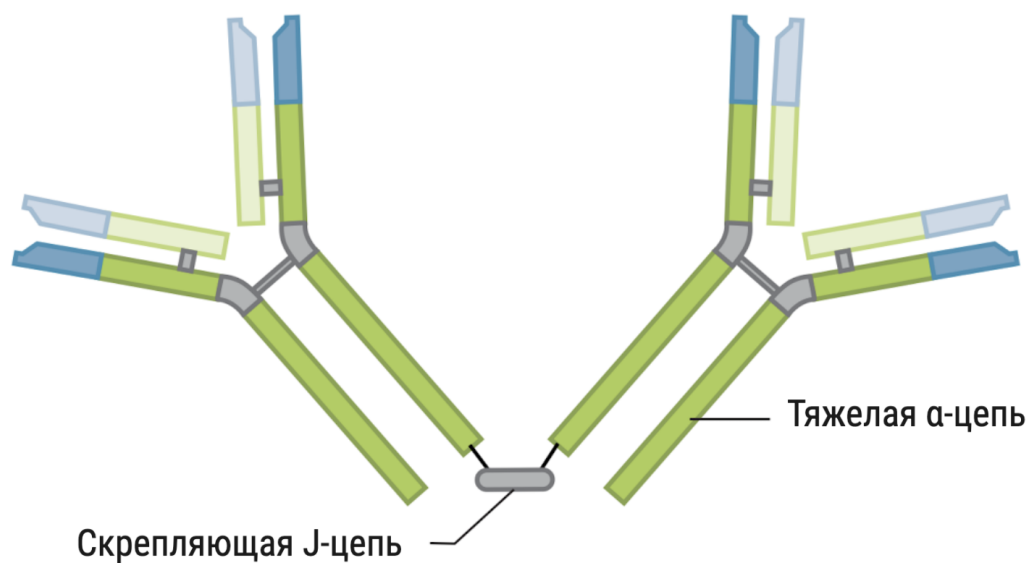


Рис. 1-7-4. IgA-димер

Секреторный IgA (который высвобождается вдоль слизистых дыхательных, пищеварительного и мочеполового путей) имеет серьезные отличия от сывороточного IgA. Как только IgA-димер синтезируется плазмочитами и В-лимфоцитами, он присоединяется к поли-Ig-рецепторам на базолатеральной стороне эпителия, эндцитируется и высвобождается в просвет, связанный с секреторной частью, которая является остаточной частью рецептора. За сим, **секреторный компонент** выполняет важную функцию в трансэпителиальном транспорте и, попадая в просвет основного тракта, действует как молекула, защищающая от протеолитического расщепления.

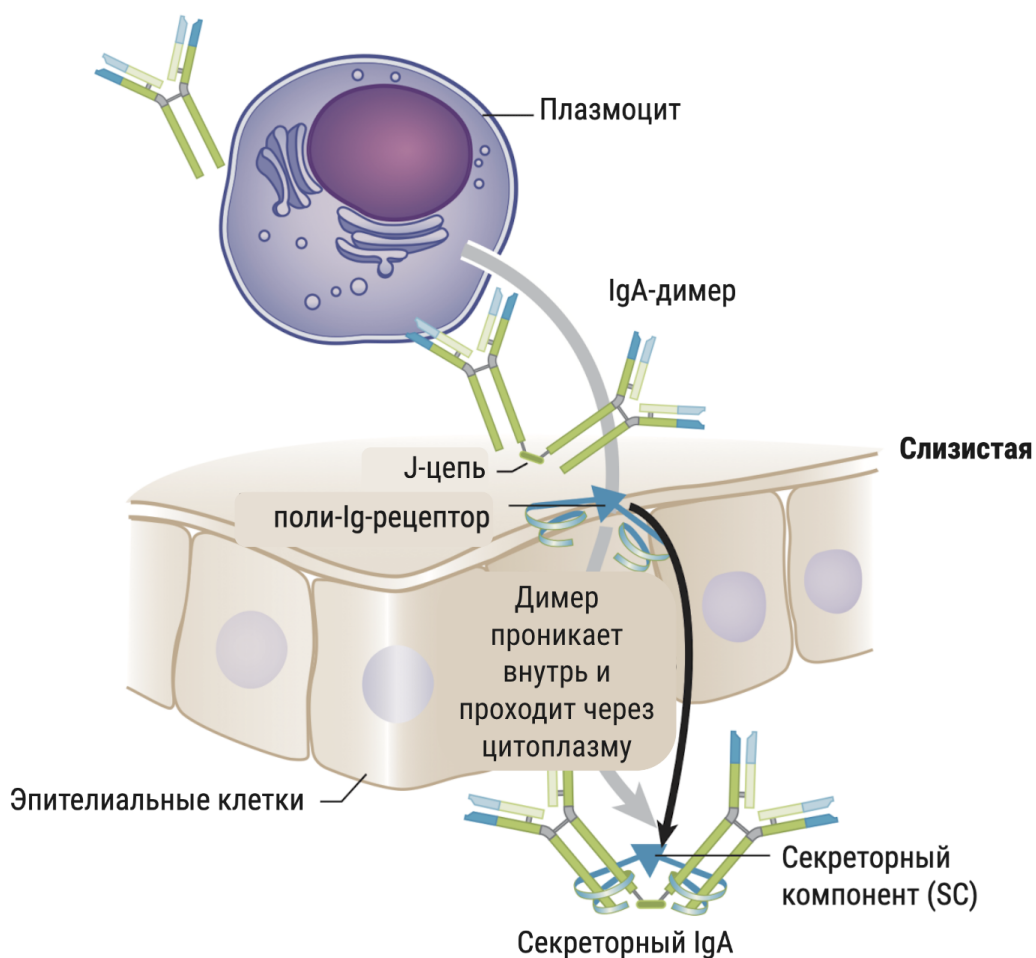


Рис. 1-7-5. Секреторный IgA

Переключение класса на IgE

IgE присоединяется прямо к Fcε-рецепторам, располагающимся на тучных клетках, эозинофилах и базофилах и включается в процесс запуска защитных иммунных ответов против паразитов и аллергенов (см. главу 12). Он не активирует систему комплемента и не функционирует как опсонин. Его тяжелая цепь называется ε-цепью.

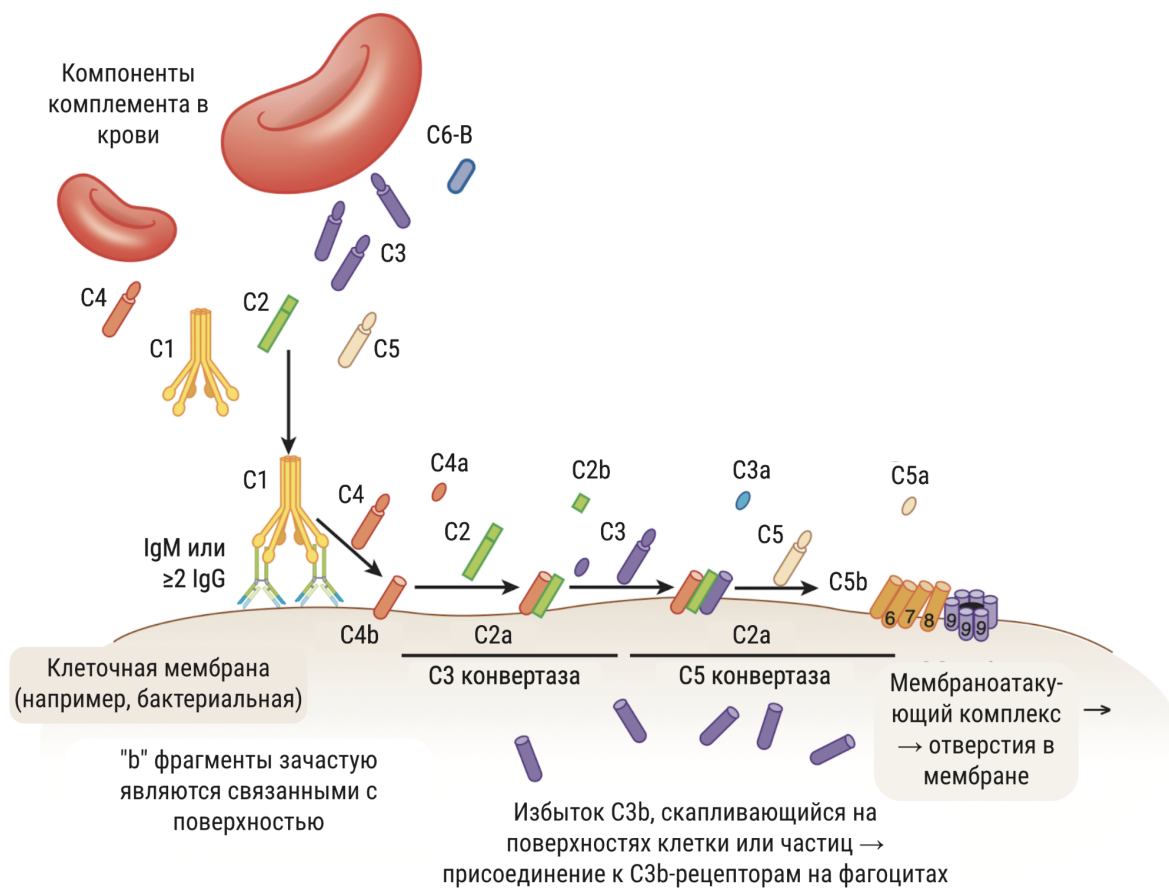


Рис. I-7-6. Классический путь активации системы комплемента

Таблица I-7-1. Биологические функции изотипов антител

	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Тяжелая цепь	μ	γ	α	δ	ε
Концентрация в сыворотке у взрослых (в мг/дл)	45-200	620-1400	80-350	Незначительная	Незначительная
Функции					
Активация классического пути системы комплемента	+	+	-	-	-
Нейтрализация	+/-	+	+	-	-
Опсонизация	-	+	-	-	-
Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АКЦ)	-	+	-	-	+/-
Транспорт в плаценте	-	+	-	-	-

Рецептор антигена дифференцированных В-клеток	+	-	-	+	-
Рецептор антигена В-клеток памяти (только один)	-	+	+	-	+
Запускает высвобождение гранул тучных клеток	-	-	-	-	+

Клиническая корреляция

Иммунодефицитные заболевания, вовлекающие В-лимфоциты

Пациенты с В-клеточной недостаточностью в клинической практике обычно предстают перед нами с наличием рекуррентных пиогенных инфекций и внеклеточных патогенов. Краеугольным камнем при данных заболеваниях является отсутствие иммуноглобулинов для опсонизации и активации системы комплемента (см. главу 11)

- Т-клеточная иммунная система остается интактной
- Т-клеточная активность против внутриклеточных патогенов, гиперчувствительность задержанного типа и отторжение опухоли остаются в норме (см. главу 8)

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Клеточный иммунитет эволюционно сформирован для противодействия 2 разным типам патогенов:

- **Факультативным внутриклеточным паразитам**, которые адаптированы к жизни внутри уничтожающих их фагоцитов
- **Облигатным внутриклеточным паразитам**, которые не способны реплицировать вне клеток-хостов

Клеточный иммунитет диктуется Th1-ответом и в первую очередь опосредован макрофагами и CD8+ Т-клетками. Во время действия Th1-ответа, в общем Th-клетки управляют всеми аспектами иммунной системы.

Первичным механизмом, посредством которого Th-клетки осуществляют данную регуляцию, является секреция цитокинов. ЕК также обладают своей ролью в клеточном иммунитете; их функция рассматривалась в главе 4 и также будет обозрена в данной.

МАКРОФАГИ/В-КЛЕТКИ

Th1-ответ активирует как макрофагов, так и В-клетки посредством цитокина IFN- γ . IFN- γ активирует “классических” M1 макрофагов для основательного уничтожения внутриклеточных паразитов и побуждает В-клетки к переключению изотипа для производства опсонизирующих IgG-антител, которые способны содействовать макрофагам в фагоцитозе.

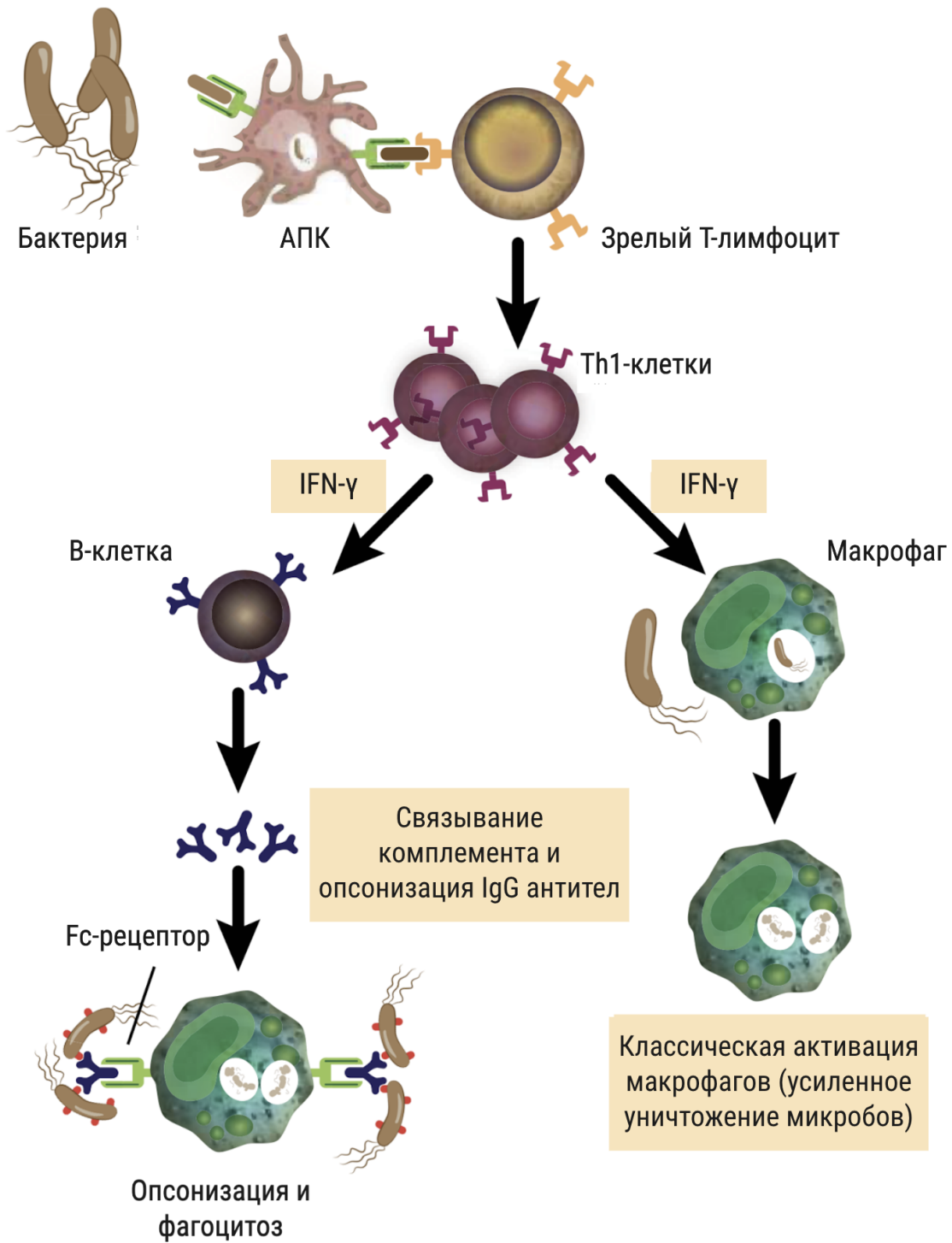


Рис. I-8-1. Клеточный иммунитет

Макрофагально-Т(н)клеточное взаимодействие

Присоединение TCR дифференцированной Th-клетки к MHC-II-пептидному комплексу макрофага служит первым сигналом Т-клеткам для начала их активации. Это, в свою очередь, обеспечивает антигенную специфичность ответа. Костимулирующие молекулы, находящиеся на макрофагах, обеспечивают проведение второго сигнала, и макрофаги наряду с непосредственно Т-клетками начинают секрецию цитокинов, индуцирующих пролиферацию (клональную экспансию) и дифференциацию Т-клеток в эффекторные клетки и клетки памяти. Эффекторные клетки покидают вторичную лимфоидную ткань, входят в кровоток и направляются к области заражения (инфекции).

Таблица I-8-1. Вывод: функции и молекулы макрофага

Клетка	CD-маркеры	MHC-I	Эффекторные механизмы
Макрофаг	CD-14 (рецептор ЛПС)	✓	NO, радикалы кислорода, TNF-α

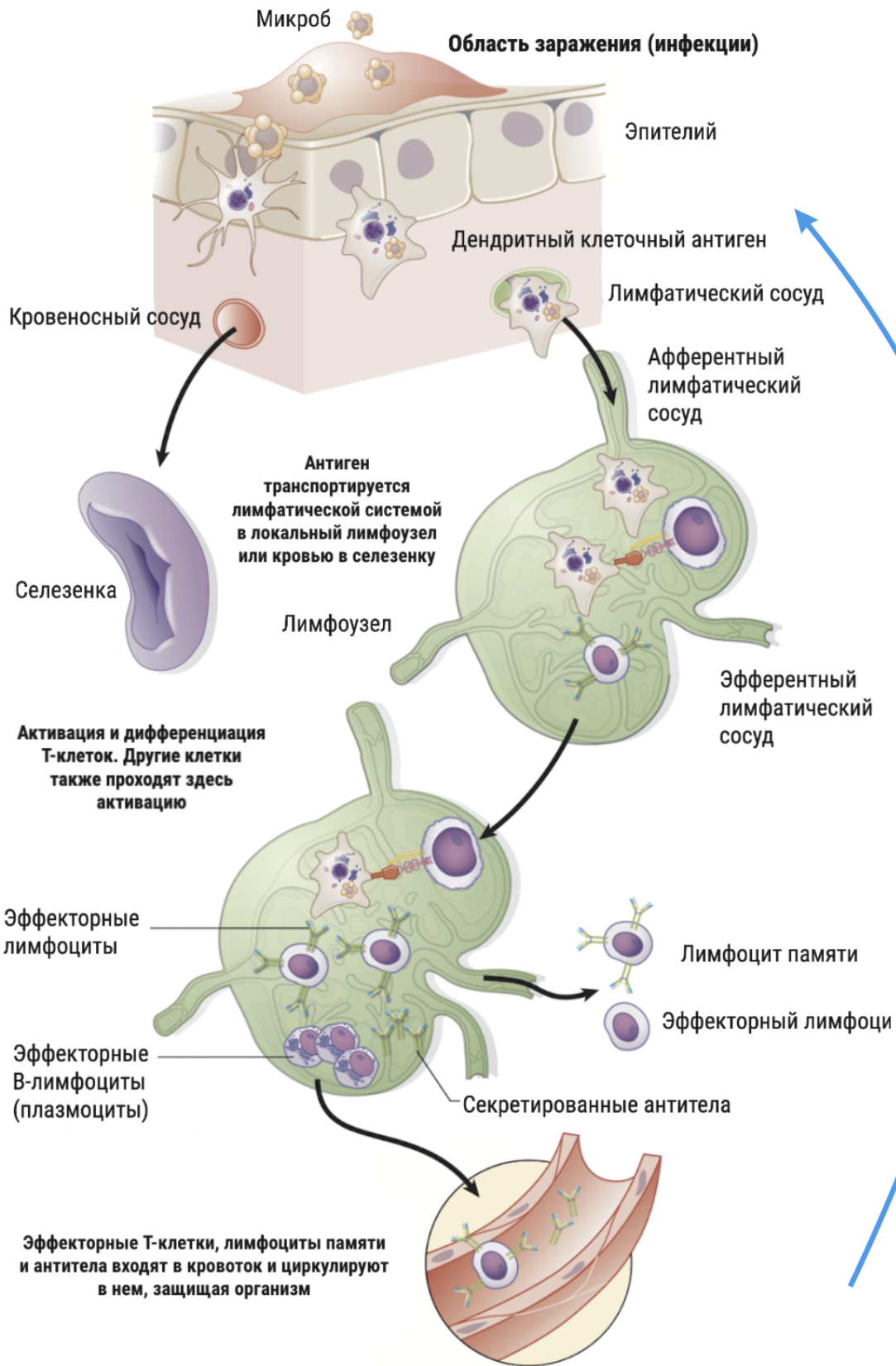


Рис. 1-8-2. Миграция эффекторных клеток к области заражения (инфекции)

Пролиферация зрелых Т-клеток в ответ на распознавание антигена опосредуется, главным образом, аутокринным путем роста, суть которого заключается в том, что отвечающая Т-клетка сама секретирует цитокины, обеспечивающие рост, а также экспрессирует и молекулы рецепторов к этим факторам роста. IL-2 является наиболее важным фактором роста для Т-клеток, так как стимулирует пролиферацию клонов Т-клеток специфичных к данному антигену. Вдобавок ко всему, Т-клетки продуцируют IFN- γ , который обеспечивает активацию макрофагов, которая также помогает активировать Th-клетки. Синтез макрофагами IL-12 также способствует активации Th-клеток. Вместе IL-12 и IFN- γ также сопутствуют дифференциации зрелых Th-клеток в Th1-клетку.

Реакция, опосредуемая Th1-клетками посредством макрофага и CD8+ Т-клеточной активации, зачастую именуется как реакция гиперсенситивности замедленного типа³⁶ (ГЗТ). Хотя это и является нормальным ответом организма на внутриклеточных паразитов, в то же время этот механизм абсолютно идентичен таким же клеточным взаимодействиям и продукции цитокинов во время гиперсенситивности в ответ на ядовитый плющ или никель.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ (ЦТЛ³⁷)

ЦТЛ распознают клетки, которые непосредственно ими в конечном счете будут уничтожены путем взаимодействия между их собственным TCR и MHC-I-пептидным комплексом на поверхности клетки-мишени.

- Если наблюдаемая клетка поддерживает **нормальное функционирование** и, как следствие, синтезирует нормальные собственные белки, CD8+ Т-клетки, которые обладают комплементарными TCR, не появляются.
- Если клетка **инфицирована внутриклеточным паразитом или экспрессирует опухолевые неоантигены**, небольшая часть CD8+ Т-клеток, формируемых в тимусе, должна быть способна к связыванию их TCR с чужеродным MHC-I-пептидным комплексом.

К несчастью, при трансплантации ткани между неродственными индивидами из-за чрезмерного полиморфизма HLA (MHC) системы у человека клетки трансплантата часто атакуются ЦТЛ как аномальные. Несмотря на тот факт, что они могут презентовать нормальные клеточные пептиды, в данных случаях HLA-молекулы сами по себе в состоянии вызвать иммунный ответ (см. главу 13). ЦТЛ способны к самодифференциации и самоклонированию в присутствии необходимого стимула MHC-I-пептидного комплекса, однако все же данные процессы они осуществляют более эффективно при

³⁶ *от англ.* – DTH, delayed-type hypersensitivity

³⁷ *от англ.* – CTLs, cytotoxic T lymphocytes

поддержке стимулирующих сигналов от Th1-клеток. Th1-клетка секретирует IL-2, который взаимодействует с CD8+ клетками усиливая их дифференциацию и процесс клонирования. Это происходит в результате кросс-презентации, как обсуждалось в главе 5. В добавок ко всему, интерфероны, производимые в области воспаления, повышают экспрессию МНС-молекул, делая клетки-мишени более восприимчивыми к уничтожению.

ЦТЛ уничтожают клетки-мишени, доставляя токсичное содержимое гранул, индуцирующих апоптоз клетки, к которой они присоединяются. Этот процесс проходит в 4 фазы:

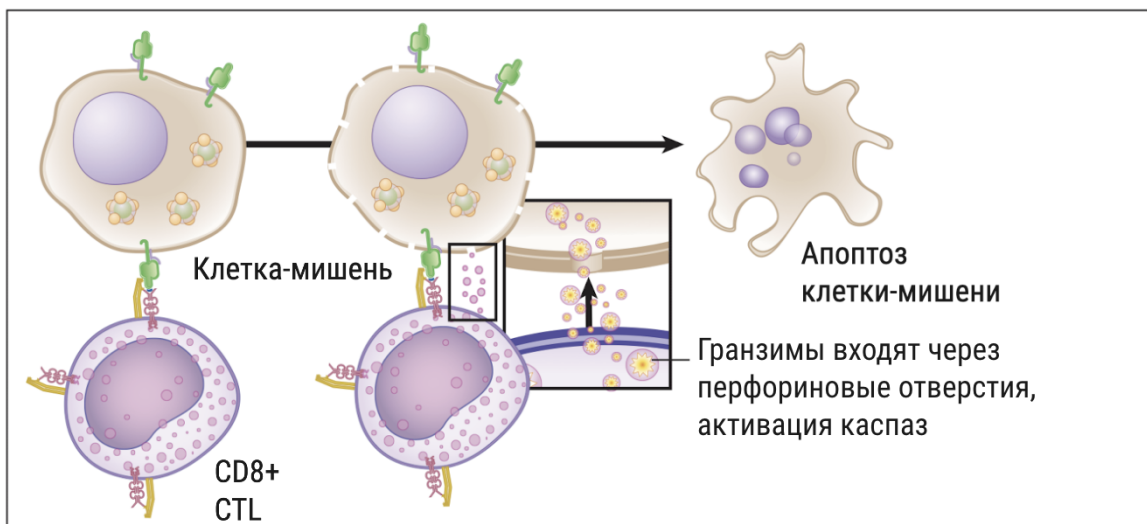
- Присоединение клетки-мишени (опосредованное TCR, CD8 и LFA-1³⁸ интегрином)
- Активация (перегруппировка цитоскелета с целью концентрации гранул супротив присоединенной клетки-мишени)
- Экзоцитоз содержимого гранул (перфорины и гранзимы)
- Отсоединение клетки-мишени

Смерть клетки-мишени может быть опосредованна некоторыми определенными образцами. Во-первых, перфорины, присутствующие в гранулах ЦТЛ, проделывают поры (отверстия) в мембране клетки-мишени, через которые поступают гранзимы (сериновые протеазы), индуцируя тем самым активацию каспаз, которая активирует “домен смерти”. Во-вторых, IFN- γ и TNF- α или TNF- β могут индуцировать апоптоз. Более того, активированные ЦТЛ экспрессируют мембранный протеин, называющийся Fas-лигандом (FasL), который может присоединяться к комплементарной ему структуре, Fas, на клетке-мишени. Когда вышеперечисленные процессы возникают в клетке, индуцируются каспазы и реализуется клеточная смерть.

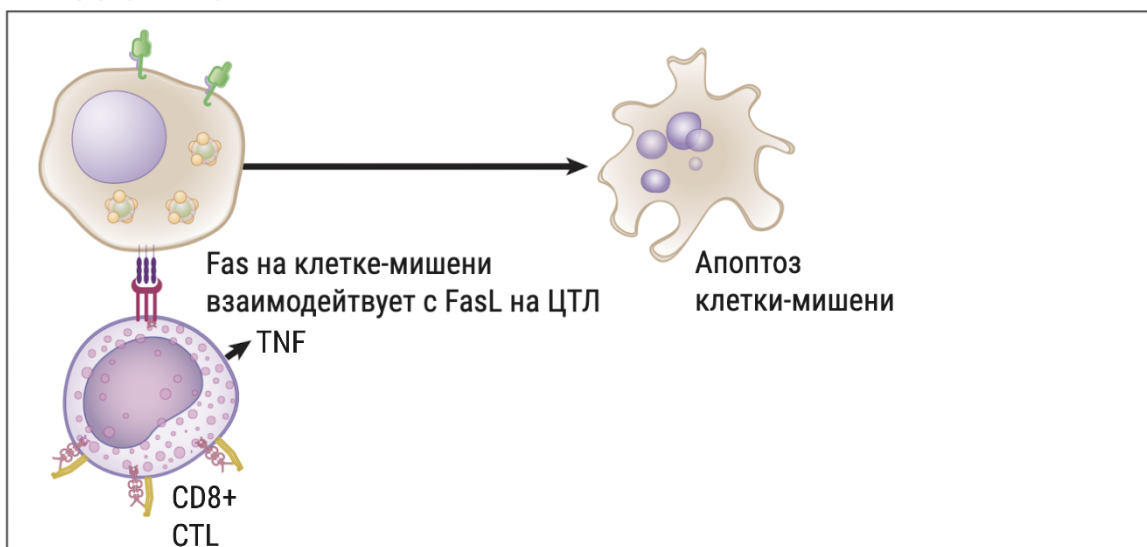
Таблица I-8-2. Вывод: маркеры и функция цитотоксических Т-клеток

Клетка	CD-маркеры	МНС-I	Эффекторные механизмы
ЦТЛ	CD8, CD3, TCR, CD2	✓	Перфорин, гранзимы, цитокины

³⁸ от англ. - LFA-1, lymphocyte function-associated antigen 1



А: Перфорин и гранзимы



В: Fas/FasL взаимодействие

Рис. 1-8-3. Механизмы клеточного уничтожения цитотоксической Т-клеткой

ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ

Другой клеточный эффекторный механизм, усиливающийся действием Th1-клеток — это уничтожение клеток естественным киллером. Ввиду того, что врожденная функция ЕК-клеток обсуждалась в главе 4, приведенная ниже таблица обобщает всю ранее изложенную информацию.

Таблица I-8-3. Вывод: маркеры и функция естественных киллеров

Клетка	CD-маркеры	MHC-I	Эффекторные механизмы
ЕК	CD16 (FcR) ³⁹ CD56 (CAM)	Ингибируется нормальной экспрессией MHC-I посредством HLA-E	Перфорин, гранзимы, цитокины (идентично ЦТЛ) ⁴⁰

АЗКЦ

Последним механизмом цитотоксичности, связывающим гуморальную и клеточную эффекторные системы организма, является антителозависимая клеточная цитотоксичность⁴¹ (АЗКЦ). Определенное количество клеток с цитотоксическим потенциалом (ЕК, макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы) обладают мембранными рецепторами к Fc-региону IgG (или CD16). Когда IgG специфичным образом связывается с клеткой-мишенью, цитотоксические клетки могут присоединяться к свободному Fc-”хвосту” и последовательно вызывать лизис данной клетки-мишени.

Хоть данные эффекторы и не обладают специфичностью к антигену, специфичность идиотипа антитела направляет их цитотоксичность. Механизм уничтожения клетки-мишени в данных случаях включает следующее:

- Литические ферменты
- Фактор некроза опухоли
- Перфорин/гранзимы

³⁹ помните, что CD16 является FcR и презентуется на других клетках, кроме ЕК

⁴⁰ эффекторный механизм клеточного уничтожения ЕК сходен с таковым же у ЦТЛ; единственная разница заключается в способе распознавания антигена

⁴¹ от англ. – ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

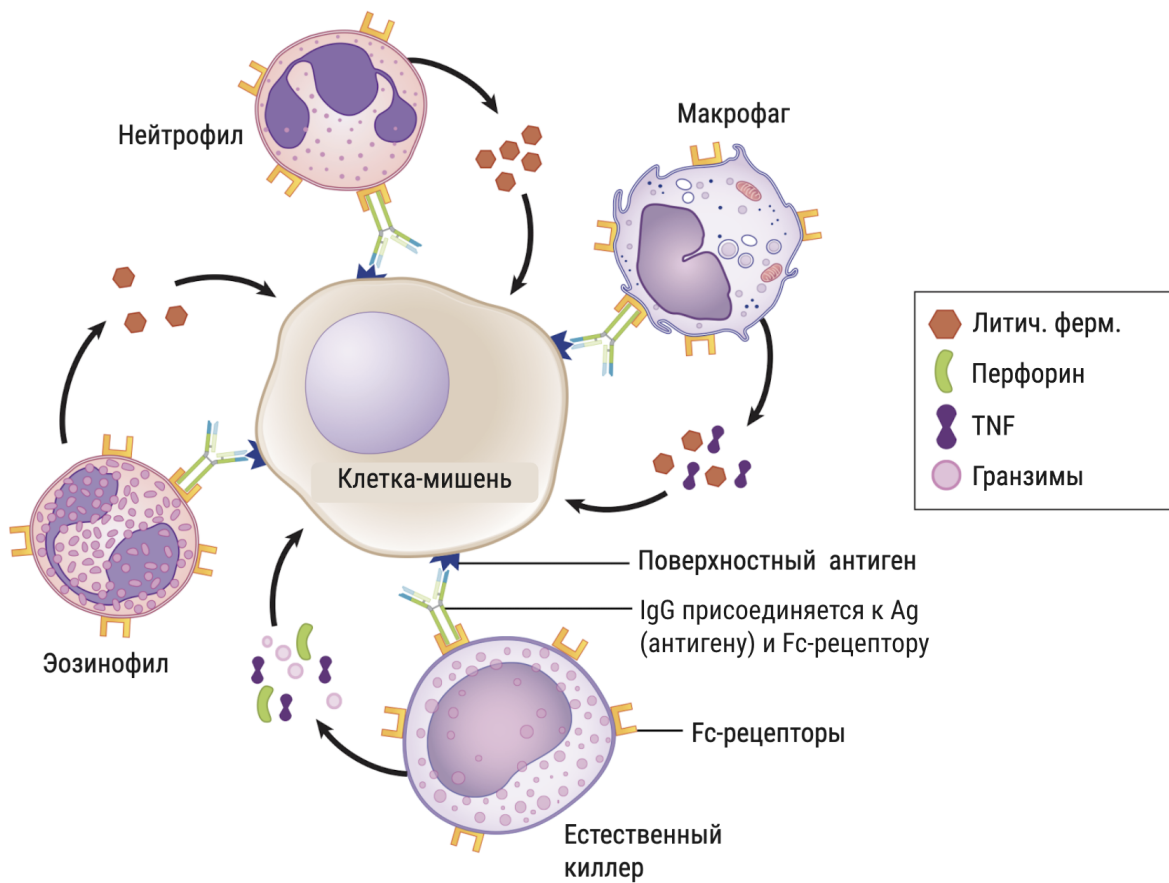


Рис. I-8-4. Антителозависимая клеточная цитотоксичность

СЕРОЛОГИЯ

Серология является важным диагностическим инструментом для лечения многих болезней, включая инфекции и аутоиммунные заболевания. Взаимодействие антигена с антителом, возникающее *in vivo* и в условиях лаборатории, обеспечивает базис для всех анализов, основанных на серологии.

IgM и IgG

С первым появлением антигенов IgM является принципиально важным и основным иммуноглобулином первичного иммунного ответа. В дальнейшем он заменяется антителами с другими изотипами, в большинстве своем — сывороточным IgG. Хотя IgM антитела время от времени продуцируются в малых количествах во время вторичного и последующих иммунных ответов, клетки, которые задействовали данный антиген в первую очередь, производят этот иммуноглобулин на постоянной основе.

IgM является особенно важным в диагностировании недавних инфекций и инфекций у новорожденных и плодов. К примеру, факт того, что у пациента присутствуют IgM антитела к **главному (кóровому) антигену HBV⁴² (HBsAb⁴³)**, является важным диагностическим замечанием, поскольку это предполагает недавнюю или острую инфекцию, а также антитела к данному антигену могут быть обнаружены в “окне”, когда прочие антитела замечены быть не могут.

Также, мы можем делать определенные допущения, основанные на серологии, использующей IgM, в диагностировании инфекций у новорожденных или плодов. К примеру, новорожденный производящий IgM, специфичный к вирусу краснухи, является зараженным вирусом, нежели чем иммунизирован или защищен материнскими антителами. Это заключение основано на том, что IgM не проходит через плаценту. Следовательно, единственный способ новорожденного или плода синтезировать IgM, специфичные к конкретному патогену, является заражение тем или иным патогеном.

⁴² от англ. – hepatitis B virus

⁴³ от англ. – hepatitis B surface antigen

Преобладающим изотипом иммуноглобулина, который начинает производиться после IgM во время первичного иммунного ответа, — это IgG.

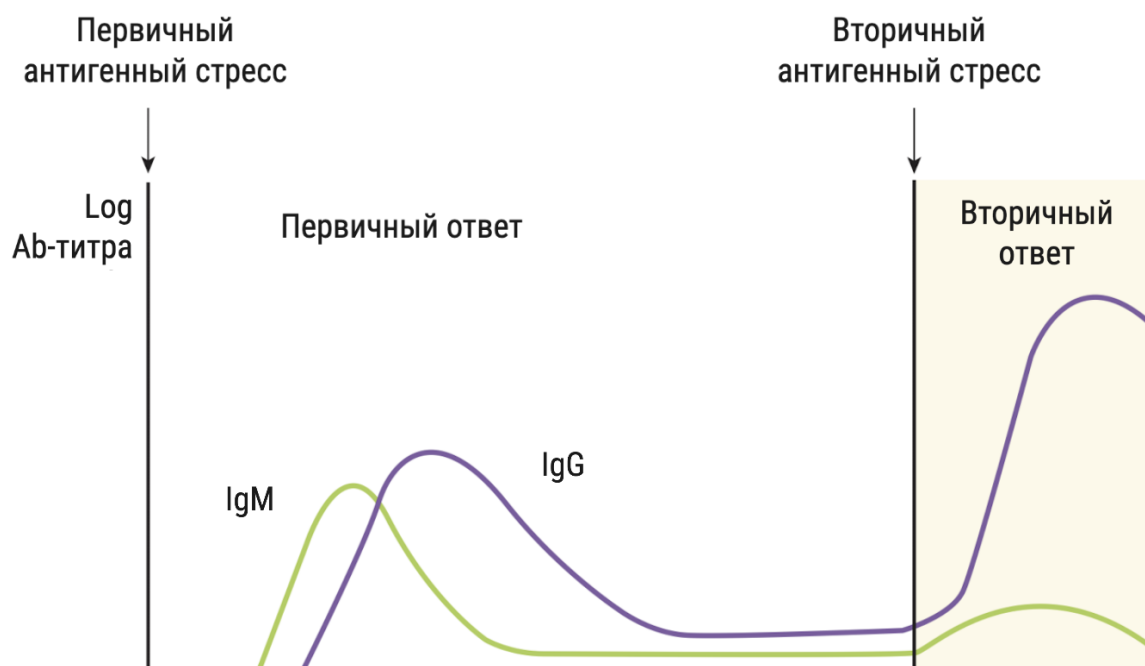


Рис. 1-9-1. Первичный и вторичный антительные ответы

Идиотип, изотип и аллотип

Уникальный карман (желоб), сформированный изменчивыми областями легкой и тяжелых цепей, называется **идиотипом** антитела. Эта область обладает свойством специфичности к антигену. Наряду с этим, каждая такая область максимально отличается от таковой же на другом изотипе. Каждая единица (антитела) способна продуцировать сотни миллионов уникальных идиотипов.

Изотип антитела обусловлен постоянными областями и кодируется генами тяжелой цепи. Изотип антитела характеризует его функции.

Аллотип антитела является аллельным различием в изотипах идентичных антител, которые отличаются у разных людей. К примеру, у двух людей один и тот же IgG обладает тонкими различиями в каждом из их иммуноглобулинов согласно гетерогенности, которая склонна быть специфичной для каждого человека. Пациент, получающий объединенные гамма-глобулины может дать реакцию на аллотипическое различие между данными постоянными областями, что может привести к реакциям гиперсенситивности III типа.

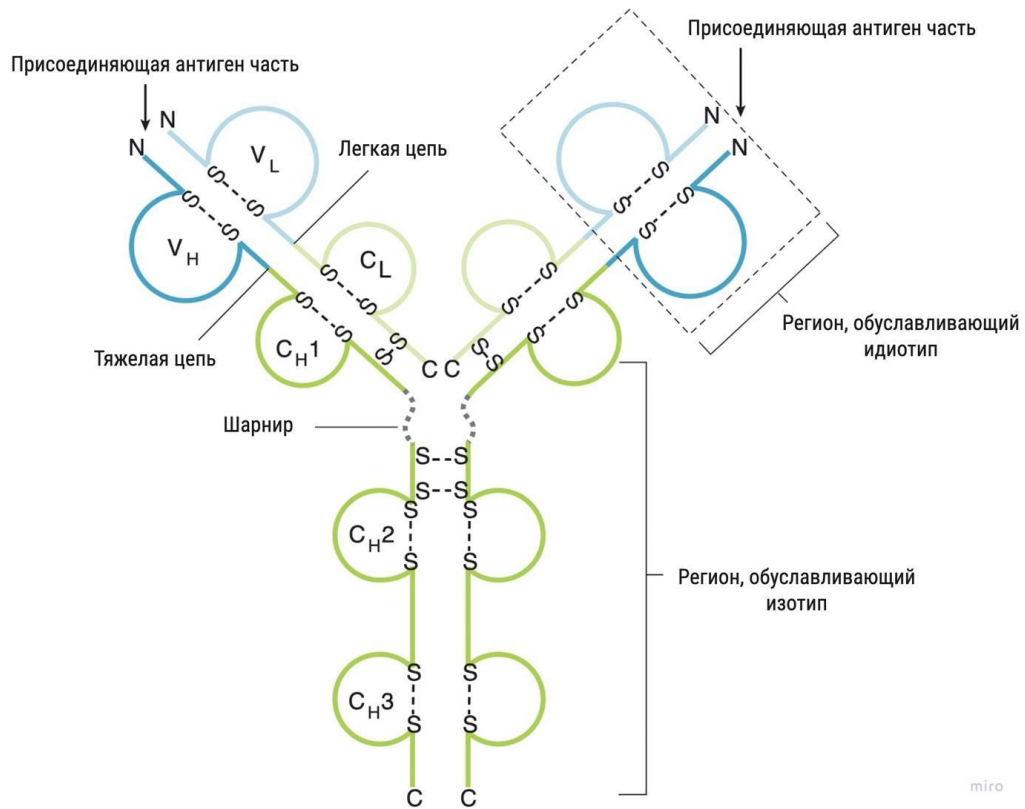


Рис. 1-9-2. Антигенраспознающая молекула В-лимфоцита (Мембран-связанный иммуноглобулин)

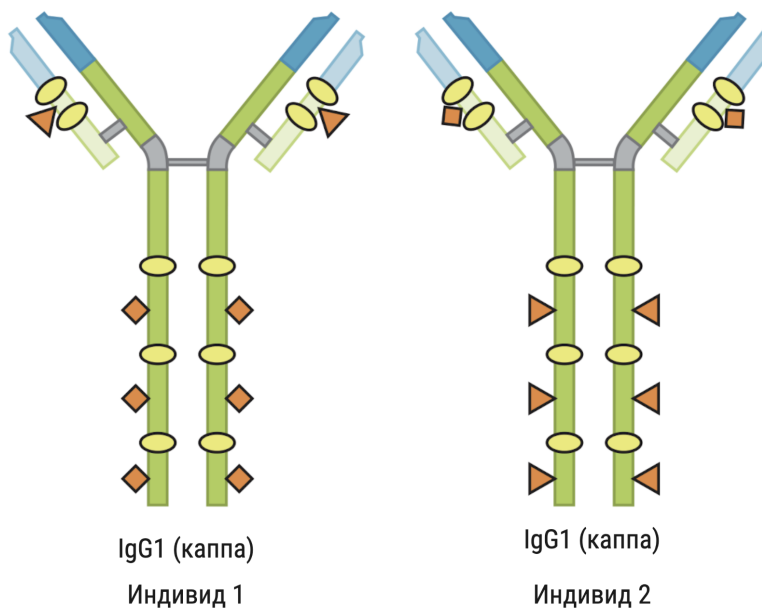
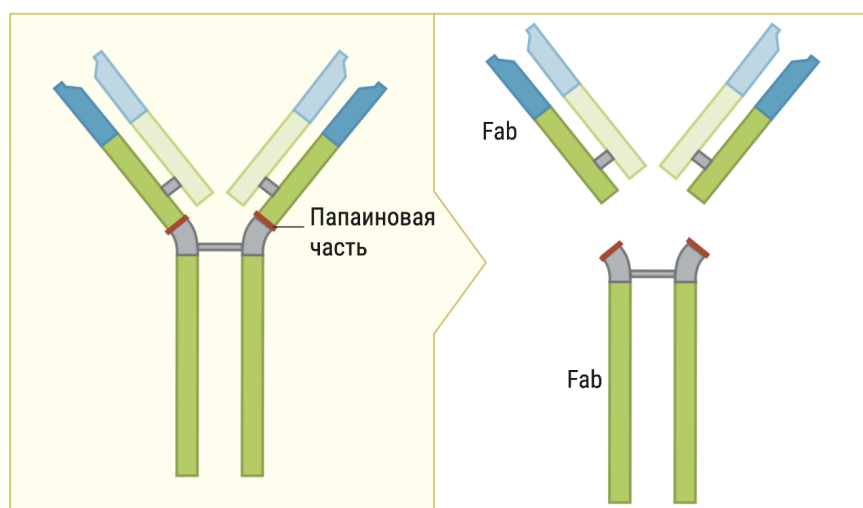


Рис. 1-9-3. Аллотипы

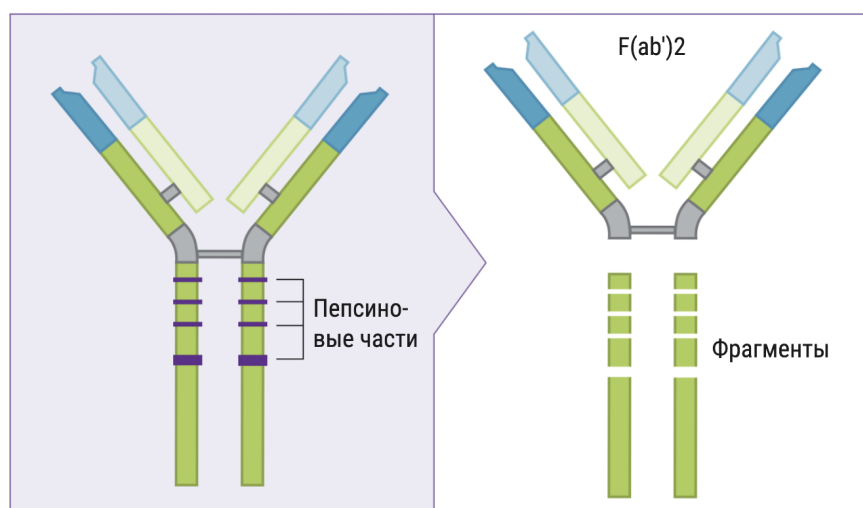
Папаиновое vs пепсиновое разрушение (протеолиз)

Биологическая функция частей молекулы антитела впервые была объяснена их разрушением протеолитическими ферментами. Если молекула антитела разрушается папаином, “разрыв” возникает в области выше дисульфидных связей, которые скрепляют тяжелые цепи друг с другом. Это приводит к образованию 3 различных фрагментов, два из которых называются Fab (fragment antigen binding), а последний — Fc (fragment crystallizable).

Протеолиз молекулы антитела пепсином образует один огромный фрагмент, называющийся $F(ab')_2$ и разрушенный Fc-фрагмент. Связывание антигенов молекулами антител требуется для агглютинации конкретных антигенов или преципитации растворимых.



Папаиновый протеолиз



Пепсиновый протеолиз

Рис. 1-9-4. Протеолиз иммуноглобулина папаином/пепсином

Зона эквивалентности

Взаимодействие антигена с антителом, возникающее *in vivo* и в клинических условиях, составляют основу для всех серологических анализов. Образование иммунных комплексов образует и видимую реакцию, которое лежит в основе преципитации и агглютинации. Агглютинация и преципитация максимизируются, когда множественные молекулы антител связываются с эпитопами антигенов; явление получило название **эквивалентности**.

In vivo, преципитация данных комплексов крови является основополагающей в баррикадировании патогенов и инициации иммунного ответа во вторичных лимфоидных органах, наряду с инициацией патологической фазы многих иммунокомплексных заболеваний. *In vitro*, кинетика данных реакций может быть исследована титрованием антигена специфичным к нему антителом.

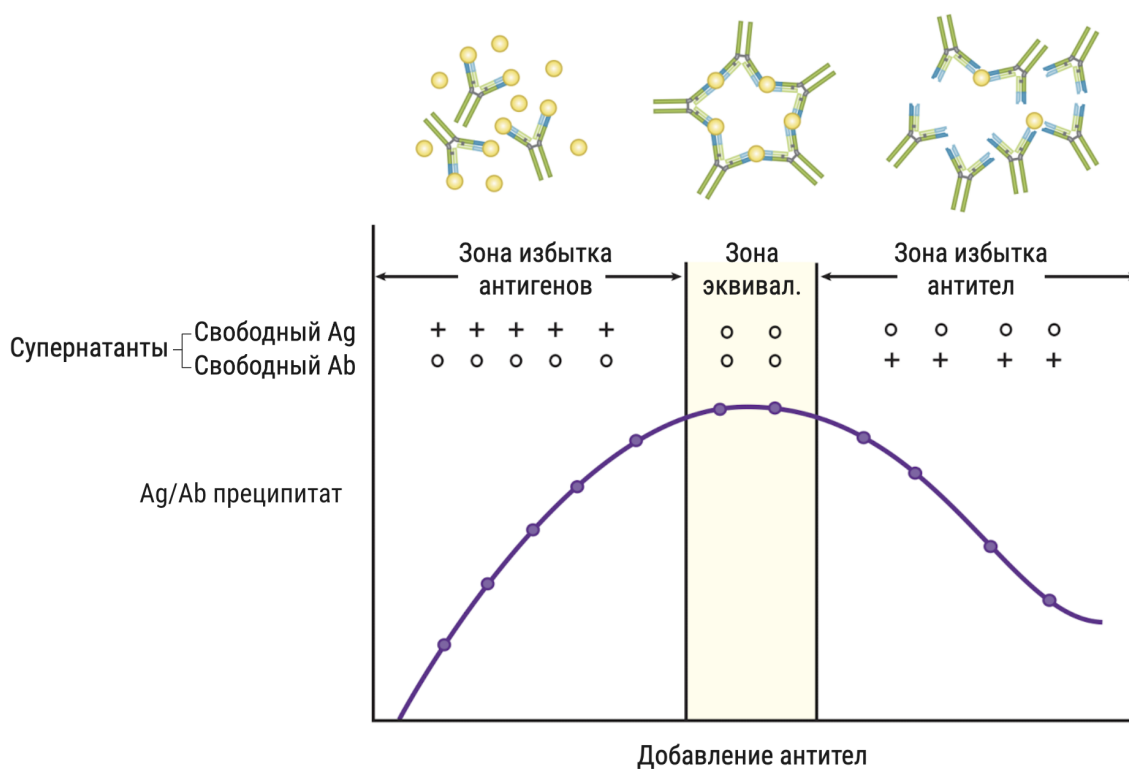


Рис. I-9-5. Преципитация комплексов Ag-Ab во время титрования антигена антителом

Рисунок I-9-5 демонстрирует нормальную прогрессию антительного ответа во время многих инфекционных заболеваний.

- **С началом инфекции** пациент находится в состоянии избытка антигенов; патоген пролиферирует в клетке-хосте, а развитие специфических антител еще не начато.

- Как только у пациента начинается **антительный ответ**, наступает период зоны эквивалентности; все доступные антигены вступают в комплексы с антителами, вследствие чего ни свободные антигены, ни свободные антитела более не присутствуют в сыворотке в свободном состоянии.
- В конце концов, **с уничтожением инфекции** пациент вступает в зону избытка антител, во время которой в организме продуцируется большее количество антител, чем необходимо для преципитации всех свободных антигенов.

Клиническая демонстрация данного феномена наиболее понятна на примере нашего серологического анализа на наличие инфекции гепатита В.

- В раннем периоде инфекции HBsAg легко обнаруживается в крови. Пациент находится в зоне избытка (данного) антигена.
- С началом оконного периода (эквивалентной зоны), след HBsAg в крови пропадает ввиду его преципитации антителами.
- В конечном счете, титры антител (HBsAb) в сыворотке имеют повышенное значение, так как пациент вступает в зону избытка антител, и организм уничтожает инфекцию окончательно.

Хотя термин “оконного периода” при инфекции гепатита В используется лишь с целью подчеркнуть отсутствие HBsAg и HBsAb в сыворотке (имеет место быть антиген-антительный ответ, который несет клиническую значимость прогнозирования заболевания). Эквивалентная зона является всеобъемлющим этапом в развитии любой реакции типа антиген-антитело.

Моноклональная vs поликлональная антисыворотка

В общем поликлональная антисыворотка образуется в любом организме во время любого типа инфекции. Она представляет собой множество разнообразных копий (клонов) В-клеток, которые производят антитела к множеству различных эпитопов, расположенных на антигене; следственно, синтезируется “смесь” гетерогенных комплексов антител. В качестве альтернативы, поликлональная антисыворотка может продуцироваться путем прививания животного: мыши, кролика или овцы. Данная процедура предельвается для производства коммерческой антисыворотки, которую можно купить и использовать в лабораториях.

Моноклональные антитела производятся одной копией В-клетки с должной специфичностью к абсолютно идентичному эпитопу на антигене. Данный тип антител производится в лаборатории и используется во всех аспектах медицины: от диагностики до лечения разных типов рака и аутоиммунных заболеваний.

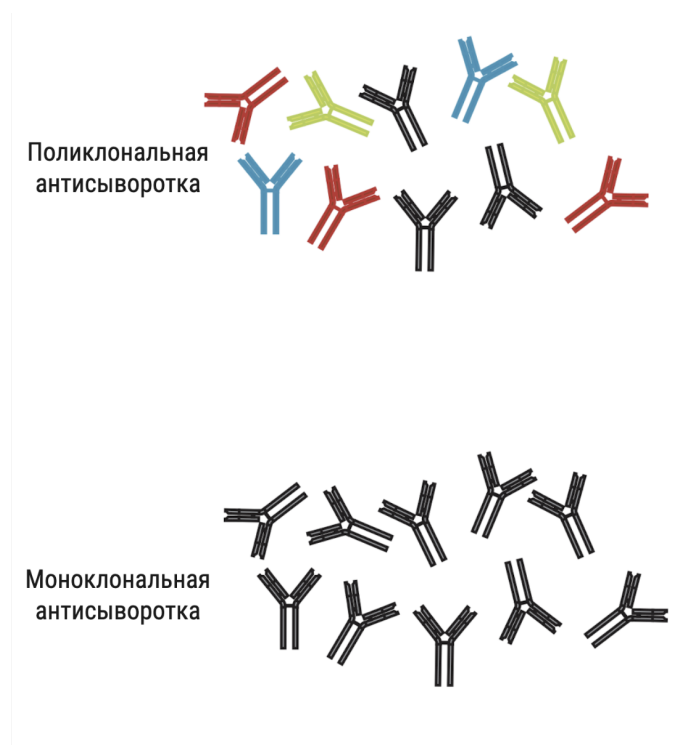


Рис. I-9-6. Поликлональные vs моноклональные антитела

Направленные vs ненаправленные серологические тесты

Направленное серологическое тестирование использует уже известную нам антисыворотку с целью обнаружения каких-либо, чужеродных или собственных, антигенов. Направленные тесты являются качественными и показывают результаты в относительно короткий срок. В большинстве своем они используются в качестве проверки (обследования).

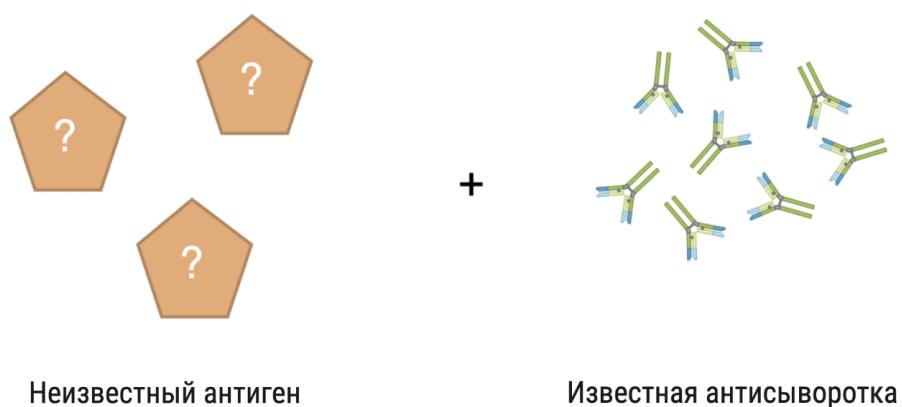


Рис. I-9-7. Направленный серологический тест (анализ)

Ненаправленное серологическое тестирование использует антитела пациента, которые могут быть специфичными как к собственному, так и к чужеродному антигену. Этот анализ основывается на концепте, что антитела производятся в ответ на специфическое для данной болезни состояние. Ненаправленные анализы могут быть качественными и использоваться для обследования (скрининга) или количественными, предоставляя тем самым данные о количестве антител в сыворотке пациента. Качественные тесты также именуется как титр антител. Титр в основном делается для оценки прогрессии болезни пациента путем анализа снижения или увеличения уровня антител. Титр представляет собой процесс разбавления сыворотки человека с целью увидеть, при какой её концентрации (степени разбавления) все еще представляется возможным обнаружить антигены в растворе.

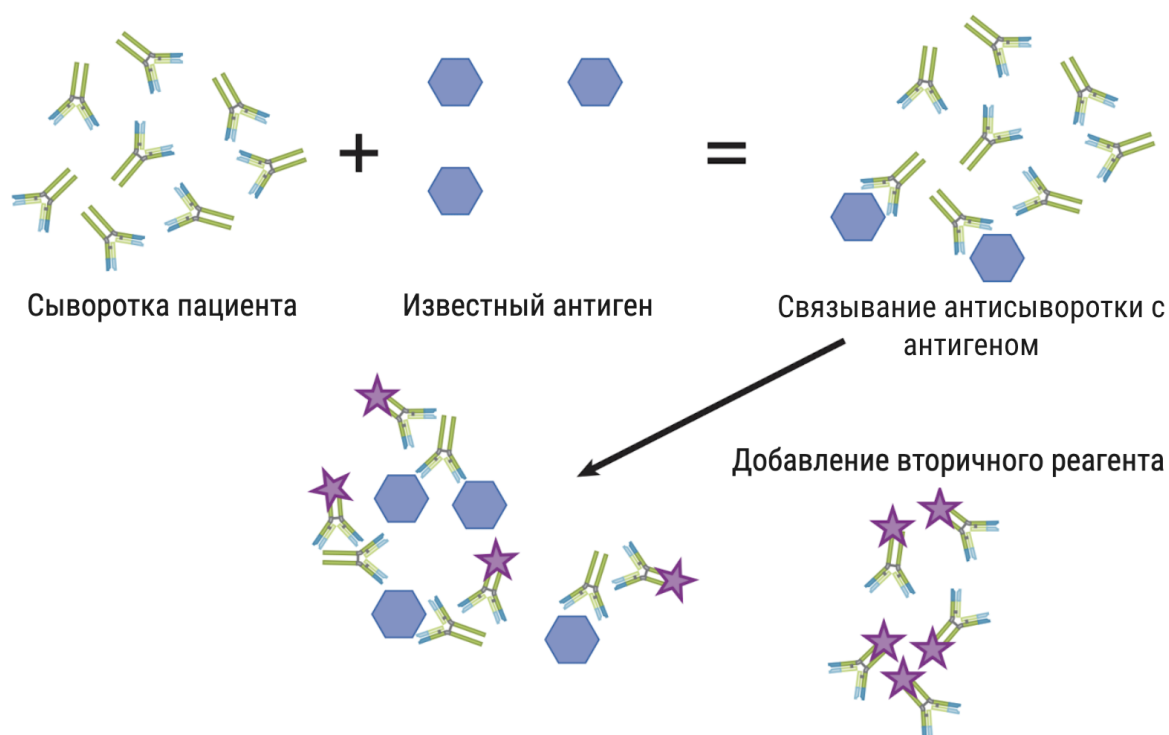


Рис. I-9-8. Ненаправленный серологический тест (анализ)

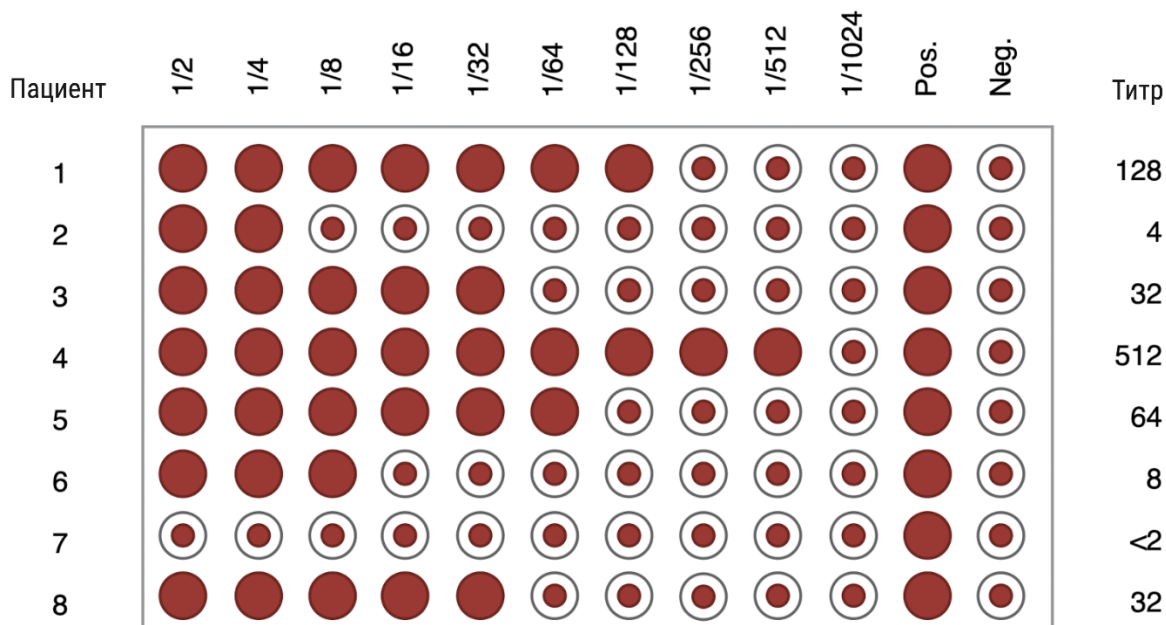


Рис. I-9-9. Титры антител

Большая часть иммунологических тестов может быть осуществлена с использованием направленных и ненаправленных измерений. Ненаправленные тесты в общем более специфичные, так как содержат с меньшую долю ложно-положительных результатов. Реакция Кумбса, ИФА⁴⁴ и флуоресцентный анализ антител являются примерами таких тестов, которые могут быть осуществлены как направленным, так и ненаправленным образом.

АГГЛЮТИНАЦИЯ

Анализы на агглютинацию распространены в клинической медицине и представляют собой простые разновидности реакций преципитации. В реакции агглютинации антиген является макрочастицей, как красные кровяные клетки или латексные шарики. Что те, что другие концентрируются, формируя своеобразную сеть антитело-связанных частиц в присутствии подходящих антител.

- Анализы латексной агглютинации подходят при диагностике церебро-спинальных инфекций, таких как *Haemophilus*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, и *Cryptococcus*. В каждом из данных случаев антитела (против этих организмов) конъюгируют в латексные шарики, и присутствие в спинномозговой жидкости микробных антигенов обнаруживается последующей агглютинацией этих шариков.

⁴⁴ от англ. – ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay

- Реакции эритроцитарной агглютинации важны при определении групп крови, диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барра, и идентификации реакции Кумбса на резус-конфликт.

Реакция Кумбса

Существует 2 вариации реакции Кумбса. **Прямая реакция Кумбса** определяет материнские анти-Rh антитела, которые уже связаны с новорожденными эритроцитами или же идентифицирует антитела, связанные с эритроцитами, у пациентов с аутоиммунной гемолитической анемией.

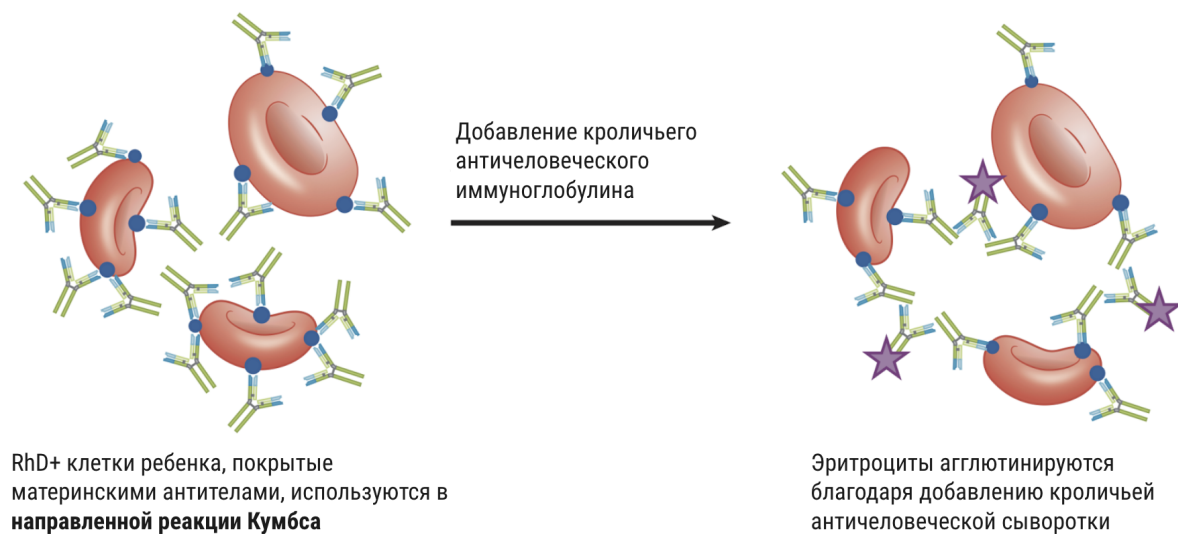


Рис. I-9-10. Прямая реакция Кумбса

Непрямая реакция Кумбса идентифицирует Rh-отрицательных матерей, которые производят анти-Rh антитела IgG изотипа, которые могут перемещаться сквозь плаценту, нанося вред Rh-положительным плодам. Непрямая реакция Кумбса также используется при диагностировании реакций переливания крови.

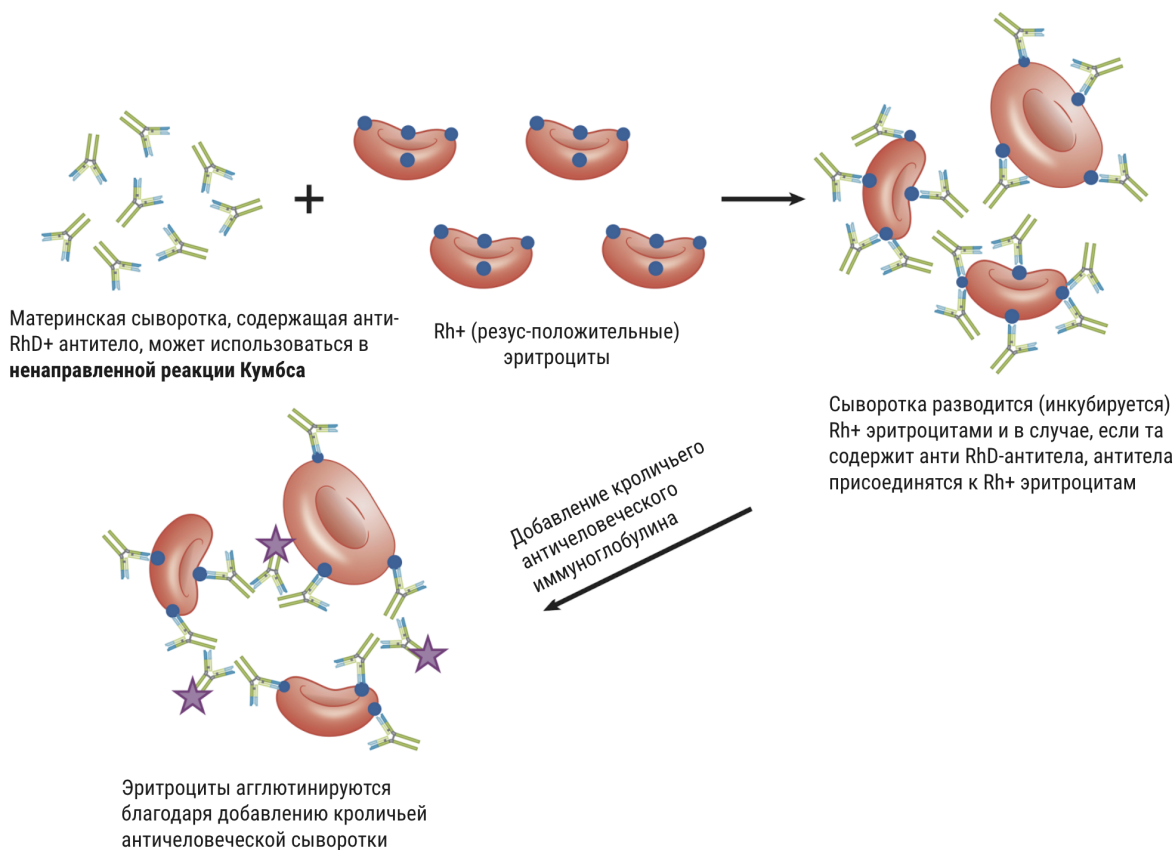


Рис. I-9-11. Непрямая реакция Кумбса

ABO-АНАЛИЗ (АНАЛИЗ ГРУППЫ КРОВИ)

Определение группы крови ABO является первоочередным этапом при любой трансплантации ткани, поскольку ABO-несовместимость может вызывать сверхострое отторжение трансплантата у хозяина (хоста). Антигены группы крови ABO — группа гликопротеиновых молекул, экспрессируемых на поверхности эритроцитов и эндотелиальных клеток. Естественные изогемагглютинины (IgM антитела, которые агглютинируют гликопротеиновые молекулы на эритроцитах неродственных индивидов) продуцируются в ответ на схожие молекулы, экспрессируемые на нормальной кишечной флоре. Индивид защищен самотолерантностью от продуцирования антител, которые агглютинировали бы его собственные эритроциты, но производит агглютинины, которые дадут реакцию на эритроциты других индивидов.

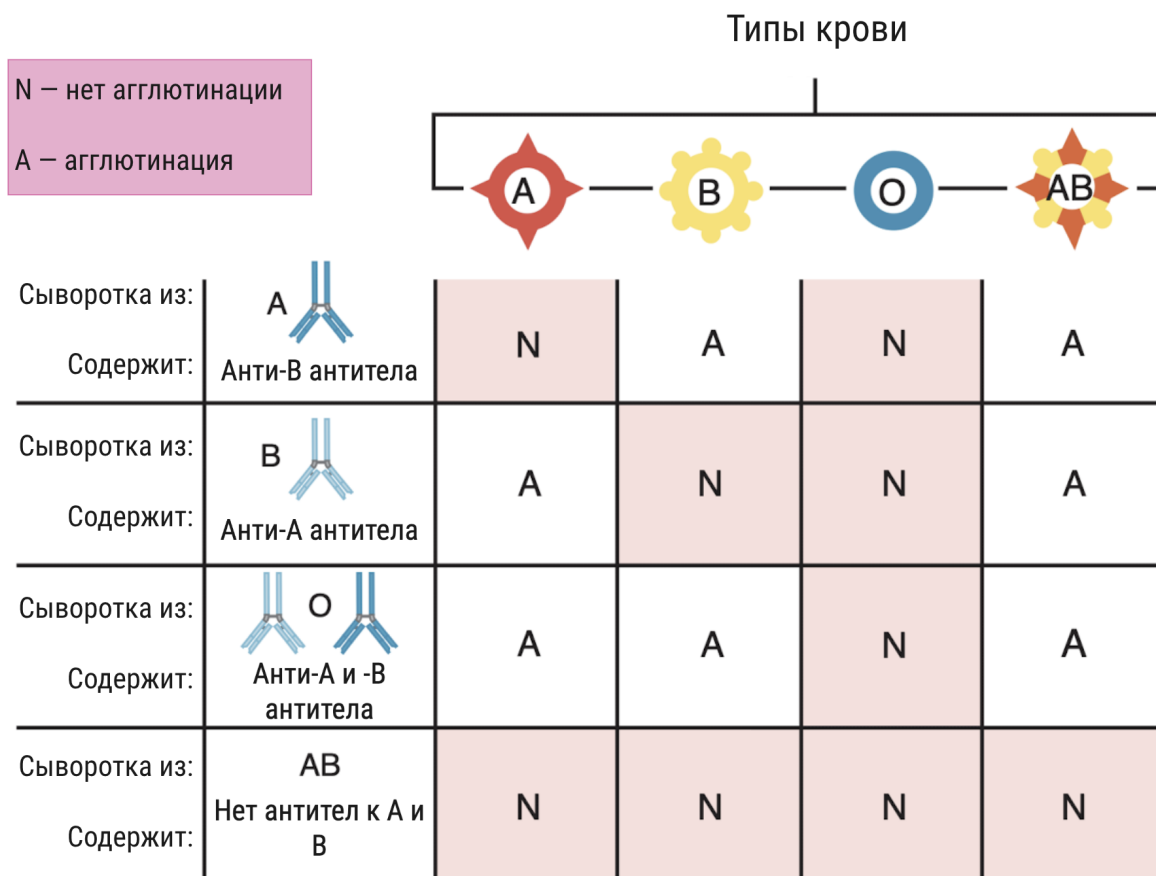


Рис. I-9-12. Анализ (тест) на агглютинацию для определения типа крови

МЕТОДЫ МЕЧЕНЫХ АНТИТЕЛ

Методы меченых антител применяются на практике для обнаружения как собственных, так и чужеродных антигенов. Эти антигены могут быть визуализированы с использованием комбинации специфичного антитела, которое помечается соединением, используемым для его обнаружения. Обычные метки включают флуоресцирующие вещества и ферменты.

Любой пример, приводимый в дальнейшем повествовании, является примером метода меченых антител. Вдобавок ко всему, флуоресцентный антительный анализ (реакция иммунофлуоресценции) и ИФА (ELISA) могут быть осуществлены как направленно, так и ненаправленно, как это обсуждалось ранее.

Иммунофлуоресцентный анализ

Прямой метод флуоресцирующих антител⁴⁵ (пМФА) используется для обнаружения и локализации антигена в организме пациента. Образец ткани, применяющийся в анализе, обрабатывается антителами к определенному антигену, которые, в свою очередь, помечаются флуоресцентным красителем. В случае, если антиген присутствует в ткани, флуоресцентно-меченые антитела присоединятся, а их связывание можно будет зафиксировать в микроскопе. Разновидности данного анализа применяются при диагностике респираторного синцитиального вируса, простого вируса герпеса 1 и 2, вируса бешенства у животных и инфекций рода *Pneumocystis*.

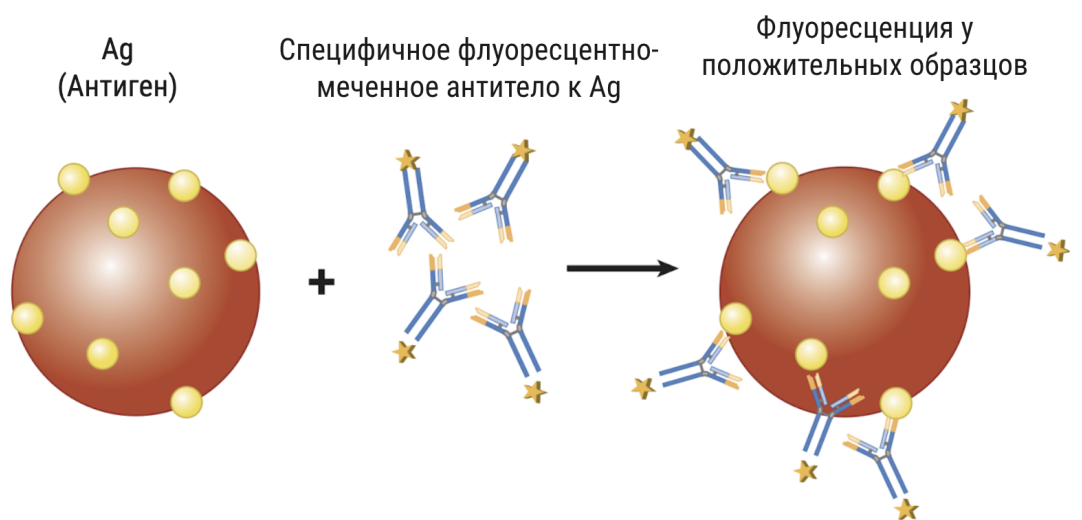


Рис. I-9-13. Прямой иммунофлуоресцентный анализ (пМФА)

Непрямой метод флуоресцирующих антител⁴⁶ (нМФА) используется для детектирования патоген-специфичных антител в организме пациента. В данном случае, образец зараженной ткани, созданный в лаборатории, смешивается с сывороткой пациента. Затем добавляется флуоресцентно-меченый антииммуноглобулин. Если происходит связывание антител пациента с образцом ткани, тогда присоединяются и флуоресцентные антитела, которые можно обнаружить в микроскопе. Эта технология применяется для обнаружения аутоантител при различных аутоиммунных заболеваниях.

⁴⁵ от англ. – DFA, direct fluorescent antibody test

⁴⁶ от англ. – IFA, indirect fluorescent antibody test

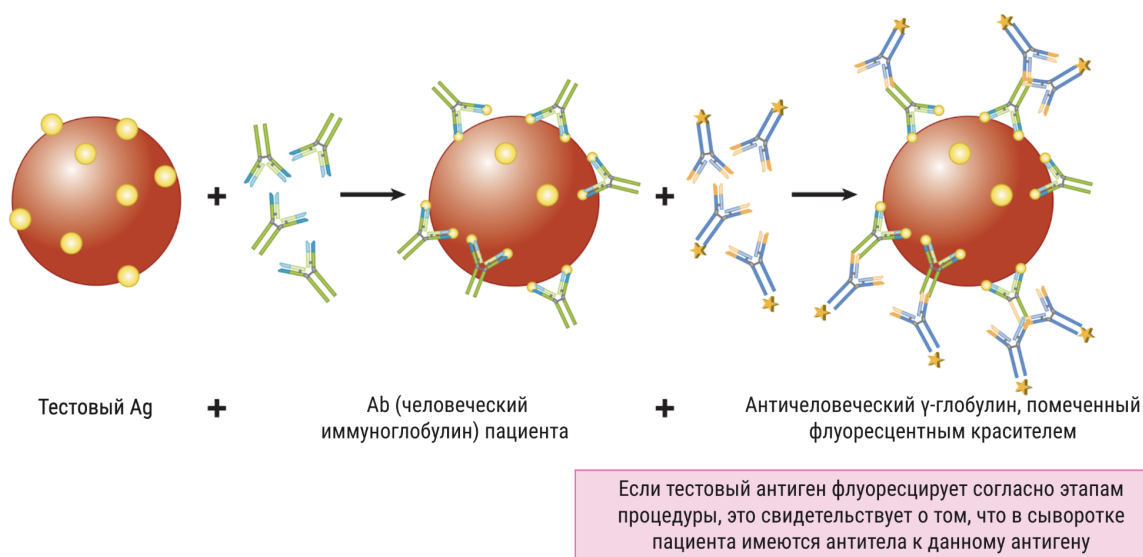


Рис. I-9-14. Непрямой иммунофлуоресцентный анализ (нМФА)

Иммуноферментный анализ⁴⁷

ИФА — высокочувствительный анализ (может быть обнаружено менее 10^{-9} г вещества⁴⁸). Применяется для обнаружения присутствия гормонов, наркотиков (лекарственных препаратов), антибиотиков, сывороточных белков, антигенов инфекционных болезней и маркеров опухолей. Это достигается за счет использования хромогенного субстрата, который претерпевает энзим-опосредованное изменение цвета.

При скрининге на вирус ВИЧ, ИФА используется с антигеном капсида р24, нанесенным на микротитрационные планшеты. Затем добавляется сыворотка пациента с последующим добавлением энзим-меченного античеловеческого иммуноглобулина. В конце добавляется и хромогенный субстрат, после чего в пробирках может наблюдаться изменение цвета.

⁴⁷ от англ. - ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay

⁴⁸ или вплоть до 10^{-21} моль вещества (А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова. *Теория и практика иммуноферментного анализа*. — М.: Издательство "Высшая школа", 1991. — С. 3—42. — ISBN 5-06-000644-1.)

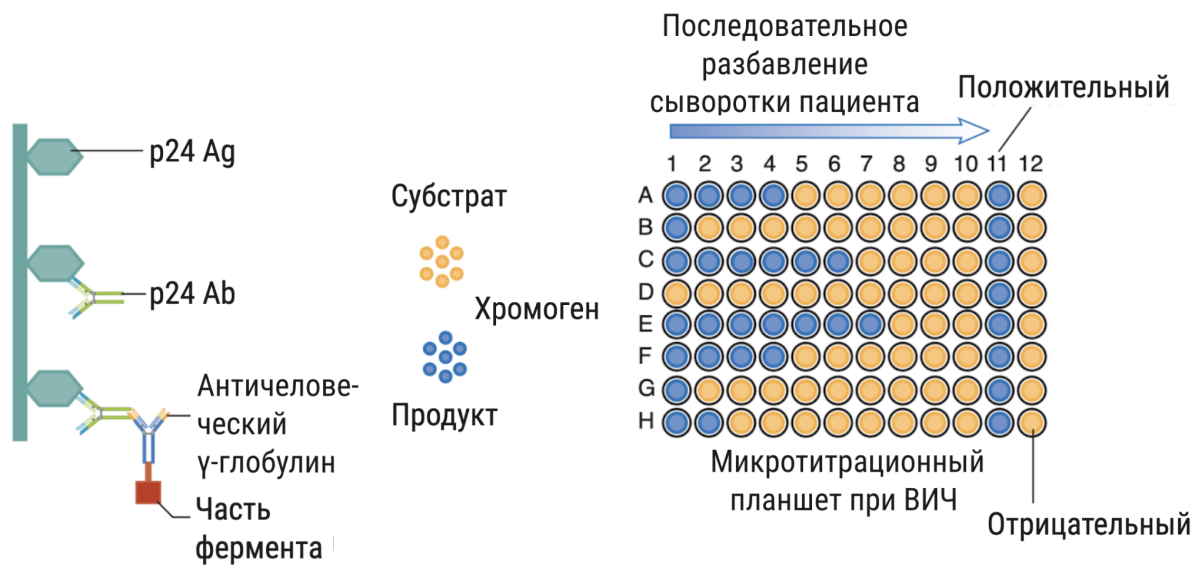


Рис. I-9-15. ИФА

Сортировка клеток с активированной флуоресценцией (проточный цитофлуориметрический анализ)

Сортировка клеток с активированной флуоресценцией (FACS⁴⁹) — процедура, применяемая для быстрого анализа типа клеток в комплексной смеси. Она выполняется посредством сортировки клеток на разные популяции (группы), основанной на их связывании со специфичными флуоресцентно мечеными антителами. Используя антитела к поверхностно-клеточным маркерам, конъюгированных с разными флуоресцентными красителями, представляется возможным анализировать относительное количество клеток, присутствующих в конкретном месте ткани.

Как только клетки проходят сквозь аппарат в едином файле, компьютером генерируется точечный граф, указывающий на интенсивность и цвет флуоресценции каждой клетки в соответствии с осями координат. Каждая точка на графе регистрирует прохождение клетки с определенным уровнем и цветом флуоресценции, вследствие чего темно закрашенные области графа отражают присутствие множества клеток со схожими параметрами.

⁴⁹ от англ. – fluorescence activated cell sorting

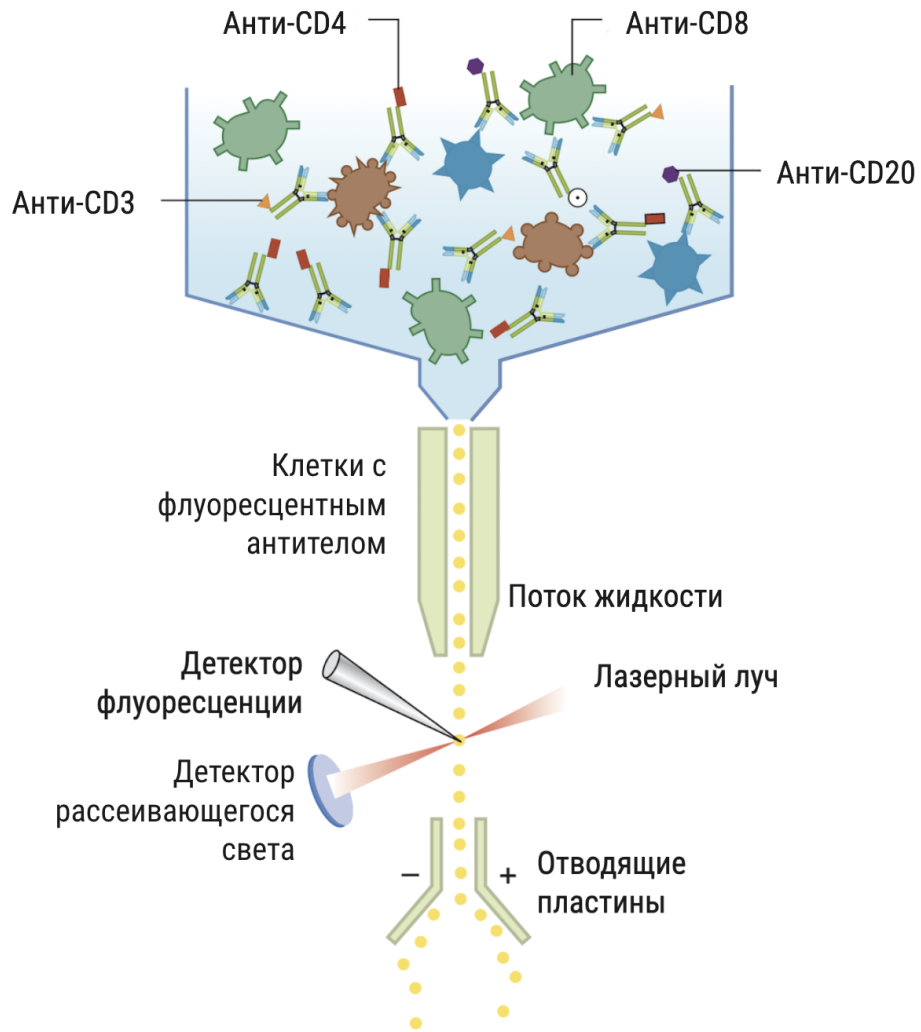


Рис. I-9-16. Анализ проточной цитометрии

ВАКЦИНАЦИЯ

Вакцинация является целой вехой в истории медицины, которая спасла бесчисленное количество жизней от предотвратимых болезней. Её концепция отсылает нас в 1100-е года, когда Китай практиковал искусство вариоляции. Однако, данную практику приписывают Эдварду Дженнеру в 1798, когда тот использовал штамм вируса коровьей оспы в целях защиты детей от натуральной оспы.

В этой главе обсуждаются научные принципы, стоящие за вакцинацией, наряду с обобщением типов вакцин, использующихся в клинической практике на сегодняшний день.

ВТОРИЧНЫЙ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ (ИММУННЫЕ) ОТВЕТЫ

Когда антиген вводится в систему во второй раз, ответ лимфоцитов не заставляет себя ждать, а его результат (уничтожение антигена) и вовсе ускоряется в разы, в сравнении с первичным иммунным ответом. Увеличенная скорость этого ответа обусловлена присутствием потомственных клеток-памяти первичного ответа во всем организме. Амплитуда воспроизводства эффекторных клеток увеличивается ввиду того факта, что активация и клонирование начинаются с более огромного пула отвечающих клеток.

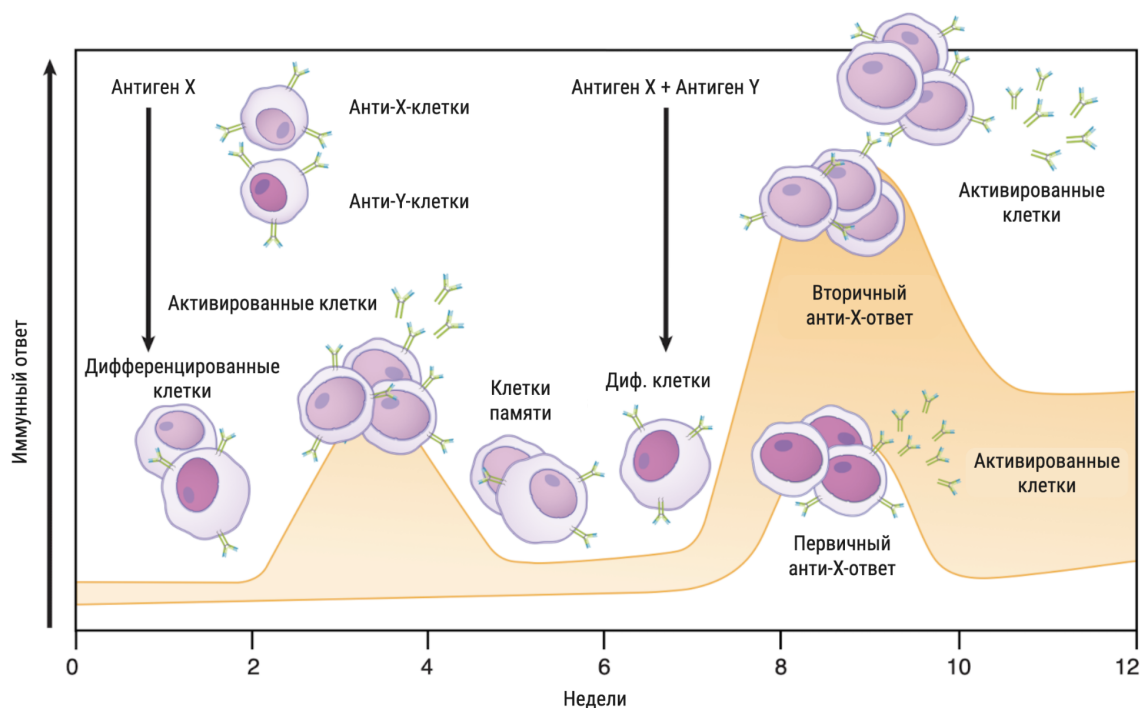


Рис. I-10-1. Первичный и вторичный иммунные ответы

Таблица I-10-1. Первичный vs вторичный иммунный ответ

Характеристика	Первичный ответ	Вторичный ответ
Период ожидания после иммунизации	5-10 дней	1-3 дня
Пиковый ответ	Слабый	Сильный
Изотип антител	IgM, затем IgG	Увелич. IgG, IgA или IgE
Аффинность антител	От переменной до низкой	Высокая (созревание аффинности)
Индукцирующий агент	Все иммуногены	Протеиновые антигены
Протокол иммунизации	Высокая дозировка антигенов (часто с адьювантом)	Низкая доза антигенов (часто без адьюванта)

ТИПЫ ИММУНИТЕТА

Иммунитет к инфекционным организмам может возникнуть как активной, так и пассивной иммунизацией. Целью пассивной иммунизации является временная защита или облегчение уже имеющейся болезни, когда активная иммунизация ставит перед

собой задачу проявления защитного иммунитета и иммунологической памяти. Активная и пассивная иммунизация может быть как естественной, так и искусственной.

Таблица I-10-2. Типы иммунитета

Тип иммунитета	Способ приобретения	Примеры
Естественный	Пассивный	Плацентарный транспорт IgG, молозиво
Естественный	Активный	Восстановление после болезни
Искусственный	Пассивный	Лошадиный антидот против укусов черной вдовы, пауков, змей Лошадиный антитоксин против ботулизма, дифтерии Объединенный иммуноглобулин человека против гепатита А и В, кори, бешенства, ветряной оспы или столбняка "Человеческие" моноклональные антитела против РСВ ⁵⁰
Искусственный	Активный	Компонентная вакцина от гепатита В Вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша Капсульная вакцина против гемофильной палочки Живая или инактивированная вакцина против полиомиелита Аттенуированная вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи Ослабленная вакцина от варицеллы

Пассивная иммунотерапия

Пассивная иммунотерапия может быть ассоциированная с несколькими видами риска:

- Введение антител других видов может привести к продукции IgE антител, которые в состоянии вызвать системную анафилаксию. Продукция IgE после инъекции даже человеческих гамма-глобулинов является своего рода проблемой у

⁵⁰ моноклональные антитела, полученные у мышей, но сплайсированные (сращенные) с постоянными областями человеческих IgG

пациентов с селективной недостаточностью IgA (1:700 в популяции), поскольку данные индивиды не сталкивались ранее с молекулой IgA. Однако этим пациентам могут быть предоставлены IgA-объединенные глобулины.

- Введение антител других видов может вызвать продукцию IgG или IgM антиизотипических антител, которые формируют комплемент-активирующие иммунные комплексы, приводя к возможным реакциям гиперсенситивности III типа.
- Введение антител других индивидов может вызвать ответы против минорных иммуноглобулиновых полиморфизмов или аллотипов.

ТИПЫ ВАКЦИН

Живые вакцины

- **Аттенуированные** (аттенуированные = ослабленные)
 - Состоят из живых организмов, которые утратили возможность вызывать болезнь, но все еще могут реплицироваться в клетках-хостах
 - Лучший вариант для стимуляции как гуморального, так и клеточного иммунных ответов, так как они уподобляются натуральной инфекции и обычно проявляют пожизненный иммунитет
 - Обычно 1 доза обеспечивает иммунитетом, а 2 дозы используются для обеспечения сероконверсии большинства индивидов
 - Опасна для иммунокомпрометированных пациентов, так как даже аттенуированные вирусы могут вызвать у них серьезную патологию; в виду того, что аттенуированные вакцины состоят из живых организмов, существует малая вероятность возвращения их к вирулентной форме
 - Живые вирусные вакцины (против):
 - Рекомендованы в США:
 - Кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR⁵¹)
 - Вируса Варицелла-Зостер (VZV) (от ветряной оспы, и лишая [опояс.]
 - Ротавируса
 - ГРИППа (FluMist)

⁵¹ measles, mumps and rubella

◦ Доступны в США, но рекомендованы только при определенных условиях:

- Полиомиелита (Sabin)
- Натуральная оспы
- Желтой лихорадки

- **Неаттенуированные**

— Используются войсками США против аденовирусов 4 и 7 типов

— Покрываются кишечнорастворимой оболочкой, живые, препарат неаттенуированного вируса

— Формируют асимптоматическую кишечную инфекцию, тем самым индуцируя слизистые IgA клетки памяти; затем эти клетки заселяют слизистую иммунную систему по всему организму

— Таким образом вакцинировавшиеся реципиенты защищаются от аденовируса, проникающего воздушно-капельным путем, который между прочим может приводить и к пневмонии (это единственный пример живой неаттенуированной вакцины, которая используется в клинической практике)

Инактивированные вакцины

- Мертвые организмы, не способные реплицироваться в хостах
- Инактивируются химическим, нежели чем термическим образом, так как нагрев зачастую денатурирует иммуногенные эпитопы
- Обычно требуется несколько доз для достижения желаемого ответа
- Прodуцируют преимущественно гуморальный иммунитет
- Мертвые (инактивированные) вакцины (от):

— Бешенства

— ГРИППа

— Полиомиелита (вакцина Солка)

— Гепатита А

Токсоидные вакцины

- Сделаны из инактивированных экзотоксинов токсигенных бактерий
- Предотвращают болезнь, но не инфекцию

- Токсикоидные вакцины (против):

– Дифтерии, столбняка и бесклеточного коклюша (АКДС)

Препарат вакцины АКДС состоит из токсикоидов как от дифтерии, так и от столбняка, в то время как коклюшный включает в себя нитчатый гемагглютинин и инактивированный коклюшный токсин. Вакцина АКДС признана безопасной с небольшими побочными эффектами, а также активно используется в США.

Полисахаридные вакцины

- Состоят из капсульного полисахарида, обнаруживаемого у многих бактерий
- Способны только вызывать продукцию IgM, поскольку полисахариды не в состоянии приводить к активации Th-клеток (которым, в свою очередь, необходим белок для активации)
- Повсеместно были замещены конъюгированными вакцинами (см. ниже)
- Полисахаридные вакцины (против):

– *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковый полисахарид (PPSV23)

◦ Состоят из 23 капсульных серотипов наиболее инвазивных и часто встречающихся штаммов *S. pneumoniae*

◦ Применяется у взрослых (пожилых) в возрасте >65 или при определенных показаниях, например при спленэктомии, ХОБЛ

Конъюгированные вакцины

- Состоят из капсульного полисахарида, конъюгированного с протеином (обычно токсикоидным, см. рис. 1-10-4); это, в свою очередь, провоцирует T-клеточный иммунный ответ с переключением изотипа
- Воспроизводит бустерный ответ на множественные дозы
- Конъюгированные вакцины (против):

– *Haemophilus influenzae type b* (Hib)

– *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковый конъюгат (PCV13)

◦ Состоят из 13 капсульных изотипов

- Применяются у новорожденных

— *Nisseria meningitidis*

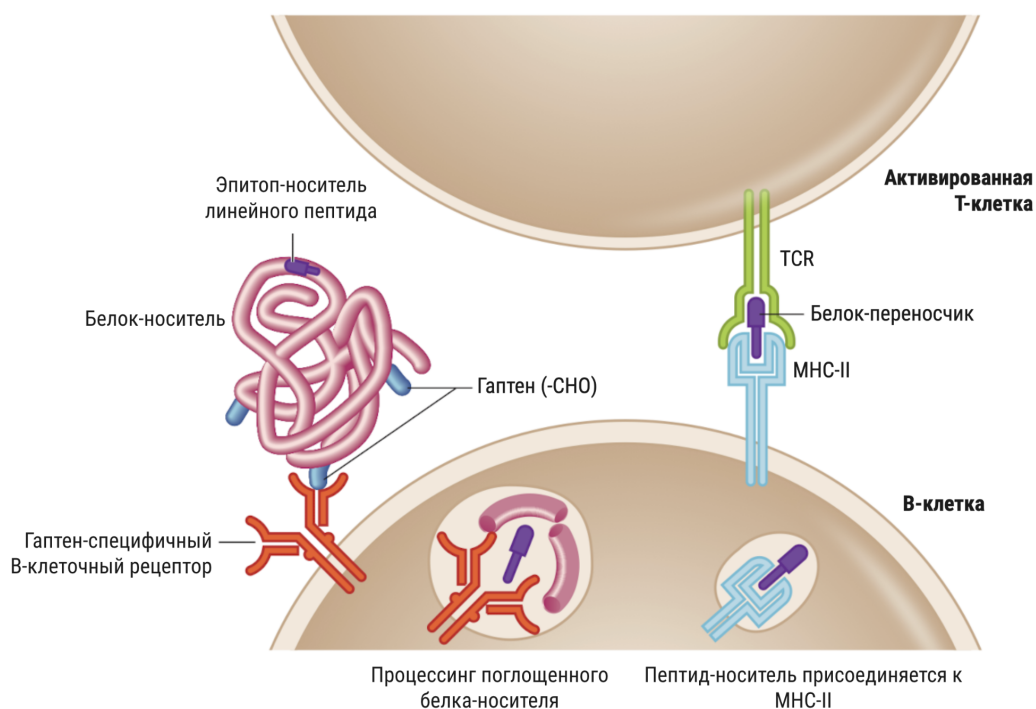


Рис. I-10-2. Пример конъюгированной вакцины

Компонентные вакцины

- Состоят из иммунодоминантного протеина от вируса, выращенного в дрожжевых клетках
 - Например, в вакцине против гепатита В, ген, кодирующий HBsAg, внедряется в клетки дрожжей, которые способны впоследствии синтезировать эту молекулу в питательной среде; затем молекула очищается и используется как иммуноген в вакцине
- Компонентные вакцины (против):
 - Вируса гепатита В (HBV)
 - Поверхностный антиген вируса гепатита В
 - Папилломавируса человека
 - Квадривалентная вакцина с серотипами 6, 11, 16 и 18

◦ 9-валентная вакцина (Gardasil-9) служит для предотвращения >90% видов рака, в отличие от квадριвалентной, которая защищает от 70% возможных раковых патологий; содержит серотипы 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 (выпущена в феврале 2015 года)

ПОЛУЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Стойкость материнских антител влияет на вакцинацию.

- Живые аттенуированные вирусные вакцины прививаются только с возраста >12 месяцев, поскольку остаточные материнские антитела ингибировали бы репликацию и вакцина была бы неэффективной.
- В случае, когда дети находятся в ситуации с чрезвычайно высокой вероятностью контакта с патогеном, данным правилом пренебрегают, однако введение вакцины в возрасте <6-9 месяцев практически всегда связано с необходимостью повторной бустерной вакцинации.
- IgM является единственным изотипом, приходящимся в диагностике инфекций у новорожденных.
- Здоровые младенцы могут переносить несколько инфекций в течение первых нескольких месяцев из-за материнского IgG.
- Дети с болезнями иммунодефицита не заболевают до того момента, пока уровень материнского IgG не понизится.
- Младенцы имеют только 20% от взрослого уровня IgA в возрасте 12 месяцев, потому грудное молоко является важным аспектом их питания.

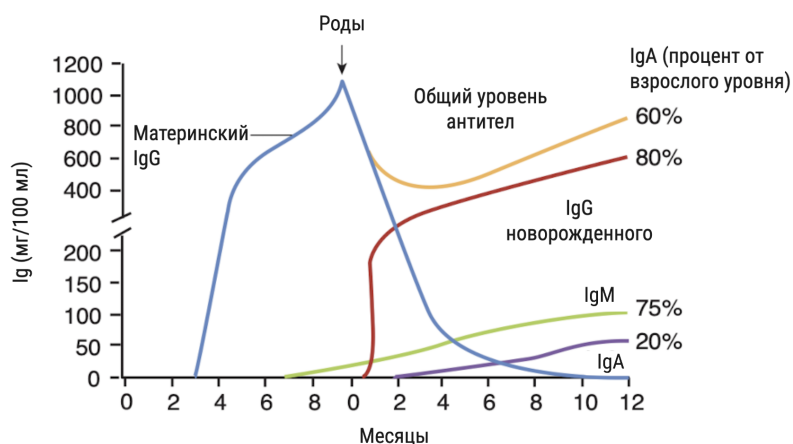


Рис. I-10-3. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке плода и новорожденного ребенка

ГРАФИК ДЕТСКИХ ПРИВИВОК

Ниже приведен список рекомендованных прививок для детей в США. Вакцины, приводимые в нем, обладают высокой эффективностью (см. след. стр.).

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Таблица I-10-3. Бактериальные вакцины

Организм	Вакцина	Тип вакцины
<i>C. diphtheriae</i>	DTaP	Токсикоидная
<i>B. pertussis</i>	DTaP	Токсикоидная с нитчатым гемагглютинином
<i>C. tetani</i>	DTaP	Токсикоидная
<i>H. influenzae</i>	Hib	Капсульный полисахарид и белок
<i>S. pneumoniae</i>	PCV Для детей	13 капсульных серотипов и белок
	PPV Для взрослых	23 капсульных серотипа
<i>N. meningitidis</i>	MCV-4	4 капсульных серотипа (Y, W-135, C, A) и белок

**Рекомендуемое расписание вакцинации для детей и подростков до 18 лет и младше – США, 2020.
(ПАЦИЕНТЫ, КОТОРЫЕ ОТСТАЮТ ИЛИ ОПАЗДЫВАЮТ ОТНОСИТЕЛЬНО ОСНОВНОГО КУРСА, СМ. ГРАФИК НАВЕРСТЫВАНИЯ).**

Пациенты, которые отстают или опаздывают относительно основного графика, обеспечиваются "догоняющей" вакцинацией при первой же возможности, как обозначено зелеными полосами. В целях обеспечить минимальные интервалы между дозами, см. график наверстывания. Прививки для поступающих в школу детей и подростков обозначены серым цветом.

Вакцина	Рождение	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	15 мес.	18 мес.	19-23 мес.	2-3 года	4-6 лет	7-10 лет	11-12 лет	13-15 лет	16 лет	17-18 лет
Гепатит В (НерВ)	1-ая доза	2-я доза		3-я доза													
Ротавирус (RV) RV1 (2 дозы); RV5 (3 дозы)			1-ая доза	2-ая доза	См. заметки												
DTaP (АКДС) (<7 лет)			1-ая доза	2-ая доза	3-я доза				4-ая доза			5-ая доза					
<i>Haemophilus influenzae</i> тип b (гемофильная палочка)			1-ая доза	2-ая доза	См. заметки	3-я или 4-ая доза, см. заметки											
Пневмококковый конъюгат (PCV13)			1-ая доза	2-ая доза	3-я доза	4-ая доза											
Инактивированный полиовирус (IPV; <18 лет)			1-ая доза	2-ая доза	3-я доза						4-ая доза						
ГРИПП					Ежегодная вакцинация (IV) 1 или 2 дозы								Ежегодная вакцинация (IV) только 1 доза				
MMR					См. заметки		1-ая доза					2-ая доза					
Варицелла (VAR)							1-ая доза					2-ая доза					
Гепатит А (НерА)							Серия из 2-ух доз, см. заметки										
Менингококковая (Hib-MenCY ≥ 6 нед.; MenACWY-D ≥ 9 мес.; MenACWY-CRM ≥ 2 мес.)			См. заметки											1-ая доза	2-ая доза		
Tdap (≥ 7 лет)														Tdap			
Папилломавирус человека (HPV)														См. заметки			
Менингококковая В (MenB)														См. заметки			
Пневмококковый полисахарид (PPSV23)											См. заметки						

Диапазон рекомендованных возрастов для всех детей	Диапазон рекомендованных возрастов для догоняющей иммунизации	Диапазон рекомендованных возрастов для конкретных групп с высоким риском	Диапазон рекомендованных возрастов для групп с невысоким риском, которые могут вакцинироваться; является предметом индивидуальной рекомендации врача	Нет рекомендаций
---	---	--	--	------------------

ВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ

Таблица I-10-4. Вирусные вакцины

Вирус	Вакцина	Тип вакцины
Ротавирус	RV	Живая
Полиовирус	IPV	Инактивированная (Salk)
	OPV	Живая (Sabin)
<i>H. influenzae</i>	IIV	Инактивированная
	LAIV	Живая
Вирус ветряной оспы (Варицелла-Зостер)	VAR	Живая
Гепатита А	НерА	Инактивированная
Папилломавирус человека	HPV	Компонентная
Гепатита В	НерВ	Компонентная
Вирус кори	MMR	Живая
Вирус паротита	MMR	Живая
Вирус краснухи	MMR	Живая

Болезни иммунодефицита могут возникнуть в связи с любым аспектом иммунитета, включая как врожденный, так и адаптивные его стороны. Симптомы каждой болезни подчеркивают важность каждого компонента иммунной системы в защите хозяина (организма). Большая часть иммунных расстройств является педиатрическими (детскими) по своей природе и возникают примерно в возрасте 6 месяцев. Это, в свою очередь, говорит нам о важности защитного иммунитета, предоставляемого материнским IgG, который как раз-таки к 6-месячному возрасту полностью истощается и полностью исчезает к 12–15 месяцам.

Другая важная сторона иммунодефицитных расстройств — тот факт, что некоторые из них сцеплены с X-хромосомой и, как следствие, более часты у мужчин, чем у женщин. Поскольку эти заболевания ярко обличают значительность базовых функций иммунной системы, зачастую они проходят тщательные испытания.

ДЕФЕКТЫ ФАГОЦИТОЗНЫХ КЛЕТОК

Таблица I-11-1. Дефекты фагоцитозных клеток

Заболевание	Молекулярный(-ые) дефект(-ы)	Симптомы
Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	Дефицит НАДФН-оксидазы (NOX) (любого из 4 компонентов белка); неспособность продуцирования супероксид-аниона, а также других радикалов O ₂	Рекуррентные инфекции, вызываемые каталаза-положительными бактериями и грибками
Дефицит адгезии лейкоцитов	Отсутствие CD18 – общей β-цепи лейкоцитарных интегринов 3 интегрин, содержащих CD18: LFA-1, MAC-1 и gp150/95	Рекуррентные и хронические инфекции, неспособность образовывать гной и остrochenное (позднее) отделение (перезатие) культы пуповины
Синдром	Нонсенс-мутация в регуляторе	Рекуррентная бактериальная инфекция:

Чедиака-Хигаши	лизосомального траффикинга, CHS1/LYST белке, приводящая к aberrантному слиянию везикул	дефекты хемотаксиса и дегрануляции; отсутствующая активность естественных киллеров; частичный альбинизм
Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	Дефицит неотъемлемого фермента в пентозофосфатном пути (гексозомонофосфатный шунте)	Те же, что и при ХГБ с ассоциированной анемией
Дефицит миелопероксидазы	Дефект в МПО, затрагивающий способность конвертировать пероксид водорода в гипохлорид	Незначительные или отсутствующие
Синдром гипериммуноглобулинемии E	Дефекты в JAK-STAT сигнальном пути, приводящие к ослаблению функции Th17: снижение продукции IFN-γ	Характерные фации, тяжелые рекуррентные синусно-легочные инфекции, патологические переломы костей, задержка молочных зубов, повышенный IgE, экзематозная сыпь

ДЕФЕКТЫ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Таблица I-11-2. Дефекты гуморального иммунитета

Заболевание	Молекулярный(-ые) дефект(-ы)	Симптомы	Лечение
Агаммаглобулинемия бруттона (X-сцепленная)	Дефицит тирозинкиназы Бруттона (btk), приводящий к экспансии пре-B-клетки (предшественника В-клетки); нарушенное развитие В-клеток	Повышенная восприимчивость к инкапсулированным бактериям и вирусам, передающимся через кровь, пониженный уровень Ig всех изотипов, отсутствующий или низкий уровень циркулирующих В-клеток; созревание В-клеток не продвигается дальше этапа пре-B-клетки при поддержании клеточного иммунитета	Ежемесячная заместительная терапия гамма-глобулином, антибиотики против инфекции

X-сцепленный гипер-IgM синдром	Дефицит CD40L на активированных Т-клетках	Высокие титры IgM в сыворотке наряду с отсутствием других изотипов , нормальное число В и Т-клеток, восприимчивость к инкапсулированным бактериям и оппортунистическим патогенам	Антибиотики и гамма-глобулины
Селективный дефицит IgA	Множественные генетические причины	Сниженный уровень IgA и нормальный IgM и IgG с повышенным IgE. Повторяющиеся синусно-легочный и желудочно-кишечные инфекции, ↑ атопия	Антибиотики, НЕ иммуноглобулины
Общий переменный иммунодефицит	Набор синдромов; несколько ассоциированных генетических дефектов	Начало в позднем подростковом возрасте (18-19 лет), около 20-летнем; присутствие В-клеток в периферическом кровотоке, снижающийся со временем уровень иммуноглобулинов; ↑ аутоиммунитет	Антибиотики
Преходящая гипогаммаглобулинемия младенческого возраста	Запоздалое начало нормального синтеза IgG	Обнаруживается на 5-6 месяце жизни, проявляется на 16-30-ых; восприимчивость к пиогенным бактериям	Антибиотики; в тяжелых случаях заместительная терапия гамма-глобулином

ДЕФИЦИТЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

Таблица I-11-3. Дефициты комплемента или его регуляции

Дефициты компонентов системы комплемента	Дефицит	Проявления/диагноз
Классический путь	C1q, C1r, C1s, C4, C2	Заметное увеличение заболеваний иммунных комплексов, учащение инфекций, вызываемых пиогенными бактериями
Оба пути	C3	Рекуррентные бактериальные инфекции, заболевание иммунного комплекса
	C5, C6, C7, C8 или C9	Рекуррентные менингококковые и гонококковые инфекции
Дефициты регуляторных белков системы комплемента	C1-INH (наследственный ангионевротический отек)	Злоупотребление C1, C4 или C2, отек слизистых поверхностей

ДЕФЕКТЫ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Несмотря на то, что пациенты с дефектами В-лимфоцитов способны адекватно справляться с большинством патогенов, когда дефекты Т-лимфоцитов глобально наблюдаются во всех аспектах иммунной системы. Ввиду центральной роли Т-клеток в активации, пролиферации, дифференциации и модуляции практически всех естественных иммунных ответов, аномалии в этих сотовых линиях посылают ударные волны по всей системе (организму). Зачастую прилагаются титанические клинические по анализу причинно-следственных связей в такого рода наследственных заболеваний, а их диагностика обычно проводится методом проб и ошибок, требующая многих лет для выявления окончательного ответа.

Хоть и в некоторых кейсах могут возникнуть сразу оба дефекта: В- и Т-лимфоцитов, начальным проявлением этих заболеваний практически всегда является инфекция, вызываемая грибами и вирусами, которые в норме разрушаются Т-клеточным иммунитетом. Дефект В-клеток, если таковой имеется, зачастую не обнаруживается в первые несколько месяцев жизни, ввиду пассивного трансфера иммуноглобулинов от матери через плаценту или грудное молоко. За сим, иммунная система становится

настолько скомпрометированной, что даже препараты аттенуированных вакцин могут вызвать инфекцию и заболевание.

Таблица I-11-4. Т-клеточные и комбинированные дефициты

Категория	Заболевание	Дефект	Клинические проявления
Селективная Т-клеточная недостаточность	Синдром Ди Джорджи	Гетерозиготная делеция хромосомы 22q11; неспособность образования 3-го и 4-го фарингеальных мешочков , аплазия тимуса	Характерные фации и клиническая триада сердечных пороков, гипокальциемия и гипоплазия вилочковой железы (тимуса)
	Дефицит МНС-I	Неспособность TAP-1 молекул транспортировать пептиды к эндоплазматическому ретикулуму	Дефицит CD8+ Т-клеток, нормальный уровень CD4+ Т-клеток , рекуррентные вирусные инфекции, нормальная гиперчувствительность замедленного типа, нормальная продукция антител
Комбинированная В- и Т-клеточная недостаточность	Синдром Вискотта-Олдрича	Дефект в белке WAS, играющем критическую роль в перегруппировке актинового цитоскелета	Дефектные ответы на бактериальные полисахариды и низкий уровень IgM, постепенная утрата гуморального и клеточного ответов, тромбоцитопения и экзема Возможное повышение уровня IgA и IgE
	Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)	Дефект АТМ-киназы, вовлеченной в процесс обнаружения повреждений в ДНК и прогрессии по клеточному циклу	Атаксия (аномалия походки), телеангиэктазия (расширение/искривление глазных капилляров), дефицит продукции IgA и IgE
Полная функциональная В- и Т-клеточная недостаточность	Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД)	Дефекты общей γ -цепи рецептора IL-2 (присутствует в рецепторах к IL-4, 7, 9, 15), X-сцепленный	Хроническая диарея; поражения кожи, полости рта и горла; оппортунистические (грибковые) инфекции; низкий уровень циркулирующих лимфоцитов; невосприимчивость клеток к митогенам

		Дефицит аденозиндезаминазы (результатирует образованием токсичных метаболитов в клетках)	Клиническое сходство с X-сцепленным ТКИД & неврологический дефицит
		Нонсенс-мутации в гене <i>rag1</i> или <i>rag2</i>	Полное отсутствие В+ Т-клеток
	Синдром "голых" лимфоцитов/ дефицит МНС-II	Неспособность экспрессии МНС-II, дефекты факторов транскрипции	Присутствуют Т-клетки, реагируют на неспецифические митогены, отсутствие РТПХ, дефицит CD4+ Т-клеток, гипогаммаглобулинемия. Клинически наблюдается как тяжелый комбинированный иммунодефицит

Гиперсенситивность и аутоиммунные заболевания

12

Болезни гиперчувствительности представляют собой такие состояния, при которых во время иммунных ответов возникает сопутствующее повреждение тканей. Это может происходить от неконтролируемых или чрезмерных ответов на **посторонние** антигены или ввиду **неспособности к самотолерантности**, что свидетельствует об аутоиммунных заболеваниях.

2-мя принципиально важными факторами, обуславливающими клинические и патологические последствия данных состояний, являются **тип вызванного иммунного ответа**, а также **природа и локализация возбуждающего** (данное состояние) **антигена**.

Общие черты реакций гиперчувствительности являются таковыми:

- Первый контакт с антигеном “сенсibiliзирует” лимфоциты.
- Последующие же контакты приводят к деструктивной реакции.
- Ответ является специфичным к конкретному антигену или перекрестно реагирующему веществу.

Болезни гиперчувствительности классифицируются согласно эффекторному механизму, который вызывает повреждение ткани, и обычно таковых выделяют 4.

Таблица I-12-1. Классификация иммунологических заболеваний

Типы реакций гиперчувствительности	Иммунный механизм	Механизм повреждения ткани
Немедленного типа (ГНТ)/ анафилактическая (I тип)	Активация Th2-клеток, результирующая продуцированием IgE, который в свою очередь присоединяется к FcεR на тучных клетках, базофилах и эозинофилах	Мгновенная реакция <ul style="list-style-type: none">• Дегрануляция и высвобождение вазоактивных аминов (напр., гистамина) и протеаз Реакция поздней фазы <ul style="list-style-type: none">• Синтез и секреция простагландинов и лейкотриенов• Цитокин-индуцированное воспаление и экстравазация лейкоцитов

Антителозависимый/цитотоксическая (II тип)	Взаимодействие циркулирующих IgM и IgG с антигенами на поверхностях клеток или внеклеточного матрикса	Комплемент-опосредованный (цитотоксический) <ul style="list-style-type: none"> Опсонизация и усиление фагоцитоза Задействование и активация воспалительных клеток Нецитотоксический <ul style="list-style-type: none"> Изменение физиологии клетки
Иммунокомплексная (III тип)	Осаждение иммунных комплексов, состоящих из IgM или IgG и растворимого антигена	Комплемент-опосредованное задействование и активация воспалительных клеток, результирующая в некоторых комбинациях артрита, васкулита и/или нефрита
Замедленного типа (ГЗТ) (IV тип)	Воспалительные цитокины, IFN- γ и IL-17, продуцированные CD4+ Th1- и Th17-клетками, соответственно	Цитокин-опосредованное повреждение ткани <ul style="list-style-type: none"> Активация макрофагов IFN-γ Задействование и активация нейтрофилов посредством IL-17 Направленное уничтожение <ul style="list-style-type: none"> Активация макрофагов IFN-γ
		CD8+ ЦТЛ (Т-клеточно-опосредованный цитолиз) Направленная клеточное уничтожение, цитокин-опосредованное воспаление

I ТИП (НЕМЕДЛЕННЫЙ) ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

I тип является единственным типом гиперчувствительности, опосредованный IgE-антителами и тучными клетками. Он проявляется в течение нескольких минут после повторного контакта с антигеном. IgE-ответ является нормальным защитным ответом на многих многоклеточных паразитов, которые слишком огромны в размерах для фагоцитоза или уничтожения посредством цитопатических механизмов. Однако приблизительно 20% всех индивидов в США проявляют подобную реакцию иммунного ответа против безвредных окружающих антигенов, как перхоти домашних животных или цветочной пыльцы; эти ответы называются **атопическими** или **аллергическими**.

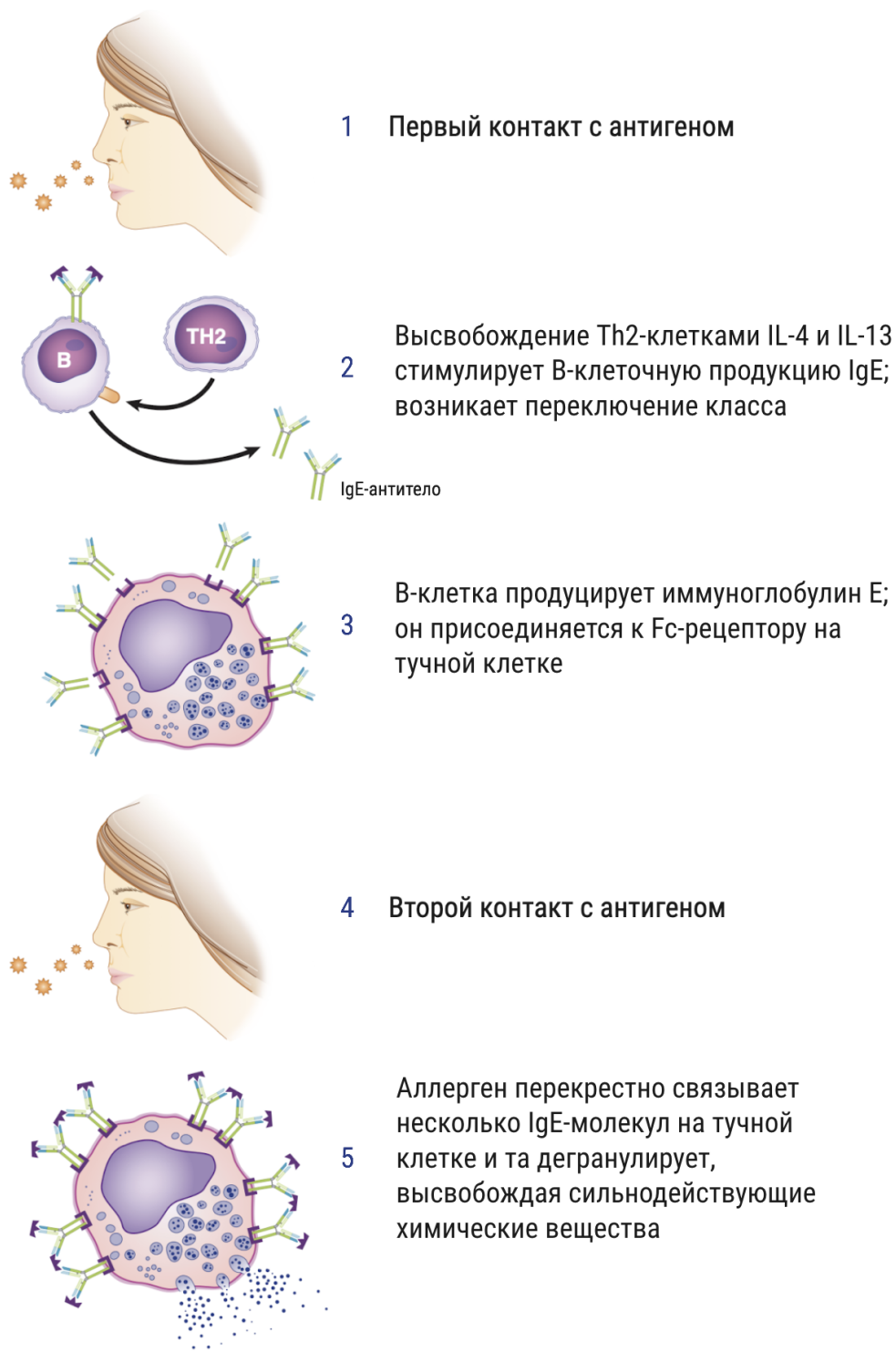


Рис. I-12-1. Развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа

Эффекторные клетки, принимающие участие в реакции ГНТ: тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Растворимые вещества, которые они высвобождают в область воспаления, и вызывают симптомы реакции. Спустя примерно 2-4 часа после начала

высвобождения этих медиаторов во время немедленного ответа, начинается реакция поздней фазы, опосредованная продуктами каскада арахидоновой кислоты.

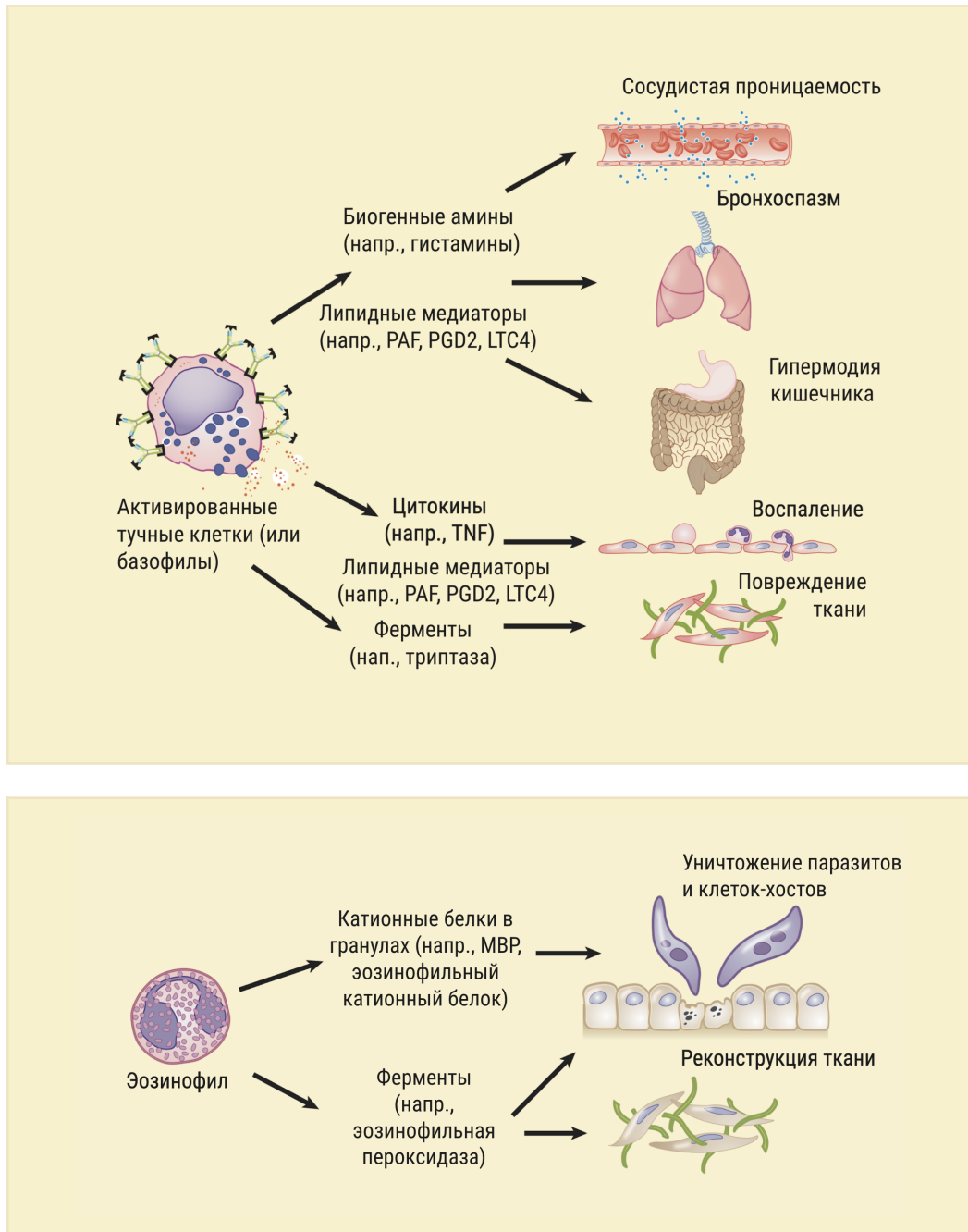


Рис. I-12-2. Медиаторы I типа гиперчувствительности

Таблица I-12-2. Медиаторы тучной клетки

Накапливаемые и высвобождаемые медиаторы	Эффект
Гистамин	Сокращение гладкой мускулатуры; высокая сосудистая проницаемость
Гепарин	Антикоагулянт
Фактор хемотаксиса эозинофилов А (несколько цитокинов)	Хемотаксический
Медиаторы, синтезированные из арахидоновой кислоты	Эффект
Простагландины D ₂ , E ₂ , F _{2α}	Усиленное сокращение гладкой мускулатуры и сосудистая проницаемость
Лейкотриены C ₄ , D ₄ , E ₄ (липоксигеназный сигнальный путь)	Усиленное сокращение гладкой мускулатуры и сосудистая проницаемость
Лейкотриен B ₄	Хемотаксический эффект. для нейтрофилов

Таблица I-12-3. Аллергические реакции, вызывающие их аллергены и их клинические проявления

Аллергозы	Аллергены	Клинические данные
Аллергический ринит (сенная лихорадка)	Деревья, травы, пыль, кошки, собаки, клещи	Отёк, раздражения, слизь в слизистой полости носа
Системная анафилаксия	Укусы насекомых, реакция на лекарства	Бронхиальный и трахеальный спазм, полная вазодилатация и смерть
Аллергия на еду	Молоко, яйца, рыба, хлопья, зерна	Крапивница и проблемы с ЖКТ
Волдыри и вспышки	Кожный тест на аллергены in vivo	Местный отек кожи, покраснение, расширение кровеносных сосудов
Астма	Вдыхаемые вещества	Бронхиальный и трахеальный спазм, отек, продукция слизи, массивное воспаление

II ТИП (АНТИТЕЛОЗАВИСИМЫЙ) ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Антитела, воздействующие против антигенов, расположенных на клеточной поверхности и внеклеточном матриксе, вызывают заболевания, **специфичные для**

тканей, где присутствуют те самые антигены; обычно они не являются системными. В большинстве случаев эти антитела представляют собой **аутоантитела**, однако они могут производиться для противодействия чужеродному антигену, который перекрестно реагирует с собственными компонентами ткани.

Эти антитела могут повреждать ткань посредством 3-х основных механизмов:

- Опсонизация клеток
- Активация системы комплемента, которая задействует нейтрофилы и макрофаги, вызывающих повреждение ткани
- Возможное связывание с нормальными клеточными рецепторами и вмешательство в их работу

В некоторых типах реакций гиперчувствительности II типа активируется система комплемента и/или активной является АЗКЦ (например, гемолитическая болезнь новорожденных [ГБН]). В других типах клеточная функция изменяется в отсутствие активации системы комплемента и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (например, миастения и болезнь Грейвса). В конце концов, с прогрессией этих болезней, комплексы антиген-антитела могут вызывать локальное повреждение, но ввиду того, что они **не циркулируют**, это повреждение локализуется в специфичной (конкретной) ткани.

Таблица I-12-4. Болезни гиперчувствительности II типа

Заболевание	Антиген-мишень	Механизм патогенеза	Клинические проявления
Цитотоксические			
Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА)	Мембранные белки эритроцитов (Rh, I Ags)	Опсонизация, фагоцитоз и комплемент-опосредованное разрушение эритроцитов	Гемолиз, анемия
Острая ревматическая лихорадка	Антиген клеточной стенки стрептококка; Ab перекрестно реагирует с миокардиальным Ag	Воспаление, активация макрофагов	Миокардит, артрит
Синдром Гудпасчера	Коллаген IV типа в базальной мембране в клубочках почек и альвеолах легких	Комплемент- и FcR-опосредованное воспаление	Нефрит, кровоизлияние в легкие, линейное отложение Ab (иммуноглобулинов)

Трансфузионная реакция (реакция на переливание)	Гликопротеины крови по ABO	Изогемагглютинины IgM, образованные естественным образом в ответ на нормальную бактериальную флору, вызывают опсонизацию & активацию системы комплемента	Гемолиз
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	Белки мембраны тромбоцитов	Ab-опосредованное разрушение посредством опсонизации и активации системы комплемента	Кровотечение
Нецитотоксические			
Миастения	Рецептор ацетилхолина	Антитела ингибируют связывание ацетилхолина, подавляет функцию рецепторов	Мышечная слабость, паралич
Болезнь Грейвса	Рецептор тиреотропного гормона	Ab-опосредованная стимуляция рецепторов тиреотропного гормона	Гипертиреоз с последующим гипотиреозом
Диабет II типа (инсулин-резистентный)	Рецептор инсулина	Антитела ингибируют связывание инсулина	Гиперкальциемия
Злокачественная анемия	Внутренний фактор париетальных клеток желудка (фактор Касла)	Нейтрализация внутреннего фактора, снижение абсорбции витамина B12	Аномальный эритропоэз, анемия

Важный пример гиперчувствительности II типа — ГБН (гемолитическая болезнь новорожденных), также известная как эритробластоз плода. у плода это заболевание происходит из-за транспорта IgG (материнского), специфичного для одного из антигенов резус-белка (RhD), через плаценту.

Около 85% людей имеют положительный резус-фактор (Rh+). Если беременная женщина обладает отрицательным резус-фактором (Rh-), а отец Rh+, существует вероятность того, что плод также будет Rh+. Данное явление не вызовет никаких проблем при первой беременности, так как материнская иммунная система обычно не соприкасается с антигенами крови плода до момента отделения плаценты в момент рождения. Однако в

это время Rh⁺ эритроциты новорожденного попадут в кровоток матери и стимулируют Т-клеточный иммунный ответ, результирующий, в конце концов, образованием В-клеток памяти, способных продуцировать IgG-антитела против RhD.

При следующей беременности с Rh⁺ плодом, эти материнские IgG смогут транспортироваться через плаценту, реагировать с Rh⁺ эритроцитами плода и активировать систему комплемента, приводящую к гемолитической болезни. ГБН может быть предотвращена лечением Rh(-)-матери средством RhoGAM®, препаратом человеческих анти-RhD-антител, на 28 недели беременности и повторно в течение 72 часов после родов. Эти антитела эффективно уничтожают Rh⁺ клетки плода до того, как они смогут образовать RhD-специфичные В-клетки памяти у матери. Также анти-RhD-антитела следует принимать любой Rh- пациентке (индивиду) после любого прерывания беременности.

III ТИП (ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЙ) ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Иммунные комплексы, которые влекут за собой патологию, могут включать как собственные, так и чужеродные антигены, связанные с антителами. Эти иммунные комплексы отфильтровываются из кровотока в малых кровеносных сосудах, ввиду чего зона их непосредственного поражения не совпадает с местом их появления. Эти болезни как правило носят системный характер с небольшой специфичностью относительно ткани или органа.

Таблица I-12-5. Болезни гиперчувствительности III типа

Болезнь	Антиген	Клинические проявления
Системная красная волчанка ⁵²	двуцеп. ДНК, Sm (антиген Смита), другие нуклеопротеины	Нефрит, артрит, васкулит, "волчаночная сыпь" (сыпь в виде бабочки на лице)
Постстрептококковый гломерулонефрит	Антигены стрептококковой клеточной клетки (могут "располагаться" на базальной мембране клубочка)	Нефрит, "комковато-бугристые" отложения
Реакция Артюса-Сахарова	Любой вводимый белок	Локальная боль и отек
Сывороточная болезнь	Разнообразные белки	Артрит, васкулит, нефрит
Узелковый полиартериит	Антиген вируса гепатита В	Системный васкулит

⁵² Другие аутоиммунные заболевания, коррелирующие с производством антиядерных антител, включают диффузный системный склероз (антитела к ДНК-топоизомеразе 1), ограниченную склеродермию (CREST-синдром; антитела к центромерным белкам) и синдром Шегрена (антитела к рибонуклеопротеинам).

IV ТИП (Т-КЛЕТОЧНЫЙ/ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА) ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Т-лимфоциты могут вызвать повреждение ткани запуская реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) или же направленно уничтожая клетки-мишени. Эти реакции запускаются CD4+ Th1-, Th17-клетками или CD8+ ЦТЛ, которые активируют макрофагов, задействуют нейтрофилы и индуцируют воспаление. Эти Т-клетки могут быть аутореактивными или специфичными к чужеродным белковым антигенам, присоединенным к тканям. Т-клеточное повреждение ткани является общим явлением во время защитного иммунного ответа против стойких внутриклеточных микробов.

Таблица I-12-6. Болезни гиперчувствительности IV типа

Болезнь	Специфичность патогенных клеток	Клинические проявления
Туберкулиновая проба	PPD-тест (туберкулин и миколиновая кислота)	Уплотнение кожи (гранулема)
Контактный дерматит	Никель, ядовитый плющ/добовые катехолы, гаптен/переносчик	Везикулярные поражения кожи, зуд, сыпь
Тиреоидит Хашимото⁵³	Неизвестный антиген щитовидной железы	Гипертиреоз
Рассеянный склероз	Основной миелиновый белок	Прогрессивная демиелинизация, помутнение зрения, паралич
Ревматоидный артрит⁵³	Неизвестный антиген синовиальной оболочки сустава (коллаген II типа?)	Ревматоидный фактор (IgM против Fc-области IgG), альфа-циклические цитруллинированные пептидные (α-CCP) антитела, хронический артрит, воспаление, разрушение суставного хряща и кости
Инсулинозависимый (сахарный) диабет (I типа)⁵³	Антигены островковых клеток, инсулин, декарбоксилаза глутаминовой кислоты и др.	Хроническое воспаление и разрушение В-клеток, полидипсия, полиурия, полифагия, кетоацидоз
Синдром Гийена-Барре⁵³	Миелин периферических нервов или ганглиозиды	Восходящий паралич, демиелинизация периферических нервов

⁵³ Болезни, классифицированные как патологии IV типа, при которых антитела присутствуют и используются как клинические маркеры

Целиакия	CD4+ клетки – глиадин, CD8+ клетки – экспрессируемая во время стресса молекула, подобная HLA-I	Глютен-чувствительная энтеропатия
Болезнь Крона	Неизвестный антиген, комменсальные бактерии?	Хроническое воспаление кишечника Th1 и Th17-клетками, обструкция (запор)

ПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУНИТЕТА

Ключевым фактором в развитии аутоиммунитета является распознавание собственных антигенов аутореактивными лимфоцитами, которые активируются, пролиферируют и дифференцируются для производства эффекторных клеток и цитокинов, которые и повреждают ткани. Аутоиммунитет изначально должен происходить от нарушения механизмов центральной толерантности, так как клетки “проходят подготовку” в костном мозге и тимусе (*см. главу 3*).

Самореактивные лимфоциты, которые уклоняются от механизмов центральной толерантности, подвергаются различным механизмам периферической толерантности. 3-мя первичными механизмами, которые индуцируют периферическую толерантность являются анергия, удаление (делекция) и подавление (суппрессия).

В-лимфоциты, которые распознают собственные антигены в отсутствие Т-клеточного сигналинга, становятся анергичными и в больших количествах экспрессируют IgD на своей поверхности, исключая их из вторичных лимфоидных тканей. Затем анергичные В-лимфоциты не получают способность воспринимать сигналы, необходимые для выживания, и проходят апоптоз. В добавок ко всему, В-лимфоциты обладают ингибирующими рецепторами, которые могут задействоваться, когда распознается, что собственный антиген подавляет их активность.

Как и с аутореактивными В-лимфоцитами, Т-лимфоциты, распознающие собственные антигены в отсутствие должных костимулирующих сигналов, подвержены анергии или делекции. Анергия может являться результатом сбоя как в TCR-сигналинге, так и связывании ингибирующего рецептора, CTLA-4 или PD-1. Делекция аутореактивных Т-лимфоцитов происходит из-за апоптоза, активирующегося каспазным или Fas сигнальными путями.

Аутореактивные Т-лимфоциты также суппрессируются Tregs-клетками. Хотя и большая часть Tregs образуется во время центральной толерантности, некоторые могут появиться и на периферии. Tregs секретируют IL-10 и TGF-β, которые ингибируют активацию лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. На поверхности Tregs в высоких концентрациях экспрессируется CTLA-4 и “обучен” связывать и изолировать

костимулирующую молекулу B7, которая, в противном случае, использовалась бы для активации Т-лимфоцитов.

Развитие аутоиммунного заболевания происходит и ввиду комбинации генетических факторов и факторов окружающей среды, наряду с гормональными “триггерами”. Среди наиболее тесно связанных генетических факторов, связанных с развитием аутоиммунного заболевания, являются HLA-гены. Также известно влияние на аутоиммунитет и явление полиморфизма в не-HLA-генах.

Таблица I-12-7. Примеры иммунологических заболеваний, связанных с HLA

Болезнь	Аллель HLA
Ревматоидный артрит	DR4
Инсулинозависимый (сахарный) диабет	DR3/DR4
Рассеянный склероз, синдром Гудпасчера	DR2
Системная красная волчанка	DR2/DR3
Гормональный анкилозирующий спондилит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, реактивный артрит	B27
Целиакия	DQ2 или DQ8
Болезнь Грейвса	B8

Инфекции и повреждение ткани (травма ткани) могут изменять способ презентации собственных антигенов лимфоцитам и служить “триггером” в развитии заболевания. Ввиду того, что реакции аутоиммунитета к одному аутоантигену могут вызывать повреждения других тканей и выявлять другие потенциальные для распознавания антигены, аутоиммунные заболевания, как правило, являются хроническими и прогрессирующими.

ОБЗОР

Трансплантация — процесс изъятия клеток, тканей или органов (**трансплантат**) от одного индивида (**донора**) и имплантации их в другого индивида или в другую часть того же индивида (**хоста** или **реципиента**). **Переливание крови** является частным случаем трансплантации и наиболее часто применяемым на сегодняшний день, при котором циркулирующие клетки крови или плазму переливаются от одного индивида другому. Как мы видим по предыдущим главам, иммунная система тщательно эволюционировала в механизмах распознавания мелких изменений собственных антигенов, которые отражают внедрение пагубных микробов или таких патологических процессов, как рак. К несчастью, наряду с этим этот же мощный механизм собственной защиты препятствует трансплантации, потому что ткани, внедряемые от другого индивида, распознаются как “подмененные” посредством “обученных” клеток иммунной системы реципиента (хоста).

Пассивная иммунотерапия

В медицине существует несколько различных типов трансплантатов:

- Аутологичные трансплантаты (**ауто трансплантаты**) — это те, ткань которых пересаживается с одного места на другое одного и того же индивида (пересадка кожи при ожогах или пересадка коронарных артерий подкожными венами).
- **Изотрансплантаты (сингенные трансплантаты)** — такие, которые трансплантируются между генетически идентичными индивидами (монозиготные близнецы).
- **Аллогенные** трансплантаты — трансплантаты, которые пересаживают между генетически разными индивидами одного вида (пересадка почки).
- **Ксеногенные** трансплантаты трансплантируются между индивидами разных видов (свиные клапаны сердца заменяют человеческие).

1 МЕХАНИЗМЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Распознавание трансплантированных клеток как своих или как чужих обусловлено чрезвычайно полиморфными генами главного комплекса гистосовместимости, который экспрессируется **кодоминантным** образом. Это означает, что каждый индивид наследует полный набор или **гаплотип** от каждого из родителей и практически удостоверяет, что 2 генетически неродственных индивида будут обладать характерными различиями в антигенах, экспрессируемых на их клетках.

Конечный результат сводится к тому, что все трансплантаты, кроме ауто трансплантатов, будут идентифицироваться как вторгшиеся чужеродные белки и уничтожены посредством **отторжения трансплантата**. Даже сингенные трансплантаты между одинаковыми близнецами могут экспрессировать различные распознаваемые антигенные ввиду соматических мутаций, которые возникают с течением развития индивида. По этой причине все реципиенты, прошедшие пересадку трансплантатов, кроме ауто трансплантатов, должны сопровождаться в какой-то степени на протяжении всей жизни иммуносупрессивной терапией с целью избежать реакций отторжения.

Временная последовательность отторжения аллогенного трансплантата отличается в зависимости от типа ткани, однако всегда проявляет специфичность и память. Как только трансплантат пронизывается сосудами, CD4⁺ и CD8⁺ клетки реципиента, которые мигрируют в трансплантат, сенсibiliзируются и проли в ответ как на главные, так и незначительные различия гистосовместимости. В эффекторной фазе отторжения цитокины Th-клеток играют критическую роль в стимуляции макрофагов, цитотоксических Т-клеток и даже антитело-опосредованного (клеточного) уничтожения. Как интерфероны, так и TNF- α и - β усиливают экспрессию молекул MHC-I в трансплантате, IFN- γ также усиливает экспрессию MHC-II, повышая восприимчивость клеток трансплантата к MHC-рестриктированному уничтожению.

Феномены отторжения аллогенного трансплантата классифицируются в соответствии с временем их активации и типом преобладающего эффекторного механизма.

Острейшее отторжение

- Время возникновения: от минут до часов
- Возникает из-за предварительно сформированных антител, переливания крови, мультипаритета или предыдущих трансплантаций органов (цитотоксический II тип гиперчувствительности)
- Антитела присоединяется к пересаженной ткани и активируют систему комплемента и коагуляционный каскад, результирующие тромбозом и ишемическим некрозом
- Редки, ввиду кросс-совместимости крови

Острое отторжение

- Время возникновения: от дней до недель; тайминги и механизмы схожи с первичным иммунным ответом
- Индуцировано аллоантигенами (преимущественно МНС) в трансплантате
- Как CD4+, так и CD8+ T-клетки играют роль наряду с антителами (нормальный иммунный ответ)
- Иммуноterapia в основном является эффективной мерой по предотвращению отторжения такого типа

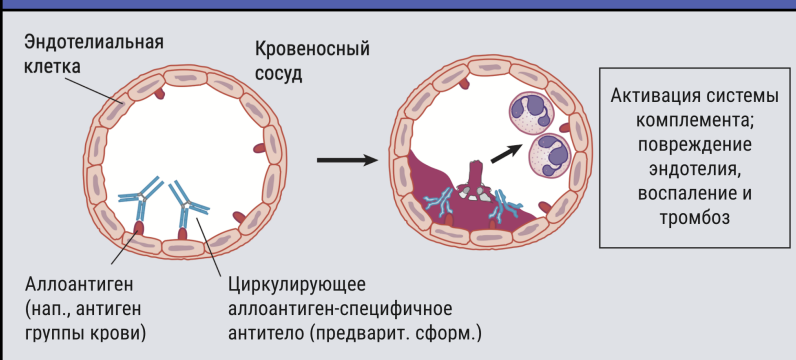
Ускоренное острое отторжение

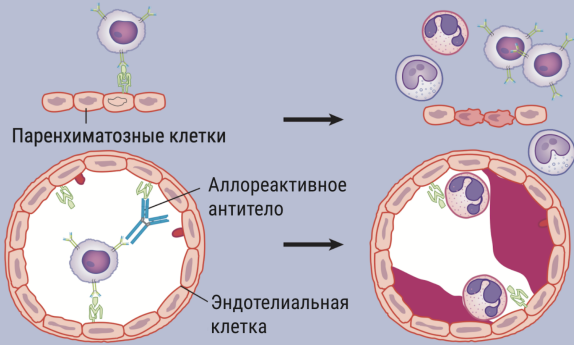
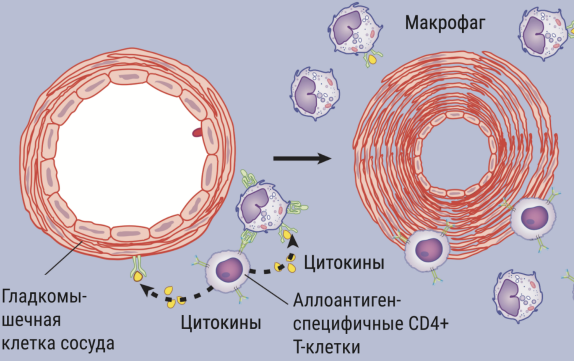
- Возникает в течение нескольких дней; тайминги и механизм схожи с ответом, вызываемым клетками памяти

Хроническое отторжение

- Возникает от месяцев до нескольких лет
- Преимущественно T-клеточно-опосредованный
- Сложно в лечении и обычно результирует отторжением трансплантата
- Этиология до сих пор отчетливо не ясна; вероятно, причиной возникновения является вирусные инфекции

Таблица I-13-1. Тип и темп реакций отторжения

Тип отторжения	Затрачиваемое время	Механизм & патогенез
Острейшее отторжение	Минуты – часы	 <p>Эндотелиальная клетка</p> <p>Кровеносный сосуд</p> <p>Аллоантиген (нап., антиген группы крови)</p> <p>Циркулирующее аллоантиген-специфичное антитело (предварит. сформ.)</p> <p>Активация системы комплемента; повреждение эндотелия, воспаление и тромбоз</p>

Острое отторжение	Дни – недели	 <p>Повреждение паренхиматозных клеток, интерстициальное воспаление</p> <p>Эндотелиит</p> <p>Паренхиматозные клетки</p> <p>Аллореактивное антитело</p> <p>Эндотелиальная клетка</p>
Ускоренное острое отторжение	Дни	То же, что и выше, но опосредовано ответами клеток памяти
Хроническое отторжение	Месяцы – годы	 <p>Последствия неопределенные: хроническая реакция ГЗТ в сосудистой стенке, пролиферация клеток мышц интимной области, сосудистая непроходимость</p> <p>Макрофаг</p> <p>Цитокины</p> <p>Аллоантиген-специфические CD4+ Т-клетки</p> <p>Цитокины</p> <p>Гладкомышечная клетка сосуда</p>

БОЛЕЗНЬ “ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА”

Особым случаем трансплантации ткани является, когда в качестве ткани выступает костный мозг. Ввиду того, что костный мозг является источником плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток, он может использоваться для восстановления миелоидных, эритроидных и лимфоидных клеток реципиента, который утратил таковые клетки из-за злокачественной опухоли или за курсов химиотерапии. Также ввиду того, что костный мозг является источником и зрелых Т-лимфоцитов, является необходимым изъять эти клетки перед трансплантацией с целью избежать появления болезни “трансплантат против хозяина” у реципиента. В данном особом случае отторжения, любые зрелые Т-клетки, остающиеся в трансплантате костного мозга, могут атаковать аллогенные МНС-несущие клетки реципиента и вызвать широко распространенную смерть эпителиальных клеток, сопровождающуюся сыпью, желтухой, диареей и желудочно-кишечным кровотечением.

Клиническая корреляция

Моноклональные антитела используются в лечении и предотвращении отторжения трансплантата наряду с классической терапией (кортикостероидами, циклоспорином А, рапамицином и т. д.).

Препарат/мишень	Механизм действия
Даклизумаб, базиликсимаб (рецептор анти-IL-2)	Блокирует Т-клеточную пролиферацию посредством предотвращения присоединения IL-2, опсонизация IL-2R-переносящих клеток
Муромонаб (анти-CD3)	Блокирует Т-клеточную активацию вызывая апоптоз
Белатацепт (CTLA-4-Ig)	Ингибирует Т-клеточную активацию блокируя костимулирующую молекулу В7, присоединяющуюся к CD28
Алемтузумаб (анти-CD52) ⁵⁴	Истощает набор Т-клеток (зарезервированных) соединяясь к ним и вызывая комплемент-опосредованный лизис

⁵⁴ CD52 является маркером, обнаруженном на всех лимфоцитах