

В. И. ПОКРОВСКИЙ
М. М. АВЕРБАХ

В. А. ЛИТВИНОВ
И. В. РУБЦОВ

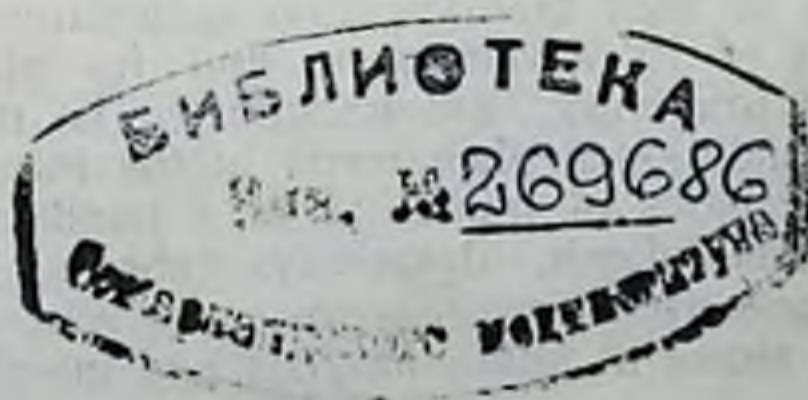
ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

612 017

П 487

**В. И. Покровский, М. М. Авербах,
В. И. Литвинов, И. В. Рубцов**

Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс



Москва «Медицина» 1979

1116

Покровский В. И., Авербах М. М., Литвинов В. И., Рубцов И. В. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1979, 280 с. ил.

В монографии обсуждаются теоретические и прикладные проблемы инфекционной иммунологии: гуморальный и клеточный иммунитет, структура и механизмы синтеза антител, основные модели клеточного иммунитета; Т- и В-клетки, проблемы межклеточного взаимодействия, рецепторы лимфоцитов, медиаторы межклеточного взаимодействия; проблемы толерантности, механизмы развития, поддержания и снятия этого феномена; фагоцитоз, способы переработки антигенов и пути их воздействия на иммунокомпетентные клетки, роль фагоцитирующих клеток в иммунном ответе; проблемы иммуногенетики. Ig-гены, структурные гены иммуноглобулинов, механизмы и способы их проявления в иммунокомпетентных клетках; аллергия, механизмы ее развития и место среди реакций приобретенного иммунитета, аутоиммунитет. Обсуждается роль всех указанных феноменов в инфекционном процессе, а также дается характеристика иммунитета при ряде инфекций (холера, сальмонеллез, дизентерия, туберкулез, лепра, бруцеллез, менингококковая инфекция, листериоз, малярия, шистосомоз).

Монография рассчитана на иммунологов и инфекционистов.

В монографии 20 рисунков, 7 таблиц, библиография 250 названий.

Pokrovsky V. I., Averbakh M. M., Litvinov V. I., Rubtsov I. V. «Acquired immunity and infectious process».

In the monograph there are discussed theoretical and applied problems of infectious immunology; such as: humoral and cellular immunity, structure and mechanisms of antibody synthesis, basic models of cellular immunity; T- and B-cells, problems of cell interactions in immune response, lymphocytes receptors, mediators of cell interaction; problems of tolerancy, mechanisms of development, maintenance and break down of this phenomenon; phagocytosis, modes of antigens processing and their effect on immunocompetent cells, role of phagocytized cells in immune response; problems of immunogenetics, Ir-genes, structural genes of immunoglobulins, mechanisms and modes of their manifestation in immunocompetent cells; allergy, mechanisms of its development and its place among the reactions of acquired immunity; autoimmunity. The monograph discusses the role of all mentioned phenomena in the infectious process and gives the characteristics of immunity in a number of infections, such as cholera, salmonellosis, dysentery, tuberculosis, leprosy, brucellosis, meningococcus infection, listeriosis, malaria, schistosomiasis. The monograph is aimed at immunologists and infectionists.

П 51000—338
039(01)—79 41—79 4114000000

© Издательство «Медицина» 1979

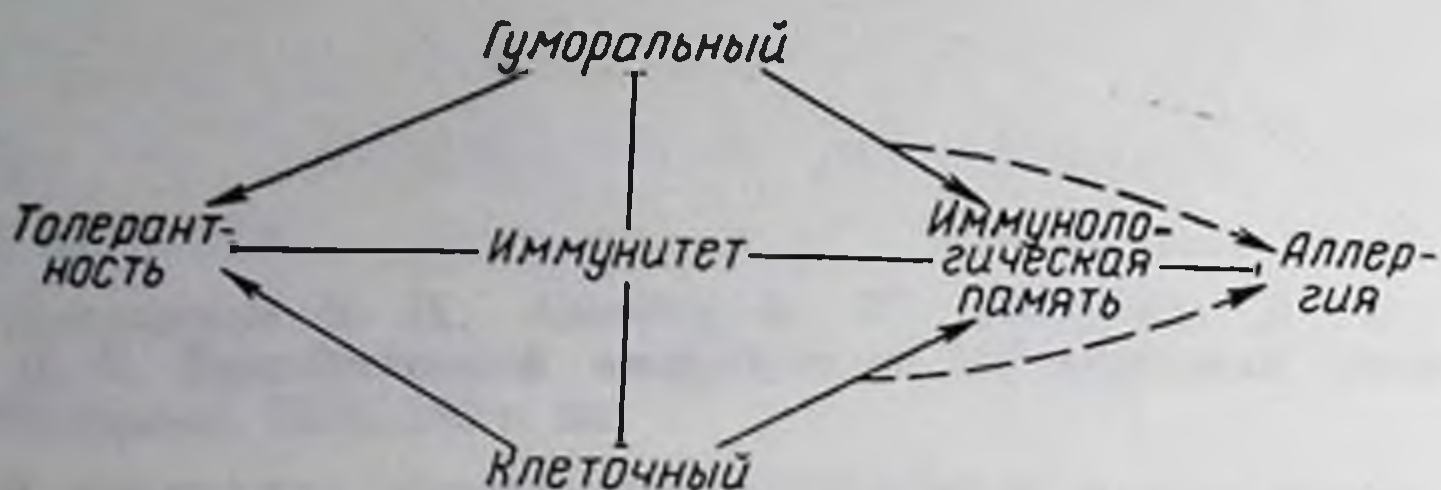
ПРЕДИСЛОВИЕ

Иммунология в настоящее время является одной из наиболее быстро развивающихся отраслей биологии и медицины. В мире издается около ста иммунологических журналов, ежегодно проходят десятки конференций и симпозиумов по иммунологии. Из учения о невосприимчивости к инфекциям иммунология превратилась в обширную отрасль знаний, изучение основ которой необходимо для понимания целого ряда биологических закономерностей. Вместе с тем в связи с успехами теоретической иммунологии в последние годы расширились и углубились представления о механизмах иммунитета при многих инфекционных процессах.

Для того чтобы «очертить» круг задач какой-либо отрасли науки, необходимо определить ее предмет.

Многие годы считалось, как постулировал И. И. Мечников в 1903 г., что иммунитет — это невосприимчивость к инфекционным болезням. В настоящее время известно, что функции иммунитета значительно шире — это не только наиболее универсальная и многокомпонентная система защиты от чужеродных веществ, но и один из основных способов поддержания гомеостаза организма. Вместе с тем системы иммунитета играют существенную роль и в патологии, способствуя индукции различных патологических процессов. С нашей точки зрения наиболее удачное определение иммунитета, соответствующее современному уровню знаний, предложил Р. В. Петров: «Иммунитет — способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации».

Приобретенный иммунитет включает в себя два главных феномена — антителообразование и клеточный иммунитет (схема 1). Другими основными феноменами приобретенного иммунитета являются толерантность и



С х е м а 1. Основные феномены иммунитета.

иммунологическая память. Эти понятия тесно связаны с антителообразованием и клеточным иммунитетом, поскольку реализуются на уровне тех же самых иммунокомпетентных клеток. Еще одним важным феноменом иммунитета является аллергия, которая представляет собой конечный эффект (чаще гиперергического характера) иммунологических реакций. Определение и подробная характеристика всех этих феноменов даны в соответствующих главах. Основным, что объединяет все эти феномены под общим понятием «иммунитет», является их специфичность, т. е. то, что они индуцируются определенным антигеном и их проявления зависят от первичного (сенсibilизация) или повторного контакта с антигеном.

Таким образом, исходя из определения иммунитета и перечня основных составляющих его феноменов, первой основной задачей иммунологической науки является разработка теоретических основ и изучение механизмов различных феноменов приобретенного иммунитета.

В настоящее время хорошо известно, что различная реакция на один и тот же антиген разных индивидуумов и видов определяется генотипом. Исходя из этого, второй основной задачей иммунологии является изучение генетических основ иммунного ответа.

Как известно, в иммунологических реакциях участвуют различные так называемые дополнительные факторы (в первую очередь комплемент и фагоцитоз), которые не являются феноменами приобретенного иммунитета главным образом потому, что реализуемые с их помощью реакции не характеризуются специфичностью и целый ряд иммунологических феноменов осуществляет-

ся с их помощью. Изучение данных факторов это третья основная задача иммунологии.

Как уже было сказано, существует ряд иммунопатологических реакций, которые воспроизводятся в эксперименте или проявляются у людей как «самостоятельно», так и в процессе различных заболеваний, например инфекционного генеза. Изучение этой патологии — четвертая основная задача иммунологии.

Пятой основной задачей иммунологии является применение иммунологических теорий и методов для диагностики различных заболеваний, изучения их патогенеза, характеристики течения (в том числе в связи с лечением). В настоящее время практически нет таких заболеваний, при которых иммунологические методы не применяются с теми или иными целями. Иммунологические методы широко используются в трансплантологии, онкологии, клинике инфекционных болезней и др. Практическая ценность этих исследований при разных заболеваниях пока далеко неоднозначна, однако прогресс в этом направлении очевиден.

То же можно сказать о шестой основной задаче иммунологии — об иммунопрофилактике и иммунотерапии. Если иммунопрофилактика — это достаточно старая область науки и медицинской практики, то иммунотерапия по-настоящему только зарождается как проблема лечения в первую очередь опухолей, кризов отторжения трансплантата, аллергии, аутоиммунных, инфекционных заболеваний и др.

Таким образом, проблемы, которые изучает иммунология, чрезвычайно сложны и многообразны. Они включают не только важнейшие теоретические аспекты, развитие которых необходимо для прогресса разных отраслей биологии, но и чрезвычайно важные задачи практической медицины в диагностике и лечении многих болезней.

Последние десятилетия характеризуются значительным прогрессом в целом ряде разделов иммунологической науки. В 50-е годы были раскрыты механизмы отторжения трансплантата и начаты работы по расшифровке структуры иммуноглобулинов, в конце 60-х и в 70-е годы возникло учение о кооперации клеток в иммунном ответе; качественно новый этап переживает в настоящее время иммуногенетика. В последние годы достижения теоретической иммунологии все более ши-

роко применяются в практической медицине, например в онкологии, в клинике инфекционных болезней и др. Этот поток новых знаний требует обобщений в первую очередь для того, чтобы биологи и врачи, не занимающиеся постоянно теоретическими вопросами иммунологии, были в курсе самых последних ее достижений. Это особенно важно для молодых врачей и биологов, собирающихся посвятить себя исследовательской деятельности в области иммунологии, а также для тех, кто работает в смежных областях биологии.

В отечественной литературе в последнее десятилетие появился ряд монографий, обобщающих самые последние достижения в отдельных разделах иммунологии. Так, в монографиях Р. С. Незлина (1966, 1972) и А. Я. Кульберга (1975, 1978) дается глубокий анализ структуры и функции иммуноглобулинов и антител, а в монографии А. Н. Фонталина и Л. А. Певецкого (1978) — иммунологической толерантности. На русский язык переведены две монографии по вопросам иммуногенетики (Fudenberg H. et al., 1975; McDevitt H. D., Landy M., 1977). Проблемы клинической иммунологии освещены в монографии В. И. Говалло (1977).

Вместе с тем в отечественной литературе имеется мало изданий, в которых обобщались бы работы не по отдельным проблемам, а по всем основным достижениям иммунологии. Из таких изданий можно назвать книгу F. Vignet, переведенную на русский язык в 1971 г., многие положения которой в настоящее время в известной мере устарели, и монографию Р. В. Петрова «Иммунология и иммуногенетика» (1976). С момента издания последней обобщающей книги по иммунологии прошло уже 3 года. За это время целый ряд теоретических положений разработан более глубоко и требует нового освещения. Так, в настоящее время имеются значительные достижения в изучении функции отдельных доменов иммуноглобулинов и структуры активного центра антител, получены новые данные о взаимодействии клеток в иммунном ответе, о возможной структуре рецептора Т-клеток, интенсивно изучается роль супрессии алло- и идиотипа и взаимодействие клонов клеток с разными идиотипами в иммунном ответе и толерантности.

Еще в меньшей степени, чем достижения теоретической иммунологии, освещены проблемы иммунитета при

инфекциях. В отечественной и зарубежной литературе последнего десятилетия практически нет ни одной монографии, в которой бы обобщались и обсуждались на современном уровне знаний вопросы иммунитета при инфекционных болезнях.

Настоящая монография начинается с главы «Инфекционный процесс», в которой освещены наиболее общие положения о патогенезе инфекционных болезней и высказаны предположения о том, в каких звеньях патогенеза инфекций могут принимать участие иммунологические механизмы.

В части I монографии кратко разобраны основные теоретические положения иммунологии с привлечением самых последних данных и некоторых теорий. Разумеется, в каждой главе, помимо результатов исследований последних лет, даны основные общепринятые положения, поскольку без этого невозможно понять новые сведения. В некоторых разделах охарактеризован ряд практических аспектов применения иммунологических знаний (в первую очередь при инфекциях), однако это описание является далеко неполным и служит лишь иллюстрацией к тому, как самые новейшие теоретические знания могут быть применены на практике. Именно, исходя из этого положения, специальная глава посвящена проблемам иммунопатологии, поскольку иммунопатология — это расстройство функции иммунной системы в «чистом виде» и иммунопатологические процессы в эксперименте представляют собой великолепные модели для теоретических исследований и испытания различных препаратов, действующих на иммунную систему.

Специальный раздел посвящен также проблеме антигенемии при инфекционных болезнях, так как с антигенемией тесно связаны основные феномены приобретенного иммунитета и, кроме того, определение антигенов в биологических субстратах (кровь, моча и др.) может иметь большое практическое значение при самых различных инфекционных процессах.

В части II монографии описаны механизмы иммунитета при некоторых инфекциях. Разумеется, число болезней слишком велико для того, чтобы в рамках монографии дать характеристику приобретенного иммунитета хотя бы при значительной их части. При выборе инфекционных болезней мы руководствовались следую-

щими положениями: Во-первых, были выбраны инфекции, иммунитет при которых наиболее изучен; во-вторых, мы попытались представить наиболее «разнообразные» по патогенезу болезни (хронические, кишечные, паразитарные) и, в-третьих, при большинстве болезней, которые рассматриваются в данной монографии, ее авторы имеют собственный опыт работы (исходя из указанных соображений, мы не описываем, например, вирусные и «детские» инфекции).

Объем монографии не позволяет подробно обсудить все вопросы иммунологии, поэтому многие положения приводятся без детальной характеристики экспериментального материала. Исходя из этого, в списке литературы даются ссылки только на наиболее фундаментальные, обобщающие работы последних лет. Кроме того, мы не останавливаемся на ряде проблем, на таких, как трансплантационный иммунитет, иммунитет при вирусных и детских инфекциях, иммунотерапия и т. д., и отсылаем читателя к соответствующим монографиям и обзорам.

Мы полагаем, что данная монография будет полезна инфекционистам, иммунологам, а также врачам и биологам самых различных специальностей, занимающимся проблемами иммунологии.

*В. И. Покровский, М. М. Авербах,
В. И. Литвинов, И. В. Рубцов*

Часть I

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС И МЕХАНИЗМЫ ПРИБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Глава I

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Инфекционный процесс по своей сути представляет комплекс взаимных приспособительных реакций, возникающих в результате внедрения и размножения патогенного микроорганизма в макроорганизме, в котором данный процесс направлен на восстановление нарушенного гомеостаза и равновесия с окружающей средой.

Результатом такого взаимодействия нередко является клиническая форма инфекционной болезни или скрытое ее течение (субклинические варианты), заканчивающееся в большинстве случаев приобретением постинфекционного иммунитета. Исходы инфекционного процесса: клиническое выздоровление и полное освобождение от возбудителя; состояние носительства на фоне продолжающегося инфекционного процесса или гибель макроорганизма. Инфекционный процесс составляет основное содержание более широкого понятия — «инфекция».

Инфекция (лат. *infecto* — вносить нечто вредное, заражать) как биологическое явление в природе характеризует случаи взаимодействия по меньшей мере двух живых систем: патогенного микроорганизма и более высокоорганизованного макроорганизма. Указанное взаимодействие по своей природе антагонистическое, выработано в процессе длительной эволюции и составляет один из активно действующих факторов эволюции. Вот почему в широком понимании инфекционный процесс — это одна из форм борьбы за существование.

В соответствии с динамикой типичного циклического острого инфекционного процесса схематически его можно разделить на: начальные этапы, связанные с внедрением и фазой адаптации возбудителя в месте внедрения или в пограничных с ним областях. При наличии благоприятных условий для возбудителя — генерирование новых поколений и распространение возбудителя за пределы первичного очага — фаза диссеминации. Указанные этапы и фазы соответствуют обычно инкубационному периоду инфекционной болезни, в конце которого отмечается генерализация процесса и переход либо в период продрома, либо сразу в период клинических проявлений болезни или максимального проявления инфекционного процесса. После завершения этого периода начинается угасание клинических признаков заболевания и переход к периоду реконвалесценции или выздоровления. Однако инфекционный процесс далеко не всегда проходит все присущие ему периоды течения и может заканчиваться выздоровлением на ранних этапах, или клинических проявлений не наступает совсем, и инфекционный процесс ограничивается субклиническим коротким течением. Обычно короткое и бурное течение с быстрым окончанием и выздоровлением отмечается у лиц, ранее переболевших данной болезнью или иммунизированных против нее (абортное течение). Иногда инфекционный процесс с самого начала протекает скрыто, но в дальнейшем манифестируется (первично-латентный инфекционный процесс) или проявляется в виде редуцированных симптомов (стертое течение) или атипичных признаков (атипичное течение).

Несколько обособлена группа инфекционных болезней, вызываемых не живым возбудителем, а продуктами их жизнедеятельности, накопленных вне организма в различных субстратах (пищевые продукты, сырье для них).

В патогенезе этих состояний нет инфекционного процесса, а есть лишь его составная часть — процесс интоксикации, тяжесть которой определяется видом и количеством токсина. В течении таких интоксикаций нет цикличности, тем не менее эту группу патологических состояний относят к инфекционной патологии человека или животных на основании наличия этиологического агента, формирования иммунитета (хотя и не-

полноценного), а также возможности развития токсико-инфекционного процесса, вызываемого этими же возбудителями.

Факторы инфекционного процесса

Возбудитель. В течение всей своей жизни высшие организмы контактируют с миром микроорганизмов. Однако инфекционный процесс способна вызывать лишь ничтожно малая (примерно $1/30\,000$) часть представителей микробного мира планеты, отличительным признаком которых является **патогенность**. Патогенность закреплена генетически и является таксономическим понятием, позволяющим подразделять микроорганизмы на патогенные, условно-патогенные и сапрофиты (Петровская В. Г., 1967). Патогенность существует у ряда микроорганизмов как видовой признак, складывается и зависит от составляющих (критериев, факторов), из которых часть может подвергаться значительной изменчивости. Главные из них следующие:

1. **Вирулентность** — мера патогенности, присущая определенному штамму возбудителей (Зильбер Л. А., 1958), при изменении вирулентности патогенность данного штамма обычно изменяется.

2. **Инвазивность** (агрессивность) — способность к преодолению барьеров и распространению в тканях макроорганизма.

3. **Токсигенность** — способность накапливать и выделять различные токсины.

В клинике о степени вирулентности возбудителей можно судить по тяжести и исходам той или иной инфекционной болезни, а в лаборатории — по минимальной дозе возбудителей, способных убить или заразить определенное количество экспериментальных животных (чаще половину из них по тестам LD_{50} или ID_{50}). Основные факторы патогенности в макроорганизме проявляют свое действие не изолированно, а комплексно, поэтому нередко трудно разграничить их индивидуальное влияние. Более того, большинство из них действует взаимосвязанно, а конечный эффект является их интегративным результатом, разным на этапах инфекционного процесса. Начало, течение и исход инфекционного процесса зависят также и от других факторов, приоб-

ретающих иногда решающее значение: от реализации определенных путей передачи возбудителя, чувствительности или устойчивости макроорганизма к данному возбудителю, состояния защитных (прежде всего иммунных) сил, количества возбудителей, места внедрения (ворота инфекции), условий внешней среды и др.

В случае благоприятных условий возбудитель, проникнув в организм, репродуцируется в нем, что приводит к изменению состояния не только макроорганизма, но и самого возбудителя как в сторону увеличения патогенности, так и в сторону ее снижения. Возможно значительное изменение его структуры и функции (например, L-формы). Длительное изменение условий взаимодействия микро- и макроорганизма может приводить к изменениям свойств у обоих партнеров, вплоть до генетически закрепленного признака. Так, у людей проживающих в гиперэндемичных областях по малярии, отмечается генетически обусловленная устойчивость к некоторым возбудителям малярии. Известна передача от клетки к клетке экзогенным путем внехромосомных факторов (плазмиды и эписомы) устойчивости к лекарствам у возбудителя (R-фактор) или фактора колонизации у бактерий (col), нередко сочетающегося с R-фактором. Некоторые авторы даже считают, что внехромосомный характер передачи принимает «эпидемический» характер в микробном мире и может влиять на индуцируемый такими возбудителями инфекционный процесс.

Такая «инфекционная наследственность» (Zinder N. D., 1953) возбудителей является предметом изучения многих исследователей. Возможно, что плазмиды и эписомы могут влиять на клетки тканей макроорганизма сходно с тем, как L-формы и микоплазмы могут индуцировать аутоиммунные патологические процессы (Тимаков, В. Д., 1968; Кудлай Д. Г., 1969).

Установлено, что некоторые энтеропатогенные штаммы кишечной палочки синтезируют бахромчатые антигены K88 и K99, кодируемые плазмидами. Благодаря этим антигенам возбудитель способен прочно прикрепляться на ранних этапах инфекционного процесса к слизистой оболочке кишечника и вызывать диарею у телят и поросят (Smith H., Lingood M., 1972; Jones G., Rutter J., 1974; Selwood R. et al., 1975; Fey H., 1977, и др.). Вообще адгезивность является важным компо-

нентом патогенности микроорганизма. У шигелл Флекснера и у других энтеробактерий процесс прикрепления и проникновения в эпителий кишки зависит от полноценности структуры ЛПС (Петровская В. Г., 1977, и др.). У холерного вибриона на процесс адгезии влияют и другие компоненты (термостабильный компонент поверхности, жгутики, пили, слизь возбудителя) (Fgeter R., 1972; Guentzel M. N. et al., 1975).

Адгезивность холерного вибриона важна не только в начале инфекционного процесса, но и в дальнейшем его течении, например, она способствует сохранению популяции возбудителя в условиях гиперсекреции и повышенной перистальтики кишечника у больных холерой; а также у вибрионосителей (Покровский В. И. и др., 1978). Адгезивность присуща внеклеточным паразитам. По крайней мере в отношении холерного вибриона показано, что он не проникает внутрь энтероцитов экспериментальных животных или человека (Шалыгина Н. Б. и др., 1973; Козырева Л. А. и др., 1978). Любопытно, что, несмотря на внеклеточный характер паразитирования, холерный вибрион обладает набором ферментов (нейраминидаза, гиалуронидаза), которые способствуют инвазии других возбудителей. Однако в данном случае полагают, что нейраминидаза облегчает процесс прикрепления, удаляя с поверхности мембран клеток кишечника сialовые кислоты (Leitch I., 1972), или превращает гликолипид клеток в ганглиозид — рецептор для холерогена (Van Heiningen W. E. et al., 1971), а также усиливает энтеротоксическое действие холерогена — главного патогенетического фактора холеры (Соловьев В. Д. и др., 1975) и обладает иммуносупрессивным действием (Madoff M. A. et al., 1973). Демонстрируя этот пример, мы хотели показать весьма сложное влияние только некоторых ферментов и токсинов возбудителя на макроорганизм.

Адгезивной способностью обладают и другие возбудители: стрептококки, нейссерии и др. Связь адгезии и других факторов вирулентности во многом неясна. Пока мало подкреплена фактами и гипотеза о комплементарности клеточных рецепторов (например, «мозаичности» рецепторов слизистой оболочки кишечника) макроорганизма к определенным возбудителям. Мало изучены молекулярные основы вирулентности вообще. Можно предположить, что эффект вирулентности в ин-

фекционном процессе осуществляется между уникальными по конформации субъединицами (патогенных) микроорганизмов и комплементарными субъединицами в чувствительном хозяине (Kvarinsky E., 1977), следствием чего и является разрушение или нарушение функции биомолекул и структур. Говоря о комплементарности, нельзя не сказать об определенной избирательности действия экзотоксинов возбудителей в противоположность эндотоксинам, не имеющим такого свойства. Известна избирательность действия нейротоксинов или энтеротоксинов в макроорганизме (столбнячный или ботулинический токсины, энтеротоксины холерного вибриона, кишечной палочки, клостридий) или определенная органотропность некоторых возбудителей (менингита, дизентерии, малярии, бартонеллеза и др.). Однако все эти случаи не относятся к индивидуальным взаимодействиям молекул, а имеют видовой или групповой характер. Важным фактором патогенности являются поверхностные структуры возбудителей и те биологически активные вещества, которые связаны с клеточной поверхностью, а также расположение (архитектоника) факторов аутозащиты и агрессии. В качестве иллюстрации сложности строения поверхностных структур бактериальной клетки приводим схематическое изображение клеточных оболочек грамотрицательной бактерии (Costerton J. W. et al., 1974; рис. 1).

Приведенное на рис. 1, а также на схеме 2 (Wudside, Kvarinsky E., 1977) изображение мембран бактериальной клетки и основных компонентов (за исключением экзотоксинов) демонстрирует архитектуру основных действующих биополимеров, имеющих огромное значение в инфекционном процессе и иммуногенезе. Установлено, что капсула возбудителя — важный фактор вирулентности для многих бактерий (менингококков, пневмококков, сибиреязвенной палочки и др.). Микроорганизмы, образующие капсулу, как правило, вызывают более тяжелое течение инфекционного процесса, чем их бескапсульные варианты, так как установлено, что капсульные гликаны способны нейтрализовать фагоцитарную активность макрофагов и лейкоцитов макроорганизма. Капсульные антигены экранируют О-антиген микроба от воздействия О-фагов. Так, например, главным фактором вирулентности *S. typhi* является Vi-антиген (рис. 2)¹. С ним связывают тяже-

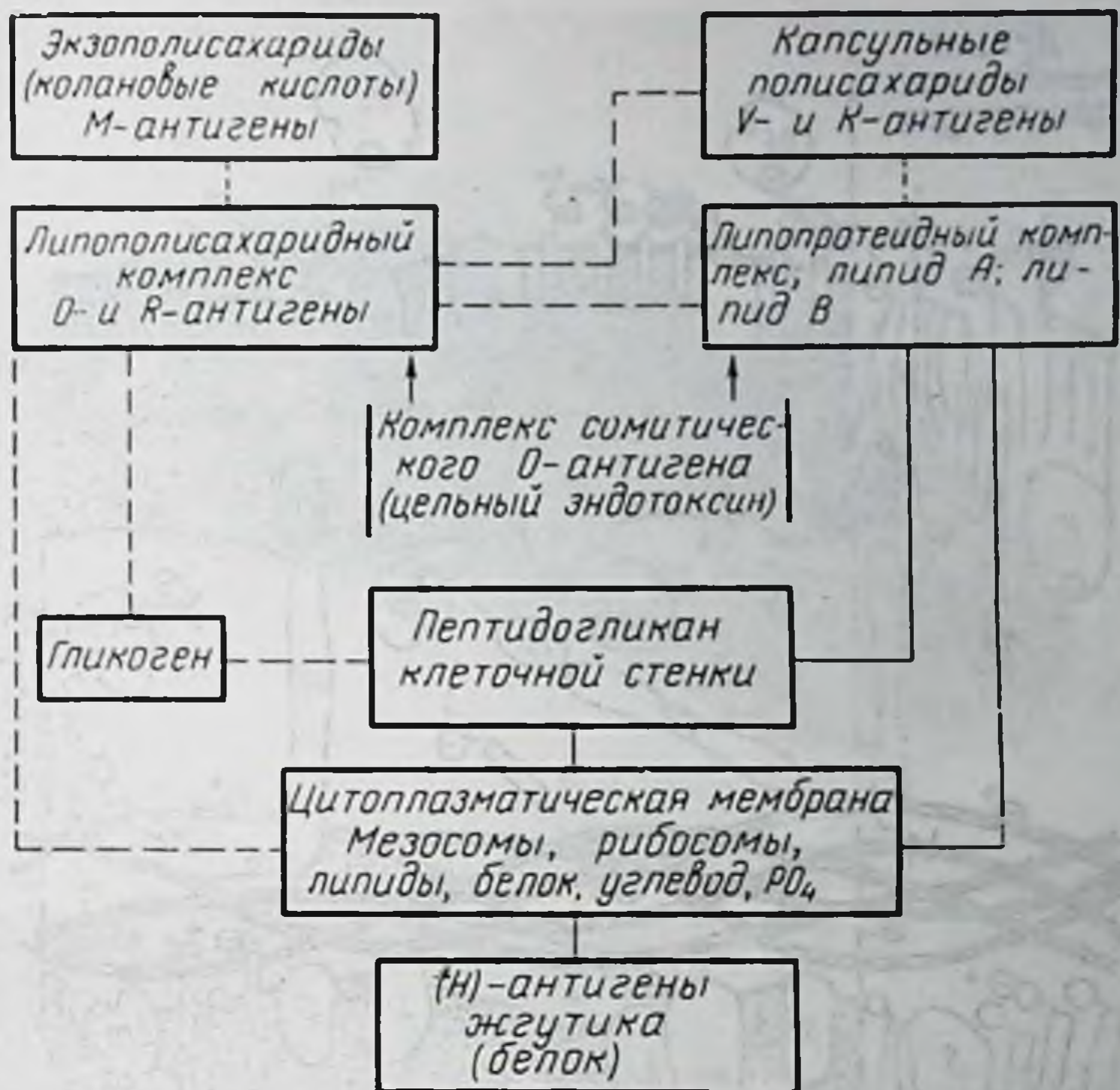
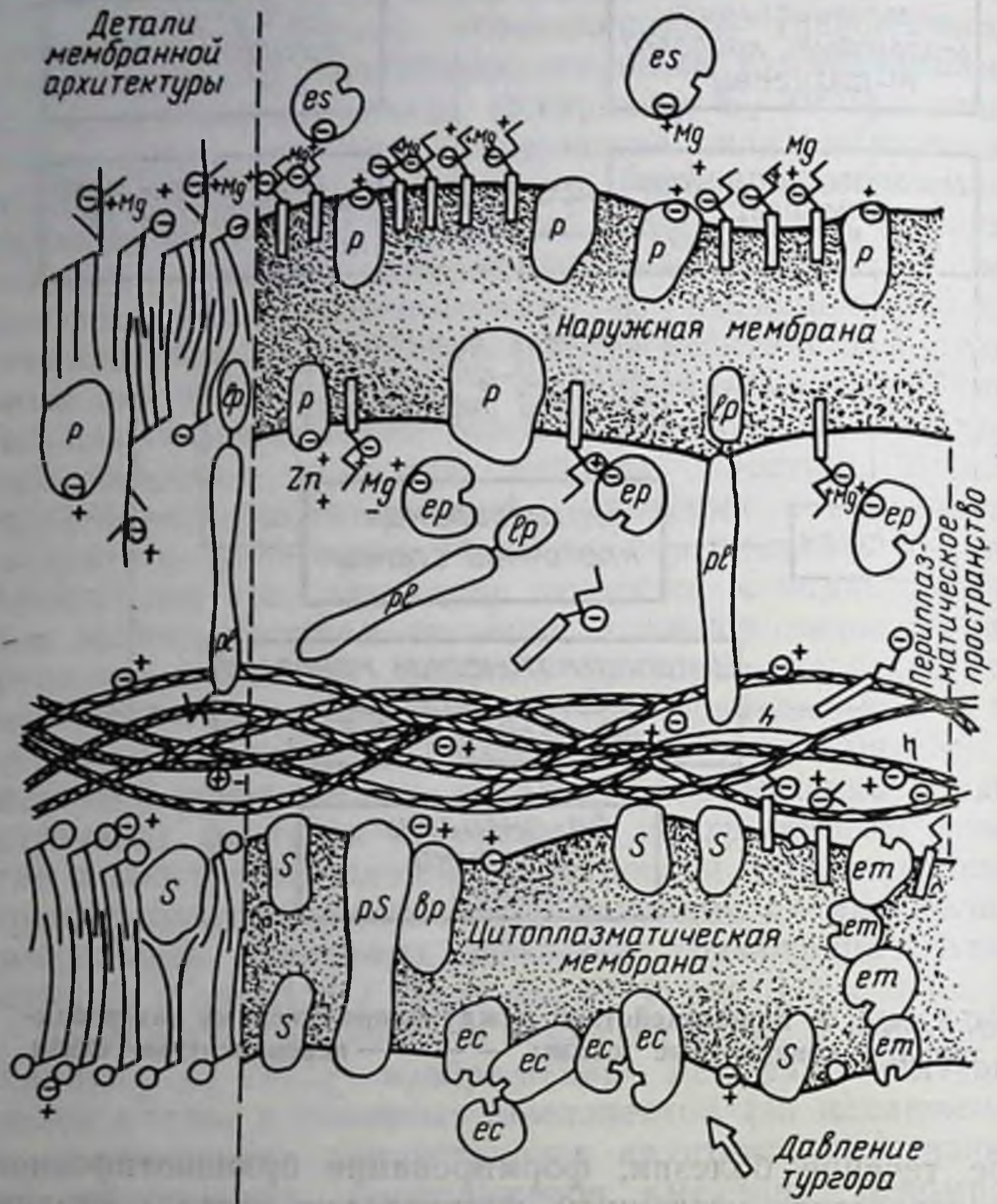


Схема 2. Взаимодействие между биополимерами энтеробактерий; — ковалентные связи; — — — — нековалентные связи.

лое течение болезни, формирование брюшнотифозного носительства; косвенным показателем этого состояния служат Vi-антитела, определяемые в РПГА (Рубцов И. В., 1963; Краскина Н. А. и др., 1963, и др.). Обладая протективными свойствами, Vi-антиген используется в качестве вакцины. В ходе инфекционного процесса штаммы возбудителя, имеющие Vi-антиген, по-разному накапливают его в зависимости от среды пре-

¹ Свое название Vi-антиген или антиген вирулентности получил в связи с тем, что Vi-положительные штаммы брюшнотифозного микроба обладали повышенной устойчивостью к фагоцитозу (Bhatnagar S. S., 1935) и были более инвазивны (Мельник Е. Г., 1939), Vi-антиген является полимером N-ацетилированной аминокетосуриновой кислоты, имеется также и в некоторых других штаммах энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Citrobacter*).



+ и — Свободные катионы и анионы

⊕ и ⊖ Связанные катионы и анионы

▬ Полисахаридная часть пептидогликана

▬ Липополисахарид

Рис. 1. Структурные компоненты оболочки грамотрицательных бактерий.

br — связывающий протенин; es — ферменты цитоплазматической мембраны, участвующие в синтезе компонентов цитоплазмы; et — ферменты цитоплазматической мембраны, участвующие в синтезе макромолекул клеточной оболочки; ep — ферменты периплазматического пространства; es — ферменты, локализованные на поверхности клетки; lp — липопротенин; p — структурные и ферментные белки внешней мембраны; s — структурные белки цитоплазматической мембраны.

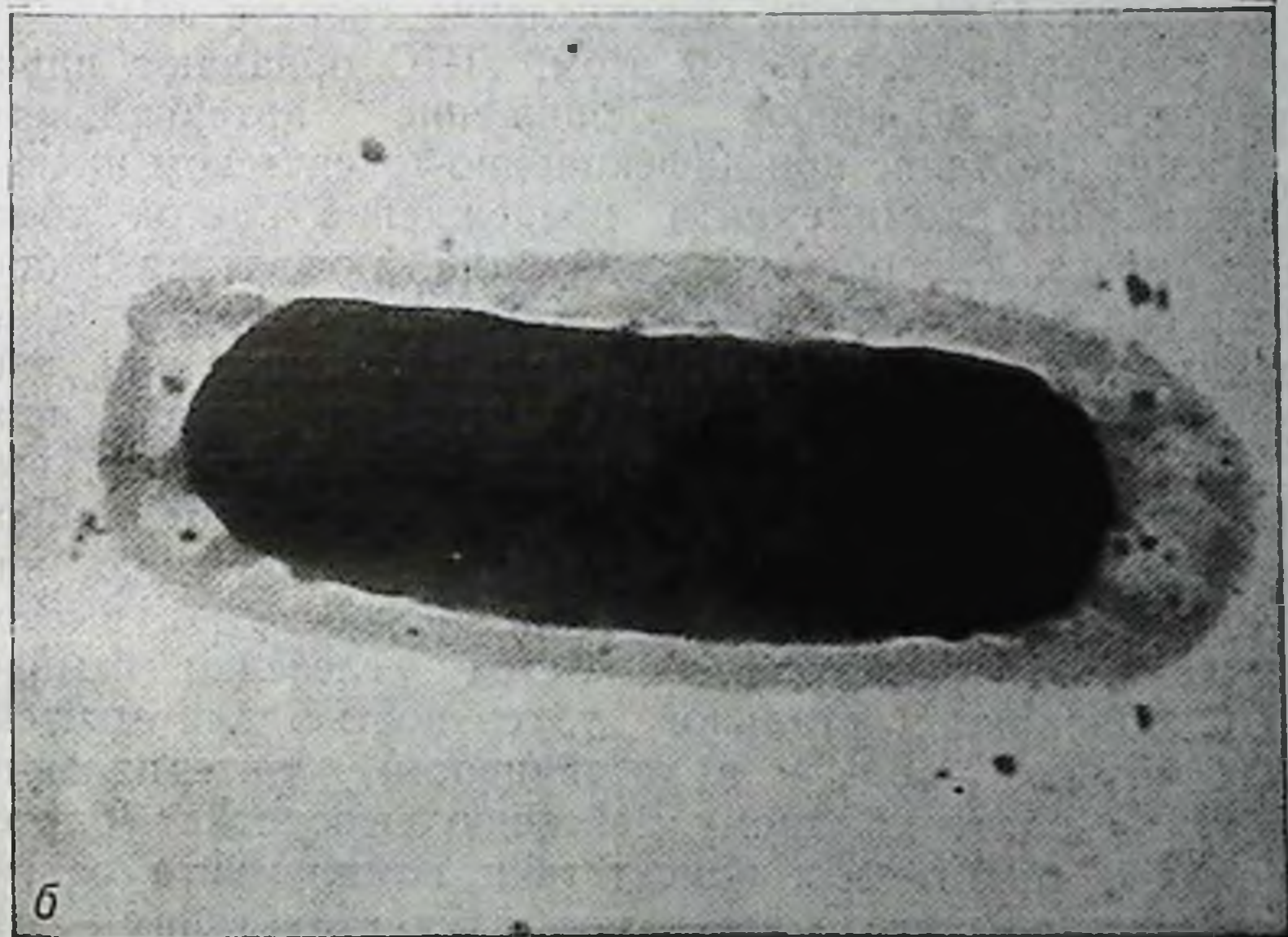
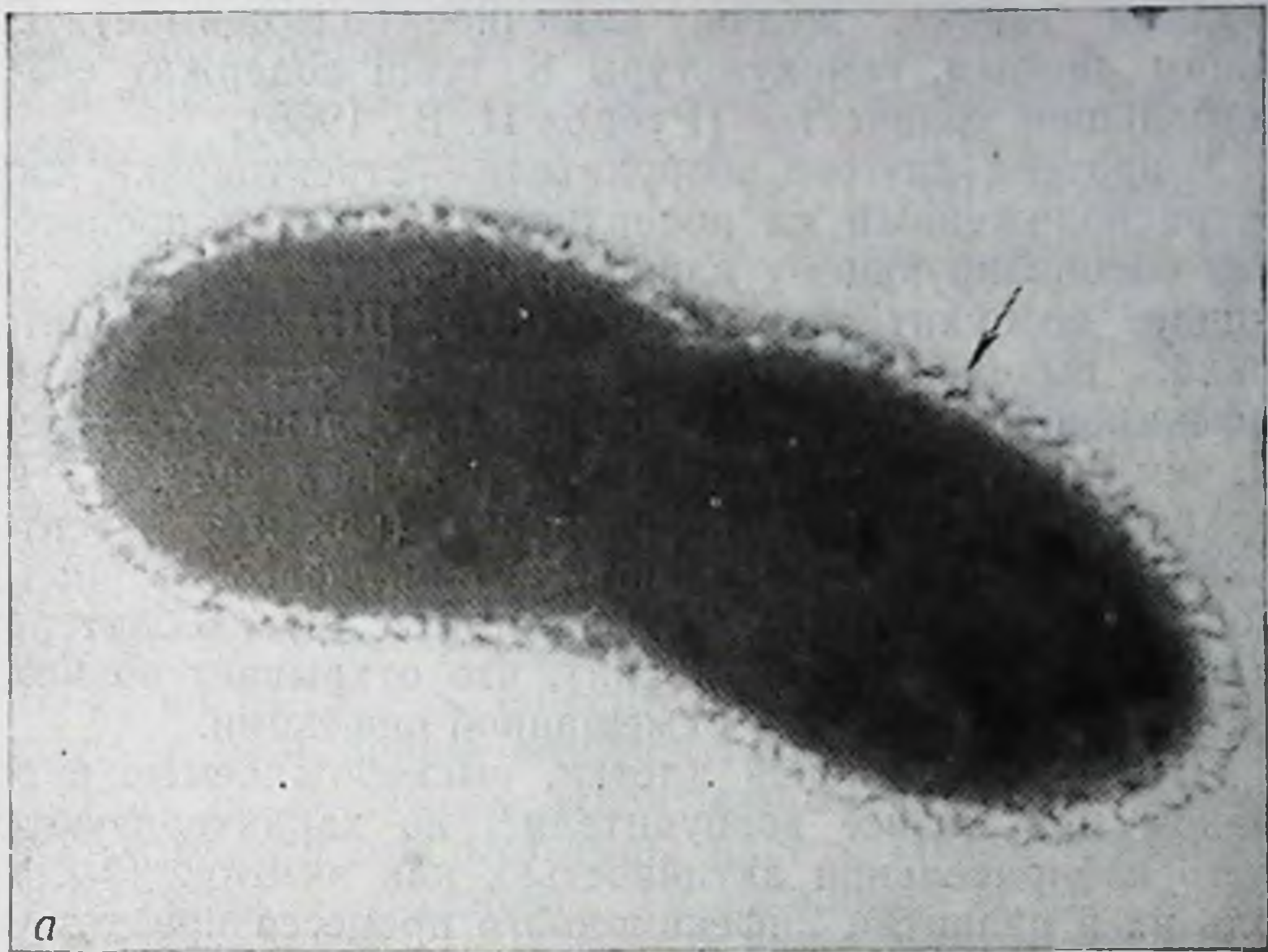


Рис. 2. Расположение на поверхности *S. typhi* штамма Ty2 Vi-антигена (а) в виде гранул (указаны стрелкой), выявленных с помощью Vi-антител, меченных парааминофенилмеркурацетатом; (б) клетка *S. typhi* штамма Ty0901 (S) не содержащая Vi-антигена, обработанная тем же способом. Электрограммы. Ув. 12 000.

бывания (кровь, желчь, кишечное содержимое). По нашим данным, гемокультуры *S. typhi* содержат его в наибольшем количестве (Рубцов И. В., 1968).

М-протени другого возбудителя — стрептококка, также расположенный на поверхности микроба, препятствует опсонизирующему влиянию сыворотки и также защищает возбудитель от фагоцитоза. Штаммы стрептококка, выделенные от больных в острой стадии инфекционного процесса, содержали больше М-протеина, чем культуры, выделенные от реконвалесцентов. Поверхностные белки у стафилококка (как и у стрептококка) не только обладают аутоантифагоцитарными свойствами, но и подавляют фагоцитоз других бактерий (например, кишечной палочки), что открывает возможности для возникновения смешанной инфекции.

ЛПС бактериальной клетки, высвобождаемые в основном при лизисе возбудителя¹, не характеризуются столь избирательной активностью, как экзотоксины, но роль их в развитии инфекционного процесса чрезвычайно велика. Одно лишь перечисление свойств ЛПС может свидетельствовать об этом: ЛПС обладают пирогенностью, вызывают понижение артериального давления (коллапс при инфекционно-токсическом шоке), инактивацию комплемента, повреждение клеток костного мозга, способствуют индукции активатора плазминогена, активации фактора Хагемана, обладают адъювантной активностью, вызывают лейкопению или лейкоцитоз, стимулируют синтез иммуноглобулинов, простагландинов, обладают митогенной активностью, вызывают некроз опухолевых тканей, активируют макрофаги, усиливают эпинефринную кожную реакцию, индуцируют пируваткиназу печени, способствуют высвобождению РНК-вирусов из клеток селезенки мыши. ЛПС обладают летальной токсичностью для мышей. ЛПС играют роль и в устойчивости бактериальной клетки к бактерицидному действию сыворотки (бактерицидные антитела в присутствии комплемента реагируют прежде всего с поверхностными структурами возбудителя). Большое значение в реализации различных свойств ЛПС играет их молекулярная форма. Напри-

¹ Установлено также, что ЛПС может выделяться и через поры интактного микроба, распределяясь на его поверхности (Mühlradt P. F. et al., 1973, 1974).

мер, высокоагрегированные ЛПС-препараты оказывают резкое антикомплементарное действие двухфазно: через 1 ч и через 6—9 ч, напротив, низкоагрегированные препараты приводят лишь к позднему снижению активности комплемента (Westphal O., 1975). ЛПС активирует преимущественно альтернативный путь связывания комплемента, т. е. начиная с C_3 (Adinolfi M., 1977).

В процессе мутации от S- к R-формам у сальмонелл нарушается синтез полисахаридного компонента О-антигена. У авирулентного мутанта в R-форме ЛПС не содержит О-боковых цепей (Valtonen M., 1970). Связь вирулентности с антигенной структурой ЛПС сальмонелл показали также M. Lyman и соавт. (1976), W. Mitsura (1976) и др. Трансдукция рецепторов О-антигена с 09.12 на 04.12 у *S. enteritidis* с помощью фагов приводила к повышению вирулентности для мышей (Valtonen M. et al., 1975). Инвазионные свойства сальмонелл и шигелл для культуры клеток HEp-2 связаны с *glp-K* геном возбудителя (Ровдоникас Л. Е. и др., 1977).

ЛПС состоит из полисахарида, ядра и липидного компонента (липид А), играющих далеко неодинаковую биологическую роль. Наибольшей токсичностью обладает полная молекула ЛПС, напротив, полисахарид многих возбудителей малотоксичен, но иммуногенен; он отличается у различных бактерий по количеству сахаров в цепи и их расположению. Ядро ЛПС, например, у кишечной палочки в общем построено по одному плану и имеет мало вариантов (около 6), сходно по химической структуре у многих возбудителей, даже принадлежащих к разным видам. То же можно отметить и в отношении липида А. Таким образом, специфичностью обладают лишь полисахариды, их концевые рецепторы—сахара, отличающиеся у разных возбудителей (Westphal O., 1975). Липид А слабо иммуногенен и иммуногенный препарат удастся получить только в том случае, если он присоединяется к носителю, например на поверхность бактериальной клетки, с которой гидролизом сняты полисахаридные цепи (Galanos C. et al., 1971).

Более глубоко расположены компоненты бактериальной клетки (цитоплазматическая мембрана, комплексные соединения липидов, белков, углеводов), а также жгутиковый аппарат, естественно, также влияют на течение инфекционного процесса. Например, жгутики

многие авторы относят к фактору вирулентности, так как благодаря им возбудитель способен к быстрому перемещению в средах, прикреплению к месту обитания и т. д. Так, спонтанный Fim⁺-мутант *S. typhimurium* 1566 при оральной и конъюнктивальной инокуляции мышам приводил к более длительному инфекционному процессу по сравнению с его Fim⁻-вариантом, т. е. обладал большей патогенностью (Duguid I. P. et al., 1976).

Токсинами и другими факторами вирулентности обладают не только бактерии, но и другие возбудители (вирусы, риккетсии, грибы, простейшие, гельминты). Вирусы являются строгими (облигатными) внутриклеточными паразитами и поэтому чаще приводят к разрушению клеток хозяина в месте развития патологического процесса, однако токсины вирусов оказывают более генерализованное действие на макроорганизм — интоксикацию (например, при гриппе). Вирусы в подавляющем большинстве случаев ответственны за хроническое, латентное течение инфекционного процесса. Сходными свойствами обладают риккетсии и хламидии. Менее изучены токсические компоненты грибов, которые вызывают повреждающее действие на ткани (например, а-токсин *A. fumigatus*). Вирулентность простейших зависит от жизненного цикла паразитов, изменчивости в организме хозяина, антигенной пластичности, способности к иммунодепрессивному действию.

К факторам патогенности следует отнести временное или длительное приобретение возбудителем антигенов хозяина. В результате паразит защищает свои структуры (антигены) от воздействия антител и тем самым продлевает инфекционный (паразитарный) процесс. Так, в ходе культивирования шистосомул Мансона в крови человека, содержащей различные антигены групп крови человека систем АВ0, а также сопутствующие им группы MNS, Le, Fu и группы резус, через 15 дней на поверхности шистосомул были обнаружены антигены человека А, В, Н и Le^{b+}, но не антигены MNS, резус и Даффи (Goldring O. et al., 1976). Ранее были открыты общие антигены для возбудителя чумы и эритроцитов человека (Жуков-Вережников Н. Н., Гусева Н. Г., 1944), некоторых энтеропатогенных палочек и системы группы АВ0 (Бочко Г. М. и др., 1972), общие антигены между О-антигеном холерного вибриона и ан-

тигенами желудочно-кишечного тракта человека (Жуков-Вережников Н. Н. и др., 1975, 1976).

Указанное явление получило название антигенной мимикрии. Важное значение этого явления подтверждено и для вирусов (например, для вирусов гриппа или отдельных компонентов НВ_s-антигена, комплексирующегося с IgG сыворотки крови человека). Несомненно, что подобное уменьшение «чужеродности» для антигенов хозяина приводит к уменьшению влияния иммунных факторов организма, затягиванию инфекционного процесса, вплоть до персистирующего его течения. Таким образом, способность к приобретению возбудителем антигенов хозяина должна рассматриваться как один из факторов патогенности возбудителей, в равной степени, как и способность вызывать «иммунодефицитное» состояние макроорганизма.

В заключение этого раздела считаем полезным привести систематизированные признаки патогенности по Е. Кварински (1969) (табл. 1).

Инфекционная антигенемия. Под термином «инфекционная антигенемия» мы понимаем кратковременное или длительное присутствие (циркуляцию) в плазме крови или в ее форменных элементах антигенных компонентов возбудителя, независимо от их биологической формы (корпускулярная, растворимая, обладающих иммуногенностью или нет). Одним из хорошо изученных разделов инфекционной патологии является фаза бактериемии, вирусемии, паразитемии. Фаза эта часто знаменует начало клинических проявлений болезни и окончание инкубационного периода (например, при брюшном тифе). Однако, например, при трансмиссивных болезнях, при которых заражение происходит через укус насекомого, она фактически наступает раньше, чем клинические проявления заболевания. Прорыв патогенных возбудителей в кровь резко усиливает интоксикацию. Если для так называемых генерализованных инфекций (брюшной тиф, сальмонеллез, вирусный гепатит и др.) эта фаза является характерной чертой патогенеза, то для холеры или дизентерии — она редкое исключение¹. Тем не менее можно допустить, что при всех острых ки-

¹ В эксперименте на животных скоротечная бактериемия выявлена в начале болезни Н. А. Максимович и Е. А. Суптель (1978).

Таблица 1. Периодическая таблица патогенных микроорганизмов

Вид паразитизма				Локализация размножения			Способ репликации			Физико-химические свойства			Категория патогенного микроорганизма	
нолекул-лярный	внутри-клеточный	внекле-точный		ядро	цитоплазма	вне клеток	хемотранс-формация	двойное деление	жизненный цикл	фильтрату-мость (250 нм)	наличие клеточной стенки	рост в ис-кусствен-ной среде	символическая	токсономическая
<u>А</u>	Б	В		<u>Г</u>	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	АГЖК	Вионды
А	<u>Б</u>	В		<u>Г</u>	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	БГЖК	«Ядерные вирусы»
А	Б	В		Г	<u>Д</u>	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	БДЖК	«Цитоплазматиче-ские вирусы»
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	<u>З</u>	И	<u>К</u>	<u>Л</u>	М	БДЖЗКЛ	Chlamydiaceae
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	БД/Ж/ЗКЛ	Возбудитель про-казы
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	БДЗКЛ	Coxiellae
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	БДЗЛ	Rickettsiae
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	БДЗЛМ	Bartonella
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	БДЗЛМ	Trypanosoma
А	<u>Б</u>	В		Г	<u>Д</u>	Е	<u>Ж</u>	З	<u>И</u>	<u>К</u>	<u>Л</u>	М	БДИЛ	Plasmodium
А	<u>Б</u>	<u>В</u>		Г	<u>Д</u>	<u>Е</u>	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	<u>Л</u>	М	ВЕЗЛ	Spirochaetales
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	Л	М	ВЕЗМ	Leptospira
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	<u>Л</u>	М	ВЕЗЛМ	Бактерии
А	Б	В		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	И	<u>К</u>	<u>Л</u>	М	ВЕИЛМ	Микроскопические грибы
А	Б	<u>В</u>		Г	Д	Е	<u>Ж</u>	З	<u>И</u>	<u>К</u>	Л	М	ВЕИМ	Mycoplasmatales

шечных инфекционных болезнях (да и не только их) должна существовать фаза инфекционной антигенемии (Рубцов И. В., 1977). Сроки начала ее еще далеко не изучены, но, например, при вирусном гепатите она появляется в конце инкубационного периода (что установлено на основании обнаружения в крови HBs-антигена и по «заразительности» крови таких больных). При некоторых болезнях инфекционная антигенемия обнаружена и значение ее для патогенеза и иммуногенеза изучается (ботулизм, вирусный гепатит, ревматизм, холера, паразитарные болезни — шистосоматоз, эхинококкоз, онхоцеркоз, малярия и др.). Фаза инфекционной антигенемии, очевидно, должна наступать раньше фазы бактериемии или вирусемии по следующим причинам: в месте внедрения возбудителя в результате его распада освобождаются его токсические продукты (эндотоксины) или накапливаются другие продукты жизнедеятельности (экзотоксины, ферменты). Часть антигенов фиксируется в тканях, поглощается макрофагами, нейтрофилами, другая, в зависимости от относительной молекулярной массы и биологической активности, способна проникать в кровь (лимфу), вызывая на уровне клеток, тканей, органов изменения в различных системах, вплоть до появления продромального периода или манифестированного начала болезни. В дальнейшем возрастает выделение инфекционных антигенов через органы выделения (почки) с мочой (прежде всего) уже в детоксицированном виде. Это общая схема катаболизма антигенов, которая может быть изменена в зависимости от массивности дозы возбудителя, состояния защитных сил организма — иммунитета, функции органов выделения и др.

Патогенез инфекционной антигенемии неотделим от патогенеза самих заболеваний. «Началом» процесса проникновения антигенов в кровь, по-видимому, можно считать ту ситуацию, когда первичный очаг не изолирован от микроциркуляторного русла крови. В частности, при желудочно-кишечных инфекционных болезнях интенсивность антигенемии зависит от всасывательной способности кишечника или желудка, а также от комплексования антигенов (токсинов) с иммуноглобулинами кишечника (стенки и содержимого). Так, показано, что *in vitro* мешочек из тощей и подвздошной кишки крыс в 2 раза хуже поглощает комплекс антиген — ан-

титело при двукратном избытке антител, но при 20—50-кратном избытке антигена комплекс поглощается так же, как и чистый антиген (Abel S. N. et al., 1976). При повреждении эпителия кишечника, неполном переваривании пищи, особенно при пониженной или нулевой кислотности желудочного сока, а также при аллергии резорбция антигенов (в том числе и белковых) повышена (Savic V. et al., 1966). Таким образом, судьба антигена на начальных этапах зависит от многих факторов.

Такое же положение, очевидно, существует и для других ситуаций в других органах.

Большое значение имеет биологическая функция токсина и его относительная молекулярная масса. Так, эндотоксины холерного вибриона, шигелл, сальмонелл способны всасываться в кровь через слизистую оболочку кишечника (Троицкий В. Л., Туманян М. А., 1956; Рубцов И. В. и др., 1970, 1973; Мартынов Ю. В., 1976; Лобанов В. В., Белобородов Р. И., 1973; Misra S. P. et al., 1964, и др.) и обнаруживаться серологическими методами. Напротив, холероген (экзотоксин), несмотря на более чем в 10 раз меньшую относительную молекулярную массу (84 000 дальтон), по-видимому, не проникает дальше щеточной каемки кишечника и действует лишь на ее рецепторы — ганглиозиды. Всасыванию эндотоксина холерного вибриона, как это показано электронно-микроскопически на модели экспериментальной холеры, способствует повышенная проницаемость мелких сосудов слизистой оболочки кишечника (Козырева Л. А. и др., 1978). Напротив, энтеротоксин клостридий успешно преодолевает кишечный барьер и вызывает энтеротоксемию с тяжелыми проявлениями у людей и животных (Бургасов П. Н., Румянцев С. Н., 1974).

Известно, что ряд антигенов, в том числе бактериальных, персистирует в организме длительное время после исчезновения живых микробов (Рубцов И. В. и др., 1972; Авербах М. М. и др., 1972). Так, длительность обнаружения О-антигена холерного вибриона в сыворотке крови переболевших холерой значительно превышает все возможные варианты течения холеры болезни.

Можно предположить, что это явление может быть связано, например, с иммунологической толерантно-

стью, развивающейся в результате массивной антигенной нагрузки в острый период болезни и поддерживаемой длительным антигенным раздражением при депонировании антигенов в тканях и органах.

Макроорганизм. Макроорганизм обладает большим набором защитных механизмов в борьбе с возбудителем: это целостность и непрерывность его наружных покровов; физическое удаление чужеродного материала с помощью, например, ресничек эпителия респираторного тракта; «неблагоприятная» для многих возбудителей рН среды, например, в кишечнике. Важными механизмами защиты являются, например, такие неспецифические факторы, как лизоцим, интерферон и такой мощный защитный механизм, как фагоцитоз. Вместе с тем в большинстве случаев решающей в борьбе с возбудителем является функция его системы иммунитета: различных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток, которые специфически мобилизуются под действием возбудителя и его антигенов и реагируют с ними, в большинстве случаев добиваясь их нейтрализации и (или) изгнания, действуя на них как непосредственно, так и с помощью фагоцитов или комплемента. Описанию иммунологических механизмов защиты макроорганизма посвящен ряд последующих глав.

Формы инфекционного процесса

Клинические проявления инфекционного процесса весьма разнообразны и даже внутри одной нозологической формы его проявления могут варьировать от легчайших до очень тяжелых (например, гипертоксических) форм. Между степенью выраженности клинических проявлений и глубиной (тяжестью) инфекционного процесса не обязательно имеется параллелизм. Иногда вообще нет никаких клинических проявлений, а тем не менее инфекционный процесс имеет место (субклиническое течение, носительство возбудителей). По длительности течения инфекционный процесс принято подразделять на острый, подострый (затяжной), хронический с его непрерывным или рецидивирующим вариантом. Некоторые инфекционные болезни протекают лишь по острому типу (грипп, холера, пищевые токсикоинфекции), другие имеют склонность к затяжному или храни-

ческому течению (туберкулез, бруцеллез) с периодами обострений и рецидивов, третьи протекают только хронически неопределенно долго (практически пожизненно — лепра), четвертые и остро, и хронически (дизентерия, вирусный гепатит и др.).

После собственно инфекционного процесса продолжается, хотя и менее выражено, постинфекционный патологический процесс, даже тогда, когда организм освобождается от возбудителя или продуктов его жизнедеятельности. Достаточно хорошо известна разница во времени между клиническим выздоровлением и морфофункциональным восстановлением пораженных тканей и органов при брюшном тифе и паратифах, дизентерии, вирусном гепатите и др. Наконец, состояние так называемого здорового носительства возбудителей по существу является продолжением инфекционного процесса на субклиническом уровне. Об этом свидетельствуют, например, наличие аномальных клеток в костном мозге у брюшнотифозных носителей или картина биоптата слизистой оболочки кишечника при дизентерийном носительстве или вибриононосительстве, или морфологическая картина печени после перенесенного вирусного гепатита.

Своеобразной формой является персистирующий инфекционный процесс — длительное пребывание возбудителей (вирусов, бактерий, риккетсий, микоплазм и др.) в пораженном организме (так называемые персистирующие инфекции). Механизм развития персистирования инфекционного процесса еще не изучен, но можно полагать, что одной причины быть не может. Так, высказывались гипотезы о «лекарственной индифферентности» популяций возбудителя, их устойчивости к иммунным факторам организма, стабильности микробных ассоциаций; получены убедительные свидетельства о роли L-форм бактерий в этом процессе, например, стрептококка (Г. Я. Каган и др., 1973), микобактерий туберкулеза (И. Р. Дорожкова, 1974). Довольно рано обнаруживаются L-формы у больных брюшным тифом (Щеголев А. Г., Старшинова В. С., 1964), менингококковой инфекцией (Покровский В. И. и др., 1976, и др.) и при других инфекционных болезнях.

В механизме вирусной персистирующей инфекции (показанной на культуре клеток) значительная роль отводится особому состоянию возбудителя — так назы-

ваемым дефектным интерферирующим частицам вируса¹ или термочувствительным мутантам (например, вируса кори) (Rima B. K. et al., 1977; Armen R. K. et al., 1977, и др.). Имеется некоторое сходство между L-формами у бактерий (имеющими дефекты клеточного строения, прежде всего оболочки) и дефектными вирусными частицами. И в том и в другом случае, это по-видимому, своеобразная форма изменчивости микроорганизма под влиянием неблагоприятных факторов. При смене внешней среды обитания, изменении условий для микроорганизма возможна реверсия в исходные формы (для нестойких L-форм бактерий). Однако не всегда возбудитель изменяется в сторону «дефектности» его структуры.

Своеобразной формой защиты от неблагоприятных воздействий, по-видимому, можно считать, например, образование многослойных внутриклеточных структур, окружающих генетический материал (нуклеотид) брюшнотифозной бактериальной клетки или возбудителя дизентерии. После многократных пассажей эти формы способны реверсировать в обычные бактериальные клетки. Роль в патологии таких измененных форм возбудителя пока неизвестна. В поддержании персистирующего инфекционного процесса значительная роль принадлежит и различным иммунодефицитным состояниям как врожденным, так и приобретенным в результате влияния фактора патогенности возбудителя, лекарственных средств — цитостатиков и др. Значительная роль в персистенции паразитарного процесса отводится иммунологической недостаточности, «наведенной» самим паразитом (возбудителями тропической малярии, трипаносомоза, лейшманиоза, шистосомоза, онхоцеркоза).

Полагают, что эта наведенная иммунологическая недостаточность может иметь различный генез: активация клеток-супрессоров, дефекты макрофагальной системы, лимфоцитотоксичность, лимфоцитодепрессия².

¹ Иначе говоря, частицы, не обладающие инфекционностью, но способные интерферировать с рекомбинацией полного вируса с его инфекционными свойствами.

² Обзор доклада научной группы ВОЗ по изучению иммунодефицитов (Женева, 1977 г., ч. II) И. Н. Шаталова. — МРЖ, 1978, раздел XXI, № 3, с. 21—29.

Персистирующий инфекционный процесс лежит и в основе так называемой латентной и дремлющей инфекции, наблюдающихся преимущественно при хронических (главным образом вирусных) инфекционных болезнях. Возбудитель при этом не обнаруживается путем выделения возбудителя обычными методами потому, что он нередко находится в дефектной или интегрированной с геномом клетки хозяина форме (Жданов В. М., 1976; Тимаков В. Д., Каган Г. Я., 1977, и др.). В. М. Жданов (1964) считает латентную инфекцию фазой инфекционного процесса (например, латентная стадия сифилиса или герпеса). Проявление этой фазы возможно под влиянием провоцирующих факторов — интеркуррентная инфекция, иммунизация, травма, температурный фактор и др. Известно, что вирус простого герпеса сохраняется в тройничном и крестцовом нервных узлах в латентной форме. Механическая травма тройничного узла инфицированных кроликов приводит через 2—3 сут. к появлению вируса в глазу (в том числе и на противоположной стороне от места травмы), т. е. к манифестированию инфекционного процесса (Nesburn A. B., 1977, и др.). В этом случае распространение возбудителя происходит не только по нервным путям, но и гематогенно (Rajčani J. et al., 1977). У человека латентные вирусы (цитомегаловирус, онкорнавирусы и др.) могут активироваться под влиянием трансфузии крови или после трансплантации аллогенного костного мозга и вызывать острый инфекционный процесс, являющийся серьезным осложнением у больных, леченных трансплантацией костного мозга (Rinaldo C. R. et al., 1976).

По-видимому, нет существенной разницы между латентной и дремлющей инфекцией (инфекционным процессом), так как в обоих случаях возбудитель находится в неактивной форме вплоть до момента значительного снижения сопротивляемости организма, когда и происходит его «активация». Возможно, что в такой неактивной форме находятся возбудители не только инфекционных, но и некоторых паразитарных болезней. Во всяком случае отдаленные рецидивы при 3-дневной малярии связывают с преобладанием в умеренных широтах спорозоитов, вызывающих длительную инкубацию (дремлющий спорозоит). Напротив, этот вариант спорозонта редок в тропических странах (хотя заражение

допускается двумя вариантами возбудителя одновременно) (Лысенко А. Я., 1977; Shute P. G. et al., 1976; Ungureanu E. et al., 1976, и др.). При заражении мышей *per os* ооцистами *Isospora canis* и *I. rivolta* спорозонты способны сохраняться в интерстициальной ткани животных не менее 15 мес, не превращаясь в шизонты (Frenkel I., 1974). Подобные покоящиеся формы («дормозонты») *Schellackia landaure*, также передающиеся через укус комаров, были обнаружены у бразильской игуаны *Polycharas marmoratus* (Marcus M., 1976). Таким образом, вероятно, можно говорить не только о латентном инфекционном процессе, но и о случаях латентного паразитарного процесса.

Персистирующий инфекционный процесс лежит и в основе сравнительно недавно дифференцированных «медленных» инфекций (Sigurdsson B., 1954), в генезе которых определяющую роль играют генетические моменты (скрепи, куру, боковой амиотрофический склероз) или иммунопатологические механизмы (подострый склерозирующий панэнцефалит коревой этиологии, алеутская болезнь норки, лимфоцитарный хориоменингит и др.). Можно выделить несколько отличительных признаков «медленных инфекций»: 1) вирусная этиология, 2) продолжительный латентный период длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, 3) ациклическое прогрессирующее течение, нередко заканчивающееся смертью, 4) преимущественное поражение одного органа или системы органов (главным образом нервной).

Проблема медленных инфекций приобретает важное значение в общей патологии человека и животных, имея, помимо чисто вирусологических, еще онкологические и геронтологические аспекты (Тимаков В. Д., Зуев В. А., 1977).

Некоторые авторы подчеркивают необходимость выделения так называемых интегративных инфекционных процессов, при которых возбудитель интегрируется с геномом клетки хозяина (инфекционная нуклеиновая кислота вируса вносит при этом добавочные патологические изменения в клетки макроорганизма), и на этом основании необходимость выделения «молекулярных инфекций» (Бароян О. В., Портер Д. Р., 1975). При таких инфекционных процессах вирус, по-видимому, не является движущей силой всего патологического про-

цесса, а только его инициатором (Зильбер Л. А., 1958). Уже описан ряд вирусов, нуклеиновая кислота которых в изолированном виде способна при введении в чувствительные клетки вызывать типичный инфекционный процесс с репродукцией дочерних вирусных частиц. Примером может служить нуклеиновая кислота, выделенная из НВ_s-антигена, обладающая инфекционными свойствами (Ананьев В. А. и др., 1978). Интересно, что вирусная ДНК быстрее вызывает цитотоксический эффект в культуре ткани, чем исходный аденовирус, т. е. укорачивает латентный период инфекции на уровне клеток (Архангельский Д. С. и др., 1976).

Нередко инфекционный процесс, вызванный вначале одним возбудителем, в дальнейшем на разных этапах (или одновременно с началом первого) может ассоциироваться с инфекционным процессом иной этиологии. В этих случаях говорят о смешанной (ассоциативной) инфекции. Патогенез таких сочетаний сложен и изучен еще более недостаточно, чем моноинфекционный процесс. Однако нужно подчеркнуть, что речь идет не о простой «механической смеси» двух или более возбудителей, а о динамически изменяющейся их ассоциации, сочлены которой конкурируют за источники питания и наиболее благоприятные условия для роста собственной популяции. Нередко такое взаимное влияние носит характер «содружества» (например, вирус гриппа и стафилококк) в ущерб больному, или (реже) антагонистически в ущерб одному из возбудителей и на благо больному. Примером может служить антагонизм возбудителей дизентерии и некоторых кишечных палочек, продуцирующих колицин, менингококка и носоглоточной микрофлоры, подавление размножения аденовирусов, вирусов герпеса и кори под воздействием микоплазм в верхних дыхательных путях. Замечено, что коклюш прерывается под влиянием присоединившегося паротита, а скарлатина, возникающая вслед за корью, протекает легко (Белозеров Е., Труг А., 1978). Смешанный инфекционный процесс (псевдотуберкулез и сальмонеллез) и туляремия приводят к повышению поглотительной способности (и переваривающей) лейкоцитов экспериментальных животных по отношению к гомологичному туляреминому микробу, уменьшению септицемии и удлинению сроков жизни чувствительных к данному возбудителю животных (Дунаева Т. Н., Шлы-

гина К. Н., 1977). По данным М. В. Lurie (1939) и др., активность фагоцитов животных, инфицированных микобактериями туберкулеза, превышает таковую у интактных животных. Лейкоциты животных, привитых осповакциной, активно фагоцитируют брюшнотифозную палочку, на которой был адсорбирован вирус осповакцины (Гиммельфарб Я. К., 1955). Из приведенных выше примеров видно, что ослабление одного инфекционного процесса за счет другого носит опосредованный (фагоцитами и иммунологическими механизмами в данном случае) характер.

Своеобразная ситуация стала отмечаться все чаще в последние годы — наложение вторичных инфекционных процессов в условиях антибиотикотерапии. В этих случаях различие между патогенными и условно-патогенными возбудителями, вызывающими инфекционный процесс, становится еще более нечетким. Известны многие примеры, когда септицемия вызывается ранее малопатогенной или непатогенной флорой (например, *Serratia marcescens*) на фоне интенсивной или пролонгированной антибиотикотерапии (Almajer B., 1976; Calpan G., 1976, и др.). Упорный характер носит инфекционный процесс у больных при внутрибольничной инфекции, возбудители которого отличаются повышенной устойчивостью к дезинфицирующим веществам и способны вызывать длительный, плохо поддающийся антимикробным средствам инфекционный процесс (сальмонеллы, кокковая флора и др.).

Из других форм инфекционного процесса, имеющего, как правило, тяжелые последствия, нужно отметить так называемый герминативный (*germenativus* — зародышевый) инфекционный процесс, возникающий внутриутробно или после рождения (врожденные инфекционные болезни). К этой форме относятся: врожденный сифилис, лепра, токсоплазмоз, листериоз, краснуха и др. Возбудители этих болезней проникают через плаценту матери в плод. Инфицирование же яйцеклетки или сперматозоида как причина этих состояний оспаривается. Развивающийся плод представляет нередко благоприятную «среду» для размножения многих вирусов (адено-, РС- и реовирусы) (Ритова В. В., 1976, и др.). Большинство млекопитающих чувствительны к разным возбудителям в период внутриутробного развития и особенно после рождения. В первые дни и месяцы после рождения

вследствие слабой организованности иммунной системы инфекционный процесс у них протекает в генерализованной форме и тяжело. Существенную роль в частичной иммунологической некомпетентности новорожденных играет недостаточная функция макрофагальной системы (Blaese R. M., 1976, и др.). Только с молоком матери новорожденные получают защитные антитела, но их нередко бывает недостаточно для борьбы с патогенными возбудителями. Не случайно, что инфекционная патология в целом — это инфекционная патология прежде всего новорожденных и детей первых лет жизни. Например, малярия является причиной смерти 1,5—2 млн. детей именно в возрасте до 2 лет. По подсчетам демографов в 1978 г. в развивающихся странах 15 млн. детей умрет в возрасте до 5 лет¹, значительная часть от этой страшной цифры придется на инфекционные болезни.

Выделяют еще так называемый эндогенный инфекционный процесс, вызванный патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, бывшими ранее в самом макроорганизме, иногда его называют аутоинфекционным. Большое значение в возникновении аутоинфекционных процессов принадлежит ослаблению организма или активирующему влиянию других возбудителей. Особенно возросла частота аутоинфекционных болезней в связи с нерациональным применением химиопрепаратов и стероидных гормонов. Наиболее часто аутоинфекционные процессы развиваются в зеве, миндалинах, червеобразном отростке, толстой кишке, конъюнктиве, бронхиальном дереве, легких и мочевых путях. В качестве возбудителей процесса наиболее часто отмечают различные кокки, кишечную палочку, протей, синегнойную палочку, а также некоторые виды грибов. Из больных с аутоинфекционными процессами наибольшую эпидемиологическую опасность представляют лица с открытыми стафилококковыми очагами, особенно кожи, а также с заболеванием верхних дыхательных путей, так как возбудитель, содержащийся в отделяемом содержимом, попадает на окружающие предметы, в

¹ Из выступления директора-распорядителя ЮНИСЕФ Г. Лабюса на международной конференции по первичной медико-санитарной помощи в Алма-Ате, сентябрь 1978 г. — Мед. газета, 8/IX 1978 г.

пищу и т. д. и поэтому способен вызвать заболевание у других лиц (Покровский В. И., 1975, и др.).

В заключение следует отметить, что истинное количество и качество форм инфекционного процесса остается неизвестным. Вероятнее всего некоторые из них имеют общую основу и их подразделение на изолированные формы происходит в какой-то мере искусственно (в том числе и чисто терминологически по словообразованию термина). Далеко не все формы инфекционного процесса достаточно изучены, особенно это касается бессимптомных форм, сравнительно недавно стали изучаться «медленные» инфекции. Более обстоятельно исследован манифестированный инфекционный процесс, однако и в его механизмах еще весьма много неясного. Вместе с тем можно надеяться, что прогресс в клинико-экспериментальной области, в иммунологии, бактериологии, вирусологии и других областях медицинской и биологической науки поможет открыть ранее неизвестные закономерности взаимоотношений между миром микроорганизмов и животно-растительным миром, и на этой основе вести эффективную борьбу и планировать профилактические мероприятия против «агрессии» микроорганизмов.

Участие механизмов приобретенного иммунитета в инфекционном процессе

При всех формах инфекционного процесса и на всех этапах иммунитет тесно вплетается в его патогенез. Механизмы приобретенного иммунитета начинают «работать» сразу же после контакта с возбудителем — независимо от того, что явится результатом этого контакта — развитие инфекционного заболевания в полном объеме, стертая форма процесса, бактерионосительство, иммунизация в результате инфицирования или контакт микро- и макроорганизма пройдет без взаимных последствий. Возможно, что в результате отсутствия субстрата для приживания и размножения инфекта этот контакт закончится без минимального повреждения макроорганизма. Возможно, что, наоборот, массивное инфицирование приведет к быстрому выключению способных реагировать на антигены возбудителя иммунокомпетентных клеток — развитию толерантности, и, наконец, самый частый (вернее, чаще заметный и поэтому

наиболее изученный) вариант — это развитие инфекционного процесса со всеми его этапами и особенностями, описанными выше. Исход взаимодействия макро- и микроорганизма, разумеется, зависит не только от приобретенного иммунитета. Так, наряду с некоторыми факторами внешней среды, определяющими состояние макроорганизма в момент контакта с инфектом, важную роль играет его генотип. Хорошо известно, что разные виды неодинаково устойчивы к различным заболеваниям. Более того даже внутри одного вида существует высокая вариабельность устойчивости, которая зависит не только от внешних факторов, но и от генотипа. При этом важную роль могут играть индивидуальные различия в наборе генов (гаплотип), обеспечивающих способность к развитию приобретенного иммунитета на данный возбудитель. Это в первую очередь гены иммунного ответа (Ir), а также (вероятно), гены, кодирующие первичную структуру активных центров антител — эти генетические системы имеют прямое отношение к механизмам приобретенного иммунитета. Связь сопротивляемости, например, с главным комплексом гистосовместимости уже в настоящее время показана при некоторых заболеваниях — туберкулезе, бруцеллезе, лепре (Doherty P. et al., 1976; Snell G. et al., 1976). Это в дальнейшем может иметь практическое значение, так как позволит выявить наиболее угрожаемые контингенты, которым необходима, например, химиопрофилактика, и «индивидуализировать» дозировку вакцин в зависимости от силы иммунного ответа (Петров Р. В., 1976), поскольку в зависимости от генотипа одна и та же доза вакцины может оказаться недостаточной, оптимальной либо чрезмерной (индуцировать аллергию или толерантность). Однако исход взаимодействия микро- и макроорганизма может зависеть и от других особенностей генотипа (не связанных с приобретенным иммунитетом). Например, у данного индивидуума может отсутствовать субстрат для питания возбудителя или в его тканях может присутствовать ингибитор микроба (Эфроимсон В. П., 1971).

Следует подчеркнуть, что каждый возбудитель имеет многокомпонентную антигенную структуру и поэтому иммунный ответ во время инфекционного процесса характеризуется значительным полиморфизмом. Вероятно, особое значение имеют поверхностные антигены возбу-

дителя, с которыми макроорганизм сталкивается в первую очередь. Действительно, показано, что именно в клеточной оболочке самых различных возбудителей находятся как факторы вирулентности, так и антигены, обладающие протективным эффектом (Соболев С. М. и др., 1966; Вершилова П. А. и др., 1974; Авербах М. М. и др., 1976; Cox F., 1978).

Особенно многогранные взаимоотношения складываются между хозяином и возбудителем, когда возбудитель имеет сложный цикл жизни, не одного хозяина (например, малярийный плазмодий) или является многоклеточным (например, гельминты); в этих случаях иммунитет, развившийся против одной стадии паразита, может оказаться недействительным против другой (Cohen S. et al., 1976).

Вместе с тем даже при инфекционном процессе, индуцированном одноклеточным возбудителем, иммунитет, вызванный одним штаммом (например, шигелл), может быть неэффективным против другого штамма (Покровский В. И. и др., 1974). Это положение усложняет как иммунодиагностику, так и иммунопрофилактику.

Необходимо подчеркнуть, что многие микроорганизмы — мико- и коринобактерии, сальмонеллы, шигеллы и др., обладают мощным адьювантным действием — это важно в плане как стимуляции иммунокомпетентных клеток, так и развития возможных побочных реакций в виде развития аллергических и аутоиммунных поражений (Turk J., 1976; Glynn L., 1976). Многие возбудители имеют перекрестно-реагирующие антигены, например, *M. tuberculosis*, *S. typhimurium*, *Br. abortus*, *L. monocytogenes*, что может в значительной степени (наряду с их адьювантным действием) обуславливать взаимную стимуляцию иммунитета.

Пролиферация иммунокомпетентных клеток начинается еще в инкубационном периоде инфекционного процесса и уже тогда можно обнаружить в организме антителопродуцирующие клетки и сенсibilизированные лимфоциты. Однако, к сожалению, достаточной силы иммунный ответ возникает в тот период, когда болезнь достигает своего максимального развития и предупредить размножение возбудителя уже невозможно (при тех формах инфекции, с которыми приходится сталкиваться в инфекционной клинике, так как, вероятно, во многих других случаях контакт заканчивается

ингибицией размножения возбудителя, и заболевание не развивается).

Многие авторы все инфекционные болезни разделяют на две группы в зависимости от того, механизмы какого из основных феноменов иммунитета (клеточного или гуморального) играют основную защитную роль (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Воробьев А. А., Осипов В. И., 1978; Mackaness G., 1971, 1975; Blanden L., 1975; Campbell P., 1976; Collins F., 1976). Болезни, при которых ведущую роль играет клеточный иммунитет (туберкулез, лепра, листериоз и др.), отличаются внутриклеточным паразитированием возбудителя, гуморальный иммунитет оказывается более действенным при тех болезнях, при которых возбудитель размножается внеклеточно (дифтерия, столбняк, газовая гангрена и др.).

Следует подчеркнуть, что понятие действенности иммунитета является в значительной мере условным, так как оно в первую очередь основывается на экспериментальных данных (превентивное или протективное действие сыворотки или Т-лимфоцитов) и клинических наблюдениях, когда, например, иммунные сыворотки оказывают защитный эффект, если их вводят в инкубационном периоде заболевания. Вообще введение готовых продуктов иммунной системы — сывороток или иммунных лимфоцитов, обычно оказывается эффективным только на ранних этапах инфекционного процесса.

Важно отметить, что при ряде инфекций гуморальный и клеточный иммунитет как бы находятся в конкурентных взаимоотношениях, например при лепре, а возможно, и при туберкулезе гиперпродукция антител подавляет клеточный иммунитет и неблагоприятно сказывается на течении инфекционного процесса (Литвинов В. И. и др., 1978; Turk J., 1976). Однако это бывает далеко не всегда. Например, в изгнании *Nippostrongylus brasiliensis* принимают участие механизмы и клеточного, и гуморального иммунитета (Ogilvie B., Wilson R., 1976).

Инфекционный процесс, естественно, связан с персистенцией живого возбудителя, который постоянно размножается, гибнет, разрушается и, следовательно, служит источником антигенов. Длительное персистирование микробов при ряде инфекций (например, при туберкулезе) натолкнуло на мысль, что иммунитет при них является нестерильным, т. е. для повышения уровня

сопротивляемости (например, ре- или суперинфекции) необходимо присутствие живого возбудителя. Однако в настоящее время ясно, что иммунитет при любых инфекциях поддерживается и в отсутствие живого возбудителя, т. е. с помощью механизмов иммунологической памяти (Авербах М. М., Литвинов В. И., 1972; Lefford M., McGregor D., 1974).

Различные антигены микроба могут стимулировать к пролиферации разные клоны клеток, как положительно, так и отрицательно (в конечном итоге) влияющие на течение процесса. Так, некоторые виды антител или популяции сенсibilизированных лимфоцитов могут прямо «атаковать» возбудителя, другие делают это опосредованно, активируя полиморфнонуклеары (антитела) или макрофаги (чаще сенсibilизированные лимфоциты с помощью медиаторов). Другие антитела или сенсibilизированные лимфоциты могут оказывать и отрицательное действие, блокируя микроб (препятствуя действию на него защитных элементов) или подавляя реакцию других Т- или В-лимфоцитов, способных осуществлять защитные функции. Эти механизмы тесно переплетаются во время инфекционного процесса и от преобладания тех или иных из них часто зависит его течение и исход (Pflaifairj., 1978).

Во время инфекционного процесса — в самом его начале (при особо остром процессе) или на его пике, или во время рецидива, а иногда и при хроническом течении, в результате массивного разрушения микробов или выделения токсинов может развиваться такая форма инфекционной антигенемии, которая приведет к истощению иммунокомпетентных клеток в результате их гибели, истощающей дифференцировки или активной супрессии — развивается иммунологическая толерантность. Роль толерантности при инфекционном процессе пока мало изучена, однако весьма вероятно, что этот феномен развивается при инфекциях гораздо чаще, чем предполагается в настоящее время. Помимо индукции толерантности, многие микроорганизмы могут оказывать иммунодепрессивное действие, подавляя иммунокомпетентные клетки и таким образом способствуя развитию другой патологии, в том числе инфекционной (Станиславский Е. С., 1975; Group K., 1976).

Кроме специфического эффекта на иммунокомпетентные клетки, возбудители различных болезней могут

оказывать воздействие и на ту или иную их популяцию в целом. Например, хорошо известно, что липополисахариды бактерий являются стимуляторами В-клеток, *S. parvum* активирует фагоцитоз, а *M. tuberculosis*, *S. typhi* и др. обладают адьювантным действием, в значительной степени опосредованным через Т-клетки (и макрофаги). Это является очень важным моментом по крайней мере в двух аспектах. Во-первых, в результате введения этих микробов мобилизуются неспецифические защитные механизмы, которые могут как способствовать купированию данного инфекционного процесса, так и препятствовать суперинфекции. Во-вторых, такой адьювантный эффект может способствовать, например, в результате нарушения сети идиотипов (Hoffmann G., 1976) развитию аутоиммунных реакций. Эта возможность, однако, пока является сугубо гипотетической, так как роль аутоиммунного компонента при инфекционном процессе изучена недостаточно (Glynn L., 1976). В развитии аутоиммунных процессов могут играть роль и так называемые перекрестные антигены (Лямперт И. М., Данилова Т. А., 1973) микроорганизмов и тканей макроорганизма, которые каким-то (пока неясным) способом могут индуцировать реакцию против собственных тканей. В других случаях (это тоже пока гипотеза) эти антигены могут способствовать так называемой мимикрии микробов, индуцируя толерантность (как это, вероятно, имеет место при инфицировании вирусом инфекционного хориоменингита).

Другой феномен иммунопатологии — аллергия, также может быть индуцирован микробными антигенами, например, инфекционная бронхиальная астма или аллергический аспергиллез (Адо А. Д., 1970, 1974).

Таким образом, в течение инфекционного процесса могут развиваться практически все феномены приобретенного иммунитета — клеточный и гуморальный иммунитет, толерантность, аллергия, аутоиммунные реакции, а течение и исход инфекционного процесса зависят в значительной мере от характера иммунного ответа, индуцированного антигенами возбудителя.

Инфекционная иммунология в настоящее время служит не только для изучения различных аспектов патогенеза инфекций, но и для решения ряда практических задач. Так, учитывая специфичность антигенной структуры возбудителей инфекционных болезней, их антиге-

ны могут быть применены для диагностики (особенно для ранней и стертых форм) различной инфекционной патологии. Иммунологические тесты также широко используются для оценки иммунного статуса макроорганизма во время инфекционного процесса с целью изучения его способности реагировать на возбудитель, что определяет тенденции процесса и его прогноз. Важной практической задачей является, например, получение из возбудителей инфекционных болезней препаратов для иммунотерапии инфекций (особенно хронических и бактерионосителей). Наконец, давно разрабатывается область иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, причем в настоящее время особенно важной задачей является замена некоторых живых вакцин убитыми или антигенными комплексами (а в перспективе и синтетическими на основе химического синтеза протективных антигенов), которые легче поддаются стабилизации и стандартизации и дают меньше побочных реакций.

В заключение данной главы следует еще раз подчеркнуть, что, разумеется, в патогенезе инфекционного процесса играют роль самые различные механизмы, однако, реакции приобретенного иммунитета занимают среди них ведущее место и познание их основ должно помочь практике борьбы с инфекционными болезнями — их диагностике, лечению и профилактике.

Глава 2

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Органы иммунитета

Специфические защитные реакции осуществляются иммунокомпетентными клетками, которые находятся в центральных (тимус, костный мозг, фабрициева сумка, возможно, лимфоидная ткань кишечника) и периферических (лимфатические узлы, селезенка, разбросанные по различным органам скопления лимфоидных клеток) органах иммунитета. Важнейшим свойством иммунокомпетентных клеток является их постоянная рециркуляция по организму (по кровеносным и лимфатическим сосудам), поэтому систему циркуляции также можно условно отнести к иммунокомпетентной ткани. Циркуляция лимфоидных клеток облегчает их контакт с

антигеном и передачу информации от клетки к клетке и из органа в орган.

Центральный орган иммунитета — тимус, по-видимому, оказывает свое регулирующее влияние на деятельность иммунокомпетентных клеток, «обучая» стволовые клетки и выделяя гормоны, которые осуществляют такое обучение в периферических органах (Петров Р. В. и др., 1971, 1976; Miller J. F., 1965, 1975; Greaves M. F. et al., 1974; Goldstein A. et al., 1976). Прямым доказательством центральной роли тимуса в иммунологических реакциях является резкое подавление иммунного ответа после тимэктомии (особенно неонатальной) (Miller J. F., 1965, 1975). Экстракты тимуса: тимозин (Goldstein A. et al., 1970, 1976), тимопоетин (Goldstein A. et al., 1975), тимусный гуморальный фактор (Trainin N. et al., 1975) оказывают разнообразное регулирующее влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, в первую очередь способствуя созреванию Т-клеток. Под контролем тимуса находится клеточный иммунитет, а также антителиобразование на многие (так называемые тимусзависимые) антигены.

Другой центральный орган иммунитета, который контролирует созревание В-клеток — сумка Фабрициуса, имеется у птиц (но не у млекопитающих) (Greaves M. F. et al., 1974), бурсэктомия резко снижает число В-клеток (Hudson L. S., Roitt I. M., 1973). Костный мозг также является центральным органом иммунитета. Из этого органа происходят стволовые клетки, дифференцирующиеся в клетки-предшественники как В-, так и Т-лимфоцитов (последние, вероятно, проходят «обучение» в тимусе). Большинство данных свидетельствует о том, что именно костный мозг является эквивалентом сумки Фабрициуса у людей (Головистиков И. Н., Шаталова И. Н., 1976; Abdon N. J., Abdon N. L., 1974; Claman H. N., 1975).

Периферические органы иммунитета заселяются клетками как костномозгового происхождения, так и клетками, «обученными» в тимусе. Расселение это происходит по соответствующим зонам (Хаитов Р. М., 1975; Parott D. M., de Sousa M., 1971; Nieuwenhuis P., Ford W. L., 1976). В этих же периферических лимфоидных органах в тесном контакте с иммунокомпетентными клетками лимфоидной природы находятся клеточные элементы ретикулоэндотелиальной системы. Подробные

сведения о строении и функции центральных и периферических органов иммунитета приводятся в ряде обзоров и монографий (Петров Р. В., 1976; Петров Р. В. и др., 1976; Greaves M. F. et al., 1974; Turk J. L., 1975).

Свойства и методы обнаружения Т- и В-клеток

В настоящее время общепризнано наличие двух популяций иммунокомпетентных клеток: Т- (тимусзависимых) и В- (бурсазависимых у птиц и костномозгового происхождения у человека). Кроме того, показано, что во многих случаях в иммунном ответе участвуют А (accessory — вспомогательные) клетки, в первую очередь макрофаги (Mosier D. E. et al., 1968, 1974; Feldman M., Cone R. E., 1973). Основные способы получения и свойства Т- и В-клеток представлены в табл. 2 (см. также обзоры Петрова Р. В. и др., 1971, 1976; Чередеева А. Н., 1976; McConell I. T., 1975; Aiutti F. et al., 1975).

И *in vivo*, и *in vitro* обнаружены различия в структуре Т- и В-лимфоцитов и происходящих из них (соответственно) лимфо- и плазмобластов (рис. 3; табл. 2; см. также Авербах М. М. и др. 1976; Turk J. L., 1975).

Субпопуляции Т- и В-клеток. Т-клетки представляют собой неоднородную популяцию. М. Ф. Greaves и соавт. (1974) указывают, что Т-клетки проходят в своем развитии следующие стадии: незрелый, кортизончувствительный тимоцит ($H2^+$, Θ^+ , Tl^+ , Ly^{++}), затем зрелый кортизонрезистентный тимоцит ($H2^{++}$, Θ^+ , Ly^+) и Т-лимфоцит ($H2^{++}$, Θ^+ , Ly^+).

Процесс дифференцировки В-лимфоцита из полипотентной стволовой клетки состоит из двух стадий (Cooper M. D., 1975). В первую стадию стволовые клетки проходят серию запрограммированных дифференцировок и превращаются в Ig-несущий В-лимфоцит, а вторая стадия — это клональная селекция под действием антигена с превращением в плазматическую клетку. В-лимфоциты функционируют по клональному принципу, т. е. клетки каждого клона имеют рецепторы и синтезируют антитела против одной детерминанты (или группы родственных детерминант) (Ada G., 1970; Wigzell H., 1974).

Среди Т-лимфоцитов имеется две основные популяции антигенреактивные — (Т2) и эффекторные (Т1)

Таблица 2. Свойства Т- и В-клеток

Параметр	Т-клетки	В-клетки
Происхождение	Из костного мозга, проходят «обучение» в тимусе	Из костного мозга у млекопитающих, фабрициевой сумки у птиц
«Зависимость» от тимуса	Да	«Прямо» нет
Иммунологическая функция	Эффекторная в клеточном иммунитете, супрессорная и хелперная в клеточном и гуморальном иммунитете	Эффекторная в гуморальном иммунитете, супрессорная (?) в клеточном и гуморальном иммунитете
Обнаруживаются преимущественно	В тимусе, лимфе грудного протока	В костном мозге
В периферических лимфоидных органах располагаются	В лимфатических узлах в паракортикальных зонах, в селезенке — в периаартериолярных участках	В фолликулах и маргинальных синусах лимфатических узлов, в фолликулах и красной пульпе селезенки
Взаимодействие с антигеном посредством	Рецептора IgT, IgX(?), димеров тяжелых цепей; продукта Ig-гена (?); комплекса: V-область (Ig) — C-область (продукт H ² и т. д.)	Ig-рецептора
Особенности структуры	Наличие полирибосом и лизосом, отсутствие шероховатого эндоплазматического ретикулума	Наличие полирибосом и шероховатого эндоплазматического ретикулума
Рециркуляция	Более быстрая	Менее быстрая
Продолжительность жизни	Есть коротко- и долгоживущие популяции, максимум — годы	Есть коротко- и долгоживущие популяции, максимум — месяцы
Получаются в очищенном виде	Обработка смеси клеток анти-В-сывороткой, сывороткой против иммуноглобулинов или их-цепей; адсорбция В-клеток на колонках, содержащих антиглобулиновые сыворотки, стимуляция антигеном, пролиферация Т-клеток, перенесенных в организм облученных животных и др.	Обработка смеси клеток анти-В-сывороткой, дренаж грудного протока, тимэктомия, экранирование участка костного мозга у облученных мышей; облучение, тимэктомия и «защита» костным мозгом
Наличие θ-антигена	Да	Нет
Антигены TL, G, IX, Ly-1, 2, 3, 5, 6	»	»
Имуноглобулиновые рецепторы	Данные противоречивы	Да
Рецепторы для комплексов антиген — антитело	Нет (?)	Есть
Рецепторы для Fc фрагментов антител	У некоторых субпопуляций есть	»
Антигены MBLA, Ly = Li, Ly-4	У других нет	»
Участие в кожных реакциях	Нет	Есть
Основные тесты для выявления и оценки функциональной активности	Преимущественно замедленного типа Бласттрансформация с ФГА, «спонтанные» розетки с бараньими эритроцитами (подробнее см. табл. 3)	Преимущественно немедленного типа Бласттрансформация с липополисахаридом, выявление иммуноглобулинов

Параметр	Т-клетки	В-клетки
При реакции на гап- тен-носитель специфич- ны к: Наибольшая чувстви- тельность к «иммуно- депрессантам» Преимущественное по- давление данной систе- мы у людей Играют основную роль	носителю ЛЛС, тимэктомия, дре- наж грудного протока Аплазия тимуса В клеточном иммуни- тете, в защите от ряда инфекций (где клеточ- ный иммунитет играет основную роль), в от- торжении транспланта- та, реакции трансплан- тат против хозяина и т. д. Эффекторы клеточно- го иммунитета, киллеры, супрессоры, хелперы Да »	гаптену Цитозин-арабинозид, диметилбензантрацен Агаммаглобулинемия В феномене антитело- образования, в защите от ряда инфекций, при которых в основном раз- вивается гуморальный иммунитет, в анафилак- сии и феномене Артюса и т. д. Плазматические клет- ки Да »

Т-клетки (Б. Д. Брондз, 1977). Между этими популя-
циями имеются четкие различия по целому ряду пара-
метров — поверхностным маркерам, продолжительности
жизни, радиочувствительности и т. д. Так, для антиген-
реактивных Т-лимфоцитов характерна большая продол-
жительность жизни, способность к рециркуляции, более
высокая радиочувствительность и электрофоретическая
подвижность, наличие рецепторов для Fc-фрагментов
антител, меньшая «плотность» Θ-антигена; на поверх-
ности Т1-лимфоцитов обнаруживаются Ly-2,3 антигены,
а Т2 — Ly-1. Две эти популяции Т-клеток распознают
разные антигены H2 комплекса мыши — Т1 преимуще-
ственно H2^K и H2^d, а Т2 — Ia-антигены¹ (Asofsky R.,
Cantor H., 1972; Cantor H., Boyse E. A., 1975; Shref-
fler D. C., David C. S., 1975; Bach F. H. et al., 1976).

Популяция Т1 (эффекторов) в свою очередь являет-
ся неоднородной, в этой популяции различают по край-
ней мере четыре субпопуляции: Т-клетки-хелперы гумо-

¹ В настоящее время показано, что разные субпопуляции Т1
в различных условиях опыта могут реагировать на различные ан-
тигены МНС (Брондз Б. Д., Рохлин О. В., 1978; Miller J. F. et al.,
1976).

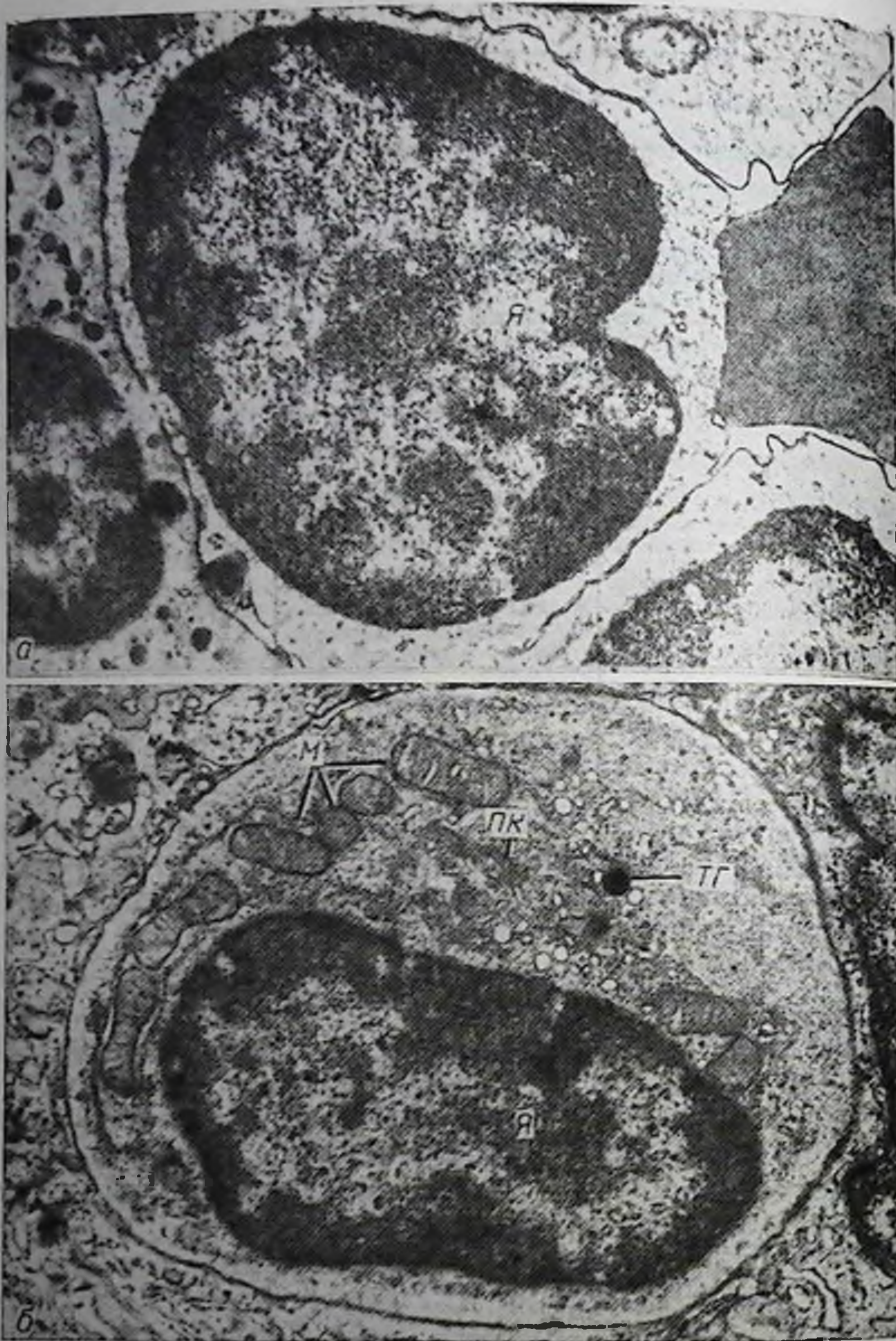


Рис. 3. Т- и В-лимфоциты.

а — Т-лимфоцит в синусе лимфатического узла морской свинки вакцинированной БЦЖ, электронограмма. Ув. 7000; *б* — В-лимфоцит в фолликуле селезенки морской свинки, вакцинированной БЦЖ, электронограмма. Ув. 14 000; Я — ядро; М — митохондрии, ПК — пластинчатый комплекс; ТГ — тельце Голла; Л — лизосомы (по В. Ф. Салову, 1977).

рального иммунитета (Т-хелперы клеточного иммунитета являются, вероятно, потомками Т2), Т-супрессоры, Т-киллеры и Т-клетки — продуценты медиаторов клеточного иммунитета; эти субпопуляции также различаются по ряду свойств. Так, наибольшее содержание Θ -антигена обнаруживается на Т-клетках-супрессорах, клетки этого типа являются наиболее радиочувствительными, чувствительными к действию циклофосфана и короткоживущими. Ia-антигены обнаруживаются на клетках-хелперах и супрессорах (но эти антигены кодируются разными генами), маркер Ly-1 обнаруживается на Т-клетках-хелперах и продуцентах медиаторов клеточного иммунитета, а Ly-2,3 — на супрессорах и киллерах; рецепторы к С3 имеются на киллерах, а к Fc — на киллерах и супрессорах (Cantor H., Boyse E. A., 1975; Vadas M. A., 1976; Rubin B. et al., 1976).

Среди В-клеток различают также несколько основных популяций: В1, В2 и В3. В1 — продуцируют антитела без помощи Т-лимфоцитов,¹ В2 — с помощью Т-лимфоцитов-хелперов и В3 (или К-клетки) — это В-лимфоциты-киллеры (цитотоксичные для клеток-мишеней, покрытых антителами) (Janossy G., Greaves M., 1975; Askonas B., 1976). Тимуснезависимые В-лимфоциты (в отличие от тимусзависимых) не содержат на поверхности Ia-белки (Press J. L. et al., 1976) и, наоборот, содержат рецепторы к С3 (Lewis G. et al., 1976). Для В3-лимфоцитов характерно наличие на поверхности большой плотности рецепторов для Fc-фрагментов антител и низкой — иммуноглобулиновых рецепторов (Möller G., 1974; Nelson D. et al., 1976). Среди В-лимфоцитов имеются также супрессоры клеточного иммунитета (Asherson G. L., Zembala M., 1975).

Известно также, что среди Т-(по-видимому, в каждой субпопуляции может быть за исключением антигенреактивных клеток) и В-(вероятно, только В2) клеток имеются клетки памяти (Брондз Б. Д., Рохлин О. В., 1978; Miller J. F., 1975). Подробная характеристика различных популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоци-

¹ Они реагируют на Т-А-аг — вещества со множеством повторяющихся эпитопов, высокой относительной молекулярной массой, плохо катаболизирующихся в организме, и синтезируют антитела с низкой авидностью, принадлежащие к классу IgM (Davie J., Paul W., 1974).

Таблица 3. Тесты, выявляющие состояние систем Т- и В-клеток у человека

Тест	Т-клетки	В-клетки
Кожная реакция	Замедленного типа (например, с ДНХБ, PPD, стрептокина- зой-стрептодорна- зой)	Немедленного типа (аллергены)
Отторжение кожного лоскута	+	—
Бласттрансформация с: ФГА	+	—
конканавалином А, липополисахаридами и др. В-ми- тогенами	+	—
сенсibilизирующим антигеном	—	+
Иммуноглобулины в сыворотке и на поверхности лимфоцитов	+	—
«Спонтанные» розетки с бараньи- ми эритроцитами (Е-розетки)	—	+
Розетки с эритроцитами, «покры- тыми» антителами и комплемен- том (ЕАС-розетки)	+	—
Иммунные розетки с эритроци- тами, «покрытыми» сенсibilизи- рующим антигеном	—	+
Изо-и гетерогемагглютинины	—	+
Угнетение миграции из капилля- ров макрофагов и лейкоцитов кон- канавалином А	+	—
сенсibilизирующим антигеном	+	—
Цитотоксический эффект лимфо- цитов на клетки-мишени в отсут- ствии антител:		
индуцированный Т-митогеном	+	—
специфическим антигеном	+	—
Синтез медиаторов лимфоцита- ми индуцированный:		
В-митогеном	—	+
Т-митогеном	+	—
сенсibilизирующим антигеном	+	—
Связывание вируса Эпштейна — Барра	+	—
Антитела к сенсibilизирующе- му антигену, выявляемые самыми различными способами	—	+
Связывание антител к антигенам Т-клеток (или активация ими)	+	—
Связывание антител к антигену В-клеток	—	+

тов дана в работах Б. Д. Брондза и О. В. Рохлина (1978), J. F. Miller (1976) и др.

В периферической крови и в иммунокомпетентных органах обнаружены также лимфоциты, не имеющие свойств, характерных для Т- или В-лимфоцитов (так называемые нулевые клетки) (Jondal M. et al., 1973; Stobo J. et al., 1973). Эти клетки *in vitro* могут приобре-
тять иммуноглобулиновые рецепторы, а также син-
тезировать иммуноглобулины и обладать киллерной ак-

тивностью в присутствии антител, т. е. превращаются в В-клетки (Kalden J. R. et al., 1977). Возможно, что часть этих клеток может превращаться и в Т-лимфоциты.

Тесты для обнаружения и оценки функции Т- и В-лимфоцитов. Изучение Т- и В-клеток имеет не только теоретическое значение для понимания функционирования иммунокомпетентных систем, но и большое практическое значение. На специальном совещании экспертов ВОЗ (1975) были разработаны рекомендации, в которых прямо сказано, что в клинике необходимо целенаправленно исследовать состояние систем Т- и В-клеток.

В табл. 3 представлены тесты, наиболее адекватно в настоящее время отражающие состояние систем Т- и В-клеток у людей.

У здоровых людей в периферической крови обычно обнаруживают 40—70% Т-клеток и 20—30% В-клеток (Cooper M. D. et al., 1971; Holborow E. J., Paratichail M., 1973; Abdou N. J. et al., 1976). Подробные сведения по этой проблеме можно найти в ряде обзоров (Петров Р. В., 1974, 1976; Aiuti F., 1975, и др.). Обследование больных с использованием этого комплекса (или его части) в настоящее время широко применяется в клинике рака, иммунодефицитных заболеваний, трансплантации, туберкулеза, лепры и др. (Петров Р. В. и др., 1973, 1976; Говалло В. И., 1974, 1976; Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Good R. A. et al., 1971, 1976; Waldman H. et al., 1972; Hitzig W. H. et al., 1975).

Рецепторы лимфоцитов

К проблеме распознавания антигена и межклеточного взаимодействия в иммунном ответе самое непосредственное отношение имеет изучение рецепторов Т- и В-клеток.

Рецепторы В-клеток. Иммуноглобулиновые рецепторы являются одной из основных характеристик В-клеток (рис. 4). Наличие рецепторов продемонстрировано с помощью различных методов: стимуляции трансформации и митозов, прямой цитотоксичности антиглобулиновых сывороток; обнаружения иммуноглобулинов на поверхности клеток с помощью меченых (флюоресце-

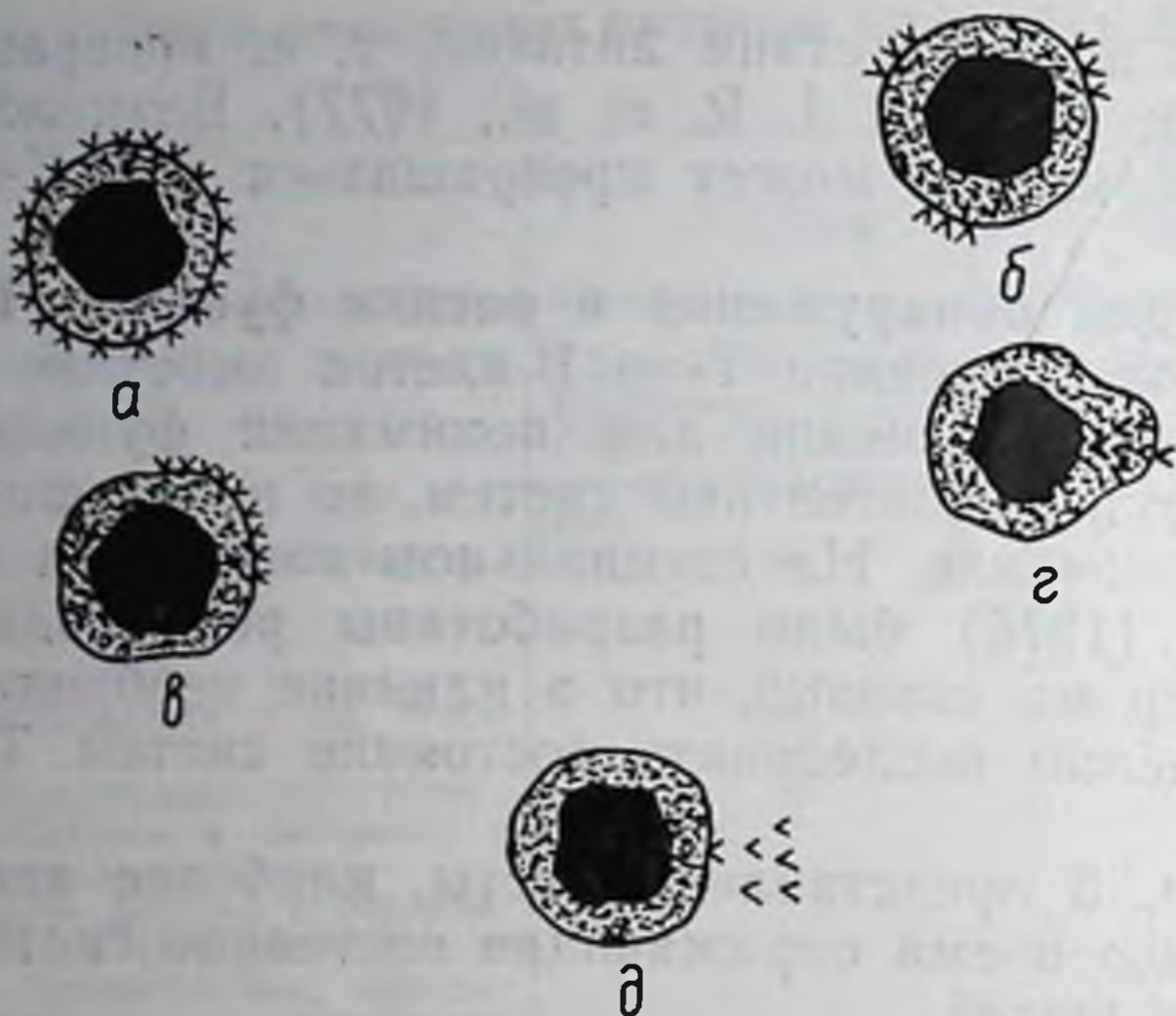


Рис. 4. Рецепторы В-лимфоцитов.

а — рецепторы диффузно распределены на мембране; б — образование пятен (patch); в — образование шапочек (сар); г — сбрасывание рецепторов.

ном, ферритином и др.) антиглобулиновых сывороток, а также сывороток к легким и тяжелым цепям, Fc-, Fab- и Fv-фрагментам антител; задержки В-клеток на колонках, содержащих иммуносорбент, конъюгированный с антиглобулиновыми сыворотками, и др. (см. обзоры Greaves M. F. et al., 1971, 1974; Raff M. C., 1976; Ross G. D., 1977).

Доказательством наличия рецепторов на В-лимфоцитах является также обнаружение таких структур у В-мышей и nude (бестимусных) мышей; у птиц бурсэктомия истощает популяцию клеток, несущих иммуноглобулиновые рецепторы (Greaves M. F. et al., 1974).

Согласно современным представлениям, иммуноглобулиновые молекулы на поверхности В-клеток сходны по своей структуре и свойствам (тип легкой цепи, класс тяжелой цепи, аллотип, идиотип, заряд, аффинитет) с синтезируемыми данной клеткой антителами (Bankhurst A. D., Warner N. L., 1972; Raff M. C., 1973; Klinman N. R. et al., 1977). Существует также гипотеза, согласно которой рецепторы В-клеток, как и антитела, могут быть мультиспецифичными (Czaja M. J. et al., 1977).

В ряде работ показано, что интактные (не имевшие контакта с антигеном) лимфоциты несут рецепторы

IgM (μ 2L2—8S) (Vitetta E. et al., 1971; Marchalonis J. J. et al., 1972), а также IgM и IgD одновременно (Kunkel H. G., 1976; Coffman R. L., Cohn M., 1977)¹. Предполагается, что эти клетки дают потомство в виде лимфоцитов, несущих как IgM, так и IgD, а затем и другие иммуноглобулины (Rowe D. S. et al., 1972; Abney E., Parkhouse R., 1974); Uhr, 1977².

В процессе дифференцировки В-лимфоцитов и в их реакции на антиген, вероятно, основную роль играет IgM- и IgD-рецепторы (Юрин В. Л., 1977; Rowe D. S. et al., 1972; Fu S. M. et al., 1974; Vitetta E. S., Uhr J. W., 1977). Клетки памяти, по-видимому, несут на себе в основном IgG-рецепторы (Coffman R., L., Cohn M., 1977).

На поверхности В-клетки находится 50 000 — 150 000 молекул иммуноглобулинов (Унапуе Е. Р., 1972).

Поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы являются быстропередвигающимися и постоянно обновляющимися структурами (Ruff M. C., 1971, 1976). Согласно Andersson J. и Mulchers F. (1974), один интактный В-лимфоцит синтезирует в час 250—500 молекул IgM (7—8S). По данным, полученным разными методами, период полужизни рецепторов от нескольких часов (метод радиойодирования — Marchalonis J. J. et al., 1972) до 20—40 ч (метод включения радиоактивных изотопов — Andersson J. et al., 1974).

Предполагается, что после соединения с антигеном рецепторы собираются вначале в небольшие скопления (пятна — patch), а затем скапливаются на одном полюсе клетки, образуя шапочку (cap). Эта шапочка может сбрасываться с клетки или подвергаться эндоцитозу, вслед за этим быстро ресинтезируются новые рецепторы (Greaves M. F. et al., 1971, 1974; Унапуе Е. Р. et al., 1972, 1974). Все отдельные этапы этого процесса продемонстрированы многократно, однако имеет ли место на самом деле такая последовательность событий, окончательно неясно.

¹ IgM рецептор одновалентный, IgD-двухвалентный (Vitetta E. S., Uhr J., 1977).

² При этом лимфоциты, несущие рецепторы только IgM, дают потомство клеток, синтезирующих только этот иммуноглобулин, а лимфоциты с рецепторами IgD или IgD+IgM — потомство клеток, синтезирующих рецепторы всех классов (Vitetta E. S. et al., 1976, 1977).

Рецепторы Т-клеток. Рецептор Т-клетки пока трудно обнаружить; М. Simmonsen (1972) назвал его неуловимым (elusive). Существует ряд гипотез о структуре рецептора Т-клетки (рис. 5): 1) рецепторы Т-клеток представляют собой иммуноглобулины известного класса, вероятнее всего, IgM (8S-мономер); 2) в состав рецептора Т-клетки входит иммуноглобулин нового класса (IgT, IgX); 3) рецептор Т-клетки представляет собой продукт Ig-гена; 4) рецептор Т-клетки имеет комплексный состав: фрагмент иммуноглобулина (вероятнее всего, V-область), в сочетании с продуктом МНС-комплекса (К- или I-региона), а может быть, с третьей субъединицей — с продуктом СI-гена; 5) рецепторы разных субпопуляций Т-лимфоцитов отличаются друг от друга по структуре как С-, так и V-области (см. ниже) ¹.

Существует достаточно большое количество исследований, авторы которых обнаружили иммуноглобулины известных классов и их фрагменты на поверхности Т-клеток (Hammerling G. L. et al., 1971, 1976; Bankhurst A. D. et al., 1971; Szenberg A. et al., 1977). IgM был экстрагирован с поверхности Т-клеток, а также было обнаружено его спонтанное выделение (Marchalonis J. J. et al., 1972). Особо следует подчеркнуть, что иммуноглобулины были обнаружены на клетках моноклональной Т-клеточной лимфомы (Harris A. W. et al., 1973; Kramer T. T. et al., 1976). Наличие иммуноглобулинов и их фрагментов на Т-клетках также было продемонстрировано непрямыми методами, например угнетением связывания антигена Т-клетками, угнетением хелперной активности, СКЛ, образования спонтанных розеток, переноса РТПХ и туберкулиновой реакции и др. (Greaves M. F. et al., 1971; Tuan M. L., 1971; Roelants G. E. et al., 1973; Feldman M. et al., 1973).

Предполагается, что рецептор Т-клеток представляет собой димер тяжелых цепей, его молекулярная масса 140 000 или 180 000 дальтон (Cone R., 1977). Вместе с тем наличие иммуноглобулиновых рецепторов на по-

¹ Создается впечатление, что рецепторы Т-лимфоцитов характеризуются двумя важными особенностями: 1) они реагируют на более «сложную» антигенную детерминанту; 2) они формируются и становятся доступными при модуляции мембраны Т-лимфоцитов в процессе взаимодействия с антигеном (рецепторы В-лимфоцитов предсуществуют на мембране) (Брондз Б. Д., Рохлин О. В., 1978).

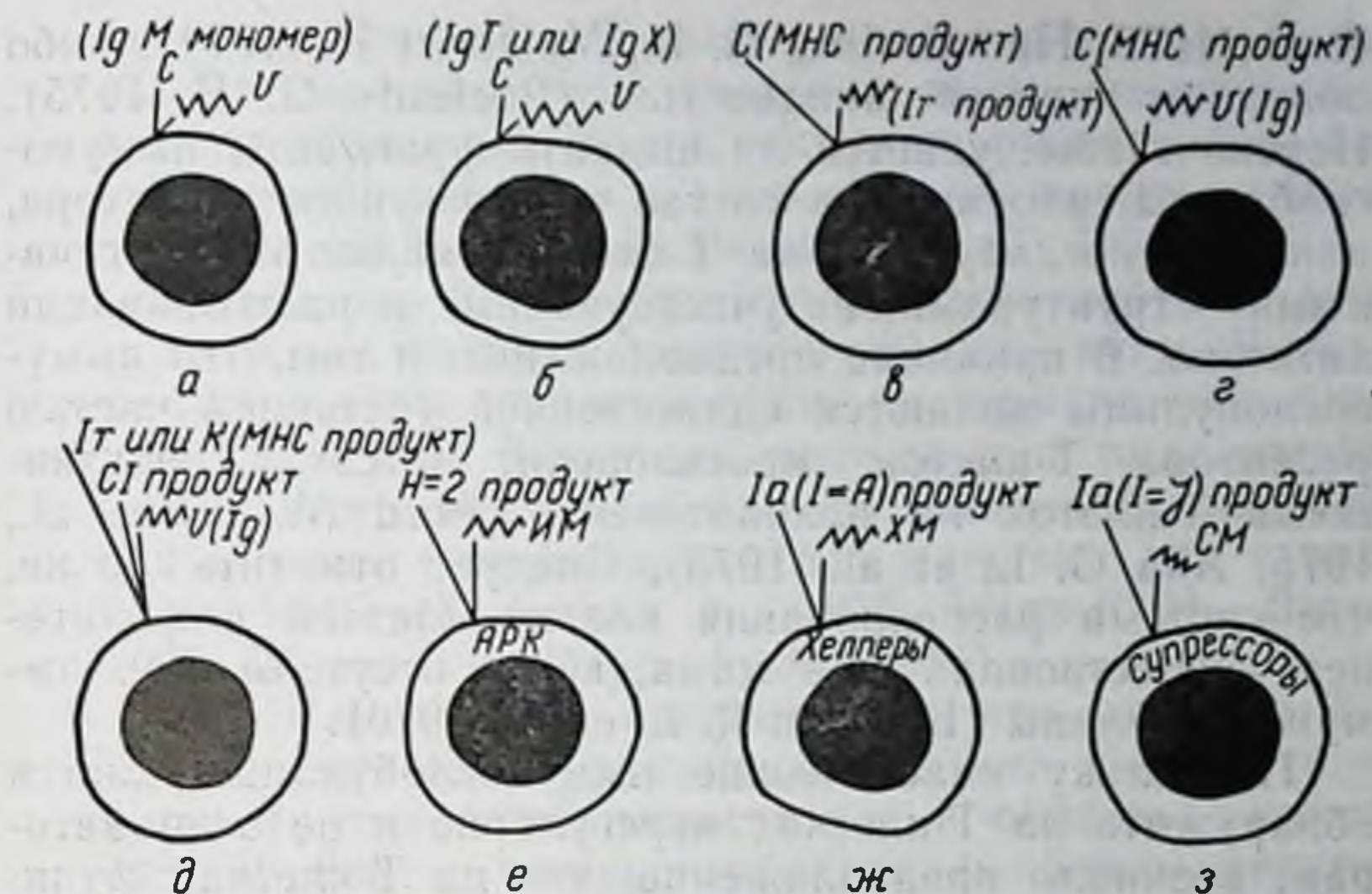


Рис. 5. Рецепторы Т-лимфоцитов (гипотезы).

а — IgM — мономер; б — IgT или IgX; в — продукт Ig-генов в комплексе с антигенами; г — комплекс V-область иммуноглобулина и продукт МНС генов; д — комплекс V-область иммуноглобулина — продукт МНС генов — продукт генов межклеточного взаимодействия (CI); е — комплекс идиотипическая молекула (ИМ) и H-2 продукт — рецептор антигенреактивной Т-клетки (АРК); ж — комплекс Ia (I-A) продукт — хелперный медиатор — рецептор клеток-хелперов; з — комплекс Ia (I-I) продукт — супрессорный медиатор — рецептор клеток-супрессоров.

верхности Т-клеток далеко не для всех авторов является бесспорным. Например, существует предположение, что Т-клетки абсорбируют иммуноглобулины, синтезируемые присутствующими в культуре В-клетками (Webb D., Cooper H., 1973; Pflayfair J. H., 1974). Детально вопрос этот разобран в обзоре Б. Д. Брондза и Г. И. Дризлиха (1977), R. Cone и соавт. (1977).

Таким образом, хотя данные о наличии Ig-рецепторов на Т-клетках неоднозначны, наиболее вероятно, что фрагменты иммуноглобулинов на Т-клетках все же имеются. Вместе с тем нерешенным остается вопрос, являются ли эти иммуноглобулины антигенраспознающими рецепторами, которые просто трудно выявить вследствие того, что они глубоко погружены в мембрану (Hammerstöm S. et al., 1973), либо быстро обновляются (Ramseier H., 1975), либо присутствуют в более низкой концентрации, чем на В-клетках (Marchalonis J. J.

et al., 1972; Hammerling G. L., McDevitt H., 1974), либо обладают низкой авидностью (Roelants G. E. 1975). Неясно также, удастся ли выявить фрагменты иммуноглобулина, входящие в состав комплексного рецептора, или иммуноглобулины на Т-клетках являются «пассивными» структурами, не участвующими в распознавании антигена. В принципе предположению о том, что иммуноглобулины являются единственной составной частью рецептора Т-клеток, противоречит высокая реактивность Т-клеток на аллоантигены (Ford M. L. et al., 1975; Ada G. L. et al., 1975). Следует отметить также, что система распознавания клетки клеткой в филогенезе существовала еще тогда, когда отсутствовали иммуноглобулины (Blanden R. L. et al., 1976).

Поскольку классические иммуноглобулины удается обнаружить на Т-клетках нерегулярно и не всем авторам, возникло предположение, что на Т-клетках функционирует в качестве распознающей единицы иммуноглобулин с тяжелой цепью нового класса IgX (Mitchison N., 1969), IgT (Feldman M., 1971). Однако пока такой новый класс тяжелых цепей не обнаружен. Высказывается предположение, что рецепторы Т-клеток могут быть димерами тяжелых цепей (Melchers F., Rajewsky K., 1976).

Установлено, что антиидиотипические антисыворотки подавляют некоторые виды иммунных реакций, обусловленных Т-клетками (Binz H. et al., 1974; Ramseier H., 1975, 1976). Идиопатические детерминанты обнаружены на Т-клетках (Binz H. et al., 1975), причем они оказались сходными на Т- и В-клетках (Binz H., Wigzell H., 1975; Roelants G. E., 1976). Эти наблюдения позволили предположить, что идентичные продукты V-генов функционируют в качестве рецептора (а скорее, его фрагмента) на Т- и В-клетках (Binz H. et al., 1975; Eichman K., Rajewsky K., 1976; Braun M., 1976; Ramseier H., 1976).

Было высказано предположение, что рецептором на Т-клетке являются трансплантационные антигены, поскольку анти-Н сыворотки блокируют распознавание антигена Т-клетками и некоторые другие Т-клеточные функции (Warner N. L., 1974; Shewach E. M. et al., 1974).

Другая гипотеза была первоначально высказана В. Венацераф и Н. McDevitt (1972). Авторы предполо-

жили, что рецептор Т-клетки является продуктом Ig-гена. Впоследствии эти авторы, а также некоторые другие предположили, что С-областью рецептора Т-клеток являются H-антигены, а V-областью — продукты Ig-генов (Benacerraf B., 1974; McDevitt H. et al. 1974).

Ряд авторов считают, что β_2 -микроглобулин (структурный аналог СНЗ домена IgG) или часть V-области (включающей идиотипические детерминанты), может проявляться на Т-клетках, возможно, в виде составной части распознающего комплекса клеточной поверхности, в комплексе с рецепторами для антигена или с антигенами MHC (Eichmann K., 1975; Wigzell H., Binz H., 1975; Melchers F., Rajewsky K., 1976).

М. Braun (1976) предполагает, что рецептор Т-клеток состоит из двух субъединиц: его С-область — это антиген гистосовместимости, а V-область — классическая V-область иммуноглобулина. С-область такого рецептора — это более старая система распознавания, она участвует в распознавании только внутривидовых различий между своим и чужим (например, другими С-областями аллогенных рецепторов), распознавание такого типа обуславливает наиболее примитивный ответ, например цитотоксичность. V-область — это более новая система распознавания, она участвует в распознавании гетероантигенов и в разнообразных специфических иммунных реакциях. Распознавание через V-область может вести к увеличению соответствующего клона клеток. М. Braun считает, что в пользу ее гипотезы свидетельствуют данные о блокаде Т-клеточных ответов с одной стороны анти-Н, а с другой — антиидиотипическими антисыворотками (а также наличие сходных идиотипических детерминант на Т- и В-клетках).

Предполагается также, что существуют специальные гены (CI), кодирующие определенные молекулы на клеточной поверхности, участвующие во взаимодействии клетки с клеткой (Katz D. H. et al., 1975). Эти молекулы неклонально распределены на всех клетках лимфоидной системы и макрофагах. Продукты этих генов действуют в тесной связи с продуктами Ig, продукты Ig-генов проявляются в Т- и, возможно, в В-клетках, а комплекс Ig-CI — рецептор для антигена — только в Т-клетках (Katz D. H., Benacerraf B., 1975). Только клетка, содержащая полный комплекс (CI-Ig-рецептор антигена), может взаимодействовать и с антигеном, и с други-

ми иммунокомпетентными клетками, генерируя стимулирующий сигнал.

Б. Д. Брондз и соавт. (1977, 1978) считают, что разные субпопуляции Т-клеток у мышей имеют неодинаковые рецепторы. Рецептор антигенреактивных клеток состоит из двух субъединиц: V-область — идиотипическая молекула, С-область — H2-антигены; у клеток-хелперов V-область — фактор (медиатор) хелперов, а С-область — Ia (IA)-белки; у киллеров С-область — дифференцировочный антиген, у супрессоров С-область Ia (I-J) белок, а V-область рецептор (медиатор) супрессоров.

Таким образом, природа рецептора Т-клеток пока не выяснена. Первый вопрос, который возникает, когда обсуждается проблема распознавания Т- и В-клетками, является ли спектр специфичностей Т-клеток столь же широким, как и В-клеток? На этот вопрос можно вполне ответить утвердительно хотя бы потому, что Т-клетки (согласно наиболее принятому мнению) участвуют и в распознавании, и в эффекторной фазе клеточного иммунитета на всевозможные антигены. Другой вопрос заключается в том, распознают ли Т-клетки те же детерминанты, что и В-клетки? На этот вопрос пока нет точного ответа. Если исходить из гипотезы D. H. Katz и В. Benacerraf (1975), то, несмотря на сложный характер распознающего комплекса Т-клетки, все же связывание антигена происходит через Ig-рецептор, а все остальные последствия как бы они ни были важны, являются вторичными. В то же время не исключена возможность, что Т-клетки распознают чужеродные антигены, только связанные с продуктами МНС-комплекса (Ada L., Branden R. V., 1976)¹. Однако такое допущение (его поддерживают многие авторы) является совсем не обязательным; в частности, наличие одинаковых идиотипических детерминант у Т- и В-клеток косвенно свидетельствует о том, что они в принципе способны распознавать одни и те же эпитопы антигена.

¹ Основным доводом в пользу этого положения являются опыты, в которых показана возможность распознавания сингенных клеток, модифицированных гаптенами или вирусами (Zinkernagel R., Doherty P., 1975; Shearer G. et al., 1975). Сложнее представить себе модификацию собственных МНС-антигенов комплексными антигенами или при кратковременной инкубации *in vitro*.

Механизмы взаимодействия иммунокомпетентных клеток

Как уже было сказано, в процессе формирования иммунного ответа происходит взаимодействие различных типов клеток. Это взаимодействие включает распознавание антигена; обмен информацией в виде переработанного антигена и различных сигналов; дифференцировку различных типов клеток; их клональную и неклональную пролиферацию и эффекторную фазу, которая заключается либо в синтезе антител, либо в развитии клеточного иммунитета.

Так, в фазе распознавания антигена, вероятно, происходит взаимодействие макрофаг — Т-лимфоцит и (или) макрофаг — В-лимфоцит, в эффекторной фазе антителообразования — Т-клетка-хелпер взаимодействует с В-клеткой, в эффекторной фазе клеточного иммунитета происходит взаимодействие двух Т-клеток (хелперной и эффекторной) или Т-клетки и макрофага, и, наконец, при развитии толерантности Т-клетки-супрессоры (а в ряде случаев и В-клетки) взаимодействуют с Т-клетками-хелперами (или эффекторами) или В-клетками (см. главу 5).

J. F. Miller (1974) предполагает следующие виды взаимодействий иммунокомпетентных клеток: Т — Т, Т — В (усиление или подавление функции Т- или В-лимфоцитов); макрофаг — Т, макрофаг — В, предъявление антигена или запуск лимфоцитов; Т-макрофаг (бактерицидная активность); Т-поли- или моноклеар (возникновение клеток воспаления). Однако система взаимодействий клеток может быть еще более сложной или, наоборот, более простой (в соотношении числа типов клеток, участвующих в этом процессе). Так, например, по данным M. Feldman и соавт. (1975), даже при генерации клеток-хелперов кооперируют между собой две субпопуляции Т-лимфоцитов.

Известен целый ряд гипотез о том, каким образом происходит взаимодействие клеток в процессе иммунного ответа.

Прежде чем более углубленно обсуждать эту проблему, мы кратко охарактеризуем основные варианты таких гипотез, не включая пока такие моменты, как необходимость идентичности клеток по СI-локусам, природа рецепторов и сигналов и др.

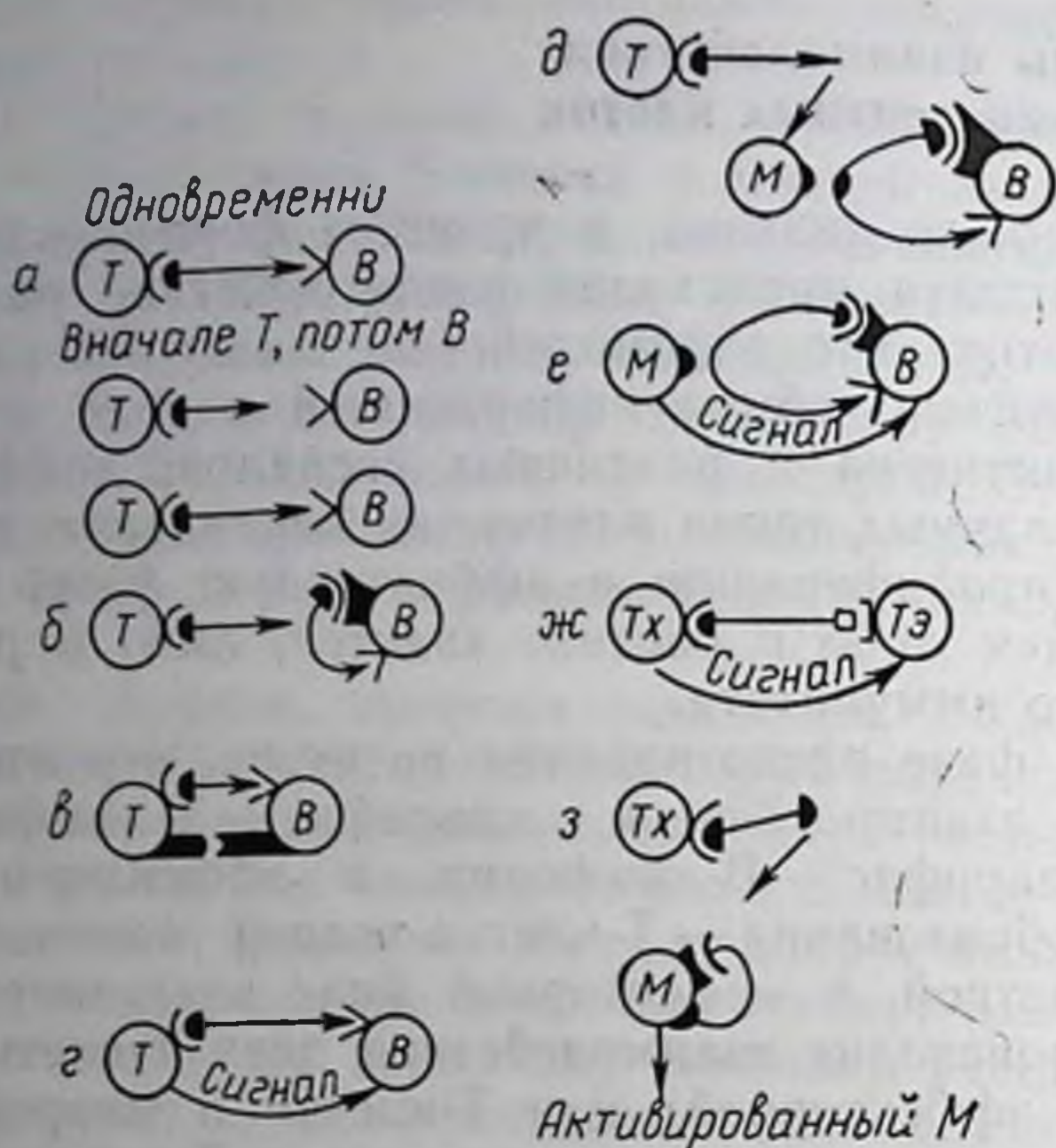


Рис. 6. Гипотетические схемы взаимодействия клеток в иммунном ответе (объяснения в тексте).

Предполагается, что: 1) Т- и В-клетки могут распознавать антиген одновременно — две разные детерминанты (в другом варианте антиген предъявляется В-клетке на поверхности Т-клетки) (рис. 6, а); 2) Т-клетка предъявляет В-клетке антиген в виде комплекса с Т-клеточным рецептором (рис. 6, б); 3) происходит взаимодействие Т- и В-клеток одновременно путем контакта их мембран и распознавания антигена (рис. 6, в); 4) при одновременном распознавании двух детерминант антигена Т-клетка посылает В-клетке активирующий сигнал (рис. 6, г); 5) комплекс антиген — Т-клеточный рецептор предъявляется В-клетке на поверхности макрофага (рис. 6, д); 6) макрофаг наряду с таким комплексом посылает В-клетке сигнал активации (рис. 6, е); 7) в процессе развития клеточного иммунитета две Т-клетки (хелпер и эффектор) распознают разные компоненты антигена и клетка-хелпер посылает дополнительный сигнал (рис. 6, ж); 8) Т-клетки после контакта с антигеном воздействуют на макрофаг с помощью соответствующего медиатора, для которого на макрофаге имеется специальный рецептор. При этом

усиливается фагоцитарная активность макрофага (рис. 6, 3).

Действие Т-медиаторов на В-клетки. В настоящее время наиболее интенсивно изучаются медиаторы, синтезируемые Т-клетками и участвующие в их взаимодействии с В-клетками (о медиаторах, действующих в другие фазы иммунного ответа, в том числе синтезируемых макрофагами, речь пойдет в главах 3 и 5). Т-клетки выделяют два вида хелперных медиаторов (специфический и неспецифический) (Taussig M. J., 1974; Katz D. H., Armerding, 1976; Isak R., Mozes E., 1977), стимулирующих В-клетки, возможно, на разных этапах процесса их дифференцировки. По мнению R. E. Cone и соавт. (1974), антигенспецифический фактор воздействует на В-клетки на ранних этапах индукции иммунного ответа через посредство макрофагов, предъявляющих с помощью данного фактора, антиген В-клеткам. Неспецифические медиаторы, вероятно, действуют на более поздних этапах, вызывая усиленную пролиферацию В-клеток, уже стимулированных к выработке антител.

Ph. C. Margack (Hunter) и J. W. Kappler (1975) считают, что два разных типа Т-клеток-хелперов синтезируют два различных медиатора Т- и В-кооперации. В ряде случаев была отмечена способность иммунокомпетентных клеток выделять супрессорные медиаторы (Zembala M. et al., 1975; Taniguchi M. et al., 1976) (см. также главу 4).

Важно отметить, что в состав антигенспецифических факторов (как хелперов, так и супрессоров) входит Ia-белок, кодируемый I-A субблокусом (хелперы) и I-J (супрессоры) (Tada T. et al., 1976; Taussig M. et al., 1976).

D. H. Katz и B. Benacerraf (1975), анализируя работы, посвященные изучению свойств различных медиаторов взаимодействия клеток, предполагают, что антигенспецифический медиатор (A. Munro, 1974) с относительной молекулярной массой 50 000—60 000 представляет собой отделившийся от Т-клеток комплекс продуктов CI- и Ig-гена и рецептора для антигена (CI-Ig-рецептор); неспецифический стимулирующий медиатор (Armerding D., Katz D. H., 1974) с относительной молекулярной массой 47 000 (который состоит из двух компонентов — 47 000 и 11 500) представляет собой отделившийся CI—Ig-комплекс, а супрессорный медиатор

может быть только продуктом СI-гена (с относительной молекулярной массой 35 000). Таким образом, изучение свойств факторов кооперации, продуцируемых Т-клетками, позволяет предположить, что они могут претендовать на роль рецептора Т-клетки (Feldman M. et al., 1974; Katz D. H., Armerding D., 1974; Tada T. et al., 1975), выделившегося в культуральную среду под влиянием различных воздействий. Сами или в комплексе с антигеном они могут заменять Т-клетки, осуществляя их функции в процессе взаимодействия с эффекторными клетками. Здесь следует отметить, что в описанных моделях взаимодействия сигналом Т-клетки считается обычно мономерный IgM, IgT, IgX (рецептор) или медиатор, а сигналом макрофага — также медиатор (Петров Р. В., 1969, 1976; Bretscher P. A., Cohn M., 1970; Feldman M., 1971, 1974; Miller J. F., 1975; Rowlands D. T., Daniel R. P., 1975, и др.).

Роль А-клеток. Важным участником взаимодействия иммунокомпетентных клеток является макрофаг или А-клетка (accessory). Макрофаги, во-первых, перерабатывают антиген, переводя его в иммуногенную или, наоборот, в толерогенную форму или концентрируют его на своей поверхности для предъявления иммунокомпетентным клеткам (Петров Р. В., 1976; Nossal G. J., 1975). Во-вторых, по мнению ряда авторов, макрофаги являются обязательными участниками взаимодействия клеток: на их поверхности может происходить распознавание комплекса антиген — рецептор — Т-клетки, от них может исходить второй (адьювантный) стимул (Петров Р. В., 1969, 1976; Mosier D. E., 1970; Feldman M., 1971, 1975). Макрофаги также могут участвовать в эффекторной фазе клеточного иммунитета, например мигрируя в воспалительные экссудаты и фагоцитируя микробы после того, как они получают активирующий стимул от Т- или В-клеток (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Nathan C. F. et al., 1973; David J. R., 1975). Существует предположение, что взаимодействие Т- и В-клеток (с участием макрофагов) происходит в паракортикальных зонах лимфатических узлов и в периартериолярных участках селезенки (Nieuwenhuis P., Ford W. L., 1976).

Модели взаимодействия. В настоящее время наиболее изученными являются механизмы взаимодействия Т- и В-клеток в процессе синтеза антител, поэтому ос-

новные схемы и гипотезы, которые мы опишем, будут относиться именно к этому процессу. Большинство исследователей полагают, что для индукции синтеза антител (точнее для превращения в плазматическую клетку) В-клетки должны получить два сигнала: один исходит от конформационного изменения рецептора в результате его связывания с антигеном, а другой — адьювантный стимул от Т-клетки. При этом, если В-клетка получает оба сигнала, то развивается иммунный ответ, если только один (через рецептор, связавший антиген), то развивается толерантность (Bretscher P. A., Cohn M., 1968; Dresser D. W., 1970, 1976; Miller J. F., 1975; Claman H. N., 1975).

G. Möller (1975) считает, что иммунокомпетентной клетке для активации нужен лишь один сигнал. По мнению автора, антигенные молекулы сосредотачиваются на мембране клетки, а неантигенные молекулы дают митотический пусковой стимул и от количества последнего зависит выбор между индукцией (оптимальный стимул) и параличом (избыточный стимул). Сходную гипотезу предложили J. G. Howard и N. A. Mitchison (1975). G. Janossy и M. F. Greaves (1975) полагают, что В-клетка получает три типа сигналов: 1) индуктивный (из микроокружения); 2) активирующий (от антигена, через специфический рецептор); 3) регуляторный (супрессорный или активирующий от Т-лимфоцитов или макрофагов через другие участки мембраны, например, рецепторы для Fc, C3, продукты Ig-гена).

Вероятно, как и многие другие процессы внутриклеточной активации, регуляция активации и супрессии В-клеточной функции осуществляется через систему цАМФ — цГМФ. Первый сигнал — антиген активирует цАМФ и влечет за собой (в отсутствие второго сигнала — кооперирующей клетки) подавление В-клетки; второй сигнал способствует активации цГМФ и активации клетки. От соотношения этих сигналов зависит конечный эффект (Watson J., 1974).

Существует предположение, что в процессе развития клеточного иммунитета вирус или антиген сцепляются с антигенами МНС и, возможно, изменяют их так, что этот комплекс распознается раздельно двумя рецепторами — одним для измененного МНС-антигена, а другим — для чужеродного антигена; и основным сигналом активации является поперечное сшивание этих рецепто-

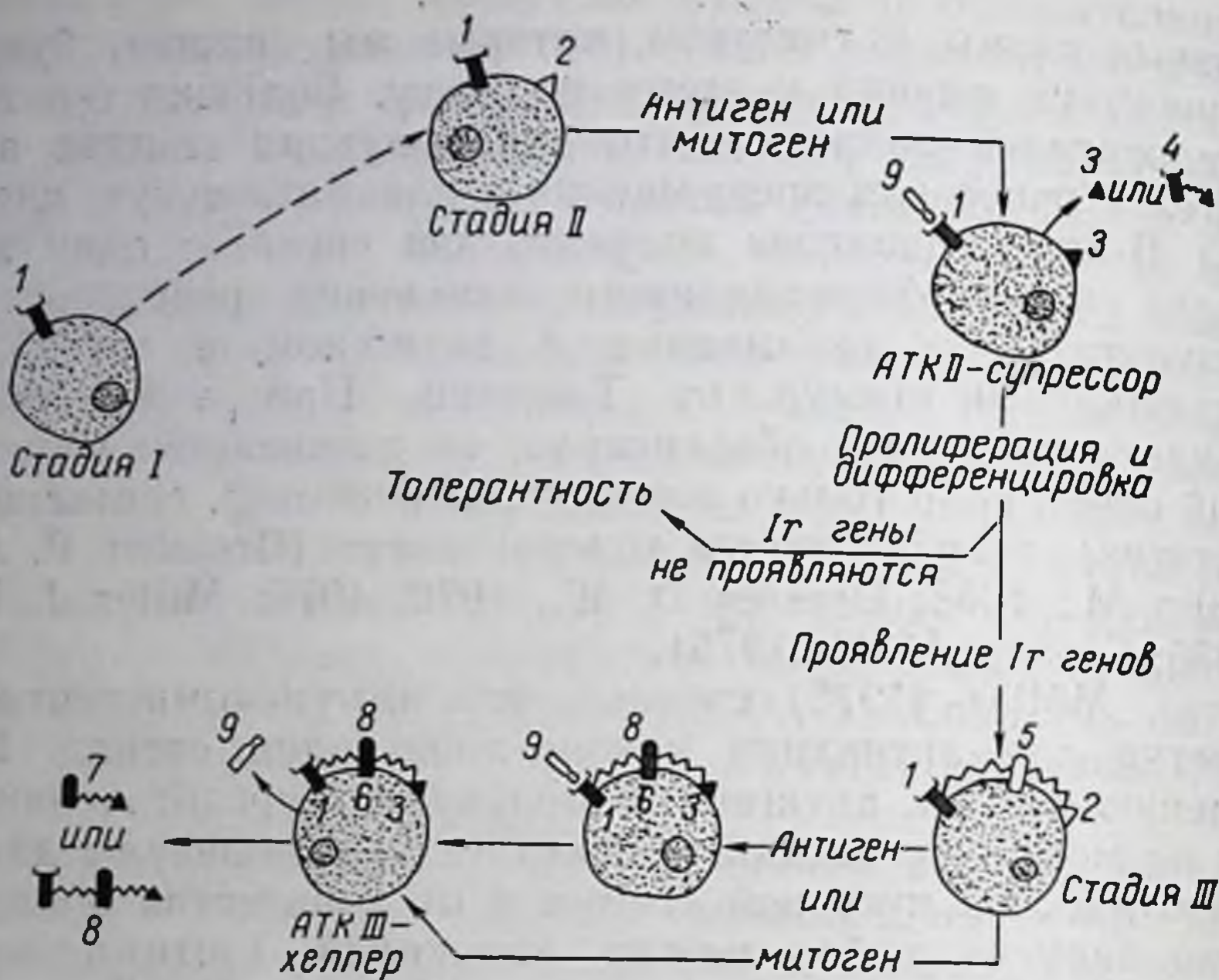


Рис. 7. Схема созревания лимфоцитов и их взаимодействия в иммунном ответе.

Показаны три стадии созревания Т-лимфоцитов. АКТ — активирование Т-клетки. Активные молекулы (продукты CI, Ig-генов и рецепторы) представляют собой структуры как связанные с поверхностью клеток, так и отделившиеся от клетки.

1 — рецептор; 2 — CI неактивированный; 3 — CI активированный; 4 — комплекс CI-рецептор; 5 — Ig неактивированный; 6 — Ig активированный; 7 — комплекс Ig-CI; 8 — комплекс Ig-CI-рецептор; 9 — антиген.

ров (Shearer G. M. et al., 1975; Zinkernagel R. M., Doherty P. C., 1975; Asherson G. L., Zembala M., 1976). Ряд авторов считают, что Т-клетки могут распознавать чужеродные антигены (только?) в комплексе с продуктами H-2 (Брондз Б. Д., 1977; Ada G. L., Blanden R. V., 1976; Vadas M. A., 1977). Здесь следует отметить, что в последние годы показано, что для эффективного взаимодействия клеток мышей и морских свинок в иммунном ответе (макрофагов и Т- или Т- и В-клеток) необходима их гомология по I- или К- (а может быть и I- и К-) регионам H2 комплекса (Katz D. H. et al., 1973, 1975; Rosenthal A. S., Shevach E. M., 1973; Paul W. E., 1976; Shevach E. M., 1976).

D. H. Katz и B. Benacerraf (1975) считают, что в процессе дифференцировки Т- и В-клеток на них по-

следовательно проявляются различные поверхностные структуры (описанные выше), важные для распознавания антигена клетки клеткой и взаимодействия клеток в иммунном ответе (рис. 7). Так, к полноценному индукционному взаимодействию способны активированные Т-клетки третьей стадии (АТКЗ), которые имеют на своей поверхности полный комплекс системы распознавания: продукт СІ-гена, продукт Іг-гена и рецептор для антигена (СІ-Іг-рецептор). Взаимодействие АТКЗ (связавшей антиген) с другой АТКЗ или В-клеткой ведет к индукции иммунного ответа в результате того, что происходит полноценное взаимодействие клеток посредством продуктов Іг- и СІ-генов. Взаимодействие АТК2 с АТКЗ или В-клеткой ведет к супрессии, так как на АТК2 отсутствуют продукты Іг-генов.

В настоящее время трудно отдать предпочтение одной из многочисленных гипотез о механизмах взаимодействия клеток в иммунном ответе. Наиболее логичными при сегодняшнем уровне знаний представляются двухсигнальные модели с вовлечением во взаимодействие (имеются в виду «сигналы», исходящие от Т-клеток, так как макрофаги также «посылают сигналы» другим клеткам) трех типов клеток — Т, В и А, и различным «конечным эффектом» (иммунитет, толерантность) в зависимости от степени зрелости клеток и имеющихся на их поверхности (в данный момент) рецепторных структур.

Регуляция иммунного ответа с помощью распознавания идиотипа¹. Предполагается, что в организме присутствуют иммунокомпетентные клетки, способные реагировать на увеличение любого (другого) клона клеток и их продуктов (антител) путем распознавания соответствующего идиотипа (возможно, что большая часть иммуноглобулинов сыворотки — это антиидиотипические антитела). Введение антигена приводит к пролиферации определенного клона клеток и продукции им антител, в это время клетки другого клона, реагирующие на идиотип первого, в свою очередь подвергаются пролиферации, результатом чего может быть супрессия первого клона, т. е. прекращение иммунного ответа. Вместе с тем в организме присутствует клон клеток, способ-

¹ Определение понятия «идиотип» см. в главе 3.

ный реагировать на идиотип второго клона и т. д. Таким образом, иммунная система функционирует в виде своеобразной сети (network) идиотипов и анти-идиотипов (Jerne N. K., 1974, 1975; Hoffman G. W., 1975; Raff M., 1977; Richter P., 1975; 1978).

Р. Н. Richter (1975) полагает, что толерантность низкой зоны возникает тогда, когда антиген индуцирует достаточное количество клонов первого порядка (K1) для того, чтобы вызвать образование реагирующих против их идиотипа K2, которые супрессируют K1. Нормальный иммунный ответ развивается, если число клеток K2 достаточно для того, чтобы вызвать пролиферацию K3, который супрессирует K2, так что K1 пролиферирует, не подвергаясь ингибции. При толерантности высокой зоны пролиферация K3 ингибируется клоном K4, вследствие чего K2 свободно размножается, подавляя иммунный ответ K1.

По мнению G. W. Hoffman (1975), в процессе иммунного ответа также взаимодействуют позитивные (реагирующие на антиген) и негативные (реагирующие на идиотип позитивных клеток) клоны. Результаты взаимодействия определяются активностью пролиферации позитивных и негативных клонов и синтезируемыми ими продуктами. Взаимная стимуляция или супрессия этих клонов осуществляется медиаторами той же специфичности, что и рецепторы соответствующего клона (С-область этого рецептора и медиатора контролируются I-областью H2, а V-области медиатора и рецептора имеют аналогичные аминокислотные последовательности, однако рецептор двухвалентен, а медиатор одновалентен).

Идея о регуляции иммунного ответа с помощью стимуляции и супрессии антиидиотипических клонов в настоящее время разрабатывается очень интенсивно. Она оказалась продуктивной при объяснении механизмов толерантности, аутоиммунитета и ряда других феноменов иммунитета (см. также главы 5 и 8).

Таким образом в настоящее время создается впечатление, что взаимодействие клеток является универсальным механизмом, управляющим иммунным ответом, как в случае реакции на чужеродные вещества, или собственные компоненты вследствие каких-то причин, приобретающие свойства чужеродности, так и при ауторегуляции процессов, которые уже «утратили память» об

исходном пусковом сигнале и продолжаются или завершаются путем взаимодействия клеточных мембран или распознавания идиотипов.

Т- и В-лимфоциты при инфекциях

Роль Т- и В-лимфоцитов в инфекционной патологии чрезвычайно многогранна. Так, В-клетки осуществляют функцию защиты против самых различных инфекций путем продукции антител, действующих как прямо на микроорганизм, так и путем усиления бактерицидной функции микро- и макрофагов (Campbell P. A., 1976). Кроме того, В-клетки под влиянием бактериальных антигенов, в первую очередь липополисахаридов, могут синтезировать различные медиаторы (Mackler B. F., 1974; Rocklin R. et al., 1974; Wilson J. M. et al., 1975), которые, например, привлекают макрофаги и клетки других типов в очаги воспаления.

При патологии В-системы — агаммаглобулинемии резко снижается сопротивляемость к ряду инфекций, вызываемых гноеродной флорой (Good R. A. et al., 1970, 1975). Имеются определенные данные, свидетельствующие о том, что у Т-дефицитных животных В-лимфоциты могут определять достаточно высокий уровень сопротивляемости к целому ряду инфекций (Hahn H., 1975; Campbell P. A., 1976).

Роль Т-лимфоцитов при инфекционных болезнях также многообразна. Клетки этого типа являются хелперами в антителообразовании (в том числе на бактериальные антигены), они усиливают бактерицидную функцию макрофагов (см. главы 3 и 5) в первую очередь путем синтеза медиаторов. Возможно, некоторые медиаторы оказывают и прямое токсическое действие на бактерии и вирусы. При подавлении функции Т-системы, например в случаях врожденной аплазии тимуса или при лечении иммунодепрессантами, резко снижается сопротивляемость ко многим инфекциям (микозы, листериоз и др.). Вместе с тем и Т-, и В-лимфоциты могут, реагируя на бактериальные антигены, служить «инициаторами» (в дальнейшем) иммунопатологических реакций (аутоиммунитета и аллергии) (Singer J. M., 1977; см. главу 8). Кроме того, вероятно, в определенных ситуациях в процессе инфекции могут играть роль механизмы толерантности, связанной, например, с

Т-клетками-супрессорами (Kantor F. S., 1976), или иммунологическим отклонением (см. главу 5). И, наконец, следует подчеркнуть, что «поражения» Т- или В-системы могут развиваться на различных этапах инфекционного процесса (см., например, главу 10) и поэтому оценка функции различных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток является необходимым компонентом обследования больных в инфекционной клинике.

Глава 3

АНТИТЕЛА (ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ)

Синтез антител является самым универсальным, высокоспециализированным и эффективным способом реакции на чужеродные вещества. Антитела — это белки, синтезируемые определенным типом клеток при попадании в организм чужеродных веществ, обладающих антигенными свойствами, и вступающие с ними в реакцию совершенно особым специализированным способом. Антитела в принципе синтезируются в ответ на очень небольшие группировки антигена (детерминантные группы) и соответственно реагируют с небольшими группировками.

Главными свойствами антител являются: гетерогенность (многообразие) и специфичность (Незлин Р. С., 1972; Landsteiner K., 1962; Fudenberg H. et al., 1974; Munro A. J., 1974). Антитела являются специфичными в отношении антигена, их индуцирующего. Эта специфичность основывается на их аминокислотной последовательности и трехмерной структуре. Вместе с тем антитела реагируют также с антигенами, структурно подобными тем, которые вызвали их синтез, но в этих случаях энергия связывания значительно ниже, чем при реакции со «своим» антигеном. Антитела, синтезируемые даже при индукции простым гаптеном, гетерогенны в отношении типов и классов, авидности и аффинитета. Число антигенов, с которыми встречается организм в течение жизни, очень велико. Это и микрофлора различных органов, имеющих сообщение с «внешней сферой», и различные аллергены, лекарства и др., которые находятся в воздухе и пище или которые вводят при лечении, это и различные «экстремальные» воздействия,

такие, как контакт с возбудителем болезни или переливания крови или трансплантации органа. Многие антигены имеют множество детерминант и, следовательно, даже для взаимодействия с одним антигеном требуется соответствующий набор специфических антител. Таким образом, число «видов» антител должно быть очень велико.

Если конечным эффектом взаимодействия антигена и антител является нейтрализация антигена (например, вируса), то можно очень просто показать, что антитела к одному вирусу не действуют на другой. Это и есть специфичность синтеза и взаимодействия антигена и антител и, возможно, одна из главных причин разнообразия антител, возникающего в результате отбора в процессе эволюции клонов иммунокомпетентных клеток антигеном.

Структура антител

Для суждения о структуре антител необходимо в первую очередь иметь гомогенные препараты, поэтому большинство данных по этому вопросу получено на миеломных белках (Solomon A., McLaughlin C. L., 1973). Впервые схема строения IgG предложена R. R. Porter (1959). В настоящее время в нее внесены лишь некоторые уточнения (Незлин Р. С., 1968, 1972; Кяйвяряйнен А. И., Незлин Р. С., 1978; Edelman G. M., Gall W. E., 1969; Vixbaum J. N., 1973; Bradley J., 1974, и др.).

Все иммуноглобулины состоят из легких и тяжелых цепей (рис. 8). Тяжелые цепи иммуноглобулинов бывают различных классов, а легкие различных типов (см. ниже). Молекулы иммуноглобулинов в определенном смысле «симметричны». Так, например, антигенные свойства обоих легких и обеих тяжелых цепей IgG одинаковы, одинакова авидность и аффинитет обоих активных центров и т. д. То же можно сказать и о других иммуноглобулинах. Легкие и тяжелые цепи, а также некоторые фрагменты антител сохраняют полностью или частично некоторые свойства цельных антител. Основными из этих свойств следует считать ответственность за соединение с антигеном Fab-фрагмента и Fv-фрагмента и ответственность за ряд других биологических эффекторных свойств Fc-фрагмента (связывание комплемента, прикрепления к клеткам и др.) (Inbar D.

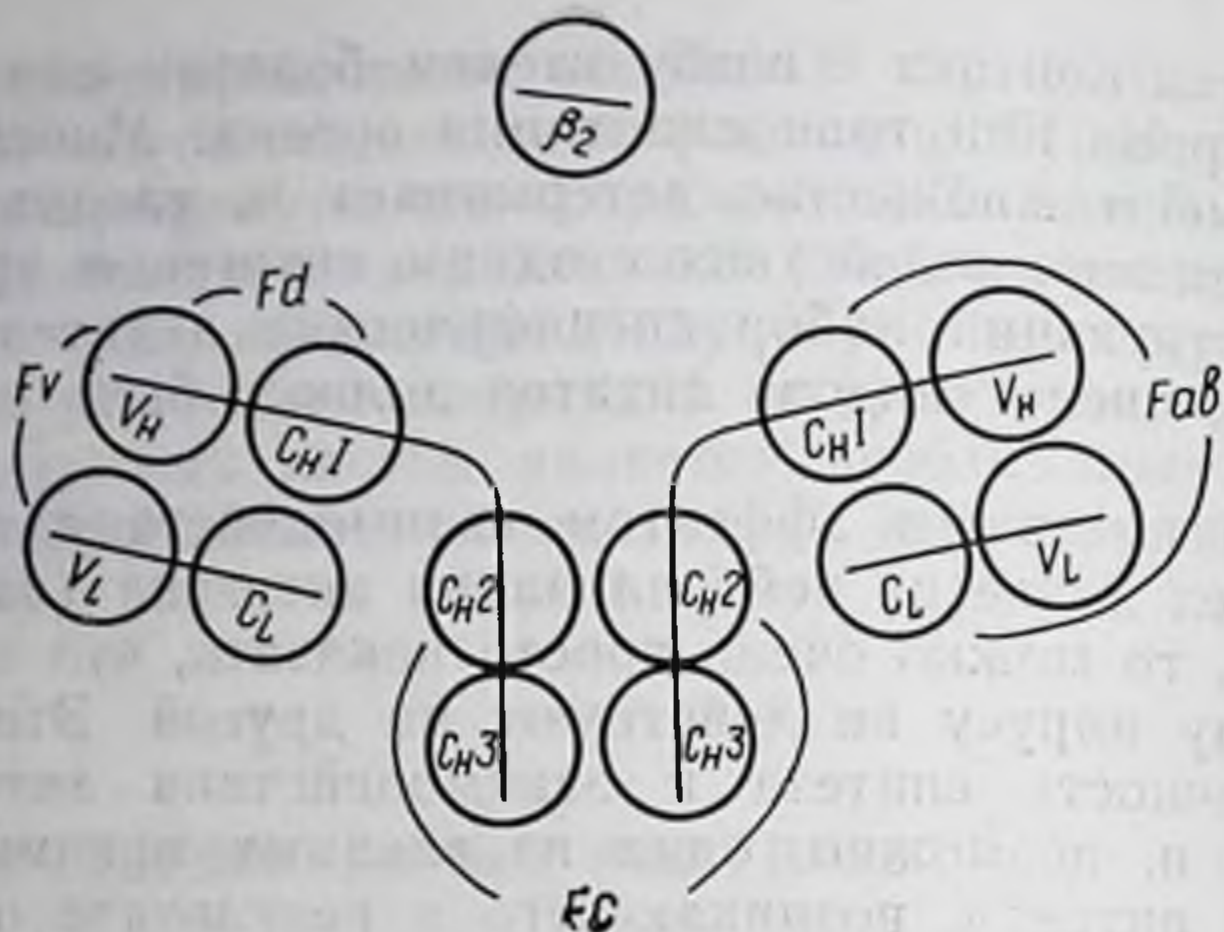


Рис. 8. Схема строения иммуноглобулина, отражающая также сходство доменов иммуноглобулинов и β_2 -микроглобулина.

VH, VL, CH1, CH2, CH3 — отдельные домены; V — вариабельная; C — постоянная область; H — тяжелая, L — легкая цепь; Fab, Fv, Fc, Fd — фрагменты иммуноглобулинов (объяснения в тексте).

et al., 1972; Capra J., 1977). Легкие и тяжелые цепи соединяются между собой дисульфидными и, кроме того, нековалентными связями (Davies D. R. et al., 1975).

С помощью протеолиза удастся разделить легкие и тяжелые цепи на структуры, состоящие примерно из 110—120 аминокислот каждая (4 в тяжелой и 2 в легкой цепи). Эти структуры получили название доменов (Edelman G. M. et al., 1969; Poljak A. et al., 1972; Williamson A. R., 1976). Первичная структура иммуноглобулинов определяется последовательностью аминокислотных остатков в их цепях. Для изучения первичной структуры иммуноглобулины обычно подвергают последовательному ферментативному расщеплению на отдельные фрагменты, а затем отщепляют пептиды от С- или N-конца и определяют последовательность аминокислот в отдельных пептидах (Незлин Р. С., 1972). Установлено, что С-области определенного типа или класса иммуноглобулина (независимо от антительной специфичности) обладают высокой степенью гомологии (различия связаны с заменами, определяющими принадлежность к подтипу или подклассу), а различных классов значительно отличаются друг от друга. Вместе с тем V-области иммуноглобулинов разных классов ха-

рактизуются высокой степенью гомологии. Это не относится к гипервариабельным участкам V-областей, где имеют место замены, характерные для данного антитела (не зависящие от класса иммуноглобулина) (Edelman G. M., Gall W. E., 1969; Carra J. D., Klapper D. G., 1976).

Вторичная структура белков, в частности иммуноглобулинов (и вообще их окончательная конфигурация), определяется последовательностью аминокислот (т. е. первичной структурой) (Незлин Р. С., 1972; Vuxbaum J. N., 1973; Davies D. R., 1975). Третичная структура формируется путем свертывания полипептидных цепей в определенные компактные структуры (в данном случае домены). Недавно с помощью кристаллографического анализа была изучена трехмерная структура V- и С-доменов (Poljak A. et al., 1974), которая оказалась одинаковой. Четвертичная структура определяется окончательной сборкой молекул иммуноглобулинов, объединением цепей, субъединиц, включением дополнительных цепей (J), секреторного компонента.

Структура молекулы иммуноглобулина (соответствующая современным представлениям) (три относительно ригидных фрагмента, соединенных шарнирной областью) была впервые предложена М. Е. Noelken с соавт. (1969) (см. рис. 8), рентгено-структурный анализ подтвердил такую структуру — наличие трех глобулярных областей плотности (Poljak A. et al., 1972; Davies D. R. et al., 1975). Молекула иммуноглобулинов обладает выраженной гибкостью, ее субъединицы (цепи, домены) способны к «вращению» по отношению друг к другу (Noelken M. E., 1965; Franklin E. C., 1976).

Классификация антител (иммуноглобулинов)

Все антитела классифицируются в соответствии с классами их тяжелых и типами легких цепей. Обозначение иммуноглобулина (Ig) в первую очередь зависит от его класса. Таким образом известны классы иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, имеющие соответственно тяжелые цепи γ , μ , α , ϵ , δ . Легкие цепи бывают двух типов (χ и λ). У разных видов имеются различные подклассы основных классов иммуноглобулинов. См., например работу Н. L. Spiegelberg (1974).

Синтез антител

Органы и клетки. С помощью использования меченных радиоактивной или люминесцентной меткой антигенов было установлено, что антитела синтезируются в красной пульпе и фолликулах селезенки, в фолликулах и мягкотных шнурах лимфатических узлов. Кроме того, антитела синтезируются в костном мозге, пейеровых бляшках и других диффузно «распыленных» по организму лимфоидных образованиях (в легких, печени). Одним из важнейших структурных образований, участвующих в синтезе антител, являются зародышевые центры селезенки и лимфатических узлов. В эти образования, по-видимому, мигрируют В-лимфоциты при первичном ответе, а при вторичном ответе здесь они размножаются, давая потомство в виде плазматических клеток (Nossal G., 1971). Предполагается, что зародышевый центр может представлять собой клетки одного клона (потомки одного В-лимфоцита). Кроме того, некоторые клетки из зародышевых центров расселяются в другие органы (Burnet F., 1971). Здесь же находятся, по мнению авторов, клетки памяти (Burnet F., 1971).

С помощью методов иммунофлюоресценции, радиоавтографии, локального гемолина и др. показано, что антитела синтезируют в основном плазмобласты, незрелые и зрелые плазматические клетки (Лебедев К. А., 1965; Coops A., 1957). Антитела непосредственно обнаружены в канальцах эндоплазматического ретикулума плазматических клеток. Плазматические клетки содержат большое количество РНК. В них определяется множество полирибосом, выражен шероховатый эндоплазматический ретикулум и пластинчатый комплекс, т. е. они имеют структуры для синтеза белка «на экспорт» (рис. 9). Клетки, продуцирующие антитела, являются прямыми потомками клеток, подвергшихся контакту с антигеном, они происходят из первых путем ряда последовательных делений и дифференцировки. Клетки-антителопродуценты (плазматические) происходят из стволовых клеток костного мозга, проходя стадию короткоживущих предшественников — В-клеток.

Со степенью зрелости плазматических клеток уменьшается скорость их пролиферации и количество рецепторов на мембране, количество синтезируемых ими антител увеличивается (Askonas B. A., 1975). Синтез ан-

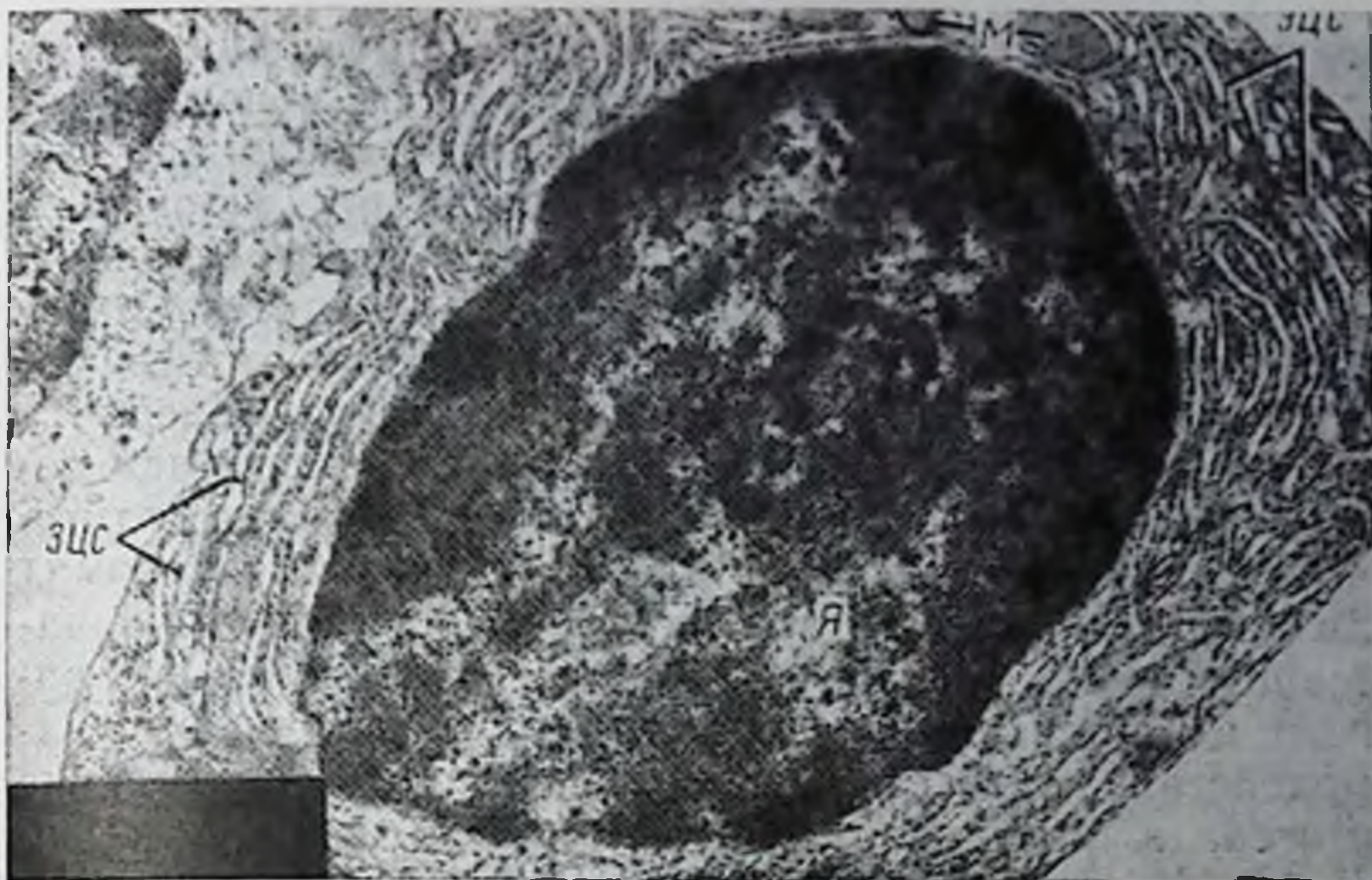


Рис. 9. Плазматическая клетка в просвете синуса селезенки. Ув. 14 000.

М — митохондрии; ЗЦС — зернистая цитоплазматическая сеть, Я — ядро (по В. Ф. Салову, 1977).

тител (иммуноглобулинов) происходит преимущественно в фазы G1, G2 и S клеточного цикла, причем пик имеет место в фазу S (Voxbaum J. N., 1973). В-клетки и их потомки функционируют по клональному принципу: по мере развития иммунного ответа они дифференцируются, пролиферируют и созревают (Nossal G. J., 1976).

Синтез антител в разных ситуациях в различной степени зависит от Т-клеток. Так, сильно зависит от Т-клеток синтез антител высокого аффинитета (Siskind G. W., 1975), IgE (Ishisaka K. et al., 1973), IgG (Bankhurst A. D. et al., 1975), слабо или совсем не зависит от Т-клеток синтез антител низкого аффинитета (Gerson R. et al., 1971; Siskind G. W., 1975), IgM (Miller J. F. et al., 1967), IgA (Notkins A., 1971).

Механизмы синтеза антител не отличаются от таковых для любых других белков (об отличиях, обусловленных принципом два гена — одна полипептидная цепь, речь пойдет в главе 7).

Взаимодействие антигена с иммунокомпетентными клетками. Контакт антигена с иммунокомпетентными клетками в зависимости от его концентрации, предобра-

ботки макрофагами (см. главу 5) и состояния этих клеток (в первую очередь аффинитета их рецепторов), может вести либо к их активации, либо к блокаде или элиминации. Аффинитет антител может регулироваться Т-клетками (Gerson R. et al., 1971), в частности клетками-супрессорами (Tada T., 1974). Для синтеза антител достаточно кратковременного контакта антигена с иммунокомпетентными клетками (5—15 мин) (Harris T., Harris S., 1960). Длительное время дискутировался вопрос, является ли необходимым проникновение антигена в иммунокомпетентные клетки (вплоть до генома) или достаточно просто контакта с их мембраной. В настоящее время можно утверждать, что последний вариант является наиболее распространенным видом взаимодействия антигена с клеткой, хотя проникновение антигена в иммунокомпетентные клетки является доказанным фактом (Wellensick H. J., Coops A. H., 1964). На другой вопрос, нужен ли антиген для сохранения иммунологической памяти, сегодня можно ответить отрицательно (хотя известно, что антиген может сохраняться в органах иммунитета месяцы и даже годы). (Сейчас известно, что для воспроизведения вторичного ответа существуют специализированные клетки памяти и Т-, и В-клетки.)

Внутриклеточные механизмы синтеза антител. Синтез молекул антител происходит на полирибосомах, которые группируются на эндоплазматической сети. Легкие и тяжелые цепи, из которых состоит молекула антител, синтезируются отдельно (Сидорова Е. В., 1978; Stevens R. H., Williamson A., 1973; Tonegava S., 1974). Поскольку легкие цепи состоят из 200 аминокислотных остатков и если учесть, что код триплетен, следовательно, и РНК для их синтеза должна состоять из 600 нуклеотидов с относительной молекулярной массой около 180 000. Если считать, что размер одной рибосомы около 30 нм (как показано на других моделях), то, исходя из числа необходимых нуклеотидов (по аналогии с синтезом гемоглобина) для синтеза легкой цепи нужно 6—7 рибосом (180 нм). Для синтеза γ -цепи необходима иРНК, состоящая из 1500 нуклеотидов с относительной молекулярной массой около 450 000 (т. е. γ -цепи синтезируются на 15 рибосомах, имеющих общий размер 450 нм) (Williamson A., 1973; Tonegava S. et al., 1974) (так же можно сделать расчет для других цепей анти-

тел). Установлено, что полипептидные цепи антител (иммуноглобулинов) синтезируются как единое целое (непрерывно) на одном комплексе рибосом. Можно считать, что меньших субъединиц, чем цельные легкие или тяжелые цепи обнаружить не удастся (Bevan M. J. et al., 1972). Показано также, что синтез цепи происходит от N- к C-концу антитела (Askonas B. A., 1974).

Следует отметить, что размер молекул иРНК в клетках, синтезирующих антитела, позволяет кодировать полностью легкую или тяжелую цепь. Однако в настоящее время считается, что С- и V-область каждой цепи антител кодируется отдельно (Hood L. E., 1972, 1976; Franklin E. C., 1975). Предполагается, что легкие цепи соединяются с тяжелыми еще на полирибосоме, а окончательная сборка иммуноглобулинов происходит вне рибосом в пластинчатом комплексе (Uhr J. W., 1970; Melchers F., 1971). Окончательная сборка антител происходит путем соединения комплексов, состоящих у разных видов либо из двух легких и двух тяжелых цепей раздельно ($H_2 + L_2$), либо из одной легкой и одной тяжелой цепи вместе ($HL + HL$) (Незлин Р. С., 1972; Bevan M. J. et al., 1972). Сборка полимерных молекул завершается во время секреции, она включает соединение дисульфидными связями и присоединение J-цепи и SC-компонента (Askonas B. A. et al., 1971). Присоединение углеводов происходит уже после образования цепей иммуноглобулинов, частично до выхода антител из клетки, частично после. Одна зрелая плазматическая клетка содержит около $1,25 \times 10^3 - 7,5 \times 10^{13}$ антител (Bogenbaum M. C., 1958). Вновь синтезированные антитела довольно быстро выделяются из клетки (меченые аминокислоты включаются через 10—20 мин, а выделяются из клетки через 30—40 мин) (Askonas B. A., Williamson A. R., 1967; Bevan M. J. et al., 1972). Известно, что большинство антителообразующих клеток синтезирует лишь один класс тяжелых и один тип легких цепей (Pernis B., Chiarpino G., 1964). В большинстве случаев и на поверхности, и в цитоплазме клеток удается обнаружить один тип иммуноглобулина, иногда в цитоплазме содержится IgG, а на поверхности IgM. В настоящее время показано, что одна плазматическая клетка может переключаться с синтеза IgM на синтез IgG. Например, введение сыворотки против μ -цепей эмбрионам и новорожденным влечет за собой подавле-

ние синтеза иммуноглобулинов всех классов (Lawton A. R., 1974).

Кинетика антителообразования, первичный и вторичный ответ, иммунологическая память. Антигенреактивные клетки после контакта с антигеном начинают пролиферировать, потомки их созревают и синтезируют антитела. Период между введением антигена и обнаружением антител в сыворотке называют латентным. Время, через которое удастся обнаружить антитела или антителообразующие клетки, зависит от чувствительности применяемых методов, дозы вводимого антигена и способа иммунизации. В латентный период образования антител происходит пролиферация клеток-предшественников — процесс высокочувствительный к различным цитостатикам и облучению. По-видимому, некоторые В-лимфоциты начинают синтезировать антитела почти сразу же после контакта с антигеном, но обнаружить эти антитела в циркуляции, естественно, не удастся. Синтез антител увеличивается экспоненциально и достигает максимума (согласно определению антител в сыворотке) через 5—15 дней, а затем после определенного плато (обычно кратковременного) наблюдается его уменьшение, причем синтез антител может продолжаться 200 дней и более (Гурвич А. Е., 1958, 1978; Uhr J. W., 1962; Nossal G. J., 1975). За период экспоненциального роста синтеза антител число антителопродуцирующих клеток может увеличиваться в 1000 раз, а число клеток памяти — в 100 раз (Makinodan T., Albright J., 1967; Campbell D. et al., 1969). Вначале синтезируются IgM (19S), а затем (не всегда, но обычно) происходит переключение на синтез IgG (7S) антител. Пик IgM антител имеет место на 2—4-й день и их синтез быстро снижается. Показано, что синтез IgM антител играет роль положительной обратной связи, т. е. способствует переключению на синтез IgG, тогда как IgG обладают функцией отрицательной обратной связи, после начала их образования синтез IgM прекращается (Meller G., Wigzell H., 1965; Uhr J. W. et al., 1968; Nossal G. J., 1975).

Таким образом развивается синтез антител, если контакт с антигеном происходит впервые (первичный ответ). После первичного ответа остается некоторое число клеток, которые сохраняют «память» об антигене, и при повторном контакте их с антигеном пролиферация

антителопродуцентов и синтез антител развивается быстрее и более интенсивно (вторичный ответ). При вторичном ответе увеличивается число антителосинтезирующих клеток и уменьшается время их генерации — до 5—6 ч, при первичном 7—9 ч (Uhr J. W. et al., 1967; Tannenbergh W., Malaviya A., 1968). Первые антителосинтезирующие клетки при первичном ответе появляются в лимфатических узлах и селезенке на 4-й день, а при вторичном — через 48 ч (Лебедев К. А., 1965). Пик синтеза антител достигается при вторичном ответе раньше, чем при первичном, на 3—5-й день (Coons A., 1964). Аффинитет антител при вторичном ответе значительно выше, чем при первичном (см. обзоры Janeszy G., Petranyi G., 1974; Nossal G. J., 1975). Следует также подчеркнуть, что вторичный ответ не развивается, если не произошло переключения с синтеза IgM на синтез IgG (Uhr J. W. et al., 1962). При вторичном ответе синтезируются в основном IgG-антитела (Nossal G. J., 1971, 1975). Т-Н-аг индуцируют преимущественно синтез IgM антител и не индуцируют развитие иммунологической памяти, возможно потому, что они толерируют клетки В_у в отсутствии активных Т-клеток-хелперов (Klaus G. G. et al., 1976). Иммунологическая память имеет генерализованный характер — при любом способе введения антигена клетки памяти «поселяются» во всех иммунокомпетентных органах (Фонталин Л. Н., 1967). При первичном ответе число клеток памяти прогрессивно увеличивается в течение 10—20 дней, а затем число их остается постоянным в течение нескольких месяцев (Coons A., 1964). Клетки памяти имеют значительно большую продолжительность жизни (недели и месяцы), чем «конечные» клетки-антителопродуценты (дни) (Miller J. F., 1975).

Свойства антител

Антитела, объединяющиеся в определенные классы иммуноглобулинов, обладают различными физическими, химическими, биологическими и антигенными свойствами¹.

¹ Иммуноглобулины — это, согласно определению, предложенному экспертами ВОЗ, белки животного происхождения, которые могут обладать активностью антител, а также некоторые другие белки, сходные с ними по химической структуре.

74 Таблица 4. Основные свойства иммуноглобулинов человека

Свойства	Класс				
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Молекулярная формула	$\kappa_2\gamma_2$ $\lambda_2\gamma_2$	$(\kappa_2\alpha_2)_n\mu\text{Sc} = \text{J}$ $(\lambda_2\alpha_2)_4\text{Sc} = \text{J}$ $n = 1, 2, 3$ редко больше	$(\kappa_2, \mu_2)_5 = \text{J}$ $(\lambda_2, \mu_2)_5 = \text{J}$	$\kappa_2\delta_2$ $\lambda_2\delta_2$	$\kappa_2\epsilon_2$ $\lambda_2\epsilon_2$
Тяжелые цепи (класс и под-класс)	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$	μ_1, μ_2 и др.	δ_1, δ_2	e
Легкие цепи (тип)	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
Наличие секреторного компонента (SC)	—	+	—	—	—
Наличие J-цепи, число основных 4 цепочных единиц	—	+	+	—	—
Относительная молекулярная масса	1 160 000	1—2 170 000 (мономер) до 500 000 (полимер)	5 900 000	1 180 000	1 200 000
Константа седиментации (S_{20w})	7S	7S (мономер) 9S, 11S, 13S до 19S полимеры	19S	7S	8S
Валентность (количество активных центров)	2	2 (мономер)	5(10)	2	2
Углероды (в процентах)	2,9	7,5	7,7—10,7	12,0	10,7—12,1
Электрофоретическая подвижность (pH 8,6) (10^{-6} см ² /с)	От 0,6 до 3	От 1,2 до 3,6	2,0		
Область высаливания (NH ₄) ₂ SO ₄	1,49—1,64M	1,49—1,64M	1,64—20,5M		

Гомогенный белок со свойствами антител Проникновение через плаценту	Г-Миелома (чаше у человека) $\gamma^1, \gamma^2, \gamma^3, \gamma^4$	А-Миелома (чаше у мышей)	Макроглобулин	Д-Миелома	Е-Миелома
Фиксация комплемента: по классическому пути	$\gamma^1, \gamma^3, \gamma^2, \gamma^4$	—	—	—	—
по альтернативному пути	$\gamma^1, \gamma^2, \gamma^3, \gamma^4$	+	+++	—	—
Проникновение в секреты	$\pm$	+	$\pm$	$\pm$	$\pm$
Реагиновая активность	—	—	—	—	+++
Вызывают пассивную кожную анафилаксию	$\gamma^1, \gamma^3, \gamma^4, \gamma^2$	—	—	—	—
Равномерно распределены внутри и вне сосудов	+	+	В основном внутри	В основном внутри	+
Синтез (мг/кг) в день	13—30	3—50	3—17	1—5	0,02
Скорость катаболизма (в процентах в день)	4—7	14—34	14—25	18—60	До 90
Период полураспада (дни)	21	6	5	3	2
Средняя концентрация в сыворотке (мг/100 мл)	800—1600	140—420	50—190	3—40	0,01—0,14
Активация макрофагов	$\gamma^1, \gamma^2, \gamma^3, \gamma^4$	—	—	—	$\pm$
Активация нейтрофилов	+	+	—	—	—
Активация тромбоцитов	+	—	—	—	—
Способность лизировать бактерии	+	+	+++	—	—

Физико-химические свойства антител. Физико-химические и другие свойства антител приведены в табл. 4.

Антигенные свойства иммуноглобулинов. Иммуноглобулины содержат три вида антигенных детерминант: изотипические, аллотипические и идиотипические (Reichlin M., 1975; Franklin E., 1976). Изотипические детерминанты характеризуют видовую принадлежность иммуноглобулинов, они расположены на легких цепях и на Fd-фрагменте тяжелой цепи. В эту же группу можно отнести детерминанты, характерные для классов и подклассов иммуноглобулинов, которые расположены на Fc-фрагментах (Fudenberg H. et al., 1972). Аллотипические детерминанты располагаются обычно в постоянных областях иммуноглобулинов и характеризуют их аллельные варианты (Mage R. G. et al., 1973). Аллотипические детерминанты связаны с небольшими заменами в цепях иммуноглобулинов (часто одной аминокислоты). У человека, например, известно несколько аллотипических маркеров: в γ -цепи обнаружены маркеры Gm (1—23); в Fd-фрагменте располагаются маркеры Gm-1, 2, 3, остальные в Fc-фрагменте; в χ -цепи обнаружены маркеры Iny 1, 2, 3; в α -цепи Am 1, 2 и др. (Fudenberg H. et al., 1972; Munro A. J., 1975).

Идиотипические детерминанты характеризуют «индивидуальность» данного иммуноглобулина. Они располагаются в его вариабельной области в Fab (точнее в Fv)-фрагменте (Carga J. D., 1977). Большинство идиотипических детерминант находится в H-цепях (Weigert M. et al., 1974). Следует подчеркнуть, что они являются одинаковыми для иммуноглобулинов разных классов того же индивидуума. Эти детерминанты проявляются после иммунизации определенным антигеном и характерны, по-видимому, для иммуноглобулинов, синтезируемых отдельным клоном клеток.

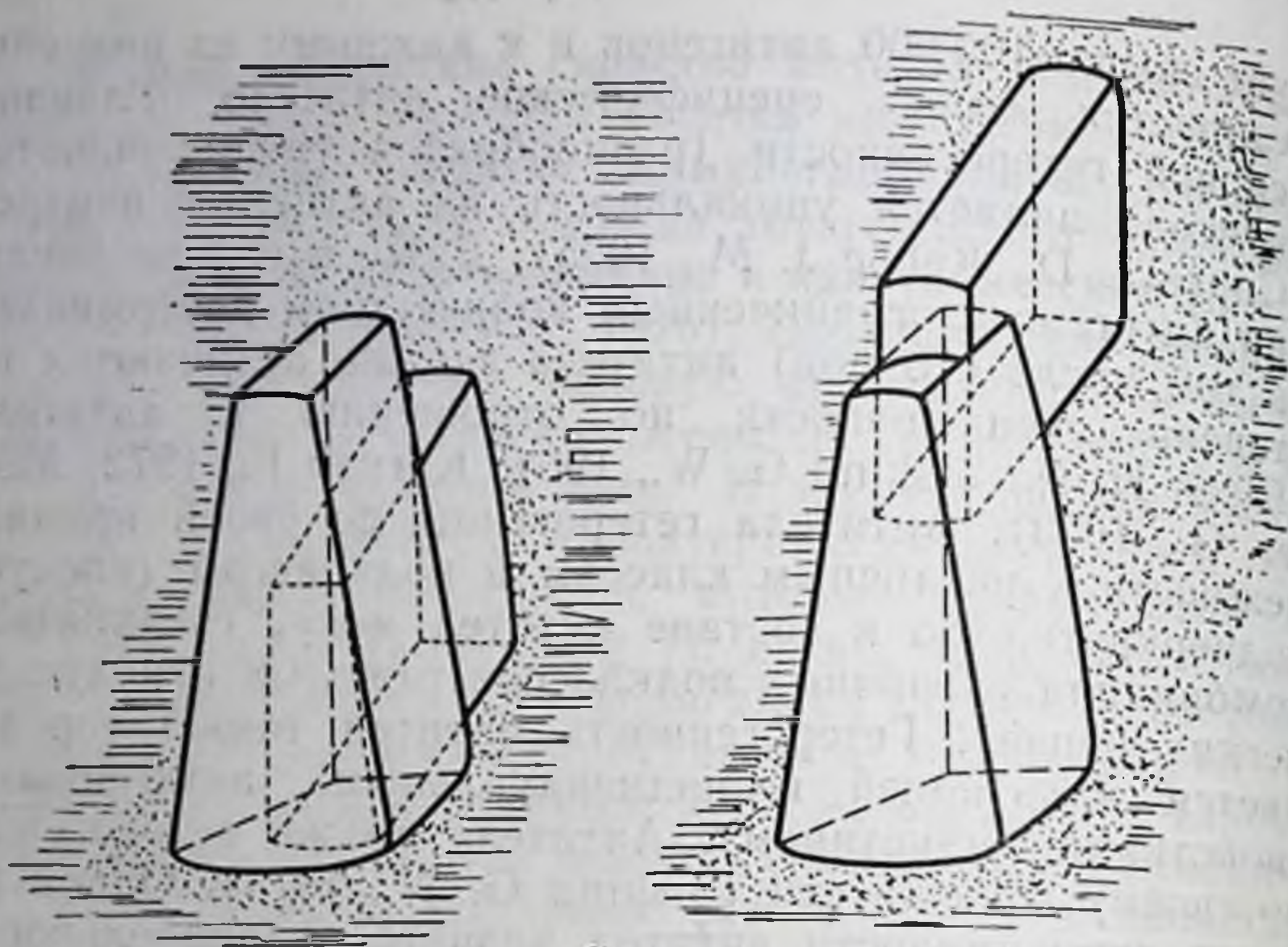
Гетерогенность антител. Антитела являются гетерогенной популяцией. Во-первых, они высокогетерогенны по своей специфичности¹. Предполагается, что сущест-

¹ «Встречаемость» клеток, реагирующих с определенным антигеном у мыши составляет в среднем 2×10^{-5} (Leskovitz I., 1974), т. е. исходя из общего числа В-лимфоцитов, число клонов составляет 10^5 . При использовании метода культивирования клонов В-клеток (потомков одной клетки), синтезирующих моноклональные антитела (оценка методом изоэлектрической фокусировки), было определено, что у взрослой мыши число клонотипов составляет 10^7 (Klinman N. R. et al., 1977).

вует свыше 100 000 антигенов и к каждому из них синтезируется «свое» специфическое антитело. Главной основой гетерогенности (разнообразия специфичностей антител) является уникальность их активных центров (Capra J. D., Kehoe J. M., 1975). Даже в случае введения антигена с ограниченным количеством детерминант (в том числе с одной) антитела все же отличаются по степени специфичности по отношению к антигену (Eisen H. N., Siskind G. W., 1964; Kagush F., 1972; Möller G., 1973). Антитела гетерогенны по своей принадлежности к различным классам и подклассам (следует подчеркнуть, что в составе антител могут соединяться комбинации различных подклассов тяжелых и подтипов легких цепей). Гетерогенность антител также определяется аллотипией и индивидуальными антигенными свойствами (иднотипом). Антитела также гетерогенны по своему аффинитету (Siskind G. W., 1974). Одной из основ гетерогенности антител является переменность аминокислотных остатков в их V-областях. Антитела также гетерогенны по своим физико-химическим и биологическим свойствам.

Взаимодействие антител с антигеном. Активный центр антител. Антитела способны реагировать с антигеном благодаря наличию у них определенных структур, которые называют активным центром. Строение активного центра является уникальным, поскольку антитело в принципе реагирует со «своим» антигеном и не реагирует с любым другим (если детерминанты другого антигена не подобны «своим»). За такую специфическую активность ответственны переменные участки Fab-фрагментов тяжелых и легких цепей (изолированные Fab-фрагменты обладают связывающей антиген-активностью). Показано, что отдельно тяжелые и отдельно легкие (особенно) цепи обладают сниженной способностью связывать антиген (активность изолированных тяжелых цепей выше). Соединение тяжелых и легких цепей в значительной мере восстанавливает их активность (Франек Ф., Незлин Р. С., 1964; Edelman G. M. et al., 1965).

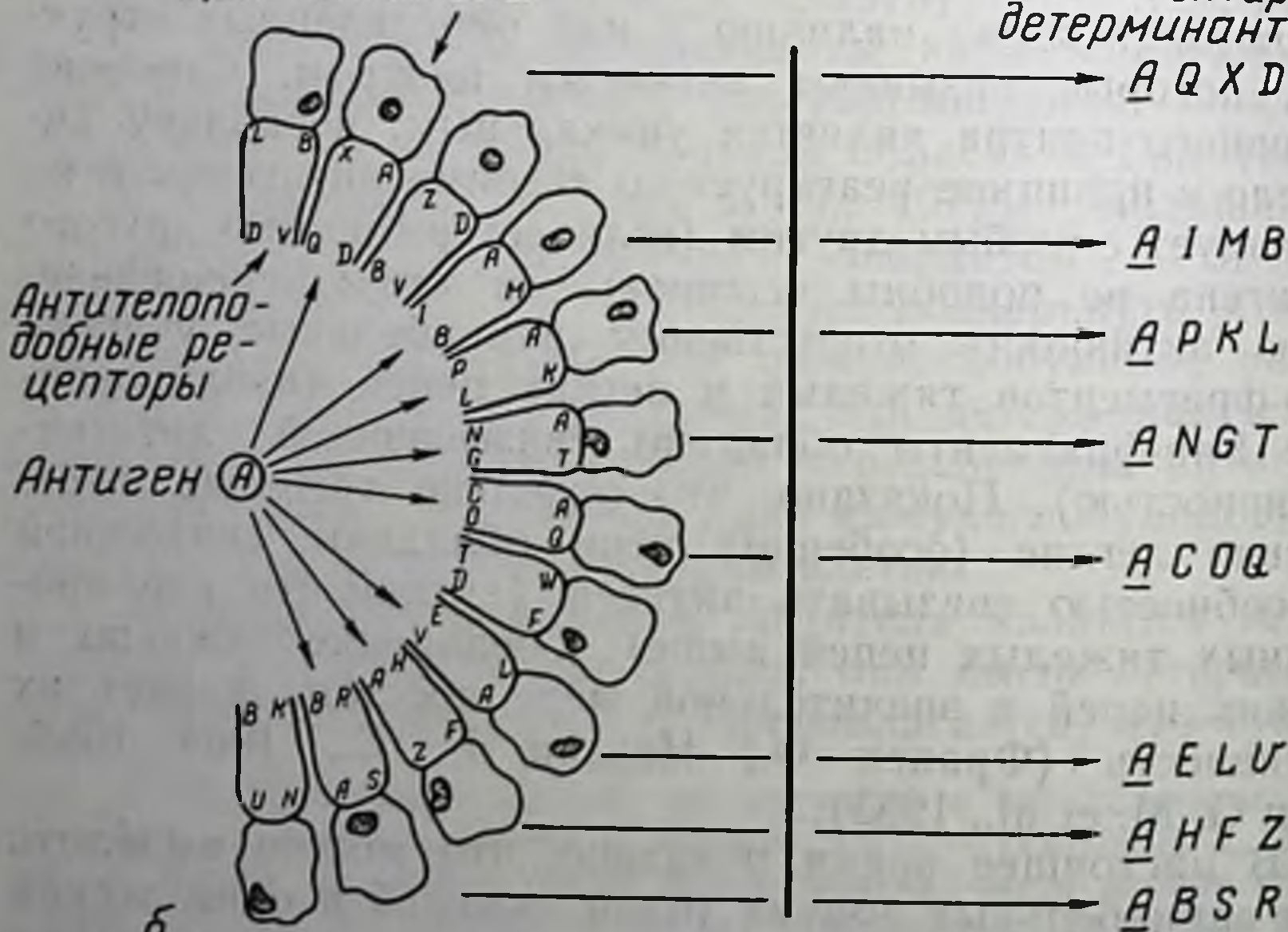
В настоящее время показано, что можно выделить два переменных домена (один тяжелой и один легкой цепи), которые ответственны за образование активного центра (Fv-фрагмент) (см., например Williamson A. R., 1976; Capra J. D., Edmunson A. B., 1977). Размер актив-



a

Клетки, синтезирующие антитела

Антитела, комплементарные детерминантам:



б

ного центра (по крайней мере реагирующего с рядом гаптенів) не является большим, его длина может быть 2—3 нм, ширина 1—1,5 нм, глубина 0,6 нм (Kabat E. A., 1966, 1968; Segal D. et al., 1974). Показано, что активный центр комплементарен олигосахарам из 5—6 остатков.

Ф. Karush (1962) полагает, что активный центр состоит из 10—20 аминокислотных остатков. Анализ последовательности аминокислот в антителах различной специфичности показал, что отсутствие (или присутствие) определенных аминокислот коррелирует со специфичностью антител (Williamson A. R., 1976). Предполагается, что аминокислотные остатки, из которых строится активный центр, не располагаются подряд друг за другом, а находятся в разных участках цепи, о чем говорит возможность «стабилизации» структуры антитела с помощью гаптена и наличие гипервариабельных точек в разных участках цепи (Незлин Р. С., 1972; Valentine R., Green N., 1967; Poljak A. et al., 1972).

Важно подчеркнуть, что основные различия между цепями иммуноглобулинов одного класса или типа сосредоточены в V-области. Эти отличия (аминокислотные замены) не рассосредоточены по всей цепи, а локализуются в так называемых гипервариабельных участках; в легких цепях человека такие участки с 24 по 34, 50—55 и 89—96 аминокислотные остатки; такие гипервариабельные участки в H-цепи расположены в области 31—35, 50—65, 80—85, 95—102 остатков (Wu T. T., Kabat E. A., 1970; Capra J. D. et al., 1970; Eichmann K. et al., 1976). Активный центр построен жестко и его структура и размеры, по-видимому, практически не изменяются ни при каких условиях, включая реакцию с антигеном.

Рис. 10. Схемы, демонстрирующие полифункциональность активных центров антител.

а — два белка могут реагировать частично с одним и тем же активным центром (слева), два белка, полностью различающиеся по аминокислотным остаткам, реагируют с активными центрами, частично перекрывающимися друг друга (справа);

б — специфичность иммунной сыворотки как популяционный феномен. Предполагается, что каждый из рецепторов комплементарен четырем разным антигенам (это число действительно значительно больше). Стимуляция антигеном А вызывает пролиферацию клеток с рецепторами анти-А и продукцию соответствующих антител, иммунная сыворотка будет реагировать в высоком титре с антигеном А. Каждый иммуноглобулин также имеет другие специфичности (разные у каждой молекулы); эти специфичности (от В до L), «развиваются» и реагируют с соответствующим антигеном только в низком титре.

На основании данных кристаллографического исследования фрагмента белка New, прореагировавшего с гаптенем, построена атомная модель активного центра (Davies D. R. et al., 1975; Капра J. D., Кеһое J. M., 1975). На этой модели показано, что с гаптенем реагирует примерно 12 аминокислотных остатков.

Существует предположение, что активный центр антител может быть полифункциональным, т. е. реагировать с несколькими антигенами (Williamson A. R., 1973, 1976; Inman J., 1973; Richards F. F., Konigsberg W. H., 1973; Czaja M. J. et al., 1976) (рис. 10). Предполагается, что каждый активный центр может связывать до 100 различных гаптенев (Williamson A. R., 1976). Как указывают F. F. Richards и соавт. (1975), трудно представить, чтобы при отсутствии полифункционального активного центра можно было бы обеспечить реакцию на все антигены, так как для образования антител в определяемых количествах необходимо 10^5 — 10^6 клеток, участвующих в реакции на каждый антиген, а, например, у мышей общее число клеток, способных к синтезу антител 10^6 — 10^8 (Eisen H. N., 1971). У головастика при наличии всего 1×10^6 лимфоцитов развивается иммунный ответ к ДНФ (Du Pasquier L., 1973); он, вероятно, реагирует и на другие антигены. Прямым методом обнаружить связывание двух разных гаптенев (с высокой энергией связывания) одним иммуноглобулином трудно, так как даже при способности связывать 100 гаптенев очень низка вероятность, что именно тот же гаптен (B) реагирует с антителами к гаптену A, которым проведена иммунизация [по подсчетам (Richards F. F. et al., 1975) 1:2000]. Richards F. F. и соавт. (1975) считают, что различные гаптены могут реагировать с субрегионами в активном центре.

IgG-антитела имеют два активных центра (их называют двухвалентными). Это доказано, например, измерением молярного соотношения антигена (чаще всего гаптена) и антител (Eisen K., Karush F., 1964). IgM-антитела имеют 10 валентностей, однако в реакции с антигеном они часто ведут себя как пентавалентные, возможно, в результате наличия стереопомех для реакции всех валентностей с антигеном.

Показано также, что противogaптеновые антитела IgM-класса имеют пять активных центров, константа сродства которых в 100 раз ниже, чем пяти других

(Onone K. et al., 1968). IgA (мономер)-IgE и IgG-антитела имеют по две валентности.

Связывание антител с антигеном. Раньше предполагали, что антиген подходит к антителу как ключ к замку. В настоящее время известно, что это взаимодействие является активным процессом. Вместе с тем стерическое соответствие детерминантных групп и активного центра является очень важным моментом (Sela M., 1969). Несмотря на то что размеры реагирующих участков — антигенной детерминанты и активного центра — невелики, связь их является достаточно прочной, она, в частности, стабилизируется нековалентными связями. Предполагается, что антиген и антитело соединяют следующие силы: гидрофобное взаимодействие, водородные связи, кулоновы силы между группами ионов с противоположным зарядом, вандервальсовы силы, которые действуют на очень близком расстоянии (Кяйвяряйнен А. И., Незлин Р. С., 1978; Roitt T., 1973) ¹.

Активность связывания антител с антигеном оценивается такими понятиями, как **аффинитет** (сродство) и **авидность** (жадность). Популяция клеток, стимулированных антигеном к синтезу антител (даже в случае реакции на одну детерминанту), является неоднородной по аффинитету к антигену и соответственно неоднородна популяция антител (Karush F., 1962; Eisen H. N., Davie J., Paul W., 1972; Taylor B. B., 1975). Кроме того, существуют антигены с родственными детерминантными группами и антитела, синтезирующиеся при введении одного антигена, реагируют с другими, но аффинитет таких антител будет ниже, чем аффинитет антител к «собственному» антигену. К пролиферации (как и к толерантности) легче селекционируются В-клетки с высоким аффинитетом (Siskind G. W., 1974). Следует отметить, что аффинитет антител изменяется (нарастает) в процессе иммунного ответа (Siskind G. W., Benacerraf B., 1969). Известно, что низкие концентрации антигена селекционируют В-клетки с высоким аффинитетом (Richards F. F. et al., 1969; Siskind G. W., 1972), т. е. в процессе иммунного ответа при уменьшении количества

¹ Процесс взаимодействия антител и антигенов (после их «контакта») изучен мало — различные гипотезы относительно механизмов этого взаимодействия описывают А. И. Кяйвяряйнен, Р. С. Незлин (1978).

антигена могут селекционироваться только клетки, наиболее специфически реагирующие с ним. Клетки памяти обладают более высоким аффинитетом, чем клетки-антителопродуценты, 7S антитела обладают большим аффинитетом, чем 19S, так как на их синтез, по-видимому, переключаются наиболее высокоспециализированные клетки (Siskind G. W., 1972). Авидность антител также зависит в определенной степени от их аффинитета, однако это не полностью параллельные явления. Например, 19S антитела обладают большей авидностью, чем 7S, так как они имеют большее количество активных центров.

Другие биологические свойства антител. Следует подчеркнуть, что целый ряд биологических свойств антител связан с их С-областью и не имеет прямого отношения к их функционированию в качестве антител. Эти свойства зависят от принадлежности антител к определенному классу (подклассу). Вариантом взаимодействия антигена с антителом является прямая атака антителами микроорганизма, например нейтрализация вируса, лишение микроба ряда биологических свойств, например подвижности, опсонизация микроба для дальнейшего фагоцитоза.

Иммуноглобулины класса ϵ (реагины) обладают одним уникальным свойством — они могут соединяться (Fc-фрагментом) с тучными клетками, вызывая освобождение биологически активных субстанций с последующей аллергической реакцией немедленного типа (Ishizaka T., 1970; Ovary Z. et al., 1976). Свойствами индуцировать аллергические реакции обладают также комплексы IgG-антител с антигеном (подробнее см. в главе 8). Комплексы антиген — антитело также действуют на макрофаги, нейтрофилы и тромбоциты, содержащие различные биологически активные вещества, которые после выделения из них способствуют развитию аллергии (см. главу 8), воспаления и свертыванию крови.

Следует подчеркнуть, что различные виды активации клеток иммунными комплексами, как-то: активация макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток с последующими внутриклеточными процессами типа дегрануляции лизосом, активации ферментов — осуществляются сходными механизмами путем активации эстераз клеточных мембран (Кульберг А. Я., 1975). Следует также отме-

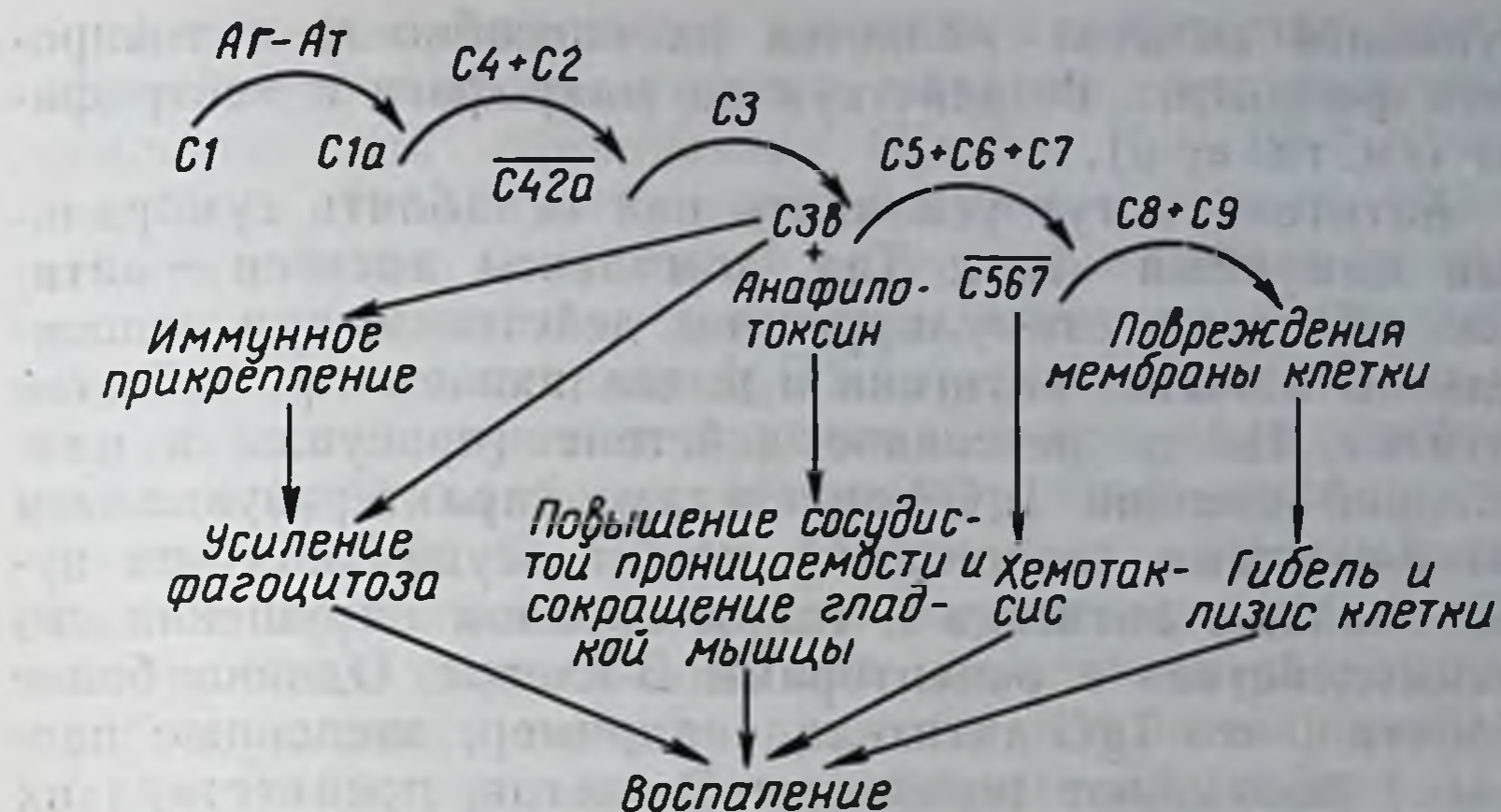


Схема 3. Биологические последствия активации системы комплемента комплексом антиген (АГ) — антитело (АТ) (по А. Я. Кульбергу, 1975).

тять, что высокой реактогенностью (индуцируют воспаление, аллергию) обладают агрегированные IgG. В крови при различных видах патологии, а иногда и в норме присутствуют различные антиглобулиновые факторы (например, ревматоидный), которые реагируют с IgG и способствуют их агрегации со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Еще одной важной эффекторной функцией антител является их способность активировать комплемент (схема 3). Такой способностью обладают комплексы антиген — антитело (в такой комплекс входит несколько молекул IgG или одна молекула IgM). Эта реакция заключается во взаимодействии Fc-фрагментов с C1 (C1 имеет специальный рецепторный участок) с последующим участием всех других компонентов комплемента. Комплексы антиген — антитело генерируют образование C1-эстеразы. Реагировать с комплементом (со стадии C3) могут также агрегаты IgA, IgE и Fab-фрагменты. Результатом взаимодействия комплекса антиген — антитело и комплемента могут быть самые различные эффекты — цитолиз, изменение сосудистой проницаемости, нарушение свертывания крови и т. д. (см. схему 3). Комплемент может оказывать и ряд защитных эффектов, например разрушать микроорганизмы или активизировать фагоциты. Важной эффекторной

функцией антител является их способность активировать фагоцитоз, воздействуя на макрофаги и нейтрофилы (см. главу 6).

Антитела могут усиливать или ослаблять гуморальный иммунный ответ. Так, комплексы антиген — антитело обладают стимулирующим действием при относительном избытке антигена и подавляющим при избытке антител. Их депрессивное действие (присущее в наибольшей степени IgG2-антителам, характеризующимся цитотфильными свойствами) может осуществляться путем блокады антигена и таким образом нарушения его взаимодействия с рецепторами В-клеток. Однако более вероятно, что IgG-антитела (например, введенные пассивно) блокируют рецепторы В-клеток, препятствуя их размножению и дифференцировке в плазматические клетки. IgG вследствие своей цитотфильности могут реагировать с макрофагами, нарушая их функции, важные для полноценного иммунного ответа. Важно подчеркнуть, что пассивное введение IgG-антител, нарушая первичный ответ, не действует на формирование иммунологической памяти (Fitch F., 1975).

Стимулирующее действие антител (в первую очередь IgM, а в определенной степени IgG2) может осуществляться через систему макрофагов. Связываясь с макрофагом (посредством антигена или компонента), IgM-антитела могут способствовать присоединению к нему большого количества дополнительного антигена. Такие макрофаги, возможно, более активно вовлекаются в кооперацию с В-клетками. Наоборот, при обработке макрофагов комплексами антиген — антитело в избытке антител наблюдается подавление иммунного ответа (Nataoka T. et al., 1971).

Показано, что за связывание компонента ответствен Сj2 домен, а за цитотфильную способность — Сj3 (Yasmeen D. et al., 1976). Антитела (в виде комплексов антиген — антитело) могут фиксироваться на В-клетках, вызывая их активацию с последующим синтезом так называемых «нормальных» иммуноглобулинов (Кульберг А. Я., 1975). На В-лимфоцитах имеются рецепторы для таких комплексов. Важно отметить, что для ряда механизмов активации характерны общие свойства: необходимость агрегации, фиксация Fc-фрагментом к специальному рецептору, активация эстераз на первом этапе реакции.

Антитела также могут выступать в качестве регуляторов клеточного иммунитета, например при феноменах усиления или отклонения (Kallis N., 1957; Asherson G. L., 1967), когда они блокируют антиген (трансплантат, белок, контактный аллерген) или реагирующие на него лимфоциты — эффекторы клеточного иммунитета. Предполагается, что IgG1-антитела в клеточном иммунитете действуют синергично с иммунными лимфоцитами, а IgG2, наоборот, обладают блокирующими свойствами (Voisin G., 1971). Однако эти эффекты могут быть и противоположными в зависимости от их концентрации и образования ими комплексов с антигеном (образующимся при разрушении клеток-мишеней), а также от их реакции с макрофагами (Кульберг А. Я., 1975). Так, антитела могут оказывать и цитотоксическое действие на клетки-мишени (опухоль и трансплантат), способствуя их отторжению или активируя макрофаги и К-клетки с последующей атакой клеток-мишеней. Антитела также могут участвовать во взаимодействии Т- и В-клеток, усиливая или блокируя это взаимодействие, путем взаимодействия либо с Т-клетками, либо с макрофагами (Кульберг А. Я., 1975).

По-видимому, основная роль антител — защита целостности организма от чужеродных веществ, имеющих свойства антигенности (это микробы и другие белковые и небелковые вещества). Антитела могут «атаковать» чужеродные вещества в крови, в лимфоидных органах и на слизистых оболочках организма. Вместе с тем этот сугубо защитный механизм может оказывать отрицательное действие, в частности препятствовать воздействию иммунокомпетентных клеток-эффекторов клеточного иммунитета на антиген (например, трансплантат или опухоль). Антитела также могут быть непосредственной причиной патологии, например при аутоиммунных поражениях и аллергии (см. главу 7).

IgG-антитела играют ведущую роль в защите от многих вирусных и бактериальных инфекций (корь, оспа, бешенство, столбняк, малярия и др.). IgG-антитела «убивают» микроорганизмы с помощью комплемента или опсонизации, или активации фагоцитоза. Антитела этого класса, проникая через плаценту (как сказано выше), могут защищать новорожденных от различных инфекционных и других антигенов. IgA (который является основным иммуноглобулином секретов) играет ведущую

роль в «местном» иммунитете, например, при заболеваниях желудочно-кишечного или дыхательного тракта, механизм их действия может быть связан с активацией комплемента (по альтернативному пути) или фагоцитоза. IgM — главный класс иммуноглобулинов, синтезируемый у плода, возможно, играет важную роль в его защите от инфекций; антитела этого класса нейтрализуют вирусы и способны агглютинировать бактерии (*in vitro*), они, вероятно, способны реагировать против бактерий, например против полисахаридов их капсул (В-митогенов; Guzer Z., 1974). IgM-антитела также могут активировать комплемент (по классическому пути).

О функции IgD-антител пока известно мало, можно лишь отметить, что IgD в заметных количествах обнаруживается в ткани миндалин и аденоидов; возможно, он играет роль в местном иммунитете. Важно также отметить, что IgD является одним из основных иммуноглобулинов, входящих в состав рецепторов (см. главу 2). Недавно установлено, что IgD может активировать комплемент (по альтернативному пути) (Konno T., Hiragi H., 1975) и обладает антивирусной активностью (Kermani-Abab V. et al., 1979). Обнаружены также антиядерные IgG-антитела при аутоиммунных процессах (Watson I. et al., 1969; Kantor G. L. et al., 1970). Содержание IgD увеличивается у лиц с хронической антигенемией (Spiegelberg H. L., 1971).

О биологических свойствах IgE подробнее речь пойдет в главе 8. Здесь лишь следует подчеркнуть, что IgE-антитела способны активировать макрофаги и эозинофилы (Caron A., Dessaint J. P., 1977), что может иметь своим результатом усиление фагоцитоза макрофагами или токсическое повреждение, например, гельминтов нейтрофилами.

Таким образом, в настоящее время ясно, что синтез антител является наиболее совершенным, тонким и целенаправленным механизмом в биологической защите видов и индивидуумов, способствующий сохранению целостности и индивидуальности организма. Антитела также являются одним из механизмов регуляции функций различных физиологических систем организма, с другой стороны, они также участвуют в формировании многих патологических процессов и в первую очередь аллергических и аутоиммунных.

При инфекционном процессе антитела играют чрезвычайно многообразную роль, практически все виды биологического действия антител могут быть связаны с реакцией на антигены микробов и вирусов. Так, можно упомянуть классические феномены агглюцинации бактерий и нейтрализации токсинов. Например, показана связь между активностью индукции образования агглютининов и протективным эффектом вакцины из *B. pertussis* (Campbell P. A., 1976); при пневмококковой пневмонии положительную роль в течении инфекции играет агглютинация микробов в альвеолах (Wood W. B., 1941). Хорошо известны также феномены нейтрализации токсинов *Cl. tetani* и *C. diphtherie* (Davis B. D. et al., 1969). Антитела также могут вызывать лизис бактерий и вирусов (Bladen H. H. et al., 1966; Davis B. D. et al., 1969). При целом ряде инфекций антитела могут непосредственно нейтрализовать возбудителя. Так, хорошо известен, например, профилактический эффект противостолбнячных, противогангренозных, противодифтерийных, антирабических и других сывороток. При очень большом числе инфекций протективный эффект иммунной сыворотки показан в экспериментальных условиях *in vivo* и *in vitro*.

Антитела могут действовать на возбудителей инфекционной болезни и «непрямым» путем, усиливая фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Роль таких антител-опсопинов показана при пневмококковой, стрептококковой, сальмонеллезной и других инфекциях (Wood W. B., 1941; Jenkin G., Benacerraf B., 1960; Davis B. D. et al., 1969; Skarnes R., 1978).

Вместе с тем роль антител при инфекциях может быть и отрицательной. Так, они могут «конкурировать» с клеточным иммунитетом, препятствуя защитному действию его эффекторных элементов (например, индуцируя иммунологическое отклонение). Возможно, такая ситуация имеет место при лепре и туберкулезе. В патогенезе некоторых инфекций, например так называемого аллергического аспергиллеза, глистных инвазий, лепры, вирусных заболеваний и т. д., могут играть отрицательную роль аллергические реакции (связанные с реакцией на бактериальные, вирусные, глистные аллергены) и развитие аутоиммунитета (запускаемые первоначально внешними причинами, бактериями или вирусами, а в дальнейшем направленные против собствен-

ных тканей, например по типу перекрестной реактивности).

Здесь же следует упомянуть о том, что определение антител является одним из важнейших диагностических критериев при самых различных инфекциях.

Глава 4

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Клеточный иммунитет — способ реакции на чужеродные вещества, обладающие антигенными свойствами, столь же важный и, по-видимому, столь же совершенный, как синтез антител. Термин «клеточный иммунитет» (cellular immunity) в иммунологической литературе употребляется в качестве синонима другого термина — «повышенная чувствительность замедленного типа» (delayed hypersensitivity), получившей такое название, потому, что ее классические проявления (феномен Коха, туберкулиновые реакции) развиваются в более поздние сроки после повторного контакта с антигеном, чем повышенная чувствительность немедленного типа (анафилаксия, аллергия).

Клеточный иммунитет по целому ряду принципиальных признаков отличается от гуморального и в первую очередь тем, что эффекторными элементами клеточного иммунитета являются Т-лимфоциты, а гуморального — плазматические клетки — потомки В-лимфоцитов (подробнее см.: М. М. Авербах и др., 1974, 1976; Turk J. L., 1975).

Клеточный иммунитет, так же как и антителообразование, характеризуется специфичностью, однако, возможно, его специфичность отличается от специфичности антител (Брондз Б. Д., 1968, 1972; Fleishman J. B., Eisen H. N., 1975). В общем следует отметить, что до тех пор, пока не будет окончательно выяснена природа антигенсвязывающего рецептора Т-клетки, едва ли можно окончательно установить характер специфичности клеточного иммунитета. Точно так же можно говорить о природе разнообразия в клеточном иммунитете — это явление должно определяться характером специфичности распознающих клеток и числом генов, кодирующих распознающие структуры к отдельным антигенам.

Органы и клетки, участвующие в реакциях клеточного иммунитета

Центральным органом клеточного иммунитета является тимус, в этом органе или с помощью его гормонов проходят «обучение» лимфоциты, которые участвуют и в фазе распознавания антигена, и в эффекторной фазе клеточного иммунитета.

В реакциях клеточного иммунитета, вероятнее всего, участвуют две, а может быть больше, субпопуляции Т-лимфоцитов — клетки, распознающие антиген, и клетки, оказывающие эффекторное действие; в эффекторной фазе клеточного иммунитета, например в реакции на ряд микроорганизмов, участвуют также макрофаги.

Морфология Т-клеток этих типов изучена не так хорошо, как морфология клеток-антителопродуцентов. В опытах *in vivo* часто трудно установить, какие клетки пролиферируют в данный момент — антигенраспознающие или эффекторные. *In vitro* под действием таких митогенов, как ФГА, КонА подвергаются трансформации в основном, если не исключительно, Т-лимфоциты. Они превращаются в клетки-бласты, для которых характерна пиронинофилия цитоплазмы, наличие большого количества лизосом и полирибосом и отсутствие цитоплазматической сети (Авербах М. М. и др., 1974; Быковская С. Н. и др., 1975; Ling N. R., 1974; Turk J. L., 1975, и др.).

Клетки этого типа обнаруживаются в тимусзависимых зонах селезенки и лимфатических узлов (рис. 11) при отторжении трансплантата, контактной чувствительности и других реакциях клеточного иммунитета (Авербах М. М. и др., 1973, 1976; Turk J. L., 1967, 1975; North R. J., 1972). Они также появляются в крови и лимфе грудного протока при индукции клеточного иммунитета (Delorme E. J., 1969; Turk J. L., 1975). Эти клетки происходят из малых лимфоцитов (Т-клеток) и вновь превращаются в малые лимфоциты (вероятно, клетки памяти), пройдя через серию митозов (Авербах М. М. и др., 1974; Turk J., 1975). Лимфоциты, участвующие в реакциях клеточного иммунитета, проходят несколько стадий в своем развитии: посттимические клетки-предшественники, клетки, участвующие в пролиферативной фазе иммунного ответа, и клетки, участ-

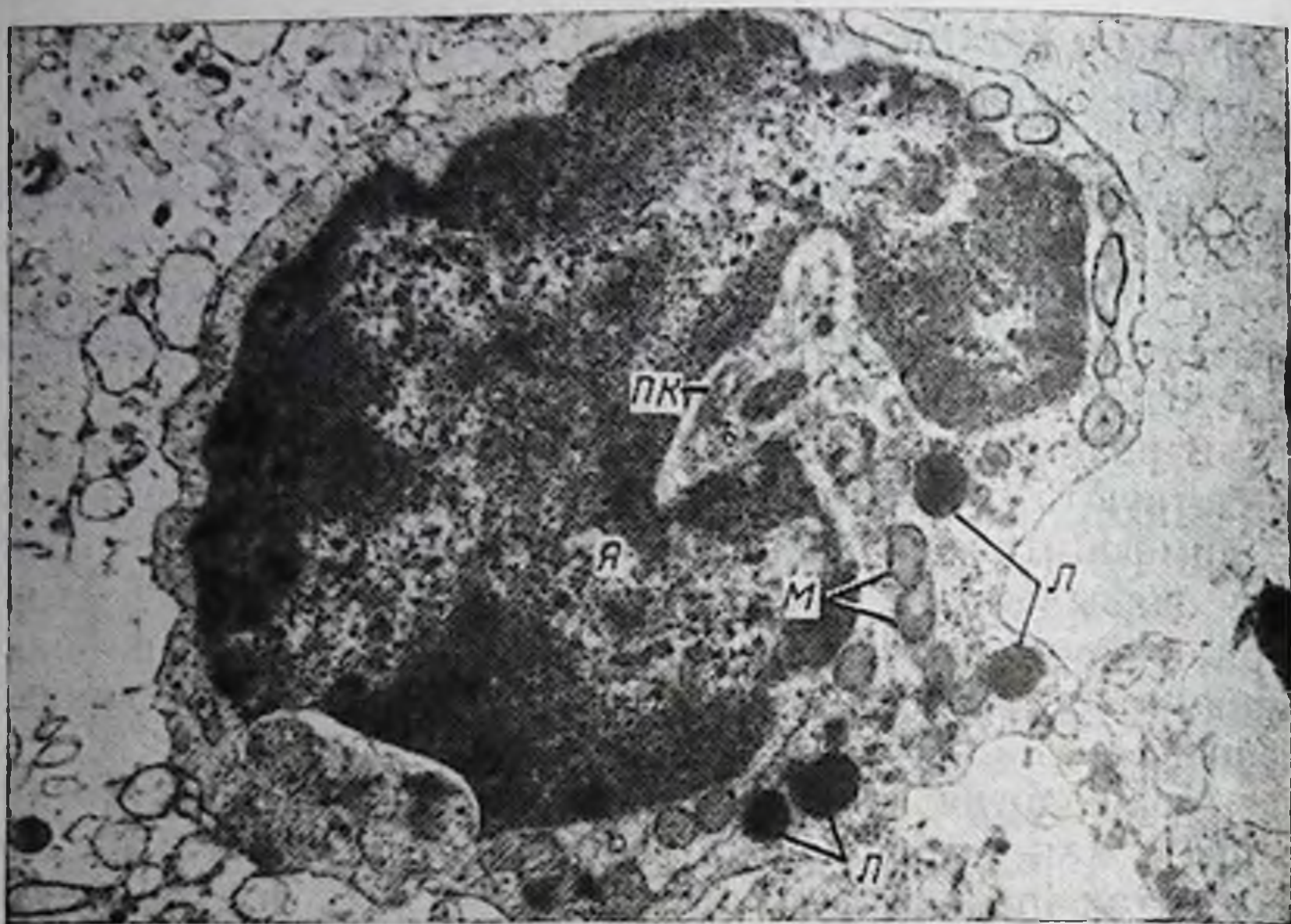


Рис. 11. Лимфобласт (Т-бласт) в просвете синуса селезенки морской свинки, вакцинированной БЦЖ. Электронограмма. Ув. 14 000.

Л — лизосомы; М — митохондрии, ПК — пластинчатый комплекс (по В. Ф. Салову, 1977).

вующие в эффекторной фазе (два последних типа могут быть вообще разными клетками) (Raff M. C., Cantor H., 1971; Lagrange P. H., Mackaness G. B., 1975).

Последовательность «событий» в реакциях клеточного иммунитета

Реакции клеточного иммунитета *in vivo* (как и реакции гуморального иммунитета) состоят из трех фаз или звеньев: афферентного (или фаза распознавания антигена), центрального, состоящего из цепи событий, завершающихся образованием эффекторных клеток и клеток памяти, и эффекторного, обусловленного действием клеток-эффекторов или синтезируемых ими медиаторов (эти звенья также воспроизводятся с помощью различных моделей *in vitro*). Ф. Вач (1974) выделяет четыре фазы клеточного иммунитета: связывание антигена (аналог *in vitro* — розеткообразование), пролиферация лимфоцитов (аналог *in vitro* бласттрансформация); син-

тез медиаторов; эффекторная фаза (аналог *in vitro* — цитотоксический эффект). В настоящее время еще окончательно не выяснено, каким образом происходит распознавание антигена Т-лимфоцитами, так как неясна структура рецепторов Т-клетки (см. главу 1).

В ряде исследований показано, что важным компонентом фазы распознавания клеточного иммунитета в реакциях *in vivo* и *in vitro* являются макрофаги (Pearson M. N., Raffel S., 1971; Waldron J. A. et al., 1974; Zembala M. et al., 1974) (см. также главу 5). Так, F. Burnet (1971) считает, что наиболее оптимальным для индукции клеточного иммунитета является антиген, включенный в липопротеиновый слой мембран макрофага. В этой фазе определенную роль могут играть также антитела (в первую очередь цитофильные), способствующие фиксации или захвату антигена макрофагами, а возможно, и предъявлению его Т-лимфоцитам (Ptak W., 1973; Zembala M. et al., 1974). В то же время следует иметь в виду, что антитела могут угнетать развитие клеточного иммунитета (Литвинов В. И. и др., 1977; Turk J. L., 1975).

Наименее изученным является центральное звено клеточного иммунитета, поскольку технически сложнее выявить события, происходящие между контактом с антигеном и эффекторными проявлениями. I. R. Cohen, S. Livnat (1976) разработали для этих целей специальную модель (рис. 12): Т-лимфоциты сенсibilизировали *in vitro* против аллогенных фибробластов, затем вводили сингенным мышам-реципиентам в подушки лап и изучали явления, происходящие в их лимфоидных органах. Показано, что в фазе распознавания активируются лимфоциты — инициаторы реакции (ИТЛ) (Cohen I. R., 1973), что этот процесс не требует пролиферации и синтеза ДНК, но требует синтеза белка (Livnat S., Cohen I. R., 1975). Иначе говоря, на поверхности ИТЛ имеются распознающие структуры, синтезируемые *de novo*. Сенсibilизированные ИТЛ после введения в подушку лап мигрируют в регионарный лимфатический узел (около 1% клеток), оседая, по-видимому, в его паракортикальных зонах (Cohen I. R., 1973). Эти клетки вовлекают в реакцию, которую оценивали по увеличению лимфатических узлов и синтезу ДНК находящимися в них лимфоцитами, другую субпопуляцию Т-клеток — рекрутированные Т-лимфоциты (РТЛ).

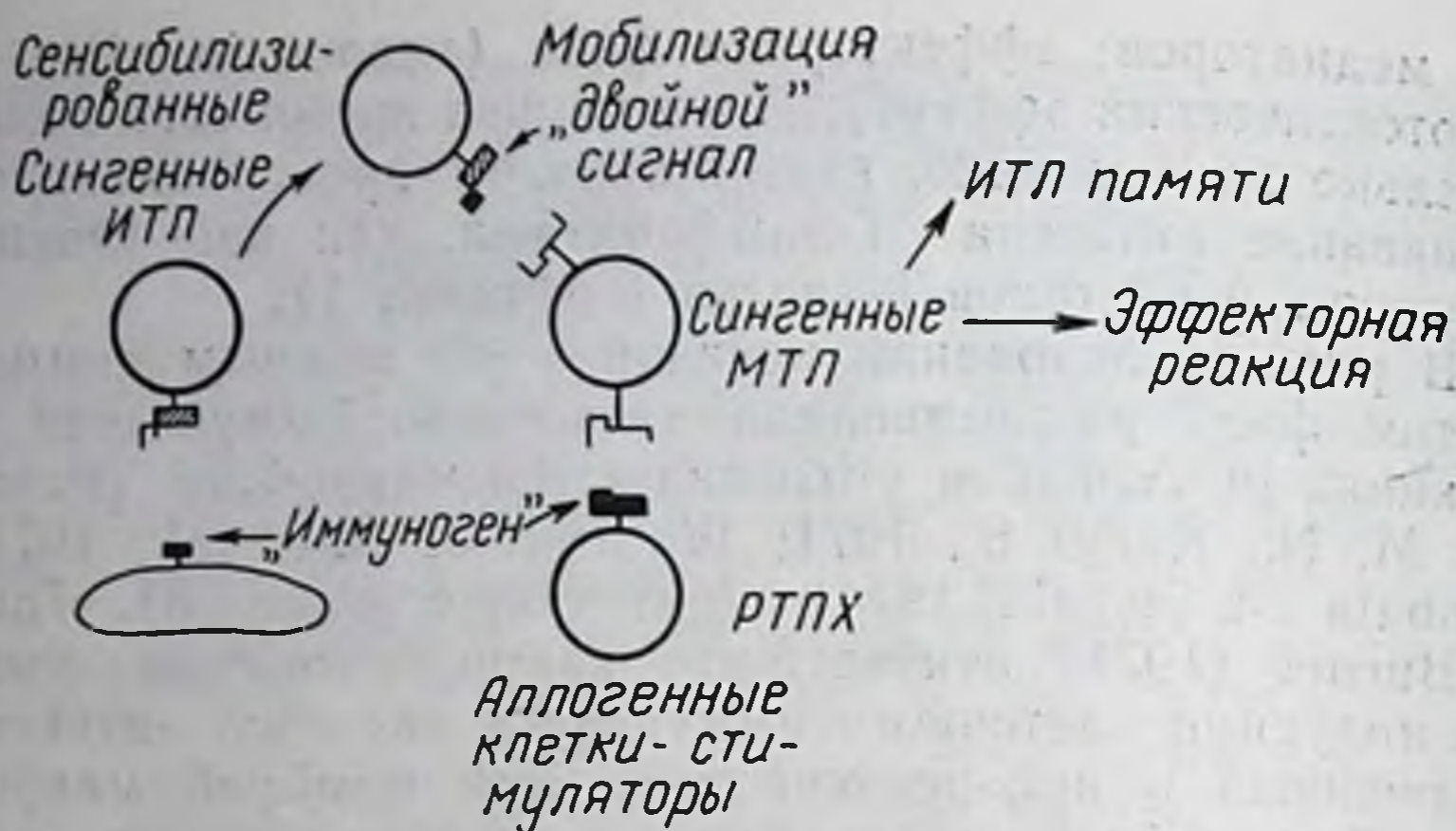


Рис. 12. Модель взаимодействия между ИТЛ и РТЛ.

РТЛ мигрируют в лимфатический узел из циркуляции и реагируют на два сигнала: антиген и сигнал, исходящий от ИТЛ. Именно с пролиферацией этих клеток связано увеличение регионарных лимфатических узлов и синтеза ДНК в них. ИТЛ и РТЛ представляют собой различные субпопуляции лимфоцитов (однако обе субпопуляции являются Т-клетками), так как они отличаются по чувствительности к облучению и гидрокортизону, по содержанию в различных лимфоидных органах; ИТЛ имеют меньшую продолжительность жизни, чем РТЛ. Клетки памяти являются, по-видимому, потомками ИТЛ, а клетки-эффекторы — РТПХ — РТЛ. Популяция Т-лимфоцитов, участвующая в эффекторной фазе клеточного иммунитета (киллеры), вероятно, не является идентичной ни ИТЛ, ни РТЛ. Популяция РТЛ очень напоминает клетки, участвующие в СКЛ, которые отличаются от популяции клеток-эффекторов.

Модель, описанная I. R. Cohen, S. Livnat (1976), по мнению авторов, является типичной моделью, включающей все звенья клеточного иммунитета. Подобную же систему взаимодействий эти авторы описали в индукции цитотоксичности *in vitro* и реакции на трансплантат опухоли *in vivo* (I. R. Cohen, 1973; S. Livnat, I. R. Cohen, 1975).

В настоящее время трудно объединить данные, полученные на разных моделях, поэтому данные о динамике и механизмах реакций клеточного иммунитета

труднее систематизировать, чем результаты исследований в принципе «однотипного» ответа при развитии гуморального иммунитета. Не исключено, что при дальнейшем анализе окажется, что под понятием «клеточный иммунитет» объединены реакции с различными механизмами. Системы распознавания в центральной и эффекторной фазе, по-видимому, также не являются идентичными. Так, в описанной выше модели (Cohen L. R., 1973) эффекторные клетки распознают антигены фибробластов или клеток опухоли, тогда как клетки центрального звена клеточного иммунитета (возможно, РТЛ по I. R. Cohen, S. Livnat, 1976) распознают сингенные сенсibilизированные ИТЛ. В некоторых моделях показано, что клетки-эффекторы клеточного иммунитета являются короткоживущими Θ -положительными лимфоцитами (McGregor D. D. et al., 1971; Maskness G. B., 1971). В эффекторной фазе клеточного иммунитета, по-видимому, участвуют «конечные» клетки, которые, подобно плазматическим клеткам, являются «терминальным продуктом» дифференцировки, выполняющим высокоспециализированную функцию, и уже не способны к пролиферации (Bloom B. R., 1973). Клетки-эффекторы относительно радиорезистентны и устойчивы к действию радиомиметических лекарств и ингибиторов синтеза ДНК и митозов. Эффекторные проявления клеточного иммунитета, например цитотоксический эффект, синтез медиаторов, действующих на другие клетки — не лимфоциты, активация фагоцитоза макрофагами, развитие кожных реакций замедленного типа, часто включают взаимодействие с клетками другого типа — чаще всего макрофагами. В эффекторной фазе клеточного иммунитета (цитотоксический эффект, синтез медиаторов, контактная чувствительность) участвуют также В-клетки-супрессоры (Turk J. L., Poulter L. W., 1975).

Ряд авторов предполагают, что клеточный иммунитет реализуется путем взаимодействия двух субпопуляций Т-клеток: хелперов и эффекторов (Bah F. et al., 1973; Cantor H., Boyse E. A., 1975). Две разные субпопуляции Т-клеток участвуют в бласттрансформации в СКЛ и в деструкции клеток-мишеней (Wu S. et al., 1975), в РТПХ (Cantor H., Asofsky R., 1972; Blomgren H., 1973), индукции цитотоксичности *in vivo* и *in vitro* (Cohen I. R., Livnat S., 1976).

В настоящее время, по крайней мере в экспериментах на мышах, показано, что аналоги клеточного иммунитета *in vitro*, например реакция в СКЛ и цитотоксичность Т-лимфоцитов (отражающие разные его фазы), находятся под контролем генов разных районов H2 (см. главу 6). Только этого, казалось бы, достаточно для того, чтобы считать, что две разные субпопуляции участвуют в клеточном иммунитете. Однако это только общее правило. Существует мнение о том, что описанные различия носят скорее количественный, чем качественный характер (Dennerf G., 1976). Вместе с тем имеется целый ряд и других фактов, свидетельствующих о различиях субпопуляций Т-клеток — о разной радиочувствительности, различиях в поверхностных антигенах и т. д. Так, В. Huber и соавт. (1976) установили, что в инфильтрации подушек лап (аналог кожного теста клеточного иммунитета) участвуют Т-клетки, несущие на мембране антиген Ly-1, а в цитотоксическом эффекте *in vitro* Ly-2,3. Две разные субпопуляции лимфоцитов участвуют в цитотоксическом эффекте и переносе контактной чувствительности (Dennerf G. et al., 1975; Elliot B. et al., 1975) (см. также главу 1).

Феномены (модели) клеточного иммунитета

Как уже было сказано, проявления клеточного иммунитета сильно варьируют в разных моделях и системах исследования. В данной главе мы кратко опишем 10 основных феноменов, или моделей, клеточного иммунитета: 1) спонтанное розеткообразование; 2) бласттрансформация лимфоцитов в СКЛ и под действием Т-митогенов и антигенов; 3) торможение миграции макрофагов; 4) цитотоксический эффект на клетки-мишени, осуществляемый Т-клетками; 5) активирующее действие Т-лимфоцитов на макрофаги; 6) перенос клеточного иммунитета с помощью лимфоидных клеток; 7) кожная реакция повышенной чувствительности замедленного типа; 8) синтез медиаторов клеточного иммунитета Т-лимфоцитами; 9) отторжение трансплантата; 10) реакция трансплантат против хозяина (РТПХ);

Феномены 6, 7 и 9 являются выражением клеточного иммунитета *in vivo*, РТПХ воспроизводится *in vivo* и *in vitro*, а шесть остальных — это в основном его модели *in vitro*. Однако такое разграничение не является

абсолютным, так как известно, например, что медиаторы синтезируются и *in vivo*, также в опытах *in vivo* продемонстрировано активирующее действие лимфоцитов на макрофаги.

В этих моделях изучаются разные фазы (этапы) клеточного иммунитета. Так, реакция бласттрансформации и розеткообразование (?) представляют собой модели *in vitro* фазы распознавания (хотя процесс бласттрансформации может быть «включен» и в центральное звено иммунного ответа), перенос клеточного иммунитета включает в себя центральное звено иммунитета (но его оценка основана на выявлении эффекторной фазы). Кожная реакция, отторжение трансплантата, РТПХ и угнетение миграции представляют собой комплекс всех трех фаз иммунных реакций, причем ряд явлений, относящихся к этим моделям, происходит не в месте их тестирования, например в коже и трансплантате, а в лимфоидных органах (там развиваются реакции центрального звена). Остальные модели представляют собой разные этапы эффекторного звена. Так, если вслед за синтезом медиаторов и действием макрофагов на лимфоциты следует еще цепь событий, то цитотоксический эффект представляет собой конечный этап клеточного иммунитета (хотя, если иметь в виду не конечный эффект, а всю цепь событий, то и в этом феномене происходит взаимодействие распознающих и эффекторных клеток). Следует также иметь в виду, что в большинстве моделей клеточного иммунитета существует два основных класса реакций: реакции, отражающие общие иммунологические потенции Т-клеток (распознающих и эффекторных), и специфические реакции сенсibilизированных Т-клеток с соответствующим антигеном.

Феномен розеткообразования. Т-лимфоциты образуют розетки с бараньими эритроцитами (Космиади Г. А., 1975; Чередеев А. Н., 1976; Vignbaum G., 1976), а также с эритроцитами животных других видов (Чередеев А. Н., 1976). Число Т-розеткообразующих клеток (Т-РОК) резко снижается после обработки смеси Т- и В-клеток анти- Θ , но не анти-Ig-сывороткой (Bach F., 1974; Wilson B. et al., 1975); количество Т-РОК также резко снижено у В- и nude-мышей, а также у детей с иммунодефицитами с преимущественным поражением Т-системы (Петров Р. В. и др., 1976; Bach F., 1974). На поверх-

ности лимфоцитов имеются какие-то структуры (рецепторы), к которым прикрепляются бараньи эритроциты. Эти рецепторы не являются классическими иммуноглобулинами, так как антиглобулиновые сыворотки не угнетают этот феномен (Wybran J. et al., 1972). Их удается снять с лимфоцита обработкой трипсином и проназой (Bach F., 1974). Эти рецепторы, подобно поверхностным иммуноглобулинам В-клеток, могут ресинтезироваться и собираться на одном полюсе Т-лимфоцита, образуя «колпачки» (Owen J., Fanger M., 1974).

Бласттрансформация лимфоцитов. К феномену клеточного иммунитета имеют отношение четыре основные модели бласттрансформации: 1) под действием Т-митогенов; 2) под действием антигена (трансформация сенсibilизированных клеток); 3) в смешанной культуре Т-лимфоцитов (СКЛ); 4) под действием митогенного фактора (этот медиатор вовлекает в реакцию «дополнительные» клетки и во всех других моделях). На мембране лимфоцита, вероятно, имеются специальные рецепторы, через которые передается сигнал активации (Vogberg H. et al., 1968; Fingen N., 1969). В процессе активации лимфоцита сигнал, поступающий от митогена, антигена, другой клетки или медиатора, действует на мембрану, возможно вызывая ее микрповреждения и усиление молекулярного транспорта через нее. Затем происходят процессы, ведущие к перестройке лизосом, активации их ферментов, скоплению их вокруг ядра (в это время происходит увеличение ядерных пор) (Marchesi V., 1972), отмечается укрупнение лизосом и увеличение их количества (Biberfeld P., 1974). Перед митозом лизосомы исчезают. Вероятно, при этом происходит дегрануляция лизосом, ведущая к выделению ферментов и растворению ядерной мембраны (Allison A., Mallucci L., 1964; Astaldi G. et al., 1973). Возможно, под действием ферментов разрушается стабильная РНК и начинается синтез новой иРНК, а затем белка (Rubin A. D., 1966; Monjardino J., McGillivray A., 1976).

Одним из самых ранних изменений в процессе стимуляции лимфоцитов является усиление ацетилирования ядерных гистонов, что, по-видимому, приводит к нарушению связей гистонов с ДНК и дерепрессии участков генома (Pogo B. G. et al., 1966; Monjardino J., McGillivray A., 1970). Дерепрессия влечет за собой синтез новой

РНК и белка, и трансформацию клетки (Ling N., 1968, 1974; Hirshhorn K., Hirshhorn R., 1974). Активация лимфоцитов осуществляется через систему аденилциклазы (Krishnaraj R., Talwar G. P., 1973; Parker Ch. W., 1975). В трансформированной бластклетке по данным электронной микроскопии обнаруживается развитый пластинчатый комплекс, увеличивается количество лизосом, митохондрий, происходит образование полирибосом, эндоплазматическая сеть развита слабо (Ling N. R., 1967, 1974; Biberfeld P., 1971; Szemere P., 1974).

Торможение миграции макрофагов. Сенсибилизированные лимфоциты и макрофаги (сенсибилизированные или интактные) замедляют миграцию из эксплантатов и капилляров в присутствии соответствующего антигена (George M., Vaughan J. H., 1962; David J. R. et al., 1964; Szemere P., 1974). Этот эффект зависит от присутствия сенсибилизированных лимфоцитов, причем даже небольшой пропорции лимфоцитов (2,5%) достаточно для его осуществления (David J. R. et al., 1964; Winkelstein A., 1972). В настоящее время известно, что этот феномен обусловлен выделяемым лимфоцитами фактором, угнетающим миграцию (ФУМ). Этот медиатор Т-лимфоциты синтезируют также после контакта с митогеном (однако синтез ФУМ вызывают и В-митогены) (Salvin S., Neta R., 1975). Выделение ФУМ лимфоцитами — это активный процесс, требующий синтеза белка *de novo* (David J. R., 1965). На макрофагах, по-видимому, имеются рецепторы для этого медиатора (Pick E., Manheimer S., 1973; Remold H. G., 1975). Подробнее о свойствах ФУМ и о механизмах его действия см.: М. М. Авербах и соавт. (1976), Н. В. Медуницын (1977), J. R. David (1971, 1975) и др.

Цитотоксический эффект лимфоцитов. Цитотоксическое действие на клетки-мишени оказывают как Т-клетки, так и макрофаги и так называемые К-клетки (В-клетки, цитотоксичные для клеток-мишеней, покрытых антителами). В данной главе речь пойдет только о цитотоксическом эффекте (ЦЭ) Т-клеток. Вариантом ЦЭ (в рамках клеточного иммунитета) является действие на клетки-мишени растворимого медиатора, выделяемого лимфоцитами — лимфотоксина (ЛТ); к синтезу такого медиатора способны также В-лимфоциты и макрофаги (в данной главе также речь пойдет почти исключительно о ЛТ, синтезируемом Т-клетками).

Цитотоксичность Т-лимфоцитов. Существует несколько основных моделей прямой цитотоксичности, в которых с большей или меньшей вероятностью участвуют Т-лимфоциты: 1) разрушение клеток-мишеней, несовместимых по антигенам МНС, после иммунизации соответствующим антигеном *in vivo* или «иммунизации» в СКЛ, либо после предварительного контакта лимфоцитов *in vitro* с соответствующими антигенами (Sheffler D. S., David S. S., 1973); 2) индукция цитотоксичности Т-лимфоцитов с помощью Т-митогенов (ФГА, КонА) (Perlman P., Holm G., 1969; Cerrotini I., Brunner K., 1974); 3) цитотоксичность Т-лимфоцитов, сенсibilизированных *in vivo* и прореагировавших дополнительно с тем же антигеном *in vitro* (Mooney J., Waksman B., 1968); 4) цитотоксический эффект сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени, содержащие соответствующий антиген (Клюев В. А., Литвинов В. И., 1971; Авербах М. М. и др., 1974); 5) Т-лимфоциты могут быть «заведены» *in vivo* до такой степени, что они *in vitro* оказывают цитотоксический эффект без дополнительной обработки (такое состояние лимфоцитов имеет место, например, при аутоиммунной патологии) (Трунова Л. А. и др., 1966; Сукерник Р. Н. и др., 1967; Holm G., 1966).

Взаимодействие лимфоцитов и клеток-мишеней проходит несколько стадий: 1) специфическое связывание Т-клеток с мишенями, требующее контакта их мембран (Брондз Б. Д., 1965, 1972; Henney C. S., 1973) (этот процесс угнетается ЭДТА, цитохолазином В, антителами к клеткам-мишеням, пурамицином, азидом натрия) (Henney C. S., 1973; Bloom B., 1976); 2) стимуляция лимфоцитов в результате этого контакта (это подтверждается угнетением взаимодействия на данном этапе препаратами, увеличивающими внутриклеточную концентрацию цАМФ, а также колхицином, винбластином, ЭДТА) (Henney C. S., 1973, 1975); 3) литическое действие лимфоцитов, продолжительность которого несколько минут (этот процесс угнетается цАМФ, колхицином, винбластином) (Брондз Б. Д., 1972; McDonald H. R., 1975; Scollard D., 1976), возможно с выделением лимфотоксина, действующего на близком расстоянии (Henney C. S., 1973, 1975); 4) повышение проницаемости и осмотические изменения в клетках-мишенях (продолжительность стадии 4—6 ч, угнетается при низкой температуре и декстраном) (Bloom B. R., 1975,

1976); 5) лизис (выделение макромолекул из клетки-мишени, приводящее к необратимым последствиям) (Брондз Б. Д., 1972; Henney C. S., 1973) возможен в результате «гиперактивации» собственных ферментных систем (Авербах М. М. и др., 1974).

Лимфоцит для того, чтобы он смог оказать ЦЭ, должен быть активирован (Брондз Б. Д. и др., 1972; Perlman P., Holm G., 1969; Henney C. S., 1973). Этот процесс может не включать деление клетки и синтез иРНК (Брондз Б. Д., 1969; Henney C. S., 1974). Он заключается в усилении белкового синтеза в клетке (Брондз Б. Д., Сидорова Е. В., 1969, 1974), усилении клеточного метаболизма, требующего затрат энергии (Henney C. S., 1973), ферментативной активности (Быковская С. Н. и др., 1975; Poulsen P. B. et al., 1975). При этом происходит, по-видимому, синтез рецепторов, так как обработка лимфоцитов трипсином лишает их цитотоксичности (Брондз Б. Д., 1968). По-видимому, главным процессом, требующим «специфичности» взаимодействия или сродства клеточных поверхностей, является адсорбция активированных лимфоцитов на клетках-мишенях (Брондз Б. Д., 1972), дальнейшие события развиваются уже «автоматически».

Вторым основным способом осуществления цитотоксичности Т-лимфоцитами является *действие Л. Т.* Свойства ЛТ см. в работах: М. М. Авербах и соавт. (1976), Granger G. A. и соавт. (1970), Yamamoto R. et al., (1978) и др. Объектом действия ЛТ является клеточная мембрана клеток-мишеней (Pincus W. B., 1971; Kramer J., Granger G. A., 1973), на которой имеется, по-видимому, соответствующий рецептор (Williams R. J., Granger G. A., 1973). Механизмы разрушения клетки под действием ЛТ, не отличаются от механизмов «прямой» цитотоксичности (Авербах М. М. и др., 1974).

Действие Т-лимфоцитов на макрофаги. Лимфоциты непосредственно или с помощью медиаторов способны оказывать различное воздействие на макрофаги; задерживать миграцию, вызывать их агрегацию, усиливать или, наоборот, ослаблять их подвижность, оказывать на них цитотоксическое действие, привлекать макрофаги «на себя» (хемотаксис), угнетать или, наоборот, стимулировать пролиферацию макрофагов, усиливать фагоцитоз микробов или других частиц макрофагами (Авербах М. М. и др., 1973, 1976; MacKanness G., 1971, 1975;

David J. R., 1975). Многие из этих видов взаимодействия лимфоцитов и макрофагов имеют отношение к клеточному иммунитету (о них уже шла речь выше; см. также главы 2 и 6).

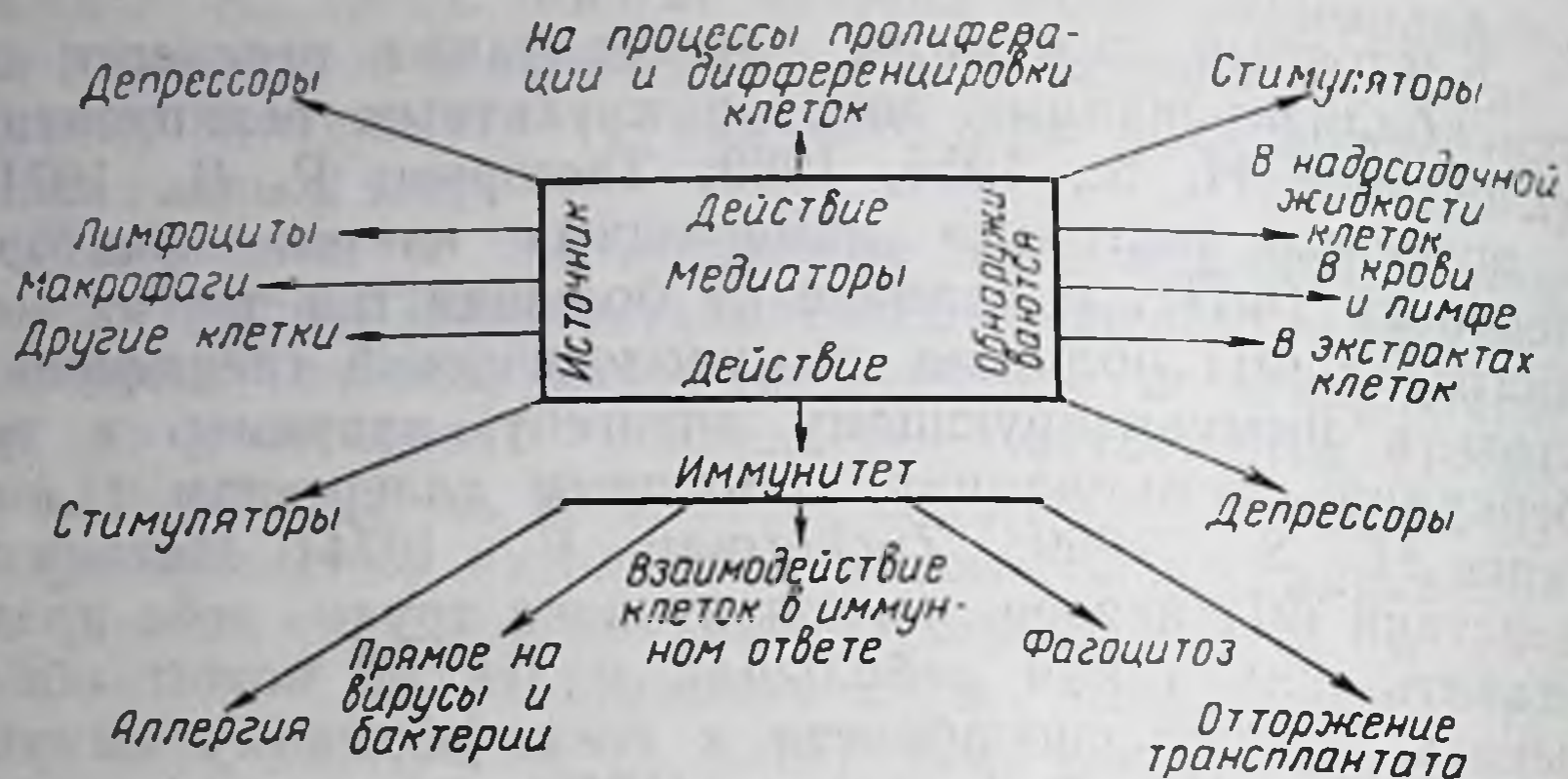
Лимфоциты и синтезируемые ими медиаторы и в первую очередь фактор, усиливающий фагоцитоз (ФУФ), оказывают активирующее воздействие на макрофаги, так что в последних усиливается метаболизм (Routler L. W., Turk J. L., 1975, 1976) и в итоге увеличивается их фагоцитарная активность, в том числе направленная против микроорганизмов (Авербах М. М. и др., 1973, 1976; Н. В. Медуницын, 1978; Mackaness G. B., 1971, 1975; Lefford M. J., 1976) (см. также главу 6).

Перенос клеточного иммунитета. С помощью модели переноса иммунокомпетентных клеток проводится изучение клеточного иммунитета к очищенным белковым препаратам, контактной чувствительности, бактериальной „аллергии” (туберкулинового типа), трансплантационного иммунитета. Описан также метод локального переноса путем введения в кожу сенсibilизированных лимфоцитов и антигена. Установлено, что очищенные популяции Т-клеток (например, удалением В-клеток на колонках с анти-Ig- и А-клеток) переносят клеточный иммунитет, а обработка смесей клеток анти-Θ-сывороткой лишает их такой способности (Jaffer A. M. et al., 1973; Voudim S. et al., 1973). Для переноса клеточного иммунитета к белковым антигенам требуется идентичность донора и реципиента по Ia-области H2, а контактной аллергии к ДНФБ по K-, D- или I-областям (Miller J. F., 1975, 1976). В организме реципиента клетки донора могут либо, размножаясь (или просто сохраняя свою жизнеспособность), осуществлять все функции клеточного иммунитета самостоятельно (пассивный перенос), либо «наводить» состояние сенсibilизации на клетки донора (адаптивный перенос). В частности, М. М. Авербах и соавт. (1973) с помощью дискриминативного анализа установили, что при переносе клеточного иммунитета (тестируемого с помощью цитотоксического эффекта лимфоцитов на антигенсодержащие клетки-мишени) в ближайшие сроки эффект обусловлен клетками донора, а в дальнейшем — реципиента. Подробнее о роли клеток донора и реципиента см. в работах: М. М. Авербах и соавт. (1974), Turk J. L. (1975).

Клеточный иммунитет удается также перенести от сенсibilизированных доноров интактным реципиентам (Lawrence H. S., 1955, 1969; Thompson R. B., 1971) с помощью экстракта лимфоидных клеток — фактора переноса (ФП). В отличие от большинства других медиаторов ФП обладает иммунологической специфичностью к иммунизирующему антигену, например к туберкулину, гемоцианину, грибковым аллергенам (Lawrence H. S., 1969; Zuckerman F., 1974). Механизм действий ФП неясен, поскольку пока трудно себе представить, как такая небольшая молекула может обеспечить перенос способности к специфическому иммунному ответу. H. S. Lawrence (1969) предполагает, что ФП может быть отделившимся рецептором лимфоцитов или дерепрессором определенного клона лимфоцитов. M. Sulman (1974) считает, что ФП является антителоподобной структурой, связывающейся с рецепторами Т-лимфоцитов. F. Vignet (1974) предполагает, что ФП действует как фактор, способствующий образованию антигенреактивных лимфоцитов; его взаимодействие с Т-лимфоцитами осуществляется за счет комплементарности к соответствующему рецептору на их поверхности. F. Vignet считает, что система ФП — рецептор может быть продуктом Ig-I-локуса у мышей. Химические свойства ФП см. в работах: M. M. Авербах и соавт. (1976), H. S. Lawrence (1969), A. S. Ascher и соавт. (1976).

Кожный тест клеточного иммунитета. Реакция клеточного иммунитета в коже отличается от подобной реакции немедленного типа (например, феномен Артюса) более поздним возникновением (через несколько часов с пиком реакции к 24—72 ч), а также характерным клеточным (мононуклеарным) составом инфильтрата на месте реакции.

Существует несколько вариантов кожной реакции клеточного иммунитета: реакция на белки, контактные аллергены, неспецифические стимуляторы Т-клеток, такие, как ФГА (Авербах М. М. и др., 1974; Turk J. L., 1967, 1975; Lawler, 1973; Dvorak H. F. et al., 1974). Показано, что в кожных реакциях замедленного типа происходят два основных «события»: 1) миграция в место введения антигена сенсibilизированных Т-лимфоцитов; 2) привлечение ими в этот участок большого количества макрофагов предположительно с помощью медиаторов (Авербах М. М. и др., 1974; Hashimoto T., 1973;



С х е м а 4. Свойства медиаторов клеточного иммунитета.

Камбага Т. et al., 1976). Экстракорпоральное удаление Т-клеток (адсорбцией на колонках, содержащих антиген), влечет за собой подавление туберкулиновых реакций в коже (Majeski J. A. et al., 1976). Взаимодействие Т-клеток и других клеточных элементов при реакциях клеточного иммунитета в коже осуществляется с помощью кожно-реактивного фактора (КРФ) (Pick E. et al., 1969, 1972; Yoshida T., 1971, 1973), о свойствах КРФ см. в работе: М. М. Авербах и соавт. (1976).

Медиаторы клеточного иммунитета. Медиаторы клеточного иммунитета или лимфокины — это растворимые белки или полипептиды, синтезируемые лимфоцитами или экстрагируемые из них, которые в отсутствие клеток, их синтезирующих, способны осуществлять ряд эффектов клеточного иммунитета *in vivo* и *in vitro* (схема 4). Известные в настоящее время медиаторы клеточного иммунитета можно разделить на три группы: 1) обнаруживаемые в надссадочной жидкости после инкубации сенсibilизированных лимфоцитов с антигеном или интактных лимфоцитов с митогеном; 2) присутствующие в самих клетках (предположительно в лимфоцитах) и экстрагируемые из них различными способами; 3) обнаруживаемые в «отделившемся» от клеток виде *in vivo* в крови, лимфе.

Совсем недавно считалось бесспорным, что синтез медиаторов осуществляют только Т-клетки. В частно-

сти, медиаторы синтезируются под действием Т-митогенов и их выработка угнетается анти-Θ-сывороткой (Altman L., Kirchner H., 1972; Geha R., Megler E., 1974). Однако в настоящее время накопился ряд фактов, свидетельствующих о том, что В-клетки также могут синтезировать вещества, обладающие свойствами медиаторов клеточного иммунитета (см. обзор литературы: Salvin S. B., Neta R., 1975).

Процесс синтеза медиаторов представляет собой синтез белка *de novo*, а в ряде случаев (по-видимому, не всегда) он требует синтеза ДНК и деления клеток (Pick E., Manheim S., 1970; Rocklin R. E., 1973; Bloom B. R. et al., 1974). В последние годы выполнен ряд работ, которые показывают, что синтез медиаторов зависит от «иммунологического статуса» лимфоидных клеток. Так, больные с иммунодефицитными состояниями и в первую очередь с поражением тимуса и Т-системы, а также больные с опухолями, лейкозами, лимфогранулематозом (Lobuglio A. F. et al., 1973; Oppenheim J. et al., 1973), с тяжелыми инфекциями (Авербах М. М. и др., 1973) синтезируют меньше ФУМ и других медиаторов, чем здоровые лица и больные с поражением В-системы (David J. R., 1973).

Медиаторы клеточного иммунитета обнаруживаются также в сыворотке, плазме, лимфе и других тканях (Hay J. et al., 1973; Salvin S. B. et al., 1974).

Исключительно важным аспектом в исследовании медиаторов является изучение их действия *in vivo*, например, действие фактора переноса (Lawrence H. S., 1969), КРФ (Pick E. et al., 1972) и др. (М. М. Авербах и др., 1976).

В ряде исследований показано, что медиаторы потенцируют как синтез антител, так и клеточный иммунитет (Kreici J. et al., 1973). Предположение о том, что медиаторы обладают *in vivo* различными функциями (подобными тем, которые выявлены *in vitro*, например, оказывают хемотоксическое действие или усиливают фагоцитоз), является очень привлекательным, так как таким образом можно довольно легко объяснить, как небольшое число сенсibilизированных лимфоцитов мобилизует для борьбы с чужеродными агентами огромное количество клеток, участвующих в процессах отторжения трансплантата, очищение организма от инфекционного агента и др.

Отторжение трансплантата. В отторжении или приживлении трансплантата ведущую роль играют явления совместимости по антигенам МНС и некоторым другим антигенам, контролируемым генами, расположенными вне МНС (см. главу 6, а также обзоры и монографии (Петров Р. В., 1976; Shreffler D. S., David S. S., 1975; Snell G. D., 1976).

Отторжение первичного трансплантата (обычно кожи) (first set) варьирует у разных видов животных в пределах 6—25 дней (чаще всего через 7—9 дней). Вторичные трансплантаты (с тем же набором антигенов гистосовместимости) отторгаются в более короткие сроки (second set)—4—15 дней, чаще всего через 4—6 дней и более бурно, т. е. вторичное отторжение протекает по типу анамнестического ответа. Клетки памяти (сохраняющие способность к отторжению трансплантата по вторичному типу) «живут» в течение года и более после пересадки (Billingham R. E. et al., 1962; Gowans J. L. et al., 1971).

Р. Medavar в 1958 г. описал шесть основных признаков, характеризующих реакцию отторжения трансплантата: 1) перед началом реакции имеется латентный период; 2) имеется связь (правда, слабая) между дозой пересаженной ткани и выраженностью реакции отторжения; 3) отторжение по типу second set более характерно для реципиента трансплантата, чем анамнестический ответ антител; 4) иммунологический конфликт, связанный с отторжением трансплантата, носит не локальный, а системный характер; 5) состояние сенсibilизации специфично по отношению к тканям донора; 6) состояние сенсibilизации не является тканево- или органоспецифическим.

Важным этапом в изучении трансплантационного иммунитета было «введение» в экспериментальную медицину чистых линий животных. В опытах на таких животных установлено, что трансплантаты от сингенных животных приживаются, а аллогенные отторгаются, поскольку трансплантационные антигены наследуются по законам Менделя: у гибридов F₁ трансплантаты обоих родителей приживаются, а клетки родителей отторгают трансплантаты гибридов F₁. В гетерозиготном состоянии все гены, кодирующие антигены гистосовместимости, проявляются, т. е. доминирование отсутствует (Петров Р. В., 1976).

Особенно важными моделями для изучения трансплантационного иммунитета являются конгенные линии мышей (отличающихся только по генам комплекса), рекомбинанты (Sheffler D., David S., 1975), гибриды F1 (которые наследуют гены родителей по кодоминантному типу и поэтому не отторгают их трансплантаты (Lengeroova., 1971), а также аллофенные (четырёхродительские) мыши, представляющие собой модель полного, длительного клеточного естественного химеризма (Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А., 1978).

Клетки, инфильтрирующие трансплантат в процессе отторжения, являются лимфоцитами и макрофагами (Cerrottini I., Brunner K., 1974). При отторжении трансплантата в регионарном лимфатическом узле в оттекающих от него лимфатических сосудах появляется большое количество крупных пиронинофильных клеток со структурой Т-бластов (Birgwell R., 1962; Hamburger J. et al., 1972).

При первичной реакции на трансплантат наиболее «заинтересованными» оказываются регионарные лимфатические узлы — в них развивается максимум пролиферативных реакций, их клетки могут адаптивно переносить интактным реципиентам способность к отторжению по «вторичному» типу (Mitchison K. A., 1954; Billingham R. E., et al., 1954; Hamburger J., 1972). В дальнейшем, как и при любом виде специфической иммунной реакции, иммунологическая память носит генерализованный характер. Таким образом, отторжение трансплантата происходит в результате сенсibilизации определенной популяции Т-клеток реципиента, которые затем либо сами оказывают деструктивное действие на клетки и ткани трансплантата, например с помощью выделения протеолитических ферментов, либо цитотоксиков или (и) мобилизуют другие клеточные популяции (в основном макрофаги), которые теми же способами (а также с помощью фагоцитоза) разрушают трансплантаты (Cerrottini J. C., Brunner K. T., 1974; Brent L., Porter K. A., 1974).

В отторжении трансплантатов (особенно вторичных) существенную роль могут играть и антитела, действующие синергично с клеточным иммунитетом (Зотиков Е. А., 1969; Говалло В. И., 1971; Voisin G., Mauger P., 1957; Carpenter C. B., 1976). Однако в других ситуациях антитела, наоборот, способствуют приживле-

нию трансплантата (Kallis N., 1958; Carpenter C. B., 1976; см. также главу 3).

Реакция трансплантат против хозяина. Описаны следующие основные варианты РТПХ: болезнь рант новорожденных; РТПХ у гибридов F1, РТПХ у облученных или у обработанных иммунодепрессантами животных (парабиотическая интоксикация); локальная РТПХ при введении лимфоцитов под капсулу почек; образование очагов пролиферации лимфоидных клеток на хорионаллантонической мембране куриных эмбрионов; пролиферация лимфоцитов при введении их в кожу или в роговицу реципиента (и другие виды локальной РТПХ); увеличение массы селезенки (спленомегалия) или регионарных лимфатических узлов; образование перипортальных инфильтратов; инактивирующее действие лимфоидных клеток на кроветворные стволовые клетки; последний метод, как и образование очагов на хорионаллантонической мембране, могут служить для количественной оценки активности клеток, участвующих в РТПХ (Петров Р. В., Зарецкая Ю. М., 1970; Хаитов Р. М., 1972; Шевелев А. С., 1976; Simonsen M., 1957, 1974; Levine S., 1968; Elkins W. L., 1971; Grebe J. C., Sterelein J. W., 1976). *In vitro* моделью РТПХ является увеличение площади селезеночных фрагментов гибридов F1 под действием лимфоцитов родительских линий (Auerbach R., Globerson A., 1966).

РТПХ представляет собой реакцию клеток донора на антигены МНС и других систем тканевой совместимости реципиента. Наиболее четким подтверждением такого механизма является воспроизведение РТПХ у гибридов F1 при введении им клеток одного из родителей. Клетки донора, толерантные к антигенам реципиента, не вызывают РТПХ (Ford W., Atkins R., 1971).

Основными условиями развития РТПХ является жизнеспособность клеток донора (т. е. развитие клеточного химеризма в организме реципиента) (Петров Р. В., 1976), а также сниженная реактивность вследствие различных причин) клеток реципиента по отношению к клеткам донора (Fox R. A., 1966; Grebe J. C., Sterelein J. W., 1966). РТПХ характеризуется тремя важными особенностями (Cohen I., Livnat S., 1976) по сравнению с другими видами иммунного ответа клеточного и гуморального типа: 1) отсутствием (или

слабостью) иммунологической памяти. Сколько-нибудь существенный вторичный ответ при РТПХ не удается получить (Ford W., Simonsen M., 1971); 2) большим количеством клеток-участников, значительно превышающим их возможное (по клоново-селекционной теории) число (Simonsen M., 1967; Lafferty R. J. et al., 1972); 3) более сильной реакцией в аллогенной, чем в ксеногенной системе (Lafferty R. J., 1966).

Системная РТПХ бывает острой и хронической. При острой РТПХ первоначально отмечается пролиферативная фаза, когда количество клеток в иммунокомпетентных органах резко увеличивается (за счет клеток донора), в дальнейшем развивается деструктивная фаза, когда общее число клеток резко уменьшается за счет подавления клеток реципиента. Для хронической РТПХ характерна длительная гиперплазия лимфоидной ткани. РТПХ зависит от степени зрелости (иммунокомпетентности) клеток донора — чем более зрелые клетки, тем сильнее реакция, вызываемая ими, ускорение созревания клеток донора (например, обработка клеток новорожденных тимозином) способствует усилению их активности в РТПХ (White A., 1973; Goldstein A., 1975).

РТПХ может быть обусловлена не прямым действием Т-клеток, а гуморальным фактором и/или антителами (Humphrey J., 1972). Вероятно, в РТПХ кооперирует две субпопуляции Т-клеток (Cantor H., Asofsky R., 1972; Blomgren H., 1973). Предполагается, что клетками-мишенями для РТПХ могут быть стволовые клетки (по крайней мере их инактивация усиливается в условиях РТПХ) (Хаитов Р. М., 1972), или Т-клетки (Шевелев А. С., 1976). РТПХ обладает выраженным иммунодепрессивным действием, подавляя не только специфический иммунитет (в отношении антигенов донора), но и клеточный, и гуморальный иммунитет к самым разнообразным «посторонним» антигенам, а также способствует возникновению инфекций и опухолей (Петров Р. В., 1976; Шевелев А. С., 1976; Grebe S. C., Stegelein J., 1976).

Клеточный иммунитет играет существенную роль в различных патологических процессах. Хорошо известно, что развитие клеточного иммунитета лежит в основе отторжения трансплантата. Эта в принципе нормальная реакция на чужеродную ткань, однако, оказалась пока

непреодолимым препятствием клинической трансплантации. Хотя аллергические и аутоиммунные реакции чаще всего связаны с действием антител, в ряде случаев с большей или меньшей достоверностью продемонстрирована роль в этих патологических процессах и клеточного иммунитета (например, в развитии контактного дерматита или аутоиммунного орхита). Несомненна роль подавления клеточного иммунитета в развитии патологических изменений при иммунодефицитах с поражением тимуса. Клеточный иммунитет (наряду с гуморальным) служит для поддержания гомеостаза организма, возможно, уничтожая мутантные клетки, в том числе клетки, которые являются потенциальными предшественниками новообразований.

Клеточный иммунитет играет ведущую роль в сопротивляемости к ряду инфекций, таких, как лепра, туберкулез, некоторые микозы, паразитарные заболевания (шистосоматоз и др.). Бактерии, вирусы, простейшие, гельминты могут быть как объектом прямой атаки Т-лимфоцитами-эффекторами клеточного иммунитета, так и синтезируемыми ими медиаторами. Т-лимфоциты могут также усиливать фагоцитарную активность макрофагов. Последний механизм продемонстрирован в опытах *in vivo* и *in vitro* при целом ряде инфекций, вызванных микобактериями туберкулеза и лепры, листериями, бруцеллами, сальмонеллами (см. главы по названиям отдельных инфекций). Роль клеточного иммунитета в резистентности к этим (и ряду других) инфекциям многократно подтверждались в опытах с адаптивным переносом иммунитета и изолированным подавлением клеточного иммунитета (см. выше, а также главу 2 и часть II).

Тесты клеточного иммунитета широко применяются в диагностике многих инфекционных болезней. Более детальный обзор методов, моделей и механизмов клеточного иммунитета и его роли в патологии можно найти в ряде обзоров и монографий (Брондз Б. Д., 1968, 1972; Говалло В. И., 1971, 1977; Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Mackaness G. B., 1971, 1976; Ling N. R., 1974; Turk J. L., 1975; Cerottini J. C., 1977).

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Определение, способы индукции

Согласно определению одного из основоположников учения о толерантности Р. Medavar (1961), толерантность — это специфическая ареактивность в результате предшествующего контакта с антигеном. Это определение толерантности остается наиболее четким и в настоящее время.

Р. Medavar (1961, 1963) предполагал следующие основные признаки толерантности: 1) ареактивность в результате предшествующего контакта с тем же антигеном; 2) специфичность, 3) следствие «банкротства» центрального механизма иммунного ответа. Два первых признака по-прежнему остаются основными характеристиками этого феномена. Третий признак нельзя считать абсолютно характерным для всех случаев толерантности, поскольку, например, толерантность, обусловленная активацией клеток-супрессоров, не подходит под это определение.

В принципе толерогенность антигена находится в обратной связи с его иммуногенностью, а также с чужеродностью (для ряда антигенов, например трансплантационных).

Чем меньше величина молекулы антигена (Howard J. G., Mitchison N. A., 1975) и чем менее агрегированным является антиген, тем легче он индуцирует толерантность; очень часто поэтому белки перед инъекцией подвергают дезагрегации (центрифугированием и другими способами) (Sanfilippo F., Scott D. W., 1974; Fujiwara M., Cipander B., 1974).

Толерогенность может зависеть от эпитопной плотности. Так, при использовании конъюгатов ДНФ с различными носителями конъюгаты с низкой эпитопной плотностью вызывали иммунный ответ, сильно замещенные (в зависимости от концентрации) вызывали и иммунный ответ, и толерантность, а конъюгаты с очень высокой эпитопной плотностью — только толерантность (Desaymard C., Howard J. G., 1975; Lachmann P., 1975). Интересно, что толерантность к одному эпитопу на Т- и Н-антигены может сопровождаться иммунным ответом

к другому (Howard J. G. et al., 1975). D. W. Dresser (1976) отмечает, что если антиген иммуногенен, то для индукции толерантности нужны его высокие дозы, если он неиммуногенен — достаточно более низких доз (под высокими дозами обычно понимают 10^{-4} моль/кг, а под низкими 10^{-8} моль/кг).

Корпускулярность антигена является препятствием для индукции толерантности, однако существуют способы, с помощью которых это препятствие удастся преодолеть, например введение убитых бактериальных клеток новорожденным животным (М. П. Козлов, 1971; Janicki B. W. et al., 1970; Ibrahim A. B., 1974), или эритроцитов (Фонталин Л. Н. и др., 1971, 1976), или экстрактов бактериальных клеток (Литвинов В. И. и др., 1977) в сочетании с иммунодепрессантом, например с циклофосфаном.

Можно индуцировать толерантность с нарушением синтеза антител всех известных классов. Однако В_у-клетки более чувствительны к индукции толерантности, чем В_р (Miller J. F., 1974; Klaus G. G. et al., 1974), что, вероятно, связано с их более высоким аффинитетом (Mitchell G. F., 1974). Толерантность также удается индуцировать *in vitro* (Diener E. et al., 1967; Weigle W. Q., 1973; Nossal G. J., Pike B., 1975). В принципе механизмы индукции толерантности *in vitro* в различных экспериментальных условиях не отличаются от таковых *in vivo* (Nossal G. J., 1971; Schaefer A. E., 1973). В культурах антиген становится толерогеном в присутствии небольшого количества антител к нему (Lachmann P., 1975). *In vitro* удается индуцировать толерантность как Т-, так и В-клеток (Feldman M. et al., 1974). Очень часто толерантность индуцируют сочетанным введением толерогена и иммунодепрессанта. В этих случаях отмечается, что наиболее оптимальным вариантом является введение иммунодепрессанта (циклофосфан, анти-метаболиты нуклеинового обмена) через определенный интервал (до 3 сут) после антигена, когда депрессант, вероятно, «убивает» клетки-предшественники, начавшие пролиферировать. Введение препаратов в более поздние сроки оказывается неэффективным, так как более зрелые клетки не чувствительны к действию депрессантов этого типа (Фонталин Л. Н. и др., 1970; Manu A., Schwartz R. S., 1970). Для осуществления полного эффекта иммунодепрессанта необходимо введение боль-

шой дозы антигена, так, чтобы все способные реагировать клетки начали пролиферировать. Подробнее о действии котолерогенных агентов см.: Л. Н. Фонталин и соавт. (1970, 1976)¹. В отличие от иммунодепрессантов неспецифические митогены В-клеток (ЛПС, поли А:У) (Chiller J. M. et al., 1974; Cupanna S. L. et al., 1976) и Т-клеток (КонА) (Dutton R. W., 1976), а также микобактерии туберкулеза и другие препараты, обладающие адьювантным эффектом (Azar M. M., Lucena G., 1975), препятствуют развитию и поддержанию толерантности.

Интересно отметить, что, по данным ряда авторов, у толерантных животных снижается число антигенсвязывающих клеток (или даже такие клетки отсутствуют) (Katz S. I. et al., 1971; Zolla S., Naor D., 1974), однако другим авторам не удалось установить такой закономерности (Ada G. L. et al., 1970). Cooper W. D. et al., (1973), W. Q. Weigle (1974) отмечают, что число антигенсвязывающих клеток уменьшается в случае индукции толерантности и Т-, и В-клеток и не изменяется при толерантности только Т-клеток.

Скорость индукции, длительность, утрата и снятие толерантности

Толерантность, как и иммунный ответ, возникает спустя короткий период (от нескольких часов до нескольких суток) после введения антигена и может сохраняться в течение длительного времени (месяцы). Для индукции толерантности *in vitro* требуется меньше времени, чем *in vivo* (Chiller G. M. et al., 1972). Толерантность к ряду антигенов (например, белков) труднее индуцировать у иммунных животных, чем у интактных (Dresser D. W., 1965), возможно, потому, что толероген, как полагают G. J. Nossal, B. Pike (1976), наиболее активно действует на клетки на определенной стадии синтеза рецепторов. A. von Felton, W. Q. Weigle (1975) объясняют устойчивость к индукции толерантности быстрым выведением антигена или тем, что эти антигены стано-

¹ Однако G. G. Klaus и соавт. (1976) приводят данные, противоречащие ранее принятому взгляду, что при индукции толерантности сочестанным введением антигена и циклофосфана обязательно имеет место блокада на пути дифференцировки клетки (может быть, и активная супрессия).

ваются иммуногенными при соединении с антителами. Антигены, которые длительно циркулируют и не разрушаются (например, Д-полимеры аминокислот), толерогенны для иммунных мышей (Katz G. G. et al., 1972; Mitchell G. F. et al., 1972).

Раньше предполагалось, что для поддержания толерантности необходимо присутствие антигена; повторные инъекции антигена продлевают состояние толерантности (Nossal G. J., 1974). С другой стороны, например, F. Sanfillippo, D. W. Scott (1974) показали, что в течение 2 мес толерантность к БГГ сохранялась у 98% крыс, 120 дней — у 70%, 180 дней — более чем у половины животных. Вместе с тем период полувыведения толерогена из циркуляции составлял 3—4 дня и через 35 дней после инъекции сохранялось лишь 0,05% его количества. G. F. Mitchell, G. J. Nossal (1976) установили, что толерантность сохраняется при концентрации антигена около 1 молекулы на клетку.

Антитела, интактные или иммунные клетки могут препятствовать развитию толерантности, возможно связывая антиген, однако эффект этот осуществляется только при их введении вскоре после толерогена. При удалении толерантных клеток из организма они могут восстанавливать иммунокомпетентность (Howard J. G., Mitchison N. A., 1974), возможно освобождаясь от действия антигена (хотя более вероятно другое объяснение, например, прекращение действия «супрессорных» антител).

Исчезновение толерантности может сменяться или не сменяться состоянием сенсibilизации (Фонталин Л. Н. и др. 1969; Coons A., 1963). Как показали D. Nachtigal и соавт. (1975), при индукции толерантности сохраняются клетки иммунологической памяти и у животных возможно развитие вторичного иммунного ответа. Толерантность может быть отменена или снята самыми различными способами (Glynn L. E., Holbrow E., 1965; Weigle W. O., 1973) (например, введение конъюгата гаптенa с другим носителем, возникновение соматических мутаций, введение перекрестно реагирующих антигенов и др.). При наиболее часто применяемом способе снятия толерантности перекрестно реагирующими антигенами или гаптенами на другом носителе, вероятно, имеет место реакция Т-клеток на детерминанты носителя или перекрестно реагирующего антигена и их

кооперация с В-клетками толерантных животных (Weigle W. Q., 1973). Облучение может снять толерантность, возможно, в результате подавления клеток-супрессоров или усиления процесса соматических мутаций лимфондных клеток (Weigle W. G., 1973; Zan-Bar I. et al., 1974). Толерантность удаётся в ряде случаев снять адьювантами и митогенами. Например, T. Diamantstein и соавт. (1974) сообщили о снятии толерантности митогенами В-клеток (однако этим способом легче предупредить, чем снять толерантность). В ряде опытов показана возможность снятия толерантности иммунными или интактными (введенными вместе с антигеном) клетками (McCullagh P., 1972), однако это удаётся далеко не всегда (Crowle A., Hu C., 1969; Birnbaum G., 1974).

Таким образом, в зависимости от вида антигена (толерогена) и механизмов толерантности (толрантность Т- и В-клеток, активная супрессия или блокада клонов), скорость возникновения, длительность, возможность спонтанной утраты и снятия толерантности сильно варьируют.

Толерантность Т- и В-клеток

В настоящее время ясно, что и Т-, и В-клеткам можно придать состояние толерантности (т. е. элиминировать или инактивировать их) (табл. 5).

Хорошо известно, что Т-клетки можно сделать толерантными: Т-клетки толерантных животных не способны кооперировать с интактными В-клетками *in vivo* и *in vitro* (Fujiwara M., Cinander B., 1974), а супрессорная активность взвесей Т-клеток подавляется анти- θ -сывороткой (Zan-Bar I. et al., 1975; Kolsch E. et al., 1975). Одной из основных моделей толерантности Т-клеток является толерантность к носителю (Sanfilippo F., Scott D. W., 1974). Т-клетки могут становиться толерантными в отсутствие В-клеток, об этом, например, говорит возможность индукции толерантности к антигенам гистосовместимости у бурсэктомизированных кур (Rouse B., Warner N., 1972; Elkins N. L., 1974).

По-видимому, имеются две субпопуляции В-клеток, одна из которых прямо толерируется антигеном, а другая — клетками-супрессорами (Plaifair J. H., 1971; Phillips S., Wegman T. G., 1974). О возможной Т-неза-

Таблица 5. Толерантность Т- и В-клеток

Свойство	В-клетки	Т-клетки
Элиминация или блокада клонов	Вероятно, возможна, например, сывороткой против рецепторов у новорожденных (<i>in vivo</i>) и радиоактивным либо токсическим антигеном (<i>in vitro</i>)	Вероятно, имеет место, например, при толерантности высокой зоны к аутоантигенам
Активная супрессия	Возможна	Возможна
Клетки-супрессоры данного класса	Обнаруживаются	Обнаруживаются
Толерантность высокой зоны	Возможна	Возможна
Толерантность низкой зоны	Вероятно, нет	Возможна
Скорость индукции	Более медленная	Более быстрая
Длительность «Снятия»	Меньше	Больше
Толерантность в очищенной популяции	Легче	Труднее
Толерантность к носигелю	Возможна (Т-II-антиген, В мыши)	Возможна (бурсэктомированные куры)
Толерантность к гаптену	Нет	Да
Толерантность <i>in vitro</i>	Да	Да (?)
	Возможна, медленнее	Возможна, быстрее

висимой толерантности в первую очередь свидетельствуют опыты по индукции толерантности у неонатально тимэктомированных и NZB, а также у В-мышей (Mitchell G. F., 1974; Kindred B., 1975; Nachtigal D., 1975). Толерантность также удается индуцировать с помощью Т-Н-антигенов (см. главу 2) (Nossal G. J. et al., 1973; Feldman M., 1975). Способность Т-Н-антигенов толерировать В-клетки прямо соответствует авидности, с которой они могут связываться с иммуноглобулиновыми рецепторами (Klaus G. et al., 1976).

В среднем следует считать, что у мышей толерантность Т-клеток сохраняется в течение 100—300 дней, а В-клеток на Т-З-антиген — 50—60 дней, а на Т-Н-антиген — 60—100 дней (Dresser D. W., 1974; Humphrey J., 1974).

Широко известны такие понятия, как толерантность высокой и низкой зоны (Dresser D. W., Mitchison N. A., 1968; Lachmann P., 1973) (рис. 13). Имеется в виду необходимость высоких или низких доз антигена для индукции толерантности. Установлено, что для индукции толерантности В-клеток требуются большие дозы Т-З-антигена (Weigle W. Q., 1973). Дозировки антигена для индукции толерантности низкой и высокой зоны

Рис. 13. Предполагаемое влияние антигена разной активности (например, большие и малые дозы) на «девственные» В-клетки с различной антигенсвязывающей способностью в присутствии большого и малого числа активированных Т-клеток. Эта схема применима как к «девственным», так и к «примированным» В-клеткам (В_у-типа).



отличаются на 3—4 порядка (Mitchison N. A., 1964, 1968) и таков же примерно диапазон чувствительности к индукции толерантности Т- и В-клеток (Chiller J. M., Weigle W. Q., 1972; Asherson G. L. et al., 1974). Толерантность низкой зоны можно перенести с Θ -положительными клетками (Kolsch R. et al., 1973). Во многих исследованиях показано, что толерантность низкой зоны связана с активацией Т-клеток-супрессоров (см. раздел «Клетки-супрессоры»), которые в определенных условиях оказываются более чувствительными к стимулирующему действию антигена (толерогена), чем другие субпопуляции Т-клеток. Вместе с тем следует отметить, что существует ряд примеров индукции толерантности низкой зоны В-клеток (Iverson G. M., Dresser D. W., 1970). Данные большинства опытов свидетельствуют о том, что Т-клетки можно толерировать с помощью и высоких, и низких доз антигена, а В-клетки — преимущественно высоких (Huchert R., Feldman M., 1974; Sci-biinsky R. J., 1974).

Клетки-супрессоры

В настоящее время предполагается, что в ряде ситуаций особая популяция Т-, а иногда и В-клеток активно супрессирует реакции клеточного и гуморального имму-

нитета *in vivo* и *in vitro* (Степаненко Р. Н., 1976; Claman H. N., 1974; Weigle W. Q., 1976). Обработка анти- Θ -сывороткой во многих случаях отменяет супрессивный эффект клеточных взвесей (Kolsch E. et al., 1974; Herzenberg L. A., Metzler C. M., 1974), у неонатально тимэктомированных крыс Т-клетки-супрессоры отсутствуют (McCullagh P., 1976). Клетки-супрессоры и клетки-хелперы представляют собой две разные (конкурирующие?) субпопуляции Т-лимфоцитов и регуляция иммунного ответа осуществляется в результате их взаимодействия (Herzenberg L. A., Metzler C. M., 1974; Dutton R. W., Scavulli J., 1975) (см. главу 2).

Особенно важно отметить, что специфичность Т-супрессоров отличается от специфичности всех других известных субпопуляций Т-лимфоцитов и подобна специфичности В-клеток (гаптена, а не носителя) (Брондз Б. Д., 1977; Cantor H. et al., 1976).

Функция Т-клеток-супрессоров контролируется двумя генами, локализованными в субрайонах IB и IC (Debre P. et al., 1976). Клетки-супрессоры (специфические) относятся к популяции Т2-лимфоцитов (Cantor H. et al., 1976; Waksman B. H., 1977). В последние годы описаны также неспецифические Т-клетки-супрессоры, которые относятся к популяции Т1 (Kappler J., Maggack Ph., 1975; Waksman B. H., 1977). Предполагается, что и среди В-клеток может быть популяция клеток супрессоров. Так, клетки-супрессоры обнаружены при реакции на Т-Н-антиген (Baker P., 1974). Установлено, что В-лимфоциты или их «продукты» способны угнетать функцию эффекторных Т-клеток в реакциях клеточного иммунитета (Parker D., 1975; Asherson G. L., Zembala M., 1977). Клетки-супрессоры подавляют как гуморальный (Weigle W. Q. et al., 1974), так и клеточный (Asherson G. L., Zembala M., 1974) иммунитет; по-видимому, следует считать, что Т-клетки-супрессоры могут действовать как на В-клетки (Tada T., 1974), так и на Т-клетки-хелперы (Basten A., 1974) и Т-клетки-эффекторы клеточного иммунитета (Benacerraf B., 1974). Так, G. L. Asherson, C. M. Zembala (1976) приводят ряд примеров, при которых, по их мнению, толерантность обусловлена клетками-супрессорами: 1) определенная последовательность иммунных ответов различных классов после иммунизации (Tada T., 1974; Katz D. H. et al., 1974); 2) иммунологическое отклонение — развитие гумораль-

ного иммунитета с блокадой клеточного (Bullock W. et al., 1975) и наоборот (Parish C. R. et al., 1973); 3) феномен «антигенной силы» — отсутствие классического вторичного ответа на трансплантат при сильных различиях по МНС (Elkins M. L., 1972).

Медиаторы толерантности и «супрессорные антитела»

В настоящее время хорошо известно, что в индукции и поддержании толерантности существенную роль играют супрессорные медиаторы и антитела. M. Feldman (1974), B. B. Taylor, A. Basten (1976) указывают, что супрессорные Т-клетки могут выделять специфичные по отношению к носителю медиаторы, которые либо прямо действуют на В- или Т-клетки, либо этот эффект опосредуется через макрофаги.

Супрессорный медиатор специфически соединяется с антигеном, связанным с сефарозой, он также может быть истощен сывороткой против антигенов — МНС (Asherson G., Zembala M., 1976). По мнению большинства авторов, супрессорный медиатор не является иммуноглобулином: по крайней мере сыворотки против иммуноглобулинов или их фрагментов не реагируют с этим медиатором (Benacerraf B. et al., 1975), хотя имеются определенные указания на родство между ним и V-областью иммуноглобулинов (Binz H., Wigzell H., 1975).

Большинство данных свидетельствует о том, что хелперный и супрессорный медиаторы — это два разных продукта: супрессорный медиатор, возможно, представляет собой моновалентный рецептор Т-клетки с относительной молекулярной массой 35 000—100 000, тогда как хелперный медиатор двухвалентен, его относительная молекулярная масса 100 000—200 000 (Фонталлин Л. Н., Певницкий Л. А., 1968). T. Tada (1974) полагает, что моновалентный супрессорный медиатор не может создать необходимую для активации решетку на поверхности В-клеток, он также препятствует соединению хелперного медиатора с рецепторами, препятствуя развитию нормального иммунного ответа. Наряду с антигенспецифическими медиаторами супрессии обнаружен также неспецифический медиатор(ы), который синтезируется Т-лимфоцитами под действием митогенов и супрессирует иммунный ответ интактных клеток про-

тив всевозможных антигенов (Dutton R. W., 1975) (это гликопротеин с относительной молекулярной массой 75 000—80 000; Waksman B. H., 1977).

Предполагается, что неспецифический медиатор может иметь свойства Fc-фрагмента антител (Gisler R., Fridman W., 1975). Неспецифический медиатор может также оказывать свое действие через макрофаги, которые начинают выделять и вторичные медиаторы (Tadakuma T. et al., 1976).

В большинстве случаев толерантность не удается перенести с сывороткой толерантных животных (Claman N. H., 1974). Вместе с тем антитела, без сомнения, обладают иммунодепрессивным действием. Так, хорошо известно, что IgG-антитела подавляют синтез IgM-антител путем так называемой обратной связи (Кульберг А. Я., 1975; Rowley D., Fitch F., 1968; Abrahams S. et al., 1973). Как известно, антитела препятствуют отторжению трансплантата и опухоли — феномен усиления (Kallis N., 1958; Weigle W. Q., 1974). Блокада клеточного иммунитета в результате индукции синтеза антител (иммунологическое отклонение) — это тоже пример блокирующего действия антител (Asherson G. L., 1967; A. Crowle, 1974). Ранее предполагали, что блокирующие антитела блокируют антиген, подавляя таким образом способность к иммунному ответу, а в настоящее время считается, что в большинстве случаев блокирующие антитела осуществляют супрессивное действие через макрофаги (Кульберг А. Я., 1975) или прямо на иммунокомпетентные клетки (Diener E., Feldman M., 1972; Herzenberg L. A., Metzler C. M. 1974), в частности активируя клетки-супрессоры (Ramshaw T. A., 1976). Блокирующие факторы, действующие *in vivo* и *in vitro* (Hellstrom K. et al., 1969, 1971; Wright P. W. et al., 1973), обнаруживаемые в самых различных ситуациях, чаще всего состоят из комплексов антиген — антитело (Wright P. W. et al., 1973; Diener E., 1973). Это комплексы обладают большей энергией связывания с рецептором иммунокомпетентной клетки, чем только один антиген (Diener E., 1974). Предполагается, что ингибиторный эффект антител обусловлен не столько прямой блокадой антигена, сколько активацией Т-клеток-супрессоров, которые лучше реагируют на иммунные комплексы, чем на один антиген (Taylor B. B., Basten A., 1976).

А-клетки в толерантности

Считается, что А-клетки не нужны для индукции толерантности. Наоборот, обработка антигена макрофагами переводит его в иммуногенную форму, а прямой контакт антигена с лимфоцитами (минуя макрофаги) легче индуцирует их толерантность (Обрежа Г. Н., 1969; Fujiwara M., Cinander B., 1974). Блокада ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) способствует развитию толерантности (Argyris B., Plotkin D., 1970; Chaohat G., Howard J. G., 1976).

Как уже было сказано, супрессорный медиатор может оказывать свое действие через макрофаги, которые выделяют «вторичные» медиаторы (Asherson G., Zem-bala M., 1976). Вместе с тем существует предположение, что толерантность индуцируется при отсутствии макрофагов и прямом действии Т-клеточного фактора на В-лимфоциты (минуя макрофаг) (Feldman M., 1973).

Неполная толерантность и толерантноподобные состояния

Толерантность далеко не всегда бывает абсолютной. Во-первых, как известно, в ряде случаев при индукции толерантности не удается выявить антитела или клеточный иммунитет одними способами и удается другими. Во-вторых, в некоторых ситуациях может быть подавлен клеточный иммунитет и не нарушен (или слабо нарушен) синтез антител и наоборот (Литвинов В. И. и др., 1978; Asherson G. L., 1967; Dasgupta A., 1971). Это так называемые феномены иммунологического усиления, иммунологического отклонения и расщепленной толерантности. Их анализ см. в работе Л. Н. Фонталина, Л. А. Певницкого (1978).

Давно известно, что клеточный (а в ряде случаев и гуморальный) иммунитет можно нарушить путем введения антигена уже иммунным животным (возрастающие дозы, большие дозы однократно и др.) — феномен десенсибилизации. Следует особо подчеркнуть, что клетки десенсибилизированных животных не переносят эффект десенсибилизации (Dweyer J. M., Kantor F. S., 1975). Таким образом, эти наблюдения, во-первых, показывают, что толерантность может затрагивать один феномен иммунитета, при этом второй остается интакт-

ным; во-вторых, важно отметить, что можно нарушить уже развившийся иммунный ответ путем введения антигена (десенсибилизация) — это явление, правда, обычно называют не толерантностью, а пограничным состоянием.

Здесь же следует указать еще на два феномена, которые имеют «внешние» признаки толерантности — эффекторный паралич и конкуренцию антигенов. Их характеристику см. в работе Л. Н. Фонталина и Л. А. Певницкого (1978).

Связь толерантности с генотипом

Установлено, что различные линии мышей по-разному чувствительны к индукции толерантности (Fujiwaga M., Cinander B., 1974; Lukic M. L. et al., 1975). Ряд авторов отмечают, что у сильноотвечающих животных труднее получить толерантность, чем у слабоотвечающих (Howard J. G. et al., 1972; Parish C. R., 1973), однако Р. Вакер (1976) не удалось установить такой закономерности.

М. Fujiwaga и В. Cinander (1974), как и М. L. Lukic и соавт. (1975), полагают, что различия в устойчивости к развитию толерантности у различных линий мышей детерминируются на уровне А-клеток. М. Zembala (1974) считает, что доминантный ген контролирует генерацию супрессорных клеток. Р. К. Gerson (1975) также указывает, что активность Т-клеток-супрессоров находится под генетическим контролем. По данным М. Tagiuchi и соавт. (1976), синтез супрессорного медиатора кодируется IА- или IВ-районами H2 комплекса. В. Вепасеггаф и соавт. (1974) установили, что если мышам, не отвечающим на антиген линии, ввести антиген на иммуногенном носителе, то развивается нормальный иммунный ответ, т. е. ареактивность у генетически не реагирующих животных заложена не в В-клетках, а в активирующих механизмах. Они считают, что у таких мышей есть Т-клетки, способные распознавать антиген, но их активация ведет не к иммунному ответу, а к супрессии. Такого же мнения придерживаются Ж. А. Карр и соавт. (1974).

В. Вепасеггаф и соавт. (1974) обсуждают ряд возможностей генетического контроля толерантности, обусловленной Т-клетками: 1) у животных неответающего генотипа образуются Т-клетки-супрессоры и Т-клетки-

хелперы, но преобладают клетки-супрессоры, 2) Т-клетки-супрессоры являются нормальным компонентом всех иммунных ответов у отвечающих и неответающих животных, Ig-гены определяют наличие или отсутствие Т-клеток-хелперов, но не регулируют Т-клетки-супрессоры; третья гипотеза, которую В. Вепасеггаф с соавт. считают наиболее вероятной, состоит в том, что Т-клетки способны превращаться и в супрессоры, и в хелперы и направление дифференцировки Т-клеток зависит от характера взаимодействия антигена с рецептором. У неответающего животного в отсутствие «критического» Ig-гена, очевидно, имеет место дифференцировка в направлении Т-клеток-супрессоров, но не хелперов или эффекторов. Следует отметить, что имеются данные о том, что по крайней мере в некоторых системах генетический контроль толерантности не связан с МНС (Baker P. et al., 1976).

Элиминация клонов или активная супрессия?

Одной из основных проблем в течение всей истории изучения феномена толерантности было выяснение вопроса, происходит ли при развитии этого феномена временная инактивация или элиминация иммунокомпетентных клеток. F. Burnet (1959, 1976) постулировал, что толерантность возникает в результате элиминации клона клеток, способного реагировать на данный антиген. Вероятно, такой механизм имеет место в ряде случаев, но далеко не всегда. Так, Н. Нимпреу (1974) считает, что классическим примером полной инактивации клеток является индукция толерантности клетками гибрида F1 у новорожденных мышей родительских линий. В пользу возможности элиминация клонов свидетельствуют опыты по индукции толерантности с помощью «токсических» антигенов (радиоактивно меченных, связанных с антителами, азотистым ипритом, ферментами) (Ada G. et al., 1970; Lyle L., Parker C., 1974), однако эти опыты далеко не всегда дают положительные результаты. Вместе с тем недавно (Willcox H. N., 1975) удалось, по-видимому, добиться полного специфического «самоубийства» В-клеток. В этих условиях специфическая реактивность вновь появлялась примерно в те же сроки, что и после индукции толерантности большими дозами белковых антигенов (Allison A. C., Denmann A. M.,

1976), т. е. возможно, что и при толерантности высокой зоны В-, а может быть, и Т-клетки необратимо инактивируются.

В ряде экспериментов показано, что клетки толерантных животных не переносят иммунитет и не нарушают иммунный ответ нормальных клеток *in vivo* и *in vitro* (Weigle W. Q. et al., 1974; Margbrook J., Baguley B., 1976). Вместе с тем в других исследованиях установлено (об этом речь шла в специальном разделе), что толерантные клетки способны адаптивно супрессировать иммунитет (Gershon R. K. et al., 1975). Возможность переноса толерантности свидетельствует против элиминации клонов (Weigle W. Q., 1973).

Спонтанная утрата толерантности (если такая утрата происходит в течение не очень большого промежутка времени) и особенно возможность ее снятия свидетельствуют против того, что происходит элиминация клонов, способных реагировать на данный антиген, хотя можно предположить, что после элиминации клеток определенного клона он через определенный промежуток времени восстанавливается либо из клеток-предшественников, либо в результате «отбора» антигеном клеток, случайно возникших в результате соматической мутации.

Казалось, что для решения вопроса о ведущих механизмах толерантности важными будут опыты на 4 родительских (аллофенных) мышах. В некоторых исследованиях на таких мышах установлено, что толерантность зависит от присутствия клеток-супрессоров и блокирующих факторов (антител), так как клетки и сыворотка этих мышей блокируют реакцию в смешанной культуре (с клетками родителей) (Phillips S., Wegman T. G., 1973). Вместе с тем, по данным некоторых авторов, толерантность у аллофенных мышей обусловлена элиминацией клонов иммунокомпетентных клеток (Festenstein H. et al., 1975). R. D. Barnes (1976) считает, что у аллофенных мышей клоны, обуславливающие одни феномены иммунитета (РТПХ), должны элиминироваться, а другие (СКЛ) — нет.

Л. Н. Фонталин, Л. А. Певницкий (1978), J. G. Howard и N. A. Mitchison (1975) выделяют два основных вида толерантности: 1) обусловленную дефицитом клонов, 2) обусловленную супрессорными механизмами. Для первого вида характерна неспособность передавать

состояние толерантности, ее можно снять при введении интактных лимфоцитов, она характеризуется коротким инкубационным периодом и снижением числа клеток, несущих рецепторы к антигену (либо Т-, либо В-, либо Т- и В-клеток). Специфическая или неспецифическая супрессия либо усугубляет толерантность, либо не действует на нее. Второй вид толерантности характеризуется противоположными свойствами.

Мы полагаем, что во многих случаях оба механизма сочетаются вплоть до того, что могут отсутствовать антигенреактивные клетки и вместе с тем присутствовать клетки-супрессоры, два этих механизма могут также сменять друг друга в зависимости от фазы толерантности и ряда «внешних» причин.

Механизмы развития толерантности

Реакция клетки с толерогеном начинается с его связывания с рецептором, которое имеет некоторые особенности по сравнению с аналогичным процессом при индукции иммунного ответа. При индукции толерантности антиген, по-видимому, блокирует рецепторы (Diener E. et al., 1974; Nossal G. J., 1975; Klaus G. G., 1976), возможно, как предполагают ряд авторов, путем их поперечного «сшивания» (Diener E., Feldman M., 1972; Humphrey J., 1976).

G. J. Nossal и B. Pike (1975) считают, что любой контакт клетки с антигеном, способным реагировать с рецептором, при наличии авидности связывания выше определенного уровня ведет к ее «толерированию». По их мнению, в процессе созревания В-клеток имеется стадия, которая особо чувствительна к индукции толерантности, в этой стадии на лимфоцитах уже имеются антигенсвязывающие иммуноглобулиновые рецепторы, но число их невелико (авторы называют этот механизм купированием клонов). По мнению E. Diener (1974), толерантность является результатом взаимодействия антигена с рецептором в количестве, избыточном для оптимальной индукции. Полимерные (например, Т-Н-антиген) антигены могут осуществлять этот эффект сами по себе вследствие прикрепления их детерминант к многочисленным точкам (Wilson J., Feldman M., 1973), а для действия неполимерных антигенов, вероятно, необходимо их соединение с антителами или медиатором.

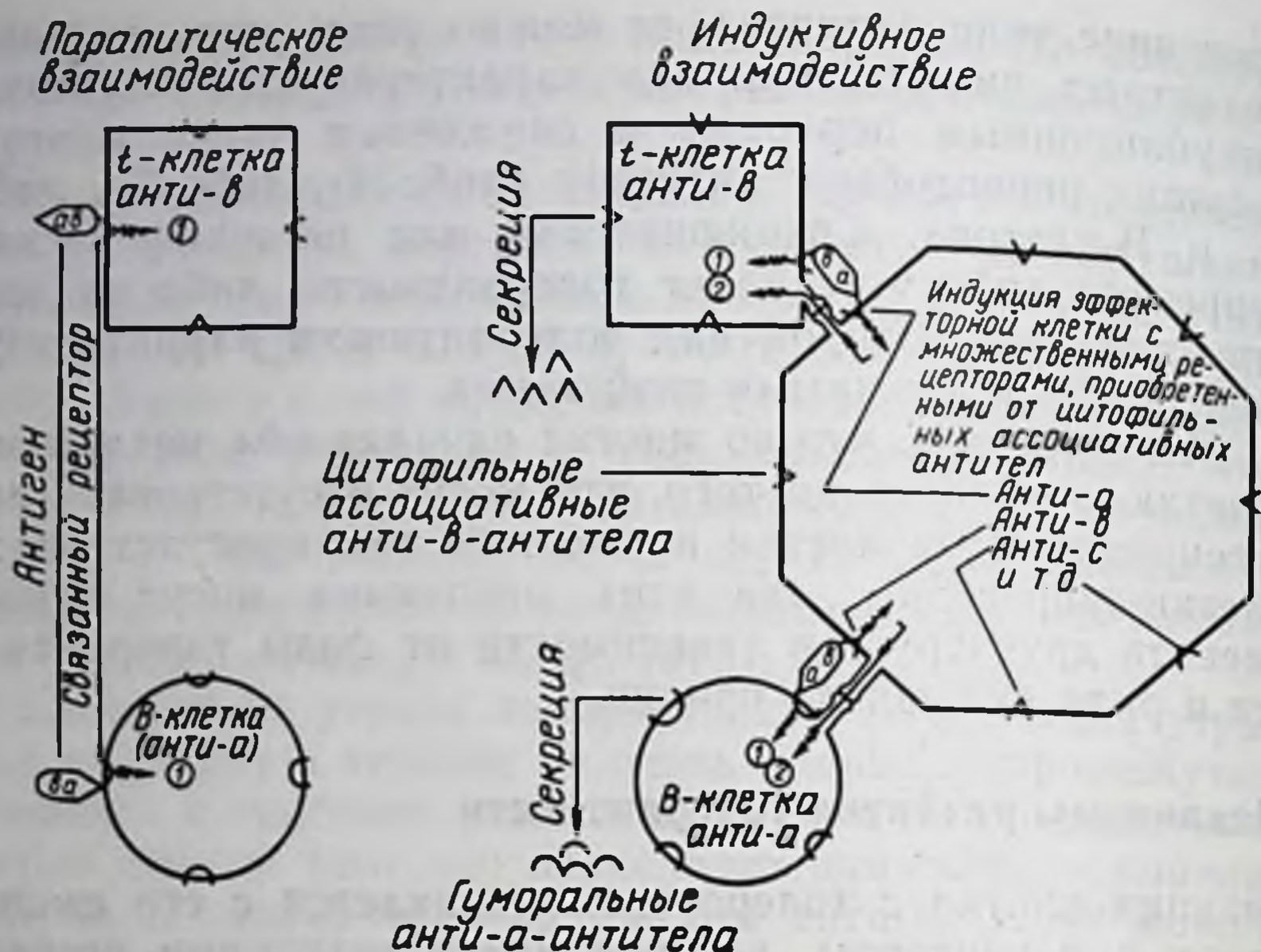


Схема 5. Модель «ассоциативного» распознавания «выбор» между индукцией (иммунным ответом) и параличом (толерантностью) (по М. Cohn, 1972) (объяснения в тексте).

Исход взаимодействия антигена с клетками (см. также главу 2) зависит от целого ряда причин и, вероятно, в первую очередь от «силы» антигена, присутствия Т- и А-клеток и соотношения разных сигналов, которые получает клетка через свои рецепторы (схема 5). Так, согласно гипотезе Р. Bretsher и М. Cohn (1971, 1974), для индукции клетки к иммунному ответу необходимо два сигнала — антиген и ассоциативные антитела, синтезируемые Т-клетками, а для паралича (толерантности) — только один, который она получает в результате контакта антигена с соответствующими рецепторами.

В другой двухсигнальной модели одним сигналом считается антиген, а вторым — адьювантный стимул (исходящий, например, от Т-клетки-хелпера). Согласно этой модели, отсутствие второго сигнала также ведет к развитию толерантности (Dresser D. W., 1970, 1976; Miller J. F., 1975; Rowlands D., Daniele R., 1975). Как предполагает А. Basten (1974), возможны следующие механизмы, с помощью которых Т-клетки могут подавлять иммунный ответ: 1) задержка дифференцировки

клеток-предшественников, образующих антитела; 2) перераспределение клеток-предшественников в другие органы (вне селезенки в опытах А. Basten); 3) переключение в образовании антител или проявлении аллотипа, опосредованное Т-клетками; 4) действие Т-клеток, покрытых иммунными комплексами; 5) действие определенных клонов клеток-супрессоров.

Согласно модели Д. Н. Katz и В. Benacerraf (1975), исход взаимодействия клеток (активация или толерантность) зависит от соотношения поверхностных рецепторных молекул, участвующих в кооперации клеток (см. рис. 9, а также главу 2).

Изменения в клетке, развивающиеся в процессе индукции толерантности, могут иметь следующие направления: 1) элиминация клона (Burnet F., 1971) возможно с помощью комплемента (Azar M. et al., 1968) или фагоцитоза (Basten A., Howard J. G., 1973) или «внешнего» воздействия, например с помощью цитостатиков (Фонталин Л. Н. и др., 1970); 2) купирование клона на определенной стадии созревания (Nossal G. J., Pike B. L., 1975); 3) нарушение ресинтеза (Weigle W. Q., 1973; Scott D. W., 1976), или сбрасывания (Lee W. et al., 1973), либо эндоцитоза (Nossal G. J., Pike B. L., 1975) рецепторов, возможно в результате отсутствия второго сигнала или чересчур прочных связей толерогена с рецепторами; 4) истощающая дифференцировка без образования клеток памяти (Sterzl J., 1966); 5) пролиферация клеток без дифференцировки (Dresser D. W., 1976) (рис. 14).

Е. Diener (1974), G. J. Nossal и В. Pike (1974) указывают, что хотя большинство экспериментальных данных касается механизмов толерантности В-клеток (это понятно, так как функцию антигенактивных В-клеток изучить легче), нет веских оснований полагать, что толерантность Т-клеток имеет иные механизмы.

Таким образом, механизмы, с помощью которых толерантность развивается на клеточном и субклеточном уровне окончательно не установлены, по-видимому, толерогены вследствие своих особенностей (высокая концентрация, большое количество повторяющихся эпитопов) блокируют (обратимо или необратимо) рецепторы иммунокомпетентных клеток (толерантность можно индуцировать с помощью антирецепторных сывороток) (Kohler H. et al., 1974). Возможно, что определенная

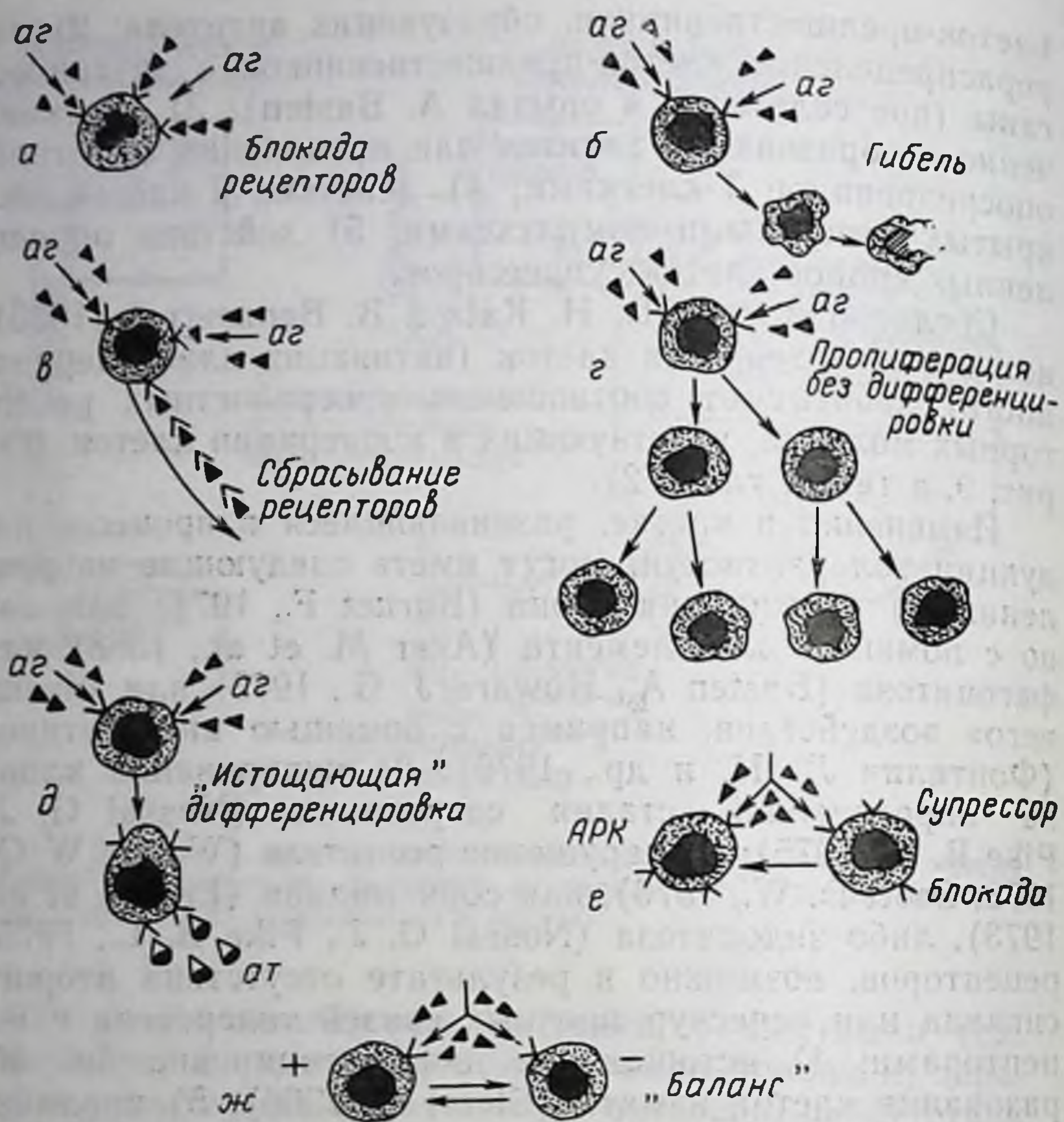


Рис. 14. Различные гипотезы, объясняющие механизмы толерантности (объяснения в тексте).

ag — антиген, АРК — антигенреактивная клетка, (+) — позитивная клетка, (—) — негативная клетка.

стадия дифференцировки клеток, как это предполагают G. Nossal, B. Pike, более чувствительна к индукции толерантности, по крайней мере клетки новорожденного или клетки костного мозга взрослого (менее зрелые по сравнению с периферическими лимфоцитами) толерируются легче. В дальнейшем, вероятно, происходит блокада дифференцировки или гибель клетки. Препятствовать или благоприятствовать этому процессу на разных этапах могут различные факторы (макрофаги, медиаторы и др.).

Разбирая механизмы толерантности, следует остановиться еще на одном вопросе — на супрессии аллотипа и идиотипа. Было показано, что антитела к определенному аллотипу иммуноглобулина подавляют продукцию антител данного аллотипа; супрессия аллотипа — это активный процесс, обусловленный Т-клетками (Herzenberg L. A., 1973, 1975). Установлено также, что иммунный ответ может развиваться против рецепторов (Ramseier H. et al., 1971) и идиотипов антител (Eichmann K., 1974), а лимфоциты мышей с супрессированным идиотипом могут вызывать длительную супрессию этого идиотипа *in vivo* и *in vitro* (Eichmann K., 1975; Nisopoulos G. S., Bangasser A., 1975).

Л. Н. Фонталин и Л. А. Певницкий (1978) считают, что состояние, подобное толерантности, может возникнуть при нарушении ауторегуляции [например, в результате развития стадии устойчивой супрессии по G. Hoffman (1975)], когда антиген слабо стимулирует Т-клетки, их число медленно нарастает, стимулируются В-клетки, появляется большое количество хелперного и супрессорного Т-клеточных факторов, которые блокируют все рецепторы Т⁺, В⁺, Т⁻, В⁻-клеток. Пусковым моментом в этих случаях может быть либо антиген, либо инактивация соответствующего негативного клона, против идиотипа которого реагируют Т-клетки-супрессоры (Richter P. H., 1975; Eichman K., 1975; Hoffman G., 1975), а в дальнейшем включаются так называемые самоподдерживающиеся механизмы (Kohler H., 1975). Возможно, что активация клеток-супрессоров может возникнуть и при элиминации позитивного клона, в результате чего снимается толерантность клона супрессоров, способных специфически реагировать против идиотипа этого активного клона (Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А., 1978). Другие теории «выбора» между стимуляцией и супрессией разбираются в главе 2.

Л. Н. Фонталин и Л. А. Певницкий (1978) считают, что развитию толерантности способствуют три основных фактора: 1) недостаточность клеточной кооперации, приводящая либо к неиммуногенной блокаде рецепторов, либо к диспропорции между сигналами, необходима для нормальной стимуляции лимфоцитов; 2) избыточная кооперативная стимуляция В-клеток; 3) перерастание ауторегуляции иммунного ответа в полную его блокаду — активация и пролиферация негатив-

ных клонов в сочетании с элиминацией и инактивацией «позитивных» клонов. Примером недостаточной стимуляции может быть отсутствие второго сигнала (ассоциативных антител), как это предполагают Р. Bretscher и М. Cohn (1971, 1972). Разобщение Т- и В-клеток может иметь место при толерантности высокой зоны, когда рецепторы Т- и В-клеток полностью насыщены и не удается образование мостика, через который Т-клетки посылают второй сигнал (Cohn M. et al., 1973). Примером избыточной стимуляции может быть гиперпродукция клеток-супрессоров, или прямое действие Т-Н-аг на В-клетки (Feldman M., 1974), или формирование толерогенной матрицы на поверхности клетки (Diener E., 1974), стимуляция комплексами антиген — антитело, множественными детерминантами мономерных антигенов и т. д. (о возможности перерастания ауторегуляции иммунного ответа в его блокаду речь шла выше).

Таким образом, обобщая результаты многочисленных экспериментов, посвященных изучению механизмов толерантности, и завершая обсуждение различных гипотез и теорий, следует согласиться с мнением J. Humphrey (1976), который, резюмируя сведения, приведенные в 14 обобщающих статьях по различным проблемам толерантности в специальном номере *British Medical Bulletin* (1976, v. 32, № 2), отмечает, что он и все авторы статей согласны с тем, что термин «толерантность» не отражает единого состояния специфической иммунологической ареактивности, вызванного одним и тем же механизмом. В различных условиях могут индуцироваться разные формы толерантности, которые могут также сочетаться (Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А., 1978; Humphrey J., 1976; Miller J. F., 1977).

Однако все-таки следует считать, что толерантность может быть обусловлена тремя основными механизмами: элиминацией клонов клеток, активацией клеток-супрессоров и иммунными комплексами (последний механизм мы выделяем слабо, поскольку антитела, входящие в иммунные комплексы, не обязательно должны синтезировать клетки-супрессоры). Возможно, толерантность также может развиваться при нарушении ауторегуляции иммунного ответа (Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А., 1978), однако неизвестно, можно ли считать этот феномен особой формой толерантности, так как в этом случае оперируют те же три основных ме-

ханизма. Следует также подчеркнуть, что, как справедливо отмечает G. Nossal (1974), абсолютной толерантности быть не может, так как если, например, имела место такая толерантность ко всем аутоантигенам, то не было бы иммунной системы.

Роль толерантности в патологии

Явления толерантности (и ее отмена) играют существенную роль в самой различной патологии. Здесь в первую очередь следует сказать о том, что толерантность лежит в основе поддержания гомеостаза организма (Burnet F., 1971)¹. Согласно концепции F. Burnet в эмбриогенезе происходит уничтожение клонов клеток, способных реагировать на собственные ткани, такой же процесс предполагается и в постэмбриональной жизни для контроля за соматическими мутациями (Kolsch E. et al., 1975).

Толерантность, вероятно, играет важную роль в развитии новообразований, получение толерантности — основная цель трансплантологии и, наконец, отмена толерантности — основа развития аутоиммунитета (Абелев Г. И., 1975; Петров Р. В., 1976; Лямперт И. М., 1976; Говалло В. И., 1977; Burnet F., 1971; Cohen I. R., 1974; Allison A. C., 1976).

Толерантность может играть существенную роль и в инфекционном процессе: при наличии толерантности организм лишается очень важного механизма борьбы с инфектом — приобретенного иммунитета. Хорошо известно, что многие микробы имеют перекрестно реагирующие антигенные детерминанты с тканями человека и животных (Лямперт И. М., Данилова Т. А., 1975). Это явление может иметь существенное значение как в «мимикрии» микробов, так и в индукции аутоиммунитета. Еще D. Rowley и C. Jenkin (1962) отметили, что у мышей, которые имеют общие антигены с *S. typhimurium*, не продуцируются антитела к этому микробу, и этот фактор способствует, вероятно, летальной инфекции (у крыс, наоборот, перекрестные антигены отсутствуют и инфекция не развивается). D. Rowley и C. Jenkin (1962) предполагали, что иммунологическая

¹ Изучение механизмов толерантности привнесло очень много для понимания основ иммунного ответа и для создания наиболее общих теорий иммунитета (Burnet F., 1959, 1971; Jerne N., 1974; Hoffman G., 1975, и др.).

неотвечаемость может являться фактором вирулентности микробов.

В экспериментальных исследованиях установлено, что индукция толерантности у новорожденных, а в ряде случаев и у взрослых животных к антигенам шигелл (Friedman H., 1962, 1974), лейшманий (Byrneson A. D. et al., 1972, 1974), *Trichiuris muris* (Wakelin D., Selby G., 1974), микобактерий (М. М. Авербах и др., 1976) снижает сопротивляемость к последующему инфицированию соответствующим возбудителем и снижает или совсем снимает протективный эффект вакцинации (Литвинов В. И. и др., 1977; Friedman H., 1974). При этом при некоторых инфекциях толерантность преимущественно развивается в системе гуморального иммунитета (Friedman H., 1974), при других — клеточного (Литвинов В. И. и др., 1977). При ряде инфекций и глистных инвазий развитие гуморального иммунитета (особенно на ранних этапах инфекции) может блокировать формирование клеточного иммунитета и способствовать более быстрому прогрессированию инфекции (Литвинов В. И. и др., 1978; Diener E., 1974; Phillips S. M. et al., 1975). Вместе с тем на других моделях индукция толерантности не оказывала отрицательного влияния на течение инфекции при заражении вирусом коровьей оспы (Flick H., Pinkus S., 1963), бруцеллами (Козлов М. П., Куликова Г. Г., 1970), сальмонеллами (Левенсон В. И., 1974). F. S. Kantor (1976) и ряд других авторов указывают, что в неблагоприятном течении инфекции могут играть роль клетки-супрессоры и блокирующие факторы сыворотки. Толерантность может играть отрицательную роль в течении у людей таких заболеваний, как лепра (Godal T. et al., 1972) и туберкулез (Авербах М. М. и др., 1977). Ряд аспектов толерантности подробно рассмотрен в обзорах и монографиях (Фонталин Л. И. и др., 1968, 1978; Арцимович Н. Г., Настоящая Н. Н., 1976; Nossal G. N., 1974; Howard J. G., Mitchison N. A., 1975; Waksman B. H., 1977).

Глава 6

ФАГОЦИТОЗ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

В данной главе будут обсуждены в основном две проблемы, связанные с функцией фагоцитирующих клеток: 1) участие А-клеток в переработке и/или предъявлении

антигена и в межклеточном взаимодействии и 2) фагоцитоз, как механизм защиты от чужеродных (не обязательно антигенных) веществ. В основном будут привлечены для обсуждения данные исследований по изучению функции макрофагов (роль которых в реакциях приобретенного иммунитета более значительна); в ряде случаев, когда это необходимо, будут обсуждаться некоторые функции, осуществляемые полиморфнонуклеарами.

Классификация, происхождение, некоторые особенности структуры фагоцитов

Все фагоцитирующие клетки обычно делят на две основные категории: микрофаги (или полиморфнонуклеарные фагоциты — ПМН) и макрофаги (или мононуклеарные фагоциты) (Мечников И. И., 1893). Важно отметить, что термин «микро- и макрофаг» не характеризует «природу» клетки, а лишь отражает ее функциональное состояние — способность к фагоцитозу. Абсолютное большинство фагоцитирующих ПМН составляют нейтрофилы. Среди макрофагов различают циркулирующие и оседлые клетки. Циркулирующие макрофаги — это моноциты периферической крови, а оседлые (тканевые) — это макрофаги перитонеального и плеврального экссудата, альвеолярные макрофаги, макрофаги печени, селезенки и лимфатических узлов, макрофагальные элементы, диффузно располагающиеся в различных других органах и тканях (van Furth R. et al., 1974, 1975; Diebold J., 1974). Следует подчеркнуть, что такое выделение оседлых макрофагов является в определенной степени условным, так как абсолютное большинство макрофагов, например при воспалении или образовании гранулемы, составляют циркулирующие моноциты костномозгового происхождения (Volkman A., Gowans J., 1965; van Furth R. et al., 1973).

Структура фагоцитов охарактеризована многими авторами, она варьирует в зависимости от источника, из которого получены клетки и их функционального состояния (сохраняя в принципе основные черты, характерные для данного типа клеток) (Учитель И. Я., 1978; van Furth R., 1974, 1975; Nichols B., Bainton D., 1975; Cohn Z., 1975) (рис. 15). Здесь считаем целесообразным только подчеркнуть, что эти клетки имеют ряд особен-

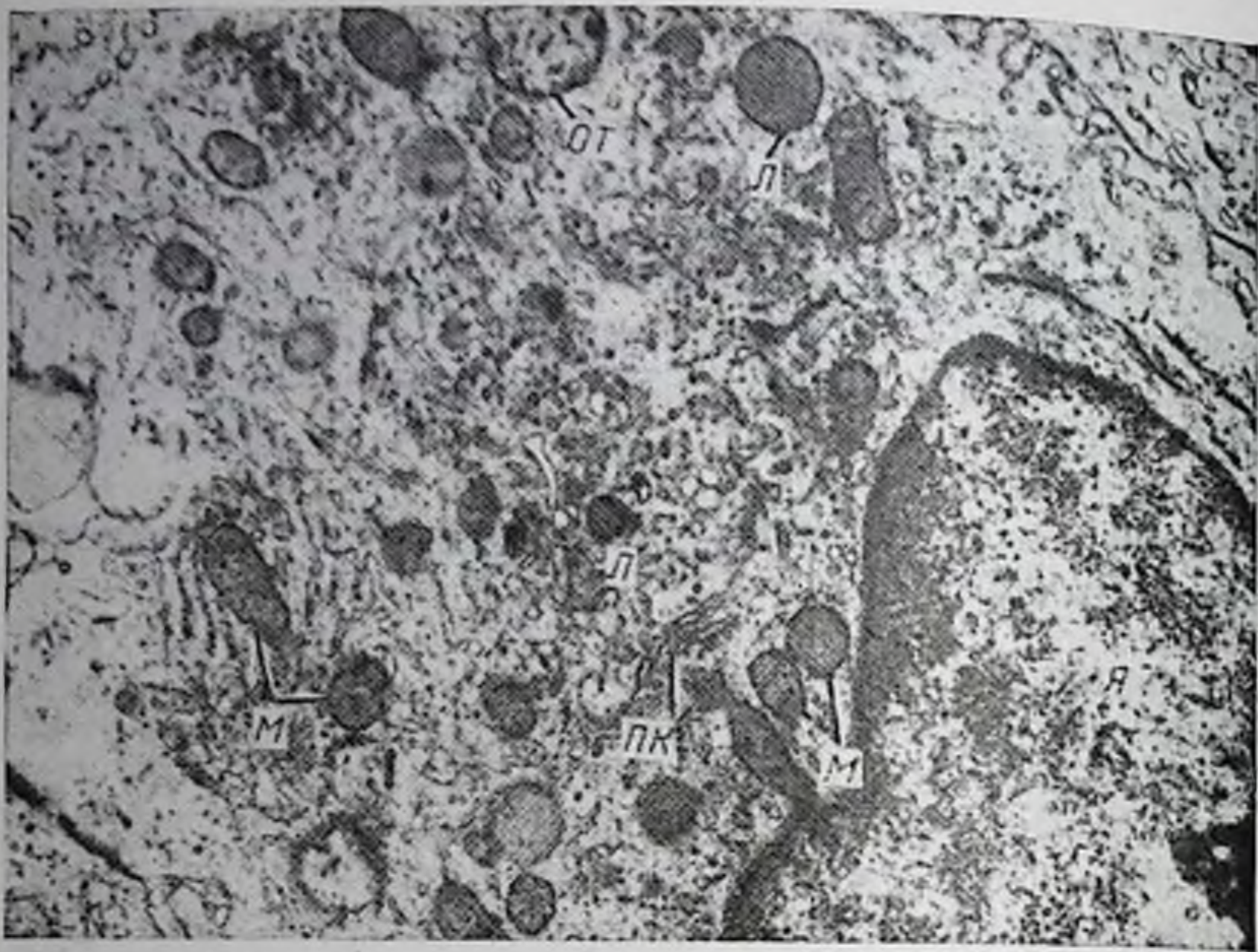


Рис. 15. Макрофаг из лимфатического узла морской свинки, вакцинированной БЦЖ. Электронограмма. Ув. 14 000.

М — митохондрии; Л — лизосомы, ПК — пластинчатый комплекс; ОТ — остаточное тельце (по В. Ф. Салову, 1977).

ностей структуры, которые делают их наиболее приспособленными к осуществлению своей основной функции: 1) в мононуклеарных фагоцитах большой объем цитоплазмы, что позволяет им перерабатывать частицы значительного размера; 2) клетки этого типа способны к образованию многочисленных выступов, ворсинок, псевдоподий — эти приспособления облегчают захватывание частиц; 3) мононуклеарные клетки, даже в неактивированном состоянии содержат большое количество ферментов и других веществ, способствующих разрушению, инактивации, перевариванию попавших в них веществ.

Одним из основных функциональных элементов макро- и микрофагов являются лизосомы — гранулы диаметром 0,25—0,5 мкм (de Duve С., 1955, 1966; Novikoff А., 1961), содержащие большой набор ферментов (кислая фосфатаза, β -глюкуронидаза, миелопероксидаза, коллагеназа, лизоцим и др.) и ряд других веществ (катионовые белки, фагоцитин, лактоферрин), способных участвовать во взаимодействии с антигеном в вос-

палении и др. (Учитель И. Я., 1973; Cohn Z., Hirsch J., 1960; De Duve C. et al., 1966; Gordon S. et al., 1976). Подробно см.: G. Movat (1971).

Активированный мононуклеар, этапы и механизмы фагоцитоза

Под влиянием самых различных воздействий (в том числе иммунологических) мононуклеар может активироваться, т. е. превращаться в фагоцитирующую или способную к фагоцитозу клетку. Активирующим воздействием, возможно, обладает непосредственно чужеродный материал, а также антитела, комплексы антиген — антитело, медиаторы лимфоцитов и сами лимфоциты. Фагоцитоз включает следующие этапы (большинство из которых принципиально были описаны еще И. И. Мечниковым, 1893): 1) хемотаксис; 2) прилипание частиц к поверхности фагоцитов; 3) постепенное погружение (захват) частиц в клетку с последующим отделением части клеточной мембраны и образованием фагосомы; 4) слияние фагосомы с лизосомами; 5) переваривание частиц; 6) удаление «отходов» (Stossel T., Hartwig J., 1975; Griffin F., Silverstein S., 1975; Morland B., Kaplan G., 1977; Kay N., Douglas S., 1977). Фагоцитоз может быть завершен, когда частица практически «растворяется» в фагоците или остатки переваренного материала выбрасываются из клетки, и незавершенным, когда либо образуется остаточное тельце, либо размножающиеся микроорганизмы разрушают фагоцитарную клетку (Carr I., 1973; van Furth R., 1975).

Первый этап фагоцитоза — хемотаксис может быть положительным («к себе») и отрицательным («от себя») (Мечников И. И., 1893). Этот процесс может развиваться как в зависимости от чисто физико-химических условий — рН, осмотического давления, градиента концентраций многих неспецифически действующих веществ, так и в связи с веществами, имеющими отношение к иммунным реакциям — комплементом, иммуноглобулинами, иммунными комплексами и медиаторами (Movat G., 1971; Ward A., 1972; Wilkinson P., 1974; Snyderman R. et al., 1975). В подвижности макрофагов существенную роль играют циклические нуклеотиды (АМФ и ГМФ) (Stossel T., 1976). Подвижность фагоцитов связана с функцией микронитей (microfilaments),

содержащих сократительные белки (Hartwig H., Stossel T., 1975; Wilkinson P., 1976), а микротрубочки (содержащие белок тубулин), вероятно, обеспечивают координацию фагоцитов (Allison A. C. et al., 1971; Busse R. et al., 1975).

Второй этап — прилипание частиц к фагоцитам, также требует затрат энергии и происходит с участием сократительных белков (Yokamiga K., 1974; Stossel T., Hartwig H., 1975). Считается, что на этом этапе большое значение имеет взаимодействие поверхности фагоцита с более гидрофобными частицами (van Oss C. J., Gillman C. F., 1972; Wilkinson P. C., 1976). Большинство бактерий имеет гидрофобную поверхность и хорошо захватывается фагоцитами (van Oss C. J., Gillman C. F., 1972, 1974). Капсульные бактерии (например, *St. aureus*, *Diplococcus pneumoniae*) с гидрофильной поверхностью устойчивы к фагоцитозу, их декапсуляция облегчает фагоцитоз (van Oss C. J., Gillman C. F., 1972). Повышение гидрофильности поверхности макрофагов (например, с помощью факторов, синтезируемых лимфоцитами) также способствует фагоцитозу (Thrasher S. et al., 1973). Таким же образом другие воздействия, повышающие гидрофобность фагоцитируемых частиц (например, антитела + комплемент), усиливают фагоцитоз (van Oss C., Gillman C., 1973, 1974).

На третьем этапе поглощение частиц в основном обеспечивается энергией за счет гликолиза, а последующие процессы связаны с потреблением кислорода и с утилизацией глюкозы по гексозо-монофосфатному пути (Алов И. А. и др., 1969; Sbarra A. J., Karnovsky M. L., 1959, 1975). Предполагается, что соединение поливалентного антигена с иммуноглобулином вызывает конформационные изменения Fc-фрагмента, связанного с мембраной (например, фагоцита), так что этот комплекс пенетрирует двухслойную мембрану фагоцита (Wilkinson P. C., 1976).

Показано, что поглощение одного вида частиц не влияет на захват других частиц, т. е. взаимодействие частицы с мембраной не дает генерализованного стимула, усиливающего или ослабляющего поглощение частиц в других участках (Griffith F., Silverstein S., 1975). Частицы, которые захватываются макрофагами, постепенно затягиваются в их цитоплазму, после чего часть клеточной мембраны отделяется и образуется фагосома.

Процесс образования фагосомы, как и поглощение частиц, зависит от продукции АТФ (т. е. требует энергии) и дивалентных катионов (Stelzner A., Stracle S., 1973; Stossel T., Hartwig J., 1975).

Следующие этапы — это слияние лизосом с фагосомой (при этом в контакт с захваченными частицами вступают ферменты и другие вещества, находящиеся в лизосомах (Брауде А. И., 1966; Учитель И. Я., 1973, 1978; Cohn Z., Benson A., 1965; Klebanoff S., Hamon C., 1975) и переваривание частиц. Souillet и соавт. (1974) выделяют три группы веществ, с которыми связана бактерицидная активность ПМН (большая часть аналогичных веществ имеется и в макрофагах): 1) ферменты: лизоцим, миелопероксидаза и др.; 2) ряд веществ, лишенных ферментной активности (фагоцитин, лейкин, катионные белки, лактоферрин); 3) вещества, образующиеся в процессе фагоцитоза (кислоты, альдегиды, H_2O_2). Слияние гранул (лизосом) с фагоцитированным материалом и дегрануляция лизосом были продемонстрированы с помощью световой и электронной микроскопии и замедленной киносъемки (Movat G. et al., 1963; Cohn Z. A., 1973). В процессе дегрануляции лизосом, слиянии их с фагосомой, а также на других этапах фагоцитоза участвуют сократительные белки, которые, по-видимому, обеспечивают синхронность этих процессов (Hartwig J., Stossel T., 1975).

Одним из основных механизмов, которые участвуют в захвате и переваривании частиц, в том числе микробов, является усиление окислительных процессов и в первую очередь глюкозо-монофосфатного и пентозного шунтов, связанных с активацией НАД- и НАДФ-оксидаз (Sbarra A. et al., 1974; Karnovsky M. et al., 1975; Rossi F. et al., 1975). Ряд авторов указывает на то, что в процессе фагоцитоза происходит выработка H_2O_2 , которая обладает, в частности, антимикробным действием (Stelzner A., Stracle E., 1973; Klebanoff S., Hamon C., 1975). Антибактериальным действием обладает также миелопероксидаза, каталаза, лактоферрин, катионные белки и ионы галидов, на мукопептидную оболочку бактерий действует лизоцим (Stossel T., 1974; Klebanoff S., Hamon C., 1975). Во время фагоцитоза (как растворимых, так и корпускулярных веществ) понижается активность лизосомных (вероятно, из-за «расхода» на переваривание) и повышается активность окислительно-

восстановительных ферментов (Учитель И. Я. и др., 1976).

Таким образом, фагоцитоз сопровождается повышением потребления кислорода, увеличением аэробного и анаэробного гликолиза, гликогенолиза, увеличением утилизации глюкозы по гексозо-монофосфатному пути (Sbagga A. et al., 1959, 1974; Karnovsky M. et al., 1975). Эти процессы дают энергию для осуществления различных его этапов. В результате метаболических превращений в фагоцитах и слияния лизосом с фагосомой на захваченные частицы действуют ферменты и другие вещества, находящиеся в лизосомах, и продукты метаболизма, также обладающие токсическим и переваривающим действием. В принципе механизмы фагоцитоза макро- и микрофагами сходны, однако следует отметить, что в макрофагах не содержится катионных белков и лактоферрина, в них также меньше миелопероксидазы (Stossel T., 1974).

Макрофаги в воспалительных экссудатах и гранулемах

Макрофаги в большом количестве проникают в воспалительные экссудаты (где они сменяют ПМН). Абсолютное большинство макрофагов в таких экссудатах происходит из костномозговых предшественников (Volkman A., Gowans J., 1965; Van Furth R. et al., 1973). При остром воспалении продукция моноцитов повышается на 60%. В очагах хронического воспаления макрофаги способны к трансформации в многоядерные гигантские клетки (Dannenberg A. et al., 1972). Одним из видов реакции на чужеродные вещества, в которых участвуют макрофаги, является образование гранулемы (Упанье Е., Венасегра В., 1973; Adams D., 1975; Dannenberg A., 1975). Привлечение макрофагов в те ткани, где впоследствии образуются гранулемы, происходит с помощью механизмов хемотаксиса (которые описаны выше). В этих случаях обычно преобладают иммунологические механизмы, в частности привлечение макрофагов хемотаксическим лимфоцитарным медиатором (Ward A. et al., 1972). Целый ряд воздействий, таких, как бактерии, липиды, медиаторы, может вызвать образование эпителиоидно-клеточных гранул (Gordon S., Cohn Z., 1973; Adams D., 1975). В гранулемах проникают

моноциты крови, которые там превращаются в макрофаги, а затем в эпителиоидные клетки (Spector W., Magiano M., 1975; Adams D., 1975). Путем слияния макрофагов образуются гигантские клетки (Spector W., Magiano M., 1975), в образовании которых, по-видимому, принимают участие иммунологические механизмы — воздействие медиатора, синтезируемого лимфоцитами (Hoff R., Frenkel J., 1974; Galindo B. et al., 1974). Эпителиоидные и гигантские клетки также обладают фагоцитарной активностью, правда, меньшей, чем макрофаги (Magiano M., Spector W., 1974). Способность к образованию гранул можно передать интактным животным с помощью лимфоидных клеток, но не антител (Унапие Е., Венасегга В., 1973). Образование гранул служит «отграничению» антигена (часто микроорганизма).

Бактерицидность макрофагов

Одной из наиболее важных функций макрофагов является их бактерицидная активность. В принципе, поскольку фагоцитоз является неспецифическим феноменом, механизмы бактерицидной активности мало отличаются от механизмов захвата и переваривания различных других частиц, а также от механизмов бактерицидной активности ПМН и включают в основном действие на бактерии миелопероксидазы, гидроксильных анионов, H_2O_2 , ферментов лизосом, лактоферрина и т. п. (Учитель И. Я. и др., 1973; 1976; Бухарин О. В., 1973; Fudenberg R., 1972; Sbarra A. et al., 1974; Karnovsky M., 1975). Вместе с тем следует учитывать, что некоторые микроорганизмы очень быстро разрушаются в фагоцитах (если способность к перевариванию не нарушена или число микробов не слишком велико), а другие (например, *Br. abortus*, *M. tuberculosis*, *L. monocytogenes*) способны к длительному внутриклеточному паразитированию и размножению в фагоцитах (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Mackaness G., 1971, 1973; Nelson D., 1975). В этих случаях процессы, происходящие в фагоцитирующих клетках, еще более усложняются и могут проходить волнообразно — с преобладанием либо хозяина, либо паразита.

Деградация микробов в фагоцитах часто бывает неполной, так как клеточная стенка ряда бактерий устой-

чива к действию лизосомных ферментов (Kanai K., 1973; Stossel T., 1974). Следует отметить, что между метаболической и бактерицидной активностью макрофагов в принципе имеется выраженная связь. Вместе с тем ферментная, поглотительная и бактерицидная активность макрофагов далеко не всегда активируются или подавляются параллельно (Фрейдлин И. С., 1974; Karnovsky M. et al., 1975). Образование фаголизосомы и действие ферментов лизосом не является единственным механизмом разрушения бактерий, размножение бактерий может ингибироваться и вне лизосомы, например под действием перекисей (Klebanoff S., 1976).

Роль макрофагов и А-клеток в реакциях иммунитета

Макрофаги и/или А-клетки (accessory добавочные, или adherens — прилипающие) играют существенную роль во многих реакциях иммунитета: в переработке антигена, «предъявлении» его лимфоцитам, во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, в эффекторной фазе клеточного иммунитета и т. д. (Петров Р. В., 1970, 1976; Авербах М. М. и др., 1974; van Oss C., Gillman C., 1975; van Furth R., 1975; Kay N., Douglas S., 1977, и др.).

Специфичность распознавания антигена макрофагами, роль генотипа

Макрофаги активно реагируют на чужеродные ткани или измененные собственные компоненты и почти не реагируют на неизмененные собственные ткани. Вместе с тем следует иметь в виду, что этот способ распознавания принципиально отличается от специфического распознавания антигена лимфоцитами. Если лимфоциты «узнают» антиген, по отношению к которому они комитированы, то макрофаги реагируют неспецифически на любое чужое вещество, которое хемотаксично вследствие физико-химических отличий от «своего», или чужеродное вещество предъявляется макрофагам в виде комплекса с антителами. Р. Wilkinson (1976) указывает, что может быть три способа, с помощью которых фагоцитирующие клетки распознают антиген: 1) неспецифическое распознавание на основании физико-химического аффинитета; 2) с помощью рецепторов для Fc-фрагмен-

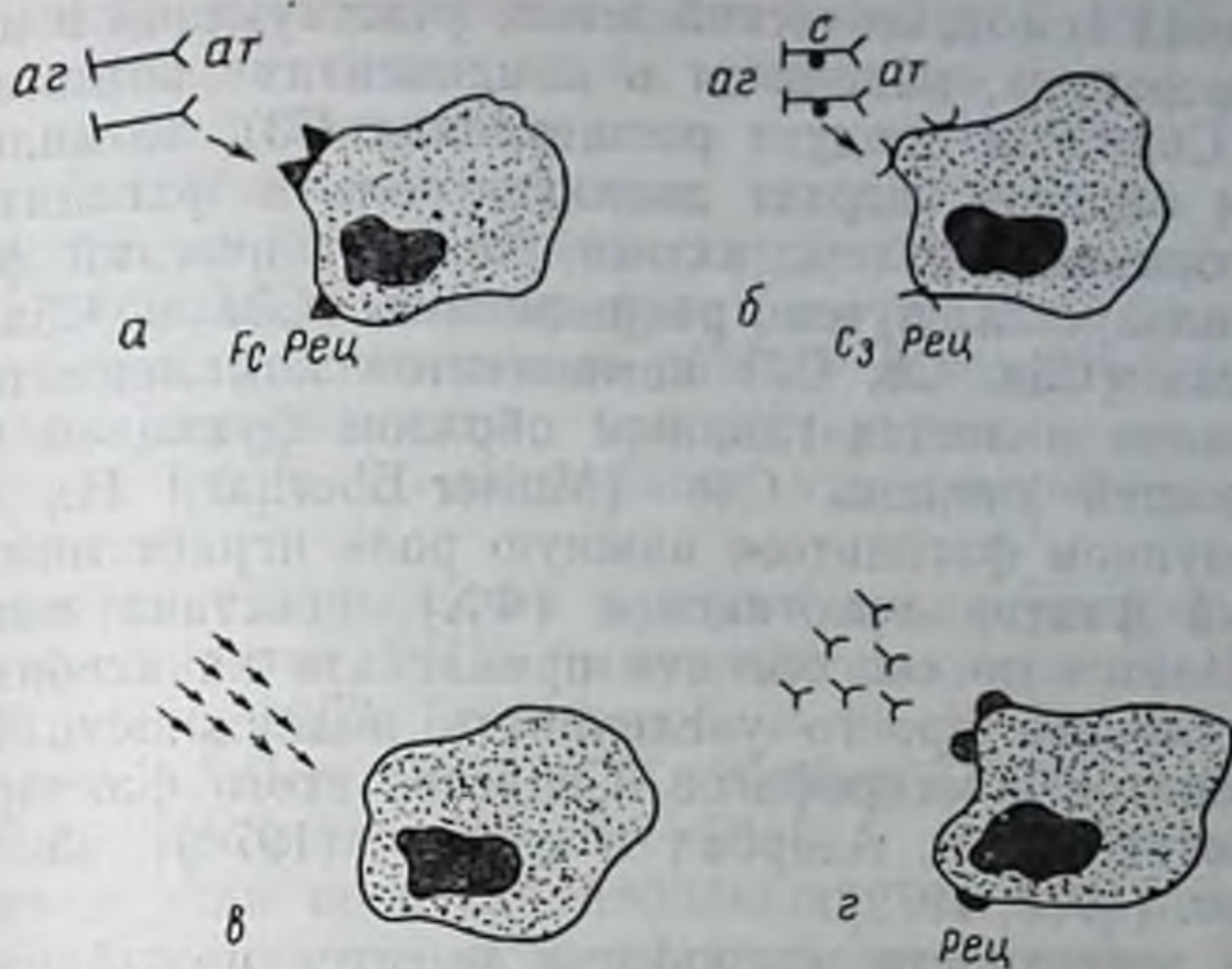


Рис. 16. Способы «распознавания» фагоцитами.

а — с помощью рецептора для Fc-фрагмента антител; б — с помощью рецептора для C3; в — градиент концентрации вещества; г — специальные рецепторы для некоторых веществ; ат — антигено; аг — антиген, рец — рецептор; С — компонент (объяснения в тексте).

та антител или C3; 3) с помощью стереоспецифических рецепторов (рис. 16).

Имеются некоторые наблюдения, позволяющие предполагать, что в ряде случаев сила иммунного ответа может генетически детерминироваться на уровне макрофагов (Biozzi G. et al., 1972; Shevach E., 1976). По мнению Fujivara S., Cinander B. (1974), Lucic M. и соавт. (1975), межлинейные различия в способности к индукции толерантности детерминируются на уровне А-клеток.

Опсонизация антигена и иммунный хемотаксис, рецепторы лимфоцитов. Важными факторами, усиливающими захват антигена, являются антитела — опсоины (Rowley D., 1962), которые обрабатывают поверхность антигена, делая ее более удобной для «предъявления» макрофагу. Основной механизм действия этих антител, согласно наиболее приемлемому представлению, заключается в том, что образуются иммунные комплексы (на поверхности корпускулярного антигена), фиксирующие компонент (Nelson D., 1965; Lachmann P., Coombs A., 1965). A. Ward и соавт. (1965, 1967) предполагают, что

основной хемотаксический агент, участвующий в иммунных реакциях, находится в компонентах комплемента (С5, С6, С7 и продукт расщепления С3). Комплемент, таким образом, играет двоякую роль в фагоцитозе, — в опсонизации и хемотаксисе. Хемотаксический фактор генерализуется путем расщепления (С3а и С5а) или слияния (С5в, С6, С7) компонентов комплемента, опсонизация является главной функцией С3в и в меньшей степени С4в (Muller-Eberhard H., 1975). В иммунном фагоцитозе важную роль играет лимфоцитарный фактор хемотаксиса (ФХ), действие которого оценивается по способности привлекать на «себя», а в ряде случаев просто увеличивать подвижность ПМН, лимфоцитов и макрофагов. Свойства этого фактора см. в работах М. М. Авербах и соавт. (1974), A. Ward и соавт. (1970, 1972).

На поверхности макрофагов имеется целый ряд рецепторов: для С3в, для Fc-фрагмента антител (в основном IgG-1 и IgG-3) для митогенов, для лимфоцитарных медиаторов (Кульберг А. Я., 1975; Gordon S., Cohn L., 1973; Rowlands D., Daniell R., 1975). Эти рецепторы могут иметь большое значение в реакциях иммунитета в самых различных ситуациях. Известно, что меченные радиоактивной меткой антигены связываются с мембраной макрофага; соединение антигена с соответствующими антителами значительно повышает степень связывания (Унапие Е., 1975).

На мембране макрофага отсутствуют иммуноглобулины и если они обнаруживаются на макрофаге, то это либо цитофильные антитела, либо иммунные комплексы, присоединившиеся к макрофагу (Унапие Е. et al., 1971, 1975). Иммуноглобулины и комплексы антиген — антитело, которые оказывают опсонизирующее или хемотаксическое действие, присоединяются к макрофагам через рецептор для Fc-фрагмента, или после фиксации комплемента, через рецептор для С3в (Унапие Е. et al., 1971; Stelzner A., Stracle E., 1973; van Oss C., Gillman C., 1975).

Переработка и «предъявление» антигена

Макрофаги являются клетками, которые перерабатывают антиген для «предъявления» его Т- и В-лимфоцитам. Существует несколько способов, с помощью ко-

торых может осуществляться этот процесс. Е. Р. Упанье (1974) обращает внимание на следующие основные моменты взаимодействия антигена с макрофагами: 1) обработка антигена макрофагами способствует его иммуногенности, но не толерогенности; 2) большая часть антигена, попавшего в макрофаг, разрушается; 3) иммунологическое распознавание обычно направлено на антигенные детерминанты, присутствующие в нативных молекулах (т. е. в макрофагах эти детерминанты не изменяются).

Известен ряд работ, в которых продемонстрирована «иммуногенность» РНК иммунных макрофагов (Fishman M. et al., 1963; Friedman S. et al., 1965), см. также обзоры: F. Adler (1973), W. Walker (1976). Можно, например, предположить, что РНК в этих случаях выступает в роли носителя небольших молекул антигена. Предполагается, что субпопуляция макрофагов, из которых можно получить иммуногенную РНК, отличается от субпопуляции, имеющей рецепторы для Т-клеток или их продуктов (Rice S., Fishman M., 1974; Walker W., 1974).

В процессе перевода антигена в иммуногенную форму и его хранении определяющую роль могут играть лизосомы (Учитель И. Я., 1973, 1975; Walker W., 1976).

Хорошо известно, что и *in vivo*, и *in vitro* лимфоциты скапливаются вокруг макрофагов (вероятно), поглотивших антиген, и даже прикрепляются к ним (Lipsky P., Rosenthal A., 1973; Bona C., 1973). Электронно-микроскопические исследования показали, что связывание Т-лимфоцитов с макрофагами основано на тесном контакте мембран этих клеток. Между лимфоцитами и макрофагами образуются цитоплазматические мостики (Фаворская Ю. Н. и др., 1976; Bergman L., 1966; Nossal G., Ada G., 1971). Предполагается, что на мембране макрофага антиген может сохраняться длительно, не подвергаясь катаболизму (Упанье Е., 1972). Как указывают Е. Упанье и соавт. (1971), A. Allison, P. Davies (1974), макрофаги могут либо перерабатывать антиген, либо концентрировать его на поверхности. G. Nossal и соавт. (1964), J. Mitchell, A. Abbot (1966) показали, что в дренирующем лимфатическом узле антиген может располагаться в двух зонах: на поверхности дендритных отростков клеток фолликулов (длительно) и внутри макрофагов мозгового слоя.

Концентрирование антигена на поверхности макрофага может быть очень удобным для распознавания его Т- и В-лимфоцитами (в том числе одновременно). G. Nossal (1971), F. Burnet (1973) полагают, что таким местом, где лимфоциты могут распознавать антиген, является поверхность дендритных клеток лимфатических фолликулов. Это «соблазнительная» гипотеза, но она пока не доказана; скорее всего, если такое распознавание антигена и происходит, то, вероятно, это делают только В-клетки. Во-первых, как показано в опытах P. Nieuwenhuis, W. Ford (1976), основным «претендентом» на место встречи Т- и В-лимфоцитов являются паракортикальные зоны лимфатических узлов и периапериарные участки селезенки; во-вторых, как предполагает E. Diener (1974), образование «сети» антигена на поверхности дендритных клеток является скорее удобной моделью для индукции толерантности В-клеток.

Имеются некоторые доказательства того, что Т-лимфоциты распознают антиген, находящийся внутри макрофага (а не только на его мембране). Так, показано, что макрофаги способны предъявлять антиген Т-лимфоцитам, даже после их обработки специфическими антителами или трипсином (что должно снять или блокировать антиген на поверхности) (Elner L., Rosenthal A., 1975).

Макрофаги в гуморальном и клеточном иммунитете и толерантности

Макрофаги играют важную роль и в клеточном, и в гуморальном иммунитете. Опыты *in vitro* свидетельствуют о том, что изолированные Т-лимфоциты лучше реагируют с антигеном, связанным с макрофагами (Waldgen J. et al., 1973); В-лимфоциты не реагируют на Т-З-антиген независимо от того, является ли он свободным или фиксированным на макрофагах, а на Т-Н-антиген одинаково хорошо реагируют в обеих ситуациях (Shortman K. et al., 1970). Т-клетки могут кооперировать с В-клетками и в отсутствие макрофагов (Mitchison N., 1969). Все эти опыты говорят о том, что макрофаг может быть участником активации Т-, но не В-клеток. В гуморальном иммунитете значение макрофагов особенно велико в фазе распознавания антигена, а в клеточном —

и в фазе распознавания и особенно в эффекторной фазе. Антиген, обработанный макрофагами, повышает свою иммуногенность (в индукции синтеза антител) в десятки раз (Унапие Е., 1975). Макрофаги принимают большее участие в индуктивной фазе первичного, чем вторичного ответа (Учитель И. Я., 1978; Feldman M. et al., 1971, 1975). Большинство классических исследований, в которых показана необходимость А-клеток в индуктивной фазе иммунного ответа, выполнено на моделях гуморального иммунитета (Mosier D., 1967, 1969; Feldman M. et al., 1971, 1972). Вместе с тем в этих исследованиях показано, что вспомогательная роль А-клеток в синтезе антител обычно осуществляется путем их взаимодействия не с В-, а с Т-клетками-хелперами.

Антиген, обработанный макрофагами или связанный с ними, становится более сильным «индуктором» клеточного иммунитета (Pearsson M., Raffel S., 1971; Asherson G. et al., 1971). Здесь следует также отметить, что многие адьюванты оказывают свое «усиливающее» действие путем активации фагоцитарной системы (Учитель И. Я. и др., 1975; Allison A., 1976).

Макрофаги играют определенную роль и в толерантности. Известно, что антиген, прореагировавший с макрофагами, является более иммуногенным, а действующий прямо на лимфоциты (минуя макрофаг) — толерогенным (Fujivara S., Cinander B., 1974). В то же время макрофаги, вероятно, могут продуцировать «вторичные» супрессорные медиаторы под действием Т-клеточного медиатора (Asherson G., Zembala M., 1976).

Макрофаги и А-клетки в реакциях *in vitro*. Присутствие макрофагов в культуре усиливает цитотоксичность лимфоцитов (Zembala M. et al., 1973; Lonai P., Feldman M., 1974), синтез ФУМ (Nelson D., 1975; Ohishi M., Onopie K., 1976), реакцию в СКЛ и на митогены Т-клеток (Dutton R., 1970; Mookerjee B., 1977). В то же время «избыточное» количество макрофагов подавляет реакцию в СКЛ и на ФГА (Parkhous R., 1966; Folch H. et al., 1973). D. Talmage и H. Hemmingsen (1975) показали, что удаление макрофагов из числа стимулирующих клеток подавляет, а из числа реагирующих усиливает реакцию в СКЛ.

Надосадочная жидкость после культивирования макрофагов и ПМН оказывает стимулирующее действие в СКЛ (Bach F., 1970), в реакции на митоген (Gery T.,

Waksman B., 1972), усиливает *in vitro* синтез антител к бараньим эритроцитам (Hoffman H., 1971), она также оказывает митогенное действие в отсутствие митогена и антигена (Bach F., 1972). Макрофагальные медиаторы в основном действуют на Т-лимфоциты, стимулируя их пролиферацию, синтез ДНК и увеличивая в них содержание цАМФ (Gery I., Wiener E., 1975; Унанье E. et al., 1976; Rosenstreich D., 1976), вместе с тем они также активируют и В-клетки, усиливают продукцию антител В-клетками и увеличивают число В-клеток, образующих бляшки (Schneider J., 1973; Wood D. et al., 1974, 1976; Унанье E. et al., 1976). Вместе с тем макрофаги продуцируют также факторы, подавляющие пролиферацию лимфоцитов и синтез ДНК (Melson H., 1973; Calderon J., Унанье E., 1975) (возможно, что в ряде случаев этот эффект обусловлен избыточным количеством стимулирующего медиатора). Макрофаги продуцируют фактор, который стимулирует выработку ФУМ лимфоцитами (Ohishi M., Onoue K., 1976). Макрофаги выделяют также факторы, стимулирующие (Leibovich S., Ross R., 1976) и подавляющие (Calderon J. et al., 1974) пролиферацию фибробластов и других соединительнотканых клеток. Продукты деструкции макрофагов и синтезируемые ими медиаторы стимулируют дифференцировку стволовых клеток, образование колоний клетками костного мозга и гемопоэз (Привалова Л. И. и др., 1976; Golde D., Cline M., 1972; Moore M., 1976).

Роль А-клеток в межклеточном взаимодействии

Во многих исследованиях было показано, что А-клетки являются необходимыми участниками иммунного ответа *in vivo* и *in vitro* (как клеточного, так и гуморального типа), кооперирующимися с Т- и В-клетками (Mossier D., 1969; Feldman M. et al., 1971, 1974; Lipski P., Rosenthal A., 1975). Ряд авторов (Feldman M. et al., 1972, 1975) считают, что на макрофагах имеются рецепторы для медиатора Т-клеток, с помощью которых комплексы медиатор — антиген фиксируются на них для предъявления В-лимфоцитами. В. Askonas и G. Roelands (1974) полагают, что на поверхности макрофагов концентрируются комплексы гаптен — носитель, и в этом месте происходит их распознавание Т- и В-лимфоцитами. Существует предположение, что взаимодействие макрофагов

с лимфоцитами происходит путем прямого контакта; в некоторых опытах кооперативная активность осуществлялась только на близком расстоянии (Анфалова Т. В., Галактионов В. Г., 1977). Однако имеется достаточно обоснованное предположение, что макрофаги могут осуществлять и дистанционный кооперативный эффект, выделяя медиаторы (Feldman M., 1972; Egb P., 1975).

Индукция клеток-хелперов на некоторые антигены требует присутствия макрофагов (Janeway C. A. et al., 1975), которые выделяют два вида медиаторной активности — один в присутствии антигена (его синтез находится под генетическим контролем 1А-области H2-комплекса) и другой при культивировании без антигена (Egb P., 1975).

Таким образом, макрофаги (или А-клетки) играют, по-видимому, существенную роль во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов. Макрофаги, как уже было показано выше, перерабатывают антиген для предъявления его Т- и В-клетками, поверхность макрофагов (либо дендритных ретикулярных клеток), покрытая антигеном, может быть местом встречи Т- и В-лимфоцитов с антигеном (и друг с другом) (Feldman M., 1971; Lipski P., Rosenthal A., 1975), макрофаги также выделяют медиаторы, способные активировать отдельные популяции Т- и В-клеток (а может быть, и их взаимодействие) (Feldman M., 1972; Egb P., 1975).

Макрофаги в эффекторной фазе клеточного иммунитета

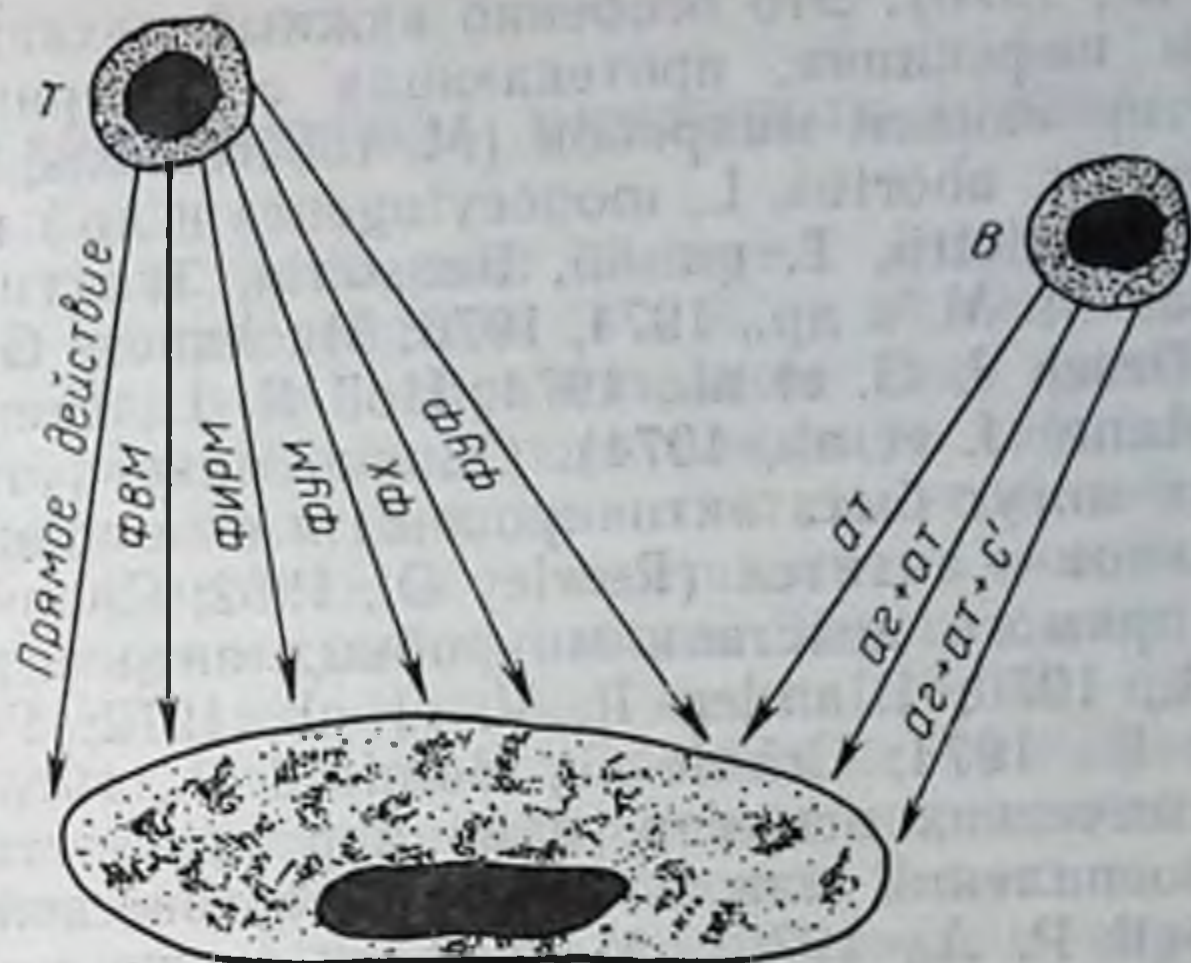
Взаимодействие макрофагов с Т-клетками составляет основу эффекторной фазы клеточного иммунитета *in vivo* и *in vitro* (Авербах М. М. и др., 1974; Maskaness G. B., 1971, 1976; Cohn Z., 1975; Valdimarson H., 1975). Макрофаги являются клетками-индикаторами в тесте угнетения миграции. Макрофаги могут быть эффекторными клетками в цитотоксических реакциях *in vivo* и *in vitro* (Pinkus W., 1967; Heise E., Weiser R., 1969; Denpert G., Lennox E., 1973). Макрофаги в некоторых случаях оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени *in vitro* (фибробласты, эритроциты и т. д.) (Брондз Б. Д., 1965, 1971; Perlman P., Holm G., 1969; Melsom H., 1973), они также могут разрушать клетки различных типов (в том числе опухолевые) с помощью растворимых медиаторов (Heise E.,

Weiser R., 1969; Kramer J., Grenger G., 1972; McIvor K., 1975).

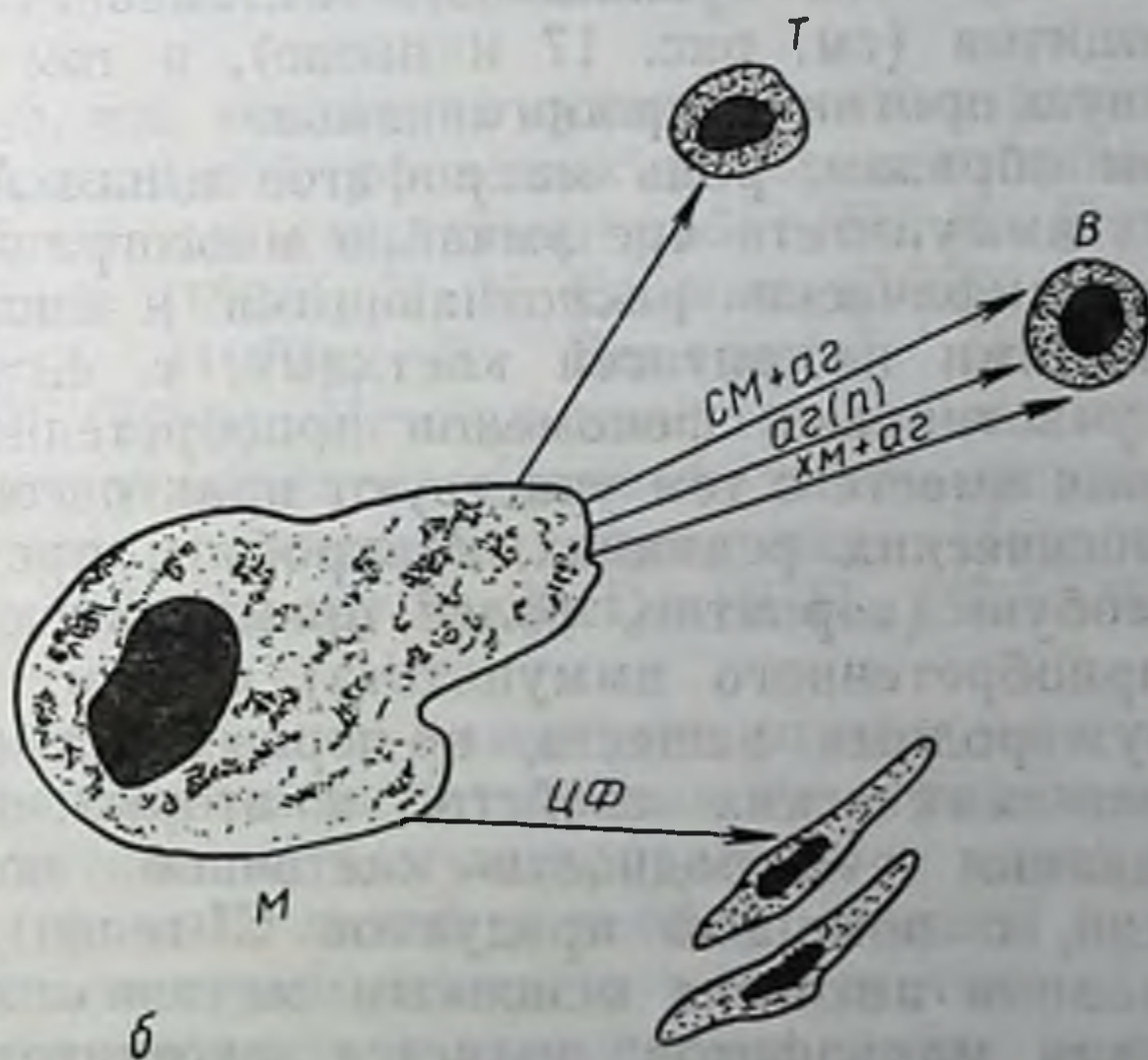
Показано, что лимфоциты способны индуцировать цитотоксичность макрофагов (Evans R., Alexander R., 1970; Gallily R., Eliahu H., 1976). Обнаружен медиатор, который вооружает макрофаги, так что они способны оказывать цитотоксический эффект (в том числе на клетки опухоли) (Evans R. et al., 1972; Hibbs I., 1973; Lohmann M., Matthes M. et al., 1973; Ziegler H. et al., 1976; Currie G., Basham C., 1975; Dy M. et al., 1976). Макрофаги играют определенную роль в отторжении трансплантата, по крайней мере на такую возможность указывают опыты *in vitro* (цитотоксичность макрофагов) и инфильтрация трансплантатов *in vivo* большим количеством макрофагов (Poulter L. et al., 1971). Хорошо известно также, что макрофаги скапливаются в месте кожных реакций и в гранулемах, связанных с развитием клеточного иммунитета (контактной чувствительности, реакций на антигены бактерий и т. д.) (Авербах М. М. и др., 1974; Arnason B., Waksman B., 1964; Turk J. L., 1967, 1975; Dannenberg A., 1972, 1975, и др.), возможно привлекаемые в эти места КРФ и фактором хемотаксиса, синтезируемыми лимфоцитами (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Ward A. et al., 1971; Turk J. L., 1975).

Лимфоциты продуцируют целый ряд медиаторов, действующих на макрофаги (рис. 17), которые после такого воздействия осуществляют эффекторные функции. Этот фактор, угнетающий миграцию, и лимфотоксин (см. главу 4), фактор хемотаксиса (см. выше), фактор, усиливающий фагоцитоз, КРФ, привлекающий макрофаги (см. главу 4), фактор, «вооружающий» макрофаги (см. выше), фактор, стимулирующий образование макрофагальных колоний гемopoэтическими клетками (Mooge 1976; Stanley E. et al., 1976), фактор, вызывающий трансформацию макрофагов в гигантские клетки (Galindo B. et al., 1974; Hoff R., Frenkel J., 1974). На макрофагах, как известно, присутствуют рецепторы, через которые эти медиаторы оказывают свое действие (Leu R. et al., 1972; Remold H., 1975, 1978; см. также главу 4).

Активированные Т-клетками или синтезируемыми ими медиаторами макрофаги являются обязательными участниками в эффективной борьбе с микроорганизмами (Авербах М. М. и др., 1974; Mackaness G. B., 1971, 1975;



а М



б

Рис. 17. Медиаторы, действующие на макрофаги (а) или синтезируемые макрофагами (б).

аг — антиген, ат — антитело, С — комплемент; ФВМ — фактор, вооружающий макрофаги, ФИРМ — фактор, ингибирующий распространение макрофагов; МИФ — фактор, ингибирующий миграцию; ФХ — фактор хемотаксиса; ФУФ — фактор, усиливающий фагоцитоз; Т — Т-лимфоцит; В — В-лимфоцит; М — макрофаг; ЦФ — цитотоксический фактор; аг (п) — антиген (переработанный); СМ — супрессорный медиатор; ХМ — хелперный медиатор.

Nilson D., 1975). Это особенно важный механизм защиты при инфекциях, протекающих с внутриклеточным паразитированием микробов (*M. tuberculosis*, *M. leprae*, *S. typhi*, *Br. abortus*, *L. monocytogenes* и др.) и простейших (*L. enriettii*, *T. gondii*, *Bensoitia*, *Tr. cruici* и др.) (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Mackaness G. B., 1971, 1975; Hirsch J. G. et al., 1974; Hoff R. L., Frenkel J. H., 1974; Manel J. et al., 1974). Однако макрофаги при инфекциях могут быть активированы и с помощью других механизмов — антител (Rowley D., 1962; Campbell P. A., 1976), прямого действия микробных антигенов (Berthrong M., 1970; Blanden R. V. et al., 1972; Petit J. C., Unanue E., 1974; Cristie G., Bomford R., 1975) различных химических веществ, например присутствующих в очаге воспаления или в месте аллергической реакции (Campbell P. A., 1976). Макрофаги также могут выделять медиаторы, которые прямо действуют токсически на микроорганизмы (Bast R. C., 1974; Middlebrook G. et al., 1974) или «усиливают» активность Т- и/или В-лимфоцитов (см. рис. 17 и выше), в том числе направленную против микроорганизмов.

Таким образом, роль макрофагов и/или А-клеток в реакциях иммунитета чрезвычайно многогранна. Не являясь специфически распознающими и специфически реагирующими на антиген клетками, т. е. в строгом смысле участниками феноменов приобретенного иммунитета, они вместе с тем участвуют практически во всех иммунологических реакциях. Макрофаги представляют собой особую (вероятно, более примитивную, чем реакции приобретенного иммунитета) систему распознавания чужеродных веществ, во-первых, на основании их физико-химических свойств, во-вторых, на основе распознавания чужеродности клеточной поверхности (возможно, с помощью продуктов СІ-генов). В фазе распознавания антигена основным механизмом, характерным для макрофагов, является фагоцитоз. В этом процессе существенную роль играют антитела, комплемент и лимфоцитарные медиаторы. Макрофаги также являются необходимым компонентом межклеточного взаимодействия как в гуморальном, так и в клеточном иммунитете. Этот тип клеток участвует в эффекторной фазе клеточного иммунитета. При этом, вероятно, их роль особенно велика в реакции на опухоли и внутриклеточно паразитирующие микроорганизмы.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

В данной главе речь идет о генах, контролирующих функцию и взаимодействие Т-, В- и А-клеток. Это в первую очередь гены, определяющие силу реакции на чужеродный антиген и осуществляющие свое действие через иммунокомпетентные клетки — собственно Ig (immune response)-гены — генетическая система, кодирующая силу иммунного ответа. Вместе с тем мы обсудим и некоторые функции других генов, продукты которых также участвуют в реакциях приобретенного иммунитета — это гены, кодирующие первичную структуру иммуноглобулинов и рецепторов В-клеток, так называемые структурные гены постоянных и переменных областей тяжелых и легких цепей (С- и V-гены); и специальные гены, которые, по мнению ряда авторов, регулируют взаимодействие клеток (CI — cell interaction гены).

Известно, что «сила» иммунологических реакций может быть различной у разных видов и индивидуумов. По этой проблеме см. обзор работ Р. В. Петрова и Р. М. Хантова (1976), И. К. Егорова (1978), М. Landy, Н. McDevitt (1973), В. Benacerraf (1974, 1977), G. D. Snell (1976). Установлено также, что путем селекции можно вывести сильно и слабо реагирующих на определенные антигены животных (Петров Р. В. и др., 1963, 1976; Landy Н., McDevitt Н., 1973; Munro А., 1975).

Показано, что сила иммунного ответа на синтетические полипептидные антигены или на ограничение дозы белковых антигенов, конъюгированных с гаптенами, отличается у разных линий и особей мышей и морских свинок сила иммунного ответа наследуется по законам Менделя. Способность к иммунному ответу может быть передана облученным реципиентам не реагирующих линий с помощью лимфоидных клеток, причем с помощью радиоактивной и хромосомной метки показано, что реагируют именно клетки донора (McDevitt Н., Sela М., 1967; Benacerraf В., 1972). Эти данные позволили ряду авторов предположить, что сила иммунного ответа зависит от определенных генов (Ig) и что эти гены проявляются на иммунокомпетентных клетках (Петров Р. В.,

1966; Levin B. B. et al., 1963; McDevitt H., Sela M., 1965; Benacerraf B., 1970, 1977).

Установлено, что в ряде случаев сила иммунного ответа (на антигены с ограниченным числом детерминант) находится под контролем одного или нескольких генов (Biozzi G., 1972). В других случаях (при иммунизации антигенами со многими детерминантами) иммунный ответ находится под полигенным контролем (Петров Р. В. и др., 1963; Biozzi G. et al., 1971).

Установлено, что Ig-гены (многие) сцеплены с МНС (McDevitt H. et al., 1968); например, показано, что антитысыворотки к антигенам гистосовместимости (H2 у мыши) могут «менять» фенотип реагирующих мышей (т. е. делать их нереагирующими) (Green I., 1972).

H2 комплекс мыши, МНС других животных

Большинство известных в настоящее время Ig-генов мыши, морской свинки и других животных, а также, вероятно, человека, расположено в МНС. Этот комплекс наиболее детально изучен у мышей (H2) (схема 6); он расположен в хромосоме 17 (IX группа сцепления) и состоит из четырех основных регионов: двух регионов тканевой совместимости (K и D), а также регионов S и I. Границы каждого региона определяются рекомбинациями внутри H2 [принятая в настоящее время схема H2 комплекса, классификация гаплотипов и рекомбинантов H2 приводится в работе J. Klein (1974)]. Справа от H2D, расположен регион TL, который в настоящее время рассматривается также, как часть комплекса H2, точнее комплекса H2-TIa, поскольку H2 и TL контролируют ряд сходных признаков.

Наиболее важные данные о деталях строения H2 комплекса и различных фенотипических проявлениях, контролируемых генами его регионов и субрегионов, получены путем изучения рекомбинаций между хромосомами, отличающихся по гаплотипу H2 и с использованием конгенных линий (отличающихся только по 1 аллелю H2 комплекса). Однако следует подчеркнуть, что до настоящего времени во многих случаях неизвестно, контролируется определенный фенотипический признак одним геном или множественными тесно сцепленными между собой генами. Окончательно неясно также, являются ли аналогами различные фенотипы-

Схема 6. Карта главного комплекса гистосовместимости мыши (H2) с указанием на вероятную локализацию генов, контролирующих различные фенотипические проявления (по И. К. Егорову, 1978; D. Shreffler, S. David, 1975; модифицировано)

Области	K				I				S		G		D	
Субобласти														
Локусы	H-2K				I-A I-B I-C I-D				I-E I-F		I-G I-H		I-I I-J	
Трансплантационные антигены					I-A I-B I-C I-D									
Серологически определяемые антигены														
Антигены — мишени лимфолизиса														
Уровень компонента, СКЛ, РТПХ														
Ia — антигены лимфоцитов														
T-B и T-A взаимодействие при первичном иммунном ответе														
T-B и T-A взаимодействие при вторичном иммунном ответе														
Сила иммунного ответа														
Синтез супрессорных медиаторов														

СКЛ — смешанная культура лимфоцитов; РТПХ — реакция трансплантат против хозяина.

ческие проявления, например антигены, определяемые серологически, путем трансплантации и в цитотоксическом тесте на иммунных лимфоцитах, против клеток-мишеней соответствующего генотипа.

H2 комплекс имеет значительные размеры, т. е. если проводить параллели с размерами известных генов и комплексов, в этом комплексе может находиться около 500 генов (Shreffler D., Klein J., 1970; Green I., 1977).

Предполагается, что у млекопитающих активно функционирующими являются только 1% ДНК; тогда из 500 генов комплекса H2 должны функционировать только 5, т. е. целый комплекс признаков должен быть обусловлен аллельными вариантами этих генов. В настоящее время кроссинговером в H2 удалось отделить гораздо больше генов, так что, вероятно, это правило не распространяется на данный комплекс или число генов в нем значительно больше (Shreffler D. C., David S. S., 1975).

В H2 комплексе в настоящее время картируется ряд генов, проявления которых можно с большей или меньшей достоверностью связать с фенотипическими признаками, характеризующими иммунный ответ. Следует подчеркнуть, что большинство свойств, по которым оценивается функция данного комплекса (отторжение трансплантата, РТПХ, клеточный лимфолизис и др.), может быть обусловлено различиями по ряду областей (т. е. не строго детерминировано определенной областью H2) (Denmant P., Festenstein H., 1976; Snell G. D., 1976).

Ig-гены сцеплены МНС не только у мышей, но и у морских свинок, крыс, кур, обезьян, собак, свиней (Bach M., Bach F., 1974; De Weck A. L., 1976; Schwartz B. et al., 1976; Balner H., 1977; Götze D., 1977).

Локус I, Ia-антигены

Гены локуса Ig (по новой номенклатуре I) у мыши находятся в H2 и не связаны с генами, кодирующими аллотип тяжелых цепей иммуноглобулинов (McDevitt H., 1968). Установлено, что в этом регионе расположены не просто аллельные варианты одного Ig-гена, а несколько (возможно, десятки) генов.

В настоящее время в локусе Ig обнаружено пять сублокусов (Ia-1 — Ia-5 (Benacerraf B., 1972). Рядом

авторов получены антисыворотки, направленные против I области и не реагирующие с H2K и H2D (David S. et al., 1973, 1974; Hammerling G. J., 1974). При этом данные антисыворотки, по материалам одних авторов, реагировали с Т-клетками (David S. et al., 1973; Krammer P. H., 1975), а других — с В-клетками (Sachs D. H., Cone J. L., 1973; Hammerling G. J., 1974, 1976). Возможно, что на Т- и В-клетках присутствуют различные Ia продукты (Frelinger J. A., 1974; David S. S., Shreffler D. C., 1975). По крайней мере «плотность» Ia-белков на В-лимфоцитах значительно выше (Егоров И. К., 1978). Ia-антигены представляют собой мембранный белок с относительной молекулярной массой 30 000 дальтон (Cullen S., 1974; McDevitt H. et al., 1974). Ia-антигены обнаружены также у морских свинок (Schwartz B. et al., 1976; de Weck A. L. et al., 1976), обезьян (Balper H., 1977). Пока неясно, какую биологическую роль играют Ia-антигены, вероятно, они входят в состав хелперного и супрессорного медиаторов (Брондз Б. Д., Рохлин О. В., 1978), возможно, они являются рецепторами для Т-клеточного фактора на В-клетках, вероятно, что они участвуют в реакциях генетически регулируемого межклеточного взаимодействия (Gooding J. et al., 1975).

Биохимические и генетические исследования продемонстрировали, что продукты Ia-генов отличаются от продуктов локусов H2K и H2D; что самое интересное, создается впечатление, что Ig- и Ia-гены представляют собой разные генетические системы. Так, Ig-гены обнаружены в H2K, Ig-IA и Ig-IB, а Ia — в Ig-IA, Ig-IB и Ig-IC; продукты Ig-генов проявляются в основном на Т-клетках, а Ia — и на Т-, и на В-клетках (McDevitt H., 1974). Между Ia-белками и H2-антигенами либо иммуноглобулинами не обнаруживается заметной гомологии, на мембране лимфоцитов Ia-белки расположены независимо от этих структур (Брондз Б. Д., Рохлин О. В., 1978; Silver S., 1977).

Контроль Ig-генами функции иммунокомпетентных клеток

Существует большое число наблюдений о том, что Ig-гены осуществляют свое действие путем контроля функции Т-клеток (Benacerraf B., McDevitt H., 1972; Benacerraf

raf B., 1974). Большая часть данных по этой проблеме получена при изучении Ig-генов, сцепленных с H2 у мышей. Так, установлено, что у мышей слабоотвечающих линий (гаплотипа H2K) можно получить ответ к (Т, Г)-А-Л (детерминированный Ig-1a), если вводить его на иммуногенном носителе (McDevitte H., 1968). Лимфоциты слабоотвечающих мышей в значительно меньшей степени включают ^3H -тимидин *in vitro* (что считают функцией Т-клеток) в присутствии сенсibilизирующих антигенов (Lonaï P., McDevitt H., 1974).

Вместе с тем имеются данные о том, что в ряде случаев сила иммунного ответа может зависеть от В-клеток (Shearer G. M. et al., 1971, 1972; Schmitt-Verhulst A. M. et al., 1975).

Наиболее общим заключением из многих опытов подобного рода следует считать, что в тех случаях, когда ответ зависит от носителя и, вероятно, от функции клеток-хелперов, действие Ig-генов проявляется на уровне Т-клеток (как в реакциях гуморального, так и клеточного иммунитета); если же оценивается ответ на уровне единичной детерминанты, то действие Ig-генов проявляется на В-клетках или Т-клетках-эффекторах (Shearer G., 1972; Sela M., 1973, 1974; Mözes E. et al., 1973).

В опытах с межлинейным переносом клеток, а также в опытах на тетрапарентальных мышах всегда следует иметь в виду возможность аллогенного эффекта. E. Mozes (1974), A. J. Munro, M. F. Taussig (1975) в подобных опытах использовали фактор, синтезируемый Т-клетками, который может заменять их в кооперации с В-клетками и вместе с тем действует через межлинейный барьер. В этих исследованиях были подтверждены все те же закономерности (в частности, в связи с ответом на носитель или отдельный эпитоп).

Аналогичные закономерности выявлены в исследованиях иммунных ответов, не сцепленных с H2 (Mozes E., Sela M., 1974). Возможно, что в ряде случаев иммунный ответ зависит от двух генов — одного сцепленного с H2, а другого не сцепленного с ним (Dorf M., 1975; Mozes E. et al., 1976). Функция Т-клеток-хелперов кодируется в основном генами I-региона (Katz D. H., Benacerraf B., 1975; Ada G. H., Blanden R. V., 1976), а функция клеток-эффекторов в основном К и D (Брондз Б. Д. и др., 1975; Nabholz N. et al., 1974), а функция Т-клеток-супрессоров также контролируется

генами I-региона (Benacerraf B., Dorf M., 1974; Kapp J., 1974) — Ia-4 (Murphy D. B. et al., 1976). Показано, что синтез медиаторов Т- и В-взаимодействия (как супрессорных, так и активирующих) находится под контролем генов, локализованных в Ia- или IB- и IJ (соответственно)-сублокусах H2 комплекса (Taussig M. J. et al., 1975; Murphy D. B. et al., 1976). Взаимодействие Т- и В-клеток при вторичном ответе также находится под контролем генов I-региона (IA) (Benacerraf B., 1977).

Без сомнения, Ig-гены имеют отношение к системе распознавания, но в этом плане существуют две альтернативы: кодируют ли они антигенраспознающий рецептор на Т-клетке или участвуют только в распознавании клетки клеткой. Предполагалось, что Ig-гены кодируют Т-клеточный рецептор для антигена (Benacerraf B., McDevitt H., 1972; McDevitt H. et al., 1974). Однако в настоящее время это предположение отвергнуто большинством исследователей, в том числе авторами этой гипотезы (Katz D. H., Benacerraf B., 1975).

D. H. Katz и B. Benacerraf (1975) считают, что сцепленные с MHC Ig-гены не являются структурными генами антигенраспознающего рецептора Т-клетки (этот рецептор закодирован структурными генами К- или I-локуса). Они лишь, возможно, реагируют на аллостерические или конфигурационные изменения рецептора при связывании им антигена. Они могут проявляться неклонально на лимфоцитах (Т- и, может быть, В-) и число Ig-генов может быть ограниченным (значительно меньше, чем число генов, кодирующих рецепторы для антигена). Продукты Ig-генов не проявляются на ранних стадиях дифференцировки и взаимодействие клеток в их отсутствие может вести не к иммунному ответу, а к толерантности (см. рис. 7).

Таким образом, Ig-гены, проявляясь преимущественно на Т-клетки, вместе с тем определяют и силу специфического синтеза антител. Это может объясняться либо тем, что продукт Ig-гена входит также в состав рецептора для антигена на В-клетках, либо что эти гены определяют специфическое усиление эффективности взаимодействия Т- и В-клеток.

В последние годы показано, что взаимодействие различных типов клеток в иммунном ответе (Т- и В-, Т- и макрофагов) требует их гомологии по H2 аллоантигенам (Katz D. H. et al., 1973, 1976; Roosenenthal A. S.,

Sevach E. M., 1973; Paul W. E., 1976; Blanden R. V., 1976).

Гены, кодирующие взаимодействие клеток в иммунном ответе (СI-гены), расположены в МНС (IA-регионе) (Katz D. H., 1975; Blanden R. V., 1976).

W. E. Paul (1976) полагает, что продукты СI-генов распознают идентичность клеток или что тесно сцепленные гены СI-региона, проявляющиеся на разных типах взаимодействующих клеток, должны кодировать комплементарные белки.

По мнению D. H. Katz и В. Benacerraf (1975), продукты СI-генов находятся на поверхности лимфоцитов и макрофагов на всех стадиях дифференцировки. Эти продукты управляют взаимодействием поверхностей гомологичных клеток. На более зрелых лимфоцитах эти молекулы проявляются в тесной связи с продуктами Ig-генов, а на некоторых Т-клетках и с рецептором для антигена (см. главу 2). СI-молекулы обнаруживают определенную степень гетерогенности (например, для взаимодействия Т-В γ Т-В μ или Т-А).

Генетический контроль синтеза иммуноглобулинов

В настоящее время можно с достаточным основанием считать, что постоянные (С) и переменные (V) области иммуноглобулинов находятся под отдельным генетическим контролем и гены, кодирующие эти области (рис. 18), соединяются на уровне ДНК (Askonas B., 1974; Franklin E. C., 1975). Это позволяет прийти к заключению, что в данном случае имеет место пока единственное известное исключение из общего правила генетики: один ген—одна полипептидная цепь (Незлин Р. С., 1974; Hood L., 1972, 1976; Putnam F. W. et al., 1972; Eichman K., 1975). Гены, кодирующие V- и С-области полипептидных цепей, функционируют как один цистрон (транслокон)¹ (Gally J. A., 1975; Fudenberg H. et al., 1978).

Считается, что каждая С-область тяжелой (γ , μ , α , δ , ϵ) или легкой (λ , κ) цепи синтезируется под контролем своего собственного гена (Putnam F. W., 1967),

¹ Поскольку считается, что в процессе объединения V- и С-генов определенный V-ген транслируется (переносится к соответствующему С-гену (Williamson A., 1976).

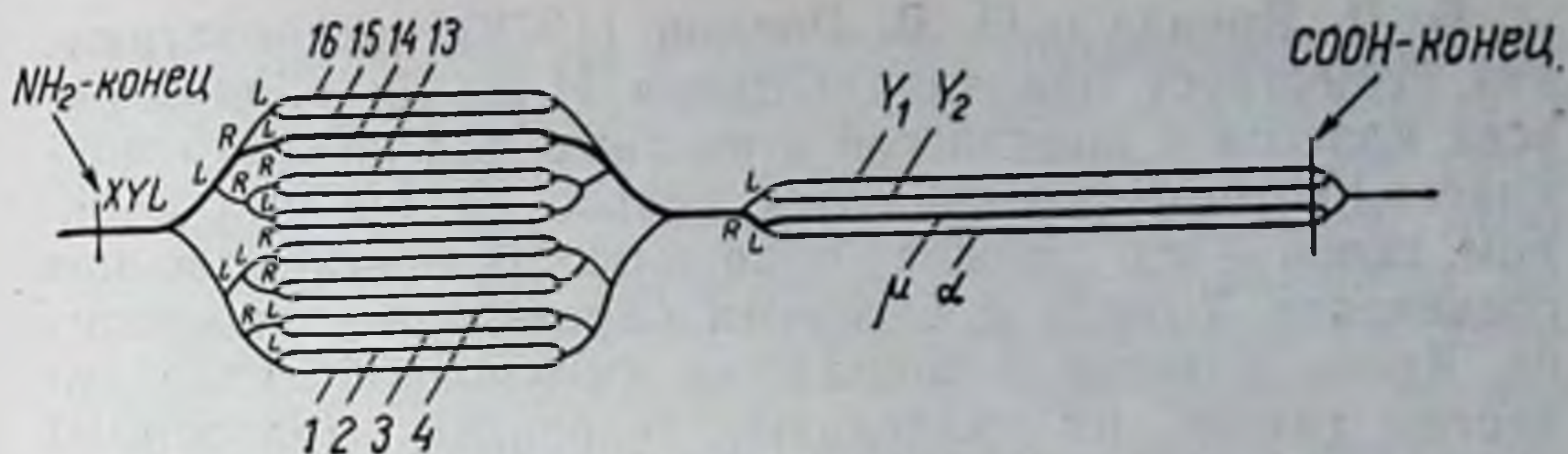


Рис. 18. Гипотетический локус тяжелых цепей иммуноглобулинов с 16 латеральными генами для V-областей ($V_1—V_{16}$) и четырьмя для C-областей ($C_{\gamma 1}—C_{\gamma 4}$), каждая линия представляет собой двойную спираль ДНК. Синтез одного из возможных белков, кодируемых этим локусом, обусловлен свободным выбором соответствующей ветви ДНК в левой или правой конфигурации.

X — представляет собой позицию, в которой могут быть легко обнаружены аллотипические варианты. Путь молекул ДНК — полимеразы указан жирными линиями, транскрипция и-РНК происходит от V_{14} к C_{μ} (по Smities, 1970).

точнее набора генов (отдельный ген для C-областей каждой подгруппы). Такие неаллельные гены (у одного индивидуума обнаруживаются цепи различных подгрупп), как предполагается, расположены в линейной последовательности на хромосоме (Hood L., 1971, 1976; Munro A., 1975). Предполагается, что у человека, мыши, кролика существуют три группы сцепления структурных генов, контролирующих синтез иммуноглобулинов (тяжелых цепей, χ - и λ -цепей) (V- и H-гены соответствующих групп сцепления сцеплены между собой) (Fudenberg H. et al., 1972; Williamson A., 1976). Эти группы не сцеплены между собой и расположены на разных хромосомах (Gally J., Edelman G., 1972). Гены, кодирующие подгруппы в каждой группе сцепления, тесно сцеплены, поскольку для них характерна низкая частота рекомбинаций (Natvig J. et al., 1971; Patnam F. et al., 1972; Eichmann K., 1975). Ch-гены разных классов тесно сцеплены между собой (Lammert J. et al., 1977; Warner N. et al., 1977, и др.). VH-гены являются общими для разных классов иммуноглобулинов, что следует в первую очередь из работ, в которых показано, что один и тот же VH аллотипический маркер может быть сцеплен с различными CH-маркерами (Fudenberg H. et al., 1972), аналогичные выводы следуют из работ о наследовании идиотипических детерминант (Eichmann K., 1973, 1976; Williamson A., 1976).

Б. Д. Брондз и О. В. Рохлин (1978) предполагают, что существует два типа С-генов H-цепей: общие для всех классов и подклассов и частные для каждого подкласса, которые соединяются только со «своим» набором генов — это может объяснить преимущественное соединение Y-генов с С-генами определенного подкласса. Кроме классов и подклассов иммуноглобулинов, известны также их аллельные варианты (аллотипы) (Dweyer M. D. et al., 1967; Dubski S., 1969; Franklin E., 1975, и др.). Аллотипы иммуноглобулинов у человека и мыши обычно характеризуются заменой ограниченного числа аминокислот, т. е. соответствующий аллель кодирует эту замену (Lieberman R., 1973; Franklin E., 1976; Fudenberg H. et al., 1978).

У гетерозигот обнаруживаются оба аллельных варианта иммуноглобулина, но в индивидуальной молекуле иммуноглобулина и в отдельной антителосинтезирующей клетке обнаруживается только один аллельный вариант — это первый известный пример аллельного исключения в соматических клетках (вернее гаплотипного исключения, L. Herzenberg et al., 1977, так как специальные H-гены могут проявляться в одной клетке).

Наиболее важным вопросом в проблеме генетики иммуноглобулинов является выяснение генетических основ разнообразия антител. Существует три основных воззрения на эту проблему: 1) имеется полный набор генов зародышевой линии (germ line), обуславливающий все фенотипы клеток — продуцентов антител (Hood L. E. et al., 1971; Williamson A. R., 1975; Jaton J. C., Riesen W., 1976); 2) разнообразие антител возникает в результате соматических мутаций антителообразующих клеток (Edelman A. M., 1971; Ierpe N. K., 1971; Cunningham A. J., 1974); 3) возможно сочетание этих механизмов. Предполагается, что необходимо 10^6 — 10^7 специфичностей антител, чтобы прореагировать на все возможные антигены [см. обзоры I. Roitt (1973), A. J. Munro (1975)] — для создания такого количества антител нужно очень много генов V-областей (т. е. ДНК). Некоторые авторы, например L. E. Hood (1974), считают, что эти «затраты» компенсируются преимуществами, которые дает иммунная система.

V-области иммуноглобулинов характеризуются значительным разнообразием (Wu T. T., Kabat E. A., 1970;

Сарга J. D., Kunkel H. G., 1970). Аминокислотные последовательности V-областей можно сгруппировать в несколько семейств (подгрупп), в большой мере сходных по первичной структуре (Milstein C., 1969; Munro A., 1975). Гены отдельных подгрупп не являются аллельными, их продукты могут обнаруживаться одновременно. Предполагается, что для каждой группы сцепления (H, λ , χ) существует своя (может быть, довольно большая) группа генов (Fudenberg H. et al., 1972; Munro A., 1974). У мышей, вероятно, имеется несколько сот подгрупп χ -цепей (т. е., возможно, V-генов) (Weigert M., Rillet R., 1977). Такой полиморфизм V-генов, возможно, является важной причиной большой вариабельности антител и полиморфизма их специфичности.

Число V_L - и V_H -генов по крайней мере не меньше, чем число соответствующих подгрупп иммуноглобулинов. При этом следует отметить, что чем большее число гомогенных антител исследуется (их структура), тем больше обнаруживается таких подгрупп (Barstad P. et al., 1974; Hood L. et al., 1977). Кроме того, число V-генов должно быть не меньше, чем количество наследуемых идиотипических маркеров (Williamson A., 1976; Hood C., 1977). Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что, вероятно, V_L - и V_H -гены определенных подгрупп кодируют антитела определенной специфичности или группу близких специфичностей (Blomberg B. et al., 1972; Hood L. et al., 1977). Гены всех подгрупп V-регионов теоретически могут сочетаться со всеми C-генами той же группы сцепления (V_γ с C_γ , V_κ с C_κ и т. д.)¹. (Kohler H. et al., 1970; Pink J. et al., 1972). Многие авторы считают, что сочетание разных V—C-областей различных подклассов тяжелых и подтипов легких цепей является важной причиной разнообразия антител (Hood L., Talmage D., 1970; Williamson A., 1975; Eichmann K., 1975) V-области, сходство в строении которых превышает 80%, условно объединяют в подгруппу; в частности у человека около $5V_\lambda$ подгрупп, $3V_\kappa$ и $4V_\lambda$. При сочетании соответствующих V- и H-областей у человека образуется 40 вариан-

¹ В частности, одна и та же идиотипическая детерминанта V-области может определяться в антителах одной специфичности, но разных классов (IgM, IgG, IgA, IgE) (Сарга J., 1972).

тов тяжелых цепей, 10 вариантов λ - и три варианта κ -цепей. Путем соединения H- и L-цепей образуется более 500 вариантов молекул иммуноглобулинов. Это количество увеличивается в $1\frac{1}{2}$ —2 раза за счет аллельных вариантов (Гурвич А. Е., 1978).

Многообразие антител нельзя объяснить рекомбинациями между генами различных подгрупп V-регионов — такой процесс практически не имеет места (Milstein S., Muiro A., 1970). Предполагается, что рекомбинации происходят между набором 10—20 генов внутри подгруппы (Gally J., Edelman G., 1972), однако наличие этого процесса не доказано. Вместе с тем показано, что частота рекомбинаций между различными V_H- и C_H-маркерами у мышей является довольно высокой (Eichmann K., 1976).

Как известно, V-области антител одного класса к разным антигенам у одного индивидуума имеют различные аминокислотные последовательности. Вместе с тем некоторые участки V-области (гипервариабельные зоны) (Carr J., Kunkel H., 1970; Wang A., Fudenberg H., 1974) антител одной специфичности у разных животных имеют в значительной степени сходные аминокислотные последовательности (Carr J. et al., 1971). Это может служить доводом в пользу теории зародышевой линии (Juton J., Riesen W., 1976). Наличие идентичных (или в значительной мере сходных) V-областей в антителах из различных источников, в том числе в кислых белках, свидетельствует о наследовании большого числа V-генов (Hood L. et al., 1977).

Наиболее вероятно, что вариабельные области иммуноглобулинов разных классов одной специфичности контролируются одним и тем же геном; у некоторых «индивидуальных» иммуноглобулинов обнаружено, что V-области γ - и μ -цепей не отличаются по своей структуре ни в гипервариабельных участках (активный центр), ни по идиотипическим маркерам (Carr J. D., Kehoe J. M., 1975; Jatou J. C., Riesen W., 1976).

Е. В. Merchaunt (1972) показал, что у плодов мышей линий Balb/c и NZB обнаруживаются антитела к ряду гаптенов (причем к тем же гаптенам, что и у взрослых) до иммунизации. Эти опыты прямо свидетельствуют о том, что имеется определенное количество гаметически наследуемых V-генов и, по-видимому, число их достаточно велико. Путем иммунизации пневмокок-

ками или стрептококками можно получить у некоторых кроликов моноклональный ответ антител к капсульному полисахариду; у других животных ответ может быть олиго- или поликлональным. С помощью селекции можно вывести животных, чаще дающих моноклональный ответ (Krause R. M., 1970). Этот опыт свидетельствует о генетическом контроле типа ответа в данной системе: предполагается, что в этой системе способность к моноклональному ответу сцеплена с Vh-локусом зародышевой линии. Подобные же данные получены в опытах на мышах (Sher A., Cohn M., 1972).

Известно, что антитела (к определенному антигену) определенного индивидуума характеризуются идиотипическим маркером (Незлин Р. С., 1974; Weigert M., Potter M., 1977), который находится в V-области недалеко от активного центра. Следует отметить, что идиотип иммуноглобулина, находящийся в V-цепи и «сцепленный» с H-локусом, наследуется как менделевский признак (Eichman K. et al., 1976). J. A. Gally и G. M. Edelman (1970) считают, что наследуется только от 1 до 10 генов V-области каждой подгруппы. G. Siskind и соавт. (1975) установили, что гетерогенность антител, продуцируемых новорожденными мышами, ниже, чем у взрослых животных.

Теории зародышевой линии противоречат в определенной степени наличию аллотипических маркеров в V-области (Oudin J., 1960; Mage R. G., 1971), так как на этом основании необходимо еще более увеличить набор V-генов (для каждого аллеля нужен полный набор таких генов), причем такое увеличение не дает никакого преимущества индивидууму.

Эта теория не может объяснить отсутствия рекомбинаций между огромным числом V-генов (наследование по Менделю аллелей V-генов) (Roitt I., 1973; Munro A., 1975).

Следует подчеркнуть, что методом молекулярной гибридизации не удалось обнаружить множественность V-генов.

Например, выявлено всего по несколько генов в группе сцепления λ и κ (Milstein C., 1976; Williamson A., 1976; Tonegawa S., Hozumi N., 1976).

Следует отметить, что определенную роль в создании большого (необходимого) набора специфичностей (при меньшем количестве V-генов) зародышевой линии

могут играть соматические мутации¹. Вместе с тем в последние годы показано, что даже у мышей одной линии могут синтезироваться антитела, несущие различные идиотипы. Это позволило предположить, что, помимо общих специфичностей (идиотипов) антител, существуют частные специфичности (индивидуальные идиотипы), отличающие антитела, синтезируемые отдельными особями, которые, возможно, обусловлены соматическими процессами (Ju S. T. et al., 1977).

Для того чтобы обосновать роль соматических мутаций, необходимо доказать, что частота мутаций в гипервариабельных областях увеличена (Milstein C., Munzo A., 1970) или существует специальная избирательная система «отбора» мутантов (Iegre N. K., 1971).

В последние годы выдвинута гипотеза о полифункциональности активных центров антител (см. главу 3). Авторы этой гипотезы указывают, что при наличии такого механизма можно считать, что число V-генов значительно меньше, чем это предполагает теория germ line (Varga J. M., Richards F., 1973; Inman I. K., 1973). В случае, если бы соединение VH и VL происходило полностью в случайном порядке, в виде «свободных» перестановок, хватило бы 10^2 — 10^3 VH- и столько же VL-генов (однако сочетание происходит с определенной степенью предпочтения для разных подгрупп у разных видов (Inman J., 1974; Richards F. F. et al., 1975), поэтому число пар VH и VL — 10^4 — 10^6 может обеспечить ответ на все возможные антигены (Inman J. K., 1973).

Как уже было сказано выше, совсем необязательно, чтобы в геноме было огромное число генов для каждой L- и H-цепи, поскольку цепи разных подгрупп могут соединяться друг с другом (Незлин Р. С., 1974; Fudenberg H. et al., 1972). Как полагает М. Cohn (1972), в качестве рецепторов на В-клетках проявляется примерно 50 гаметически наследуемых генов VL и 50 VH, т. е. 2500 специфичностей. Это число может увеличиваться в результате последовательных соматических мутаций.

Все изложенное выше позволяет предполагать, что существует определенное число гаметически наследуе-

¹ N. R. Klinman и соавт. (1977) установили, что число «кло-нотипов» моноклональных антител у новорожденных мышей в 1000 раз меньше (соответственно 10^4 и 10^7), чем у взрослых. Некоторые доказательства этого положения получены К. Adetugbo и соавт. (1977).

мых V-генов, которые кодируют различные варианты первичной структуры антител, и что разнообразие антител обусловлено сочетанием germ line и соматических процессов.

Функционирование С- и V-генов на уровне клетки. Пока точно неизвестно, каким образом происходит избирательное сочетание V- и С-генов. Они, вероятно, располагаются на одной хромосоме и в соматических клетках на достаточно близком расстоянии друг от друга. Различные гипотезы описывают, например, Н. Fudenberg и соавт. (1972), А. Williamson (1976). В процессе дифференцировки антителообразующих клеток происходит «сближение» V- и С-генов (Рохлин О. В., 1978). Объединение информации для синтеза V- и С-областей происходит, вероятно, на уровне ДНК, они транскрибируются с одной иРНК (Askonas B., 1974; Haggis H., Olsen I., 1976).

Н. Haggis, I. Olsen (1976) считают, что в клетках-предшественниках антителопродуцентов синтезируется новая ДНК, которая является копией V- и С-генов, объединение двух ДНК происходит с помощью фермента типа лигазы. А. Williamson (1976) предполагает, что имеющиеся у индивидуума V-гены уложены в суперспираль и располагаются друг над другом. В процессе синтеза в одном из участков одна из нитей двухспиральной ДНК образует петлю или круг, который начинает перемещаться по суперспирали. Затем происходит релокация отделившегося V-гена, который вставляется в нить ДНК рядом с С-геном. Специфичность соединения, как полагает А. Williamson, контролируется последовательностью аминокислот на концах соединяющихся С- и V-генов.

В определенный момент каждая плазматическая клетка синтезирует иммуноглобулин только одной специфичности и аллотипа с С-областями тяжелой цепи одного класса¹ и легкой цепи одного типа, т. е. в одной клетке функционирует только один набор генов (аллельное исключение и фенотипическое ограничение на уровне соматической клетки) (Гурвич А. Е., 1978).

Связь генов иммуноглобулинов с Ig-генами. Предпо-

¹ Возможно переключение синтеза с одного на другой класс тяжелой цепи (Prend'homme Y., Clanvel J., 1975). Ряд авторов обнаружили также клетки — двойные продуценты (Nossal G. et al., 1971; Klinman K. et al., 1974; Liacopoulos P., 1976).

лагалось, что связь между генами, определяющими силу иммунного ответа, и генами, кодирующими аллотип иммуноглобулина, отсутствует, а отбор С-генов в процессе эволюции осуществлялся на основе биологической активности, определяемой в основном Fc-фрагментом.

Результаты ряда опытов (Schlossman S., 1972, и др.) свидетельствуют о том, что пул V-генов (для некоторых антител) не отличается у животных со слабым и сильным ответом на определенный антиген, т. е. гены, проявляющиеся на В-клетках, по-видимому, не связаны с Ig-генами, детерминирующими силу иммунного ответа. Было установлено, что аффинитет антител и сила иммунного ответа (синтеза антител) находятся под раздельным генетическим контролем (Katz F. E., Steward M. W., 1976; Joung S., 1976).

За то, что система V-генов, ответственных за распознавание антигена и синтез соответствующих иммуноглобулинов, и система Ig-генов, ответственных за силу иммунного ответа, не связаны между собой, свидетельствуют три основных факта: 1) они действуют через различные клетки: V-гены через В-клетки, а Ig-гены преимущественно через Т-клетки; 2) специфичности распознавания антигена различны — специфичность рецепторов, кодируемых V-генами, соответствует одной детерминанте; специфичность структур, кодируемых Ig-генами, по-видимому, шире (это положение не является абсолютным); 3) продукты этих генов различны: продукт V-генов — иммуноглобулиновый рецептор и антитела, продукт Ig-генов пока не идентифицирован.

Вместе с тем в последние годы получено значительное количество сведений о том, что сила иммунного ответа в ряде систем может быть сцеплена с аллотипом. Так, при изучении синтеза антител к стрептококковым углеводам у кроликов установлено, что маркер В-4 имеет выраженное селективное преимущество у сильноответчающих животных (Krause R. M., 1972), ряд других опытов продемонстрировал связь наследования аллотипа тяжелых цепей, в том числе V-областей с идиотипом антител и с силой иммунного ответа (Cohn M., 1972; Sogn J. et al., 1976) ¹.

¹ Здесь же следует подчеркнуть, что иммуноглобулины и иммуноглобулиновые рецепторы по «общей» структуре (2 тяжелые и 2 легкие цепи и т. д.) и даже по аминокислотной последователь-

Установлено, что при гаптенспецифическом ответе на комплекс гаптен — носитель сила иммунного ответа (к детерминантам гаптена) может проявляться на уровне В-клеток (Lieberman R., 1972; Biozzi G. et al., 1972).

Лица, гетерозиготные по аллотипам IgG, синтезируют антитела в более высоком титре и с большей частотой, чем гомозиготы (Schaufeld M. S., Fudenberg H., 1976). Здесь следует также еще раз упомянуть о том, что в состав рецептора Т-клеток, вероятно, входит продукт VH-гена (см. главу 2).

Все эти данные свидетельствуют о том, что генетическая система, определяющая уникальность структуры и разнообразие антител, находится в тесной связи с приобретенным иммунитетом.

Связь МНС, в частности Ig-генов, с патологией

В ряде исследований была продемонстрирована вероятная роль Ig-генов в развитии патологических процессов у животных, в первую очередь аутоиммунных и вирусных заболеваний, в том числе в вирусном онкогенезе, имеются также сведения о роли H2-системы мышей в инфекционном процессе (Авербах М. М. и др., 1976; Lylly F. et al., 1971, 1975; Haughton G., Whitmore A., 1976; Doherty P. C. et al., 1976).

HLA и патологические процессы

Некоторые данные о генетическом контроле приобретенного иммунитета получены при изучении главной системы тканевой совместимости у человека — HLA, в том числе установлены некоторые связи между аналогом Ig-локуса — локусом MLC, и болезнями (комплекс HLA находится в 6-й хромосоме, он имеет структуру, сходную с H2 у мышей) (Зарецкая Ю. М. и др., 1974; McDevitt, Bodmer W. F., 1974; Cepellini M., 1976; Dousset J., 1974, 1977).

По мнению Н. McDevitt, W. F. Bodmer (1974), для того, чтобы с достаточной достоверностью предполагать

ности имеют значительное сходство с трансплантационными антигенами, кодируемыми МНС, в частности, β -2-микроглобулин входит в состав и иммуноглобулинов (домэн) и трансплантационных антигенов (легкая цепь) (Peterson P. et al., 1975; Cunningham A., 1976; Jerhorst C., 1977).

роль Ig-гена в чувствительности или резистентности к какому-то заболеванию, необходимо продемонстрировать ассоциацию между высокой частотой встречаемости HLA специфичностей, синтезом антител или клеточным иммунитетом и тяжестью (или возникновением) болезни. Можно сказать, что такая ассоциация продемонстрирована для сенной лихорадки, вызванной пылью амброзии, высоким титром IgE и кожной реакцией немедленного типа и HLA-B7 (Levine B. B. et al., 1973; Blumenthal M. et al., 1974). Интересно, что при целом ряде болезней, которые в той или иной степени связаны с гиперфункцией иммунной системы (системная красная волчанка, болезнь Аддисона, тиреотоксикоз, тяжелая миастения и др.), обнаруживаются ассоциации с HLA-B8 (Marchalonis J. J. et al., 1974; Vejgaard A. et al., 1975). Эти наблюдения позволили J. J. Marchalonis и соавт. (1974) предположить, что Ig-гены обладают ограниченной специфичностью и действуют как «система усиления». Наоборот, при болезнях со «сниженным» иммунитетом, например при рассеянном склерозе, саркоидозе и т. д., обнаруживается ассоциация с HLA-B7 (Platz P. et al., 1974; Persson I. et al., 1974).

Важным является вопрос, каким образом реализуется связь различных гаплотипов HLA и восприимчивости к болезням (Marchalonis J. et al., 1974; Svejgaard A., Ryder L. P., 1976). J. Dousset et al., 1975; 1978; J. Rood et al., 1978) пытались анализировать 3 вероятности: 1) невозможность фиксации и репликации вируса в клетках с определенными антигенами; 2) мимикрия микроба — присутствие HLA специфичностей в микроорганизме; 3) зависимость восприимчивости от силы иммунного ответа. Им не удалось подтвердить роль ни одного из этих механизмов (разумеется, это только первые результаты на ограниченном количестве моделей).

Важно установить также, каким образом осуществляется влияние HLA на сопротивляемость к болезням — путем доминантной или рецессивной связи, и что обуславливает эта система — резистентность или чувствительность. В табл. 6 приведены результаты анализа этой проблемы, а также механизмов, с помощью которых система HLA может осуществлять свое влияние (Svejgaard A. et al., 1975). Типирование по HLA (а тем более по Ig) может иметь в будущем существенное значение, например, при выявлении наиболее угрожаемых

Т а б л и ц а 6. Возможные объяснения влияния HLA на чувствительность и резистентность к болезням

Механизм	Возможные факторы	Ig Ia LD SD	Доминантная (дом) или рецессивная (рец) чувствительность (чув) или резистентность (рез)
Функция специфических Ig генов (клеточный иммунитет, Т и В ко-операция в продукции IgG антител).	Усиление	+ - - (+)	Доминантная чувствительность к ауто-иммунным и аллергическим заболеваниям, рецессивная чувствительность к инфекциям
Молекулярная мимикрия	Ослабление	+ - - (+)	Доминантная чувствительность к инфекциям
	Перекрестная толерантность, Исчезновение толерантности к «себе»	+ + + (+)	Доминантная чувствительность к ауто-иммунной патологии, индуцированная, например, инфекцией
Функция рецепторов	Прикрепление вируса и пени-трация клетки, антиген или комплексы антиген — антитело, интерференция между гормо-нами, прикрепляющимися к клет-ке и их концентрацией в крови	+ + + (+)	Доминантная чувствительность к инфекциям
Включение антигена в мембраны микроорганизмов		+ + + (+)	Доминантная болезнь иммунных комп-лексов
Взаимодействие клетки с клет-кой		+ + + -	Доминантное или рецессивное измене-ние в чувствительности к гормонам
Тканевая совместимость		+ + + -	Усиление чувствительности к инфекциям
		+ + + (+)	Гетерозигот с общими аллелями
Тканевая несовместимость		+ + + (+)	Интерференция между дифференциаци-ей клеток (аномалии развития) и их лип-костью
Действие компонента	Дефекты гиперфункции	+ + + -	Контактные опухоли, хорниокарцинома, реакция «трансплантат против хозяина» (болезнь рант).
		+ + + -	Бесплодие, повреждение плода (изом-мунная, неонатальная пурпура)
		- - - +	Рецессивная чувствительность к инфек-циям
		- - - +	Доминантная чувствительность к ауто-иммунным заболеваниям
Иммунизация при беременности или трансфузиях		+ + + (+)	Резистентность к трансфузиям тромбо-цитов и лейкоцитов

контингентов, особо подверженных тем или иным заболеваниям, а также (наряду с определением силы иммунного ответа) при отборе контингентов для вакцинации и ревакцинации и индивидуализации дозировок вакцин (Петров Р. В., 1976).

Имеется большое количество данных о том, что генотип играет существенную роль в сопротивляемости к инфекциям. Хорошо известно, например, что существуют особи (в том числе и среди людей), болевающие и не болеющие той или иной инфекцией (при наличии одинакового риска инфицирования). При ряде болезней (например, лепра, туберкулез) показано, что однояйцевые близнецы в большей степени конкордантны в отношении заболеваемости, чем двуяйцевые. Следует подчеркнуть, что далеко не всегда при наличии связи сопротивляемости к инфекциям и генотипом эта связь реализуется через иммунную систему. Могут быть совершенно другие ситуации, например в клетках и тканях организма может отсутствовать субстрат, необходимый для размножения определенного микроба (или присутствовать ингибитор). Вместе с тем существуют данные о связи сопротивляемости к инфекциям с известными генетическими маркерами, имеющими отношение к приобретенному иммунитету, в частности с H2- или HLA-комплексом, а точнее с I-областью H2 и HLA. Такая связь показана при лепре (см. соответствующую главу), трихинеллезе (Wakelin D., 1975), лейшманиозе (Bradley D. J., 1973). Сопротивляемость может быть связана с генами, находящимися в МНС (Авербах М. М. и др., 1978) или вне его (Bradley D. J., 1974; Wakelin D., 1975), может находиться под контролем одного или нескольких доминантных генов (Bradley D. J., 1973; Wakelin D., 1975; Watson D. L. et al., 1974) или под полигенным контролем (Авербах М. М. и др., 1978).

Таким образом, в данной главе мы рассмотрели некоторые вопросы генетического контроля приобретенного иммунитета. Эта сложная и многообразная проблема, которая имеет целый ряд аспектов, лежащих в сфере различных областей современной науки — иммунологии, химии, биологии. В настоящее время ясно, что реакции приобретенного иммунитета обусловлены функционированием и взаимодействием иммунокомпетентных клеток и что эти процессы находятся под генетическим

контролем. Особый интерес представляет тот факт, что основные генетические системы, участвующие в иммунном ответе, сцеплены с комплексом МНС. Комплекс МНС играет поистине универсальную роль во всевозможных реакциях распознавания и взаимодействия на клеточном уровне; гены, картированные в нем, детерминируют силу иммунного ответа, аллогенную ингибицию и взаимодействие сингенных клеток, различные феномены, такие, как MLC, РТПХ и т. д. (Егоров И. К., 1978; Katz D. H., Benacerraf B., 1975; Sheffler D., David S., 1975; Snell G. D., 1976). Вместе с тем в большинстве случаев иммунный ответ находится под полигенным контролем и кодируется генами, располагающимися как в МНС, так и вне его. Другой важной генетической системой является система структурных генов иммуноглобулинов, кодирующих первичную структуру антител. Пока мало известно о том, в каких взаимоотношениях находятся эти генетические системы, однако между ними, без сомнения, имеется функциональная связь, о чем свидетельствует по крайней мере взаимодействие их продуктов, которые в ряде случаев, по-видимому, проявляются на одних и тех же клетках.

Глава 8

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

Существует три типа патологических изменений реактивности иммунокомпетентных клеток, которые «спонтанно» развиваются у людей и животных (все эти реакции можно объединить одним общим термином «иммунопатология»)¹:

1) Реакция на собственные антигены, когда иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные (аутоиммунитет).

2) Патологически «сильная» иммунная реакция на антиген (аллергия), характеризующаяся обычной иммунологической специфичностью, но необычным побочным эффектом — неспецифическим повреждением тканей.

¹ «Спонтанно» — в данном случае имеется в виду, не индуцированы целенаправленным воздействием, вместе с тем эти состояния могут быть воспроизведены экспериментально и индуцированы «случайным» внешним воздействием.

3) Снижение способности иммунокомпетентных клеток к развитию иммунного ответа на чужеродные вещества (этот вид иммунопатологии чаще бывает врожденным — так называемые иммунодефицитные заболевания, реже развиваются в результате иммунодепрессии, РТПХ, тяжелых инфекций и вследствие некоторых других причин).

Аллергия и аутоиммунитет у людей являются феноменами приобретенного иммунитета, а иммунодефициты — в первую очередь врожденными заболеваниями.

Три вида феноменов, разбираемых в данной главе, представляют огромный интерес, так как являются смоделированными самой природой системами, с помощью которых можно изучать, каким образом различные нарушения функции иммунокомпетентных клеток влияют на жизнеспособность макроорганизма.

Аутоиммунитет

Как известно, иммунокомпетентные клетки не реагируют на собственные компоненты (толерантны к ним). Это (не совсем абсолютное — см. ниже) положение позволяет существовать индивидуумам, так как в противном случае мы все погибли бы, «атакуемые» собственными лимфоцитами или антителами.

Принципиально возможны два механизма развития аутоиммунных реакций: 1) появление вследствие тех или иных причин модифицированных собственных антигенов, которые распознаются иммунокомпетентными клетками; 2) появление клеток, способных реагировать на нормальные, неизмененные, собственные ткани.

По-видимому, оба механизма могут принимать участие в аутоиммунных реакциях в разных ситуациях. Совсем недавно казалось, что механизм аутоотолерантности и аутоиммунитета полностью объяснен теорией Бернета (Burnet F., 1971). Однако в последние годы показано, что в организме присутствуют клетки, способные реагировать против собственных тканей (Allison A. C., 1976; Primi D. et al., 1977). Так, установлено, что В-клетки синтезируют (правда, в низких титрах) антитела к собственным эритроцитам, а также к фрагментам иммуноглобулинов, эластину, коллагену и т. д. (Cunningham A. J., 1976). Установлено также, что Т-лимфоциты можно иммунизировать *in vitro* против

сингенных фибробластов (Cohen I., 1974). Предполагается (Allison A., Denman A., 1976), что у людей и животных имеются В-клетки, способные реагировать на антигены, циркулирующие в низких концентрациях (такие, как тиреоглобулин, гормон роста), но не на такие антигены, как сывороточные белки (к которым толерантны и Т-, и В-клетки).

Ряд авторов (Weigle W., 1974; Gerson R., 1975; Talal N., 1977) предположили, что ауто толерантность является активным механизмом и обусловлена клетками-супрессорами. Возможно, что в присутствии потенциально-реактивных клеток толерантность поддерживается блокирующими антителами или медиатором (Cohen I. et al., 1973; Grabar P., 1974). Таким образом, ауто толерантность может быть связана с отсутствием потенциально реактивных Т-клеток, с их блокадой или с присутствием клеток-супрессоров (Burnet F., 1971; Allison A., 1975; Cunningham A., 1976).

Каким образом происходит снятие толерантности и развитие аутоиммунитета? F. Burnet (1971, 1976) предполагает, что аутоиммунитет развивается в результате пролиферации «запретных» клонов. Косвенным доказательством такого положения является, например, моноклональный характер антител при приобретенной гемолитической анемии.

Существует целый ряд способов, с помощью которых можно снять толерантность или способствовать ее снятию (схема 7). Например, толерантность к собственным антигенам, отграниченным естественными барьерами, снимается при их нарушении (Лямперт И. М., Данилова Г. А., 1975; Glynn L., Holbrow E., 1971). Снятие толерантности может быть связано с введением в организм микробов или других антигенов, имеющих перекрестно реагирующие детерминанты с тканями млекопитающих (Лямперт И. М. и др., 1966; Лямперт И. М., Данилова Г. А., 1975; Kaplan M., 1963; Allison A., 1974). В этих случаях ответ, начавшийся на чужеродный антиген, «бьет» по собственным тканям вследствие того, что иммунокомпетентные клетки начинают их распознавать как чужие. Сам этот факт свидетельствует как будто бы против элиминации потенциально реактивным к собственным антигенам клонов клеток. Вместе с тем дело, по-видимому, обстоит не так просто, поскольку, возможно, что первоначально на чужеродный антиген

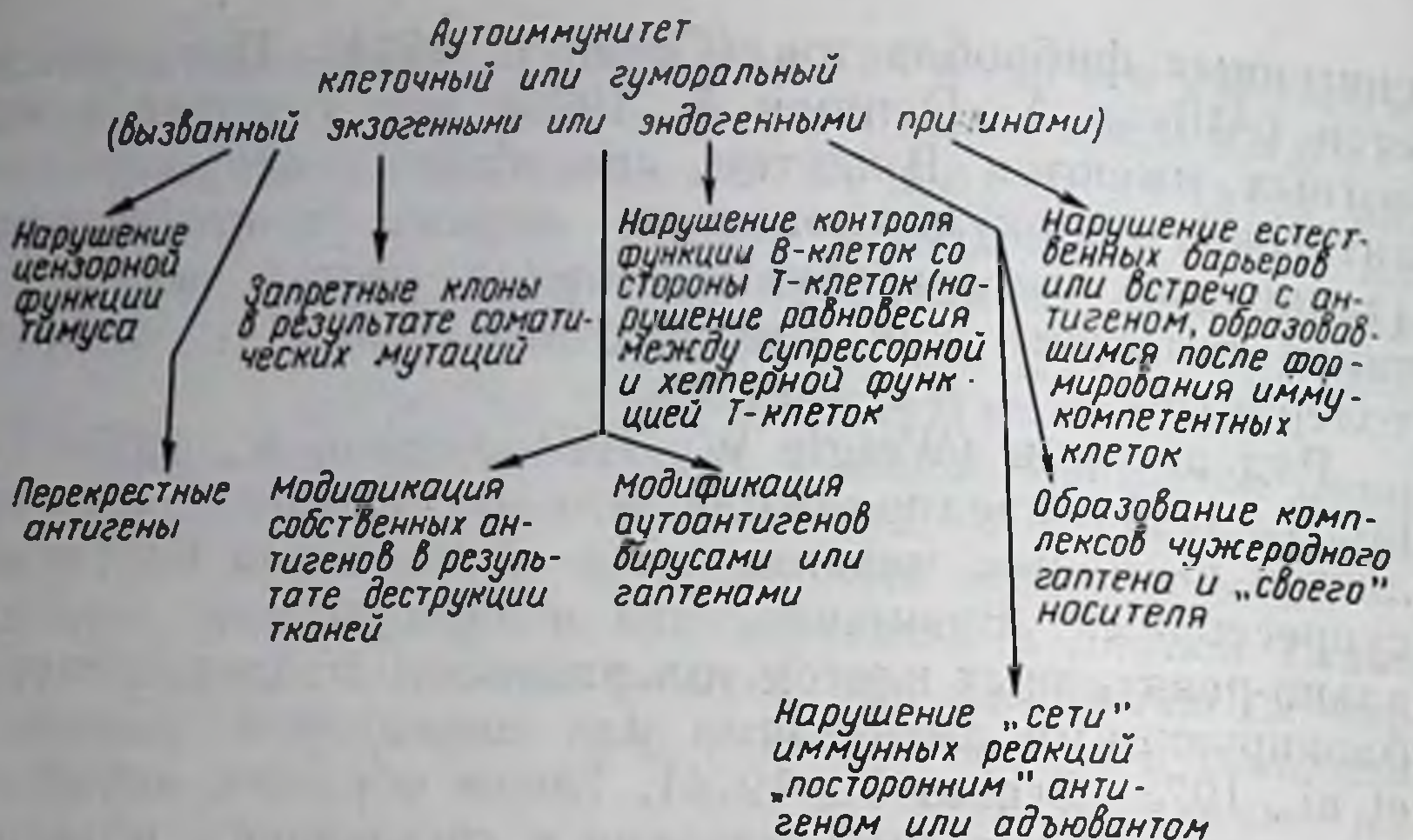


Схема 7. Изображение возможных механизмов аутоиммунных реакций.

реагируют совсем другие клетки, а в дальнейшем иммунный ответ направляется против тканей, подвергшихся деструкции, например, в результате воспаления (т. е. измененных), либо вначале реагируют клетки, комитированные против чужеродных антигенов, случайно обладающие способностью реагировать со своими тканями с низким аффинитетом, а затем в результате деструкции тканей (первоначально незначительной) вовлекаются и другие клоны клеток реагирующих на измененное «свое».

Г. Нойман (1975) считает, что перекрестно реагирующие антигены снимают толерантность путем элиминации «негативных» Т-клеток перекрестно реагирующими «позитивными» антителами.

Наиболее логичным объяснением развития аутоиммунной реакции на чужеродные антигены с точки зрения теории сетей (см. главу 2) является «гиперфункция клеток», реагирующих на антиген, с последующим вовлечением в ответ клеток против идиотипа реагирующих иммуноцитов, и т. д.; при этом случайно может быть мобилизована популяция клеток, реагирующих против собственных тканей. Разумеется, в этом случае характер чужеродного антигена не безразличен, так как от него зависит идиотип первоначально реагирующих иммуноцитов, т. е. направление «сети» ответов (рис. 19). Можно предположить, что при нормальном иммунном ответе реакция против идиотипов постепенно

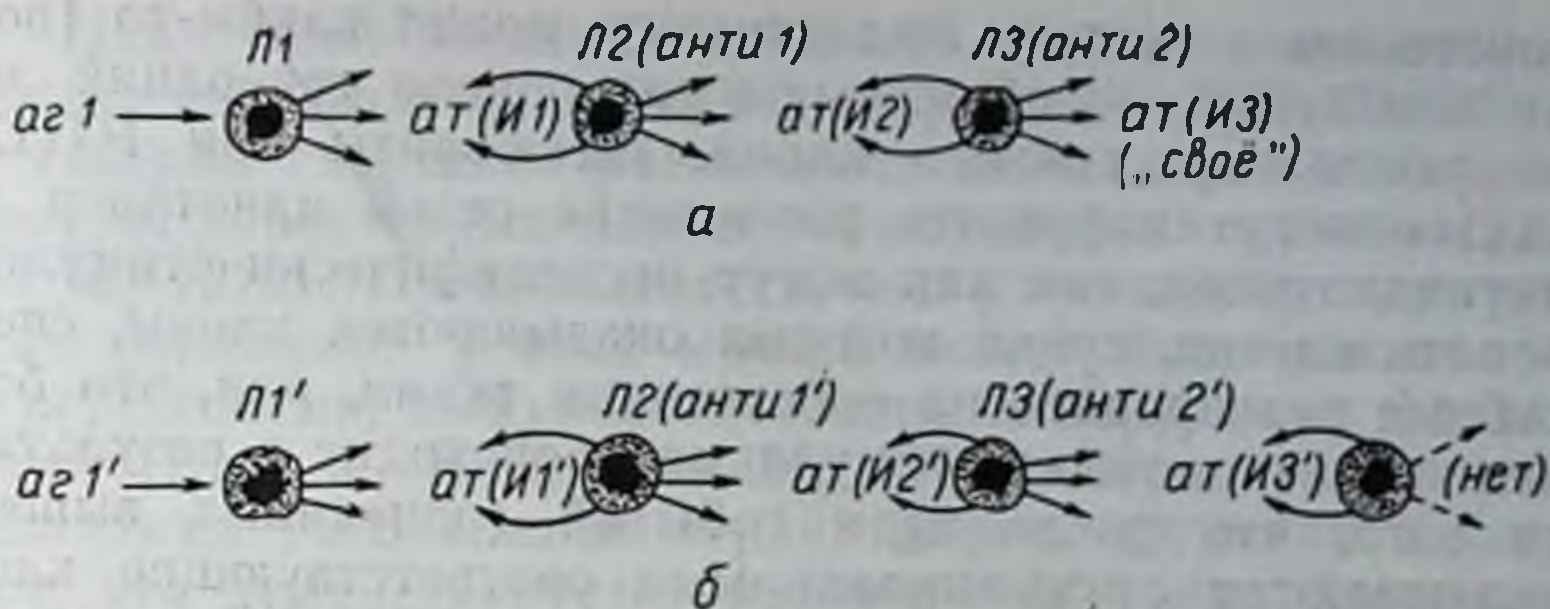


Рис. 19. Возможность возникновения аутоиммунной реакции при «угасании» нормального иммунного ответа на внешний антиген. а — развитие аутоиммунной реакции; б — нормальное угасание иммунного ответа с помощью супрессии антиидиотипическими антителами; ag — антиген; л — лимфоциты; ат — антитела; и — идиотип.

ослабевает из-за снижения силы исходного стимула и степени иммунного ответа против каждого последующего идиотипа. Если же на каком-то этапе, когда антиидиотипическая реакция еще сильна, мобилизуется клон клеток, способных реагировать против «своего», то дальнейшая реакция будет развиваться уже в связи с деструкцией, вызванной случайно агрессией этого клона. Вероятность (I) развития иммунного ответа к собственным тканям можно выразить формулой:

$$I = \frac{Pf}{nt},$$

где P — сила иммунного ответа на чужеродный антиген, f — степень сродства к каким-то собственным антигенам-мишеням, n — число генераций антиидиотипических клонов, которые будут участвовать в ответе, прежде чем в реакцию будет вовлечен клон, реагирующий против органа-мишени, t — время генерации каждого клона.

Сила иммунного ответа может иметь значение в связи с тем, что при более сильном ответе потребуется больше генераций антиидиотипических клонов, чтобы его погасить (введение адъювантов усиливает риск аутоиммунного ответа, усиливая первоначальную реакцию и, кроме того, может быть, укорачивая время генерации антиидиотипических клонов). Естественно, что чем меньше генераций должно пройти, прежде чем будет вовлечен в реакцию агрессивный клон, тем больше опасность развития аутоиммунной реакции. Сродство антигена к

собственным тканям, по-видимому, может каким-то (пока неясным) способом уменьшать число генераций до индукции агрессивного клона. Адьюванты или РТПХ также могут нарушить равновесие сетей идиотипов и антиидиотипов, так как могут неспецифически стимулировать клетки, среди которых оказываются клоны, способные реагировать на собственные ткани, или, что более вероятно, такая стимуляция происходит в результате того, что после цепи событий (описанных выше) оказываются стимулированными соответствующие клоны (РТПХ на более поздних стадиях может, наоборот, обладать не стимулирующим, а иммунодепрессивным действием).

Чужеродные антигены, например гаптены (лекарства, химические аллергены и др.), могут соединяться после попадания в ткани с «собственными» белками, вызывая их конформационные изменения, так что эти комплексы гаптен — носитель начинают распознаваться как чужеродные¹ (Лямперт И. М., Данилова Т. А., 1975; Glynn L., Holborow E., 1971; Allison A., 1975). Вирусы могут изменять клетки хозяина таким образом, что иммунокомпетентные клетки распознают их как чужеродные (Peltier A. et al., 1976). Вирусы и другие вещества могут, например, включаться и проявляться на мембранах клеток таким образом, что они распознаются продуктами МНС, в частности Ig-генов (P. Doherty, R. Zinkernagel, 1975).

Давно известно, что классической моделью аутоиммунитета является гиперпродукция антител, т. е. гиперфункция В-клеток (при этом функция Т-клеток подавлена). Предполагается, что мишенью для воздействия, приводящего к снятию толерантности, являются тимус и Т-клетки. При аутоиммунных процессах в тимусе часто обнаруживается атрофия корковой зоны, развиваются тимомы и зародышевые центры (Bugnet F., 1971), развивается недостаточность тимического фактора (Bach J., 1977), антитела к тканям тимуса постоянно обнаруживаются при аутоиммунных процессах у людей и животных (Лямперт И. М., 1976).

¹ В строгом смысле этот процесс можно назвать аутоиммунным лишь в том случае, если только первоначально реакция идет на модифицированные антигены, а затем на неизмененные собственные ткани.

Наилучшей экспериментальной моделью аутоиммунитета являются мыши NZB и гибриды F1 (NZB × NZW), у которых спонтанно развивается целый комплекс признаков, характерных для аутоиммунной патологии (Talal N., 1976). Предполагается, что развитие аутоиммунных поражений у этих мышей может быть связано с генетическими, иммунологическими и вирусными факторами (Bach J., 1973; Talal N., 1978). Основную роль в патологии NZB мышей играет дефект функции Т-клеток, что демонстрируется нарушением у них формирования клеточного иммунитета на фоне гиперфункции гуморального (Schirai T. et al., 1973), а также снятием некоторых патологических реакций тимозином (Dauphinee M., 1974). Предполагается, что у NZB мышей имеется дефект Т-клеток-супрессоров (Dauphinee M., Talal N., 1973; Goldstein A., 1973).

То, что развитие аутоиммунных заболеваний в первую очередь связано с поражением Т-клеток, отмечено и при обследовании больных аутоиммунными заболеваниями, у которых чаще всего функция Т-системы снижена (Ковальчук Л. В., 1976). Предполагается, что механизмом снятия толерантности может быть нарушение контроля функции В-клеток со стороны Т-клеток-супрессоров (Griscelli C., 1976). Удаление Т-клеток из организма некоторых линий мышей, крыс, кур приводит к развитию аутоиммунных реакций (Gershon R., 1975). Как считают N. Talal и D. Steinberg (1974), развитие аутоиммунных заболеваний связано с дефицитом Т-клеток и стимуляцией В-клеток, обусловленной генетическими факторами или латентной вирусной инфекцией.

В то же время в некоторых экспериментальных условиях (а также у людей) имеет место гиперфункция Т-клеток (обычно специфически сенсibilизированных), эта гиперфункция может играть роль в патогенезе аутоиммунных поражений. Т-клетки при некоторых аутоиммунных заболеваниях инфильтрируют очаги воспаления, синтезируют медиаторы при контакте с аутоантигеном *in vitro*, обладают цитотоксичностью в тканевой культуре (Griscelli C., 1976). Тимоциты крыс, инкубированные с экстрактами мозга или клетками тестикул сингенных животных и сингенными фибробластами и введенные сингенным реципиентам, вызывали у них развитие аутоиммунного энцефалита или орхита (Cohen I. B., 1974).

Классической моделью получения экспериментальных аутоиммунных поражений является введение антигена с полным адьювантом Фрейнда. Механизм этого явления пока неясен. F. Burnet (1971) считает, что модификация иммунного ответа и развитие аутоиммунитета при этом могут быть обусловлены усилением включения антигенных детерминант в поверхность клеток в гранулеме и неспецифической стимуляцией «соседних» клеток большим количеством иммуноцитов, реагирующих на микобактериальный антиген, вводимый в адьюванте; стволовые клетки, дифференцирующиеся в иммуноциты, подвергаются при этом менее строгой цензуре в отношении способности реагировать на собственные антигены.

Следует отметить, что даже в экспериментальных условиях очень трудно установить, клеточный или гуморальный иммунитет является ведущим в том или ином патологическом процессе, моделирующем аутоиммунные поражения, поскольку в типичной модели с использованием адьюванта Фрейнда развиваются оба типа реакций. С помощью иммунной сыворотки удалось воспроизвести, например, аутоиммунный тиреоидит, а сенсибилизированными клетками, например, аутоиммунный энцефаломиелит (Glynn L., Holborow E., 1971). Интересно, что в опытах C. Brown (1967) пассивный перенос антител животным, у которых был активно индуцирован лишь клеточный иммунитет к антигенам тестикул и, наоборот, перенос сенсибилизированных лимфоцитов животных с активно индуцированным синтезом антител, воспроизводили аутоиммунный орхит. При наличии (в изолированном виде) того или другого феномена аутоиммунный процесс не развивался.

Генотип макроорганизма играет важную роль в вероятности развития спонтанного и индуцированного аутоиммунного процесса. Различные линии крыс, мышей, морских свинок по-разному устойчивы к индукции аутоиммунных поражений (энцефалит, тиреоидит). Эта способность, по-видимому, связана с MHC (Braley H., 1972; Mullen H. et al., 1972; Williams R. et al., 1973; Bernard R., 1976).

Некоторые аутоиммунные заболевания чаще развиваются у людей, имеющих гаплотип HLA-B8 (болезнь Аддисона, хронический активный гепатит и др.) (Margaraloni J. et al., 1974; Svejgaard A. et al., 1975), HLA-

В27 (анкилозирующий спондилит, уретрит, передний увеит) (Ryder L. P. et al., 1974; McDevitt H., Bodmer W., 1975).

Далеко не все заболевания, которые сопровождаются синтезом противотканевых антител (даже в высоких титрах), можно отнести к аутоиммунным (Рапорт Я. Л., Махлин Н. В., 1973; Лямперт И. М., 1976). Для того чтобы назвать процесс аутоиммунным, надо доказать, что патологический процесс вызван клеточными или гуморальными реакциями, направленными против собственных тканей. Это сделать довольно сложно. Оптимальным вариантом является воспроизведение патологического процесса в экспериментальных условиях путем активной иммунизации или с помощью антител или клеток, введенных пассивно. Лишь некоторые болезни удалось воспроизвести таким способом (энцефаломиелит, тиреоидит, орхит и др.). Н. Spry (1975) делит все аутоиммунные процессы на органоспецифические (эндокринные болезни, гемолитические анемии) и органонеспецифические (системные): системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др. Подобным же образом их классифицирует ряд других авторов (Schulman A., 1974; Rose N., Bigazzi O., 1974).

Наиболее достоверно аутоиммунными заболеваниями можно считать гемолитическую анемию, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, язвенный колит, геморрагический ректоколит и ряд других процессов (см. обзоры: Berg P., 1973; Rose R., Bigazzi O., 1974; Schulman A., 1974; Griscelli C., 1976). Менее вероятно, что аутоиммунными являются ревматоидный полиартрит, хронический активный гепатит, острый и хронический гломерулонефрит и др. (Berg P., 1973; Wetter O., 1975; Griscelli C., 1976).

При заболеваниях, которые с большей или меньшей достоверностью относят к аутоиммунным, обычно обнаруживаются антитела (в высоких титрах) к различным тканевым (чаще всего соединительнотканным) компонентам (коллагену, эластину, базальным мембранам сосудов), к ДНК, РНК (так называемые антинуклеарные факторы), к лимфоцитам и т. д. (Rose N., Bigazzi O., 1974; Peltier et al., A. 1975; Elke M., 1976). При этой патологии также часто обнаруживаются антитела к органным антигенам (в первую очередь при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях). Во мно-

гих случаях удастся выявить и клеточный иммунитет к аутоантигенам.

Роль аутоиммунных реакций при бактериальных и паразитарных инфекциях пока неясна, хотя существует огромное количество работ о развитии сенсибилизации к аутоантигенам (?) при самой различной инфекционной патологии. Некоторые механизмы развития аутоиммунитета, например связанные с наличием «перекрестных» антигенов или адьювантным действием микробов (Учитель И. Я., 1978; Glynn L. E., 1976), вполне могут быть связаны с инфекционным процессом (однако пока это не доказано).

Аллергия

R. R. Coombs и P. C. Cell (1971, 1975) следующим образом классифицируют все аллергические реакции (рис. 20): 1) реакции, обусловленные соединением антигена с антителами (чаще всего реакинами), в которые вовлекаются базофилы или тучные клетки, с последующим выделением растворимых медиаторов; 2) цитотоксические реакции, когда взаимодействие антиген — антитело происходит на мембранах клеток и тканей (не базофилов и тучных клеток), антиген может принадлежать клетке или быть на ней адсорбирован¹. В этой реакции часто участвуют комплемент, В-клетки, а также А-клетки, «вовлеченные» в нее антителами; в этот тип реакций R. Coombs и P. Gell включают взаимодействие, протекающее не только с повреждением клеток, но и с их стимуляцией. I. Roitt (1972) выделяет даже специальный пятый тип гиперчувствительности — стимуляторный, что с нашей точки зрения недостаточно аргументировано; 3) реакции, обусловленные циркулирующими комплексами антиген — антитело, с участием комплемента; в эту реакцию вовлекаются ПМН и макрофаги, их повреждение сопровождается выделением ферментов лизосом; 4) реакции замедленной гиперчувствительности, обусловленные действием сенсибилизированных Т-лимфоцитов, которые либо обладают цитотоксичностью, либо выделяют медиаторы, обладающие такими свойствами.

¹ Если антитела специфически взаимодействуют с клетками, против которых они выработаны, то это уже не аллергия, а аутоиммунитет. — Прим. авторов.

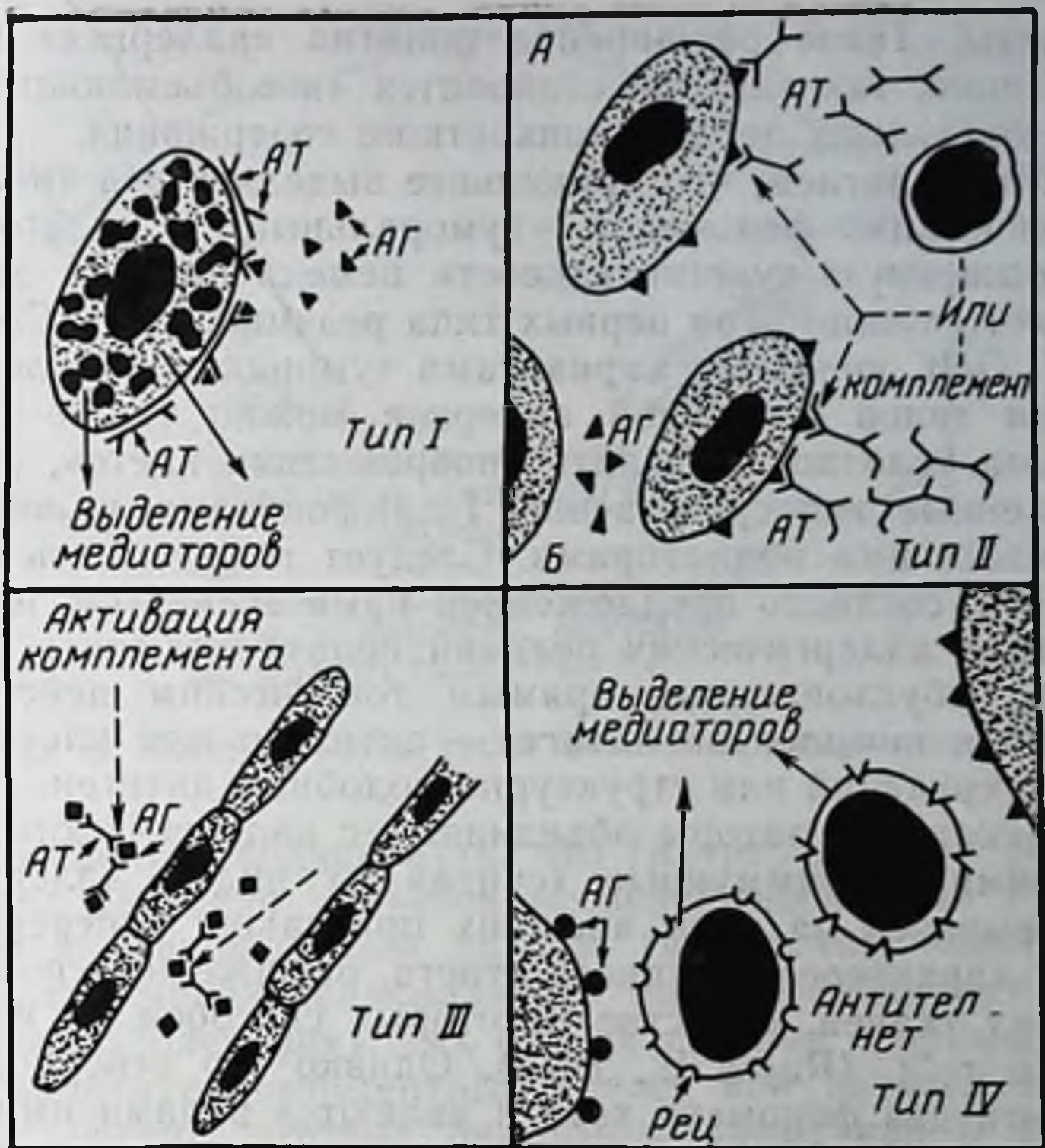


Рис. 20. Классификация типов гиперчувствительности (аллергии).

АТ — антитела; АГ — антиген, Рец — рецептор.

Подобным же образом классифицируют аллергические реакции и многие другие авторы (Roitt I., 1973; Rajka E., 1975; Bendixen, G., 1976; Findeisen D., 1977). J. Perys (1973) отмечает, что часто имеют место смешанные реакции, например первого и третьего типов.

Следует отметить, что R. Coombs и P. Gell (как и многие другие авторы) часто включают в категории аллергических реакций феномены трансплантационного иммунитета и аутоиммунитета, обусловленные совершенно другими механизмами: R. Coombs и P. Gell считают аллергией специфически измененное состояние организма после контакта с аллергеном (в иммунологической литературе это состояние определяется как сенсibilизация), а иммунитетом они называют реакции

защиты. Такое расширение понятия «аллергия» неоправданно, так как оно становится «всеобъемлющим» и, следовательно, лишено конкретного содержания.

Мы полагаем, что правильнее выделять два типа аллергических феноменов — гуморальный и клеточный (повышенную чувствительность немедленного и замедленного типов). Три первых типа реакции, по R. Coombs и P. Gell, являются вариантами гуморальной аллергии; среди типов клеточной аллергии можно также (пока весьма условно) выделить повреждения клеток, обусловленные непосредственно Т-лимфоцитами и синтезируемыми ими медиаторами. Следует также иметь в виду, что, согласно предложенной нами схеме (см. ниже), в число аллергических реакций нельзя включать феномены, обусловленные прямым токсическим действием антител, комплексов антиген — антитело или клеток на индуцирующий или структурно подобный антиген.

Некоторые авторы объединяют с аллергическими реакциями аутоиммунные (считая их видом аллергии), основываясь на ряде внешних признаков: гиперергическом характере иммунного ответа, выраженных повреждениях тканей, сходстве некоторых способов их индукции и т. д. (Rajsa E., 1975). Однако это неверно, так как эти два феномена хотя и являются видами иммунопатологии, но совершенно различны по своей природе.

Мы считаем, что аллергия — это феномен приобретенного иммунитета, обладающий основным свойством всех иммунологических реакций — специфичностью, который развивается при повторном контакте с антигеном и характеризуется четырьмя особенностями (схема 8):

1) неспецифическим повреждением тканей в результате последствий специфической реакции антиген — антитело, либо антиген — иммунный Т-лимфоцит;

2) аллергия всегда является вторичным ответом;

3) стандартностью «конечных» реакций, которые можно сгруппировать по различным типам, независимо от вида антигена;

4) часто гиперергическим характером реакции; F. Speer (1975) отмечает, что представление Пирке, который считал аллергией всякую измененную реактивность, в настоящее время отвергнуто, и большинство исследователей и клиницистов считают аллергией только повышенную реактивность.



Схема 8. Место аллергии среди феноменов иммунитета.

Особо следует подчеркнуть, что гиперергическая реакция при аллергии является неспецифической по отношению к поврежденным тканям (в отличие, например, от отторжения трансплантата или развития аутоиммунного заболевания), так как не связана с прямым действием иммунокомпетентных клеток или антител на те ткани, против которых они выработаны, как и на ткани с перекрестно реагирующими антигенами.

То, что конечный эффект в аллергических реакциях (которые всегда сугубо специфичны) является одинаковым, независимо от природы аллергена, было отмечено уже давно (Doerg R., 1951). Этот факт подчеркивают также А. Д. Адо (1970), А. Coombs и Р. Gell (1975), Е. Rajsa (1975). Не вызывает сомнения, что типичным признаком аллергии является деструкция клеток и что повреждение это во многих общепризнанных моделях аллергии является неспецифическим (Lashmann ., 1975; Coombs A., Gell P., 1975; Sell S., 1978).

Антигены, вызывающие аллергию (аллергены), возможно, имеют некоторые структурные особенности; обычно это белки с молекулярной массой не более 60 000 с повторяющимися эпитопами (Aas K., 1978).

По-видимому, аллергические реакции до определенного предела могут быть «полезными», способствовать отграничению очага поражения. Действительно, трудно себе представить, чтобы природа создала абсолютно

вредный для выживания индивидуума механизм. «Ближайшее рассмотрение этого вопроса,— пишет А. Д. Адо (1970), — показывает, что даже в таком бурно протекающем процессе, как анафилактический шок, можно легко рассмотреть элементы защитно-приспособительных реакций. Назначение этих реакций — быстрое очищение и освобождение организма от чужеродного белка и восстановление нарушенного чужеродным белком гомеостаза».

Цель любых иммунных реакций в эволюционном плане — сохранение «особенности» антигенных характеристик каждого индивидуума, одним из механизмов такой реакции защиты является отграничение чужеродного вещества, которое в ряде случаев осуществляется путем механизмов аллергии. Однако вследствие ряда особенностей (генетических, свойств антигена и др.) эта защитная реакция имеет парадоксальный эффект, вызывая патологический процесс, иногда даже со смертельным исходом.

Аллергия немедленного типа.

Механизмы аллергии немедленного типа (особенно I типа по А. Coombs, Р. Gell) изучены довольно хорошо: многие исследователи, говоря об аллергических реакциях, имеют в виду только этот тип аллергии (Nossal G., 1969). Это и понятно, так как в ряде случаев известен ее материальный субстрат, описаны практически все фазы этого типа аллергии, хорошо разработаны экспериментальные модели.

В соответствии с предполагаемыми механизмами (см. рис. 20) мы условно выделяем четыре подтипа аллергических реакций немедленного типа: из них три первых являются аналогичными типам 1—3 по А. Coombs и Р. Gell (1975), а четвертый — гипотетическим вариантом, однако имеющим аналоги в опытах *in vitro*.

А. Д. Адо (1970) выделяет в аллергических реакциях (немедленного типа) три этапа, или фазы — иммунологическую (реакция антиген — антитело), патохимическую (выделение медиаторов) и патофизиологическую (повреждение тканей).

Все эти этапы соответствуют эффекторной фазе иммунного ответа. Аналогичные этапы можно выделить и в «гипотетической» аллергии замедленного типа.

Типичными феноменами первого типа аллергических реакций является анафилаксия, бронхиальная астма, сенная лихорадка, крапивница, отек Квинке (Адо А. Д., 1974; Coombs A., Gell P., 1975).

Все эти реакции связаны, по-видимому, с тем, что синтезируемые в ответ на введение «внешнего» антигена антитела с помощью Fc-фрагмента присоединяются к базофилам или к тучным клеткам, а затем соединяются с антигеном с последующим выделением из клеток биологически активных веществ. В реакциях первого типа участвуют IgE (реагины) и IgG-антитела (оба эти типа антител называют гомоцитотропными) (Адо А. Д., 1971, 1978; Кульберг А. Я., 1975; Ishizaka K. et al., 1970, 1978; Capron A., Dessaint J., 1977).

IgE-антитела отличаются от гомоцитотропных IgG-антител (у человека и животных) термостабильностью, отсутствием комплементсвязывающей активности, способностью к длительной персистенции в коже и другим свойствам (Гущин И. С., 1976; Ovary L., 1973; Movat G., 1976; Ishizaku K., Ishizaka T., 1978).

Основным процессом, предшествующим выделению медиаторов из тучных клеток, является дегрануляция тучных клеток и базофилов (Адо А. Д. и др., 1970; Гущин И. С., 1973, 1976; Andersson B. et al., 1973). После соединения антител с этими клетками в них происходит цепь внутриклеточных реакций, заканчивающихся выделением большого количества биологически активных веществ, таких, как гистамин, серотонин, ацетилхолин, брадикинин, МРВ-А, возможно, простагландины и др. (Адо А. Д., 1970, 1977; Broder I., 1971; Findersen D., 1977; Lichtenstein L., 1978).

В процессе синтеза реагинов происходит кооперация Т- и В-клеток; введение АТС до или во время сенсibilизации подавляет синтез IgE, а в более поздние сроки стимулирует (Stanworth D., 1973); обнаружено два медиатора Т-клеток — стимулирующий и подавляющий синтез IgE (Tada, 1974).

Типичными феноменами второго типа аллергических реакций считаются аллергические лекарственные реакции, такие, как пурпура, гемолитическая анемия, агранулоцитоз (Е. Rajka, 1974; Coombs A., Gell P., 1974; Coombs A., 1976). В этих случаях, по мнению А. Coombs и Р. Gell (1974), реакция антиген — антитело происходит на мембранах клеток и деструкция клетки разви-

вается с помощью фиксированного компонента. Клетки, участвующие в этом типе реакции, также выделяют медиаторы (de Weck A. L., 1975).

К реакциям этого типа А. Coombs и Р. Gell, а вслед за ними и многие другие авторы относят гемолитическую болезнь новорожденных, реакцию на переливание крови, отторжение трансплантата и др. С этим, разумеется, нельзя согласиться, так как объединяются явления совершенно разного порядка: трансплантационный иммунитет (вариант клеточного иммунитета), иммунный ответ на чужеродные эритроциты (в принципе тоже вид трансплантационной реакции, но обусловленной гуморальными механизмами) и лекарственная аллергия, которая в ряде случаев может быть обусловлена действительно аллергическими механизмами, а в других — аутоиммунными при образовании комплекса лекарство — собственный компонент.

Механизмы этого типа аллергии изучены недостаточно. Следует отметить, что во многих случаях феномены, которые относят к аллергическим второго типа, являются реакциями первого или третьего типов или вообще неаллергическими. Если имеет смысл выделять этот тип реакции, то, по-видимому, сюда следует отнести взаимодействия антиген — антитело, протекающие на поверхности нейтрофилов и тромбоцитов (с другой стороны, реакции третьего типа также часто происходят с повреждением этих клеток). Можно также отнести в эту группу реакции антител с антигеном (например, лекарством), фиксированным на поверхности клеток (эритроцитов, тромбоцитов) — приобретенная гемолитическая анемия, тромбоцитотоксическая пурпура. В этих случаях, однако, следует иметь в виду, что подобные же реакции развиваются при прямом действии антиэритроцитарных или антитромбоцитарных антител (аутоиммунный процесс).

Типичными феноменами третьего типа аллергических реакций являются феномен Артюса, сывороточная болезнь и др. (Адо А. Д., 1974). В этих случаях реакция антиген — антитело происходит не на поверхности клеток, а в циркуляции, в процесс вовлекается компонент, фрагменты которого обуславливают хемотаксис нейтрофилов, фагоцитоз комплексов с последующим выделением ферментов лизосом. В аллергических реакциях этого типа участвуют преципитирующие анти-

тела (Адо А. Д., 1974). Для реакций этого типа характерно действие комплексов, образующихся с небольшим избытком антигена, и повреждение стенок сосудов и мембран (часто с участием комплемента) (Coombs A., Gell P., 1975). На нейтрофилах имеются рецепторы для IgG (S. Lawrence et al., 1974; Spiegelberg H., 1975) и при контакте с IgG *in vitro* из нейтрофилов выделяются ферменты лизосом (Henson P. et al., 1972). Это взаимодействие не требует присутствия комплемента. Комплексы антиген — антитело (в присутствии комплемента и без него) реагируют также с тромбоцитами, вызывая выделение из них вазоактивных аминов (Muller-Eberhard H., Luscher F., 1968; Henson P., 1970; Henson P., Spiegelberg H., 1973), IgG фиксируются к тромбоцитам через Fc-фрагмент (как уже сказано выше, трудно провести грань между реакциями второго и третьего типов). А. Coombs и Р. Gell (1974) считают, что к этому типу аллергических реакций относится системная красная волчанка, аутоаллергический гломерулонефрит и т. д. Согласно приведенной выше группировке иммунопатологических процессов, это неверно, так как данные заболевания являются аутоиммунными, а не аллергическими. Вместе с тем отложение иммунных комплексов на мембранах с развитием, например, нефрита при лекарственных поражениях может быть связано с аллергической реакцией третьего типа (но никак не волчаночный нефрит, как считают А. Coombs и Р. Gell).

Пока неизвестно, в каких патологических процессах могут принимать участие механизмы, связанные с действием К-клеток (на клетки-мишени, покрытые антителами). Однако модели *in vitro* такого типа реакций хорошо известны.

Аллергия клеточного (замедленного) типа

Аллергия замедленного типа пока остается в значительной степени гипотетическим понятием. Точно так же как немедленная аллергия является одним из феноменов гуморального иммунитета, замедленная аллергия (гиперчувствительность) должна быть одним из феноменов клеточного иммунитета.

Аллергия замедленного типа (так же как и немедленная), вероятно, развивается (?) в три этапа: 1) сое-

динение антигена с Т-клетками; 2) выделение медиаторов; 3) повреждение тканей. Однако если в первом случае медиаторы выделяют «промежуточные» клетки-мишени: базофилы, тучные клетки, ПМН, то во втором имеется в виду синтез медиаторов Т-клетками; правда, в этом случае может быть второй промежуточный этап — повреждение или мобилизация макрофагов с выходом внутриклеточных ферментов или синтезом «вторичных» медиаторов.

Большинство исследователей и врачей убеждены (пока без достаточных оснований) в том, что примеры замедленной аллергии надо искать при туберкулезе. Мы обсуждали эту проблему в предыдущих работах (Авербах М. М. и др., 1974, 1976). Существует несколько работ, как будто бы свидетельствующих о связи туберкулинового шока с реакциями клеточного иммунитета, в частности о возможности его переноса с иммунокомпетентными клетками (Hall H., Atkins E., 1959; Heise E., Weiser R., 1970; Atkins E., et al., 1978).

С нашей точки зрения наиболее реальным претендентом на модель аллергического патологического процесса замедленного типа является контактный дерматит (вызванный ДНХБ, оксазолоном и др.). Этот вид патологии имеет черты замедленной реакции и клеточного иммунитета, вместе с тем он имеет и черты аллергии, т. е. сопровождается неспецифическим повреждением тканей, вероятно, связанным с выделением медиаторов клеточного иммунитета. Однако в данном случае следует иметь в виду, что гаптен, вызывающий контактный дерматит, может, соединяясь с собственными тканями, вызывать аутоиммунную реакцию. Моделью аллергии замедленного типа можно, по-видимому, считать и феномен Коха (Адо А. Д., 1970).

Если рассуждать по аналогии с немедленной аллергией, то можно полагать, что в различных ситуациях Т-лимфоциты могут либо непосредственно действовать на «посторонние» клетки-мишени, либо выделять неспецифически действующие медиаторы. Возможно также вооружение этими медиаторами макрофагов. Все эти возможности продемонстрированы в опытах *in vitro*. Однако пока нет моделей замедленной аллергии *in vivo*, на которых они могли бы быть проверены. В этом плане существует ряд вопросов, которые ждут разрешения: 1) какие клетки являются мишенями для аллергическо-

го повреждения Т-лимфоцитами; 2) каким образом Т-лимфоциты осуществляют выбор неспецифической мишени, т. е. имеются ли на каких-то типах клеток рецепторы для Т-клеток или их медиаторов (такие рецепторы, по-видимому, есть на макрофагах, но неясно, имеют ли они отношение к аллергическому повреждению этого типа клеток); 3) каковы последствия аллергического повреждения клеток-мишеней, приводят ли они к выделению биологически активных веществ, нарушению проницаемости, каков местный и общий конечный эффект аллергических реакций замедленного типа.

Известно, что в одинаковой ситуации аллергические реакции развиваются у одних индивидуумов и не развиваются у других. Существуют данные о том, что синтез реагинов сильно отличается у разных линий крыс (Murphey A., 1974). Частота некоторых аллергических болезней и активность синтеза реагинов имеют определенную степень корреляции с HLA-B7 (Levine B. et al., 1973; Blumenthal M. et al., 1974; Aas K., 1977). Все это заставляет предположить, что генетические механизмы могут играть определенную роль в аллергических реакциях.

В заключение данного раздела необходимо еще раз подчеркнуть, что аллергические реакции всегда представляют собой вторичный иммунный ответ, так как в их основе лежит реакция антигена с многочисленными потомками клеток памяти или их «продуктом» — антителами. В процессе индукции аллергических реакций различают инкубационный период (обычно от 5 до 15 дней) и состояние «готовности», развивающееся к концу этого периода (Адо А. Д., 1970, 1977; Raika E., 1974). События, происходящие в инкубационный период, невозможно отличить от событий в соответствующий период при любой другой форме иммунного ответа. Более глубокое изучение этих событий должно помочь понять, что лежит в основе «парадоксальной» реакции, развивающейся вместо нормального анамнестического ответа; единственным известным отличием при немедленной аллергии является продукция уже при первичном ответе антител особого типа (IgE, гомоцитотропных IgG). В случае замедленной аллергии, выявляемой, например, некротическими кожными пробами, интересно было бы изучить степень продукции различных типов медиаторов

(ЛТ, МИФ) по сравнению с нормальным иммунным ответом.

Аллергия может быть индуцирована основными возбудителями инфекционных болезней (типичный пример — инфекционная бронхиальная астма), поэтому роль этого феномена, вероятно, значительна при многих инфекциях в гораздо большем числе случаев, чем это установлено в настоящее время (Niegers G., Niegers G., 1976). Так, при аллергическом процессе в зоне воспаления может происходить гибель микробов (Singer J. M., 1977). IgE-антитела и иммунные комплексы могут активировать макрофаги, ПМН и эозинофилы (Carpon A., 1977). И наоборот, концентрация в месте аллергических реакций токсических продуктов может приводить к гибели защитных клеточных элементов (Ginsburg I., 1976), замедлению элиминации бактериальных антигенов, повреждению, индуцированному иммунными комплексами и избыточной продукцией биологически активных веществ (Turk J. L., 1976), а возможно, и цитотоксическим действием Т-лимфоцитов и синтезируемых ими медиаторов (Singer J. M., 1977).

Иммунодефициты

Третий вид иммунопатологии в отличие от двух остальных характеризуется не гипер-, а гипофункцией иммунной системы. Этот тип нарушения иммунного ответа встречается в классическом варианте гораздо реже, чем остальные. Иммунодефициты в наиболее широко употребляемом значении этого термина — это врожденные нарушения функции иммунокомпетентных клеток. Вместе с тем и во взрослой жизни в результате перенесенных патологических процессов (травматический или ожоговый стресс, тяжелые инфекции, серьезные нарушения питания) может также иметь место выраженное подавление иммунокомпетентных систем. Иммунодефицит может быть индуцирован «сознательно» иммунодепрессантами при попытке трансплантации органа или при лечении опухолей. Подробнее об иммунодефицитах см. в работах Ю. М. Лопухина, Р. В. Петрова, 1975), Н. Fudenberg (1972), Н. Valdimarsson (1975); Доклад научной группы ВОЗ — МРЖ иммунология, 1978, № 3.

«Конкуренция» клеточного и гуморального иммунитета

В данном разделе мы считаем целесообразным разоб-
раться еще одну проблему, которая тесно связана с им-
мунопатологией, — это так называемая конкуренция
клеточного и гуморального иммунитета. Существует це-
лый ряд наблюдений, полученных в экспериментальных
исследованиях и в клинической практике о том, что
клеточный или гуморальный иммунитет может разви-
ваться изолированно, один из них может играть пре-
имущественную роль в элиминации тех или иных анти-
генов, один из этих феноменов может ингибировать
другой и, наконец, результатом такой ингибиции может
быть развитие патологического процесса.

Так, существуют способы, дозы и химические моди-
фикации антигенов для индукции только клеточного или
только гуморального иммунитета. Например, так назы-
ваемые Т-Н-антигены индуцируют пролиферацию В-кле-
ток и синтез иммуноглобулинов, не действуя на Т-клет-
ки. Существуют дозы и способы введения ряда Т-З-ан-
тигенов, которые могут индуцировать клеточный, но не
гуморальный иммунитет (Брондз Б. Д., 1965; Turk J. L.,
1967). Имеются также Т-митогены, не действующие на
В-клетки, они, а также ряд антигенов могут индуциро-
вать Т-клеточную пролиферацию и цитотоксичность, не
индуцируя синтез антител (Авербах М. М. и др., 1976).

Известно, что некоторые иммунодепрессанты (напри-
мер, АЛС, имуран) подавляют в большей степени кле-
точный, чем гуморальный иммунитет, другие, такие, как
циклофосфан (в некоторых условиях опыта), цитозан-
арабинозид в большей степени подавляют гуморальный
иммунитет. Существует ряд других способов «изолиро-
ванного» подавления гуморального или клеточного им-
мунитета.

У людей известны врожденные заболевания, при ко-
торых патологически нарушена (подавлена) преимуще-
ственно (иногда почти исключительно) функция Т- или
В-клеток. В этих случаях изолированно нарушается ли-
бо клеточный, либо гуморальный иммунитет (Лопу-
хин Ю. М., Петров Р. В., 1975).

Клеточный и гуморальный иммунитет играют веду-
щую роль в сопротивляемости к разным инфекциям;
например, клеточный при туберкулезе, бруцеллезе, леп-

ре и др., а гуморальный при дифтерии, столбняке, гангрене и др.

Уже только эти факты наводят на мысль, что между клеточным и гуморальным иммунитетом существуют какие-то «конкурентные» взаимоотношения. Однако имеются и более прямые наблюдения, свидетельствующие о такой «конкуренции». Так, подавление В-клеток циклофосфаном усиливает клеточный иммунитет (Turk J. L., 1975). Хорошо известно, что при так называемом феномене иммунологического отклонения синтезируемые антитела ингибируют развитие клеточного иммунитета (Asherson G. L., 1967). Аналогичным образом развивается феномен «усиления» — ингибция приживления трансплантата или опухоли с синтезируемыми или пассивно введенными антителами (Kallis N., 1958). Здесь же можно сослаться на хорошо известную врачам ситуацию: развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний при подавленном клеточном иммунитете (Michel F. B., 1976; Bach J. P., 1977). Все эти данные, большинство из которых все же являются косвенными, свидетельствуют о том, что конфронтация двух основных иммунологических феноменов — это, вероятно, универсальное явление. Из этого положения можно сделать практический вывод, что при самых различных патологических состояниях необходимо воздействовать на них целенаправленно и «изолированно», угнетая один и стимулируя другой феномен.

Инфекция и иммунопатология — это очень часто сочетающиеся процессы. Известно, что существует так называемая инфекционная бронхиальная астма — аллергический процесс, первоначально индуцированный бактериальными антигенами; как было уже сказано выше, не исключено, что бактериальные перекрестно реагирующие антигены являются одним из «этиологических факторов» развития аутоиммунных заболеваний. В то же время при иммунодефицитах (как врожденного, так и приобретенного характера) постоянно развиваются инфекции (сепсис, рецидивирующие пневмонии, кандидоз и др.). Иначе говоря, инфекционный агент может быть этиологическим фактором иммунопатологического процесса и, наоборот, патология иммунокомпетентных клеток предрасполагает к развитию инфекции.

В заключение следует подчеркнуть, что хотя очень часто у постели больного и в условиях эксперимента

создается впечатление о гипо- или гиперергическом патологическом характере иммунного ответа, едва ли имеет смысл слишком расширять рамки иммунопатологии. В группу иммунопатологических процессов разумно включать только те клинические и экспериментальные феномены, которые действительно развиваются из-за патологической гипо- или гиперфункции иммунной системы. Иммунопатологией никак нельзя считать реакцию на переливание крови или отторжение трансплантата, так как это обычный вторичный иммунный ответ; хорошо известно, например, что титры антител при повторном введении столбнячного анатоксина (как и любого другого антигена) повышаются в сотни и тысячи раз, однако никто не считает такую реакцию патологической. Специфическая ареактивность в результате предшествующего контакта с антигеном (толерантность) также является нормальным (зависящим от дозы) иммунным ответом, тогда как аллергия, например, развивается, сохраняя свои основные черты в широком диапазоне концентраций антигена.

Мы посвятили специальную главу иммунопатологическим процессам не только потому, что это чрезвычайно важные в теоретическом отношении иммунологические модели, но также потому, что аллергия и аутоиммунитет (наряду с раком, который также в определенной степени можно считать иммунопатологическим процессом) являются болезнями XX века, связанными с изменениями, происходящими в окружающей среде в эпоху цивилизации.

Часть II

ПРИБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Глава 9

ТУБЕРКУЛЕЗ

Хорошо известно, что существует предрасположенность к заболеванию туберкулезом. Об этом свидетельствует по крайней мере то, что при массивном (например, семейном) контакте далеко не у всех членов семьи развивается эта инфекция.

В последние годы показана связь индивидуальной восприимчивости животных к этому заболеванию с МНС. Так, в экспериментах на мышах установлена различная сопротивляемость к туберкулезу при разных H2-гаплотипах (Авербах М. М. и др., 1976; Мороз А. М., 1976; Youmans G. P. et al., 1972). В экспериментах на конгенных (и неконгенных) мышах и гибридах показано (Мороз А. Н., Торанджадзе В. Г., 1976), что чувствительность к туберкулезной инфекции детерминируется генами, находящимися как в H2-комплексе, так и вне его. Наиболее чувствительной к туберкулезу оказалась линия I/St (H2^J), наиболее резистентной A2g (H2^a), а среди конгенных наиболее чувствительными были линии C3HSW (H2^b) и B10:RIII (H2^r) и наиболее резистентными C3HJK (H2^J) и B10:D2 (H2^d), причем резистентность к туберкулезу коррелировала со способностью развивать клеточный иммунитет. У мышей высокорезистентных линий (в отличие от чувствительных) вакцинация БЦЖ оказывала выраженный протективный эффект (Торанджадзе В. Г., 1978). Установлено также, что резистентность к туберкулезу у мышей наследуется по доминантному типу (Авербах М. М. и др., 1978). Подробные же данные получены в экспериментах на цыплятах (Karakos J. et al., 1974). В настоящее время получены указания на то, что у

людей имеется некоторая связь реактивности на туберкулин, способности усиливать протективную активность после вакцинации и чувствительности к туберкулезу с системой HLA (Авербах М. М. и др., 1978; Егоров И. К., 1978; Buckley et al., 1977). О роли генотипа в сопротивляемости к туберкулезу свидетельствует значительно более высокая конкордантность в заболеваемости этой инфекцией у монозиготных, чем у дизиготных близнецов (Comstock G. B., 1978).

Описание механизмов приобретенного иммунитета целесообразно начать с феноменов клеточного иммунитета, так как этот тип иммунного ответа при туберкулезе изучен наиболее глубоко.

Известно много попыток «разделить» сопротивляемость к туберкулезу и клеточный иммунитет. Для этих целей применяли ряд методов, в первую очередь десенсибилизацию с помощью туберкулина. Следует отметить, что десенсибилизация в таких опытах чаще всего не удавалась (обзор работ на эту тему см.: A. Rich, 1951). Поиски фракции, которая индуцировала бы «иммунитет» (повышенную сопротивляемость) без «туберкулиновой аллергии» (клеточного иммунитета), обычно были безуспешны, за исключением работ G. Youmans и A. Youmans (1965, 1975), которые сообщили, что им удалось повысить сопротивляемость к туберкулезной инфекции без индукции клеточного иммунитета у мышей с помощью рибосомной фракции микобактерий. Однако другие авторы (Романова Р. Ю., 1976; Ribi E. et al., 1972) не подтвердили это наблюдение.

Клеточный иммунитет к антигенам микобактерий можно «перенести» с лимфоцитами периферической крови, лимфатических узлов или лимфы грудного протока (Chase M., 1945; Lawrence H. C., 1958). Позже было установлено, что таким же способом можно перенести повышение резистентности к инфекции, вызываемой вирулентными микобактериями туберкулеза (Клюев В. А., 1973; Suter E., 1960; Lefford M., 1975). Доказано, что обработка лимфоцитов АЛС (Авербах М. М. и др., 1973) и анти-Θ-сывороткой (North R. et al., 1974; Lefford M., 1975) ингибирует их способность к переносу клеточного иммунитета и повышенной сопротивляемости. Показано также, что обработка животных АЛС снижает сопротивляемость к туберкулезной инфекции (Авербах М. М. и др., 1973; Jamamoto K., 1972; АЛС

снимает также протективный эффект вакцинации БЦЖ (Мороз А. М., 1973). Подобным же действием обладают препараты, которые подавляют преимущественно клеточный (имуран) или клеточный и гуморальный иммунитет (циклофосфан) (Абрамова З. П., 1973; Müllergova M., 1973, 1974).

Сопrotивляемость к туберкулезу также резко снижается (на фоне подавления клеточного иммунитета) у В-мышей, у пи/пи или NZB мышей и даже у взрослых тимэктомированных (без облучения) животных (через 6 мес после тимэктомии) (Авербах М. М. и др., 1976; Collins F., Morrison E., 1975). Более того, введение вакцины БЦЖ таким животным приводит к неудержимому размножению этого штамма микобактерий и летальной инфекции (Мороз А. М. и др., 1976; Morrison E., Collins F., 1976). Клеточный иммунитет и резистентность к инфекции восстанавливаются после подсадки тимуса или переноса Т-лимфоцитов (Ueda K., 1977). Восстановить сопротивляемость к туберкулезу можно и с помощью препаратов, активирующих Т-клетки (тимозин и др.) (Collins F., 1976). Эти препараты также усиливают сопротивляемость к заражению туберкулезом интактных мышей (Литвинов В. И. и др., 1978).

В настоящее время высказано предположение о том, каким образом клетки-эффекторы клеточного иммунитета оказывают свое регулирующее влияние на взаимодействие макрофагов с микобактериями. В опытах *in vitro* установлено, что Т-лимфоциты и синтезируемые ими медиаторы усиливают фагоцитарную активность макрофагов¹ — захват микобактерий, активность ферментов лизосом, окислительные процессы в макрофагах (Авербах М. М. и др., 1973, 1974; Nathan C. et al., 1973; Sahal D., Youmans G., 1975). Предполагается, что такие активированные макрофаги не только более эффективно захватывают микобактерии, но и ингибируют их размножение (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Sahal D.,

¹ Предполагалось, что ведущим бактерицидным механизмом является образование фаголизосомы с последующим воздействием лизосомных ферментов (Kapal K., Kondo E., 1972). Однако, учитывая кислотоупорность микобактерий, этот механизм едва ли может быть решающим. Наиболее вероятно, что микобактерии в макрофагах не разрушаются, а просто создаются условия, препятствующие их размножению, например в результате образования перекисей (van Furth R., 1975; Klebanoff S., 1976).

Yountans G., 1975; Opreescu C., 1975). Аналогичным образом показано, что бактерицидная и энзиматическая активность макрофагов усиливается *in vivo* после иммунизаций БЦЖ (Dannenberg A. et al., 1973; Ando M. et al., 1977).

Все эти работы свидетельствуют о том, что клеточный иммунитет является ведущим звеном в сопротивляемости к туберкулезной инфекции и что клетки-эффекторы клеточного иммунитета оказывают свое регулирующее влияние через систему макрофагов, усиливая их фагоцитарную активность.

Менее ясна роль гуморального иммунитета в сопротивляемости к туберкулезу. Самые различные антитела обнаруживаются при туберкулезе с помощью практически любых реакций.

Вместе с тем имеется очень мало данных о том, что пассивное введение антител, содержащихся в иммунных сыворотках, усиливает сопротивляемость к туберкулезу, хотя некоторым авторам удалось с помощью таких сывороток ограничить размножение микобактерий *in vivo* (Rowley D., 1958; Lurie M., 1964; Riggardo Z., Middlebroock G., 1974).

Следует, однако, отметить, что, по данным М. Kato (1972), пока не подтвержденным, антитела к корд-фактору (вероятный фактор вирулентности микобактерий) повышают сопротивляемость к туберкулезу в эксперименте.

В опытах *in vitro* также только отдельным исследователям удалось усилить фагоцитарную активность макрофагов с помощью противотуберкулезных антител (Дыхно М. М. и др., 1974; Fong J. et al., 1957). В то же время установлено, что иммунодепрессанты, в большей степени подавляющие гуморальный, чем клеточный иммунитет (например, хлорамфеникол), не действуют (Абрамова З. П., 1976) или даже благоприятно действуют (Mullerova M. et al., 1973) на сопротивляемость к туберкулезу. На сопротивляемость к туберкулезной инфекции также не влияет бурсэктомия (Cheville H., Richard R., 1971).

Существуют также наблюдения, что антитела, синтезируемые в высоких титрах, могут оказывать неблагоприятное влияние на течение туберкулезной инфекции (Авербах М. М. и др., 1977; Литвинов В. И. и др., 1967; Lenzin L. et al., 1977). Например, в исследованиях

М. М. Авербаха с соавт. (1977) показано, что у кроликов, предварительно сенсibilизированных многократным введением микобактерий, в том случае, когда после заражения резко выражен синтез антител, происходит подавление клеточного иммунитета с диссеминацией процесса. Наоборот, при выраженном клеточном и сниженном гуморальном иммунитете образуется ограниченный туберкулезный очаг (типа туберкуломы). Возможно, что определенную роль в сопротивляемости к туберкулезу играет «местный иммунитет», по крайней мере содержание IgA в секрете пораженного легкого при данной инфекции снижено (Hus L., 1974).

Роль третьего основного иммунологического феномена — толерантности при туберкулезной инфекции, практически только в последние годы начали исследовать достаточно интенсивно. Давно было известно, что неонатальной инъекцией туберкулина можно получить толерантность как в отношении клеточного, так и гуморального иммунитета (Asherson G., 1963; Janicki B., 1968, 1970; Yamamoto K., 1971). И лишь в последние годы установлено, что сочетанное введение антигенного комплекса из микобактерий БЦЖ и циклофосфана может индуцировать у взрослых мышей специфическую ареактивность (полное подавление клеточного и частичное гуморального иммунитета), которая оказывает отрицательное действие на течение туберкулезного процесса (Авербах М. М. и др., 1978; Марков А. Н., 1978). Подобным же образом более бурное прогрессирование туберкулеза развивается после предварительной многократной иммунизации мышей РРД, когда образуются антитела в высоких титрах и после заражения не формируется клеточный иммунитет (вероятно, имеет место развитие иммунологического отклонения) (Литвинов В. И. и др., 1978).

Имеет смысл также кратко остановиться на проблеме аллергии при туберкулезе. Раньше считалось, что кожная туберкулиновая проба является типичным примером замедленной аллергии, в настоящее время хорошо известно, что этот тест клеточного иммунитета (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Turk G. L., 1971, 1976), хотя возможно, что, например, при некротических пробах в них присутствует аллергический компонент.

Существует также мнение, что казеоз при туберкулезе легких является аллергической реакцией. J. Romeyn

(1967) полагает, что образование кезеоза связано с реакцией антиген — антитело. Вместе с тем G. Maskanes (1974), A. Dannenberg и соавт. (1976) считают, что разжижение кезеозных очагов происходит под действием макрофагов, скапливающихся в очагах поражений. К сожалению, на самом деле о роли аллергического компонента в образовании некроза пока ничего конкретно не известно. Ранее ряд авторов предполагали, что можно разными компонентами микобактерий туберкулеза индуцировать только аллергию (так, эти авторы называли клеточный иммунитет, тестируемый кожной пробой) или только иммунитет (при этом имелась в виду повышенная сопротивляемость к туберкулезу) (Takahasy Y., 1969; Youmans G. et al., 1975); в настоящее время это не подтвердилось.

Что касается немедленной аллергии, то IgE-антитела при туберкулезе практически не обнаруживаются, а IgE присутствует в таких же концентрациях, как и у здоровых людей. Иммунные комплексы (включающие антигены микобактерий) при туберкулезе редко определяются в крови, а об их наличии в тканях ничего неизвестно. В общем, роль IgE и иммунных комплексов в патогенезе туберкулеза едва ли является существенной.

Иммунологические исследования нашли довольно широкое применение в фтизиатрической клинике. Они применяются для самых различных целей, из которых основными являются оценка активности туберкулезного процесса и эффективности лечения (Авербах М. М. и др., 1970, 1974, 1976; Чернушенко Е. Ф. и др., 1973, 1977; Гогешашвили Н. В., 1976; Хоменко А. Г., 1978; Favez G., 1969; Takahasy Y., 1969; Shima K. et al., 1976; Nichols A., Horsfield K., 1976) прогноз дальнейшего течения заболевания (Литвинов В. И. и др., 1978); дифференциальная диагностика туберкулеза и других заболеваний (Авербах М. М. и др., 1974, 1976; Чернушенко Е. Ф. и др., 1974, 1978; Хоменко А. Г. и др., 1977; Mayumi T., 1977; Wybran J., 1977; Shohat B., 1977).

При туберкулезе легких уже в течение многих лет применяется иммунотерапия: как стимулирующая терапия с помощью туберкулина (Мирзоян Э. З., 1964, 1970), реже вакцины БЦЖ (Чуканов В. И., 1970), еще реже других препаратов из микобактерий, например туберкулиноактивных пептидов (Yamatiga Y., 1975),

так и депрессивная—кортикостероидами (Рабухин А. Е., 1976). Ранее считалось, что с помощью введения возрастающих концентраций туберкулина можно достигнуть десенсибилизации (снять, как предполагалось, аллергический компонент). Однако в настоящее время создается впечатление, что туберкулин обладает стимулирующим действием, возможно вызывая микровспышку с последующей более быстрой положительной динамикой (Гергерт В. Я. и др., 1977). Кортикостероиды, наоборот, применяются для подавления экссудативного компонента туберкулезного воспаления (Рабухин А. Е., 1970; 1976; Шмелев Н. А., 1972). Возможно, их благоприятное действие обусловлено эффектом на гиперреактивность иммунокомпетентных клеток.

В настоящее время в эксперименте изучено действие на туберкулез ряда препаратов, оказывающих как иммунодепрессивный, так и иммуностимулирующий эффект. В этих экспериментах установлено, что иммуностимуляторы, обладающие преимущественным эффектом на Т-систему (например, тимозин, левамизол), оказывают положительное действие на течение туберкулеза (Литвинов В. И. и др., 1977, 1978).

Мы остановились только на некоторых наиболее важных и интенсивно разрабатываемых аспектах применения иммунологических исследований в клинике фтизиатрии, имеются и другие задачи, для которых они служат. Подробнее эти вопросы, как и многие другие теоретические и прикладные проблемы противотуберкулезного иммунитета, разобраны в монографиях и обзорах, причем в отличие от вопросов иммунитета при многих других инфекциях они достаточно широко освещены в отечественной литературе (Авербах М. М. и соавт., 1974, 1976; Гогешашвили Н. В., 1975; Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С., 1978).

Глава 10

ЛЕПРА

Иммунитет при лепре является не только защитным механизмом, но, вероятно, и основой ряда тканевых повреждений (Codal T., 1974). Однако за эти феномены ответственны различные механизмы (реакции) иммунитета.

Лепра — это, пожалуй, одно из немногих заболеваний, которое можно назвать приобретенным иммунодефицитом, точнее в процессе этого заболевания развиваются (особенно при лепроматозной лепре) резкие нарушения функции иммунокомпетентных клеток (в первую очередь Т-системы). Это заболевание является одним из наиболее ярких примеров того, какую роль может играть иммунологический конфликт и недостаточность иммунокомпетентной системы в патологии.

Обсуждению проблем иммунологии лепры посвящено большое количество обзоров (Погорелов В. Н. и др., 1974; Bryceson A., 1976; Turk J. L., 1976; Levinson A. et al., 1976; Rea J. et al., 1977).

По-видимому, в первую очередь следует подчеркнуть, что широкое распространение этого заболевания, наряду с высокой устойчивостью к нему большинства видов животных и большинства индивидуумов, указывает на возможную генетическую предрасположенность к нему ряда видов и индивидуумов. М. Аве и соавт. (1974) сообщают об исследовании, выполненном на 102 парах близнецов, в котором показана высокая частота конкордантности по лепре монозиготных [у 37 (59,7%) из 62] и более низкая дизиготных [у 8 (20%) из 40] близнецов. Имеются наблюдения о связи HLA и сопротивляемости к лепрозной инфекции, полученные в популяционных исследованиях. Так, U. Joung-haiyud и соавт. (1977) обнаружили у больных лепрой (независимо от типа) в 30,5% случаев HLA-B40 (в контрольной группе 9,33%). Е. Thorsby и соавт. (1973) установили ассоциацию заболеваемости лепрой с гаплотипом HLA-BW50, G. S. Smith и соавт. (1975) — с HLA-A10. А. Dasgupta и соавт. (1975) отметили увеличение при лепре частоты гаплотипа HLA-B8 и уменьшение HLA-A9. S. Nakayama и соавт. (1977) отметили, что у больных лепрой статистически достоверно изменяется частота гаплотипа HLA-AW24 (25,4% у больных и 63,2% в контрольной популяции), а также HLA-A9. Гаплотипы HLA-B8 и BW39 обнаружены только у больных лепрой (у японцев контрольной группы они встречались крайне редко). Однако в ряде исследований такая корреляция была сомнительной (Dasgupta A. et al., 1975; Smith G. et al., 1975) или не установлена (Rees A. et al., 1974). При семейном анализе установлено еще более четко, что связь гаплотипов HLA и чувстви-

ности к лепре имеется (Matties P. L. et al., 1970; McDewitt H. O., Bodmer W. F., 1974; van Rood et al., 1975; 1976). Так, S. Izumi и соавт. (1976) при обследовании 45 больных лепрой японцев из 20 семей установили, что у этих больных статистически достоверно чаще (чем в популяции здоровых лиц) обнаруживались гаплотипы HLA-B7, HLA-A9 и достоверно реже HLA-B15. R. R. de Vries и соавт. (1976) с помощью анализа наследования HLA гаплотипов в семьях, в которых имеются больные лепрой, продемонстрировали, что как чувствительность к данному заболеванию, так и его характер (тип) контролируются по крайней мере двумя доминантными генами в HLA-комплексе, наличие гена *t* предполагает преимущественное развитие туберкулоидной, *l*-лепроматозной, *a*- и *t*-, и *l*-пограничной лепры; эти гены тесно сцеплены с регионом HLA-D. Разумеется, на возможность возникновения и исходы лепры оказывают влияние и многие другие — негенетические факторы. Существует предположение, что полиморфизм HLA-системы может быть обусловлен естественной селекцией в результате болезней (Bodmer W. F., 1972), в таком случае лепра, вероятно, явилась одним из источников такой селекции (Bodmer W. F., 1972; Svejgaard A. et al., 1975).

Определенные сведения о возможной связи сопротивляемости к данному заболеванию и МНС получены и в эксперименте. Так, при заражении безмикробных мышей *M. lepraemurium* у линии СЗН развивается процесс, похожий на лепроматозный, а у С57В1 — на туберкулоидную лепру человека, как по морфологическому характеру процесса, так и по состоянию клеточного иммунитета (Closs O. et al., 1974, 1975). Однако, как и при туберкулезе, роль генотипа в развитии (или неразвитии) заболевания лепрой не следует преувеличивать, так как при этих заболеваниях роль постоянного массивного контактного инфицирования и различных сопутствующих моментов, способствующих иммунодепрессии, очевидна.

Много работ посвящено изучению функции Т- и В-клеток при лепре. Показано, что число Т-лимфоцитов и их функциональная активность снижается по мере перехода от туберкулоидной к лепроматозной лепре (Первухин Ю. В. и др., 1971, 1973; Lim S. D. et al., 1974, 1975; Mehra N. K. et al., 1976; Nath I. et al., 1977). При лепре не только развивается «дефицит» Т-системы, но

и нарушается способность реагировать на специфические антигены *M. leprae*. Так, при лепроматозной лепре снижена кожная реакция на лепромин (ранняя — Фернандеса, оценивая через 48 ч, и поздняя Мацуды — через 4 нед) (Talwar G. et al., 1972; Myrvang B., 1973; Mendes E. et al., 1974); трансформация лимфоцитов под действием лепромина, *M. leprae* и антигенов, полученных из них (Первухин Ю. В. и др., 1975; Yamada M. et al., 1974, 1975; Nyob C. et al., 1976). При лепроматозной лепре нарушен синтез ФУМ (Sweisor R. et al., 1973; Samuel D. et al., 1973), фактора агрегации макрофагов (Talwar G. et al., 1972) способность к переносу клеточного иммунитета — кожной реакции на лепромин (Mendes E. et al., 1974; Rylinski J. T., Wong P., 1975). Установлено также, что при внутривенном и внутрибрюшинном введении *M. leprae* mugiim развивается прогрессирующая смертельная инфекция без развития клеточного иммунитета. Наоборот, подкожное или внутрикожное заражение приводит к развитию клеточного иммунитета и доброкачественного заболевания (Lefford M., 1976).

При лепроматозной лепре происходит опустошение тимусзависимых зон селезенки и лимфатических узлов и их замещение гранулематозной тканью, аналогичные изменения имеют место при прогрессирующей лепре в эксперименте (Turk J., Walters M., 1968; Mendes N. et al., 1974; Bullock W. et al., 1976).

Неонатальная тимэктомия, как и тимэктомия взрослых животных в сочетании с облучением, способствует быстрому размножению *M. leprae* и *M. leprae* mugiim в подушках лап и в органах мышей и более быстрому прогрессированию и более тяжелому течению лепры (Rees B., 1966; Su W., 1973; Abi M. et al., 1976).

В отличие от клеточного иммунитета гуморальный иммунитет при лепре, по данным большинства авторов, не подавлен. Наоборот, особенно при лепроматозной лепре и аналогичных экспериментальных моделях часто обнаруживается его усиление (Rees B. et al., 1965; Almeida J., 1971; Barnetson R. S. et al., 1976). В первую очередь следует подчеркнуть, что данные о содержании В-лимфоцитов в крови больных лепрой и их функциональной активности довольно противоречивы (Dwyer J. M. et al., 1973; Nath I., 1974). В. Шег и соавт. (1976) считают, что такое несовпадение данных зависит

от различных примененных методик и проводимой химиотерапии. В тех случаях, когда число В-клеток уменьшено, это подавление может быть обусловлено механизмами обратной связи (за счет высокого уровня иммуноглобулинов) или повреждением с помощью иммунных комплексов. Антитела к антигенам микобактерий почти постоянно обнаруживаются в крови больных лепрой, причем частота их обнаружения и титры увеличиваются по мере «утяжеления» процесса (Rees R. et al., 1965; Saha K. et al., 1972; Estarda-Parva S. et al., 1973, 1975). Колебания титров антител могут быть связаны с образованием иммунных комплексов (Almeida J. O., 1971). Обнаружение иммунных комплексов в сыворотке больных лепрой является постоянным признаком этой болезни (Russel A. et al., 1972; Jung K. et al., 1977), причем наиболее часто и в наибольшем количестве иммунные комплексы обнаруживаются при лепроматозной лепре (Russel A. et al., 1972; Golber R. et al., 1974; Bjorvant B. et al., 1976). Иммунные комплексы обнаруживаются также в тканях, в первую очередь в почках, коже (Bade J. et al., 1976; Taverne J. et al., 1976). Некоторые авторы предполагают, что патогенез Erythema nodosum связан с отложением иммунных комплексов, содержащих лепрозные антигены (Taverne J. et al., 1970). В коже при этом обнаруживаются комплексы, содержащие иммуноглобулины и СЗ (Wemambu S. N. et al., 1969; Walters M. T. et al., 1971).

При заражении мышей *M. lepraemurium* в крови также появляются иммунные комплексы (антилепрозные Ig или Fab-фрагменты + лепрозный антиген), которые, вероятно, осаждаются в почках, где обнаруживали IgG, IgM и СЗ (Taverne J. et al., 1976).

У больных лепрой (в первую очередь при лепроматозной) часто обнаруживается повышение уровня IgE (Meuguey M. et al., 1977; Petchela B. et al., 1977). В крови больных лепрой (особенно лепроматозной) постоянно обнаруживаются также аутоантитела (Журавлева Г. Ф., 1965; Bomoto L. et al., 1963; Wright D., 1973), цитотоксические антитела, реагирующие с лимфоцитами (Abe M. et al., 1974; Kreisler G. et al., 1975). Таким образом, тяжелые лепрозные поражения, особенно при лепроматозной лепре, развиваются на фоне гиперпродукции антител, образования иммунных комплексов и аутоантител. Вероятно, эти иммунологические реакции играют пато-

генетическую роль в самых различных патологических изменениях.

В табл. 7 суммированы результаты изучения клеточного и гуморального иммунитета при пограничных формах лепры (остальные формы занимают промежуточное положение), аналогичным образом оценивают иммунологический статус при различных формах лепры Turk J. L. (1970), Rydley D. S. (1975), Rook G. A. (1976).

Таким образом, результаты большинства клинических наблюдений и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что клеточный и гуморальный иммунитет находятся в «конкурентных» взаимоотношениях при лепре (Abe M. et al., 1976; Sipos K., Rees I., 1976), причем с усилением клеточного иммунитета течение процесса делается более благоприятным (Godal T. et al., 1971; Turk J. L. et al., 1971; Poulter L. W., Leford M., 1977). Следует подчеркнуть, что при лепроматозной лепре «дефект» захватывает не только специфический клеточный иммунитет, но и вообще функцию Т-системы (Lim S. D. et al., 1975; Rook G. A., 1976). При туберкулоидной лепре клеточный иммунитет сохранен, а иммунные комплексы и аутоантитела обнаруживаются редко (Brucson A. D., 1976). Существует предположение, что в основе прогрессирования лепры лежит развитие иммунологической толерантности (Godal T. et al., 1972, 1973). Так, известно, что при лепроматозной лепре в крови практически отсутствуют Т-лимфоциты, способные реагировать на антигены *M. leprae* (Godal T. et al., 1971). В то же время полная толерантность при лепре отсутствует, так как обнаруживаются антитела к различным антигенам *M. leprae*. Как предполагают M. Abe и соавт. (1974), толерантность может развиваться к отдельным (наиболее важным) антигенам этого микроба. Возможно также, что при лепре увеличивается генерация В-клеток-супрессоров (Turk J. L., 1976) или развивается иммунологическое отклонение.

Как было сказано выше, при лепре часто обнаруживаются аутоантитела, особенно это характерно для так называемых реактивных состояний (Brusko G. M., Mesanti J., 1963; Almeida J. O., 1971) вплоть до того, что в этих случаях развиваются смертельные поражения почек, вызванные аутоантителами. J. L. Turk (1976)

указывает, что В-клеточный ответ при лепре может развиваться по аллергическому типу и антитела могут не обладать защитными свойствами. Все клинические и экспериментальные наблюдения действительно свидетельствуют против защитной роли антител при этом заболевании. Проявлением «аллергических» реакций при лепре считают узловатую эритему, а некоторые авторы и так называемые «обратимые» (переменные) реакции. В частности, при узловатой эритеме обычно обнаруживаются иммунные комплексы в крови и тканях (Memambu S. N. et al., 1969; Morgan C. J. et al., 1972; Estarada-Parga S., 1973). Поскольку, как и возбудитель туберкулеза, *M. leprae* — это внутриклеточно паразитирующий микроорганизм, важным является изучение функции макрофагов при этой инфекции. Макрофаги больных лепроматозной лепрой являются хорошей «почвой» для размножения микобактерий и их распространения по органам и не уничтожают их, а, наоборот, макрофаги гибнут, т. е. фагоцитоз является незавершенным (Копьева Т. Н., 1971, 1972; Первухин Ю. В. и др., 1972; Godal T. et al., 1970; Parmiswaran M. et al., 1976; Sipos K., Raoz I., 1976). Поскольку клеточный иммунитет у больных лепроматозной лепрой подавлен, разумеется, можно предположить, что эта неэффективность функции макрофагов обусловлена отсутствием активирующего действия лимфоцитов и синтезируемых ими медиаторов — так оно и есть на самом деле (Abe M. et al., 1974; Rook G. A., 1976). При лепре также, вероятно, имеется дефект хемотаксических факторов, в первую очередь лимфоцитарного происхождения (Bullode W. et al., 1974; Ward P. et al., 1976). Однако, возможно, что сами макрофаги больных лепрой также являются «неполноценными». По крайней мере снижение функциональной активности, вакуолизация и дегенерация макрофагов — характерные признаки лепроматозной лепры (Imaeda I., 1965; Ridley D., 1975). K. Pressad, Mochamed Ali (1976) предполагают, что у больных лепрой имеется генетический дефект макрофагов. Следует подчеркнуть, что врачебная тактика при лепре в определенной мере зависит от того, в какую группу (тип) будет отнесен данный больной (лепроматозная, туберкулоидная, промежуточная лепра), при этом иммунологическое обследование имеет существенное значение.

Т а б л и ц а 7. Иммунологический статус больных пограничной лепрой

Признак (феномен)	Тип лепры	
	лепроматозная	туберкулоидная
Клеточный иммунитет:		
кожный тест с лепроминном, трихофитином, ДНХБ и т. д.	±	+
Синтез ФУМ (на лепромин)	—	+
Трансформация лимфоцитов на: лепромин;	—	+
ФГА	—	+
Т-розетки	Количество снижено	В норме
Гуморальный иммунитет:		
Антитела к антигенам <i>M. leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i>	Часто	Редко
другим микробам	»	»
Комплементарные розетки	Количество увеличено	В норме
Иммуноглобулины в сыворотке	Повышение IgG, IgM, IgA	Повышение
Количество иммуноглобулинов	Увеличено	В норме
песущих лимфоцитов	+	—
иммунные комплексы	+	—
аутоантитела	+	—
блокирующие факторы	+	—

Описан ряд попыток иммунотерапии лепры, в первую очередь с целью перевода лепроматозной лепры в промежуточную и туберкулоидную. Для этих целей были использованы цельные лимфоциты (Saha K. et al., 1971, 1974; Mendes E. et al., 1974), фактор переноса (Bullock W. et al., 1972; Jacobson K. et al., 1977; Levinson A. et al., 1977), различные микробы, такие, как БЦЖ (Shepard C. et al., 1978), *Neisseria perflava* (Saint-Andre P., 1974), левамизол (Meyers W. et al., 1975; Nelson K. et al., 1976). Однако эти попытки не всегда были успешными.

Таким образом, вероятно, для развития лепроматозной лепры необходим комплекс предрасполагающих «внешних» и «внутренних» факторов. В том случае, когда лепра (та или иная форма) уже возникла, ее дальнейшее течение в значительной степени зависит от гуморального и клеточного иммунитета, состояние и соотношение которых определяет прогноз и эффективность лечения. Хотя практический эффект иммунотерапии лепры пока невелик, следует считать, что это направление необходимо развивать, поскольку достижение успеха на данном пути предопределяется характером этого заболевания.

У разных видов, а также у индивидуумов одного вида отмечаются значительные различия в чувствительности к бруцеллам. Так, при одной и той же дозе заражения у некоторых животных (мышей или морских свинок) развивается острый процесс, у других инфекция сразу принимает хроническое течение, некоторые животные уже через 4—5 мес освобождаются от инфекта, у других возбудитель сохраняется значительно дольше (Вершилова П. А. и др., 1974).

D. Oha и соавт. (1974) установили различия в реакции на бруцеллы (выражающейся в спленомегалии) у мышей с разными гаплотипами H2. Эти отличия реактивности наследовались по рецессивному типу. Ранее D. Silovic и соавт. (1971) установили подобные различия в адьювантном действии бруцелл. Эти исследования указывают на возможную роль МНС в сопротивляемости к бруцеллезу. Однако этот вопрос требует дальнейшего углубленного изучения. Все вышесказанное свидетельствует о том, что генотип играет важную роль в сопротивляемости к бруцеллезу.

Основа поражений при бруцеллезе (за исключением наиболее острого процесса) это «та же» гранулема, что и при ряде других хронических инфекционных заболеваний. Это наводит на мысль, что развитие таких поражений зависит от одинаковых или сходных компонентов бактерий или что на процесс, «запускаемый» возбудителем, в дальнейшем «наслаиваются» реакции, связанные с событиями в самом макроорганизме.

В состав бруцелл входит большое количество антигенных компонентов, среди которых поверхностные антигены, локализующиеся в клеточных оболочках, играют, вероятно, основную роль в их патологической и протективной активности (Баева А. А., Таран И. Ф., 1975; Roux J. et al., 1967, 1970; Toujas L. et al., 1977). Из этих же компонентов (как, впрочем, и из цитоплазмы) удастся выделить антигены, активные в тестах клеточного и гуморального иммунитета (Bascoul S. et al., 1976; Kreutzer D. et al., 1977). Здесь же следует отметить, что наиболее важный иммуногенный антиген(ы) находится, по-видимому, в клеточных оболочках S-форм бру-

целл. По крайней мере только с помощью компонента оболочек этих форм удается адсорбировать активность сыворотки, активирующую фагоцитоз макрофагами (Ralston J., Elberg S., 1971).

Следует отметить, что компоненты бруцелл обладают адьювантным действием, причем поверхностный (оболочечный) компонент, подобно такому же компоненту микобактерий, действует через Т-клетки (Toujas J. et al., 1972, 1977), липополисахарид является митогеном В-клеток (Keleti G. et al., 1974; Jones L., Bergman D., 1975), препараты бруцелл действуют так же, как противоопухолевые средства (Keleti G. et al., 1972). Эффективность (протективная) живых и убитых вакцин коррелирует с их способностью индуцировать и клеточный, и гуморальный иммунитет (Jones L., Bergman D., 1971).

П. А. Вершилова и соавт. (1974) указывают, что в настоящее время ведутся поиски вакцин, не индуцирующих синтеза агглютининов и комплементсвязывающих антител, так как образование таких антител затрудняет диагностическое и профилактическое обследование. Однако это едва ли возможно (по крайней мере в обозримом будущем), поскольку, вероятно, те же антитела и реагируют *in vitro*, и усиливают фагоцитарную активность макрофагов.

Бруцеллы в макроорганизме паразитируют внутриклеточно, механизм их разрушения в тех случаях, когда оно имеет место, вероятно, заключается в ингибции внутриклеточного роста путем создания неблагоприятных условий внутри клетки или лизиса бактерий лизосомальными энзимами (Брауде Н. И., 1966; Ralston D. et al., 1969, 1971; Elberg S. et al., 1973; Guerta U. et al., 1973).

Известно, что иммунные макрофаги более активно угнетают рост бруцелл (Чернышева М. И., 1952; Вершилова П. А. и др., 1974; Solotogovsky M., Tewari B., 1974). Однако практически в такой же степени размножение бруцелл ингибируется в макрофагах животных, иммунизированных микобактериями БЦЖ, и такая иммунизация эффективна в «протекции» против экспериментального бруцеллеза (Sulitzeanu D. et al., 1962; Maskaness G., 1971) и, наоборот, иммунизация *Bg. abortus* и липополисахаридом из этого микроба защищает от инфекции *L. monocytogenes*, *S. typhimurium* и други-

ми микроорганизмами (Mackanness G., 1964; Halliburton B., Hinsdill R., 1972).

Иммунологическое усиление фагоцитоза бруцелл можно достигнуть с помощью антител (Брауде Н. И., 1966; Ralston D. et al., 1969; 1971), а также других сывороточных факторов, вероятно, лимфоцитарного происхождения (Taskow H. et al., 1974). Предполагается, что роль сывороточных факторов (опсонинов) особенно велика в фазе прикрепления бруцелл к макрофагам и их захвата (Брауде Н. И., 1966; Ralston D., 1969, 1971). Вместе с тем создается впечатление, что иммунные макрофаги более активны и в «разрушении» бруцелл. Это, вероятно, обусловлено тем, что они были активированы *in vivo* механизмами клеточного иммунитета.

Лишь единичные работы посвящены изучению содержания Т- и В-лимфоцитов при бруцеллезе и их функциональной активности. Показано, что если имеются отклонения в этих показателях, то они не являются значительными (Вершилова П. А. и др., 1974, 1976; Herzenberg S. et al., 1971; Nowak J. et al., 1975).

Антитела при бруцеллезе людей и животных определяли самыми различными методами (Вершилова П. А. и др., 1969, 1975; Dawson F., 1975, 1977; Chapel J., 1976; Diaz R., 1977).

Вместе с тем Вершилова П. А. и соавт. (1974), S. S. Elberg (1973) указывают, что при бруцеллезе серологические реакции не отражают степень невосприимчивости.

Особого внимания заслуживает опсонофагоцитарная реакция, широко применяемая при бруцеллезе, поскольку определение опсонинов является прямым указанием на возможность антител в данный конкретный момент усиливать фагоцитарную активность макрофагов (Elberg S. S., 1973). Установлено, что опсонофагоцитарная реакция становится положительной довольно быстро после инфицирования (но в этот период бывает слабой) и сохраняется длительное время после освобождения от инфекции. Противобруцеллезные опсонины относятся к IgG-антителам (Вершилова П. А. и др., 1971), однако, по мнению большинства авторов, содержание опсонинов в сыворотке также не соответствует степени сопротивляемости к инфекции (Вершилова П. А. и др., 1974). Сыворотки животных, зараженных бруцеллезом и вакцинированных, обладают превентивной активно-

стью против инфекции (Вершилова П. А. и др., 1974; Sobeg M., 1972), причем в ранние сроки такой активностью обладает IgM, а в более поздние, когда этот эффект выражен в значительно большей степени, IgG (Вершилова П. А. и др., 1974). О протективной роли антител свидетельствуют опыты М. Вонпеау и соавт. (1972), которые показали, что бруцеллы вместе с иммунной сывороткой обладают более выраженным протективным эффектом, чем только убитые бруцеллы. Таким образом, антитела при бруцеллезе в отличие от туберкулеза и лепры, вероятно, обладают защитным действием, каким-то образом (прямо или опосредованно через макрофаги) угнетая размножение бруцелл.

Клеточный иммунитет также обнаруживается постоянно при бруцеллезе и введении противобруцеллезных вакцин, например, с помощью кожной реакции Бюрне (Грекова Н. А., 1975; Tuskiewicz M. et al., 1972; Pearson A. et al., 1973), реакции торможения миграции (Sandok P. et al., 1971; Mann P. et al., 1973), бласттрансформации лимфоцитов (Цирельсон Л. Е. и др., 1973; Касимова Ж. А. и др., 1977; Camerson C. et al., 1976; Repoux M. et al., 1976, 1977). Установлено, что проба Бюрне (ее положительные результаты и выраженность) часто не совпадает с сопротивляемостью к бруцеллезу, например высокая устойчивость к заражению может сочетаться с отсутствием кожной реакции, сопротивляемость к суперинфекции возникает раньше, чем становятся положительными кожные пробы (Вершилова П. А. и др., 1974). Клеточный иммунитет при бруцеллезе можно тестировать также с помощью пассивного переноса (Вершилова П. А., Князева Э. Н., 1970; Metaxas-Buhler M., 1950). Интересно, что способность к пассивному переносу возникает в отдаленные сроки после заражения или вакцинации (возможно, в связи с тем, что в более ранние сроки происходит максимальная стимуляция В-клеток-супрессоров).

Повторные инъекции АЛС (подавляющей преимущественно функцию Т-клеток), по данным И. Ф. Тарана и Н. И. Тихоненко (1974), в ближайшие сроки ее введения усиливают клеточный и гуморальный иммунитет и обсеменение органов бруцеллами, а в более отдаленные наоборот. Результаты этих опытов трудно интерпретировать, так как в организме морских свинок развивался иммунный ответ против АЛС. Введение АЛС

или гидрокортизона новорожденным мышам снижало сопротивляемость к заражению бруцеллами, вероятно, путем подавления и клеточного, и гуморального иммунитета (Козлов М. П., Куликова Г. Г., 1970). Имеются сведения о том, что десенсибилизация не снижает сопротивляемости к бруцеллезу (Берман В. Я., Шевзис Ф. Я., 1947). Однако эти эксперименты, к сожалению, проведены с использованием лишь одного теста клеточного иммунитета — кожной пробы.

По данным S. Bascoli (1976), антигенный комплекс, выделенный из клеточных оболочек бруцелл, обладающий протективным эффектом, индуцирует и выявляет клеточный, но не гуморальный иммунитет.

Роль толерантности при бруцеллезной инфекции изучена мало. Так, неонатальная индукция толерантности (подавление гуморального иммунитета) к антигенам бруцелл не влияла на сопротивляемость к бруцеллезу мышей (Козлов М. П., Куликова Г. Г., 1970), а у взрослых мышей толерантность к антигенам бруцелл получить не удалось (Козлов М. П., Замахеева Е. И., 1971).

A. Forget и соавт. (1977) установили, что введение противобруцеллезных антител способствует выживанию бруцелл в селезенке (этот феномен может быть подобен иммунологическому отклонению).

Следует также отметить, что многократная иммунизация живой вакциной вызывает развитие тяжелой патологии на фоне гиперсенсibilизации (высокие титры антител) — эта реакция характеризуется развитием токсических поражений и образованием гранул, но не соответствует полностью картине бруцеллеза (Грекова Н. А., 1968; Вершилова П. А. и др., 1974). Однако пока не изучено, как изменялся в такой ситуации (при бруцеллезе) клеточный иммунитет.

При бруцеллезе, как и при других хронических процессах, протекающих с деструкцией тканей, обнаруживаются аутоантитела (Лейман В. Н., 1970; Недлин Г. В., 1971). Однако роль их в патогенезе данной инфекции неясна, важно отметить, что аутоантитела обнаруживаются также при введении бруцеллезной вакцины (Дворников С. П. и др., 1974). При бруцеллезе, а также при введении эндотоксина бруцелл развивается гиперчувствительность немедленного типа (Diar R. et al., 1977) скорее всего типа Артюса (обусловленная иммунными комплексами). Антигены бруцелл способны индуциро-

вать также анафилактический шок (Суходоева Г. С. и др., 1971; Беклемишев Н. Д. и др., 1973). Важно отметить, что гиперсенсibilизация (как, впрочем, и анергия) снижает сопротивляемость к бруцеллезу (Ходжаев Ш. Х., 1959; Вершилова П. А., Грекова Н. А., 1968).

Предполагается, что аллергические реакции при бруцеллезе играют существенную роль, например, в патогенезе самопроизвольного аборта у животных и т. д. (Здродовский П. Ф., 1948; Трипольская И. А. и др., 1975; Nagener R., Bisping W., 1960). Известно, что внутрибрюшинное введение бруцеллезного антигена зараженным бруцеллезом животным приводит к их гибели от перитонита (Вершилова П. А. и др., 1974).

Н. Д. Беклемишев (1965) отмечает, что при переходе заболевания в хроническую стадию имеет место резкое усиление сенсibilизации организма и возникновение очаговых поражений. Это практически важное наблюдение требует более детальной расшифровки. В данном случае, вероятно, развивается сенсibilизация по типу замедленной повышенной чувствительности, поскольку наиболее высокие титры антител обнаруживаются в острой фазе заболевания (Вершилова П. А. и др., 1974). Развитие же клеточного иммунитета (в том числе тестируемого по кожным пробам) чаще всего свидетельствует об отграничении процесса, о снижении степени его диссеминации (правда, в ряде случаев с переходом в хроническую форму). С практической точки зрения важно, что несмотря на то, что процесс становится хроническим, это в большинстве случаев, вероятно, лучше, чем бурная диссеминация, которая может даже закончиться смертью.

Как серологические, так и клеточные тесты применяют для диагностики бруцеллеза у людей (Вершилова П. А. и др. 1975; Pearson A. et al., 1973; Pillot J., et al., 1975; Diaz R. et al., 1973). Наибольшую диагностическую ценность, вероятно, имеет реакция пассивной гемагглютинации (Вершилова П. А. и др., 1969, 1975; Таран И. Ф. и др., 1977), тест Кумбса (Князева Э. Н. и др., 1976; Dawson F., Duggant D., 1975) и радиоиммунологические исследования (Parrat D. et al., 1977).

В принципе при активном процессе титры антител выше, чем при затихающем (Вершилова П. А. и др., 1974; Repoux G., 1975).

Клеточные тесты *in vivo* (Pearson A. et al., 1973) и *in vitro* (Цирельсон Л. Е., Курманова К. Б., 1977; Telegdy L., Nyrgers A., 1975) с антигенами бруцелл также бывают положительными при бруцеллезе у людей.

Методы иммунотерапии не очень широко, но применяются при бруцеллезе. Для этих целей используется в первую очередь бруцеллин, вакцинотерапия (Букейханова Ш. Х., 1971; Рогозенко Г. Ф., 1972; Кугот А. С., 1975). После такого лечения нормализуются показатели клеточного иммунитета (Цирельсон Л. Е., 1975). Н. Д. Беклемишев (1957), А. С. Кугот (1975) считают, что эффективность вакцинотерапии связана с ее десенсибилизирующим действием. Указанием на возможность неспецифической стимулирующей терапии при бруцеллезе являются опыты, в которых показан протективный эффект против бруцеллеза поли А:У (Repoux G. et al., 1972), С. Parvum. (Adam C. et al., 1972).

Таким образом механизмы иммунитета при бруцеллезе в настоящее время изучены явно недостаточно. В первую очередь следует подчеркнуть, что практически совершенно не исследована роль клеточного иммунитета и толерантности при данной инфекции. Исходя из этого, остаются непонятными и многие вопросы патогенеза и диагностики бруцеллеза. Их изучение является первоочередной задачей инфекционной иммунологии.

Глава 12

ХОЛЕРА

Холера в «естественных» условиях часто протекает столь скоротечно, что феномены приобретенного иммунитета не успевают развиваться в полной мере. Поэтому для изучения тонких механизмов приобретенного иммунитета используют экспериментальные модели, в том числе с введением экзотоксина (холерогена) или эндотоксина — главных факторов патогенности возбудителя.

Механизм проникновения эндотоксинов грамотрицательных бактерий (в том числе холерного вибриона) через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта до конца неясен. Можно, однако, полагать, что макро-

молекула его подвергается определенной деструкции на пути к кровеносным сосудам и частично детоксицируется, но при этом сохраняется активный специфический компонент, который и определяется серологически. По-видимому, в процессе распространения макромолекул холерного О-антигена принимают участие и макрофаги, передающие затем антигенный стимул В-клеткам, вырабатывающим О-антитела, которые обнаруживаются в крови уже с 3-го дня от начала контакта антигена со слизистой оболочкой кишечника и желудка. В тканях, богатых ретикулоэндотелиальными элементами, О-антиген обнаруживается наиболее длительно — до 21—28-го дня наблюдения. О-антитела в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных обнаруживаются методом Кунса на 3-и сутки (в пейеровых бляшках, лимфатических узлах, селезенке, а также в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки на протяжении 2 нед) (Мартынов Ю. В., 1976). Обращает на себя внимание фазность иммунного ответа на О-антиген. Так, показатели реакции бласттрансформации (РБТЛ) на ЛПС холерного вибриона изменяются параллельно внутрикожной замедленной реакции на холерный аллерген; снижение этих реакций происходит в дни максимального образования гуморальных О-антител (14-й день) и одновременное нарастание РБТЛ и кожной ГЗТ на холерный аллерген отмечается на 21-й день. Циркулирующий в крови животных О-антиген регистрировался в наибольших титрах в реакции агрегатгемагглютинации в первые сутки с дальнейшим падением ко 2-й неделе наблюдения (Рубцов И. В., Мартынов Ю. В., 1978). В отличие от экспериментальных животных у более 80% больных холерой, особенно с тяжелой ее формой или алгидом, содержание О-антигена холерного вибриона было нередко большим, и он регистрировался в сыворотке более длительно (до 25-го дня от начала болезни, а в отдельных случаях до 1 года), а у более 70% вибрионосителей — до 30-го дня с момента установления факта носительства бактериологическим методом (Рубцов И. В. и др., 1972; Решетняк Т. В., Рубцов И. В., 1972). Примечательна динамика О-антительного ответа. Уже к концу месяца антитела у больных холерой имеют явную тенденцию к снижению, так же, как и у вибрионосителей. У лиц, привитых холерными корпускулярными вакцинами, гуморальный ответ был несколь-

ко более выраженным и имел тенденцию к нарастанию к концу месяца после начала болезни (Рубцов И. В. и др., 1972). Несомненно, что высокие титры О-антигена в сыворотке крови больных (по сравнению с экспериментальными животными) связаны с массивным размножением возбудителя в кишечнике и большим поступлением антигенного материала в кровь, тем более что всасывательная способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных холерой не нарушается (Бобкова Е. Д., и др., 1975; Rohde J. E., Cash R. A., 1973, и др.) или даже повышается (Love A. H., 1969).

С нашей точки зрения следует обратить внимание на довольно длительное присутствие (персистенцию) в крови и тканях человека и животных эндотоксина возбудителя холеры. Сам факт такой персистенции может свидетельствовать об определенной неспособности организма к его эффективному выведению, т. е., вероятно, иммунологической недостаточности (толерантности или иммунодепрессии), которая развивается в результате контакта с антигеном.

Установлено, что первичный иммунологический ответ на очищенный ЛПС холерного вибриона и холераген различен. Максимальное образование вибриолитических бляшкообразующих клеток у мышей приходится на 12—15-й день после иммунизации (после нескольких дней lag-периода), на очищенный холераген — в 2 раза быстрее (7-е сутки) и с коротким lag-периодом. Нативный и инактивированный нагреванием холераген индуцировал образование как IgM-антител (пик на 6—7-е сутки), так и IgG-антител (пик на 8-е сутки) (Kately J. R. et al., 1974). ЛПС из холерного вибриона (и особенно из НАГ-вибрионов) обнаруживал митогенный эффект на В-клетки селезенки мышей, обладал адъювантным или супрессивным эффектом (Nakano M. et al., 1977). Естественно, что различие в природе двух основных токсинов возбудителя (эндотоксин ЛПС, а холераген белковой природы) приводит к различию вовлечения Т- и В-лимфоцитов в иммунном ответе. Действительно, ЛПС как холерного вибриона, так и других бактерий относится к Т-Н-аг. Перенос нормальных клеток селезенки от здоровых сингенных мышей летально облученным животным восстанавливает способность к иммунному ответу на оба антигена, но если клетки се-

лезенки обрабатывали анти- Θ -сывороткой и комплементом, то у реципиентов развивался ответ только на ЛПС, но не на холераген (Kateley J. R. et al., 1975).

Холераген независимо от серотипа холерного вибриона, из которого он получен, состоит из нековалентно связанных субъединиц двух типов: одной „тяжелой” (H) с относительной молекулярной массой 28 000 дальтон, в свою очередь подразделяемой на «большой» пептид (H₁) с относительной молекулярной массой 23 000 и «малый» пептид (H₂) с относительной молекулярной массой 5000 дальтон, не имеющий биологической активности, но ответственный за соединение H-субъединицы с «легкими» субъединицами (L) с относительной молекулярной массой 11 000—14 000 дальтон (Finkelstein R. A., 1975; Fall-Person M. et al., 1977). Считают, что за энтеротоксическую активность ответствен H-компонент в целом, а (L)-компонент — за иммунологическую активность. Во всяком случае сыворотки, полученные к нативному токсину, содержали антитела к L-субъединице (Holmgren J. et al., 1974; Fall-Petsson M. et al., 1977, и др.). В свете этих данных о структуре холерагена становится более понятным утверждение Boyle J. M., Gardner J. D. (1974) о том, что холераген имеет различные структуры, ответственные как за связь с тимоцитами, так и за стимулирование аденилатциклазы, т. е. за энтеротоксический эффект, что особенно важно учитывать при конструировании более эффективных препаратов холераген-анатоксина для профилактики холеры. В других работах обнаружено и иммуносупрессивное действие холерагена на иммунный ответ в отношении самых разных антигенов: например, бараньи эритроциты (Lyons S. F., Friedman H., 1978). Холераген подавлял также кожную реакцию на растворимый антиген из *S. mansoni*, и образование фактора, угнетающего миграцию макрофагов, удлинял сроки переживания аллотрансплантата, угнетал действие интерферона (Ермольева З. В. и др., 1976; Константинова Н. С. и др., 1977; Warren K. S. et al., 1974; Henney C. S. et al., 1973; Friedman R. M., Kohn L. D., 1976). Холерагеноид (естественный токсин) отменял реакцию цитолиза Т-клетками (Forman J., Finkelstein R., 1977). Очищенный препарат холерагена подавлял синтез ДНК в лимфоцитах, стимулированных ФГА, а холераген-анатоксин также полностью подавлял трансформацию

лимфоцитов, но в дозах, в 10 раз больших, чем исходный токсин (Николаева И. С. и др., 1977). Иммунный ответ к холерагену частично восстанавливался у мышей после введения им перитонеального экссудата от интактных животных и полностью восстанавливался после введения Т-клеток (Lyons S. F., Friedman H., 1978).

Различие в эффекте действия холерагена зависит и от времени его включения в иммунный ответ. Так, холераген, введенный мышам до их иммунизации бараньими эритроцитами (или через 12 ч и менее), оказывал подавляющее действие, а при введении одновременно или через 1—2 дня после эритроцитов действовал как адъювант (Chisagi F. V., 1974). Известно, что холераген является самым мощным активатором (среди других энтеротоксинов грамотрицательных бактерий) аденилатциклазы всех клеток млекопитающих. Однако не найдено четкой зависимости активности цАМФ и иммунного ответа на воздействие холерагена (Zückermann S. H., Douglas S. D., 1977), хотя S. F. Lyons, H. Friedman (1978) полагают, что такая связь может быть опосредована через продукцию лимфокинов.

Для изучения клеточного иммунитета к антигенам холерного вибриона были использованы в основном внутрикожные тесты с различными антигенами (Лобанов В. В., 1971; Рубцов И. В. и др., 1972, 1975; Sanyal S. C., 1968). В этих исследованиях установлено, что клеточный иммунитет на белки или нуклеопротеины холерного вибриона развивается как в экспериментальных условиях, так и при заболевании человека. Клеточный иммунитет удастся также тестировать с помощью оценки утолщения подушек лап мышей при введении белкового препарата и методом адаптивного переноса (Рубцов И. В. и др., 1979). Кожные тесты замедленного типа на препарат холерного аллергена становятся положительными у людей с 3-го дня от начала болезни (Рубцов И. В. и др., 1973, 1975), что позволяет надеяться на их практическое использование в комплексной диагностике холеры или вибрионительства прежде всего у ранее не иммунизированных холерными вакцинами лиц.

Внутрикожные тесты возможно использовать для изучения не только антибактериального, но и антитоксического иммунитета. Известно, что холераген в слу-

чае его внутрикожного введения экспериментальным животным вызывает отек и повышенную проницаемость сосудов кожи (регистрируемую путем внутривенного введения раствора синего Эванса). У новорожденных или у молодых животных такая реакция слаба или отсутствует, нейтрализуется реакция и в случае высокого содержания антитоксина в сыворотке. Проводя кожные тесты с холерагеном способом, сходным с реакцией Шика при дифтерии, А. R. Martin и соавт. (1969), однако, не обнаружили никакой корреляции между кожной реакцией и заболеваемостью среди контактных лиц. Вероятнее всего, естественно приобретенный иммунитет при холере вызывает очень слабое накопление в сыворотке крови антитоксина, недостаточное для того, чтобы нейтрализовать даже малые количества введенного внутрикожно токсина. В связи с кожной активностью холерагена нельзя не упомянуть о том, что до конца неясно, принадлежат ли обе активности (кожная и энтеротоксическая) одному веществу, как считают J. P. Craig (1970) и R. A. Finkelstein (1972), или двум, т. е. холерагену и фактору сосудистой проницаемости (Лобанов В. В. и др., 1976). Во всяком случае при оценке антитоксического иммунитета нужно использовать не только оценку энтеротоксичности, но и способность повышать проницаемость сосудов кожи экзотоксином возбудителя.

Глубокое изучение антитоксического иммунитета при холере стало возможным после выделения холерагена в чистом виде и изучения его свойств (Finkelstein R. A., 1965). Установление факта антигенности холерагена, а также анатоксинов из него (формалиновый, глютаровый и др.) позволило не только получить стандартные антитоксические титрованные по АЕ сыворотки, но и проводить иммунизацию такими препаратами населения (Джапаридзе М. Н. и др., 1974; 1975; Сумароков А. А. и др., 1976; Бургасов П. Н. и др., 1977, 1978). Длительность создаваемого путем вакцинации иммунитета холераген-анатоксином достигает 6 мес. Однако по результатам полевых испытаний, проведенных в Бангладеш G. T. Suglin (1977), иммунитет, создаваемый холерными вакцинами и токсоидами, непродолжителен и охватывает менее 50% вакцинированных (детей от 1 года до 4 лет даже 32%). Вместе с тем экспериментальные исследования показывают, что на различных жи-

вотных удается получить протективный эффект в результате парентеральной или оральной иммунизации, однако в течение короткого времени, так как для поддержания антитоксического иммунитета необходима неоднократная антигенная стимуляция организма (Burgows W., 1971; Caur J. et al., 1971; Holmgren J. et al., 1972; Watanbe Y. et al., 1975). Как подчеркивает R. A. Finkelstein (1975), создание эффективного иммунитета связано с активизацией иммунных механизмов, действующих на поверхности слизистой оболочки или в просвете кишечника и в связи с этим он отмечает большую эффективность холерагена-анатоксина перед убитыми корпускулярными вакцинами.

Предполагается, что холераген или его субъединицы не проникают за пределы слизистой оболочки кишечника (Kao V. C., 1972; Peterson J. M. et al., 1972), что на наш взгляд не является абсолютно доказанным. В частности, как сказано выше, антисыворотки против холерагена не содержат антител против его H-субъединицы, которая и обладает энтеротоксическим действием. Более вероятно, что небольшие количества субъединиц холерагена проникают за пределы слизистой оболочки, но это допущение требует подтверждения с применением высокочувствительных методов. Нельзя также игнорировать и другие токсические субстанции возбудителя (эндотоксин, ферменты).

Важные факты о роли иммунитета в патогенезе холеры получены G. T. Curlin и соавт. (1968), W. H. Mosley, A. A. Ahmad (1969), которые установили, что токсин в кишечнике кролика не нейтрализуется избытком антитоксина в том случае, если он контактировал со слизистой оболочкой кишечника хотя бы в течение одной (!) минуты. Таким образом, токсин должен быть нейтрализован до его воздействия на рецепторы кишечника. Отсюда вытекает важное положение: в кишечнике должно находиться постоянно такое количество антитоксина, которое способно нейтрализовать токсин. При фракционировании эпителия кишечника показано, что антитоксин в большей степени локализуется в клетках крипт и в меньшей — в клетках сосочков ворсинок в поздней фазе иммунного ответа (J. J. Caur et al., 1972). Как показали N. F. Pierce и R. B. Sack (1975, 1977), в опытах на собаках и крысах, клетки, нейтрализующие токсин, появляются среди лимфоцитов грудного прото-

ка, а затем в *lamina propria* при парентеральном введении холерного анатоксина. Повторная парентеральная иммунизация не приводила к иммунному ответу в кишечнике. Однако при энтеральном введении значительных доз препарата (до 40 мг) в комбинации с внутридуоденальным введением анатоксина тем не менее достигалась оптимальная защита. Вместе с тем оказалось, что при энтеральном введении даже анатоксина-холерагена возможны резкие воспалительные изменения в кишечнике вплоть до его очаговой десквамации и даже дистрофических изменений во внутренних органах (Назарова Л. С. и др., 1977). Поэтому в проблеме энтеральной иммунизации при холере еще много неясного. Возможно, что потребуются поиски эффективного адъюванта, действующего достаточное время в кишечнике (Адамов А. К. и др., 1975; Pierce N. F., Sack R. B., 1977), или такая форма вакцины, которая бы депонировалась в тканях желудочно-кишечного тракта.

Большую роль в местной защите играют иммуноглобулины, особенно секреторные. При холере в сыворотке крови повышается уровень иммуноглобулинов всех классов (А, G, М); в период реконвалесценции IgA увеличивается, а IgG, IgM уменьшаются, вместе с тем зависимости от тяжести течения болезни от их уровня не выявлено (Покровский В. И. и др., 1975). Также не обнаружена корреляция между титрами специфических антител и уровнями иммуноглобулинов. Интересно, что сывороточный IgA был более высоким у вибрионосителей (Покровский В. И. и др., 1975). Другие исследователи в эксперименте и клинике показали, что IgA могут играть заметную роль в начальных этапах инфекционного процесса, мешая прикреплению возбудителя к ворсинкам кишки (Waldman R. H. et al., 1972); эти авторы нашли в копрофильтратах умеренное увеличение IgA-антител. R. Northrup и соавт. (1970), изучая стул и кишечный сок больных холерой в тяжелой форме, обнаружили IgG и IgM в виде молекулярных фрагментов (вследствие разрушения их ферментами кишечника), а IgA-антитела (как сывороточные, так и секреторные) выявлены в значительном количестве.

А. М. Svennerholm и J. Holmgren (1977) в культуре клеток селезенки, брыжеечных узлов, пейеровых бляшек тонкой кишки кроликов, иммунизированных дваж-

ды ЛПС холерного вибриона, обнаружили усиление синтеза IgA и IgG в пейеровых бляшках, а также IgA в тонком кишечнике. Выделенные иммуноглобулины обладали защитным эффектом.

Таким образом иммунные механизмы как у экспериментальных животных, так и у человека не обеспечивают интенсивного и длительного иммунитета. Недостаточную продолжительность иммунитета обеспечивает и существующая иммунизация. В чем же причина этого? В добавление к приведенным фактам, а также нашему предположению об «иммунологической недостаточности», связанной с длительной циркуляцией О-антигена (толерантность или иммунодепрессия), можно привести гипотезу об антигенной «мимикрии» (Жуков-Вережников Н. Н. и др., 1944, 1975, 1976; Адамов А. К. и др., 1969, 1975, и др.), приводящей к пониженной антигенности компонентов возбудителя.

Глава 13

ДИЗЕНТЕРИЯ

Иммунитет после перенесенной дизентерии является кратковременным (от 1—3 мес до 1 года) и не всегда обеспечивает устойчивость к повторному заражению (Троицкий В. Л., 1956; Равич-Биргер Е. Д., 1969; Бирковский Ю. Е., 1973). Также следует отметить, что хотя после заболевания (или при иммунизации), вызванного одним видом шигелл, развивается некоторая степень устойчивости ко всем видам, протективная активность против гомологичных шигелл выражена в большей степени (Каменская И. Н., 1956; Савина Л. Е., 1960; Эпштейн-Литвак Р. Б. и др., 1961). Считается, что иммунитет после перенесенной тяжелой формы дизентерии является более слабым и кратковременным (Равич-Биргер Е. Д., 1970), что может быть связано с развитием толерантности в результате массивного контакта иммунокомпетентных клеток с шигеллами.

Наиболее многочисленными являются работы по изучению синтеза антител при дизентерии. Известно, что у больных дизентерией людей и животных обнаруживаются антитела, способные лизировать шигеллы — бактериолизины (Леви М. И., 1969; Годованный Б. А., 1974).

Антитела к дизентерийному токсину обладают про-

гективным действием (Камзолкина Н. Б., 1976), т. е. иммунитет при дизентерии в значительной степени является антитоксическим. Это особенно важно потому, что, вероятно, значительная часть поражений (в том числе кишечника) при дизентерии обусловлена действием токсинов (Сеппи И. В., Синельникова М. П., 1973; Ариель Б. М., 1977, и др.).

Сыворотки больных дизентерией и иммунные сыворотки к шигеллам защищают мышей от шигеллезной пневмонии (Авдеева Т. А., 1968; Камбарова О. И. и др., 1970). Они защищают также животных от системной шигеллезной инфекции, причем наиболее эффективны в том случае, если шигеллы при заражении вводят с иммунной сывороткой (Беляков В. Д., 1956), т. е. антитела наиболее эффективны на раннем этапе, пока шигеллы еще не «прижились» в макроорганизме.

D. Kowalewska и Z. Wiczorek (1976, 1977), Z. Wiczorek и D. Kowalewska (1976) показали, что сыворотка мышей, иммунизированных убитыми шигеллами, защищает интактных мышей от шигеллезной инфекции, развивающейся при внутривенном заражении, подавляя размножение шигелл в органах и значительно увеличивая продолжительность жизни животных; сыворотки, адсорбированные шигеллами, такой активностью не обладали.

Протективный эффект сыворотки, содержащей противодизентерийные антитела, продемонстрирован в опытах на куриных эмбрионах (Журбина В. И., 1959; Абдурашатов Р. Ф., 1965).

На модели кератоконъюнктивита, вызванного шигеллами, установлено, что превентивной активностью обладает IgA, но не IgG и IgM (Reed W. P., Cusling A. H., 1975). Авторы предполагают, что IgA препятствует проникновению шигелл в эпителиальные клетки. Возможно, что IgM также участвует в местной защите при этой инфекции (Краснопрошина Л. И., 1976). Однако следует иметь в виду, что действие шигелл является не только местным, но и системным, и, вероятно, защитные антитела относятся в основном к IgG и IgM.

Вместе с тем, в связи с известными особенностями патогенеза дизентерии — инфекции, возбудитель которой длительно персистирует в клетках эпителия кишечника, в защите от дизентерии, вероятно, важную роль играют механизмы «местного» иммунитета, в первую очередь

IgA-антитела и активированные макрофаги (Белая Ю. А., 1970; Покровский В. И. и др., 1974; Гольдерман С. Я. и др., 1977). В копрофильтрах больных дизентерией и животных, зараженных шигеллами, увеличивается содержание IgG, IgM и особенно IgA (полимера), а также специфических антител класса IgA (Большакова Н. И. и др., 1974; Николаева Т. А. и др., 1976; Гольдерман С. Я. и др., 1977; Горчаков Ю. Л., 1977).

Т. Н. Петрова (1975), К. Н. Шалыгина (1976) проследили динамику антителосодержащих клеток в слизистой оболочке толстой кишки и установили, что максимальное их количество обнаруживается на 7—8-й день, т. е. в тот период, после которого наступает спад активности заболевания. Таким образом, антитела, действующие как системно, так и местно (в кишечнике), являются важным защитным механизмом при дизентерии.

Очень мало известно о роли клеточного иммунитета при дизентерии. Установлено, что кожные пробы (замедленные) с дизентерином, по Д. А. Цуверкалову (1954), наиболее выражены при острой форме заболевания в момент его разгара (Бадашкова К. И., 1974; Алексеева М. И., 1974; Колесникова А. Ф., 1977). Наоборот, реакция бласттрансформации лимфоцитов, по данным ряда авторов, максимально выражена в период затихания процесса (Баширова Д. К., Сорокин А. А., 1974, 1976; Колесникова А. Ф., 1976, 1977) и высокие показатели реакции сохраняются даже через 6 мес после начала болезни (Сорокин А. А., 1977). В. А. Фрадкин и соавт. (1976) не обнаружили достоверной задержки миграции лейкоцитов из капилляров у больных дизентерией.

D. Kowalewska, Z. Wieszorek (1976, 1977) показали, что клетки селезенки мышей, иммунизированных живыми, но не убитыми шигеллами, защищают интактных животных от внутривенного заражения летальной дозой шигелл, причем этот эффект развивается в более ранние сроки, чем протективная активность сыворотки. Исходя из результатов этих опытов, можно предположить, что в этой ситуации протективный эффект зависит от Т-лимфоцитов.

В 1962 г. Н. Friedman показал, что неонатальное введение мышам растворимого шигеллезного антигена

снижает их устойчивость к заражению шигеллами; более того введение таким мышам в возрасте 2 нед убитых шигелл не предохраняет их от последующего заражения (в 4—8-недельном возрасте). Этой работой практически исчерпываются сведения о возможной роли толерантности при дизентерии. Вместе с тем толерантность, возможно, играет роль в патогенезе данной инфекции, определяя, например, тяжесть заболевания или, как предполагает К. В. Бунин (1975), развитие бактерионосительства.

Фагоцитарной активностью в отношении шигелл обладают как нейтрофилы, так и макрофаги (Камзолкина И. Б. и др., 1973; Карасавская Л. Ф., 1974; Иващенко В. Д. и др., 1975). Фагоцитоз можно усилить иммунизацией живыми и убитыми шигеллами, он также усиливается в процессе болезни и сохраняется на высоком уровне после выздоровления (Эпштейн-Литвак Р. В., 1961; Багаирова А. Ф., 1971; Каска В. И., 1973). Иммунодепрессивным действием на противодизентерийный иммунитет в экспериментах на мышах обладали антимакрофагальные сыворотки (Камзолкина И. Б. и др., 1973). Этих исследований пока явно недостаточно для того, чтобы решить вопрос о возможном значении внутриклеточного разрушения шигелл в патогенезе дизентерийной инфекции.

Ряд работ посвящен изучению потенциальной реактивности Т- и В-клеток при дизентерии и, несмотря на определенную противоречивость имеющихся сведений, можно считать, что число и функции Т-клеток при этой болезни практически не изменяется (Сорокин А. А., 1976, 1977; Баширова Д. К. и др., 1976; Новицкий И. И. и др., 1977; Самбуров С. В., Литвинов В. И., 1978). Число В-клеток, по данным И. К. Мусабаева и соавт. (1977), И. И. Новицкого и соавт. (1977), при острой дизентерии не изменяется. Данные о функции В-клеток, оцениваемой по содержанию иммуноглобулинов сыворотки, также далеко не однозначны, можно лишь отметить, что в первые дни заболевания дизентерией в сыворотке крови снижается содержание IgA (Шувалова Е. П. и др., 1976; Левина Л. Д. и др., 1977; Рубцов И. В. и др., 1978).

Предполагается, что в патогенезе дизентерии существенную роль играет аллергический компонент (вероятно, немедленного типа) (Сеппи И. В., Синельнико-

ва М. П., 1973; Трипольская А. И. и др., 1975) (отражением аллергической реактивности считается тест повреждения нейтрофилов). Косвенным указанием на такую возможность является то, что показатель повреждения нейтрофилов максимально выражен при острой дизентерии, в случае ее тяжелого течения — в конце 1-й недели (Бычковский Б. Н. и др., 1974; Алексеева М. Н., 1974; Карасовская А. Ф., 1974; Колесникова А. Д., 1976). Этот тест, как известно по В. А. Фрадкину (1976), определяет наличие антител. Следует подчеркнуть, что антитела, определяемые и другими реакциями, также в максимальных титрах обнаруживаются в тех же условиях. В этот же период в сыворотке крови снижается уровень комплемента (Л. Я. Эберт, Колмогорцева В. В., 1976; Мусабаев И. К. и др., 1977).

Существует также предположение, что в поражениях кишечника, а также других органов при дизентерии, участвует аутоиммунный компонент (Алексеев П. А. и др., 1973, 1975; Трипольская А. И. и др., 1975): по крайней мере аутоантитела, в том числе противокишечные, часто обнаруживаются при этом заболевании, причем в наиболее высоких титрах при тяжелом течении острой дизентерии (Тё В. Е., 1973; Закирходжаев А. З., Бабаджанов Б., 1974). Как предполагает Н. И. Пастернак (1975), аутоантитела играют роль в патогенезе постдизентерийного хронического колита.

Для решения определенных клинических задач при дизентерии некоторые авторы рекомендуют РПГА, люминесцентный метод и другие серологические тесты (Тимаков В. Д., Перовская В. Г., 1972; Черная Т. Т. и др., 1975; Борисов В. А., 1976; Сасегес А., 1974). Ряд авторов указывают, что РПГА может иметь существенное диагностическое значение при отсутствии бактериологического подтверждения, особенно при легких и стертых формах дизентерии (Еремина А. М. и др., 1968; Борисов В. А., 1976; Борисов В. А., Улитке Р. В., 1977).

Однако следует отметить, что при острой дизентерии титры антител значительно выше, чем при хронической, а при среднетяжелой и тяжелой выше, чем при легкой и антитела появляются только через 5—7 дней после начала заболевания (Коршунов М. Ф., 1974; Тартаковская Р. А., 1976; Рубцов И. В. и др., 1978). Все это свидетельствует об ограниченных возможностях приме-

нения серологических тестов в диагностике дизентерии.

Л. Я. Гольдерман и соавт. (1975) считают, что существенное значение в раннем установлении диагноза дизентерии, когда возбудитель не выделен, может иметь определение копроантител. На основании данных определения антител и ряда клинических признаков С. В. Бабкин и Ю. П. Солодовников (1973), У. Ачимов (1973) считают, что большинство бактерионосителей это на самом деле больные со стертой и субклинической формой заболевания.

В. Г. Мещеряков (1977), сообщил, что определение антител (в РПГА) может иметь прагностическое значение. У больных, которые после определения антител и однократного подкожного введения спиртовой вакцины («провокация») не реагировали значительным повышением антител, высоким является риск развития рецидивов и бактерионосительства. Плохое прогностическое значение может иметь низкий уровень IgA (Л. В. Хазенсон и др., 1976). Такие лица, вероятно, наиболее восприимчивы к дизентерии и другим кишечным заболеваниям.

Ряд авторов сообщает о высокой диагностической ценности кожной пробы Цуваркалова (Трипольская А. И., 1967; Подопригора Н. И., 1970; Малородов И. П., 1970). Однако этот тест также наиболее часто бывает положительным при острых и тяжелых формах и гораздо реже при легких и стертых формах (Щетинина И. Н. и др., 1972; Маштаков А. А. и др., 1976).

Д. К. Баширова, А. А. Сорокин (1977), С. В. Самбуров и В. И. Литвинов (1977) сообщают о том, что определенное диагностическое значение при дизентерии может иметь постановка реакции бласттрансформации с дизентерином, причем следует отметить, что показатели этого теста снижаются при лечении острого процесса и повышаются при вакцинотерапии стертых и субклинических форм. С. В. Самбуров, В. И. Литвинов (1978) указывают на возможное прогностическое значение данного теста, а именно, что при более высоких показателях реакции (выше 4%) прогноз заболевания является благоприятным.

При дизентерии уже длительное время с определенным успехом применяется стимулирующая иммунотерапия, в первую очередь вакциной, часто в сочетании

с антибиотиками (Бунин К. В., 1964, 1970; Эберт Л. Я., Колмогорцева В. В., 1976). Показанием для лечения вакциной является сниженная реактивность и торпидное течение дизентерии, а также бактерионосительство (Бунин К. В., 1965; Мещерякова В. Г., 1977). При лечении вакциной у больных повышаются показатели клеточного иммунитета, в частности реакции бласттрансформации с дизентерином (Колесникова А. Ф., 1977; Самбуров С. В., Литвинов В. И., 1978), нарастает протективная активность сыворотки (Абдурашитов Р. Ф., 1965), повышается уровень комплемента (Эберт Л. Ф., Колмогорцева В. В., 1976), а также титры антител и фагоцитарная активность лейкоцитов (Колесникова А. Ф., 1977).

Таким образом, можно констатировать, что изучение механизмов иммунитета при данной инфекции на современном уровне практически только начинаются. Без сомнения, гуморальный иммунитет и местные факторы защиты (в первую очередь IgA-антитела) играют существенную роль в защите от данной инфекции. Однако результаты многих работ свидетельствуют о том, что антитела далеко не всегда определяют восприимчивость к заражению шигеллами и часто активность их синтеза не отражает тяжести течения дизентерии (Покровский В. И. и др., 1974). В то же время опыты D. Kowalewski и Z. Wieszogek (1976, 1977) свидетельствуют о том, что и клеточный иммунитет «замешан» в приобретенной сопротивляемости к дизентерии. Пока очень мало известно о роли толерантности и аллергии при данной инфекции. В связи с недостаточной разработкой теоретических проблем противодизентерийного иммунитета оставляет желать лучшего и его иммунодиагностика, в первую очередь, диагностика легких и стертых форм заболевания и контроль эффективности лечения. Особенно важным вопросом является также изучение роли состояния иммунных систем макроорганизма в развитии бактерионосительства (Покровский В. И. и др., 1974). В настоящее время для разработки всех этих проблем имеется хорошая теоретическая и методическая база. Более подробно освещение некоторых проблем естественного и приобретенного иммунитета при дизентерии можно найти в ряде обзоров (Бунин К. В., 1962, 1965; Равич-Биргер Е. Д., 1969, 1972; Покровский В. И. и др., 1974; Перельман В. С., Имамалиев О. Г., 1976).

САЛЬМОНЕЛЛЕЗЫ

Сальмонеллезы — широко распространенные токсико-инфекционные заболевания животных и человека, вызываемые одноименными возбудителями, число серотипов которых в свою очередь подразделенных на группы или подгруппы (А, В, С, D и др.) превышает 1500 согласно схеме Кауфмана — Уайта (1953). Серотипы внутри групп различаются по набору рецепторов соматического О-антигена (1, 2, 3 и др.) и фазам жгутикового Н-антигена.

Сальмонеллезы человека вызываются меньшим числом различающихся по вирулентности серотипов. Возбудитель является факультативно-клеточным паразитом в культуре клеток костного мозга, где возбудитель паразитирует в цитоплазме макрофагов и фибробластов в течение всего срока культивирования, а после гибели клеток микробы способны заражать новые клетки (Булкина И. Г., 1947; Тендетник Ю. Я. и др., 1966). Факторами патогенности сальмонелл являются поверхностные образования: микрокапсула, защищающая от фагоцитоза (ЛПС), а при энтеральном заражении и жгутики, как установлено на Fim^+ -мутанте *S. typhimurium* (Duguid J. P. et al., 1976)¹. Капсула микроба не входит в состав клеточной оболочки и плохо с ней связана, но экранирует возбудителя от действия ферментов, антител и фагоцитов. Искусственное покрытие бактерий слоем слизистых мукополисахаридов (из которых и состоит капсула) приводит к резкому возрастанию вирулентности сальмонелл за счет резистентности к фагоцитозу (Glynn A. A., 1972). В состав капсулы входят К-антигены, играющие важную роль в иммунобиологической активности. К ним относится и Vi-антиген *S. typhi*, обладающий протективным эффектом, причем за это ответствен высокомолекулярный компонент Vi-антигена, а низкомолекулярная фракция не способна ни индуцировать, ни разрешать иммунологическую память (Александр С. К., Ляшенко В. А., 1975). Показано также, что Vi-антиген способен в больших дозах вызывать

¹ Установлено, что инвазивные свойства сальмонелл связаны с геном $gIp-k$ возбудителя (Равдоникас Л. Е. и др., 1977).

иммунологический паралич у мышей (Левенсон В. И. и др., 1974).

Известно, что определяющую роль в формировании специфического иммунного ответа играют О-полисахаридные цепи О-антигена, состоящие из повторяющихся звеньев. Дефект в структуре полисахарида приводит к неполноценному формированию иммунитета. Обнаружено, что при переходе сальмонелл из S- в R-форму у мутантов нарушается синтез боковых цепей полисахаридов (Valtonen M. V., 1970). Шероховатые мутанты сальмонелл легче фагоцитируются и затем фрагментируются внутри макрофагов и быстрее элиминируются из организма, причем для этого даже не требуется опсонизирующего действия сыворотки (Nakano M., Kazuhisa S., 1970). На примере мутантов сальмонелл с нарушенным синтезом К- и О-антигенов показано ослабление или утрата вирулентности бактерий для макрофагов, причем цитотоксическое действие связано с О-антигеном, а способность размножаться внутри макрофагов с К-антигеном (Степанова Л. К., Белая Ю. А., 1977). Таким образом, исходное состояние возбудителя играет значительную роль в патогенезе и приобретенном иммунитете при сальмонеллезах, что определяет необходимость использования в эксперименте только охарактеризованных штаммов или хорошо изученных антигенов. Например, для дифференцированного изучения ответа Т-лимфоцитов неприемлем «полный» антиген типа Буавена, состоящий из смеси белка, полисахарида, липида и нуклеиновых кислот, но пригоден чисто белковый препарат жгутиков — «флагеллин».

Сопrotивляемость к сальмонеллезам, вероятно, связана с генетически обусловленной способностью к иммунному ответу на антигены сальмонелл. Так, установлены существенные различия в синтезе антител к антигенам сальмонелл разных линий мышей (Борисов В. А., 1976) и показана возможность селекции мышей с более чем 30-кратными различиями в активности такого синтеза (Sigueria M. et al., 1976). На крысах August и Wistar показана генетическая детерминированность эффекта депонирования Vi-антигена на эритроцитах, причем животные с высокой способностью депонирования (August) имели высокоavidные антитела. Межлинейные различия отмечены и в характеристике синтеза антител: у крыс August выявлена обратная зависимость между сроком

образования максимальных титров антител и величиной иммунизирующей дозы. Напротив, такой связи не было в другой исследованной линии (Бунин К. В. и др., 1977). Генетическая детерминированность иммунного ответа подтверждена и при использовании эритроцитов человека (у моно- и дизиготных пар): оказалось, что сорбционная способность эритроцитов находится под строгим генетическим контролем (при использовании минимальной сенсибилизирующей дозы Vi-антигена) и зависит при оптимальных дозах от паратипических признаков (Бунин К. В. и др., 1977). Большая частота формирования хронического брюшнотифозного носительства среди лиц с группой крови II(A), чем в популяции в целом, и, напротив, минимальная среди лиц с I(0) группой крови показана Е. В. Чернохвостовой и К. И. Люксембург (1969). Определение резистентности и чувствительности к заражению *Salmonella typhimurium* различных линий мышей позволило выявить высокорезистентные линии (CBA, DBA/2, C3H/He — $LD_{50} > 10^5$) и высокочувствительные линии мышей (Balb/c, C57BL, DBA/1 — $LD_{50} < 10$), причем резистентность прямо зависела от уровня способности мышей отвечать клеточной иммунной реакцией на *Salmonella typhimurium* (Plant J., Glynn A., 1976). Резистентность исследуется как единичный доминантный признак, т. е. кодируется одним геном или группой тесно сцепленных генов (Plant J., Glynn A., 1976).

Еще до систематического исследования иммунитета при сальмонеллезах было ясно, что переболевание ими не создает достаточно напряженного иммунитета и возможны повторные реинфекции, но редкие в случае брюшного тифа. Дополнительным свидетельством несовершенства иммунитета при брюшном тифе являются единичные или многократные рецидивы болезни, а также возможность формирования хронического носительства возбудителя. Существующая терапия антибиотиками и иммунотерапия также не сняли эту возможность. Как и при других кишечных инфекциях, при сальмонеллезах имеет значение формирование гуморального, клеточного и местного иммунитета. Нужно учитывать также и формирование иммунитета за счет перекрестных антигенов других энтеробактерий (патогенных и сапрофитов). Сравнительное изучение постинфекционного и поствакцинального иммунитета у животных показало

на их значительное сходство (Краснопрошина Л. И., 1974; Ягуд С. Л., 1977). При исследовании различных антител (агглютинины, гемагглютинины, бактериолизины, комплементсвязывающие, неполные и др.) и их физико-химической природы обнаружена их диагностическая и прогностическая «неравноценность». В ранний период болезни отмечено преобладание неполных (IgG и меньше IgM) антител к возбудителю (Сулейманов Л. К., 1978). Нарастание титров агглютининов, гемагглютининов, синтез которых носит, по-видимому, «анамнестический» характер и бактериолизинотворения отмечено в динамике болезни многими авторами. В ранний период преобладают IgM-антитела, но существенно увеличиваются также и IgG- и IgA-антитела, что также можно объяснить иммунологической памятью к соответствующим антигенам у здоровых лиц (Тендетник Ю. Я. и др., 1976, 1978). На поздней стадии выздоровления обычно выше уровень антител класса IgG и IgA. У хронических носителей отмечено относительно низкое содержание суммарных О-антител и высокое 7S-антител, а также Н-антител (Рубцов И. В., Аллилуев А. П., 1964; Чернохвостова Е. В., 1965; Л. И. Сухорослова, 1969; Цека Ю. С., 1976, и др.). С течением болезни возрастает авидность антител у больных брюшным тифом (Бунин К. В., 1977) и у больных сальмонеллезом (Рухадзе Э. З. и др., 1977; Бунин К. В. и др., 1978). Многими авторами отмечено падение титров антител — бактериолизинотворения в предрецидивный период. Интересно, что 1 мкг О-антигена тифозной палочки снижал титр бактериолизинотворения в 1000 раз и лишь в 2—4 раза титр гемагглютининов той же сыворотки (Тендетник Ю. Я. и др., 1973), что подтверждает не только направленность действия бактериолизинотворения на соматический антиген возбудителя, но и доказывает неравнозначность антител в антимикробном иммунитете. Возможно, что присутствие в крови больных в ранний период болезни при бактериемии значительного количества ЛПС и приводит к снижению «защитной» способности сыворотки. Во всяком случае в сыворотке хронических бактерионосителей уже обнаружен тестом торможения бактериолизинотворения связанный О-антиген *S. typhi* (Тендетник Ю. Я. и др., 1973), а у больных сальмонеллезом, вызванном *S. typhimurium*, методами агрегат-гемагглютинации и РЭМА, как связанный, так и свободно цир-

кулирующий в сыворотке крови О-антиген возбудителя, особенно часто в первые 1—3 дня от начала болезни (Галимзянов Х. М., Рубцов И. В., 1979). Несомненно, что в развитии, особенно первичного ответа, играют роль и общие с сальмонеллами антигены микробов. Так, обнаружены антитела к ОЭА¹ в сыворотках больных различными кишечными инфекциями (Вайтилавичус А. И., Маянский А. Н., 1978).

Фагоцитоз при брюшном тифе активен практически в течение всего периода болезни, но не всегда носит заверченный характер (Покровский В. И., 1955; Меликова Е. Н., 1963, и др.). Более того, микроб способен размножаться в макрофагах и приводит их к гибели (Кроткова М. Р., 1974, и др.). Заверченный характер фагоцитоза чаще отмечен при легком течении брюшного тифа и снижается в начале рецидива и у хронических бактерионосителей (Багдонене В. П., 1974). Следует отметить, что в случаях активирования макрофагов они вызывают более интенсивный иммунный ответ, чем один антиген (Высокодворова Р. И., 1971). Время активации макрофагов обратно пропорционально инфицирующей дозе *S. typhimurium* (Zinkernagel R. M., 1976) и процесс зависит от состава ЛПС и гидрофобности поверхности сальмонелл (Cunningham R. K., 1975). На активную роль иммунных макрофагов в уничтожении сальмонелл указывали С. Л. Ягуд (1969, 1977). В. И. Бондаренко и соавт. (1970), Ю. А. Барштейн и соавт. (1975), М. Solotogovsky, R. P. Tewari (1974).

Элиминация *S. enteritidis* при экспериментальной инфекции, очевидно, зависит от активности Т-лимфоцитов, так как у тимэктомированных мышей бактерии персистируют в печени и селезенке длительное время: «истощение» Т-лимфоцитов отменяет эффект живой противосальмонеллезной вакцины (Davies R., Kotlarski L., 1976). На ранней стадии инфекционного процесса у мышей АКР происходит снижение числа Т-лимфоцитов с последующим (на 3-й неделе) их повышением при одновременном снижении В-лимфоцитов (Ason H. et al., 1976). У больных брюшным тифом количество Т-лимфоцитов несколько повышено (или в пределах нормы) в острый период. Напротив, число В-клеток повышено (незначительно) в острый период и несколько снижено

¹ Общий энтеробактериальный антиген (Станиславский Е. С., 1971).

в период выздоровления (Белозеров Е. С., Чигрин И. А., 1976). Можно отметить, что в адаптивном переносе иммунитета в начальный период инфекционного процесса В-клетки оказались в 3 раза более эффективными, чем Т-клетки (Hochadel J. F., Keller K. F., 1977). При селективном подавлении В-клеток циклофосфамидом живая вакцина из *S. gallinarum* тем не менее оказывала защитный эффект у цыплят, что свидетельствовало о важной роли Т-клеточного звена иммунитета (Cameron C. N., 1976). Напротив, этот препарат способствовал размножению вакцинного штамма *S. typhimurium* G30D и гибели мышей еще до заражения их¹ (Morris J. A. et al., 1976). В процессе взаимодействия антигенов и живого возбудителя с макроорганизмом изменяется поверхность некоторых клеток печени (главным образом больших моноклеаров) мышей, иммунизированных живой вакциной («модулированные» антигены), которые приобретали протективные свойства, а реакция подавления миграции макрофагов на антиген печени была положительной у мышей с 4-й по 20-ю иммунизацию и коррелировала со сроками развития резистентности к инфицированию сальмонеллами (Akiyama I. et al., 1975). Любопытно, что ЛПС из сальмонелл влиял на выход в кровотоки из селезенки ДНК, к которой образовывались антитела. Этот эффект оказался следствием поликлональной активации В-лимфоцитов (Izui S. et al., 1977). Анти-ДНК-ответ при этом хорошо коррелировал с образованием бляшкообразующих клеток в селезенке на бараньи эритроциты и их комплекс с ТНФ. Показана высокая активность ЛПС в индукции иммунного ответа к ДНК по сравнению с другими активаторами В-клеток (равный ответ был на 2 мг РРД и лишь на 0,1 мкг ЛПС из сальмонелл, т. е. в 20 000 бóльшая активность) (Izui S., Zaldivar N. M. et al., 1977). В. П. Тимина (1968) лейко-тромбоцитопению при брюшном тифе объясняет развитием с 10—14-го дня болезни аутоиммунных процессов к этим клеткам крови.

Иммуноterapia в комбинации с антибиотиками, проводимая в основном при брюшном тифе, уменьшает количество рецидивов болезни и случаев формирования носительства (Бунин К. В., 1957, 1978; Килессо В. А. и др., 1965, 1966; Сухорослова Л. И., 1969, и др.), но

¹ Циклофосфан действует также на клеточный иммунитет.

не санирует сформировавшихся носителей (Андреева Н. П., 1970, и др.), хотя и вызывает дальнейшее нарастание титров антител класса IgG (Чернохвостова Е. В., Люксембург К. И., 1969). Нужно учитывать и другие эффекты Vi-антигена, продигиозана, бруцеллезной вакцины — препаратов, применяемых для иммунотерапии, показанных в эксперименте на животных: увеличение абсолютного количества макрофагов, повышение в них синтеза лизосомных ферментов, что в конечном счете активирует их переваривающую способность (Роговин В. В., 1969). Таким образом, возрастает не только их общее количество, но и число активированных макрофагов, способных к эффективному завершению фагоцитозу и передаче антигенной информации другим звеньям клеточного иммунитета. При выборе дозы Vi-антигена, как препарата для иммунотерапии необходимо учитывать способность организма к депонированию этого антигена, которую можно тестировать по уровню сорбирования Vi-антигена эритроцитами. Эта способность оказалась различной у разных линий крыс и индивидуумов (Бунин К. В. и др., 1977, 1978), и чем выше уровень сорбирования, тем, по-видимому, меньшая доза Vi-антигена потребуется для эффективной иммунотерапии.

Серологическая диагностика основана на исследовании сывороток (в динамике) с интервалом в 4—6 дней при учете 2—4-кратного нарастания титров исследуемых антител. Применяется реакция агглютинации с убитыми бактериальными диагностикумами типа Видаля (О-НО и паратифозными А- и В) с 7—9-го дня болезни: (РПГА) с вариантами О-Н и Vi; РСК; определение бактерицидных антител, превентивных антител, неполных антител, цистеиновая проба для выявления 7S-антител (Е. В. Чернохвостова, 1965; Сулейманов А. К., 1978, и др.). Для диагностики сальмонеллезов применяется исследование сыворотки крови в РПГА с групповыми сальмонеллезными диагностикумами (Михайлова Ю. М., 1963; Бунин К. В., Шуба Л. И., 1970; Рухадзе Э. З. и др., 1977; Кораска В., 1958; Eskenazy M., Cohen R., 1974, и др.).

Условно-диагностические титры (положительные титры) в серологических реакциях определяются при исследовании не только опытной, но и большого пула контрольных сывороток (здоровые лица и больные другими

заболеваниями). О положительных титрах той или иной реакции можно говорить лишь в том случае, если используется достаточно стандартный диагностический препарат, а поэтому данные разных авторов по определению таких показателей различаются. При использовании, например Vi-РПГА для диагностики хронического бактерионосительства принят титр 1:40—1:80 и выше (Рубцов И. В., 1963; Краскина Н. А. с соавт., 1964—1965), а О-РПГА — титр 1:640 и выше (Рубцов И. В., Аллилуев А. П., 1964) для диагностики брюшного тифа.

Все большее применение для диагностики брюшного тифа вследствие простоты и доступности находит внутрикожная проба с Vi-антигеном («Vi-тифин») (Покровская М. П., 1968—1969), которая, однако, дает положительный результат и у вакцинированных Vi-антигеном (Ситков В. И., 1975).

К перспективным можно отнести также методы выявления антигенов, например, реакцией агрегат-гемоглютинации и реакцией энзиммеченных антител. Последний метод при исследовании сывороток больных сальмонеллезом позволяет обнаружить специфический антиген уже с 1-го дня (и даже часов) болезни в количествах, измеряемых в нанограммах на 1 мл (Галимзенов Х. М., Рубцов И. В.).

В заключение следует отметить, что до настоящего времени многие стороны иммунитета при тифо-паратифозных заболеваниях неясны, особенно роль клеточного иммунитета и иммуногенетики. Клиническое выздоровление, как правило, сочетается с подъемом иммунологической реактивности, как гуморальной, так и клеточной, однако на таком фоне может развиваться стойкое бактерионосительство, что частично можно объяснить размножением и длительным персистированием возбудителя в ретикулоэндотелиальной системе, подавлением неспецифических факторов защиты, а также возможным наличием общих с организмом антигенных детерминант у возбудителя, что снижает эффективность факторов иммунитета.

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Менингококковой инфекцией, как и холерой, в естественных условиях болеет только человек, а поэтому создание адекватной модели на животных весьма затруднительно.

В результате воздушно-капельного способа передачи возбудителя болезнь может принимать характер эпидемий в различных вариантах от бессимптомного носительства до тяжелых генерализованных форм с молниеносным течением и летальным исходом (Покровская Н. Я., Шошина Л. М., 1975; Покровский В. И. и др., 1976, 1978; Демина А. А. и др., 1976, 1978; Фаворова Л. А. и др., 1978; Nyoka-Obu A. N., Agbo I. A., 1977; Otega R. et al., 1977, и др.).

Различают несколько категорий антигенов возбудителя: родовые, присущие всему роду *Neisseria*; видовые — белковой природы: группоспецифические, определяемые химической структурой полисахарида: групп А, В, С, D, X, Y, Z, W 135 и др.; типоспецифические внутри серологических групп или субгрупповые антигены. Чаще всего заболеваемость обусловлена менингококками групп А, В и С. Менингококк групп А, как правило, вызывает генерализованные формы болезни с тяжелым течением, а его полисахариды отличаются высокой иммуногенностью. Несколько ниже иммуногенность группы С, а полисахариды возбудителя группы В почти не иммуногенны. Факторами патогенности менингококка является капсула, обеспечивающая ему резистентность к фагоцитозу (Richardson W. P. et al., 1977, и др.), наличие «пилей» — бахромки на поверхности, облегчающей прикрепление к клеткам, ЛПС поверхности микроба, а также ферменты патогенности — инвазивности (например, нейраминидаза). В последнее время обнаружен новый «маркер» вирулентности антиген с относительной молекулярной массой 41 000 дальтон серологического типа 2 (STA-2), встречающийся также среди серологических типов В, С, Y и W135 (Frasch C. E. et al., 1976; Frasc C. E., Friedman G. L., 1977). Ведущим в патогенезе генерализованных форм болезни является действие токсинов менингококка на важнейшие системы организма (нервную, сердечно-сосудистую

и др.) (Покровский В. И. и др., 1976), приводящее нередко к эндотоксическому шоку. Не случайно, по-видимому, в последнее время вновь рекомендуют применение сывороточной терапии для инактивации токсина возбудителя (Lapeyssonnie L., 1977).

У новорожденных редко (в 5%) обнаруживаются антитела к возбудителю менингококковой инфекции (Резник А. Е., Самарханова К. Б., 1978), в другом исследовании показана возможность передачи специфических антител (в 50%) от матерей, иммунизированных менингококковыми вакцинами групп А и С (Andrade A. D. et al., 1977), но в количествах, вероятно, недостаточных для активной защиты от инфекции. Собственный активный иммунитет после вакцинации у новорожденных и детей до полугода вследствие слабой организованности иммунной системы, не защищает организм.

В более старшем возрасте и у взрослых иммунный ответ на вакцинацию, как правило, обеспечивает защиту в течение 18 мес и более. Из наблюдений, свидетельствующих о редкости повторных заболеваний менингококковой инфекцией, а также рецидивов болезни (Лебедева М. Н., 1964; Лобзин В. С., 1977) можно сделать вывод о том, что постинфекционный иммунитет имеет достаточную напряженность. «Естественный» иммунитет взрослых к менингококковой инфекции обеспечивается, очевидно, за счет как перекрестного иммунитета, так и значительного носительства менингококка в верхних дыхательных путях без клинических проявлений болезни.

Можно полагать, что форма клинического течения болезни и ее исходы во многом зависят от состояния гуморального, клеточного иммунитета, неспецифических факторов защиты (активности макрофагальной системы и т. д.). Установлена зависимость между количеством токсина (ЛПС или полисахарида) в крови или спинномозговой жидкости больных и тяжестью течения болезни, а также иммунологическим ответом. В связи с этим важно учитывать, что в первые часы от начала лечения массивными дозами антибиотиков состояние больных может резко ухудшиться. Причина этому — поступление большого количества токсинов из разрушенных бактериальных клеток в кровь, в которой еще нет достаточного количества антител для их нейтрализации (Hoffman T. A., Edwards E. A., 1972).

В спинномозговой жидкости содержание полисахарида было особенно высоким при коме. На указанную ситуацию обращали внимание многие авторы, считая, что она сходна с реакцией типа Яриша — Герксгеймера (Покровский В. И., 1976).

Высокий уровень полисахарида возбудителя в крови (15—25 мкг/мл) нередко приводит к снижению С2, С3 и С4 в 2—8 раз, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, поражению стенки сосудов в результате как прямого действия токсина, так и образования комплексов антиген — антитело (Rytel M. W. et al., 1974). Доказательством тому, что эндотоксин может связываться в комплекс антиген — антитело, могут служить результаты опытов O. Følge, P. Ganstad (1977), которые при обработке спинномозговой жидкости ультразвуком получили повышение положительных ответов на 20%. Возможно, что причиной этому является физическое разрушение таких комплексов при сохранении серологической активности самого антигена. Значение стабильных или неустойчивых комплексов антиген — антитело (в зависимости от избытка одного из компонентов), циркулирующих или фиксированных на органах и тканях организма при менингококковой инфекции, недостаточно ясно. Возможно, что они могут оказывать и другие нежелательные «эффекты», например поражение надпочечников (М. И. Семашко 1978, и др.), аллергические реакции.

Любопытно, что лейкоцитарный экстракт после поглощения им менингококка (группы В) способен вызывать в чрезвычайно малых дозах сенсibilизацию организма (0,05 мкг/кг к последующему введению ЛПС менингококка 10 мкг/кг), реакция протекает по типу генерализованного феномена Шварцмана (De Voe J. W., Gilke F., 1976). Генерализованный феномен Шварцмана наблюдали и раньше при двукратном введении ЛПС менингококка, но в значительно более высоких дозах (Smith R. T., Thomas L., 1954 и др.). Такой феномен наблюдали и мы при иммунизации кроликов «тритоновым» антигеном. Генерализованным феноменом Санарелли — Шварцмана — Здродовского многие авторы объясняют и необычно бурное развитие, тяжелое течение некоторых клинических форм болезни (Покровский В. И. и др., 1976). Однако механизм такого взрывного течения болезни еще далеко неясен. При менинго-

кокковой инфекции, как известно, можно наблюдать значительное повреждение тканей, повышение их «чужеродности» в результате изменения антигенных свойств (возможно, также за счет комплексов с антигенами возбудителей) и как следствие этого возможно развитие аутоиммунного процесса.

Угнетение клеточного иммунитета по данным реакции бласттрансформации наблюдали как у взрослых (Покровский В. И. и др., 1973), так и у детей с менингококковой инфекцией. Замечено, что особенно выражено понижение РБТ в первые дни болезни у больных с менингококкемией или при ее сочетании с гнойным менингитом (Глухарев Ю. А. и др., 1976). В период разгара менингококкового менингита резко падает выделение Т-лимфоцитами дермального слоя кожи фактора торможения миграции макрофагов, значительно снижается количество Т-лимфоцитов и в меньшей степени В-лимфоцитов, отмечаются слабые или отрицательные реакции на внутрикожное введение ФГА (Векслер Х. М. и др., 1978). В период реконвалесценции ответ лимфоцитов на стимуляцию специфическим антигеном или ФГА повышается. У лиц, у которых инфекционный процесс не переходит в клиническую форму (носители менингококка), реактивность лимфоцитов в РБТ выше, чем у больных в острый период болезни (Покровский В. И. и др., 1975).

Наблюдения многих авторов свидетельствуют о том, что нередко у больных менингококковой инфекцией можно отметить различного типа аллергические проявления в виде экссудативного поражения суставов, сыпей — васкулитов, которые связывают также с образованием комплекса антиген — антитело IgG (Greenwood B. M. et al., 1973; Whittle H. C. et al., 1977; Sirol J. et al., 1977; Sunda E. et al., 1977). На морских свинках получены положительные внутрикожные пробы в ответ на введение менингококкового аллергена у животных, за 10 дней до этого сенсibilизированных менингококком (Белова Т. Н. и др., 1975). Положительные результаты в кожных пробах получали и J. F. Pribnow и соавт. (1973), которые считают, что менингококк имеет аллергенную фракцию, вызывающую сенсibilизацию организма.

Однако иммунный ответ организма при менингококковой инфекции в значительной мере зависит от интен-

сивности образования различных антител к разным компонентам бактериальной клетки. Выявление группоспецифических антител у больных различными формами течения болезни показало, что имеется определенная зависимость между течением инфекционного процесса, его продолжительностью, интенсивностью и гуморальным ответом, иначе говоря, между силой антигенного раздражения и гуморальным ответом. Так, у больных генерализованными формами болезни уже к концу 1-й недели отмечено значительное нарастание титров антител, стабилизация в течение 3—4 нед и затем снижение в период реконвалесценции, через 3—6 мес значительное снижение, а спустя 1—2 года антитело к менингококку группы А и С регистрировались менее, чем у половины больных (Костюкова Н. Н. и др., 1975, 1977; Семина Н. А. и др., 1975; Зотова А. Б., 1978 и др.).

Антитела к серогруппе С у больных, особенно у детей, образуются в более низких титрах (Кувакина В. И. и др., 1975; Garbuti S., 1976) и именно у больных такой серологической группы (Evans-Jones L. G. et al., 1977) отмечали признаки аллергического поражения — артриты, васкулиты, тяжелое течение и высокую летальность (22 против 12% в группе больных с серологической группой А). Больные с локализованными формами инфекции (назофарингит), как правило, имеют меньшие титры антител, у носителей антитела встречаются в $\frac{1}{3}$ случаев и в низких титрах (Костюкова Н. Н. и др., 1975, 1977). Ю. Я. Венгеров и соавт. (1974), Gotschlich E. C. (1969) подчеркивают важное значение IgG как основного фактора защиты при менингококковой инфекции. Увеличение титров IgM они связывают с выраженностью бактериемии при генерализованных формах. Г. П. Герман и соавт. (1977) отметили также, что у носителей возбудителя снижен уровень IgA, но существенно повышен уровень IgG.

При иммунизации детей полисахаридам (ПС) групп А и С удалось достигнуть такого уровня группоспецифических антител, какой не отмечался у больных, а также стимулировать более длительное их сохранение в организме, с чем может быть связана защита от заболевания в сроки до 1 года и более (Blic G., 1978, и др.). Профилактическая вакцинация против менингококковой инфекции стала эффективной лишь после изготовления Gotschlich E. C. (1969) менингококковой

вакцины. Полисахарид групп А и С уже в дозе 50 мкг вызывает через 1 мес накопление в сыворотке крови детей (2—11 лет) до 8,77 мкг/мл антител; одна ревакцинация приводит к повышению уровня до 13 мкг/мл антител. Снижаясь через год на $\frac{1}{3}$, уровень антител остается стабильным в течение 2—3 лет и лишь через 4 года снижается до 1,47 мкг/мл, т. е. ниже принятого минимального уровня группоспецифических антител, равного 2 мкг/мл (Lerow M. L. et al., 1977).

Причина высокой иммуногенности ПС групп А, С и Y, как и плохой иммуногенности группы В до конца неясна. По химической структуре капсульный ПС возбудителя группы А представляет собой N-ацетил-3-O-ацетил-маннозоаминфосфат, а ПС группы С N-ацетил-O-ацетил-нейраминовую кислоту. Такая химическая структура и некоторые другие свойства позволяют отнести их к Т-Н-аг. В опытах А. И. Мокренко (1976) показано, что иммунный ответ по данным антителообразующих клеток (АОК) на ПС-А и ПС-С как у людей, так и у животных (мыши АКР) чрезвычайно интенсивен, но в малом диапазоне доз (0,005—0,5 мкг). Однако более высокие дозы ПС менингококков (5 мкг) легко вызывали угнетение АОК, а 50 мкг — паралич иммунного ответа. Такое состояние неответчаемости достигается пневмококковым ПС лишь в дозе до 250 мкг, а Vi-антигеном даже в дозе 1000 мкг (Левенсон В. И., 1969). На наш взгляд эти сведения в какой-то мере могут объяснить различные вариации иммунного ответа у больных в острый период болезни, когда поступление менингококковых антигенов наиболее массивно.

Полисахариды менингококка группы В, как сказано выше, обладают необъяснимо слабой иммуногенностью для людей а поэтому вакцинация им безрезультатна (Wyle F. A. et al., 1972). Химически ПС группы В представляет собой полимер N-ацетил-нейраминовой кислоты, содержащий цепочку из 76 аминокислотных остатков (Lin Teh-Yung et al., 1977), как полагают авторы, не способный образовывать устойчивые агрегаты макромолекул, обладающих иммуногенностью. Для сравнения укажем, что ПС группы С состоит из 7 полисахаридных цепочек, содержит 150 аминокислотных остатков, каждая из которых имеет относительную молекулярную массу 45 000. В целом высокополимери-

зованный ПС группы С имеет относительную молекулярную массу 325 000. По мнению Е. С. Gotschlich (1976), ПС группы В легко расщепляется нейраминидазой и поэтому еще более снижается его относительная молекулярная масса, а соответственно и теряется иммуногенная способность.

Не исключено на наш взгляд, что человек толерантен в ПС группы В вследствие почти полной идентичности химической структуры и серологической общности между ПС групп В и *E. coli* K1 (Grades O., Ewing W. H., 1970; Kasper D. L. et al., 1973). Можно допускать также, что за иммуногенность и протективную способность отвечает другой, может быть, белковый компонент (например, серологический типовой антиген 2, встречающийся также среди других серологических групп С, Y, W135, описанный Е. С. Frasch в 1972 г. и, как полагают, связанный с вирулентностью штаммов).

Несколько необычными выглядят результаты А. К. Takeda и соавт. (1977) по изучению иммунного ответа у больных менингококковой инфекцией в Бразилии (Сан-Пауло), которые за 7 мес до заболевания были иммунизированы ПС групп А и С. В группах больных, заболевание которых было вызвано идентичным вакцине штаммом (по групповой характеристике), уровень сывороточных антител был в 10—14 раз ниже (!), чем в группе больных, которым ранее вакцинация не проводилась. Авторы полагают, что причина такого явления в иммунологическом параличе в результате вакцинации.

В последние годы внимание привлекает и роль перекрестного иммунитета в иммунологической защите организма от менингококковой инфекции. Перекрестный иммунитет может создаваться за счет серологической общности некоторых антигенов менингококка и других бактерий, которые могут находиться в организме до его контакта с менингококком (*E. coli*, *Bacillus ru-milis*, *Neisseria lactamica* и др.). Полагают, что некоторые из них могут быть альтернативными иммуногенами для профилактики менингококковой инфекции у детей грудного возраста (Hollis D. G., 1969; Kasper D. L. et al., 1973; Clode M. P. et al., 1977). Обсуждаются также вопросы повышения эффективности вакцинации против менингококковой инфекции путем включения в состав вакцины не только антигенов ПС, воз-

действующих на В-клетки, но и белковых компонентов, вовлекающих в иммунный ответ Т-клетки.

В серологической диагностике менингококковой инфекции используются современные специфичные и чувствительные методы, направленные на обнаружение либо антигена, либо антител. Для выявления антигенов наиболее широко используется встречный иммуноэлектроосмосфорез (ВИЭФ) как наиболее доступный и позволяющий получать результат уже через 20—30 мин при исследовании сыворотки или спинномозговой жидкости.

Возможны варианты повышения чувствительности ВИЭФ за счет концентрирования одного или двух компонентов, входящих в реакцию. Например, полиэтиленгликолем (с относительной молекулярной массой 40 000) в течение 2 ч можно концентрировать спинномозговую жидкость до 50 раз (Белокриницкий Д. В., Малютин Т. М., 1974). РПГА в разных вариантах более чувствительный метод, с помощью которого возможно определение как антигенов, так и антител (Смирнова-Мутушева М. А. и др., 1978; Семина Н. А., 1978, и др.). Латекс-агглютинация применяется для определения бактериального антигена в спинномозговой жидкости (Leinonen M., Herva E., 1977). *Lympulus-test*, позволяющий получать до 95% положительных результатов, используется для исследования спинно-мозговой жидкости. Этот метод ценен для дифференциальной диагностики (от других видов сепсиса, вызванных грамположительными микроорганизмами, при которых он отрицателен) (Ross S. et al., 1975; Tuazon U. et al., 1977; Clumek N. et al., 1977). Количественный радиоиммунный метод также применяется для определения как антигенов, так и антител (Zollinger W. D. et al., 1976; Kayhty H. et al., 1977).

Таким образом, в иммунитете при менингококковой инфекции важную роль играют довольно широкое носительство менингококков среди населения, а возможно, и субклинические формы этой болезни, наличие перекрестных антигенов с другими возбудителями. Указанное обстоятельство, вероятно, играет не только определенную положительную роль в начальный период болезни, но и, вероятно, приводит к гиперсенситилизации организма (молниеносные формы менингококковой инфекции). Что же касается роли отдельных звеньев

иммунитета и неспецифических механизмов защиты, то, как видно из вышесказанного, значительную защитную роль играют Т-лимфоциты (и, наоборот, отрицательную их недостаточность) в период разгара болезни, а в ранний период — различного вида антитела, т. е. В-клеточный иммунитет. Вероятно, значительную роль в протективном эффекте играют белковые компоненты возбудителя, а не только ПС бактерий.

Глава 16

МАЛЯРИЯ

Все люди восприимчивы к малярии. Тропическая малярия *Plasmodium falciparum* как наиболее тяжелая форма, по-видимому, способствовала закреплению некоторых факторов, снижающих чувствительность человека к инфекции. Таковы аномальные гемоглобины, талассемии, мутации глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Сер. техн. докл. ВОЗ, № 338, 1967; Эфроимсон В. П., 1971). L. H. Miller (1975) доказал необходимость поверхностных эритроцитарных антигенов группы Duffy (Fy^a и Fy^b) для инвазирования мерозонта в эритроцит, что определяет восприимчивость реципиента к малярии *P. vivax*.

Основное проявление заболевания — малярийный приступ, обусловлен поступлением в плазму мерозонтов и значительного количества биологически активных веществ, в том числе цитотоксических факторов, инициирующих неспецифическую воспалительную реакцию сосудов с последующим изменением их проницаемости. В период приступа в сыворотке уменьшается содержание комплемента, кининогена, каллидиногена, увеличивается содержание кининаз (Maegraith B., 1975). Изменения простагландинов при лихорадке, столь характерной для малярийного приступа, не изучены.

Приобретенный иммунный ответ хозяина является важнейшим регулятором жизненного цикла паразита (Шульц Р. С., 1970). Бесспорно доказана специфичность иммунного ответа по отношению к отдельным стадиям развития малярийных паразитов (Cohen S., 1974). Так, приобретенный иммунитет развивается на эритроцитарные стадии плазмодиев, зрелые эритроцитарные шизонты обладают большей антигенной активностью по сравнению с другими формами развития эритроцитарного

цикла. Антитела к эритроцитарным шизонтам обладают некоторой специфичностью к экзоэритроцитарным шизонтам, но *in vivo* не оказывают отрицательного действия на паразит. Экзоэритроцитарная шизогония не сопровождается иммунным ответом млекопитающих (Сер. техн. докл. ВОЗ, № 579, 1975).

Для малярии характерен гуморальный ответ. Антитела в крови выявляются через несколько дней от начала паразитемии. Образование антител приводит к подъему сывороточных иммуноглобулинов. На первых этапах инфекции нарастание уровня антител и иммуноглобулинов отражает уровень паразитемии. Продолжительно существующая паразитемия характеризуется максимумом антителообразования. При рецидивах малярии и повторных заражениях формируется вторичный иммунный ответ, который сопровождается подъемом IgG в сыворотке. После полного излечения от малярии титры антител быстро снижаются и сохраняются на низком уровне (1:100 — 1:10) в течение нескольких лет. Это обстоятельство делает возможным серо-эпидемиологические исследования в очагах малярии. Антитела активны только по отношению к свободным шизонтам и не влияют на развитие паразита в эритроцитах. Антитела могут агглютинировать свободные мерозоиты и шизонты, препятствовать («блокировать») проникновению паразита в эритроцит; обнаружены антитела типа опсонин (Cohen S., McGregor I. A., 1963).

В процессе иммунного ответа возможна активизация комплемента по классическому или альтернативному пути. Содержание факторов комплемента снижается в период выхода мерозоитов в плазму, что особенно заметно при синхронных паразитемиях.

Значительное количество антител формируется в ответ на растворимые антигены, присутствующие в сыворотке больных малярией и жителей голо- и гиперэндемичных очагов тропической малярии (Wilson R. et al., 1969). Растворимые антигены рассматриваются как продукты метаболизма и катаболизма паразитов и эритроцитов, разрушенных и измененных под влиянием плазмодиев. Патогенетическое значение растворимых антигенов детально не изучено. Растворимые антигены паразитарного происхождения могут блокировать иммунный ответ, нарушать процессы клеточной кооперации и тем самым способствовать формированию приобретен-

ной иммуносупрессии (Wilson R., 1974), а также являются необходимым условием формирования иммунопатологических состояний (Houba V., 1977).

В пределах эритроцитарной шизогонии на протяжении заболевания у одного и того же больного установлено существование изменчивости поверхностных антигенов паразита — вариантная (рецидивная) изменчивость. Суть явления состоит в том, что при каждом рецидиве в организме больного формируется популяция возбудителя, отличающаяся от других по составу поверхностных антигенов. При этом на один и тот же поверхностный антиген или группу родственных антигенов у хозяина формируются антитела с противоположным биологическим действием: 1) паразитоцидные антитела, вызывающие гибель паразита, и 2) антитела, индуцирующие вариантную изменчивость и не обладающие паразитоцидными свойствами. Вторая группа антител, изменяя состав поверхностных антигенов паразита, делает неэффективным сформировавшийся иммунный ответ. В итоге продолжительность паразитемии определяется балансом между динамикой образования вариант-специфических антител у хозяина и активностью вариантной изменчивости паразита (Brown K., 1974). К. Brown (1973) экспериментально обосновал возможность фенотипических изменений антигенного варианта штамма в присутствии антител к нему без предшествующего размножения паразита. Вариантная изменчивость обнаружена у всех видов плазмодиев, которые изучались в этом отношении. Предельное число антигенных вариантов у какого-либо плазмодия не определено. Таким образом, основная часть или все образующиеся антитела при малярии вариантспецифичны. Вместе с тем рутинные серологические методы (РНГА, иммунодиффузии в геле, методы с мечеными белками и др.) выявляют только перекрестные антитела к носителю или другим штаммо- и видоспецифичным антигенным детерминантам (Brown K., 1976, 1977).

В связи с отсутствием при малярии замедленной кожной чувствительности долгое время считалось, что клеточный иммунитет не свойствен этому заболеванию. Реакции клеточного иммунитета *in vivo* отмечены только у животных, искусственно иммунизированных паразитарным антигеном с полным адъювантом Фрейнда (Phillips R. S. et al., 1970). Однако выключение или

частичное угнетение в эксперименте функций Т-системы («В-мышы») неизбежно снижало защитные функции иммунной системы в целом. Т-лимфоциты участвуют в образовании противомаларийных антител как хелперы или супрессоры. Вопрос о наличии или отсутствии Т-зависимой цитотоксичности не решен (Brown K., 1976). Гибель плазмодиев и бабезий внутри эритроцитов описали I. A. Clark и C. A. Allison (1976) под действием иммунных макрофагов в отсутствие антител и расценили это явление как выражение приобретенного иммунитета. Погибающие паразиты морфологически были сходны с «кризисными» формами.

Малярия приводит к тяжелому расстройству регуляции иммунного ответа. На ранних этапах болезни развивается поликлональная В-клеточная активация, а позднее — вторичная иммунодепрессия на широкий спектр антигенов, включая и малярийные (Шуйкина Э. Е., 1978; Wyler J., 1978). Расстройство иммунорегуляции в значительной степени вызвано нарушением функций макрофагов (Playfair J., 1978; Wyler J., 1978).

Несомненно значение селезенки в иммунитете при малярии. Удаление селезенки до заражения повышает восприимчивость и чувствительность животных к малярии, в том числе и к видам возбудителя, не свойственным данному виду хозяина. В отличие от людей с нормальной функцией селезенки у спленэктомированных людей возбудители бабезиоза и некоторых видов обезьяньей малярии могут вызвать заболевание. Удаление селезенки в период развившейся малярии может привести как к утяжелению заболевания, так и к выздоровлению (Тареев Е. М., 1946). Причины противоречивых исходов экстирпации селезенки неизвестны. В. М. Greenwood (TDR/Imm/Spleen/78.7) вновь отметил этиологическую связь малярии и тропической спленомегалии («болезни большой селезенки»). I. I. Crape (TDR/IMM/Spleen/78.7) считает, что спленомегалия развивается в ответ на малярию у лиц с врожденным нарушением Т-клеточной регуляции приобретенного ответа избирательно на малярийные антигены.

Избыточное антителообразование, наличие в плазме растворимого паразитарного антигена являются необходимыми предпосылками возникновения растворимого комплекса антиген — антитело в избытке антигена и вследствие этого формирования иммунопатологических

состояний, наиболее частым выражением которых является гломерулонефрит. Причиной поражения почек служит накопление в них комплекса антиген — антитело — комплемента, свободных IgG и IgM, растворимых и корпускулярных паразитарных антигенов. Малярийные нефропатии при четырехдневной и тропической малярии развиваются чаще, чем при других формах малярии, и имеют неблагоприятный прогноз (Houba V., 1977).

Иммунологическая диагностика малярии имеет значение в основном у лиц, применявших противомаларийные препараты с профилактической и лечебной целью, а также у больных с длительным течением болезни. В этих случаях морфология паразитов нередко значительно изменена, паразитемия крайне низкая, кратковременная и нерегулярная; напротив, уровень антител может быть достаточно высоким. В диагностике малярии применяют методы иммунофлюоресценции и реакции энзиммеченных антител с гомологичными антигенами, реже РНГА, иммунодиффузии в геле и др. Значительное развитие получили серо-эпидемиологические исследования при малярии преимущественно на основе реакций с конъюгированными белками (Шуйкина Э. Е., Рыкова М. П., 1977; Kagan I., 1973; Volleg A. et al., 1977; Volleg A., 1976). Выполнение реакции с конъюгированными иммуноглобулинами определенного класса позволяет в ряде случаев отличить рецидив от свежего заболевания, потому что при рецидиве антитела принадлежат преимущественно к классу IgG, а при свежем заражении в начальный период заболевания — к классу IgM (Сер. техн. докл. ВОЗ, № 579).

Успешное решение проблемы культивирования *P. falciparum* (Trager W., Jensen J., 1976, 1978) позволило начать работы по созданию вакцины против самой тяжелой формы малярии человека. В связи со стадийной специфичностью иммунитета при малярии теоретически можно рассчитывать на создание вакцины против а) спорозоитов («спорозoitная» вакцина), б) эритроцитарных форм плазмодиев («мерозoitная» или «шизонтная» вакцина), в) гаметоцитов («гамонтная» вакцина). Экспериментальное изучение вакцинных препаратов показало, что спорозoitная вакцина создает избирательный иммунитет к спорозoitам и тем самым предотвращает эритроцитарный и экзоэритроцитарный

циклы развития паразита. Однако в результате заражения недостаточно активно иммунизированного субъекта разовьется малярия обычной тяжести и продолжительности. Иммунизация спорозонтной вакциной не предохраняет и от заражения эритроцитарными шизонтами с кровью больного малярией (Nussenzweig R., 1977; Nardin E., Nussenzweig R., 1978).

Шизонтная вакцина создает иммунитет против эритроцитарных мерозоитов и шизонтов разного возраста, но не предохраняет от заражения спорозонтами и формирования экзоэритроцитарных шизонтов (Cohen S. et al., 1977).

Цель применения гамонтной вакцины состоит в ин-активации гаметоцитов и в итоге в перерыве передачи возбудителя, что имеет важное эпидемиологическое значение в высокоэндемичных очагах тропической малярии. Вакцинация гамонтной вакциной не препятствует заражению больного малярией и не влияет на активность клинических проявлений болезни (Gwadz R., 1976; Gwadz R. et al., 1978).

В опытах на приматах и единичных наблюдениях на людях доказана возможность создания прочного иммунитета против малярии с помощью вакцинации, а также подтверждены теоретические предположения о результатах иммунизации разными вакцинами. Иммунитет при малярии видоспецифичен, а в некоторых случаях и штаммоспецифичен. Вакцинация любым типом вакцины против одного вида и штамма плазмодия не защищает от заражения другим возбудителем *P. plasmodium*. Это обстоятельство в значительной степени усложняет практическое решение проблемы иммунопрофилактики малярии (Miller L., 1977; Powell R., 1978; McGregor I. A., 1978).

Глава 17

ЛИСТЕРИОЗ

Разные виды животных в различной степени восприимчивы к листериозу, однако эти различия не являются столь «контрастными», как, например, в случае инфицирования микобактериями туберкулеза мышей и морских свинок. Вместе с тем роль наследственности в сопротивляемости к данной инфекции несомненна. Так,

при листериозе наиболее часто (по сравнению с другими инфекциями) установлена связь сопротивляемости с МНС. Показано, что как перенос резистентности, так и эффекторная функция Т-лимфоцитов (по отношению к макрофагам, инфицированным листериями) детерминируется Ia-областью H2 (Zinkernagel R. et al., 1974, 1977).

Заражение взрослых мышей сублетальной дозой *L. monocytogenes* индуцирует развитие клеточного иммунитета через 3—4 дня, активацию макрофагов через 6—8 дней и затем элиминацию микробов (MacKanness G., 1962; Zinkernagel R., 1975). Клетки селезенки В-мышей, иммунизированных листериями, в 1000 раз слабее подавляли размножение этих микробов, чем клетки интактных иммунизированных мышей. Перенос иммунных к листериям клеток селезенки в смеси с тимоцитами восстанавливает реактивность. Этот эффект полностью угнетается при обработке антитимоцитарной сывороткой (Blanden R., Langman R., 1972). Аналогичные данные получены в опытах на крысах D. McGregor (1973). Адаптивный перенос резистентности к *L. monocytogenes* подавляется обработкой анти-Θ-сывороткой (Lane F., Unanue E., 1972; North R. J., 1973). Сыворотка против тимоцитов ухудшает течение листериоза и при введении *in vivo* (Zinkernagel R., 1974). Предварительная обработка мышей циклофосфаном способствует усилению клеточного иммунитета и позволяет значительно уменьшить дозу листерий, которая оказывает протективное действие (Kerckhaert J. et al., 1977). Это наблюдение особенно интересно еще и потому, что обычно протективными (по отношению к суперинфекции) оказываются лишь летальные дозы листерий. По данным R. North (1973), D. McGregor, P. Logie (1973), эффекторными клеточными элементами (по терминологии авторов) в сопротивляемости к *L. monocytogenes* являются короткоживущие, кортизонрезистентные, пролиферирующие Т-лимфоциты. Эти клетки мигрируют в воспалительные очаги и экссудаты, где с помощью медиаторов усиливают бактерицидную активность макрофагов (North R. et al., 1974; Zinkernagel R., 1975).

Таким образом, основой — центральным звеном в сопротивляемости к листериям — является клеточный иммунитет: функция Т-лимфоцитов. Показано, что через 5—7 дней после иммунизации листериями становятся

положительными тесты клеточного иммунитета *in vivo* и *in vitro* и в лимфе грудного протока появляются Т-лимфоциты, способные передавать клеточный иммунитет интактным реципиентам (Yodanis S. et al., 1973; Kostiala A. A., McGregor D. D., 1975). Максимальной выраженности (в эксперименте) клеточные тесты достигают в сроки 20—30 дней и затем угасают (Osebold J. et al., 1974; Fulton A. et al., 1975). В эти же сроки повышается резистентность животных к реинфекции (Kostiala A. A., McGregor D. D., 1975; Halliburton B. L., Blazkovec A. A., 1975). Однако, по данным J. W. Osebold (1974), резистентность к реинфекции была одинаковой у мышей с наличием или отсутствием клеточного иммунитета (тестируемого по утолщению подушечек лапок). Авторы считают, что это может быть связано с гетерогенностью Т-лимфоцитов, ответственных за клеточный иммунитет и резистентность к инфекции. Наоборот, A. A. Kostiala, D. D. McGregor (1975) на основании оценки эффективности в синтезе ФУМ и протективном эффекте против листерий (при переносе) различных количеств клеточных взвесей, взятых из разных источников в разные сроки после инфицирования, приходят к заключению, что оба эти вида активности опосредованы одним и тем же типом клеток.

Состояние иммунологической памяти к *L. monocytogenes* связано с сохранением небольшого числа неделящихся Т-клеток памяти (North R., Deissler J., 1975). При иммунизации мышей листериями через 6 нед после тимэктомии не отмечено угнетения иммунологической памяти (т. е. Т-клетки памяти находятся в периферических лимфоидных органах) (Blanden R. V., Langman R. E., 1972). Под иммунологическим контролем, осуществляемым Т-лимфоцитами, находятся самые различные функции «истинных» эффекторных элементов при листереллезной инфекции — макрофагов: их пролиферация (North R., 1973), миграция в воспалительные очаги и экссудаты (North R., 1974; McGregor D., Logie R., 1975). Интересно отметить, что внутрибрюшинное (но не внутрикожное) введение антигенов листерий иммунным животным вызывает синтез фактора хемотаксиса (Jungi T., McGregor D., 1977). Авторы предполагают, что такой местный синтез этого медиатора может способствовать привлечению макрофагов. В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что иммунные к антигенам

листерий Т-лимфоциты и синтезируемые ими медиаторы усиливают метаболическую и фагоцитарную активность макрофагов (Liebovitch J. et al., 1973; McGregor D., Logie P., 1975).

Макрофаги являются основными защитными эффекторными клетками при листериозе. Между усилением метаболической активности макрофагов, фагоцитозом, угнетением внутриклеточного размножения листерий и резистентностью к листериозной инфекции существует прямая корреляция (Stubbs M. et al., 1973; Racz P. et al., 1974; Bennedsen J., 1977). При инфицировании большими дозами листерий угнетается фагоцитарная активность макрофагов и усиливается «обсеменение» органов листериями (Ласнискайте А. Б., Чернышев Г. В., 1971).

Оценивая механизмы бактерицидной активности макрофагов в отношении листерий, следует также отметить, что самым важным является не способ активации макрофагов, а конечный результат. Так, макрофаги, активированные (*in vivo* или *in vitro*) микобактериями, БЦЖ, О-хлорбензолом, конъюгированным с бычьим гаммаглобулином, КонА и т. д., также эффективно разрушают листерии, как и макрофаги, активированные специфическим путем (иммунными лимфоцитами) (Lane F. et al., 1973; Middlebrook G. et al., 1974; Linke T. et al., 1976). Уже в ранние сроки после введения листерий в 2—3 раза увеличивается число макрофагов перитонеального экссудата, и они, по-видимому, активируются «прямым» путем — микробами, а не опосредованно через иммунологические механизмы (Petit J., Unanue E., 1974). Макрофаги также синтезируют медиатор, который внеклеточно убивает *L. monocytogenes* (Bast R. et al., 1974).

Интересно, что «бестимусные» мыши (nu/nu) и В-мыши на ранних этапах инфекции способны более активно угнетать размножение листерий (Emmerling P. et al., 1976, 1977; Heutner B. et al., 1976). Вероятно, это обусловлено макрофагами, которые занимают «пространство», освободившееся от Т-лимфоцитов (однако листерии у них дольше персистируют, чем у гибридов nu/nu⁺ (Emmerling P. et al., 1976; Takeya K., 1977). Кроме того, у В-мышей не развивались реакции клеточного иммунитета и гуморальный ответ Т-З-аг, а также анамнестический ответ на *L. monocytogenes*, их клет-

ки (после заражения) не могли адаптивно переносить резистентность к листериям. Однако сопротивляемость таких мышей к листериям была повышенной (Chane C. et al., 1977). Авторы считают, что этот эффект связан с усилением бактерицидной активности макрофагов после удаления Т-клеток-регуляторов.

Блокада ретикулоэндотелия — кремнием, частицами угля, декстран-сульфаном — способствует более сильной диссеминации листерий в органах (Hahn H., 1974; Takeda K. et al., 1977).

По данным ряда авторов, в сопротивляемости к листериям играют роль клетки, происходящие из костного мозга (Campbell P., 1974; Hahn H., 1975). Эти клетки особенно важны на ранних стадиях инфицирования «нормальных» и пи/пи мышей (Chan C. et al., 1977; Bennet M., Baker E., 1977). Эти клетки, вероятно, не являются В-лимфоцитами, они радиорезистентны, их функция подавляется частицами кремния и изотопом, оседающим в костном мозге (^{89}Sr) (Bennet M., Baker E., 1977). Авторы называют их М-клетками. Они считают, что это не макрофаги, так как ^{89}Sr на макрофаги не действует, а кремний может действовать на несколько типов клеток. По аналогии с другой моделью (*Yersinia pestis*) можно предположить, что эти клетки являются гранулоцитами.

При инфицировании живыми листериями антитела обнаруживаются с 5-го дня, максимум их титра определяется на 15-й день, и они перестают обнаруживаться через 50—70 дней (Дрюккер В. В., 1971; Ivanov I. et al., 1972). Однако они выявляются далеко не всегда и в невысоких титрах (Fulton A., 1975). Противолистериозные антитела относятся к IgG- и IgM-классам (Ivanov I., Massalsky N., 1972), однако большая их часть относится к IgG (Aalund O. et al., 1966, 1968; Seeliger H., Emerling P., 1970). Пассивный перенос протективной активности с помощью антител осуществить, по мнению Miki K., Mackaness G. (1964), не удалось. По мнению этих авторов, высокие титры антител не указывают на высокую сопротивляемость. Более того, тилорон (препарат, который подавляет клеточный и усиливает гуморальный иммунитет) способствует снижению диссеминации листерий в органах (Collins F., 1975; Gruenwald R., Seymour L., 1976). По данным Г. В. Черкашина и соавт. (1971, 1975), введение гидрокортизона делает

течение листериоза более благоприятным, не влияя на синтез антител. Однако, по другим данным, дезокси-кортикостерон, введенный перед инфицированием листериями, способствует повышению фагоцитарной активности лейкоцитов, титров антител и комплемента и уменьшению летальности животных (Кришевич В. П., 1973).

Вероятно, важную роль в повышении резистентности к листериям и играют неспецифические факторы защиты. Так, хорошо известно, что иммунизация макобактериями и их фракциями (Jespersen A., 1976; Gallety R. et al., 1977), *T. gondii* (Frenkel J., Caldwell S., 1975), *S. typhimurium* (Zinkernagel R., 1976), *Fr. pallido* (Schell R., Musher D., 1975) усиливает сопротивляемость к листерийной инфекции. Наоборот, листерии индуцируют повышение сопротивляемости к *M. tuberculosis* (Mackanness G., 1971), *C. albicans* (Marra S. et al., 1974) и другим микробам. Этот эффект, вероятно, в первую очередь обеспечивается активацией макрофагов (в основном за счет лимфоцитов и их медиаторов, стимулированных антигенами другого микроба) (Klun C. et al., 1972; Krahenbuhl J., 1973). Вместе с тем это действие не является только неспецифическим. Выявлены антигенные комплексы, ответственные за перекрестную реактивность (и сопротивляемость) листерий и других микробов (Шалыгина К. Н., 1969, 1970; Seeliger H., Sulzlacher F., 1958). Листерии обладают адъювантным эффектом (Campbell P. A., 1976; Bogowski J. et al., 1977). Этот эффект обусловлен в первую очередь компонентами, содержащимися в клеточных оболочках (Schuffler C. et al., 1976; Rodrigues G. et al., 1976) и опосредуется как через макрофаги, так и, возможно, путем прямого действия на Т- и В-клетки (Youdim S., 1976; North R. et al., 1977).

Бактериологический диагноз листериоза является сложной проблемой, поэтому важное значение приобретают другие диагностические тесты (для этих целей применялись лишь серологические исследования и кожные пробы) (Шалыгина К. Н., 1970, 1976; Егорова А. П. и др., 1970; Hlivanova H. et al., 1966; Jablonski K. et al., 1975; Zaremba M. et al., 1977, Mayer H. et al., 1976).

Предполагается, что диагностическое значение может иметь обнаружение 7S-антител, тогда как 19S-ан-

титела выявляются и у здоровых людей и животных (Савва В. Д. и др., 1974). Специфичность серологических реакций значительно повышается при адсорбции сывороток микробами, перекрестно реагирующими с листериями (стафилококк, энтерококк и др.) (Егорова А. Н., 1967; Шалыгина К. Н., 1970, 1976). Перекрестная реактивность особенно велика при использовании О-антигенов, поэтому более перспективно, вероятно, применение Н-антигенов листерий (Hubs H., 1966; Kupke M., 1976). Определенное диагностическое значение может иметь повышение титра антител после подкожного введения листерийного аллергена (Rechertz P., Secliger H., 1962).

Таким образом, механизмы приобретенного иммунитета при листериозе изучены достаточно глубоко. В значительной степени это объясняется тем, что *L. monocytogenes* оказались практически идеальным объектом для изучения эффективности взаимодействия макрофагов, поглотивших макроорганизмы, с иммунокомпетентными клетками. Соответствующая модель, например с использованием микобактерий, является менее «удобной», так как оценивать разрушение микобактерий пока довольно сложно. Аналогичным образом в опытах *in vivo* разработаны методы количественной оценки популяции листерий в органах, что в случае использования микобактерий связано также со значительными трудностями.

Исследования на этой модели дали значительно больше для понимания общих механизмов иммуногенеза при внутриклеточном паразитировании микробов, чем для изучения патогенеза листериоза и его иммунодиагностики. Важное значение листериоза в патологии человека и животных должно определить прогресс в этой области, уже хорошо «освоенной» иммунологами.

Глава 18

ШИСТОСОМОЗ

Описание механизмов приобретенного иммунитета при различных инфекциях мы считаем целесообразным завершить характеристикой иммунитета при наиболее изученном в этом плане гельминтозе. Гельминты — это многоклеточные организмы и их антигенная структура

является еще более сложной, чем соответствующая структура возбудителя малярии, а тем более бактерий. Кроме того, существуют различные стадии развития гельминтов (эти стадии, разумеется более разнообразны, чем у одноклеточных паразитов) и созревание каждой стадии связано с возникновением новых антигенных структур, причем даже в организме окончательного хозяина (в частности, человека) могут находиться гельминты на разных стадиях развития. О роли генотипа в иммунитете к шистосомам известно мало, в последние годы появились работы, в которых показана определенная связь устойчивости к шистосомозу с МНС (Phillips S. M., 1972; Smith M., Glegg J. A., 1976).

Повышение сопротивляемости к суперинфекции развивается только через значительный промежуток времени после заражения шистосомозом людей и животных (Лейкина К. С., 1976; Sher A., 1974; Knopf R. M., et al., 1977). Предполагается, что это время необходимо для развития зрелых форм гельминта и именно только они способны индуцировать такую резистентность (Warren K. S., 1973; Allison A. et al., 1975).

Введение большого количества облученных церкариев, которые сохраняют жизнеспособность, но не способны развиться во взрослых особей, не индуцирует резистентности к суперинфекции, тогда как лишь небольшого количества взрослых особей достаточно для получения такого эффекта (Smitiers S., Terry R., 1967, 1975; Taylor M. G. et al., 1976). Вместе с тем хорошо известно, что после заражения развивается иммунитет к инфекции, при этом зрелые гельминты (первичной инфекции) остаются живыми и способны откладывать яйца (Allison A. et al., 1975). Это наблюдение свидетельствует о том, что иммунитет, развивающийся к зрелым гельминтам, направлен против более ранних стадий (например, на этапе миграций юных особей в коже или легких). По-видимому, только ранние стадии развития гельминтов чувствительны к реакциям, направленным против паразитарных антигенов (Smitiers S. R., Terry R. J., 1969, 1975). Предполагается, что взрослые гельминты постоянно синтезируют «новые» антигены (отсутствующие на предыдущих стадиях), которые выделяются в окружающую среду и являются иммуногенными (Warra K. S. et al., 1973; Nash T. E. et al., 1974; Kussel J. R., Mackenzie P. E., 1975).

Основным патологическим выражением при шистосомозе является развитие гранулемы вокруг яиц шистосом (Шульц Р. С., Гвоздев Е. В., 1976; Asгон С. А., 1970; Li Hsu S. Y., 1975). Считается, что гранулема — это проявление гиперчувствительности замедленного типа к антигенам шистосом (конкретно к антигенам, выделяемым яйцами) (Domingo E. O., 1970; Waggen K. S., 1972, 1974). Антигены, выделяемые яйцами и шистосомами, образуют нерастворимые комплексы с антителами (полосы преципитации *in vitro* с иммунной сывороткой), блокируя их и препятствуя дальнейшему действию защитных механизмов хозяина (Waggen K. S., 1972, 1973). Отмечается параллелизм между образованием гранул, кожной реакцией замедленного типа и реакцией бласттрансформации на антигены шистосом (Waggen K. S. et al., 1967; Bogos D. L. et al., 1973). Способность к развитию гранулематозной реакции передается с лимфоидными клетками (Colley D. G. et al., 1972). Образование гранул можно индуцировать антигенами шистосом, введенными с частицами бентонита (Lichtenberg F. et al., 1971; Bogos D. L., Waggen K. S., 1971, 1973). Формирование гранулемы подавляется депрессантами, действующими на клеточный иммунитет и тимэктомией (гранулематозная реакция подавляется также у пу/пу мышей) (Baram J., Lichtenberg F., 1971), но не депрессией функции В-системы — облучение, бурсэктомия.

Вместе с тем раннюю фазу гранулематозной реакции, которая, вероятно, опосредована ПМН, можно перенести с сывороткой (Colley D. G. et al., 1973). В гранулемах также обнаруживаются IgM, IgG и C3 (Sogaudans-Bernal F., Brand S., 1976).

По данным D. G. Colley (1975), выраженность гранулематозной реакции коррелировала с активностью реакции пассивной кожной анафилаксии (аллергической) и находилась в обратной зависимости от уровня антител к шистосомам, выявляемым реакцией непрямой гемагглютинации. Антитела, вероятно, играют ведущую роль в защите от шистосом. С появлением высоких титров антител совпадает по времени возникновение повышенной резистентности к суперинфекции (Лейкина Е. С., 1976; Allison A. et al., 1975). При заражении животных антитела к церкариям образуются в первые 40 дней, а к взрослым особям в более поздние сроки

(максимум через 10—12 нед), т. е. синтез антител является специфическим для различных стадий развития паразита (Kien-Truong T. et al., 1970; Ambrose-Thomas P., 1970).

Показано, что иммунный (антительный) ответ на гранулематозную реакцию могут вызывать как соматические, так и секреторные (вероятно, ферменты) антигены паразитов (Kloetzel K., 1970; Harris Q., 1973; Huang L. et al., 1974), причем секреторные антигены выделяют церкарии и яйца паразитов. Выявлены антитела, реагирующие с тканями пищеварительной системы гельминтов и с поверхностными антигенами шистосом (Kloetzel K., 1970; Niel G. et al., 1976), вероятно, против обоих типов антигенов может быть направлен иммунный ответ, возможно приводящий к гибели гельминтов.

Е. С. Лейкина (1976) считает, что задержка транспортировки яиц *S. mansoni* из венул в просвет желчного пузыря может быть обусловлена нейтрализацией антителами протеолитического действия ферментов, выделенных яйцами гельминтов. Паразитоцидным действием на шистосомы (тестируемым *in vitro*) обладают сыворотки обезьян, кроликов, крыс, мышей, зараженных *S. mansoni*, а также сыворотки павианов и людей, зараженных *S. haematobium* (Glegg J., Smitices S. R., 1972; Caron A. et al., 1974; Li Hsu F. Y., 1976). Эффект на шистосомулы связан с IgG-фракцией сыворотки, угнетающей рост гельминтов (в отсутствие компонента). По-видимому, другой сывороточный фактор угнетает рост гельминтов (в отсутствие компонента), не оказывая цитолитического действия (Caron A. et al., 1974; Allison A. et al., 1975). IgM-антитела способны вызывать агглютинацию церкариев (Deedler A. M., 1973). Иммуноглобулины и компонент обнаруживаются в оболочке шистосом и могут быть прикреплены к ней у инфицированных животных (Kabul S. M., 1976; Kemp W. M. et al., 1977).

С помощью сывороток животных различных видов удается пассивно перенести повышение резистентности к шистосоматозу (Warren K., 1972; Perez H. A., 1974; Sher A. et al., 1975, 1977).

Вероятно, по крайней мере в ряде случаев, антитела, реагирующие против шистосом, действуют совместно с компонентом. Так, резистентность к реинфекции снижается при обработке животных ядом кобры, т. е. при

снижении уровня комплемента (Allison A. et al., 1975). Эффект антител на шистосомы может быть как прямым, так и опосредованным через другие типы клеток, которые они активируют. Вместе с тем имеются данные, которые ставят под сомнение решающее значение антител в сопротивляемости к шистосомозу. Так, по данным K. Blum и D. Cioли (1978), мыши, селекционированные по принципу сильного антительного ответа (синтезирующие антитела к антигенам шистосом в высоких титрах), обладают низкой (по сравнению со слабо отвечающими) устойчивостью к шистосомозу.

В настоящее время практически нет прямых данных о том, что клеточный иммунитет играет существенную роль в сопротивляемости к шистосомозу. Показано, что клеточный иммунитет, тестируемый по замедленным кожным пробам, реакции бласттрансформации и реакции торможения миграции макрофагов с антигенами шистосом, развивается в более ранние сроки, чем резистентность к реинфекции (Colley D. G. et al., 1972, 1977; Vernes A. et al., 1973; Chen P., Dean D., 1977). Введение АЛС и дренаж грудного протока у крыс не влияли, по данным Sh. Maddison и соавт. (1970), на восприимчивость к первичному и повторному заражению шистосомозом.

Вместе с тем потенциальная реактивность и содержание Т-лимфоцитов у больных шистосоматозом, по данным ряда авторов, снижены (Карелина Л. Н., Литвинов В. И., 1978; Maged Z. et al., 1974). Как указывается в материалах дискуссии по проблемам иммунологии и шистосомоза, опубликованных в Бюллетене ВОЗ (1975), нет никаких данных о непосредственном цитотоксическом действии лимфоцитов на шистосомы (такое положение сохраняется и в настоящее время).

Следует подчеркнуть, что значение клеточного иммунитета в патогенезе шистосомоза нельзя считать исключительно отрицательным. Так, у мышей с подавленной популяцией Т-клеток, наряду с нарушением формирования гранул вокруг яиц, образуются некротические очаги в печени, и животные погибают в более ранние сроки (Buckman R. D., 1974; Warren K. S., 1974). У В-мышей число гельминтов (*S. mansoni*) значительно больше, чем у зараженных интактных животных (Cioли D., Denport G., 1976). Однако гельминты имеют мень-

шие размеры и их способность откладывать яйца нарушена.

У людей и животных, зараженных шистосомами, в крови обнаруживаются иммунные комплексы (и повышение содержания некоторых компонентов комплемента), в которые включаются IgG-, IgM- и IgE(?)-антитела, комплемент и антигены шистосом (Santoro F. et al., 1976, 1977; Smith M. D. et al., 1977). Иммунные комплексы также откладываются в тканях, в том числе в гранулемах, почечных клубочках и др. (Natalie P. G. et al., 1974, 1976; Hoshino-Shimiru S. et al., 1972). Возможно, что они играют роль в развитии патологических изменений, характерных для шистосомоза (Шульц Р. С., Гвоздев Е. В., 1976).

У людей и животных, зараженных шистосомами, в крови постоянно обнаруживаются IgE-антитела, содержание которых коррелирует с кожной реакцией немедленного типа (Dessaint J. P. et al., 1975; Rousseaux-Pretos R. et al., 1977), синтез таких антител развивается и при иммунизации антигенами шистосом (Hossain R. et al., 1975). Следует отметить, что у животных, зараженных *S. mansoni*, появление реагинов в крови совпадает с развитием невосприимчивости к реинвазии (Mogilvie B. et al., 1966). Предполагается даже, что IgE-антитела могут сенсibilизировать макрофаги, способствуя их прикреплению к шистосомам (Carpon A. et al., 1975). Церкарии, введенные в кожу, через 3 дня после инъекции в нее сыворотки, содержащей реагины, погибают (Ogilvie B. M. et al., 1966).

При шистосомозе обнаружены аутоантитела и криоглобулины и существует предположение, что некоторые поражения (например, почек) могут быть связаны с их присутствием (Лейкина Б. С., 1976; Garlier J., 1977). Для шистосомоза характерно также увеличение содержания эозинофилов в крови, костном мозге и органах (Colley D. G., 1972, 1974), в том числе вокруг гранул (Machmoud A. A. et al., 1973). В этом плане важно отметить, что эозинофилы в комбинации с иммунными сыворотками вызывают повреждение шистосомул, и этот эффект отменяется сывороткой против эозинофилов (James S. L. et al., 1976; Soher A. et al., 1977); сыворотки против эозинофилов также уменьшают эозинофилию в периферической крови и в гранулемах (Machmoud A. A. et al., 1973).

Пока неясно, играет какую-либо роль в неотторжении гельминтов развитие толерантности, например по типу молекулярной мимикрии (Шульц Р. С., Гвоздев Е. В., 1976; Озерецковская Н. И., 1976; Cioli D., 1976). В принципе толерантность к антигенам шистосом индуцировать удастся (Lewert R. M., Mandlowitz S., 1960) и такая индукция толерантности, например у новорожденных мышей, по-видимому, способствует усилению размножения гельминтов (Waggen K. S., 1974; Boros D. L. et al., 1975).

Шистосомы на разных стадиях развития имеют целый ряд общих антигенов с тканями хозяина (как промежуточного, так и окончательного), в частности с эритроцитами, тканями печени и др. (Carpon A. et al., 1968; Goldrunc O. L. et al., 1977). По крайней мере некоторые перекрестные антигены являются сходными с групповыми АВ и Н эритроцитарными антигенами (Goldring O. L., 1977; Lewert M. et al., 1976). Введение *S. mansoni*, паразитировавших у мышей, животным других видов, предварительно иммунизированным мышинными эритроцитами, нарушает их приживаемость (Smithers R. et al., 1966; Cioli D., Neiss N., 1972). Установлено, что шистосомулы, выделенные от мышей, погибали *in vitro* в присутствии антисыворотки к мышинным эритроцитам, комплемента и макрофагов обезьян (Perez H., Terry R., 1973; Lewert R. M. et al., 1977). В другом исследовании показано, что шистосомулы, выделенные из организма хозяина через несколько дней после инвазии, уже становятся нечувствительными к действию антител *in vitro* (т. е. приобретают какие-то защитные свойства, вероятно связанные с приобретением или синтезом антигенов хозяина) (Smitiers S. R. et al., 1969; Glegg J. A., 1970, 1974; McLaren D. J., 1975).

Механизмы, с помощью которых *in vivo* нарушается размножение и индуцируется гибель шистосом, пока точно не установлены. По крайней мере с большой долей вероятности можно предположить, что в этом процессе принимают участие антитела. Так как уже было сказано выше, сыворотки зараженных шистосомами животных обладают паразитоцидным действием *in vitro* и при введении в кожу. Показано, что гибель шистосомул (*S. mansoni*) может быть достигнута при совместной обработке их 19S-антителами, комплементом и ней-

трофилами. Предполагается, что в этом случае может осуществляться последовательное токсическое действие антител и комплемента, а затем нейтрофилов (например, с помощью протеолитических ферментов) (Dean D. A. et al., 1974; Hsu Li S. Y. et al., 1977). Имеются определенные данные, что сходным эффектом (но более слабым) в присутствии антител могут обладать также эозинофилы и макрофаги (Batterworth E. A. et al., 1974, 1977; Hsu Li S. Y. et al., 1977; Joseph M. et al., 1977). Следует подчеркнуть, что между данными, полученными *in vitro* и *in vivo*, может не быть полной аналогии. Так, антиген оболочки зрелых шистосом индуцирует образование токсичных (*in vitro*) антител, но не индуцирует устойчивости к инвазии (Allison A., 1975).

Как указано в материалах дискуссии, опубликованной в Бюллетене ВОЗ (1975), в настоящее время отсутствует какой-либо тест, коррелирующий с уровнем защиты против шистосомоза.

Проблемы иммунодиагностики шистосомоза, как и любого другого заболевания, в первую очередь связаны с получением высокоочищенного антигена и высокочувствительного, простого и воспроизводимого метода. В этих направлениях ведется большая работа и достигнуты определенные успехи¹. Здесь мы считаем целесообразным лишь особо отметить, что антигены гельминтов обнаруживаются в крови и моче инвазированных людей и животных, это может являться диагностическим тестом на шистосомоз (Nash T. E. et al., 1974, 1977; Bawden M. P., Neller T. H., 1974; Carlier Y., 1975).

В заключение данного раздела следует еще раз констатировать, что самые различные аспекты патогенеза шистосомоза изучены с помощью иммунологических методов. Не вызывает сомнения, что приобретенный иммунитет, вероятно связанный в первую очередь с прямым и опосредованным через клетки действием антител, играет существенную роль в защите от данного гельминтоза. В то же время истинные механизмы защиты от шистосом *in vivo* еще не установлены. Следует особо отметить, что шистосомоз является одной из инфекций, при которых иммунный ответ играет важную патологическую роль — в этом плане изучение данного

¹ См. бюллетень ВОЗ, 1975, № 6.

гельминтоза особенно важно для понимания соответствующих общих закономерностей.

Ряд вопросов иммунитета при шистосомозе более подробно рассматривается в следующих обзорах: Р. С. Шульц, Е. В. Говоров (1976), Е. С. Лейкина (1976), S. R. Smitiers, R. J. Terry (1969, 1975), K. S. Warren (1973, 1976), A. Allison и соавт. (1975).

* * *

Таким образом, во второй части монографии кратко обсуждены проблемы иммунитета при десяти инфекциях, «отобранных» в соответствии с критериями, описанными в предисловии. Несмотря на то, что при любой инфекции все реакции приобретенного иммунитета в принципе укладываются в схему, приведенную в начале данной монографии (стр. 4), главное, что характеризует указанные реакции — это их многообразие, которое определяется многообразием возбудителей инфекционных заболеваний, их многокомпонентной структурой и соотношением различных феноменов иммунитета, развивающихся на разных этапах инфекционного процесса. Так, при ряде инфекций, таких как туберкулез, лепра, листериоз и др. ведущим защитным механизмом является клеточный иммунитет, антитела могут, наоборот, оказывать отрицательное действие на течение этих болезней. При других инфекциях, таких как холера, дизентерия, шистосомоз и др., по-видимому, основным защитным механизмом является гуморальный иммунитет. Следует подчеркнуть, что в один и тот же период на разные компоненты микроорганизма могут развиваться совершенно разнонаправленные реакции, как по природе иммунокомпетентных клеток, в них участвующих, так и по их эффекту на течение инфекционного процесса. Углубленное изучение взаимоотношений различных феноменов иммунитета должно помочь понять многие, пока не известные, особенности патогенеза инфекционных болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня трудно назвать какую-либо область биологии и медицины, в которой не используются иммунологические методы и иммунологические теории.

Эволюция растительного и животного мира, эмбриогенез, рост и созревание организма, реакция на чужеродные вещества, развитие злокачественных новообразований и многие другие аспекты существования живой материи (и, в первую очередь, животных и человека) тесно связаны со становлением и функционированием механизмов иммунитета.

Иммунологические методы в настоящее время используются в медицине не только для того, чтобы определить надежность функционирования механизмов иммунитета и уровень сенсibilизации к чужеродным агентам, но и для обнаружения самых различных веществ, вводимых извне и синтезируемых в организме (определение этих веществ позволяет судить о состоянии различных систем и органов, таких как эндокринная система, печень, почки и др.).

Различные виды иммунологического взаимодействия в организме происходят постоянно и непрерывно: он постоянно имеет контакт с внешней средой, в нем непрерывно идет размножение, дифференцировка и происходят мутации самых различных клеток, т. е. всегда имеется угроза повреждения чужеродными или измененными «своими» (ставшими чужеродными) веществами.

Мы еще, разумеется, не знаем всех нюансов этого постоянного функционирования механизмов иммунитета. Совершенная, саморегулирующаяся система иммунокомпетентных клеток, циркулирующих антител и медиаторов и различных вспомогательных факторов

уничтожает большую часть веществ, мешающих ей нормально функционировать и самообновляться, и только в редких случаях происходит нарушение такой регуляции. Это может быть обусловлено как слишком массивной атакой чужеродных веществ (трансплантат, возбудители инфекционных заболеваний, аллергены), так и «поломом» внутренних регуляторных механизмов (возникновение новообразований, развитие аутоиммунитета).

Наши знания о механизмах иммунитета постоянно углубляются и в этом аспекте особенно большое значение имеет прогресс методического плана: в первую очередь развитие иммунохимии и методов культивирования клеток. Так, разработка методов культивирования моноклональных миелом позволила получить достаточное количество материала для изучения структуры иммуноглобулинов, в результате культивирования перевиваемых линий лимфоидных клеток удалось также в больших количествах получить и частично охарактеризовать некоторые медиаторы клеточного иммунитета. И, наоборот, иммунохимический анализ позволил частично понять механизмы, с помощью которых происходит общение иммунокомпетентных клеток (в этом плане, например, чрезвычайно важной оказалась иммунохимическая характеристика хелперных и супрессорных медиаторов).

В последние десятилетия важным условием развития иммунологии является ее интеграция с генетикой (например, изучение генов, кодирующих силу иммунного ответа и структурных генов иммуноглобулинов), и с математикой (например, разработка моделей регуляции иммунного ответа).

Все эти и многие другие достижения, о которых речь шла выше, еще не в полной мере используются в медицине, в том числе для понимания патогенеза, диагностики и иммунотерапии инфекционных болезней.

В ряде разделов первой части данной монографии, посвященных в основном обсуждению общетеоретических проблем иммунологии, мы пытались вкратце остановиться на том, какое значение может иметь разбираемый в соответствующей главе феномен в патогенезе инфекционных болезней, и как теоретические знания о конкретных феноменах иммунитета могут быть использованы в клинике инфекционных болезней. Необходимо

подчеркнуть, что пока многие гипотезы, обсуждаемые в этих главах, являются упрощенными и схематичными и порой не имеют под собой достаточно экспериментальных доказательств. Это, например, относится к гипотезам о механизмах аутоиммунитета и аллергии замедленного типа, конкуренции феноменов иммунитета и о роли указанных феноменов при инфекции.

Вместе с тем не даром иммунология «начиналась» с инфекционных болезней. Ведь инфекции, и, в первую очередь, взаимодействие систем иммунитета с возбудителями инфекционных болезней, являются важными механизмами эволюции живой природы. Поэтому наука об иммунитете при инфекциях также постоянно развивается и дает новые положения и методы, использующиеся в медицинской практике. Мы уже сегодня имеем большое количество методов, с помощью которых можно выявить этиологический фактор инфекционного процесса (например определение антигенов радиоизотопным методом или методом энзиммеченных антител, и большой набор высокочувствительных методов определения антител и оценки клеточного иммунитета к антигенам микробов в тестах *in vitro*). Также в настоящее время уже имеется большой набор препаратов для вакцино- и серопротекции, вакцино-, серо- и десенсибилизирующей терапии.

Однако арсенал иммунологических методов и препаратов, применяемых в клинике инфекционных болезней, может быть значительно расширен. Хорошо известно, что при инфекционном процессе (как и при многих других болезнях) организм балансирует между угрозой подавления иммунитета чужеродными агентами и лекарствами и угрозой развития временной «гиперфункции» иммунитета, например, по типу аллергии или аутоиммунных реакций. При этом различные популяции и субпопуляции иммунокомпетентных клеток находятся в постоянном взаимодействии, и часто их реакции имеют совершенно разные направления, и исход их конкурентных взаимоотношений определяет в конечном итоге исход патологического (в том числе инфекционного) процесса. Исходя из этого, обоснованное и гибкое вмешательство в сложную многокомпонентную реакцию иммунокомпетентных клеток (под постоянным контролем состояния различных звеньев иммунитета) является весьма перспективным направ-

лением в лечении инфекционных болезней. В этом плане, как теоретические исследования, так и ряд работ, выполненных на экспериментальных моделях инфекций, дают весьма обнадеживающие результаты.

Инфекционный процесс, как это вполне понятно, не ограничивается взаимным повреждением его возбудителя и иммунокомпетентных клеток, на него реагирующих. В процесс вовлекаются самые различные системы, органы и ткани и во время инфекционной болезни постоянно возникает необходимость следить за их состоянием (при разных инфекциях речь может идти о разных системах). Иммунология уже в настоящее время располагает большим арсеналом соответствующих методов (но они пока мало используются).

И наконец из самих микроорганизмов — возбудителей инфекционных болезней бесспорно можно получить гораздо больше препаратов, чем это удалось до настоящего времени, для расширения возможностей иммунодиагностики, иммунопрофилактики и иммунотерапии соответствующих инфекций. Этого можно достигнуть в том случае, если заняться данной проблемой так основательно, как это например было сделано в области изучения структуры иммуноглобулинов и делается в отношении структуры и функции H2 комплекса мыши.

Таким образом, вероятно, настал период когда иммунология инфекционного процесса, которая дала начало иммунологической науке, может в полной мере воспользоваться достижениями теоретической иммунологии, для того чтобы глубже понять патогенез многих болезней и добиться еще более существенного прогресса в борьбе с ними.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абелев Г. И. Иммунология злокачественных опухолей. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 2, с. 23—29.
- Авербах М. М. Механизмы противотуберкулезного иммунитета и задачи фтизиоиммунологии в настоящее время. — В сб.: Иммунология туберкулеза. — М.: Медицина, 1976, с. 9—18.
- Авербах М. М. Иммунология и иммунопатология туберкулеза. — М.: Медицина, 1976.
- Авербах М. М., Гергерт В. Я., Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1974, 246 с.
- Адо А. Д. Очередные задачи изучения аллергических болезней. — Вестн. АМН СССР, 1976, № 12, с. 70—75.
- Адо А. Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1978. — 427 с.
- Актуальные вопросы иммунитета и иммунодиагностики при протозойных болезнях/Под ред. Н. Н. Духанина. — М.: ВНИИМИ, 1973, с. 6—38.
- Арцимович Н. Г., Настоящая Н. Н. Современные представления об иммунологической толерантности. — Успехи совр. биол., 1976, т. 82, № 3, с. 403—416.
- Бароян О. В., Портер Д. Р. Международные и национальные аспекты современной эпидемиологии и микробиологии. — М.: Медицина, 1975.
- Беклемишев Н. Д., Суходоева Г. С. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте. — М.: Медицина, 1979, с. 260.
- Билибин А. Ф., Руднев Г. П. Руководство по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 1967.—610 с.
- Богданов И. Л. Аллергия в патогенезе, клинике и терапии инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1974, с. 247.
- Брондз Б. Д. Клеточные основы иммунологического распознавания. I. Соотношения и кооперативные взаимодействия между субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов в ходе первичного иммунологического распознавания. — Успехи совр. биол., 1977, т. 84, вып. 2 (5), с. 219—235. II. Соотношение между популяциями эффекторных Т-лимфоцитов. — Успехи совр. биол., 1977, т. 84, вып. 3 (6), с. 390—409.
- Брондз Б. Д., Рохлин О. В. Молекулярные и клеточные генетические основы иммунологического распознавания. — М.: Наука, 1978.—с. 335.
- Бунин К. В. Роль иммунитета и аллергии в лечении инфекционных болезней. Лекции для врачей и студентов. — М.: Медицина, 1958.—с. 79.
- Бунин К. В. Диагностика инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1965.

- Бунин К. В. Иммунитет при бактериальных инфекциях. Труды 3-го Всерос. съезда терапевтов. — Л.: Медицина, 1970, с. 98—102.
- Бунин К. В., Фирсанов В. И., Кравцов З. Г. и др. Особенности иммунологического ответа на введение антигена у больных брюшным тифом и экспериментальных животных. — Журн. микробиол., 1976, № 7, с. 25—29.
- Бургасов П. Н., Сумароков А. А., Леликов В. Л. Сравнительное изучение реакций на холерные вакцины и антителообразование в контролируемом полевом испытании, проведенном в СССР. — Бюлл. ВОЗ, 1977, т. 54, № 2, с. 716—724.
- Векслер Х. М., Кейт Я. Д., Ремез И. М., Попова О. В. Характеристика компетентности и количественных отношений Т- и В-лимфоцитов и макрофагов при менингококковом менингите. — В кн.: Материалы II Всесоюз. конф. по менингококковой инфекции (Москва, 1976). — М., 1978, с. 144—146.
- Венгеров Ю. Я., Виноградова М. С., Герман Г. П. Некоторые показатели иммунитета у больных менингококковой инфекцией. — Журн. микробиол., 1974, № 10, с. 18—22.
- Вершилова Н. А., Чернышева М. И., Князева Э. И. Патогенез и иммунология бруцеллеза (экспериментальные данные). — М.: Медицина, 1974.
- Воробьев А. А., Осипов В. И. Особенности клеточного иммунитета при некоторых бактериальных инфекциях. — Журн. микробиол., 1978, № 3, с. 3—7.
- Вязов О. Е., Ходжаев Ш. Х. Руководство по иммунологии. — М.: Медицина, 1973.—391 с.
- Говалло В. И. Иммунитет к трансплантатам и опухолям. — Киев: Вища школа, 1977.—384 с.
- Гольдерман С. Я., Чернохвостова Е. В., Субботина Ю. Л. Специфический иммунный ответ и продукция иммуноглобулинов при кишечных инфекциях. Сообщение 3. Антитела и иммуноглобулины кишечника в динамике дизентерийной инфекции. — Журн. микробиол., 1977, № 1, с. 26—29.
- Громашевский Л. В. Механизмы передачи инфекции. — Киев, Здоров'я, 1958.
- Гурвич А. Е. Динамика антителообразования. В сб.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка — М.: Наука, 1978 с. 128—158.
- Гущин И. С. Немедленная аллергия клетки. — М.: Медицина, 1976, с. 176.
- Демина А. А., Покровский В. И., Девяткина Н. П. и др. Изучение роли носительства менингококка в формировании иммунологической структуры коллектива в отношении этого возбудителя. — Журн. микробиол., 1976, № 8, с. 126—131.
- Достижения в области иммунологии малярии. Серия. техн. докл. ВОЗ, № 579. — Женева, 1977.
- Егоров И. К. Иммуногенетика главного комплекса генов тканевой совместимости. — В кн.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка. — М.: Наука, 1978, с. 207—219.
- Езепчук Ю. В. Биомолекулярные основы патогенности бактерий. — М.: Наука, 1977, с. 215.
- Жуков-Вережников Н. Н. Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — М.: Медицина, т. I—X. 1962—1966.

- Жуков-Вережников Н. Н.* Проблема специфичности антигенов. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 1, с. 34—40.
- Жуков-Вережников Н. Н.* Некоторые современные проблемы иммунологии холеры. — В кн.: Специфическая профилактика холеры. Саратов, 1975, с. 9—12.
- Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. Н., Львицина Г. М., Шкурко В. И.* Иммунологические аспекты аллотрансплантации. — М.: Медицина, 1974, 232 с.
- Зильбер А. А.* Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1958, 599 с.
- Иммунологические аспекты изучения лепры. Сообщение 1.* — Бюлл. ВОЗ, 1974, № 3, с. 369—379; сообщение 2; там же, 1974, № 3, с. 487—498.
- Иммунология шистосоматоза.* — Бюлл. ВОЗ, 1975, № 6, с. 533—581.
- Киселев Н. Н.* Токсикология инфекционного процесса. — М.: Медицина, 1971. — 358 с.
- Колесникова А. Ф.* Показатели клеточного иммунитета при острой дизентерии. — Сов. мед., 1976, № 7, с. 87—90.
- Косяков П. Н.* Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. — М.: Медицина, 1974. — 360 с.
- Кравченко А. Т.* О взаимоотношениях состояния иммунитета и аллергии. — Журн. микробиол., 1975, № 4, с. 11—17.
- Краскина Н. А.* Специфические сыворотки против Т- и В-лимфоцитов и их роль в изучении клеточных основ иммунологической реактивности. — Всесоюз. конф. по общей прикладной иммунологии. — Ч. 1. — М., 1974, с. 78—79.
- Краснопрошина Л. И., Белова Т. Н., Болибрух Г. А.* Изучение иммунологических реакций поствакцинального и постинфекционного противоменингококкового иммунитета в экспериментах на людях. — Тезисы докл. IV Всесоюз. съезда эпидемиол. и микробиол. (Волгоград, 1978). — М.: Медицина, 1978, с. 279—280.
- Кульберг А. Я.* Иммуноглобулины как биологические регуляторы. — М.: Медицина, 1975.
- Кульберг А. Я.* Антииммуноглобулины. — М.: Медицина, 1978.
- Кяйвярайнен А. И., Незлин Р. С.* Структура иммуноглобулинов. В сб.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка. — М.: Наука, 1978, с. 10—40.
- Лашин В. Я., Маркова Е. А., Хунданов Л. Л., Погорельская Л. В.* Количественное содержание иммуноглобулинов (ADM) при различных формах брюшнотифозной инфекции. — Журн. микробиол., 1976, № 5, с. 75—79.
- Лейкина Е. С.* Иммунитет при гельминтозах. — В кн.: Основы общей гельминтологии. — М.: Наука, 1976, т. 3, с. 89—168.
- Литвинов В. И., Марков А. Н.* Новые вопросы в изучении Т-системы, толерантности и межклеточного взаимодействия при туберкулезе. — В кн.: Иммунология туберкулеза. (Материалы 1-й Всесоюзной конференции.) — М.: Медицина, 1976, с. 19—21.
- Литвинов В. И., Гергерт В. Я., Мороз А. М.* Медиаторы клеточного иммунитета (научный обзор). — М.: ВНИИМИ, 1976, с. 124.
- Литвинов В. И., Рубцов И. В.* Иммуноterapia. БМЭ, 3-е изд. — т. 9. — М., 1978, с. 168—171.
- Лопухин Ю. М., Петров Р. В.* Новая классификация первичной иммунологической недостаточности. — В кн.: Врожденные иммунодефицитные состояния у детей. — Труды II МОЛМИ. Серия «Хирургия». — Вып. 9. — М., 1975, с. 7—18.

- Лямперт И. М. Аутоиммунитет. — Успехи совр. биол., 1976, т. 81, № 2, с. 274—290.
- Медуницын Н. В. Медиаторы клеточного иммунитета. — Журн. микробиол., 1976, № 1, с. 12—18.
- Незлин Р. С. Строение и биосинтез антител. — М.: Медицина, 1972.
- Медуницын Н. В. Участие медиаторов клеточного иммунитета в развитии антиинфекционной резистентности. — Журн. микробиол., 1978, № 10, с. 9—14.
- Мутина Е. С., Поспелова Р. А., Скворцова В. А. Иммунологические реакции при инфекционной аллергии. — Итоги науки и техники, изд., ВИНТИ АН СССР, сер. Иммунология, 1978, вып. 6, с. 7—49.
- Петров Р. В. Формы взаимодействия генетически различающихся клеток лимфоидных тканей (трехклеточная система иммуногенеза). — Успехи совр. биол., 1970, т. 69, вып. 2, с. 261—271.
- Петров Р. В. Генетический контроль иммунного ответа. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 1, с. 41—51.
- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976, с. 336.
- Петров Р. В., Манько В. М. Иммунодепрессоры (справочник). — М.: Медицина, 1971, с. 300.
- Петрова Л. С., Цека Ю. С., Михайлова Ю. М. Клинико-иммунологические параллели у больных холерой. — В кн.: Проблемы особо опасных инфекций. — Вып. 1 (41). — Саратов, 1975, с. 105—108.
- Петровская В. Г. Проблема вирулентности бактерий. — Л.: Медицина, 1967, с. 246.
- Петровская В. Г. Ранние этапы инфекционного процесса. — Журн. микробиол., 1977, № 4, с. 11—20.
- Погорелов В. Н., Назаров К. И., Первухин Ю. В. Некоторые вопросы иммунологии лепры. Ученые записки ин-та по изучению лепры. — Астрахань, 1974, № 8 (13), с. 382—394.
- Подопригора Г. И., Андреев В. Н. Современные методы изучения фагоцитарной активности лейкоцитов. — Журн. микробиол., 1976, № 1, с. 19—25.
- Покровский В. И., Тендетник Ю. Я. Иммунитет при сальмонеллезе. — В кн.: Материалы конференции «Современные проблемы сальмонеллезов и вакцинопрофилактики кори». — Ереван, 1976, с. 81—83.
- Покровский В. И., Лобан К. М. Руководство по инфекционным болезням. — М.: Медицина, 1977.
- Покровский В. И., Рубцов И. В. Инфекционные болезни. — БМЭ, 3-е изд. — Т. 9. — М., 1978, с. 343—355.
- Покровский В. И., Литвинский Ю. И., Годованный Б. А. Современные представления об иммунитете при дизентерии (обзор). — Журн. микробиол., 1974, № 9, с. 15—21.
- Рубцов И. В. Вакциноterapia. — БМЭ, 3-е изд. — Т. 3. — М., 1976, с. 573—574.
- Рубцов И. В. Инфекционная антигенемия как этап патогенеза ряда острых инфекционных болезней. — В кн.: Тезисы докладов 1-й Всесоюз. конф. инфекционистов 27—29 сентября 1977 г. — Уфа, 1977, с. 35—39.
- Рубцов И. В., Горшкова В. И., Мартынов Ю. В. Иммунохимические свойства и биологическая активность О-антигенных комплексов, полученных водно-феноловым методом из холерных вибрионов и

- вибринов Эль-Тор. — В кн.: Сборник научных трудов ИЭМ им. И. Ф. Гамалени и ЦНИИ эпидемиологии Минздрава СССР (Кишечные инфекции). — Вып. 5, ч. 1. — М., 1975, с. 124—127.
- Семенов Б. Ф., Гаврилов В. И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. — М.: Медицина, 1976. — 176 с.
- Сидоренко А. В. Роль клеток «третьего типа» в иммунном ответе. — Успехи совр. биол., 1975, т. 79, № 2, с. 285—301.
- Сидорова Е. В. Молекулярные механизмы биосинтеза иммуноглобулинов. В сб.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка. — М.: Наука, 1978, с. 67—101.
- Станиславский Е. С. Иммунодепрессивная активность компонентов бактериальной клетки. — Журн. микробиол., 1975, № 7, с. 3—8.
- Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология детского возраста. — Л.: Медицина, 1977, с. 277.
- Тендетник Ю. Я., Овчарова Н. М., Ющук Н. Д. Особенности образования антител различных классов при сальмонеллезе и брюшном тифе. — Журн. микробиол., 1977, № 10, с. 64—69.
- Тимаков В. Д., Зуев В. А. Медленные инфекции. — М.: Медицина, 1977.
- Учитель И. Я. Макрофаги в иммунитете. — М.: Медицина, 1978, с. 199.
- Учитель И. Я., Харитонов А. М., Хасман Э. Л. Общие закономерности реакции макрофагов при введении различных антигенов и фагоцитозе микроорганизмов. — Журн. микробиол., 1976, № 2, с. 29—34.
- Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А. Иммунологическая толерантность. — М.: Медицина, 1978.
- Фрадкин В. А. Аллергодиагностика in vitro. — М.: Медицина, 1975, с. 143.
- Фриденштейн А. Я. Клеточные основы иммунитета и проблема микроокружения. — Вестн. АМН СССР, 1974, № 1, с. 23—33.
- Фриденштейн А. Я., Чертков Н. Л. Клеточные основы иммунитета. — М.: Медицина, 1969, с. 256.
- Хаитов Р. М. Миграция Т- и В-лимфоцитов и иммунный ответ (обзор литературы). — Мед. реф. журн., раздел XXI, 1975, № 6, с. 26—43.
- Цирельсон Л. Е., Курманова К. Б. Клеточные иммуноаллергические реакции у больных бруцеллезом. — Здравоохр. Казахстана, 1977, № 10, с. 78—80.
- Чередеев А. Н., Хаитов Р. М. Исследование кооперации клеток при иммунном ответе с использованием мышей-парабионтов. — Журн. микробиол., 1974, № 11, с. 63—67.
- Чернохвостова Е. В. Гуморальные факторы системного и местного иммунитета при кишечных инфекциях. — Тез. докл. IV Всесоюз. съезда эпидемиологов и микробиологов (Волгоград, 1978 г.). — М.: Медицина, 1978, с. 64—86.
- Чернушенко Е. Д., Когосова Л. С. Иммунологические исследования в клинике. — Киев: Здоров'я, 1978.
- Шварцман Я. С., Хазенсон Л. Б. Местный иммунитет. — Л.: Медицина, 1978, с. 223.
- Шевелев А. С. Реакция трансплантат против хозяина и трансплантационная болезнь. — М.: Медицина, 1976.
- Шлыгина К. Н. Дальнейшее изучение реакции адсорбции антител с целью повышения специфичности серодиагностики листериоза. — Журн. микробиол., 1976, № 3, с. 57—59.

- Шляхов Э. Н. Иммунология, иммунодиагностика и иммунопрофилактика инфекционных болезней. — Кишинев: Изд. Картя Молдовеняскэ, 1977, с. 423.
- Шувалова Е. П. Инфекционные болезни. — М.: Медицина, 1976.
- Шуйкина Э. Е. Вторичная (приобретенная) недостаточность иммунного ответа при инфекционных заболеваниях. — Мед. реф. журн. (раздел XXI), 1978, № 8, с. 28—36.
- Шуйкина Э. Е., Рыкова М. П. Применение серологических методов в маляриологии. — Мед. паразитол., 1977, № 5, с. 613—619.
- Шульц Р. С., Гвоздев Е. В. Основы общей гельминтологии. — т. 3. — М.: Наука, 1976.
- Эфроимсон В. П. Иммуногенетика. — М.: Медицина, 1971, с. 336.
- Aas K. What makes an allergen und allergen. — Acta allergol., 1978, v. 33, N. 1, p. 3—14.
- Aiuti F., Cerottini J. C., Coombs R. R. et al. Identification, enumeration and isolation of B- and T-lymphocytes from in human peripheral blood. International Union of Immunologic Societies (IUIS) report. July 1974. — Clin. Immunol. and Immunopathol., 1975, v. 3, N. 4, p. 584—597.
- Allison A. C., Denman A. M. Self-tolerance and autoimmunity. — Brit. med. Bull., 1976, v. 32, N. 2, p. 124—129.
- Ascher A. S., Gottlieb A. A., Kirkpatrick Ch. H. (ed.) Transfer factor. — Acad. Press Inc., 1976, 780 p.
- Askonas B. Immunoglobulin synthesis and its induction in B-lymphoid cells. — Acta endocr., 1975, v. 8, p. 117—128.
- Bach F. (ed.). Immunobiology of transplantation: the histocompatibility systems. New York, Grune and Stratton, 1974, 396 p.
- Bach J. F. Deficit immunitaire et autoimmunité. — Ann. Immunol., 1977, v. 128, N 1—2, p. 537—540.
- Bach J. P. The mode of action of immunosuppressive agents. North Holland assoc. scien. publ. — Amsterdam, 1975, 380 p.
- Benacerraf B. Role of major histocompatibility complex in genetic regulation of immunologic responsiveness. — Transplant. Proc., 1977, v. 9, N 1, p. 825—831.
- Bendixen G. Immunopathogenic mechanisms in tissue damage. — Acta endocrinol., 1976, v. 83, Suppl. N 205, p. 15—24.
- Bezian J. N. Immunité et fièvre typhoïde. — Maroc. Med., 1973, v. 55, N 588, p. 154—159.
- Blanden B. V. T-cell response to viral and bacterial infection. — Transplant. Rev., 1974, v. 19, p. 56—88.
- Blanden B. V., Hapel A. J., Jackson D. C. Mode of action of Ir. genes and the nature of T-cell receptors for antigen. — Immunochemistry, 1976, v. 13, N 2, p. 179—191.
- Bloom B. R. Mechanisms of cellmediated immunity. — Jap. J. Allergol., 1976, v. 25, N 1, p. 199.
- (Bloom B. R., Glade Ph. R.) Блум Б., Глэйд Ф. Методы изучения in vitro клеточного иммунитета (пер. с англ.) — М.: Медицина, 1974.—302 с.
- Blum K., Cioli D. Behavior of Biozzi high and low responder mice upon infection with *Schistosoma mansoni*. — Europ. J. Immunol., 1978, v. 8, p. 52—55.

- Bout D., Santoro F., Carlier V. et al.* Circulating immune complexes in schistosomiasis. — *Immunology*, 1977, v. 33, N 1, p. 17—22.
- Bouse E. A., Cantor H., Shen F. W., McKenzie J. F. G.* Nomenclature for antigens demonstrable on lymphocytes. — «*Immunogenetics*», 1977, v. 5, N 1—2, 189 p.
- Braun M.* The T-cell receptor: just another hypothesis. — *Cell. Immunol.*, 1976, v. 25, N 1, p. 1—7.
- Brent L., Kilshaw P. J.* Anti-idiotypic antibodies: a clinical future? — *Nature*, 1976, v. 262, N 5568, p. 443—444.
- Brown K. N.* Immunity to parasites. — *Nature*, 1976, v. 259, N 5544, p. 525—526.
- Bryceson A. D. M.* Immunology of leprosy. — *Leprosy Rev.*, 1976, 47, N 3, p. 235—244.
- (Burnet F.) Бернет Ф.* Клеточная иммунология./Пер. с англ., М., Мир, 1971. — 542 с.
- Burrows W., Kaur J.* Current concepts of immunity to cholera. — *Bull. Haff. Inst.*, 1975, v. 3, N 1, p. 1—18.
- Campbell P. A.* Immunocompetent cells in resistance to bacterial infections. — *Bact. Rev.*, 1976, v. 40, N 2, p. 284—313.
- Capra J. D., Edmundson A. B.* The antibody combining site. — *Sci. Amer.*, 1977, v. 236, N 1, p. 50—59.
- Capron A., Dessaint J.-P.* IgE and cells in protective immunity. — *Pathol.-biol.*, 1977, v. 25, N 5, p. 287—290.
- Cerottini J. C.* Concepts recents de l'immunité a médiation cellulaire. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1977, v. 107, N 48, p. 1717—1721.
- Cioli D.* Immune events in schistosomiasis. — *Z. Immun. Forsch.*, 1976, v. 152, N 2, p. 79—80.
- Coffman R. L., Cohn M.* The class of surface immunoglobulin on virgin and memory B-lymphocytes. — *J. Immunol.*, 1977, v. 118, N 5, p. 1806—1815.
- Cohen I. R., Livnat S.* The cell-mediated immune response interactions of initiator and recruited T-lymphocytes. — *Transpl. Rev.*, 1976, v. 29, p. 24—58.
- Cohen S., Sadun E. H. (ed.)* Immunology of parasitic infections. Philadelphia, JB Lippincott Co., 1976, 498 p.
- Cohn M.* The logic of cell interactions in determining immune responsiveness. — *Mol. Approaches Immunol.*, New York, 1975, p. 79—105.
- Cohn Z. A.* Macrophage physiology. — *Fed. Proc.*, 1975, v. 34, N 8, p. 1725—1729.
- Cone R. E.* The search for the cell antigen receptor. — *Progr. Immunol.*, 1977, 1, p. 47—57.
- Cohn Z. A.* Macrophage physiology. — *Fed. Proc.*, 1975, v. 34, N 8, p. 1725—1729.
- Coombs R. R. A., Gell P. C. H.* Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. — *Clin. Aspects Immunol.* 3rd ed. Oxford, 1975, p. 761—781.
- Craic S. W., Cuatrecasas P.* Immunological probes into the mechanism of cholera toxin action. — *Immunol. Communs*, 1976, v. 5, N 5, p. 387—400.
- Crowle A. J.* Delayed hypersensitivity in the mouse. — *Adv. Immunol.*, 1975, v. 20, p. 197—269.
- Cruchaud A.* Mécanismes spécifiques et non spécifiques de défense contre l'infection. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1977, v. 107, N 48, p. 1721—1728.

- Cunningham A. J. Self-tolerance maintained by active suppressor mechanisms. — *Transplant. Rev.*, 1976, N 31, p. 23—43.
- Czaja M. J., Richards F. F., Varga J. M. Multispecific lymphoid cell surface receptors. — *Proc. Natl. Acad. sci. USA*, 1977, v. 74, N 3, p. 1224—1228.
- David J. R., Butterworth A. E. Immunity to *Schistosoma mansoni*: antibody-dependent eosinophil-mediated damage to schistosome. — *Fed. Proc.*, 1977, 36, N 8, p. 2176—2180.
- Davies D. R., Padlan E. A., Segal D. M. The three-dimensional structure of immunoglobulins. — *Ann. Biochem.*, 1975, v. 44, p. 639—667.
- Davies R., Kotlarski I. A role for antibody in the expression of cellular immunity to *Salmonella typhimurium* C5. — *Austral. J. exp. Biol. Med. Sci.*, 1976, 54, N 3, p. 207—219.
- De Weck A. L. Chemical mediators of allergic reactions. — *Folia allergol. immunol. Clin.*, 1975, v. 22, N 6, p. 505—513.
- Doherty P. C., Blanden R. V., Zinkernagel R. M. Specificity of virus — immune effector T-cells for H-2K or H-2D compatible interactions: implications for H-antigen diversity. — *Transpl. Rev.*, 1976, v. 29, p. 89—124.
- Dresser D. W. Tolerance induction as a model for cell differentiation. — *Brit. med. Bull.*, 1976, v. 32, N 2, p. 147—151.
- Eichmann K., Berek C., Hammerling G. *et al.* Genetic control of T and B receptor specificity in the mouse. — In: *The immune system*. Berlin — Heidelberg — New York, 1976, p. 65—74.
- Elberg S. S. Immunity to brucella infection. — *Medicine*, 1973, v. 52, N 4, p. 339—356.
- Findeisen D. G. R. von. *Allergie. Immunobiologische Fakten, Probleme und Tendenzen*. Berlin, VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1976, 240 S.
- Finkelstein R. A. Immunology of cholera. — *Curr. Topics Microbiol. and Immunol.*, 1975, v. 69, p. 137—196.
- First International Workshop on Mechanism of Action and Characterization of Lymphocyte Mediators. Bethesda, Md. Nov., 8—10, 1976. — *Cell. Immunol.*, 1976, v. 27, N 2, p. 332—358.
- Forget A., Borduas A. C., Benoit J. C. *et al.* Role d'anticorps facilitateurs dans le développement de différentes infections bactériennes expérimentales. — *Ann. Immunol.*, 1977, C128, 1—2, p. 15—17.
- Frenkel J. H., Caldwell S. A. Specific immunity and nonspecific resistance to infection: listeria, protozoa and viruses in mice and hamster. — *J. Infect. Dis.*, 1975, v. 133, p. 201—209.
- Fudenberg H., Pink Y., Wang An-Chuan, Stites D. *Basic immunodeneitics*. Oxford. Univ. Press, N.-Y., 1978, 262 p.
- van Furth (ed.) *Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology*. — Oxford, Blackwell, 1975, 1062 p.
- Gally J. A. The structure of immunoglobulins and immunoglobulin genes. — *Handbook Genet. Vol. 4*. — New York — London, 1975, p. 545—558.
- Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J. (Ed.), *Clinical Aspects of Immunology*, 3rd ed. Oxford, Blackwell Sci. Publs., 1975, XVI, 1754 p.
- Gershon R. K. Immunoregulation by T-cells. — *Mol. Approaches Immunol.* — New York, 1975, p. 267—283.
- Glynn L. E. Infection and autoimmunity. — *Infect. and Immunol. Pneum. Diseases*. Oxford *e. a.*, 1976, p. 75—78.

- Goldstein A. L., White A.* Thymosin and other thymus hormones: their nature and roles in the thymic dependency of immunological phenomena. «Contemp. Topics immunobiol. Vol. 2», New York — London, 1973, p. 399—350.
- Götze D.* (ed.). The major histocompatibility System in man and animals, Berlin., Springer Verlag, 1977, 404 p.
- Gravely S. M., Kreier J. P.* Adoptive transfer of immunity to *Plasmodium berghei* with immune T and B lymphocytes. — Infect. Immunol., 1976, 14, N 1, p. 184—190.
- Greaves M. F., Owen J. J. T., Raff M. C.* T- and B-lymphocytes: origins, properties and roles in immune responses. — Amsterdam, 1973, 316 p.
- Grebe S. C., Streilein J. W.* Graft — versus — host reactions: a review. — Adv. Immunol. Vol. 22, New York, 1976, p. 119—221.
- Haas R.* Pathomechanik und Immunität bei Salmonelleninfektion. — Therapiewoche, 1977, Bd 27, N 29, S. 5294—5297.
- Harris G., Olsen I.* A possible mechanism for the synthesis of antibodies. — J. Theor. Biol., 1976, v. 58, N 2, p. 417—423.
- Herzenberg L. A., Okumura K., Metzler C. M.* Regulation of Immunoglobulin and antibody production by allotype suppressor T cells in mice. — Transplant. Rev., 1975, N 27, p. 57—83.
- Hitzig W. H.* Phagocytose normale et pathologique. Theorie, clinique et diagnostic de laboratoire. — Triangle, 1973, v. 12, N. 2, p. 57—67.
- Hoffmann G. W.* Further development of the plus — minus network theory. — Z. Immun. Forsch., 1976, v. 152, N 2, p. 88—89.
- Holmgren J., Svennerholm A. M.* Mechanisms of disease and immunity in cholera (a review). — J. Infect. Dis., 1977, v. 136, Suppl., p. 105—112.
- Hood L.* Antibody genes and other multigene families. — Fed. Proc., 1976, v. 35, p. 2158—2167.
- Howard J. C., Mitchison N. A.* Immunological tolerance. — Progr. Allergy. Vol. 18, Basel, 1975, p. 43—96.
- Humphrey J. H.* Some reflections on principles and mechanisms of immunological tolerance. — Brit. med. Bull., 1976, v. 32, N. 2, p. 182—184.
- Ierne N. K.* Clonal selection in a lymphocyte network. — In: «Cell select. regul. immune response». New York, 1974, p. 39—48.
- Ishizaka T., Ishizaka K.* Biology of immunoglobulin E. Molecular basis of reaginic hypersensitivity. — Progr. Allergy Vol. 19. — Basel, 1975, p. 60—121.
- Janossy G., Greaves M.* Functional analysis of murine and human B lymphocyte subsets. — Transplant. Rev., 1975, v. 24, p. 177—236.
- Jayawardena A. N., Targett G. A. T., Carter R. I.* The immunological response of CBA mice to *P. yoelli*. I. General characteristics, the effects of T-cell deprivation and reconstitution with thymus grafts. — Immunology, 1977, v. 32, N 6, p. 849—859.
- Jeles J.* Zum Mechanismus der Immunität gegen Salmonellen. — Path. Microbiol. Basel, 1969, v. 34, p. 213—214.
- Johnson W. E., Kohn P. H., Steinberg A. G.* Population genetics of the human allotypes Gm, Inv and A2m. An analytical review. — Clin. Immunol. Immunopathol., 1977, v. 7, p. 97—113.

- Kabat E. A., Wu Tai Te, Bilofsky H. Attempts to locate residuens in complementarity — determining regions of antibody combining sites that make contact with antigen. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, v. 63, N 2, p. 617—619.
- Kanor F. S. Cellular immunity in microbial infections. — *Infect. and Immunol. Rheum. Diseases*. — Oxford, 1976, p. 13—23.
- Katz D. H., Benacerraf B. (ed.). Immunological tolerance, Mechanism and potential therapeutic applications (Proc. of international conference held at Brook Lodge, Augusta, Michigan), Academic Press, New York, 1974, p. 645.
- Katz D. H., Benacerraf B. The function and interrelationships of T-cell receptors, Ir genes and other histocompatibility gene products. — *Transpl. Rev.*, 1975, v. 22, p. 175—195.
- Katz D. H., Armerding D. The role of hystocompatibility gene products in lymphocyte triggering and differentiation. — *Fed. Proc.*, 1976, v. 35, N 9, p. 2053—2060.
- Kermani-Arab, Leslie G. A., Burger D. R. Structure and biological function of human IgD. IX Anti-IgD activation of human lymphocytes. — *Int. Archs. Allergy appl. Immunol.*, 1977, v. 54, p. 1—8.
- Klein J. Biology of the mouse histocompatibility H2 complex. Berlin, Springer, 1975, v. XII, 620 p.
- Klinman N. R., Press J. L. The B-cell specificity repertoire, its relationship to detectable subpopulations. — *Transpl. Rev.*, 1975, v. 24, p. 41—83.
- Knop J., Rowley D. Antibacterial mechanisms in the intestine. — *Austral. J. exp. Biol. Med.*, 1975, N 53, part 2, p. 137—147, 147—155, 155—167.
- Kowalewska D., Wieczorek Z. Immune processes in the course of infection with Lysentery bacilli. III. Protective activity of spleen cells and serum from mice immunised with killed dysentery bacilli. *Ztschr. Immunol. — Ther. Exp.*, 1977, v. 25, N 1, p. 69—78.
- Kunkel H. G. Surface markers of human lymphocytes. — *Behring Inst. Mitt.*, 1976, N 59, p. 1—10.
- Lefford M. G. Delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1975, v. 111, p. 243—246.
- Levinson A. I., Lisak R. P., Zweiman B. Immunologic aspects of leprosy. — *Int. J. Dermatol.*, 1977, v. 16, N 2, p. 103—112.
- Liacopoulos P., Ben-Efraim S. Antigenic competition. — *Progr. Allergy*, Basel, 1975, v. 18, p. 97—204.
- Ling N. R., Kay J. E. Lymphocyte stimulation. Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1975, 398 p.
- McCluskey R. T., Cohen V. (ed.) Mechanisms of cell-mediated immunity. — New York, John Wiley and Sons, 1974, 418 p.
- McConnell I., Lachmann P. J. Variable region (Fv) determinants on mouse lymphocytes. — *Immunology*, 1976, 30, N 6, p. 841—850.
- Makanness G. B. Resistance to intracellular infection. — *J. Infect. Dis.*, 1971, v. 123, p. 439—445.
- Marrack (Hunter) Ph. C., Kappler J. W. Antigen-specific and non-specific mediators of T-cell/B-cell cooperation. Evidence for their production by different T-cells. — *J. Immunol.*, 1975, v. 114, N 3, p. 1116—1125.
- Medawar P. Tolerance reconsidered — a critical survey. *Tansplant. Today*. — V. 2. — New York — London, 1973, p. 7—9.

- Mestecky J., Lawton A. (ed.).* The immunoglobulin A system. Proc. Int. Symp. Birmingham. Ala, Oct. 23—25, 1973, (Adv. exp. Med. Biol., Vol. 45). — New York — London, Plenum Press, 1974, 555 p.
- Michel F. B.* Est-ce une immunodeficiency qui cree l'allergie? *Nouv presse med.*, 1976, v. 5, N 29, p. 1809—1810.
- Miller J. F. A. P.* Significance of cellular interactions in the immune response. — *J. Allergy*, 1975, v. 55, N 1, p. 1—19.
- Movat H. H.* Pathways to allergic inflammation: the sequence of antigen — antibody complex formation. — *Fed. Proc.*, 1976, v. 35, N 13, p. 2435—2440.
- Mozes E.* Expression of immune response (Ir) genes in T and B cells. — «*Immunogenetics*», 1975, v. 2, N 5, p. 397—410.
- Munro A. J.* Genetics of immunoglobulin diversity. — *Immune Syst. Course Mol. and Cellular Basis Immunity*, Oxford, 1975, p. 16—23.
- Nakayama S., Kobayashi S., Nohara M.* HLA antigen and susceptibility to leprosy. — *Int. J. Lepr.*, 1977, v. 75, v. 3, p. 273—277.
- Nathanson S. G.* Cell membrane antigens determined by the mouse major histocompatibility complex. Some data and some speculations. — *Perspect. Membrane Biol.* New York, 1974, p. 559—570.
- Nelson D. S.* Immunobiology of the macrophage. — New York, Acad. Press, 1976, 633 p.
- North R. J.* Some aspects of macrophage mobilization in cell-mediated immunity to infection. — *Non — Specif. Fact. Influencing Host Resistance*. Basel, 1973, p. 95—100.
- North R. J., Deissler J. F.* Nature of «memory» in T-cell-mediated antibacterial immunity: cellular parameters that distinguish between the active immune response and a state of «memory». — *Infect. Immunol.*, 1975, v. 12, N 4, p. 761—767.
- Nossal G. J.* Kinetics of antibody formation and regulatory aspects of immunity. — *Acta endocrinol.*, 1975, v. 78, Suppl. N 194, p. 96—110.
- Nowak J., Korst A., Slomska E.* Surface receptors of lymphocytes in patients with chronic brucellosis. — *Pol. Arch. Med.* Wewn, 1975, v. 54 (5), p. 427—433.
- Nyerges G., Nyerges G.* Allergic reactions in acute bacterial and viral infectious diseases and active immunization procedures. — *Immunol. Asp. Allergy and Allerg. Diseases*. New York — London, 1976, v. 8, p. 1—36.
- Ogilvie B. M., Nilson R. Y. M.* Evasion of the immune response by parasites. — *Brit. med. Bull.*, 1976, v. 32, N 2, p. 177—181.
- Oth D., Socolovic D., Ugarrec Y.* Genetic (H2) dependence of the duration of splenomegaly induced by Br. abortus. — *Folia Biol. (Praha)*, 1974, v. 20 (1), p. 20—25.
- van Oss C. J., Gillman C. F.* Phagocytosis and immunity. The immune system and infection disease 4th Int. Convoc. — *Immunol. Buffalo*. — New York, 1974, p. 505—511 (Kargel, Basel, 1975).
- Parker Ch. W.* Possible mechanisms of lymphocyte activation. — *Immune Recognition*. — New York, 1975, p. 331—336 (Discuss.).
- Plaifair J. H.* Effective and ineffective immune responses to parasites. — *Current. Top Microbiol a. Immunol.*, 1968, v. 80, p. 37—64.
- Porter R., Knight J. (eds.)* Parasites in the immunized host: mechanisms of survival. — Amsterdam, 1974.

- Raff M.* Immunological networks. — *Nature*, 1977, v. 265, N 5591, 205—207.
- Ramseier H.* T-lymphocyte receptors for alloantigens. — *Immunol. Communs*, 1976, v. 5, N 9, p. 827—846.
- Richards F. F., Konigsberg W. H., Rosensteh R. W., Varga J. M.* On the specificity of antibodies. Biochemical and biophysical evidence indicates the existence of polifunctional antibody combining regions. — *Science*, 1975, v. 187, p. 130—137.
- Richter P. H.* The network idea the immune responsl. — *Theor. Immunol.*, N.-Y. — Basel, 1978, p. 539—569.
- Ristic M.* Immunologic systems and protection in infections caused by intracellular blood parasites. — *Vet. Parasitol.*, 1976, 2, N 1, p. 31—47.
- Roelants G. E.* Recognition of antigen by B- and T-lymphocytes. — In: *Immune Reactivity Lymphocytes. Develop., Exp. and Contr.* — New York — London, 1976, p. 409—412.
- Rood J. J. Van, Vries R. R., Munro A.* The biological maning of transplantation antigens. — *Progress in immunol.* 1978, p. 333—350.
- Rook G. A. W.* Immune responses to mycobacteria in mice and men. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1976, v. 69, N 6, p. 442—444.
- Rook G. A. W.* Immunological Responses to Infections. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1976, v. 69, p. 442—444.
- Rowe D. S.* Immunoglobulins. — *Clin. Aspects Immunol.* 3rd ed. — Oxford, 1975, p. 285—306.
- Sela M. (ed.)* The antigens. New York — London, Acad. Press. Vol. 1, 1973. — 573 p.; vol. 2, 1974. — 568 p.
- Sercarz E. W., Williamson A. R., Fox C. F. (ed.)*. The immune system: genes, receptors, signals. New York — London, Acad. Press, 1974, p. 632.
- Shevach E. M.* The role of the macrophage in genetic control of the immune response. — *Fed. Proc.*, 1976, v. 35, N 9, p. 2048—2052.
- Shreffler D. C., David C. S.* The H-2 major hostocompatibility complex and the (I) immune response region: genetic variation, function, and organization. — *Adv. Immunol.*, v. 20, 1975, p. 125—195.
- Singer Y. M.* Immunology of bacterial and fungal infections Mt. Sinai. — *J. Med.*, 1977, v. 44, N 1, p. 60—72.
- Siskind G. W.* Selective immunosuppression using autigens and antibodies as pharmacologic agents. — *Fed. Proc.*, 1974, v. 33, N 8, p. 1886—1888.
- Smith R. I., Landy M. (ed.)*. Immunology of the tumor — host relationship. New York — London, Academic Press, 1975.
- Skarnes R. C.* Humoral bactericidal systems: nonspecific and specific mechanisms. — *Infect a. Immunity, Immunity*, 1978, v. 19, p. 515—552.
- Smithers S. R.* Immunity to schistosomiasis. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1973, v. 66, N 8, p. 778—779.
- Snell G. D.* Recognition structures determined by the H-2 complex. — *Transpl. Proc.*, 1976, v. 8, N 2, p. 147—156.
- Snell G. D., Dausset J., Nathenson S.* Histocompatibility. — New York, Acad. Press, 1976.—401 p.
- Spiegelberg H. L.*, Biological activities of immunoglobulins of different classes, subclasses. — *Adv. Immunol.*, 1974, v. 19, p. 259—294.
- Steward M. W.* Immunchemie. Übers. aus dem Engl. Stuttgart, 1975, VIII, 88 p.

- Stossel Th. P.* Phagocytosis. Part I. — New Engl. J. Med., 1974, v. 290, N 13, p. 717—723; part II: N 14, p. 774—780; part III: N. 15, p. 833—839.
- Svejgaard A., Platz P., Ryder L.* HL-A and disease associations — a survey. — Transplant. Rev., 1975, v. 22, p. 3—43.
- Tada T., Taniguchi M., Takemori T.* Properties of primed suppressor T-cells and their products. — Transplant. Rev., 1975, N 26, p. 106—129.
- Takeya K., Taniguchi T., Nomoto K.* Cellular mechanisms in the protection against infection by *Listeria monocytogenes* in mice. — J. Gen. Microbiol., 1977, v. 100 (2), p. 373—379.
- Talal N.* Autoimmunity; genetic immunology, verology and clinical aspects Acad. Press N.-Y., 1977, 734 p.
- Tonegawa S., Hozumi N.* Identification of immunoglobulin genes. — In: The immune system. Berlin — Heidelberg — New York, 1976, p. 86—94.
- Turk J. L.* Delayed hypersensitivity. (2-nd reprint). 1975.—320 p. Elsevier/Excerpta Medica North Holland assoc. scient. publ.
- Turk J. L.* Spectrum of host response in infectious disease. — Infect. and Immunol. Rheum. Diseases. — Oxford, 1976, p. 3—7 (Discuss).
- Unanue R., Calderon J.* Evaluation of the role of macrophages in immune induction. — Fed. Proc., 1975, v. 34, N 8, p. 1737—1742.
- Vadas M. A., Miller J. F., Whitclaw A. M., Gamble Jh.* Regulation by the H2-gene complex of delayed type hypersensitivity. — Immunogenetics, 1977, v. 4, p. 137—153.
- Valdimarsson H.* Effector mechanisms in cellular immunity. — «Immune Syst. Course Mol. and Cellular Basis Immunity». — Oxford, 1975, p. 179—196.
- Waksman B. H.* Tolerance, the thymus, and suppressor T-cells. — Clin. exp. Immunol., 1977, v. 28, N 3, p. 363—374.
- Waksman B. H., Namba Y.* On soluble mediators of immunologic regulation. — Cell. Immunol., 1976, v. 21, N 1, p. 161—176.
- Weigert M., Potter M.* Meeting Report, and summary; antibody variable — region genetics: Summary and abstracts of the homogeneous immunoglobulin. Workshop VII. — Immunogenetics, 1977, v. 4, p. 401—435.
- Wilkinson P. C.* Recognition and response in mononuclear and granular phagocytes. A review. — Clin. exp. Immunol., 1976, v. 25, N 3, p. 355—366.
- Williamson A. R.* The biological origin of antibody diversity. — Ann. Rev. Biochem., 1976, v. 45, p. 467—500.
- Williamson A. R.* Arrangement of immunoglobulin genes. — Nature, 1976, 264, N 5588, p. 699.
- Youmans G. P.* Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. — Am. Rev. Resp. Dis., 1975, v. 111, p. 109—118.
- Zinkernagel R. M., Althage A., Adler B.* H-27 restriction of cell mediated immunity to an intracellular bacterium. Effector T-cells are specific for *Listeria* antigen in association with H-2 region coded self markers. — J. exp. Med., 1977, v. 145, p. 1353—1367.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Часть I. Инфекционный процесс и механизмы приобретенного иммунитета	9
Глава 1. Инфекционный процесс	9
Глава 2. Иммунокомпетентные клетки и их взаимодействие	39
Глава 3. Антитела (гуморальный иммунитет)	64
Глава 4. Клеточный иммунитет	88
Глава 5. Иммунологическая толерантность	109
Глава 6. Фагоцитоз и приобретенный иммунитет	130
Глава 7. Генетический контроль иммунного ответа	149
Глава 8. Иммунопатология	169
Часть II. Приобретенный иммунитет при отдельных инфекциях	192
Глава 9. Туберкулез	192
Глава 10. Лепра	198
Глава 11. Бруцеллез	206
Глава 12. Холера	212
Глава 13. Дизентерия	220
Глава 14. Сальмонеллез	227
Глава 15. Менингококковая инфекция	235
Глава 16. Малярия (совместно с Э. Е. Шуйкиной)	243
Глава 17. Листериоз	248
Глава 18. Шистосомоз	254
Заключение	263
Основная литература	267

ИБ — 2380

В. И. Покровский, М. М. Авербах, В. И. Литвинов, И. В. Рубцов

ПРИБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Редактор *М. К. Можаров*

Художественный редактор *С. М. Лымина*
Переплет художника *И. М. Иванова*
Технический редактор *Н. И. Людковская*
Корректор *С. Я. Даничева*

Сдано в набор 26.06.79. Подписано к печати 29.11.79. Т-17692.
Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бум. тип. № 1. Гарн. лит. Печать высокая.
Усл. печ. л. 14,70. Уч.-изд. л. 15,93. Тираж 11 000 экз. Заказ № 1647
Цена 1 р. 30 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»,
Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном
комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
Москва, 113105. Нагатинская ул., д. 1.

Up. 8015

MEMPHIS 1970