

И.С. Фрейдлин

**ИММУННАЯ СИСТЕМА
И ЕЕ ДЕФЕКТЫ**

**НТФФ “Полисан”
Санкт-Петербург
1998**

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ

И.С. Фрейдлин

ИММУННАЯ СИСТЕМА И ЕЕ ДЕФЕКТЫ

Руководство для врачей

НТФФ “Полисан”
Санкт-Петербург
1998

Фрейдлин И.С. Иммуная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб., 1998. - 113 с. - ISBN 5-230-08852-4.

В руководстве представлены современные понятия о структуре, функциях и регуляции иммунной системы. Материал руководства иллюстрирован 17 таблицами и 19 рисунками с пояснениями.

Расчитано на широкий круг врачей, аспирантов, клинических ординаторов, студентов медицинских вузов и специалистов-биологов, интересующихся вопросами клинической иммунологии.

Автор руководства - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунологии НИИЭМ, заслуженный деятель науки РФ.

Рецензент - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН, академик РАЕН, руководитель отдела интерферонов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Ф.И. Ершов.

Издание руководства осуществлено при поддержке НТФФ "Полисан" (Санкт-Петербург), директор А.А. Борисов.

Ирина Соломоновна Фрейдлин

ИММУННАЯ СИСТЕМА И ЕЕ ДЕФЕКТЫ

Руководство для врачей

Лицензия № 020345 от 14.01.1997 г.

Редактор Н.Н. Мартынюк.

Подписано в печать 19.02.1998 г. Формат 60×90 ¹/₁₆.

Бумага для множительных аппаратов. Ризограф. Усл. печ. л. 7,1.

Уч.-изд. л. 9,5. Тираж 100 экз. Заказ .

Калининградский государственный университет,
236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14.

ВВЕДЕНИЕ

Структура, функции и регуляция иммунной системы

Организм здорового человека защищается от болезнетворных агентов с помощью разных физиологических механизмов. К числу таких защитных приспособлений относятся механические (кожа, слизистые оболочки) и химические (кислая среда желудка, жирные кислоты в составе пота, лизоцим в составе слезной жидкости и слюны) барьеры.

Во внутренней среде организма присутствуют клетки и молекулы, которые специализируются на защитной функции. Часть из них являются механизмами врожденного иммунитета, т.е. присутствуют в организме еще до встречи с каким-либо болезнетворным микроорганизмом или чужеродной молекулой. Их называют факторами неспецифической защиты, т.к. они защищают организм от разных экзогенных и эндогенных агрессий и их защитные функции лишены избирательности. Среди этих факторов неспецифической защиты особое место занимают фагоцитирующие клетки крови и тканей, а также особый класс лимфоцитов, получивших название: натуральные (естественные) киллеры. Неспецифическую защиту организма обеспечивают также многочисленные молекулы, продуцируемые и секретируемые вышеназванными клетками, лимфоцитами, клетками печени. Среди защитных молекул, циркулирующих в крови, наиболее подробно изучена система комплемента, а за последние годы описаны многочисленные цитокины: интерлейкины, интерфероны и др. [1]

Наряду с этим внутренняя среда организма защищена от проникающих в нее чужеродных макромолекул, в том числе от патогенных микробов, механизмами специфического иммунного ответа. Эти механизмы приобретаются организмом после контакта с конкретным чужеродным веществом, носящим название антиген. Действие этих механизмов строго избирательно и распространяется только на конкретный антиген, который индуцировал иммунный ответ. Реализация иммунного ответа является функцией высоко специализированной иммунной системы организма. Основные защитные функции иммунной системы - распознавание и элиминацию чужеродных макромолекул - осуществляют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты), а также продуцируемые и секретируемые ими макромолекулы - антитела (иммуноглобулины). Специфический иммунный ответ является одним из компонентов общей системы защиты организма, в которой все вышеперечисленные клетки и макромолекулы взаимосвязаны. Местом функциональной кооперации всех перечисленных клеток и макромолекул служат органы и ткани иммунной системы организма [2].

Структура и функции органов иммунной системы

Различают первичные - центральные (костный мозг и тимус) и вторичные - периферические (селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани) органы иммунной системы. Все они взаимосвязаны системой кровообращения, лимфотока и единой системой иммунорегуляции.

Первичные - центральные органы иммунной системы

Центральные органы иммунной системы - костный мозг и тимус выполняют важнейшие функции, обеспечивая самообновление иммунной системы. В этих органах идут процессы пролиферации клеток-предшественников, их дифференцировка и созревание, вплоть до выхода в циркуляцию и заселения периферических органов иммунной системы зрелыми иммунокомпетентными клетками.

Костный мозг

Все клетки крови, в том числе и иммунокомпетентные клетки, происходят из полипотентной стволовой клетки, которая дает начало разным росткам кроветворения, в том числе миело-моноцитарному и лимфоцитарному. Направление дифференцировки ранних предшественников зависит от влияния их микроокружения, от влияния стромальных клеток костного мозга. К стромальным клеткам костного мозга относятся: фибробласты, адипоциты, эндотелиоидные и эпителиоидные клетки, а также клетки, подобные гладкомышечным. Стромальные клетки контролируют гемопоэз либо путем прямых контактов с клетками-предшественниками, или через продукцию и секрецию цитокинов. Цитокины могут влиять на выбор пути дифференцировки или обеспечивать сигналы стимуляции, обеспечивающие дифференцировку по выбранному пути [15, 51].

Действие отдельных цитокинов на клетки-предшественники в условиях *in vitro* проявляется стимуляцией роста отдельных колоний, состоящих из лейкоцитов определенного типа. Отсюда их название - колониестимулирующие факторы: GM-CSF, G-CSF, M-CSF. Гранулоцитарно-моноцитарный фактор стимулирует пролиферацию ранних общих клеток-предшественников миело-моноцитопоэза. Гранулоцитарный и моноцитарный факторы стимулируют клетки-предшественники каждого из ростков. Еще более универсальным является так называемый мульти-CSF (интерлейкин-3), который стимулирует все ростки кроветворения. Продуцентами этих ростовых факторов и других цитокинов являются стромальные клетки костного мозга, макрофаги и активированные лимфоциты. Интерлейкин-1 и ин-

терлейкин-6 являются синергистами колониестимулирующих факторов в стимуляции пролиферации клеток-предшественников или индуцируют продукцию ростовых факторов. Наряду с этим макрофаги и лимфоциты продуцируют ряд цитокинов, ингибирующих процессы пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников. К таким ингибирующим цитокинам относятся: туморнекротизирующий фактор, интерферон-гамма, трансформирующий ростовой фактор. Очевидно, часть цитокинов вырабатывается в костном мозге постоянно (конститутивно) и участвует в регуляции функций костного мозга в нормальных условиях. Другая часть цитокинов продуцируется в ответ на индукцию для целенаправленного усиления продукции тех лейкоцитов, которые необходимы для замещения клеток, мобилизованных в очаги воспаления, инфекции или опухолевого роста. Таким образом, основной функцией костного мозга является продукция всех клеток, участвующих как в неспецифической защите организма, так и в специфическом иммунном ответе. При этом часть клеток костного мозга участвуют в продукции регулирующих гемопоэз молекул-цитокинов и все они являются клетками-мишенями действия этих и других цитокинов [4].

У млекопитающих костный мозг выполняет дополнительную функцию, являясь местом созревания В-лимфоцитов. Стволовая клетка может дифференцироваться в сторону общего предшественника лимфоцитов, который может дать начало предшественникам В-лимфоцитов, предшественникам Т-лимфоцитов, а также предшественникам естественных киллеров. Один из продуктов стромальных клеток костного мозга - интерлейкин 7 - преимущественно стимулирует процесс созревания В-лимфоцитов из костно-мозговых предшественников. Созреванию В-лимфоцитов способствуют также интерлейкины 3, 4 и 6, а ингибирует их созревание трансформирующий ростовой фактор - $TGF\beta$. Незрелые В-лимфоциты имеют поверхностные IgD и $Fc\gamma R$, несут маркер CD10 и рецепторы для цитокинов: IL-3R и IL-7R. По мере пролиферации и дифференцировки В-лимфоциты приобретают поверхностные антигены гистосовместимости 2-го класса (MHC 2 класса), рецепторы для комплемента и поверхностные IgM. Созревание В-лимфоцитов, в отличие от Т-лимфоцитов, завершается в костном мозге и в кровь выходят малые лимфоциты, несущие на своей мембране все структуры, необходимые для участия в специфическом иммунном ответе [89].

Описано несколько генетически детерминированных заболеваний, связанных с нарушением дифференцировки стволовых клеток костного мозга, что ведет к отсутствию в организме клеток одной или более линий.

Несколько подобных синдромов объединяются под названием "тяжелый комбинированный иммунодефицит" - ТКИД (SCID). В основе ТКИД

могут лежать самые разные молекулярные дефекты: гемопоэтического микроокружения, клеточных ферментов, необходимых для созревания и функционирования клеток, цитокинов или их рецепторов, поверхностных молекул, ответственных за кооперацию отдельных клеток, молекул внутриклеточных вторичных мессенджеров и регуляторов транскрипции генов. Один и тот же молекулярный дефект может проявиться разными нарушениями иммунологических функций. Примером может служить дефект аденозиндезаминазы (АДА) у части больных с наследственным синдромом ТКИД. АДА превращает пуриновые нуклеотиды аденозин и дезоксиаденозин в инозин и дезоксиинозин - соответственно. В отсутствие этого фермента количество внутриклеточного аденозина резко повышается, накапливаются токсичные концентрации АТФ, что препятствует созреванию Т- и В-лимфоцитов в костном мозге [15].

Приобретенные дефекты костномозгового иммунопоэза могут быть следствием: тотального ионизирующего облучения, приема цитостатиков (циклофосамида или др.) или их сочетания.

До последнего времени единственным методом коррекции таких иммунодефицитов служила пересадка костного мозга от здорового донора. В случае приживления пересаженные стволовые клетки пролиферируют и дают начало дифференцировке разных, в том числе и лимфоидных линий клеток. Однако пересадка костного мозга чревата тяжелыми осложнениями, включая «реакцию трансплантат против хозяина» (РТПХ) [68].

В последние годы для коррекции некоторых генетических дефектов были предложены методы генной терапии. Цель генной терапии - введение функционирующей копии гена, дефектного у данного пациента, в популяцию клеток самого пациента. Так, у пациента с дефектом АДА берут клетки костного мозга и *in vitro* вводят (трансфецируют) в эти клетки специально сконструированный методами генной инженерии полноценный ген АДА. Для введения - трансфекции данного гена (рекомбинантного участка ДНК) его предварительно присоединяют к ретровирусному вектору (носителю). Вектор внедряется в клетку, его ДНК вместе с добавленным геном АДА интегрирует в геном клетки. Трансфецированные клетки костного мозга возвращают в организм пациента. Использование клеток костного мозга самого больного позволяет избежать осложнений аллогенной трансплантации [22].

Тимус

Тимус (вилочковая железа) представляет собой единственный орган иммунной системы, подвергающийся быстрой возрастной инволюции. В течение первых 50 лет жизни ежегодно теряется по 3% истинно тимиче-

ской ткани, которая постепенно замещается жировой и соединительной тканью. Соответственно снижается и продукция Т-лимфоцитов. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до двух лет, а затем быстро падает. Однако следует отметить, что количество Т-лимфоцитов в циркуляции сохраняется на достигнутом уровне. Дело в том, что значительную часть популяции Т-лимфоцитов составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении. Поэтому численность Т-клеток может поддерживаться во взрослом организме и в отсутствие тимуса. Более того, зрелые Т-лимфоциты подвергаются так называемой «клональной экспансии», т.е. избирательной пролиферации в ответ на встречу со своим антигеном, за счет чего их численность возрастает. После создания пула периферических Т-лимфоцитов утрата тимуса уже не приводит к катастрофическому снижению иммунитета. В пользу этого говорят результаты иммунологического обследования взрослых людей, перенесших тимэктомию [15].

Лимфоциты, находящиеся в тимусе, называют тимоцитами. Они включают Т-лимфоциты на разных стадиях дифференцировки. Ранние предшественники Т-лимфоцитов из костного мозга поступают в корковый слой тимуса. Эти незрелые клетки еще не несут на поверхности маркеров, характерных для зрелых Т-лимфоцитов. Постепенно они мигрируют из коркового слоя тимуса в мозговую, постоянно контактируя с эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками и испытывая на себе влияние продуцируемых этими клетками медиаторов. В процессе продвижения в мозговую слой тимоциты поэтапно приобретают характерные для Т-лимфоцитов поверхностные рецепторы и антигены. Зрелые Т-лимфоциты, экспрессирующие уже полные наборы поверхностных маркеров, включая маркеры субпопуляций CD4 или CD8, покидают тимус, поступают в циркуляцию, заселяют Т-зависимые зоны периферических органов иммунной системы.

Эпителиальные клетки тимуса синтезируют ряд пептидных гормонов, из которых наиболее изучены: тимулин, $\alpha 1$ и $\beta 4$ - тимозины, тимопоэтин (его активный пентапептид TP5), сывороточный фактор тимуса. Показана способность этих полипептидов стимулировать экспрессию различных маркеров дифференцировки и функции Т-лимфоцитов. Очевидно, поэтапная дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе направляется и контролируется в значительной степени этими тимическими гормонами. Кроме того, процессы пролиферации и дифференцировки тимоцитов контролируются цитокинами. Часть цитокинов продуцируются стромальными клетками тимуса: интерлейкины 1, 3, 6, 7 (IL-1, IL-3, IL-6, IL-7), колониестимулирующие факторы (CSFs), туморнекротизирующий фактор (TNF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF β). Другие цитокины продуци-

руют и секретируют сами тимоциты: интерлейкины 2, 3, 4 (IL-2, IL-3, IL-4), гамма-интерферон (IFN γ). IL-7 стимулирует пролиферацию тимоцитов на самой ранней стадии (TCR $^-$, CD3 $^-$, CD4 $^-$, CD8 $^-$). Другие перечисленные цитокины, действующие в разных сочетаниях, усиливают процессы пролиферации. IL-4 стимулирует не только пролиферацию, но и созревание тимоцитов. IFN γ угнетает стимулированную IL-4 пролиферацию тимоцитов. Ингибитором пролиферации является также TGF β [19].

В тимусе идут параллельно несколько процессов: пролиферация Т-лимфоцитов, их созревание и элиминация потенциально аутореактивных клеток. Контактывая с эпителиальными и другими клетками стромы тимуса, каждый тимоцит последовательно получает сигналы: пролиферации, изменения поверхностного фенотипа, перестройки (реарранжировки) генов для приобретения Т-лимфоцитами широкого «репертуара» специфических рецепторов, позитивной и негативной селекции, функционального созревания. Все эти процессы необходимы для превращения незрелого тимоцита в функционально полноценный Т-лимфоцит. Все эти процессы происходят на территории тимуса, только в разных его слоях и при участии разных стромальных клеток [16].

В тимусе идет постоянная пролиферация тимоцитов: из общего количества 2×10^8 тимоцитов 20-25%, т.е. 5×10^7 клеток заново образуются ежедневно при их делении. Отличительная черта тимуса новорожденных - очень высокий уровень пролиферации клеток: суточный прирост клеток соответствует массе самого органа. Но самое удивительное, что большая часть этих клеток не покидают тимуса, погибая на месте. Только 2-5%, т.е. 1×10^6 из них в виде зрелых Т-лимфоцитов ежедневно покидают тимус, поступая в кровь и расселяясь в лимфоидных органах. Это значит, что 50×10^6 т.е. 95-98% тимоцитов ежедневно погибают в тимусе путем индуцированного апоптоза (запрограммированной гибели).

Основная функция зрелых Т-лимфоцитов это распознавание чужеродных антигенных пептидов в комплексе («в контексте») с собственными антигенами тканевой совместимости на поверхности вспомогательных (антиген-презентирующих) клеток или на поверхности любых клеток-мишеней организма. Для выполнения этой функции Т-лимфоциты должны быть способны распознавать собственные антигены тканевой совместимости, специфичные для каждого индивидуума. Одновременно Т-лимфоциты не должны распознавать аутоантигенные пептиды самого организма, связанные с собственными антигенами тканевой совместимости. Между тем в процессе перестройки (реарранжировки) генов созревающих тимоцитов некоторые из них приобретают рецепторы Т-клеток (РТК), специфичные именно в отношении антигенных пептидов самого организма, т.е. аутоан-

тигенных пептидов. В связи с этим в тимусе параллельно с процессами пролиферации и созревания тимоцитов идут процессы их селекции - отбора нужных Т-лимфоцитов [77].

Селекция тимоцитов идет в два этапа. После того, как на индивидуальном тимоците экспрессируется РТК его уникальной специфичности, клетка вступает в этап позитивной селекции. Для того, чтобы выжить и вступить в следующие этапы развития, тимоцит должен проявить способность распознавать собственные антигены тканевой совместимости, экспрессированные на эпителиальных клетках коры тимуса. Существуют сотни разных аллелей антигенов тканевой совместимости, из которых лишь малая часть экспрессирована на клетках данного индивидуума. Из широчайшего «репертуара» специфичностей РТК лишь немногие подойдут для распознавания индивидуального набора антигенов тканевой совместимости данного организма. Тимоциты с такими «подходящими» РТК получают сигнал дальнейшей дифференцировки. Они отобраны на этапе позитивной селекции и вступают в следующий этап.

На границе коркового и мозгового слоев тимуса созревающие тимоциты встречаются с дендритными клетками и макрофагами. Профессия этих клеток - презентация (представление) антигенных пептидов в комплексе с собственными антигенами тканевой совместимости для распознавания Т-лимфоцитами. В данном случае эти клетки презентуют пептиды самого организма - фрагменты аутоантигенов, которые могут заноситься в тимус с током крови. В отличие от зрелого Т-лимфоцита, который при встрече с антигенным пептидом, специфичным для его РТК, получает сигнал активации, незрелые тимоциты в тимусе при распознавании специфичных для их РТК антигенных пептидов получают сигнал генетически запрограммированной смерти - апоптоза. Таким образом идет негативная селекция аутореактивных Т-лимфоцитов, которые подвергаются делеции, т.е. погибают путем индуцированного апоптоза.

В результате позитивной и негативной селекции из тимуса в кровотоки и в лимфоидные органы поступают только такие Т-лимфоциты, которые несут РТК (TCR), способные распознавать собственные антигены тканевой совместимости и не способные распознавать аутоантигенные пептиды в комплексе с собственными антигенами тканевой совместимости. Основные характерные для Т-лимфоцитов поверхностные маркеры в процессе созревания клеток появляются на их мембране в определенной последовательности: CD2, CD3, CD5, CD28, TCR, CD4 и CD8. При окончательном созревании Т-лимфоциты приобретают один из вариантов поверхностного фенотипа: включающий или CD4, или CD8. Такие зрелые Т-лимфоциты берут на себя основные защитные функции в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, выполняют важные регуляторные функции [63].

Среди генетически детерминированных заболеваний, объединенных под названием ТКИД, описана генетически детерминированная аплазия тимуса - синдром Di George, который проявляется отсутствием Т-клеток и Т-зависимых функций иммунной системы. Имеющиеся единичные Т-лимфоциты дефектны по поверхностным маркерам и ответу на митогены. При этом количество В-лимфоцитов, плазматических клеток, уровни иммуноглобулинов могут быть близки к норме. Но способность к гуморальному ответу на вакцинацию нарушена в связи с отсутствием Т-хелперов. Единственный способ коррекции такого дефекта - пересадка тимуса от менее чем 14-недельного плода. На этом сроке развития плода, когда зрелых тимоцитов, способных вызвать РТПХ, еще нет, тимус содержит достаточно тимических эпителиальных клеток, чтобы обеспечить успешное развитие Т-лимфоцитов из собственных костномозговых предшественников реципиента [9].

Вторичные - периферические органы иммунной системы

Периферические органы иммунной системы - лимфатические узлы, селезенка и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми - являются местом встречи антигенов с иммунокомпетентными клетками, местом распознавания антигена и развития специфического иммунного ответа, местом взаимодействия иммунокомпетентных клеток, их пролиферации (клональной экспансии), антиген-зависимой дифференцировки и местом накопления продуктов иммунного ответа.

Лимфатические узлы

Лимфатические узлы функционируют в качестве своеобразных фильтров лимфы, задерживая микроорганизмы и другие частицы, попавшие в лимфу. Вместе с тем лимфоузлы являются местом взаимодействия иммунокомпетентных клеток в ходе специфического иммунного ответа, местом синтеза антител-иммуноглобулинов, местом, где разыгрываются события клеточно-опосредованного иммунитета.

Один лимфоузел имеет массу около 1 грамма, содержит приблизительно 2000 миллионов лимфоцитов, что соответствует 25% всех циркулирующих в крови лимфоцитов. Каждый час из лимфоузла выходит в лимфу количество лимфоцитов, эквивалентное его утроенному весу. Большая часть (90%) клеток в этой эфферентной лимфе представляют собой лимфоциты, покинувшие кровяное русло на территории этого лимфоузла. Меченые лимфоциты, введенные в кровь, снова оказываются в лимфе уже через

несколько часов, достигая максимума через 20 часов. Среди клеток лимфоузла около 10% составляют макрофаги и около 1% - дендритные клетки.

Ткань лимфоузла состоит из наружного кортикального слоя, в котором скопления клеток образуют фолликулы, частично - с зародышевыми центрами, и внутреннего мозгового слоя с меньшим содержанием лимфоцитов в сочетании с макрофагами, которые сосредоточены по ходу лимфатических и сосудистых синусов. Такая структура лимфоузлов дает возможность свободной циркуляции и рециркуляции лимфоцитов между лимфой, кровью и тканями. Определенные зоны лимфоузла заселяются строго определенными клетками [15].

Первичные фолликулы (без зародышевых центров) содержат зрелые, покоящиеся В-лимфоциты. Зародышевые центры формируются в процессе специфического ответа на антиген и содержат В-лимфоциты с признаками активации. Активированная В-клетка дифференцируется вначале до стадии бласта, увеличиваясь в размерах в 2 раза и приобретая способность к очень быстрому делению. Этим объясняется клональная экспансия В-лимфоцитов в ответ на антигенный стимул. В зародышевых центрах фолликулов В-лимфоциты проходят антиген-зависимую пролиферацию и дифференцируются в антителопродуцирующие плазматические клетки, формируются В-клетки памяти. Плазматические клетки крупных размеров секретируют иммуноглобулины, но отличаются сниженной экспрессией поверхностных маркеров. В-лимфоциты памяти морфологически не отличаются от зрелых В-лимфоцитов, а отличаются более высокой чувствительностью к антигенной стимуляции, способностью быстрее пролиферировать и дифференцироваться в плазматические клетки - продуценты антител [9].

Для выполнения хелперных функций часть Т-лимфоцитов локализованы непосредственно в зародышевых центрах, где они продуцируют свои короткодистантные В-стимулирующие цитокины. В фолликулах лимфоузлов много макрофагов и дендритных клеток, представляющих антигены для распознавания Т-лимфоцитами.

Т-лимфоциты заселяют в основном межфолликулярные промежутки кортикального слоя и паракортикальные зоны медуллярного слоя. Среди Т-лимфоцитов преобладают $CD4^+$, а $CD8^+$ клетки встречаются значительно реже. В Т-зависимых зонах лимфоузлов в изобилии встречаются антигенпредставляющие дендритные клетки.

В мозговом слое встречаются как Т-лимфоциты, так и В-лимфоциты, имеется множество макрофагов и дендритных клеток. При развитии специфического иммунного ответа в мозговом слое лимфоузла скапливаются образовавшиеся из В-лимфоцитов плазматические клетки, продуцирующие и секретирующие антитела - иммуноглобулины разных классов. Переключение В-лимфоцитов на синтез другого изотипа иммуноглобулинов в про-

цессе иммунного ответа контролируется цитокинами: интерлейкином 4 (IL-4), гамма-интерфероном (IFN γ), трансформирующим ростовым фактором (TGF β), которые продуцируются Т-лимфоцитами, макрофагами, естественными киллерами [67].

Расселение лимфоцитов в определенные зоны ткани лимфоузла связывают с наличием на мембранах клеток специальных молекул адгезинов, определяющих их сродство к определенным стромальным элементам узла. Строго определенное взаимное расположение Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток в лимфоузлах обеспечивает их эффективное взаимодействие в ходе иммунного ответа. В лимфоузлах в результате распознавания антигена и ответа на него формируются и эффекторные Т-лимфоциты, которые могут принимать участие в защитных реакциях. Там же формируются клоны долгоживущих Т- и В-лимфоцитов памяти [42].

Селезенка

В селезенке, как и в лимфоузлах, имеются Т-зависимые и В-зависимые зоны. Периартериолярные лимфоидные скопления представляют собой Т-зависимые области, в которых 75% составляют CD4⁺ клетки, а 25% составляют CD8⁺ клетки. В-зависимыми являются фолликулы с зародышевыми центрами. Весь этот слой, насыщенный лимфоцитами, получил название белой пульпы селезенки. Артериолы заканчиваются сосудистыми синусами, вокруг которых сосредоточены макрофаги, дендритные клетки, отдельные лимфоциты и плазматические клетки, что соответствует понятию - красная пульпа селезенки.

Селезенка является местом распознавания антигена, антигензависимой пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, их активации, а также продукции и секреции специфических антител иммуноглобулинов. Основное отличие селезенки от лимфоузлов состоит в том, что селезенка является местом специфического иммунного ответа на антигены, циркулирующие в крови, а в лимфоузлах разыгрываются процессы специфического иммунного ответа на антигены, попадающие в лимфу. Кроме того, селезенка с ее богатой сетью макрофагов в красной пульпе выполняет функции фильтра крови, удаляющего из крови попадающие туда чужеродные частицы и молекулы, а также состарившиеся эритроциты, или эритроциты, нагруженные иммунными комплексами [9].

Селезенка плохо репарирует в случае повреждений, поэтому после травм ее приходится удалять. Кроме того, удаление селезенки (спленэктомия) является одним из методов лечения анемии. Селезенка не является органом, необходимым для жизни. Ее функции могут частично брать на себя другие периферические органы иммунной системы. Однако люди, пе-

ренесшие спленэктомию, отличаются повышенной чувствительностью к инфекциям, вызванным капсульными бактериями (пневмококк и др.). Коррекция такого селективного иммунодефицита достигается с помощью иммунизации таких людей вакцинами, содержащими бактериальные капсульные полисахариды [15].

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками

Скопления лимфоцитов, макрофагов и других вспомогательных клеток обнаружены в составе многих органов и тканей, особенно в составе слизистых оболочек. Непосредственно под мукозным эпителием в тесной связи с эпителиальными клетками располагаются лимфоциты Пейеровых бляшек тонкого кишечника, лимфоидных фолликулов аппендикса, миндалин глотки, лимфоидных фолликулов подслизистого слоя верхних дыхательных путей и бронхов, мочеполового тракта. Все эти лимфоидные скопления получили собирательное название - ассоциированная со слизистыми лимфоидная ткань (MALT от mucosal-associated lymphoid tissue). Масса лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, в основном с тонким кишечником, значительно больше, чем масса MALT других локализаций. Т- и В-лимфоциты участвуют в рециркуляции: покидают MALT с током лимфы, но всегда возвращаются в определенную MALT. Изучение функций таких лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками, показало, что их участие в специфическом иммунном ответе сопряжено с активацией В-лимфоцитов, которые дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела, относящиеся к классам иммуноглобулинов А (IgA) и Е (IgE). В случае продукции иммуноглобулинов А они или поступают в кровь, или, пройдя через эпителиальные клетки, где они приобретают секреторный компонент, выходят на поверхность слизистой в форме секреторного иммуноглобулина А (SIgA), который обеспечивает антибактериальную или противовирусную защиту. В случае синтеза иммуноглобулинов Е эти антитела могут опосредовать развитие аллергических реакций анафилактического типа [65].

Иммунокомпетентные клетки

Иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии рециркуляции, т.е. постоянно происходит обмен клетками между кровью, лимфой и лимфоидными органами. Это необходимо для реализации специфического им-

мунного ответа, так как иммунная система должна быть готова ответить на любой из множества чужеродных антигенов, попадающий в любой участок тела. Поскольку каждый отдельный антиген распознается лишь очень небольшой частью популяции лимфоцитов, только постоянная рециркуляция может создать условия для встречи каждого антигена с единичными лимфоцитами, несущими специфические для него антиген-распознающие рецепторы. В органах иммунной системы, где происходит эта встреча, разыгрывается взаимодействие антиген-специфических лимфоцитов с другими клетками, выполняющими роль вспомогательных, участвующими в запуске иммунного ответа и в его эффекторной фазе, к которым относятся дендритные клетки, мононуклеарные фагоциты, гранулоциты и др.

Лимфоциты

Лимфоциты - это единственные клетки организма, способные специфически распознавать и различать разные антигены и отвечать активацией на контакт с определенным антигеном. При весьма сходной морфологии малые лимфоциты делятся на две популяции, имеющие различные функции и продуцирующие разные белки.

В-лимфоциты

Одна из популяций получила название *В-лимфоциты*, от названия органа “бурса Фабрициуса”, где было впервые обнаружено созревание этих клеток у птиц. У млекопитающих В-лимфоциты созревают в костном мозге. В-лимфоциты распознают антигены специфическими рецепторами иммуноглобулиновой природы, которые по мере созревания экспрессируются на их мембранах [20]. Взаимодействие антигена с такими рецепторами является сигналом активации В-лимфоцитов, и их антиген-зависимой дифференцировки в плазматические клетки, активно продуцирующие и секретирующие специфические для данного антигена антитела-иммуноглобулины [9].

Таблица 1

Важнейшие молекулы на поверхности зрелых В-лимфоцитов

Молекулы	Их лиганды	Функции
IgR (H + L) Ig (+ β (CD79a + b)	Эпитоп антигена	Распознавание антигена Ассоциированные сигнал-трансдуцирующие молекулы

CD19, CD20		Дополнительные сигнал-трансдуцирующие молекулы
FcγR II (CD32)	Fc фрагмент IgG	Связывание IgG в составе иммунных комплексов или агрегатов
FcεR II (CD23)	Fc фрагмент IgE	Существует в растворимой форме. Является IgE-связывающим фактором. Участвует в регуляции синтеза IgE.
CR2 (CD21)	C3d, EBV	Опосредует активацию В-клеток
МНС II класса	CD4 на Т-клетках	Участвует в презентации антигена
CD40	CD40L на Т-клетках	Индуктирует переключение синтеза Ig на другой изотип: IgM (IgG)
B7.1 (CD80)	CD28 на Т-клетках	Костимулирующие молекулы обеспечивают второй сигнал активации В-лимфоцитов
B7.2 (CD86)	CTLA-4 на Т-клетках	Адгезионные молекулы, сигнал-трансдуцирующие
LFA-1(CD11a/CD18)	ICAM-1(CD54)	
LFA-3 (CD58)	LFA-2 (CD2)	

В-лимфоциты несут часть поверхностных маркеров, общих с другими клетками: рецепторы для иммуноглобулинов (FcγR), для компонентов комплемента (CR1), антигены гистосовместимости (МНС 1 и 2 классов). Уникальными поверхностными маркерами В-лимфоцитов являются: иммуноглобулиновые антиген-распознающие рецепторы (поверхностные иммуноглобулины), некоторые кластеры дифференцировки (CD) и рецепторы

В-клеточных митогенов. В-клеточный антиген-распознающий рецептор (IgR) состоит из мембранной формы IgD или IgM и ассоциированных с ними гетеродимеров CD19 и CD20, экспрессированных на всех В-лимфоцитах [56]. С IgR в мембране В-лимфоцитов ассоциированы две трансмембранные молекулы CD79a и CD79b, участвующие в трансдукции сигнала, в которой участвуют и другие молекулы В-клеточной поверхности: CD19, CD20 [75, 76]. Из других кластеров дифференцировки для зрелых и вступающих в активацию В-лимфоцитов характерны следующие: CD21 - CR2 рецептор для C3d-фракции комплемента и вируса Эпштейна-Барр (EBV); CD23 - FcεRII низкоаффинный рецептор для IgE; CD40 - рецептор CD40L-лиганда, опосредующего антиген-зависимую дифференцировку В-клеток и переключение на синтез другого изотипа иммуноглобулинов; CD80 (B7) - костимулирующая молекула для получения второго сигнала активации от

Т-лимфоцитов через CD28 [67]. Для выполнения функции антиген-презентирующих клеток В-лимфоциты конститутивно экспрессируют МНС II класса и костимулирующие молекулы B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86), экспрессия которых усиливается при их активации. Все зрелые В-лимфоциты экспрессируют низкоаффинные рецепторы FcγRII (CD32) для

связывания IgG в составе иммунных комплексов или в агрегатах. Если Fc-фрагмент IgG в составе иммунного комплекса связывается с CD32, а антиген в составе этого же иммунного комплекса связывается с IgR на той же В-клетке, то она инактивируется, т.е. CD32 может опосредовать негативную регуляцию В-лимфоцитов [81].

В-лимфоциты могут отвечать пролиферацией на действие ряда митогенов, в том числе на действие бактериального липополисахарида (ЛПС). Однако в качестве стандартного В-клеточного митогена, как правило, используют растительного происхождения «pokeweed mitogen» (PWM), который с наибольшим постоянством индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов [44].

Около 5×10^7 В-лимфоцитов покидают костный мозг ежедневно. Этого достаточно, чтобы полностью обновить популяцию периферических В-лимфоцитов за 4 - 5 дней. Зрелые В-лимфоциты выходят в кровь и начинают рециркулировать через периферические лимфоидные ткани. Около 85% вновь образовавшихся В-лимфоцитов составляют короткоживущие клетки, длительность жизни которых не превышает 10 дней. Меньшая часть (около 14%) имеют среднюю продолжительность жизни 4 - 6 недель. Около 1% всех В-лимфоцитов составляют В-клетки памяти, которые могут жить годами и десятилетиями. Поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы В-лимфоцитов памяти принадлежат к разным изотипам за исключением IgM и IgD. Они локализуются преимущественно в периферических лимфоидных органах и экспрессируют высокий уровень CD44, опосредующей хоминг лимфоцитов в ткани. Особенностью В-клеток памяти является способность быстро отвечать на встречу с причинным антигеном пролиферацией, дифференцировкой в плазматические клетки и быстрым переключением на синтез IgG, IgA или IgE, которые продуцируются этими клетками в больших количествах и характеризуются высокой аффинностью. Для развития полноценного иммунного ответа (вторичного) бывает достаточно меньшей дозы антигена. В-лимфоциты памяти более чувствительны к действию активирующих цитокинов - продуктов Т-хелперов [9].

Чтобы избежать гибели при пролиферации и дифференцировке в зародышевых центрах, В-лимфоцит должен получить одновременно два сигнала активации: от антиген-распознающих рецепторов при «сшивке» поверхностных иммуноглобулинов антигенным комплексом и от взаимодействия CD40 с лигандом CD40L на Т-лимфоцитах [21]. После этого идет дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки или в клетки памяти. Все эти процессы контролируются соответствующими цитокинами. Сначала В-лимфоциты активируются антигеном при участии интерлейкина 4

(IL-4), потом они пролиферируют в ответ на интерлейкин 5 (IL-5) и пре-

вращаются в плазматические клетки под действием интерлейкина 6 (IL-6), который дает терминальный сигнал дифференцировки В-лимфоцитов [15].

Нарушения дифференцировки В-лимфоцитов могут быть результатом разных генетических дефектов или злокачественной трансформации В-клеток или их предшественников. Генетические дефекты проявляются вариабельными иммунодефицитами со снижением или отсутствием синтеза антител какого-либо класса или всех классов. Злокачественная трансформация В-лимфоцитов приводит к селективной пролиферации какого-то одного клона клеток и к продукции антител одного класса и одной специфичности. Такие случаи описаны как «моноклональные гаммапатии» и проявляются также вариабельными иммунодефицитами.

Примером генетического дефекта может служить агаммаглобулинемия Брутона (Bruton), при которой обнаружен мутантный ген, кодирующий тирозинкиназу, необходимую для дифференцировки В-клеток. В результате предшественники В-лимфоцитов не могут дифференцироваться в зрелые В-лимфоциты. У таких больных отсутствуют зрелые В-лимфоциты, плазматические клетки и нет никаких иммуноглобулинов. Как правило, такие больные погибают в течение первого года жизни от сепсиса или нагноительных процессов в легких. Временная коррекция иммунодефицита возможна путем заместительной терапии - введения больших количеств донорского иммуноглобулина [9].

Примером иммунодефицита - результата злокачественной трансформации В-лимфоцитов может служить множественная миелома, при которой в сыворотке больного появляется большое количество гомогенного белка - моноклонального Ig, секретируемого злокачественным клоном В-клеток. Избыток легких цепей Ig, продуцируемых теми же клетками, выводится через почки и выявляется в моче в виде белка Бенс-Джонса (Bence-Jones). Злокачественная трансформация происходит на стадии предшественника В-клеток, после чего трансформированное потомство дифференцируется в плазматические клетки, не отвечая на обычные регуляторные сигналы. Клинические проявления множественной миеломы связаны с тем, что злокачественные плазматические клетки инфильтрируют нервную систему, костный мозг, почки и кости скелета. Параллельно развивается иммунодефицит, который проявляется снижением синтеза антител на разные антигены, в том числе на бактериальные антигены. Отсюда повышенная чувствительность к бактериальным инфекциям [15].

Т-лимфоциты

Другая популяция получила название *Т-лимфоциты* в связи с их дифференцировкой в тимусе. Зрелые Т-лимфоциты отличаются от тимоцитов резистентностью к кортизону и способностью отвечать пролиферацией на

Т-клеточные митогены: фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (КонаА). По функциям среди Т-лимфоцитов различают эффекторные ($CD8^+$ цитотоксические-CTL) и регуляторные ($CD4^+$ Т-хелперы-ТН) субпопуляции. Особенность Т-клеточного рецептора - способность распознавать чужеродный антиген только в комплексе с собственными клеточными антигенами на поверхности вспомогательных антиген-представляющих клеток (дендритных или макрофагов). В отличие от В-лимфоцитов, способных распознавать антигены в растворе и связывать белковые, полисахаридные и липопротеидные растворимые антигены, Т-лимфоциты могут распознать только короткие пептидные фрагменты белковых антигенов, представленные на мембране других клеток в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости. $CD4^+$ Т-лимфоциты способны распознавать антигенные пептиды в комплексе с антигенами гистосовместимости МНС II класса, а $CD8^+$ Т-лимфоциты способны распознавать антигенные пептиды в комплексе с антигенами гистосовместимости МНС I класса [3].

Взаимодействие антигена с антиген-распознающим рецептором является сигналом активации Т-лимфоцитов, которая проявляется продукцией и секрецией цитокинов, усиливающих процессы пролиферации и дифференцировки самих Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, цитокины способствуют выходу из кровяного русла и активации лейкоцитов, участвующих в воспалительных реакциях. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов проявляется лизисом клеток-мишеней, несущих на мембране соответствующий чужеродный антиген, который распознается также только в комплексе с собственными антигенами гистосовместимости. Спорным остается существование особой субпопуляции Т-лимфоцитов, способных своими продуктами ингибировать иммунный ответ, которая фигурирует в литературе под названием "Т-супрессоры". До сих пор не сложилось единого мнения относительно того, какие именно клетки выполняют супрессорные функции в иммунном ответе [14].

Общепринятым методом идентификации популяций и субпопуляций лимфоцитов является изучение экспрессии на их мембранах специфических антигенов и рецепторов, т.е. их поверхностного фенотипа. По фенотипическим маркерам Т-лимфоциты отличаются от В-лимфоцитов [81].

Ответ лимфоцитов на контакт с антигеном включает не только их пролиферацию, но и дифференцировку в направлении клеток-эффекторов. В результате дифференцировки цитотоксические Т-лимфоциты приобретают повышенное содержание цитолитических гранул в цитоплазме, необходимых для реализации их цитотоксической функции. Некоторая часть ответивших на антиген Т-лимфоцитов не претерпевает дифференцировки в

клетки-эффекторы. После нескольких делений такие лимфоциты превращаются в клетки памяти, способные переживать в организме 20 лет и более и поддерживать состояние иммунологической памяти в отношении конкретного антигена. С этим связана возможность вакцинации против инфекций. Т-лимфоциты памяти отличаются от зрелых Т-лимфоцитов по поверхностному фенотипу: на смену высокомолекулярной форме CD45RA появляется низкомолекулярная форма CD45RO, тесно связанная с TCR, повышена экспрессия адгезионных молекул (LFA-1, CD2, CD58, CD-44, CD29, L-селектина), экспрессируются новые маркеры: CD25, CD26, CD54, усиливается экспрессия МНС II класса. В связи с повышенной экспрессией адгезионных молекул CD44, VLA-4 и E-селектина, обеспечивающих целенаправленный «хоминг» клеток, Т-лимфоциты памяти «выбирают» для рециркуляции ткани кожных покровов, легких и кишечника. Т-лимфоциты памяти отличаются и по продукции цитокинов: они продуцируют и секретируют меньше IL-2, но больше IL-3, IL-4, IL-6 и IFN γ . При этом они нуждаются в IL-2 для пролиферации [19, 52].

Зрелый Т-лимфоцит поступает из тимуса в кровь и включается в рециркуляцию с прохождением через периферические лимфоидные органы до момента встречи с антигеном, эпитопы которого могут быть распознаны Т-клеточным рецептором (ТКР-TCR). Сначала контакт между антиген-презентирующей клеткой и Т-лимфоцитом обеспечивается взаимодействием адгезионных молекул: CD2, CD28, LFA-1, ICAM-1 и др. CD28 связывается с B7 на поверхности антиген-презентирующей клетки, которая играет роль костимулирующей молекулы, служит дополнительным сигналом усиления экспрессии на Т-лимфоцитах IL-2R (CD25), продукции ими IL-2 и их пролиферации [58].

Достигнутый контакт упрочивается за счет распознавания антигена ТКР и может поддерживаться достаточно длительно в случаях взаимодействия активированных Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами или с макрофагами. Распознавание антигена ТКР служит сигналом усиленной пролиферации и дифференцировки соответствующего клона Т-лимфоцитов [38]. В результате они приобретают способность участвовать в элиминации патогенного агента. Такая способность может приобретаться и реализоваться двумя путями [43].

При размножении патогенных агентов в цитоплазме инфицированных клеток их антигенные пептиды образуют комплексы с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса, которые распознаются ТКР цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL). Такие Т-лимфоциты (CD8⁺) приобретают способность непосредственно убивать инфицированные клетки. CTL быстро после контакта с клеткой-мишенью убивают ее и отделяются от нее, чтобы атаковать следующую мишень. Однако в период,

пока CTL связан с клеткой-мишенью при участии ТКР, создаются условия фокусирования эффекторных молекул, секретируемых CTL, точно в месте контакта клеток [45].

При размножении патогенных агентов внутри вакуолей клеток, при захвате фагоцитами внеклеточных бактерий и их токсинов их антигенные пептиды образуют комплексы с молекулами МНС 2 класса, которые распознаются ТКР Т-лимфоцитов - хелперов [80]. Такие CD4⁺ Т-лимфоциты после распознавания антигена могут дифференцироваться в двух направлениях. Воспалительные Т-лимфоциты (ТН1) приобретают способность активировать макрофаги и тем самым содействовать уничтожению внутриклеточных патогенных агентов. Другое направление дифференцировки ведет к формированию Т-хелперов (ТН2), способных активировать специфические В-лимфоциты к продукции соответствующих по специфичности антител-иммуноглобулинов. Антитела, в свою очередь, могут участвовать в различных способах элиминации инфекционных агентов [59].

В соответствии с двумя путями дифференцировки Т-лимфоцитов принято различать преимущественно клеточно-опосредованный и преимущественно гуморальный (антительный) специфический иммунный ответ.

После распознавания антигена ТКР малый Т-лимфоцит вступает в G1-фазу клеточного цикла и одновременно начинает синтезировать интерлейкин-2 (IL-2), который служит для него ростовым фактором.

Таблица 2

Важнейшие молекулы на поверхности зрелых Т-лимфоцитов

Молекулы	Их лиганды	Функции
TCR (α/β)	Антигенный эпитоп + МНС	Распознавание и связывание комплекса
CD3 (α,β)		Ассоциированный комплекс трансдукции сигнала
LFA-2 (CD2)	LFA-3 (CD58)	Адгезия, активация, рецептор эритроцитов барана
CD4 или CD8 CD5	МНС I или II кл. CD72 на В-клетках	Корецептор: связывает МНС-молекулы Скевенджер - рецептор, активация продукции IL-2 и экспрессии IL-2R

Окончание табл. 2

Молекулы	Их лиганды	Функции
LFA-1 (CD11a/CD18)	ICAM-1 (CD54)	Адгезия, активация
CD28	B7.1 (CD80)	Адгезия, активация продукции IL-2 и экспрессии IL-2R
CTLA-4	B7.2 (CD86)	Активация, индукция переключения синтеза Ig на другой изотип В-клетками
CD40L	CD40 на В-клетках	Экспрессирован на наивных Т-клетках
CD45R A, B		

CD45RO	CD22 на В-клетках	Экспрессирован на активированных Т-клетках и Т-клетках памяти
CD44	CD58	Хоминг-рецептор в лимфоузлах
CD69	?	Активация пролиферации и продукции цитокинов через Ca^{2+} опосредованный механизм
L-селектин (CD62L)		Хоминг рецептор

Параллельно на мембране активированного Т-лимфоцита экспрессируются высоко аффинные рецепторы для IL-2 (IL-2R=CD25). Связывание IL-2 с его рецептором служит сигналом активации клеточного цикла и пролиферации Т-клеток, несущих на мембране идентичные ТКР (клональная экспансия). Одновременно ускоряется дифференцировка Т-лимфоцитов в клетки-эффекторы. Т-лимфоциты-эффекторы приобретают способность к продукции целого арсенала специализированных белков - цитокинов, необходимых для реализации их функций Т-хелперов (ТН2), воспалительных (ТН1) или цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) [59].

Параллельно активированные Т-лимфоциты приобретают ряд изменений поверхностного фенотипа. На их мембранах повышается количество адгезионных молекул: LFA-1, LFA-2, LFA-3, ICAM-1, CD29, способствующих более эффективному взаимодействию с клетками-мишенями. При этом активированные Т-эффекторы утрачивают поверхностные L-селектины и хоминг-рецептор CD44, что снижает их способность к рециркуляции. Вместо этого они усиленно экспрессируют интегрин VLA-4(CD49d), позволяющий им прилипать к эндотелию сосудов с последующей миграцией в очаг инфекции или воспаления. Кроме того, на активированных Т-лимфоцитах экспрессируются новые маркеры: CD25 (IL-2R α), CD40L, CD45RO вместо CD45RA, B, CD26 и антигены гистосовместимости МНС II класса [82, 83].

В очаге воспаления активированные Т-лимфоциты продуцируют цитокины, способствующие рекрутированию в очаг макрофагов и их активации. Активированные макрофаги продуцируют супероксидные и нитрооксидные радикалы и антибактериальные пептиды. Продукты секреции активированных макрофагов способствуют амплификации иммунного ответа. Поверхностные и секретлируемые молекулы активированных макрофагов участвуют в клеточно-опосредованном и гуморальном иммунных ответах и в рекрутировании других клеток в очаг инфекции или воспаления. Между мононуклеарными фагоцитами и лимфоцитами существует двусторонняя взаимосвязь, основанная на их способности продуцировать цитокины с аутокринным и паракринным механизмами действия. В частности, макро-

фаги продуцируют и секретируют интерлейкин-1, активирующий Т-хелперы. Активированные Т-хелперы продуцируют и секретируют интерферон- γ , активирующий функции макрофагов, в частности выработку интерлейкин-1. Тем самым замыкается одна из петель усиления специфического иммунного ответа [27].

Макрофаги не могут постоянно поддерживаться в активированном состоянии, так как они при этом потребляют много энергии и могут повреждать ткани организма. Активация макрофагов *in vivo*, как правило, сопряжена с местным повреждением тканей в результате секреции молекул типа супероксидных радикалов, токсичных и для клеток хозяина. Способность секретировать токсичные молекулы очень важна как защита от внеклеточных патогенных агентов, не поддающихся фагоцитозу. Однако плата за это - повреждение тканей организма. Поэтому нужна очень тонкая регуляция функций макрофагов со стороны ТН1. В этой регуляции участвуют разные продукты Т-лимфоцитов. Так, макрофаги, хронически инфицированные внутриклеточными паразитами, теряют способность активироваться под действием IFN γ и TNF α . Такие макрофаги могут быть убиты под действием TNF β в сочетании с IFN γ . Такое сочетанное действие является цитотоксическим и для фибробластов [15].

IL-2 индуцирует пролиферацию Т-лимфоцитов и потенцирует секрецию других цитокинов: IL-3 и GM-CSF, которые способствуют ускоренной продукции в костном мозге новых фагоцитирующих клеток. Рекрутирование новых макрофагов из кровяного русла в очаг воспаления идет под действием TNF α и TNF β , повышающих экспрессию адгезионных молекул на эндотелиальных клетках. Дальнейшей мобилизации макрофагов в очаг способствуют хемокины: макрофагальный хемотаксический протеин (MCP) в сочетании с миграцию ингибирующим фактором (MIF) [17].

При персистенции инфекции развивается хроническое воспаление, которое морфологически часто проявляется формированием гранулемы. В центре гранулемы сконцентрированы макрофаги, их слияние приводит к образованию гигантских клеток. Макрофаги окружены активированными Т-лимфоцитами, среди которых обнаруживаются ТН1 и ТН2, возможно для взаимной регуляции их активности [42].

Эффекторные и регуляторные функции Т-лимфоцитов опосредованы индукцией экспрессии определенных мембран-связанных и секретируемых молекул цитотоксинов и цитокинов. Цитокины действуют через специфические рецепторы на поверхности клеток-мишеней. Поэтому регуляторные функции CD4⁺Т-лимфоцитов направлены на специализированные клетки, экспрессирующие рецепторы для соответствующих цитокинов [73].

CD8⁺ эффекторные Т-лимфоциты несут IL-2R, и их пролиферация и активация зависят от присутствия IL-2, но сами они не продуцируют IL-2, а

продуцируют в основном интерферон-гамма (IFN γ). Т-хелперы (TH2) и воспалительные Т-лимфоциты (TH1) продуцируют разные, но частично перекрывающиеся наборы цитокинов. TH2 секретируют активирующие В-лимфоциты интерлейкины 3, 4, 5, 6, 10, 13 (IL-3,4,5,6,10,13) и GM-CSF. TH1 секретируют не только IFN γ - главный макрофаг-активирующий цитокин и лимфотоксин (TNF β), проявляющий цитотоксичность в отношении некоторых клеток-мишеней, но и интерлейкины IL-2, IL-3, и GM-CSF. Сопоставление показывает, что обе субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов продуцируют ростовые факторы IL-3 и GM-CSF, стимулирующие миелопоэз и приток фагоцитирующих клеток в очаг инфекции или воспаления, что одинаково важно и для клеточно-опосредованного, и для гуморального иммунного ответа [59].

Цитотоксические CD8⁺ CTL играют особую роль в защите организма против вирусов, так как они способны убивать зараженные вирусами клетки. Их функции опосредованы секрецией пресинтезированных цитотоксинов: фрагментин, индуцирующих апоптоз в клетке-мишени, и перфоринов, поры-образующих белков, прокладывающих путь в клетку фрагментинам. Индукция апоптоза клеток-мишеней может быть связана и с мембрано-ассоциированными молекулами TNF α , которые связываются Fas-лигандами в мембранах клеток-мишеней. Молекула Fas, известная еще как Apo-1, относится к семейству TNF-рецепторов и обладает способностью индуцировать апоптоз при связывании с Fas-лигандом. С помощью любого из перечисленных механизмов CTL убивают зараженные клетки-мишени с высокой степенью избирательности [64].

Активированные воспалительные CD4⁺ Т-лимфоциты выполняют свои регуляторные функции путем активации макрофагов: усиления их способности убивать захваченных бактерий, многие из которых в эволюции приобрели стратегию выживания и размножения внутри клеток. Активация макрофагов проявляется приобретением ими способности убивать таких паразитов, как *Pneumocystis carinii*, *Schistosoma mansoni* и др. Способность активированных макрофагов убивать внеклеточные мишени распространяется не только на некоторые опухолевые клетки, но и на собственные нормальные клетки организма, с чем связывают патогенетическую роль иммунного воспаления (гиперчувствительности замедленного типа - ГЗТ). Макрофаги получают от TH1 два сигнала активации: IFN γ секретируется TH1 и действует через специфический рецептор, а второй сигнал активации исходит от мембрано-связанной формы TNF α или секретируемого TNF α . Хотя все макрофаги имеют рецепторы для IFN γ , активироваться при контактах с CD4⁺Т-клетками будут, в первую очередь, инфицированные макрофаги, несущие на мембране распознаваемый ТКР антиген.

Активированные макрофаги могут оказывать выраженное разрушительное действие на ткани организма. Поэтому важно, чтобы активирующее действие $IFN\gamma$ было сфокусировано на инфицированных макрофагах. Кроме того, необходимы механизмы выключения продукции цитокина немедленно после потери контакта с инфицированной клеткой. Для этого служат механизмы внутриклеточного разрушения информационной РНК данного цитокина, работающие в активированных Т-лимфоцитах [27].

Причиной ингибиции функций зрелых Т-лимфоцитов может быть презентация антигена ТКР в неполноценном виде или неэффективным способом. ТКР распознает антиген только в контексте собственных антигенов МНС с сопутствующими костимулирующими сигналами [78]. Сюда относится взаимодействие В7 молекул антиген-презентирующих клеток с CD28 рецепторами Т-лимфоцитов, которое индуцирует активную пролиферацию Т-клеток. Если костимулирующие молекулы разрушены, отсутствуют или блокированы, Т-лимфоциты не отвечают на специфический антиген и превращаются в анергичные клетки, т.е. утрачивают способность в дальнейшем отвечать на этот антиген. Получение первого сигнала от ТКР ведет к индукции нескольких факторов транскрипции, один из которых связывается с областью промотора гена $IL-2$, запуская его транскрипцию. Но для стабилизации $IL-2$ мРНК необходимо взаимодействие В7 - CD28. Если его нет, процесс прерывается и клетка переходит в состояние анергии. Таков может быть механизм развития клональной анергии, т.е. толерантности к тем собственным антигенам, которые не были представлены в тимусе в период негативной селекции Т-лимфоцитов. Такие собственные антигены, представленные на клетках поджелудочной железы, почек, печени и других органов в контексте с МНС II, индуцированными $IFN\gamma$, но без сопутствующих костимулирующих сигналов, могут индуцировать клональную анергию и ауто толерантность. В состоянии анергии Т-лимфоциты не способны продуцировать $IL-2$, хотя могут продуцировать $IL-3$. Даже если они продуцируют $IL-2$, они не экспрессируют $IL-2R$ и не способны ответить на $IL-2$ [15].

На экспериментальных моделях было показано существование Т-клеток, способных супрессировать ответ других лимфоцитов на данный антиген. Однако единый фенотип для супрессорных клеток не известен, не известна природа используемых ими рецепторов и факторов, секретируемых ими и индуцирующих секрецию. Среди многих предполагаемых механизмов супрессии наибольшего внимания заслуживают следующие:

- клетки-супрессоры продуцируют ингибирующие цитокины, которые действуют на другие лимфоциты. Примеры таких цитокинов известны. $IFN\gamma$ препятствует $IL-4$ -опосредованному переключению синтеза Ig В-лим-

фоцитами. TGFβ является мощным супрессантом пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Возможно, какая-то субпопуляция Т-лимфоцитов временно функционирует в качестве супрессорных клеток, если они продуцируют соответствующий цитокин. Необходимость существования особой популяции или субпопуляции Т-лимфоцитов, единственной функцией которых является супрессия иммунного ответа, оценивается в литературе крайне противоречиво [36];

- CD8⁺CTL могут проявлять свою цитотоксическую активность в отношении Т- или В-лимфоцитов, экспрессирующих чужеродные пептиды в ассоциации с молекулами МНС I. Они могут распознавать и лизировать активированные клетки, что ведет к супрессии иммунного ответа [9].

Среди различных вариантов ТКИД описаны генетически детерминированные дефекты Т-лимфоцитов, связанные не только с аплазией тимуса (синдром Ди Джорджи), но и с отдельными молекулярными дефектами: отдельных цепей в составе CD3, компонентов рецептора IL-2 и других цитокиновых рецепторов, или с мутациями в генах, контролирующих продукцию молекул, обеспечивающих трансдукцию сигнала активации и регуляцию транскрипции (Wiskott-Aldrich синдром). Другой вариант дефекта Т-лимфоцитов - отсутствие на мембранах лимфоцитов антигенов гистосовместимости МНС I и II классов - «bare lymphocyte syndrome». В любом случае дефект Т-лимфоцитов в первую очередь проявляется нарушениями клеточного иммунного ответа и соответственно - повышенной чувствительностью к вирусным инфекциям, микозам, инфекциям, вызванным простейшими и некоторыми внутриклеточно паразитирующими бактериями. При таком генетически детерминированном иммунодефиците отсутствует экспрессия МНС I и II и на антиген-презентирующих клетках. У таких пациентов возможен гуморальный ответ на некоторые антигены (Т-независимые) в виде синтеза только IgM, но не других изотипов [5].

Естественные киллеры

Естественные киллеры (ЕК) представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, происходящих из костномозговых предшественников. Их морфологические признаки - крупные размеры и наличие гранул в цитоплазме являются основанием для их второго названия - большие гранулярные лимфоциты (БГЛ). Их основная функциональная характеристика - способность убивать некоторые опухолевые клетки.

ЕК развиваются независимо от Т- и В-лимфоцитов и не несут характерных для Т- и В-лимфоцитов поверхностных маркеров. Их поверхност-

ный фенотип: ТКР⁻, CD4⁻, CD8⁻, Ig⁻, CD3⁻, но они имеют некоторые общие

с Т-лимфоцитами сигнальные молекулы: CD2, отдельные компоненты CD3. Более специфическими маркерами ЕК в крови человека являются: CD56 и CD16 (FcγRIII). Поверхностный фенотип ЕК, как правило, включает следующие маркеры: CD2, CD7, CD11, CD16, CD56, CD57 [81].

В качестве теста на функциональную активность ЕК используется цитотоксический тест в отношении стандартных опухолевых клеточных мишеней линии K562.

За последние годы было показано, что ЕК могут продуцировать и секретировать иммунорегуляторные цитокины. Кроме того, выяснилось, что ЕК способны лизировать клетки, инфицированные внутриклеточными возбудителями, и ингибировать размножение микроорганизмов. В связи с этим ЕК теперь рассматриваются как существенный компонент неспецифической защиты организма и как участники клеточно-опосредованного иммунного ответа. Наиболее существенный вклад вносят ЕК в предупреждение ранней прогрессирующей вирусной инфекции. Наличием на мембране ЕК FcγRIII обеспечивается их участие в защитных реакциях антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦТ) [7].

Микроорганизмы и их компоненты могут индуцировать продукцию и секрецию ЕК следующих цитокинов: IFNγ, TNFα, IL-1β, GM-CSF, TGFβ1. Важнейшим из них является IFNγ [42].

ЕК несут рецепторы для следующих цитокинов: IL-2, IFNα/β, TGFβ1, IFNγ, IL-4, IL-10, IL-12. Главный ЕК-стимулирующий цитокин IL-12 продуцируется и секретируется макрофагами. IL-12 повышает цитолитическую активность ЕК и индуцирует их пролиферацию, усиливает синтез IFNγ в синергизме с IL-2 и TNFα. Мононуклеары крови способны отвечать продукцией IL-12 на воздействие разных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Toxoplasma*. Ранняя продукция IL-12 в ответ на инфекцию является ключевым процессом активации ЕК и неспецифической защиты. Одновременно стимул к продукции IFNγ, который ЕК получают от IL-12, определяет характер последующего специфического иммунного ответа как клеточно-опосредованного [13].

Альтернативным регуляторным цитокином для ЕК является IL-10, который рассматривается в последние годы как физиологический антагонист IL-12. IL-10 ингибирует продукцию IFNγ как ЕК, так и Т-лимфоцитами (ТН1), индуцированную любыми цитокинами или бактериальными продуктами. IL-10 ингибирует продукцию макрофагами цитокинов, активирующих ЕК, в частности TNFα и IL-12.

Следует отметить, что как стимулирующие ЕК цитокины (IL-12, TNF α), так и ингибирующий ЕК цитокин IL-10 продуцируются макрофагами. Очевидно, при разных вариантах инфекций преобладает индукция тех или иных цитокинов [87].

Выявленная способность ЕК продуцировать и секретировать TNF α и GM-CSF свидетельствует об участии этих клеток в активации нейтрофилов и в регуляции гемопоэза.

Как правило, ЕК циркулируют в крови, но при воспалении или развитии вирусной инфекции они могут рекрутироваться в очаг. Рекрутирование ЕК индуцирует IL-2. Кроме того, под влиянием TNF α на мембранах ЕК повышается экспрессия адгезионных молекул. Рекрутирование ЕК и инфильтрация ими очага воспаления или инфекции контролируются взаимодействием адгезионных молекул: VCAM-1 / VLA-4 [53].

Иммунодефицит с селективным или преимущественным дефектом естественных киллеров проявляется чрезвычайно высокой чувствительностью к некоторым вирусным инфекциям. У пациентов с таким дефектом даже при нормальном уровне специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены вируса герпеса нередко развивается диссеминированная форма герпетической инфекции. Дефект естественных киллеров сопутствует наследственному синдрому Chediak-Higashi, для которого характерна дефектность лизосом [15].

Мононуклеарные фагоциты

Вторую крупную популяцию клеток иммунной системы составляет система мононуклеарных фагоцитов, которая включает происходящие из единой стволовой клетки костномозговые предшественники - монобласт и промоноцит, циркулирующий в крови моноцит и зрелые тканевые макрофаги. Мононуклеарные фагоциты обеспечивают в значительной степени неспецифическую защиту организма за счет своей фагоцитарной функции. Секретируемые макрофагами молекулы выполняют эффекторные и регуляторные функции. При формировании специфического иммунного ответа макрофаги выполняют функцию представления (презентации) антигена. Для этого захваченный макрофагами антиген подвергается переработке в фаголизосомах. Образующиеся в результате ограниченного протеолиза пептидные фрагменты антигена комплексируются с молекулами антигенов главного комплекса гистосовместимости класса 2 и выставляются на мембране макрофага в форме, доступной для распознавания Т-лимфоцитами. Кроме того, секретируемые макрофагами цитокины, в частности интерлейкин-1, способствуют активации Т-лимфоцитов при их ответе на антиген. Участие макрофагов в эффекторной фазе специфического иммунного отве-

та проявляется, в частности, их мобилизацией в очаг иммунного воспаления под влиянием лимфоцитарных продуктов. Другие цитокины лимфоцитарного происхождения, в частности интерферон-гамма, способны активировать макрофаги: повысить их микробицидность и цитотоксичность. Такие активированные макрофаги выполняют функции основных эффекторных клеток клеточно-опосредованного иммунного ответа. Макрофаги также принимают участие в эффекторной фазе гуморального иммунного ответа, захватывая и уничтожая патогенные бактерии, опсонизированные специфическими антителами и комплементом. Для этого на мембране макрофагов экспрессированы специальные рецепторы для иммуноглобулинов - FcR и для комплемента - CR1 [34].

Макрофаги постоянно созревают из циркулирующих в крови моноцитов, имеющих костномозговое происхождение. Покидая кровяное русло, созревающие макрофаги мигрируют в различные ткани организма. В легких они представлены альвеолярными макрофагами. Большое количество макрофагов находится в соединительной ткани, в лимфоузлах и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми, в том числе со слизистыми воздухоносных путей. Обновление тканевых макрофагов происходит в основном за счет рекрутирования моноцитов из крови [42].

Макрофаги принимают самое активное участие в неспецифической защите от патогенных микроорганизмов, в раннем воспалительном ответе на инфекцию, в «запуске» специфического иммунного ответа, в клеточно-опосредованном иммунном ответе. В очаге острого воспаления в первые часы моноциты/макрофаги составляют менее 5% инфильтрирующих клеток, значительно уступая по численности гранулоцитам, однако через 24-48 часов от начала воспаления макрофаги становятся доминирующими клетками инфильтрата, приходя на смену быстро погибающим нейтрофилам [9].

На мембране макрофагов экспрессированы различные рецепторы для захвата микроорганизмов: макрофагальный маннозный рецептор (MMR), scavenger-рецептор (MSR), рецепторы для бактериального липополисахарида (CD14). MMR опосредует захват многих микроорганизмов: *Mycobacteria*, *Leishmania*, *Legionella*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Через MSR идет эндоцитоз модифицированных липопротеинов при превращении макрофага в пенистую клетку. Через те же MSR могут фагоцитироваться большинство бактерий как Грам-положительных, так и Грам-отрицательных. Однако влияние бактериального липополисахарида (ЛПС) на макрофаги опосредовано специальным рецептором CD14. Экспрессия этого рецептора повышается на макрофагах при воспалении и иммунном ответе. Возможно участие CD14 в процессе адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам,

хотя обратимая адгезия моноцитов к эндотелию при трансэндотелиальной миграции связана с другим компонентом мембраны - CD31. На моноцитах крови экспрессированы два β_2 -интегрина: LFA-1(CD11a) и Mac-1(CD11b), а также β_1 -интегрин VLA-4(CD29) [34].

Таблица 3

Поверхностный фенотип моноцитов/макрофагов

Поверхностные молекулы	Обозначения маркеров	Функции
МНС 1 и 2 кл.	CD 74	Антигены гистосовместимости
LFA-1 LFA-3 ICAM-1 ICAM-2 B7	CD11a/CD18 CD58 CD54 CD102 CD80	Адгезионные молекулы
MMR, MFR LLM		Маннозный или маннозо-фукозный рецепторы или лектиноподобные поверхностные молекулы для прикрепления микроорганизмов
CR1	CD35	Рецептор C3b, iC3b
CR3 CR4	CD11b/CD18 CD11c/CD18	Рецепторы iC3b, адгезионные молекулы
C5aR		Рецептор C5a - хемоаттрактанта
Fc γ RI Fc γ RII Fc γ RIII	CD64 CD32 CD16	Рецепторы IgG
Fc ϵ RII IL-1R TNFR GM-CSFR IFN γ R β_2 интегрин	CD23 CDw121 CDw120a,b CDw116 CDw119 CD18 CD14	Рецептор низкоаффинных IgE Рецептор интерлейкина 1 Рецепторы туморнекротизирующего фактора Рецептор ростового фактора GM-CSF Рецептор гамма-интерферона Рецептор липополисахарида (ЛПС) Рецептор ЛПС-связывающего белка сыворотки

Их лигандами на эндотелиальных клетках являются адгезионные молекулы ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, фибриноген, фибронектин и др. Экспрессия этих лиганд на эндотелиальных клетках возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IFN γ). Кроме того, на мембране макрофагов экспрессированы рецепторы для захвата опсонизированных микроорганизмов: FcR - для антител-иммуноглобулинов, соединившихся с соответствующими антигенами микроорганизма, и CR1, CR3 и CR4 - для фракций активированного комплемента [34].

Альвеолярные макрофаги ответственны за очищение от вдыхаемых чужеродных частиц различной природы. Взаимодействие альвеолярных

макрофагов с удаляемыми частицами через определенные рецепторы определяет выраженность воспалительного ответа: от минимальной до активного воспаления с повреждением легочной ткани. Ответ альвеолярных макрофагов существенно различается в зависимости от рецепторов, задействованных при фагоцитозе частиц. Максимально выражен воспалительный ответ на захват опсонизированных частиц через Fc-рецепторы, от которых исходит сильнейший сигнал активации респираторного взрыва, секреции TNF α и хемокинов. Опсонин-независимый фагоцитоз не сопровождается столь выраженной активацией метаболизма макрофагов. Захват неопсонизированных частиц альвеолярными макрофагами возможен через интегриновые рецепторы или через рецепторы для различных поверхностных компонентов частиц: лектиноподобные (MMR) для углеводов, рецепторы для обломков апоптотических клеток, скевенджер-рецепторы для модифицированных LDL и др. Экспрессия всех этих рецепторов регулируется провоспалительными цитокинами. Экспрессией их определяется роль альвеолярных макрофагов как барьера на пути проникновения в организм различных компонентов загрязнений воздуха (air pollutions) [33].

Таблица 4

Секреторные продукты макрофагов

Группы	Продукты
Лизосомные ферменты	Протеазы, (дезоксид) рибонуклеазы, липазы, лизоцим, миелопероксидаза
Кислородные радикалы	Перекись водорода, супероксид, нитроксид и др.
Цитокины	IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF α , IFN α/β , CSFs, TGF β , FGF, PDGF
Ингибиторы цитокинов	IL-1 inh
Гормоны	Адренкортикотропный гормон, тимозин, β -эндорфин, витамин Д3
Метаболиты арахидоновой кислоты	Простагландины, лейкотриены, тромбоксаны

Окончание табл. 4

Группы	Продукты
Ингибиторы протеаз	α 2-макроглобулин и др.
Компоненты комплемента	C1 - C9
Компоненты внеклеточного матрикса	Фибронектин, тромбоспондин, хондроитин сульфат
Связывающие белки	Трансферрин, авидин, аполипопротеин E

Таблица 5

Антимикробные компоненты содержимого лизосом

Компоненты	Функции
------------	---------

Кислые гидролазы (протеиназы, нуклеазы)	Гидролитические ферменты с оптимумом при низких значениях рН, расщепляют макромолекулы бактерий
Нейтральные протеазы	Расщепляют белки бактерий
Лизоцим	Мурамидаза, разрушает клеточную стенку бактерий
Катионные белки	Проявляют бактерицидность за счет повышения проницаемости клеточной стенки бактерий
Дефензины	Образуют поры в мембранах, вызывают одноцепочечные разрывы в молекуле ДНК у бактерий
В12 - связывающий белок	Ингибирует В12-зависимые ферменты, участвующие в синтезе ДНК у бактерий
Лактоферрин	Связывает железо, ингибирует железо-зависимые ферменты, участвующие в биологическом окислении у бактерий

Когда патогенный микроорганизм преодолевает эпителиальный барьер, в субэпителиальной соединительной ткани он встречается с макрофагом. Взаимодействие микроорганизма с макрофагом влечет за собой несколько следствий. Во-первых, микроорганизм захватывается, убивается и переваривается внутри макрофага. Этих событий может оказаться достаточно для предотвращения дальнейшего развития инфекции. Однако многие патогенные микроорганизмы в процессе эволюции паразитизма приобрели факторы стратегии, позволяющие им избегать захвата, или внутриклеточной гибели и переваривания в макрофагах. Так, например, полисахаридная капсула предохраняет пневмококков и клебсиелл от взаимодействия с рецепторами макрофагов. Инфицирующая доза микроорганизмов может быть столь велика, что макрофаги не справляются с их элиминацией. Однако взаимодействие микроорганизмов с рецепторами макрофагов имеет еще одно важное следствие - индукцию продукции и секреции провоспалительных цитокинов, обеспечивающих развитие раннего воспалительного ответа на инфекцию. Кроме того, захват и переработка макрофагами возбудителя является первой фазой индукции специфического иммунного ответа на его антигены [79]. Макрофаги относятся к профессиональным антиген-презентирующим клеткам, способным взаимодействовать с Т-лимфоцитами [42, 48].

На мембране макрофагов экспрессированы рецепторы для многих регулирующих цитокинов, главным активирующим среди которых является $IFN\gamma$. Созревание, дифференцировка и активация макрофагов зависят от ростовых факторов: GM-CSF и M-CSF. Альтернативным регулирующим цитокином для макрофагов является IL-10, ингибирующий все свойства и функции макрофагов, которые стимулирует $IFN\gamma$. Промежуточное влияние на функции макрофагов оказывают IL-4, IL-13, M-CSF и $TGF\beta$ [87].

Среди продуктов секреции макрофагов главное место занимают провоспалительные (IL-1, IL-6, $TNF\alpha$, IL-8, IL-12) и противовоспалительные (IL10, $TGF\beta$) цитокины. Макрофаги продуцируют и секретируют факторы

роста для аутокринной регуляции и для регуляции других клеток (фактор роста фибробластов). Среди монокинов обнаруживаются хемокины для разных клеток. Продукты макрофагов обеспечивают адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и последующую трансэндотелиальную миграцию (TNF α , IL-8 и др. хемокины) [37].

Макрофаги являются источником цитокинов и костимулирующих молекул, необходимых для активации Т- и В-лимфоцитов. При этом экспрессия костимулирующих молекул на мембранах макрофагов модулируется цитокинами и цитокины могут действовать в синергизме с костимулирующими молекулами. С другой стороны, продуцируемые Т-лимфоцитами цитокины влияют на макрофаги, вызывая их активацию. Основным стимулятором макрофагов - IFN γ - стимулирует продукцию макрофагами IL-12 и костимулирующих молекул B7.1(CD80) и B7.2(CD86). Цитокины IL-6 и IL-12 в синергизме с молекулами B7 усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку. На Т-лимфоцитах лигандами для костимулирующих молекул B7 служат молекулы CD28 и CTLA-4 [27].

IFN γ , кроме того, индуцирует продукцию макрофагами дополнительного ростового фактора Т-лимфоцитов - IL-15, имеющего многие общие свойства с IL-2. Активированные Т-лимфоциты наряду с IFN γ продуцируют миграцию ингибирующий фактор (MIF), который в синергизме с TNF α индуцирует продукцию макрофагами нитроксидных радикалов [15].

Наряду с провоспалительными цитокинами, активирующими макрофаги, существуют противовоспалительные цитокины, способные ингибировать отдельные функции макрофагов: IL-4, IL-10, IL-13, TGF β . IL-10, который продуцируют и макрофаги, и Т-лимфоциты, угнетает многие функции макрофагов: снижает экспрессию B7, ингибирует продукцию и активность MIF, TNF α , IL-12. В отличие от этого IL-4 и TGF β ингибируют секрецию монокинов, но не снижают экспрессии костимулирующих молекул B7. Все противовоспалительные цитокины угнетают продукцию макрофагами нитроксидных радикалов. В роли ингибиторов могут выступать и другие цитокины, например IL-2, который может индуцировать продукцию макрофагами TGF β . Последний снижает микробицидность макрофагов, ингибируя продукцию нитроксидных радикалов, ингибирует продукцию простагландина E₂, а на Т-лимфоцитах снижает экспрессию рецепторов для IL-2. Ингибирующим эффектам TGF β могут противостоять стимулирующие эффекты IFN γ и TNF α , которые продуцируются параллельно с IL-2. Конечный результат активации или деактивации макрофагов во многом зависит от особенностей микроокружения. В отличие от определенного направления дифференцировки Т-лимфоцитов (в TH1 или TH2), активация макрофагов, как правило, не приводит к такой целенаправленной диффе-

ренцировке, а может проявиться избирательной активацией отдельных функций макрофагов [27].

Дисфункции макрофагов могут быть следствием дефектов гуморальных факторов: антител, системы комплемента, цитокинов, которые необходимы для их активации. Дисфункции макрофагов могут быть проявлениями дефектов их метаболических путей. Наиболее существенными для поддержания защитных функций фагоцитов являются метаболические пути, обеспечивающие микробицидность фагоцитов. Поэтому наиболее существенными могут оказаться дефекты таких ферментов, как миелопероксидаза, глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа, кислая и щелочная фосфатазы, лизосомные гидролазы, нейтральные протеазы [15].

Генетические дефекты моноцитов/макрофагов могут касаться отдельных их функций: подвижности, хемотаксиса, адгезии (при нарушении синтеза и экспрессии адгезионных молекул или их компонентов), бактерицидности (при нарушении кислород-зависимых или кислород-независимых механизмов). Приобретенные иммунодефициты с дефектами функций макрофагов чаще всего развиваются как следствия перенесенных инфекций. Некоторые вирусы и простейшие способны синтезировать копии Fc γ R, которые связывают образовавшиеся антитела через Fc-фрагменты и препятствуют активации защитных функций макрофагов: фагоцитоза и АЗКЦТ. Патогенные микобактерии содержат сульфатидазы и гликолипиды, которые ингибируют слияние лизосом с фагосомами, и продуцируют ряд ферментов, нейтрализующих реактивные кислородные радикалы фагоцитов. Лейшмании секретируют протеазы, инактивирующие лизосомные ферменты, или ингибируют респираторный взрыв. Некоторые бактерии продуцируют экзотоксины, получившие название лейкоцидины, которые вызывают дезинтеграцию лизосом внутри макрофагов, что ведет к разрушению клеточных органелл и к гибели клеток. Многие из внутриклеточно паразитирующих бактерий, простейших и вирусов внутри макрофагов по-разному интерферируют со сложной системой внутриклеточной трансдукции сигналов. Вызванное ими нарушение взаимосвязей между протеинкиназами, фосфолипазами и другими молекулами внутриклеточных вторичных мессенджеров приводит к деактивации макрофагов. При этом снижается переработка захваченных антигенов, экспрессия антигенов гистосовместимости МНС II класса, презентация антигенов, продукция цитокинов, страдают и защитные функции макрофагов. У людей, инфицированных плазмодиями или трипаносомами, было описано появление «супрессивных макрофагов», секретирующих цитокин, который ингибировал и секрецию IL-2 и экспрессию IL-2R на T-лимфоцитах. Такие дефектные макрофаги

могут супрессировать Т-лимфоциты через клеточные контакты, вовлекающие поверхностные регуляторные молекулы [35, 74].

Описан редкий приобретенный дефект макрофагов под названием «малакоплакия», при котором воспалительные гранулемы образуются в разных тканях, чаще - в эпителии мочевого тракта. В составе таких гранул обнаруживаются крупные мононуклеары с минерализованными агрегатами бактерий в фагосомах (тельца Michaelis-Gutman'a). Предполагается дефект деградации захваченных бактерий [15].

Дендритные клетки и клетки Лангерганса

За последние 10 лет наши представления о дендритных клетках, их происхождении и функциях значительно уточнились. Доказано костномозговое происхождение дендритных клеток. Однако конкретный этап начала дифференцировки дендритных клеток еще нуждается в уточнении. Возможны два пути дифференцировки: из отдельной клетки-предшественника дендритной клетки или из общего предшественника миело-моноцитарной серии, который дифференцируется до стадии моноцита, а моноцит может дифференцироваться либо в тканевую макрофаг, либо в дендритную клетку. Возможно, что предшественники дендритных клеток из костного мозга через кровяное русло заселяют различные нелимфоидные ткани: эпидермис кожи, слизистые оболочки воздухоносных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, интерстициальные ткани сердца, почек и других органов. В эпидермисе кожи и слизистых воздухоносных путей эти клетки носят название «клетки Лангерганса». Иммиграция дендритных клеток-предшественников из периферической крови в кожу может быть связана с тем, что на них усиливается экспрессия лигандов для селектинов эндотелия. Одновременно на эндотелиальных клетках дермальных капилляров усиливается экспрессия Е-селектинов. Заселение нелимфоидных тканей дендритными клетками стимулирует ростовой фактор - GM-CSF [6].

Усиленная продукция GM-CSF в легочной ткани при воспалении ведет к рекрутированию в легочную ткань клеток типа Лангерганса. Самые ранние иммигранты в очаг бактериального воспаления в легких - это дендритные клетки - предшественники, экспрессирующие антигены МНС 2 класса. Прибывшие клетки остаются в связи с эпителиальными и дифференцируются в типичные дендритные клетки. Дендритные клетки рекрутируются в эпителий дыхательных путей в ответ на аэрозольное введение бактериального липополисахарида (ЛПС). Тот же ЛПС, очевидно, через индукцию

синтеза TNF α может послужить сигналом ухода дендритных клеток из периферической ткани в дренирующий лимфоузел. В нелимфоидных тканях происходит начальная дифференцировка дендритных клеток с приобретением ими максимальной активности [71].

Провоспалительные цитокины (IL-1, TNF α) вызывают ускоренное созревание дендритных клеток и их миграцию из нелимфоидных органов в кровь или в афферентную лимфу. Таким образом дендритные клетки мигрируют в лимфоузлы, где их фенотип резко меняется они превращаются в зрелые «презентирующие» клетки, экспрессирующие на мембранах костимулирующие молекулы и способные инициировать специфический ответ Т-лимфоцитов. К числу цитокинов, усиливающих дифференцировку дендритных клеток, относятся: TNF α , GM-CSF, IL-4, IFN γ . В отличие от этого продуцируемый кератиноцитами IL-10 угнетает антигенпрезентирующие функции дендритных клеток. Дендритные клетки наряду с макрофагами и В-лимфоцитами являются профессиональными антиген-презентирующими клетками. Дендритные клетки наиболее активны в инициации первичного иммунного ответа [48].

Дендритные клетки имеют многие черты сходства с макрофагами, но имеют и существенные отличия. Фагоцитарной активностью обладают лишь незрелые дендритные клетки на ранних стадиях дифференцировки в нелимфоидных тканях, например клетки Лангерганса. Основной путь захвата антигена, свойственный дендритным клеткам, - это макропиноцитоз, в результате которого антиген поступает в вакуоль, где перерабатывается и образовавшиеся пептиды соединяются с молекулами МНС. Как правило, дендритные клетки захватывают антиген на периферии (в нелимфоидных тканях), после чего они мигрируют в лимфоузлы, где презентуют этот антиген для распознавания ТКР и активации Т-клеток [49].

Таблица 6

Характеристики профессиональных антиген-презентирующих клеток

Типы клеток		Макрофаги	Дендритные клетки	В-лимфоциты
Экспрессия МНС II кл.	Конститутивная	++	+++	++
	Индукцируется	IFN γ , TNF α	IFN γ , TNF α	IL-4 но не IFN γ
Рецепторы		FcR, CR1	FcR	SIg, FcR, CR1
Адгезионные молекулы		B7, LFA-1, ICAM-1,	LFA-2, LFA-3, ICAM-2	B7, LFA-1, LFA-3, CD72, CD22, CD54
Продукция и секреция IL-1		+++	+	+
Способность к:				
фагоцитозу		+++	-	-
пиноцитозу		+++	+++	+

Преработка антигена	+++	+	+
Презентация антигена	+	+++	+++

При этом происходит переключение функций дендритных клеток с захвата антигена на стимуляцию Т-лимфоцитов, для чего на мембране дендритных клеток начинают экспрессироваться соответствующие адгезионные (ICAM-1, LFA-3) и ко-стимулирующие (B7-1, B7-2, CD40) молекулы, а также молекулы CD44, контролирующие миграцию дендритных клеток в лимфоидные органы. Дендритные клетки могут презентировать переработанный в фаголизосомах антиген в комплексе с молекулами МНС 2 класса, а растворимые экзогенные антигены - в комплексе с молекулами МНС 1 класса. При этом захват антигена и его презентация разобщены во времени и пространстве. В отличие от макрофагов дендритные клетки не способны выполнять функции «мусорщика» с перевариванием захваченных белков до отдельных аминокислот. У дендритных клеток эндоцитоз служит лишь первым этапом презентации антигена. Они считаются наиболее активными из профессиональных антиген-презентирующих клеток, способных презентировать и собственные аутоантигенные эпитопы, и тумор-ассоциированные антигенные эпитопы. Кроме того, дендритные клетки способны к конститутивному синтезу физиологически значимых количеств биологически активного MIP-1 γ , который опосредует хемотаксис и миграцию Т-лимфоцитов, т.е. дендритные клетки могут участвовать в рекрутировании Т-лимфоцитов (как CD4⁺, так и CD8⁺) перед их активацией [61, 85].

Гранулоциты

В эффекторной фазе специфического иммунного ответа могут участвовать и другие лейкоциты крови: гранулоциты или полиморфноядерные лейкоциты. Эти клетки составляют первую линию неспецифической противомикробной защиты. Они первыми мобилизуются в очаг воспаления или инфекции и от их фагоцитарной активности зависит элиминация возбудителей. Их мобилизация из кровяного русла резко повышается под влиянием цитокинов макрофагального происхождения (интерлейкин-8) или C5a -фракции активированной системы комплемента. Другие продукты макрофагов активируют функции гранулоцитов (туморнекротизирующий фактор- α).

Гранулоциты продуцируются в костном мозге под влиянием IL-1, IL-3, IL-5, GM-CSF и G-CSF. В костном мозге у взрослых содержится 2×10^{11} миелоидных предшественников, а резерв гранулоцитов составляет 6×10^{11} . Предшественники активно пролиферируют, а в резерв входят неделящие-

ся, созревающие гранулоциты. Через стадию предшественника они проходят за 4 дня (3-5 делений), а морфологическое и функциональное созревание в резерве занимает еще 5 дней. Ежедневный выход из костного мозга в норме составляет 10^{11} гранулоцитов, но он может повышаться в несколько раз под влиянием воспалительных стимулов, которые заставляют выходить из резерва менее зрелые клетки, что проявляется «сдвигом влево», который расценивается как признак острой инфекции. Такой усиленный выход гранулоцитов из резерва могут индуцировать бактериальные липополисахариды, или провоспалительные цитокины (IL-1, TNF α), или C3-фракция активированного комплемента, или кортикостероиды [42].

В сосудистом русле 5×10^{11} гранулоцитов (средняя норма у взрослых - 2000 - 9000 в мм³) делятся на два почти равных пула: циркулирующих и пристеночных, которые временно секвестрированы в состоянии прилипания к поверхности эндотелия венул. При заборе венозной крови сосчитывается только циркулирующий пул. Динамическое равновесие двух пулов регулируется: агентами, усиливающими пристеночное стояние путем усиления экспрессии адгезионных молекул (ICAMs), к которым относятся хемокины, IL-1, TNF α , IFN γ , а также агентами, ингибирующими пристеночное стояние, к которым относятся кортикостероиды. Пристеночное стояние - это первый шаг к выходу из сосудов в ткани, в очаг инфекции или воспаления [15].

Нейтрофилы обладают всеми функциями фагоцитирующих клеток: адгезивностью, подвижностью, способностью к хемотаксису, способностью захватывать бактерии и другие частицы без участия специфических рецепторов или при участии Fc γ R или CR1, убивать захваченные микроорганизмы с помощью кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов и переваривать захваченные объекты фагоцитоза. В составе специфических гранул и лизосом нейтрофилы содержат богатый набор ферментов и факторов бактерицидности, среди которых многие могут вызывать повреждение собственных клеток и тканей организма. С этим связана патогенетическая роль нейтрофилов при иммунокомплексной патологии, при которой иммунные комплексы активируют систему комплемента с образованием биологически активных пептидов, в том числе C5a - хемоаттрактанта для нейтрофилов. Инфильтрация очага иммунного воспаления нейтрофилами ведет к повреждению тканей их ферментами [50].

Особенностью эозинофилов является экспрессия на их мембранах Fc ϵ -рецепторов, специфичных для иммуноглобулинов E. В связи с этим их эффекторная функция проявляется в основном в противопаразитарном иммунном ответе, при котором образуются специфические антитела, относящиеся к классу иммуноглобулинов E. Поскольку продукция последних характерна также для аллергических реакций немедленного (анафилактиче-

ского) типа, в местах проявления таких реакций происходит скопление эозинофилов [86].

Базофилы среди лейкоцитов крови представляют собой функциональные аналоги тучных клеток тканей. На мембранах базофилов экспрессированы высоко-аффинные FcεR рецепторы для иммуноглобулина E, на которых связываются циркулирующие антитела, относящиеся к классу иммуноглобулина E. Последующее взаимодействие специфического антигена с такими фиксированными на базофилах антителами вызывает дегрануляцию клеток. Гранулы базофилов, как и тучных клеток, содержат биогенные амины и другие медиаторы реакций гиперчувствительности немедленного (анафилактического) типа. Таким образом, базофилы и эозинофилы крови относятся к числу клеток-эффекторов иммуноглобулин E-опосредованных аллергических реакций. В отличие от других Fc-рецепторов FcεRI с высокой аффинностью связывают свободные IgE на тучных клетках и базофилах [55]. Но активирует клетки не мономерная форма IgE-антител, а только их агрегаты, образовавшиеся в результате «сшивки» при взаимодействии с поливалентным антигеном. Сигнал активации от этих рецепторов заставляет тучные клетки и базофилы секретировать содержимое гранул и запускать местный воспалительный ответ. Мгновенно происходит дегрануляция этих клеток с выбросом гистамина и серотонина, которые вызывают местное усиление кровотока и повышение проницаемости сосудов с быстрым накоплением жидкости в окружающих тканях и притоком гранулоцитов из кровяного русла. Такой быстрый воспалительный ответ может быть защитным, так как способствует быстрой мобилизации фагоцитов и антител в очаг инфекции. Однако известно, что аналогичные реакции лежат в основе патогенезе аллергии анафилактического типа. Гистамин и серотонин - короткоживущие молекулы, их действие кратковременно. Но местное воспаление далее поддерживается последующей продукцией теми же клетками других молекул, в том числе лейкотриенов, - вазоактивных метаболитов арахидоновой кислоты. На сигнал активации базофилы отвечают синтезом и секрецией SRS-A (LTC₄, LTD₄, LTE₄), PGD₂, а также цитокина TNFα, которые вносят существенный вклад в поддержание местной воспалительной реакции [3].

Гранулоцитопения может служить проявлением разных генетических дефектов. Название «генетическая хроническая нейтропения» объединяет группу генетически детерминированных состояний, характеризующихся низким уровнем продукции зрелых нейтрофилов. У таких пациентов часты инфекции кожных покровов или респираторного тракта, вызванные *Staph. aureus*, или чрезмерное размножение и диссеминация представителей нормальной микрофлоры кишечника. Частота и тяжесть таких инфекций коррелирует с уровнем нейтропении. Встречается вариант циклической ней-

тропении, при которой количество циркулирующих нейтрофилов флуктурует. Именно во время эпизодов нейтропении проявляются инфекции кожи и слизистой полости рта. При более редких генетических нарушениях нейтрофилы могут полностью отсутствовать: инфантильный генетический агранулоцитоз (синдром Kostmann'a) и синдром Scywachman'a, при котором нейтропения ассоциирована с недостаточностью поджелудочной железы [15].

Гранулоциты не долгое время проводят в крови: средний полупериод жизни 6-7 дней, а после выхода в ткани - не более двух дней. В связи с этим любое нарушение продукции гранулоцитов в костном мозге ведет к снижению уровня циркулирующих в крови гранулоцитов. Приобретенная нейтропения может иметь разные причины. Лекарственную нейтропению могут индуцировать многие фармакологические агенты. Тяжелую нейтропению вплоть до агранулоцитоза может вызвать применение таких распространенных лечебных препаратов, как сульфаниламиды, пенициллин, цефалоспорины, фенотиазины, антитиреоидные препараты, хлорамфеникол. Препараты, применяемые для противоопухолевой химиотерапии, обладают антимитотическим действием, антибиотик хлорамфеникол вызывает миелосупрессию. Другие лекарственные препараты (например, сульфаниламиды) комплексируются с гликопротеинами мембраны гранулоцитов и индуцируют синтез аутоантител, активирующих систему комплемента на мембранах гранулоцитов, что ведет к их лизису [92].

Иногда у беременных женщин вырабатываются антитела против изоантигенов гранулоцитов плода, которые могут вызвать снижение продолжительности жизни нейтрофилов новорожденного - изоиммунная неонатальная нейтропения.

С другой стороны, усиленное потребление клеток при тяжелых и длительных бактериальных или грибковых инфекциях может привести к гранулоцитопении, если продукция гранулоцитов в костном мозге по каким-то причинам подавлена. Такое явление наблюдается, например, при крупозной пневмонии у алкоголиков или лиц с дефицитом питания. Нижним лимитом считается содержание 1800 - 2000 гранулоцитов в мкл крови. При снижении количества циркулирующих гранулоцитов до 1500 клеток в мкл это проявляется нарушением течения местного острого воспалительного ответа. При падении уровня гранулоцитов в крови ниже 500 клеток в мкл прогрессивно нарастает частота инфекций. При уровне 100 гранулоцитов в мкл все больные имеют инфекционные осложнения [42].

Причинами развития нейтропении могут послужить сами инфекции, в первую очередь вирусные (HIV, HBV, EBV), а также вызванные микобактериями, грибами. Транзиторная нейтропения развивается вслед за эндотоксемией. На фоне нейтропении чаще других развиваются инфекции, вы-

званные бактериями, колонизирующими кожу, слизистые, носоглотку, желудочно-кишечный тракт: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и другими гноеродными бактериями [9].

Описаны многочисленные генетические дефекты отдельных функций гранулоцитов. Дефект актиновых нитей в цитоплазме нейтрофилов приводит к снижению их подвижности и нарушению хемотаксиса - синдромом ленивых лейкоцитов. Неспособность синтезировать и экспрессировать адгезионные молекулы (CD18) служит причиной нарушения мобилизации клеток из кровяного русла в очаг инфекции. Хроническая грануломатозная болезнь (CGD) является следствием дефектов продукции разных компонентов NADPH-оксидазы. У большинства больных выявлена дефектная субъединица цитохрома b_{558} . При этом нарушена продукция антимикробных окисляющих кислородных радикалов при фагоцитозе. Тяжелый иммунодефицит у таких больных связан с неспособностью их гранулоцитов убивать захваченные бактерии в фаголизосомах из-за дефектности их окислительного взрыва. Поэтому наибольшую опасность для таких больных представляют инфекции, вызванные каталаза-продуцирующими микроорганизмами: *S. aureus*, *E. coli*, *S. marcescens*, *Aspergillus*, *Candida*. Дефект бактерицидности гранулоцитов может быть связан с недостаточным синтезом таких ферментов, как глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа, миелопероксидаза. Наследственный синдром Chediak - Higashi включает среди множества разных генетических дефектов недостаточность лизосомного аппарата нейтрофилов. Нейтрофилы содержат гигантские лизосомы и отличаются ослабленной способностью к фагоцитозу и микробицидности, дегрануляции и хемотаксису. Заболевание проявляется резко повышенной чувствительностью к инфекциям, вызванным гноеродными бактериями. Нарушение микробицидности нейтрофилов может быть также следствием дефекта специфических гранул. У детей с таким генетическим дефектом часто проявляется местный ювенильный периодонтит. Рецидивирующие тяжелые инфекции полости рта ведут к утрате зубов и альвеолярных отростков [15].

Молекулы, участвующие в иммунном ответе и являющиеся продуктами иммунного ответа

Система комплемента

Система комплемента это комплекс растворимых белков и белков клеточной поверхности, взаимодействие которых опосредует разные биологические эффекты: разрушение (лизис) клеток, привлечение лейкоцитов в очаг инфекции или воспаления (хемотаксис), облегчение фагоцитоза (опсонизация), стимуляция воспаления и реакций гиперчувствительности

(анафилатоксины). Большая часть компонентов комплемента синтезируются гепатоцитами и мононуклеарными фагоцитами. Компоненты комплемента циркулируют в крови в неактивной форме. При определенных условиях самопроизвольный каскад ферментативных реакций ведет к последовательной активации каждого из компонентов системы комплемента [3].

Существуют два взаимосвязанных пути активации комплемента: классический и альтернативный.

Классический путь начинается связыванием с комплексом антиген - антитело (IgG или IgM) компонента C1, который при этом активируется и приобретает способность расщеплять C4 на C4a и C4b, а C2 на C2a и C2b. При этом образуется комплекс C4bC2a, который выполняет функции C3-конвертазы и расщепляет C3 на C3a и C3b. После этого C3b присоединяется к комплексу, который приобретает состав: C4bC2aC3b. Этот комплекс функционирует как C5-конвертаза, расщепляя C5 на C5a и C5b. Фракция C5b может самостоятельно прикрепляться к клеточной мембране и создавать ядро для формирования мембранатакующего (литического) комплекса. С C5b на мембране последовательно связываются C6, C7, C8, C9. Компонент C9 по структуре и свойствам напоминает белок - перфорин - цитотоксин естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов [11].

Альтернативный путь начинается с фракции C3b, которая присутствует в сыворотке в низкой концентрации. Фактор В связывается с C3b, образуя комплекс C3bB, который служит субстратом для фактора D. Под влиянием фактора D фактор В в этом комплексе расщепляется на Va и Vb, причем в составе комплекса остается Vb. Этот комплекс обладает протеолитическим действием на C3, который расщепляется на C3a и C3b. Комплекс C3bVb очень не стабилен и для сохранения активности комплексируется еще с белком сыворотки крови под названием «пропердин». Этот комплекс эффективно стабилизируют полисахариды, гликолипиды, гликопротеины поверхности микроорганизмов. При этом комплекс связывается с микробной поверхностью и катализирует продукцию больших количеств C3b. В дальнейшем образовавшийся комплекс приобретает свойства C5-конвертазы и запускает формирование литического комплекса [28].

Среди биологических эффектов системы комплемента разрушение (лизис) патогенных бактерий является важнейшим защитным эффектом.

Участие системы комплемента в неспецифической защите организма, особенно в очищении кровяного русла от попавших в кровь единичных бактериальных клеток, опосредовано активацией комплемента по альтернативному пути. В результате специфического иммунного ответа на бактериальную инфекцию в сыворотке крови накапливаются специфические антитела. При взаимодействии этих антител с антигенами на поверхности бактерий создаются условия активации комплемента по классическому пу-

ти, результатом которого становится лизис бактерий (бактериолиз). Однако тот же путь активации системы комплемента может привести к повреждению собственных клеток и тканей организма при иммунокомплексных заболеваниях [29].

Защитная и повреждающая роль активированной системы комплемента не исчерпывается лизисом клеток-мишеней. В процессе активации системы комплемента образуются отдельные фракции, обладающие биологической активностью. Фракции C3b и iC3b оказывают опсонизирующее действие, т.е. способствуют фагоцитозу бактерий, на поверхности которых идет активация системы комплемента. Такие опсонизированные комплементом бактерии прикрепляются к фагоцитирующим клеткам через особые рецепторы CR1, легче захватываются и перевариваются фагоцитами. Свойствами сильнейшего хемоаттрактанта для фагоцитирующих клеток обладает фракция C5a. Кроме того, фракции C3a и C5a получили название «анафилатоксины» в связи с присущими им провоспалительными свойствами, способностью повышать проницаемость сосудов, вызывать спазм гладкой мускулатуры, агрегацию тромбоцитов, отек тканей, рекрутирование и активацию фагоцитов, деструкцию тканей. Анафилатоксины играют важную роль в иммунопатогенезе иммунокомплексных заболеваний [47].

Биологические эффекты отдельных фракций системы комплемента опосредованы специфическими рецепторами для этих фракций на поверхности клеток. Как уже было сказано, опсонизация опосредуется через рецептор CR1(CD35), который присутствует на мембранах эритроцитов, Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов, дендритных клеток. Кроме того, на поверхности В-лимфоцитов, тимоцитов и дендритных клеток имеется рецептор CR2 (CD21), который служит для связывания C3d и для прикрепления вируса Эпштейна-Барр - возбудителя инфекционного мононуклеоза. На нейтрофилах и тромбоцитах имеется особый рецептор CR5 для той же фракции C3d. На поверхности лейкоцитов имеются еще рецепторы CR3 и CR4 (CD11b/CD18), способные связывать iC3b и являющиеся адгезионными молекулами лейкоцитов. Для анафилатоксинов C3a и C5a рецепторы имеются на многих клетках: тучных клетках, базофилах, нейтрофилах, эозинофилах, лимфоцитах, моноцитах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках [15].

Активацию системы комплемента контролируют особые компоненты комплемента, из которых 4 циркулируют в крови наравне с другими компонентами. Ингибитор C1 - эстеразы (C1INH) блокирует протеолиз C2 и C4 под действием C1_s. C3b инактиватор (C3bINA или фактор I) инактивирует C3b в сочетании с фактором H (β 1H), который способствует диссоциации C3b. Фактор I способствует превращению C3B в iC3b, который как

и C3b, может служить опсоином. Фактор Н вызывает диссоциацию C3b на неактивные субъединицы [9].

От лизиса, вызванного активацией системы комплемента, клетки защищают некоторые компоненты клеточных мембран. В клеточных мембранах эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток присутствует фактор DAF (decay accelerating factor), который взаимодействует с формирующимися на поверхности клеток комплексами компонентов комплемента и способствует их диссоциации. В мембранах лейкоцитов и тромбоцитов присутствует фактор MCP, связывающий C3b и повышающий активность фактора I. Те же клетки, которые несут в мембранах DAF, имеют еще дополнительно фактор HRF, связывающий C8 и C9 и препятствующий формированию литического комплекса. Аналогичной активностью обладает компонент мембран клеток, получивший обозначение CD59 [15].

Таблица 7

Рецепторы компонентов комплемента

Рецептор	Что связывает	На каких клетках
CR1 (CD35)	C3b, iC3b	Эритроциты, гранулоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты
CR2 (CD21)	C3d, EBV	Дендритные клетки, тимоциты, В-лимфоциты
CR3 (CD11b/CD18)	iC3b, адгезионная мол.	Гранулоциты, моноциты, макрофаги
CR4 (CD11c/CD18)	iC3b, адгезионная мол.	Гранулоциты, моноциты, макрофаги

Окончание табл. 7

Рецептор	Что связывает	На каких клетках
CR5	C3d	Нейтрофилы, тромбоциты
C3aR	C3a	Гранулоциты, лимфоциты, тромбоциты, гладкомышечные клетки, тучные клетки
C5aR	C5a	Нейтрофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты, тучные клетки, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки

Генетически детерминированные дефекты белков системы комплемента часто проявляются двумя типами клинических синдромов: дефекты компонентов C1 - C4 проявляются аутоиммунными заболеваниями, дефекты любых компонентов комплемента проявляются рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями. Клинические проявления отмечаются далеко не у всех носителей генетических дефектов этой системы. При аутосомно-рецессивном наследовании мутантных генов, контролирующих синтез компонентов комплемента, у гетерозиготных индивидуу-

мов обнаруживается половинный уровень какого-либо компонента комплемента по сравнению с нормальным [57].

Дефект наиболее обильно представленного узлового компонента C3 проявляется, как правило, рецидивирующими бактериальными пневмониями, менингитами, перитонитами. Наиболее частые возбудители: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*. Реже дефекты C3 проявляются хроническим гломерулонефритом. Дефекты любого из компонентов C5 - C8 проявляются рецидивирующими бактериальными инфекциями, чаще вызванными бактериями рода *Neisseria*. Те же проявления имеют дефекты компонентов альтернативного пути: фактора В и пропердина. Дефекты ингибиторов Н и I проявляются повторными нагноительными процессами. Дефект ингибитора C1эстеразы проявляется наследственным ангионевротическим отеком, т.к. отсутствие C1INH ведет к непрерывному протеолизу C2 и C4 активированным C1s. Кроме того, C1 контролирует активность калликреиновой системы, участвующей в образовании брадикинина - вазоактивного пептида. Результат действия вазоактивных пептидов C2 и брадикинина - повышенная проницаемость сосудов, из-за которой у пациентов периодически остро возникают местные субэпителиальные отеки разных органов, из которых наиболее опасен отек носоглотки. Нарушение регуляции системы комплемента может проявиться синдромом параксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), при котором ночью происходит лизис эритроцитов. У таких пациентов выявлен дефект DAF, из-за которого повышена чувствительность эритроцитов к комплемент-зависимому лизису [57].

Гипокомплементемия может быть результатом либо сниженной продукции компонентов комплемента, либо повышенного потребления комплемента. Один из наиболее распространенных механизмов потребления комплемента связан с формированием иммунных комплексов (ИК), которые связывают комплемент и вместе с ним захватываются фагоцитирующими клетками. Этот защитный механизм обеспечивает постоянное очищение кровяного русла от избытка циркулирующих ИК. Он приобретает особое значение при развитии иммунокомплексной патологии. В связи с этим гипокомплементемия встречается при таких заболеваниях, как системная красная волчанка, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, постинфекционный васкулит и гломерулонефрит, ревматический васкулит, сывороточная болезнь, лекарственная гиперчувствительность, при разных аутоиммунных синдромах, при криоглобулинемии и лимфопротрофиеративных процессах [57].

Защитная роль системы комплемента бывает снижена при некоторых инфекциях, при которых сами возбудители становятся причиной иммунологического дефекта. Многие микроорганизмы являются слабыми актива-

торами альтернативного пути активации системы комплемента или имеют поверхностные структуры, устойчивые к лизису, и таким образом избегают губительного действия этого фактора неспецифической защиты. Другие микроорганизмы имеют специальные механизмы, снижающие эффективность активации комплемента. Например, капсульные полисахариды пневмококка подавляют связывание фактора В с С3b. Многие бактерии (кишечная палочка, стрептококки, нейссерии, трепонема) содержат сиаловые кислоты, усиливающие связывание фактора Н с С3b, т.е. ингибицию системы комплемента. Гликопротеины в составе вирусов герпеса повышают нестабильность С3bBb - комплекса. Белки вирусов вакцины и EBV усиливают разрушение С3b фактором I. Липофосфогликан лейшманий снижает эффективность мембран-атакующего комплекса [69].

Адгезионные молекулы

Движение лейкоцитов в очаг воспаления или инфекции начинается с серии адгезионных событий, каждое из которых касается лейкоцитов определенного типа: нейтрофилов, моноцитов или лимфоцитов. Циркулирующие лейкоциты обычно вступают лишь в мимолетные контакты с эндотелиальными клетками посткапиллярных венул: лейкоциты как бы «скользят» по поверхности эндотелия сосудистой стенки. Эта фаза обеспечивается взаимодействием вначале Р-, а затем L- и Е-селектинов с углеводными компонентами мембран клеток. L-селектин экспрессирован на большинстве лейкоцитов. Р-селектин эндотелиальных клеток опосредует адгезию нейтрофилов и моноцитов к эндотелию. Е-селектин экспрессируется на активированных эндотелиальных клетках и поддерживает адгезию лимфоцитов. Лигандами селектинов служат сиалил-фукозилированные олигосахариды в составе многих гликопротеинов и гликолипидов мембран клеток, например муциноподобные молекулы. Муциноподобный домен содержит клеточная адгезионная молекула - мукозный адрессин (MAdCAM-1), которая за счет взаимодействия с L-селектином обеспечивает возврат лимфоцитов в мукозноассоциированную лимфоидную ткань. Некоторые из этих лигандов появляются на поверхности клеток только после их активации [10].

Фаза скольжения происходит без активации лейкоцитов, однако скользящие лейкоциты при контактах с поверхностью эндотелия получают сигналы активации, что ведет к их иммобилизации. Наступает вторая фаза прочной адгезии, опосредованная усилением способности лейкоцитарных интегринов связываться с лигандами из суперсемейства иммуноглобулинов на эндотелиальных клетках. В качестве сигналов активации могут служить воздействия цитокинов (хемокинов): макрофагального воспали-

тельного протеина (MIP-1 β), макрофагального хемоаттрактантного протеина (MCP-1), интерлейкина 8 (IL-8), миграциюингибирующий фактор (MIF), тромбоцитаактивирующий фактор (PAF), C5a-фракции комплемента, которые способны связываться с глюкозамингликанами поверхности эндотелиальных клеток и действовать на «скользящие» лейкоциты [40].

Интегрины - это большое семейство молекул клеточной поверхности, представители которых обнаружены на большинстве типов клеток. Интегрины опосредуют взаимодействие клеток с их микроокружением, обеспечивая адгезию клетка - клетка и клетка - матрикс. Интегрины это гетеродимеры гликопротеинов, состоящие из различных комбинаций α - и β -цепей. Описано более 20 разных представителей интегринов. На лейкоцитах экспрессированы: LFA-1, Mac1, p 150,95. Лигандами для LFA-1 являются: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, для Mac1 - ICAM-1. Эти интегрины опосредуют адгезию к эндотелию нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов. В отличие от нейтрофилов остальные типы клеток могут адгезироваться к цитокин-активированным эндотелиальным клеткам через интегрины VLA-4 к лигандам VCAM-1 [10].

На поверхности эндотелиальных клеток лигандами интегринов служат молекулы, имеющие структурную гомологию с иммуноглобулинами. К ним относятся интерклеточные адгезионные молекулы: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, васкулярно-клеточная адгезионная молекула - VCAM-1. Последняя экспрессируется преимущественно на активированных эндотелиальных клетках [10].

Таблица 8

Иммунологические функции, в которых участвуют адгезионные молекулы

Иммунологические функции	Участвующие адгезионные молекулы
Эмиграция лейкоцитов из сосудов	LFA-1, LFA-2, LFA-3, ICAM-1, ICAM-2, PECAM-1(CD31), P и E - селектины
Хемотаксис и миграция лейкоцитов	VLA-1, 2, 3, 4, 5, 6, P-селектин, E-селектин
Фагоцитоз и активация фагоцитов	LFA-1, ICAM-1, CR3, CR4
Рециркуляция лимфоцитов, их хоминг	Адрессины: CD44, VLA-4, VCAM-1, L-селектин
Антиген-опосредованная активация Т-лимфоцитов	LFA-1, LFA-2, LFA-3, ICAM-1, CD28, B7(CD80)
Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов	LFA-1, LFA-2, LFA-3, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, VLA-4
Клеточная цитотоксичность	N-CAM (CD56), LFA-1, LFA-2, LFA-3, B7(CD80), CD28, CD11b, c/CD18

Следующая после прочной адгезии стадия трансмиграции лейкоцитов через эндотелий контролируется частично теми же интегринами, взаимодействующими с молекулами ICAM-1, расположенными и на внутренней,

и на латеральной, и на базальной поверхности эндотелиальных клеток. Описаны и другие молекулы, облегчающие трансмиграцию лейкоцитов: например, CD31 (PECAM-1), обнаруженные и на эндотелиальных клетках, и на тромбоцитах, нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах. За трансмиграцию моноцитов отвечает интегрин CD18, но после активации эндотелиальных клеток под влиянием IL-1 и TNF α трансмиграция идет при участии интегринов α 4 β 1, взаимодействующих с молекулой VCAM-1.

Все стадии адгезии и трансмиграции зависят от активации эндотелиальных клеток, которая проявляется усилением экспрессии на них адгезионных молекул. Экспрессия E-селектина усиливается в самые ранние стадии воспаления тромбином, гистамином или активированной системой комплемента, и не требует синтеза белка *de novo*. Роль стимуляторов на этой стадии могут играть различные оксиданты [66].

Активация эндотелиальных клеток опосредована, в основном, цитокинами: IL-1, TNF α , которые индуцируют экспрессию E-селектина, VCAM-1 и усиливают экспрессию ICAM-1. Такое же действие оказывает бактериальный липополисахарид. Эта активация связана с необходимостью синтеза белка *de novo*. Кинетика экспрессии трех выше перечисленных молекул различна: TNF α раньше всего усиливает экспрессию E-селектина - за 2-4 часа до максимальной экспрессии VCAM-1 и ICAM-1. Только экспрессию ICAM-1 повышает IFN γ , а IL-4 индуцирует только VCAM-1. Сочетанный эффект IFN γ и IL-4 усилением и пролонгированием действия TNF α в условиях хронического иммуно-опосредованного воспаления. Среди механизмов ингибиции тех же процессов активации эндотелиальных клеток описаны ингибирующие эффекты TGF β , который ингибирует продукцию IL-8, снижает IL-8-зависимую трансмиграцию нейтрофилов через эндотелий, ингибирует экспрессию E-селектина и адгезивность эндотелиальных клеток для нейтрофилов и лимфоцитов. Эффекты TGF β противоречивы: он стимулирует хемотаксис лейкоцитов, но препятствует их трансмиграции через эндотелий. С дефектом TGF β может быть связано развитие многофокусного воспаления с лейкоцитарной инфильтрацией многих тканей, с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов [54].

Таблица 9

Адгезионные молекулы и соответствующие лиганды при взаимодействии клеток

Эндотелиальные клетки	Т-лимфоциты	Моноциты/макрофаги
ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) VCAM-1 (CD106) HEV (коллаген, гиалуроновая кислота)	LFA-1 (CD11a/CD18) VLA-4 (CD49d/CD29) CD44 LFA-2 (CD2)	LFA-3 (CD58)

	LFA-1 (CD11a/CD18) ICAM-1 (CD54)	ICAM-1 (CD54) LFA-1 (CD11a/CD18)
Р-селектин (CD62P) Е-селектин (CD62E) (CD15S) ICAM-1 (CD54)		углеводный лиганд
ICAM-2 (CD102)		L-селектин (CD62L) CR3=Mac-1 (CD11b/CD18) CR4=p150,95 (CD11c/CD18)
VCAM-1 (CD106) PECAM-1 (CD31)		VLA-4 (CD49d/CD29) PECAM-1 (CD31)

Адгезины могут существовать в виде растворимых молекул. L-селектин частично транскрибируется без трансмембранного фрагмента. Е- и Р-селектины легко и быстро слущиваются (подвергаются шеддингу) с клеточной поверхности. Эти процессы могут усиливаться при патологии. Повышенные уровни циркулирующих адгезионных молекул были описаны при разных видах патологии: сепсисе, системной красной волчанке, склеродермии, васкулитах, малярии, злокачественных опухолях, СПИДе, тромбоцитопенической пурпуре, ревматоидном артрите, лимфомах, болезни Крона и при дефиците адгезии лейкоцитов. Потеря адгезионных молекул с поверхности клеток может быть одной из форм негативной регуляции воспаления. Растворимые адгезионные молекулы могут выполнять функции цитокинов, связываясь со своими лигандами (рецепторами) [32].

Адгезионные молекулы могут стать клинически значимыми мишенями для противовоспалительной терапии. В настоящее время ведется поиск агентов, селективно ингибирующих адгезионные молекулы [72].

Среди генетически детерминированных иммунодефицитных синдромов сравнительно недавно был описан «дефект адгезии лейкоцитов» (LAD), при котором страдает адгезия гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Такие пациенты страдают рецидивирующими бактериальными инфекциями, нарушением образования гноя, плохим заживлением ран, а новорожденные дети - поздним отделением пуповины. В основе LAD может лежать генетический дефект синтеза компонентов некоторых взаимосвязанных гликопротеинов поверхности лейкоцитов, участвующих в адгезии, таких как LFA-1 (CD11a/CD18). Генетический дефект может касаться гена, кодирующего CD18 на хромосоме 21. CD18 представляет собой β -цепь β 2-интегринов, без которых не возможен выход нейтрофилов из циркуляции и достижение ими очагов инфекции или воспаления. Отсутствие CD18 приводит к задержке нейтрофилов внутри сосудов, где их количество возрастает. Прогноз при этом иммунодефиците крайне неблагоприятный. Коррекция возможна при адекватной трансплантации костного мозга.

В основе клинического синдрома иммунодефицита, проявляющегося рецидивирующими бактериальными инфекциями, может лежать дефицит фермента - фукозил трансферазы, необходимой для синтеза сиалил - LewisX (CD15_s), который экспрессируется на мембране гранулоцитов и служит лигандом Р- и Е-селектинов эндотелиальных клеток. Такой синдром получил название «дефект адгезии лейкоцитов типа 2» [15].

Цитокины

Цитокины являются продуктами иммунокомпетентных клеток и в то же время иммунокомпетентные клетки служат мишенями действия цитокинов. По основным механизмам действия цитокины можно разделить на: ростовые факторы, контролирующие продукцию иммунокомпетентных клеток, провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию и активацию клеток - участников воспаления, противовоспалительные цитокины с альтернативным характером действия, ограничивающие развитие воспаления, цитокины, регулирующие клеточный и гуморальный иммунный ответ, цитокины, обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусным, цитотоксическим). Однако этим перечислением не исчерпывается все многообразие эффектов цитокинов, которые контролируют и процессы ангиогенеза, и процессы регенерации, и метаболические процессы и т.д. Максимальная конкретизация представлений о каждом из цитокинов позволяет все шире использовать их при диагностике и лечении заболеваний [1, 87].

Провоспалительные цитокины продуцируются, секретируются и действуют через свои рецепторы на иммунокомпетентные клетки на ранней стадии воспалительного ответа, участвуют в запуске специфического иммунного ответа и в эффекторной его фазе. В эту группу включают: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , IFN α , IFN γ , MIF. Альтернативную группу представляют противовоспалительные цитокины, из числа которых в наибольшей степени охарактеризованы: IL-4, IL-10, IL-13 и TGF β . В регуляции специфического иммунного ответа участвуют многие цитокины: IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IFN γ , TGF β . Многие цитокины активно участвуют в регуляции миеломоноцитопоза и лимфопоза: G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, TGF β [15].

Провоспалительные цитокины

Интерлейкин 1. Под названием интерлейкин 1 (IL-1) объединены два полипептида: IL-1 α и IL1 β , обладающие широким спектром провоспалительных

тельной, метаболической, физиологической, гемопозитической и иммунологической активности. Хотя две формы IL-1 являются продуктами разных генов, они взаимодействуют с общим рецептором и имеют сходные биологические свойства. Как правило, клетки организма не способны к спонтанному синтезу IL-1, а отвечают его продукцией на: инфекцию, действие микробных токсинов, воспалительных агентов, других цитокинов, активированных компонентов комплемента или системы свертывания крови. Список клеток-продуцентов IL-1 включает не только гемопозитические клетки, но и эпителиальные, нервные и др. Столь же широк спектр клеток-мишеней этого цитокина. Вместе с TNF α и IL-6 IL-1 входит в группу провоспалительных цитокинов с перекрывающимися биологическими свойствами: способностью стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, инициировать или супрессировать экспрессию определенных генов. В качестве медиатора воспаления IL-1 способен опосредовать развитие системного острофазного ответа. С повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены лихорадка, анорексия, нейтрофилия, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ, активация остеобластов. IL-1 известен своей способностью активировать синтез других цитокинов: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, TNF α , TNF β , IFN β , GM-CSF, G-CSF, M-CSF. Кроме того, IL-1 может индуцировать собственный синтез и экспрессию рецепторов для IL-2. Многие провоспалительные эффекты IL-1 осуществляет в синергизме с TNF α и IL-6: индукция лихорадки, анорексии, роль в патогенезе эндотоксического (септического) шока, влияние на гемопоз, участие в неспецифической противинфекционной защите [1].

Способность мононуклеаров крови людей и альвеолярных макрофагов к спонтанной и индуцированной стандартными индукторами (ЛПС) продукции IL-1 может быть повышена или снижена при различных заболеваниях. Повышенная продукция IL-1 описана при: бактериальных инфекциях, пневмокониозе, саркоидозе, туберкулезе, респираторном дистресс-синдроме. Пониженную продукцию IL-1 наблюдали у больных с респираторными вирусными инфекциями, атопиями, раком легкого [26].

Интерлейкин 6 (IL-6) является мультифункциональным цитокином, который продуцируют как лимфоидные, так и нелимфоидные клетки и который регулирует иммунный ответ, острофазный воспалительный ответ и гемопоз. Рецепторы для IL-6 обнаруживаются и на лимфоидных, и на нелимфоидных клетках. Одной из основных функций IL-6 является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. IL-6 участвует также

в активации

T-лимфоцитов. Не менее существенный вклад вносит IL-6 в регуляцию синтеза острофазных белков, сопутствующего воспалению. Биосинтез острофазных белков гепатоцитами регулируется всей группой провоспалительных цитокинов, но IL-6 отводится особая роль «гепатоцит-активирующего фактора». IL-6 может индуцировать синтез многих острофазных белков: фибриногена, α -1-антихимотрипсина, α 1кислого гликопротеина, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, С-реактивного белка (CRP), α -1-антитрипсина и α -2-макроглобулина. Продукция альбумина при этом снижается. При развитии острой фазы воспаления уровень IL-6 в сыворотке крови коррелирует с уровнем CRP и с уровнем лихорадки у больного. Повышение уровня IL-6 в сыворотке крови может предшествовать подъему уровня CRP [42].

Между провоспалительными цитокинами, для которых характерны синергидные эффекты, существуют достаточно сложные взаиморегулирующие отношения. В частности, IL-6 ингибирует продукцию IL-1 и TNF α , которые являются оба активными индукторами синтеза IL-6. Кроме того, IL-6 через гипоталамус-гипофизарное регуляторное звено усиливает продукцию кортизола, который, в свою очередь, действует на клетки печени, усиливая индукцию IL-6 острофазных белков, но ингибирует экспрессию гена IL-6, как и генов других провоспалительных цитокинов [39].

Интерлейкин 8 (IL8) - один из самых мелких по размерам цитокинов (8kDa). Основными продуцентами интерлейкина 8 являются моноциты, макрофаги, однако его могут продуцировать и другие клетки: нейтрофилы, T-лимфоциты, естественные киллеры, эндотелиальные клетки, фибробласты, хондроциты, кератиноциты. Индукторами синтеза интерлейкина 8 могут служить бактериальные компоненты, туморнекротизирующий фактор, интерлейкин 1. Важнейшей биологической функцией этого провоспалительного цитокина является высочайшая активность хемоаттрактанта для нейтрофилов, по которой он не уступает фракции комплемента C5a. IL-8 является хемоаттрактантом и для базофилов, и для T-лимфоцитов, но не для моноцитов и не для эозинофилов. Интерлейкин 8 усиливает адгезию нейтрофилов к эндотелию и их дегрануляцию. Этот цитокин стимулирует секрецию гистамина базофилами. Он является одним из стимуляторов ангиогенеза. На поверхности нейтрофилов экспрессировано большое количество рецепторов для IL-8 (CDw128), а на поверхности T-лимфоцитов таких рецепторов значительно меньше [15].

В качестве провоспалительного цитокина интерлейкин 8 накапливается в воспалительных эксудатах: в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите, в бронхо-альвеолярных лаважах при легочном фиброзе и др.

Интерлейкин 12 (IL-12) относится к провоспалительным цитокинам. Основными его продуцентами являются моноциты, макрофаги, а также дендритные клетки, нейтрофилы, активированные лимфоциты. Индукторами синтеза цитокина служат микробные компоненты и продукты.

В последние годы было показано, что IL-12 является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противоинойфекционной защиты против вирусов, бактерий, грибов и простейших [13].

Основными клетками-мишенями IL-12 являются естественные киллеры и Т-лимфоциты. Цитокин активизирует дифференцировку Т-лимфоцитов, повышает их цитотоксическую активность, усиливает пролиферацию ЕК и Т-лимфоцитов и продукцию других цитокинов. Главный эффект - индукция синтеза IFN- γ . Синтезируемый при этом IFN- γ начинает потенцировать индукцию синтеза IL-12 макрофагами.

Покоящиеся ЕК экспрессируют рецепторы для IL-12 и являются его мишенями, которые отвечают на действие IL-12 продукцией IFN- γ , стимулирующего эффекторные функции макрофагов. Для ЕК характерен транзитный синтез IFN- γ , предназначенный для контроля развития инфекции в ранней стадии. Их связывает с макрофагами паракринная, позитивная, с обратной связью петля регуляции, которая обеспечивает функционирование важнейшего механизма противоинойфекционной защиты. Другие провоспалительные цитокины, секретируемые макрофагами в ответ на индукцию микробными компонентами и продуктами (IL-1, TNF- α), являются синергистами с IL-12 в индукции синтеза IFN- γ естественными киллерами [7].

Таблица 10

Цитокины, влияющие на гемопоэз

Цитокины	Н	Баз	ТК	Эоз	М	ВЛ	ТЛ	Тр	Эр
IL-1	+	+	+	+	+		+	+	
IL-2							+		
IL-3	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IL-4			+			+	+		
IL-5				+					
IL-6	+	+	+	+	+	+	+	+	
IL-7						+	+		
IL-8									
IL-9			+		+			+	+
IL-10			+				+		
IL-11								+	
G-CSF	+								
M-CSF					+				

GM-CSF	+	+	+	+	+		+	+	+
TNF					+		+		
IFN γ					+		+		
TGF β	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SCF		+	+						

Обозначения в таблице: IL1-11 - интерлейкины 1 - 11, G-CSF - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, M-CSF - моноцитаный колониестимулирующий фактор, GM-CSF-грануло-моноцитарный колониестимулирующий фактор, TNF - тумор-некротизирующий фактор, IFN γ - гамма-интерферон, TGF β - трансформирующий ростовой фактор бета, SCF - фактор стволовых клеток, Н - нейтрофилы, Баз - базофилы, ТК - тучные клетки, Эоз - эозинофилы, М - моноциты, ВЛ - В-лимфоциты, ТЛ - Т-лимфоциты, Тр - тромбоциты, Эр - эритроциты, + стимуляция, (ингибция).

В отличие от ЕК покоящиеся Т-хелперы-предшественники (ТН0) не экспрессируют рецепторов для IL-12. Только после распознавания ТКР комплекса антигенного пептида с молекулой МНС 2 класса и связывания с костимулирующими молекулами В7 на поверхности антиген-презентирующей клетки происходит активация ТН0: инициируется синтез IL-2 и начинают экспрессироваться рецепторы для IL-12. Один из важнейших эффектов IL-12 - способность поворачивать дифференцировку ТН0 в сторону ТН1. В этом эффекте IL-12 является синергистом IFN- γ , который к тому же способен селективно ингибировать экспансию ТН2 и секрецию ими цитокинов, которые могли бы ингибировать ТН1. Таким образом создаются оптимальные условия для экспансии и дифференцировки ТН1. После дифференцировки ТН1 перестают нуждаться в IL-12 в качестве костимулирующей молекулы [42].

Характер течения и исход многих инфекций зависит от способности возбудителя, его компонентов и продуктов индуцировать синтез IL-12. Так, например, *Candida albicans* индуцирует синтез IL-12 и он способствует эффективной клеточной защите от возбудителя. Вирус иммунодефицита человека (HIV) ингибирует синтез IL-12, с чем связаны многие дефекты клеточной защиты при СПИДе. Лейшмании, способные ингибировать синтез IL-12, вызывают хроническую инфекцию. Селективная ингибция синтеза IL-12, даже при сохранении продукции других провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α), позволяет возбудителям длительно персистировать в организме хозяина [42].

Не контролируемый синтез IL-12 может вызвать чрезмерную активацию клеточно-опосредованного иммунного ответа с развитием аутоиммунной патологии. Физиологическим ингибитором синтеза IL-12 является IL-10 - продукт ТН2, который является типичным противовоспалительным цитокином, ингибирующим продукцию и IFN- γ , и вообще ТН1-ответ.

В динамике воспалительного ответа (например, при формировании грануломы) в течение первых двух суток макрофаги усиленно продуцируют IL-12. Через 4 дня продукция IL-12 начинает регулироваться в соответствии с характером иммунного ответа: поддерживается или усиливается в случае преобладания ответа TH1 и снижается в случае преобладания ответа TH2. Различные патогенные агенты и антигены могут индуцировать иммунный ответ с доминированием TH1 или TH2 в зависимости от их влияния на баланс цитокинов: IL-12/IFN γ vs IL-10/IL-4.

В литературе описан семейный генетический дефект синтеза IL-12 моноцитами крови и связанный с ним дефект синтеза IFN γ мононуклеарами крови в ответ на индукцию ФГА. Дефект проявлялся высокой частотой развития диссеминированных инфекций, вызванных *Mycobacterium avium* [31].

Туморнекротизирующий фактор альфа (TNF α), он же кахектин - полипептидный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении.

Основные продуценты TNF α - моноциты и макрофаги, но есть и другие продуценты: лимфоциты крови, естественные киллеры, гранулоциты крови, Т-лимфоцитарные клеточные линии. Главными индукторами синтеза TNF α считаются бактериальный липополисахарид (ЛПС) и другие компоненты микроорганизмов. Кроме того, роль индукторов могут взять на себя другие цитокины: IL1, IL2, IFN α/β , GM-CSF. Значительно меньшие количества TNF α могут продуцировать некоторые опухолевые клетки в ответ на различные стимулы [87].

Разные проявления активности TNF α опосредуются через специфические рецепторы. Показано существование двух разных рецепторов для TNF α : миелоидного происхождения клетки несут рецептор 55 kd, а эпителиального происхождения - рецептор 75 kd. Показана причастность рецептора 55 kd к цитотоксическому и ростстимулирующему действию TNF α . Внеклеточная часть рецептора 55 kd может существовать вне клеток как растворимый рецептор, способный связывать TNF α . Он может образоваться в результате шеддинга рецепторов с мембраны клеток (гранулоцитов) под влиянием цитокинов (GM-CSF), компонентов комплемента (C5a) или лекарственных препаратов.

Многие биологические эффекты TNF α связаны с активацией или ингибцией экспрессии определенных генов. Он активирует транскрипцию генов других провоспалительных цитокинов, действуя через фактор транскрипции NF κ B. В других клетках-мишенях он действует через другие факторы транскрипции на экспрессию других генов [41].

Основные проявления биологической активности $\text{TNF}\alpha$: избирательная цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток, угнетение синтеза ключевого фермента липогенеза - липопротеинкиназы, участие в регуляции иммунного ответа и воспаления. Он входит в группу провоспалительных цитокинов и выполняет важнейшие функции в период запуска воспаления: активирует эндотелий, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию за счет индукции экспрессии на эндотелиальных клетках адгезионных молекул и последующей трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в очаг воспаления, активирует лейкоциты (гранулоциты, моноциты, лимфоциты), индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов: IL-1 , IL-6 , $\text{IFN}\beta$, GM-CSF , обладающих синергидным с $\text{TNF}\alpha$ действием [4].

Местная продукция $\text{TNF}\alpha$ в очаге инфекции или воспаления обеспечивает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов в очаг, усиление фагоцитоза и микробицидности фагоцитов, усиленную их дегрануляцию, продукцию и секрецию реактивных кислородных радикалов (супероксидных и нитрооксидных), повышенную цитотоксичность фагоцитов. Т-лимфоциты в процессе активации приобретают усиленную экспрессию рецепторов для IL-2 и $\text{TNF}\alpha$. В синергизме с IL-2 $\text{TNF}\alpha$ усиливает продукцию Т-клетками $\text{IFN}\gamma$ [42].

$\text{TNF}\alpha$ участвует не только в защитных реакциях, но и в процессах деструкции и репарации, сопутствующих воспалению. $\text{TNF}\alpha$ служит одним из медиаторов деструкции тканей, обычной при длительном, хроническом воспалении. Вместе с тем способность $\text{TNF}\alpha$ стимулировать рост фибробластов и индуцировать ангиогенез делает возможным его участие в процессах репарации тканей. Роль $\text{TNF}\alpha$ в патологии может быть связана с его способностью индуцировать пролиферацию фибробластов и депозицию коллагена [15].

Интерферон-гамма ($\text{IFN-}\gamma$). Важнейшим провоспалительным цитокином является интерферон-гамма ($\text{IFN-}\gamma$), который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и активированными естественными киллерами (ЕК). Продукция $\text{IFN-}\gamma$ Т-лимфоцитами запускается при распознавании комплекса антигенного пептида с собственными молекулами гистосовместимости (МНС 1 или 2 класса), соответствующим ТКР, и регулируется другими цитокинами: типичным стимулятором - IL-2 и типичным ингибитором - IL-10 . Уровень продукции $\text{IFN-}\gamma$ при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции: TH1 или TH2 . Продукция $\text{IFN-}\gamma$ естественными киллерами запускается при их взаимодействии с клетками-мишенями (опухолевыми, зараженными вирусами) и усиливается некоторыми цитокинами, в частности IL-

12, который является продуктом активированных макрофагов или Т-лимфоцитов.

Среди функций IFN- γ одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов [8].

IFN- γ повышает экспрессию антигенов МНС 1 и 2 классов на разных клетках, он может даже индуцировать экспрессию этих молекул на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым IFN- γ повышает эффективность презентации антигенов и способствует их распознаванию Т-лимфоцитами.

В случаях достаточно ранней продукции IFN- γ естественными киллерами он участвует в обеспечении прочной адгезии лимфоцитов к эндотелиальным клеткам в посткапиллярных венах перед их выходом из сосудов: он повышает на эндотелиальных клетках экспрессию адгезионных молекул ICAM-1, что ведет к повышенной адгезии лимфоцитов, экспрессирующих соответствующий лиганд - интегрин LFA-1. Кроме того, IFN- γ повышает проницаемость эндотелия для макромолекул. В сочетании с TNF- α он индуцирует продукцию хемокинов (RANTES). Преинкубация с IFN- γ sensibilizes клетки к индукции TNF- α . Кроме того, он может в качестве синергиста TNF- α участвовать в развитии синдрома кахексии [9].

Таблица 11

Провоспалительные цитокины

Цитокины	Продуценты	Основные эффекты
Интерлейкин 1 (IL-1)	Моноциты, макрофаги и др.	Индуцирует лихорадку. Повышает: продукцию гепатоцитами острофазных белков, продукцию и секрецию других цитокинов теми же или другими клетками, пролиферацию фибробластов и др. клеток, экспрессию интегринов на эндотелиальных клетках, хемотаксис гранулоцитов
Интерлейкин 6 (IL-6)	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты	Индуцирует синтез острофазных белков гепатоцитами, лихорадку. Ингибирует пролиферацию и активацию макрофагов
Интерлейкин 8 (IL-8)	Моноциты, макрофаги и др.	Индуцирует хемотаксис и дегрануляцию гранулоцитов, экспрессию адгезионных молекул, усиливает ангиогенез
Интерлейкин 12 (IL-12)	Моноциты, макрофаги, В-лимфоциты	Активирует естественные киллеры, их пролиферацию и продукцию ими гамма-интерферона
Тумор-некротизирующий фактор	Моноциты, макрофаги и др.	Индуцирует лихорадку, лейкоцитоз, анорексию, кахексию, септический шок, синтез острофазных белков гепатоцитами, экспрессию

(TNF α)		адгезионных молекул на эндотелиальных клетках, продукцию и секрецию ряда цитокинов. Активирует гранулоциты, моноциты, макрофаги. Оказывает цитотоксическое действие на некоторые клетки-мишени
Интерферон-альфа (IFN α)	Моноциты, макрофаги, гранулоциты	Активирует естественные киллеры. Повышает экспрессию МНС I класса. Ингибирует репродукцию вирусов и пролиферацию опухолевых клеток
Интерферон-гамма (IFN γ)	Т-лимфоциты естественные киллеры	Активирует моноциты, макрофаги, естественные киллеры: их дифференцировку и функции. Индуцирует экспрессию МНС I и II классов на многих клетках, продукцию и секрецию других провоспалительных цитокинов

Описаны весьма противоречивые эффекты IFN- γ на лимфоциты. Для большинства клеток он является мягким ингибитором пролиферации, а митоген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов он стимулирует, вместе с тем он слегка супрессирует активирующее действие IL-2 и IL-4 на пролиферацию TH2, но не TH1. IFN- γ повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), характер влияния на функции Т-хелперов зависит от уровня экспрессии соответствующих рецепторов. Описана даже индукция апоптоза Т- и В-лимфоцитов под влиянием IFN- γ [12].

Таблица 12

Противовоспалительные цитокины

Цитокины	Продуценты	Основные эффекты
Интерлейкин 4 (IL-4)	Тучные клетки, Т-лимфоциты	Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов: IL-1, TNF α
Интерлейкин 10 (IL-10)	Макрофаги, Т-лимфоциты	Ингибирует: функции моноцитов, макрофагов, продукцию ими супероксидных и нитроксидных радикалов, продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF, TNF α , IFN γ) разными клетками. Усиливает продукцию IL-1ra активированными макрофагами
Интер-лейкин 13 (IL-13)	Т-лимфоциты	Ингибирует продукцию: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , G-CSF, GM-CSF моноцитами, макрофагами, усиливает продукцию ими IL-1ra, ингибирует экспрессию на моноцитах, макрофагах FcR и их АЗКЦТ, но усиливает их антиген-презентирующую функцию
Трансформирующий ростовой	Моноциты, макрофаги,	Ингибирует активацию моноцитов, макрофагов, пролиферацию естественных киллеров и их ци-

фактор бета (TGFβ)	T-лимфоциты	тотоксическую функцию, но активирует фибробласты и способствует процессам заживления ран
-----------------------	-------------	--

Миграцию ингибирующий фактор (MIF) был впервые описан в 60-е годы как продукт активированных T-лимфоцитов. Только через 25 лет удалось клонировать соответствующий ген, получить рекомбинантный белок и соответствующие моноклональные антитела.

Биологическая активность MIF может быть охарактеризована как негативный хемотаксический эффект: торможение миграции фагоцитирующих клеток (гранулоцитов, моноцитов, макрофагов). Благодаря такому действию этот цитокин участвует в мобилизации фагоцитирующих клеток в очаг инфекции или воспаления на последнем этапе аккумуляции клеток в очаге. Кроме того, у MIF описаны и другие свойства провоспалительного цитокина. Наряду с TNFα и IL-1 он участвует в каскаде реакций эндотоксического шока, возможно, контролируя уровень TNFα. Этот цитокин участвует в качестве эффекторной молекулы в развитии клеточного иммунного ответа, реакций ГЗТ. Уровень продукции MIF, как правило, повышается при инфекциях и воспалительных процессах. Изучение способности мононуклеаров крови к усиленной продукции MIF давно используется в качестве одного из тестов для оценки функциональной активности T-лимфоцитов и специфической сенсibilизации клеток (реакция торможения миграции - РТМЛ) [17].

В последние годы показано, что продуцентами MIF кроме активированных T-лимфоцитов могут быть моноциты и макрофаги, которые отвечают продукцией и секрецией MIF, наряду с другими провоспалительными цитокинами, на индукцию бактериальным липополисахаридом (ЛПС). Кроме того, пресинтезированный MIF был обнаружен в передней доле гипофиза и была показана способность клеток передней доли гипофиза отвечать продукцией MIF на индукцию ЛПС. Усиленную секрецию цитокина *in vivo* вызывал кортикотропин-релизинг фактор (CRF), что было расценено как компонент стрессорной реакции. В связи с этим возникло предположение о том, что MIF может выполнять функции контр-регулятора иммунного ответа по отношению к глюкокортикоидам, которые известны как наиболее сильные ингибиторы воспаления и клеточного иммунного ответа. В физиологических концентрациях глюкокортикоиды индуцируют секрецию MIF макрофагами и T-лимфоцитами, хотя секрецию других провоспалительных цитокинов те же глюкокортикоиды подавляют. Очевидно, MIF контролирует противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов. Так, например, MIF блокировал протективный эффект дексаметазона на модели эндотоксического шока. Показана способность MIF противостоять ингибирующему действию глюкокортикоидов на

бирующему действию глюкокортикоидов на секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов: $TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL6$, $IL-8$. Уровень MIF может повышаться как следствие глюкокортикоидной терапии. Повышенный уровень MIF контролирует иммуносупрессирующие эффекты глюкокортикоидов: эндогенных или введенных для лечения. Отсюда анти - MIF стратегия может быть полезна для повышения иммуносупрессивного и протвовоспалительного действия глюкокортикоидов [17].

Противовоспалительные цитокины

Интерлейкин 4. К противовоспалительным цитокинам относится интерлейкин 4 ($IL-4$), который продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Т-хелперов 2 ($TH2$). Кроме того, ограниченная способность к выработке $IL-4$ была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга. Основная функция $IL-4$ - это контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. антительного ответа. $IL-4$ может активировать и Т-лимфоциты, а ЕК ингибирует. В еще большей степени проявляется его ингибирующее действие в отношении моноцитов/макрофагов. $IL-4$ снижает экспрессию FcR всех трех типов, угнетая тем самым антители-зависимую цитотоксичность и антители-зависимый фагоцитоз. $IL-4$ блокирует и спонтанную, и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов: $IL-1$, $IL-6$, $IL-8$, $TNF\alpha$ моноцитами и макрофагами, повышая одновременно продукцию G-CSF и M-CSF этими клетками. $IL-4$ блокирует продукцию супероксидных радикалов и PGE_2 , но стимулирует продукцию тромбоцит-активирующего фактора (PAF). Многие иммуномодулирующие эффекты $IL-4$ опосредованы его влиянием на продукцию других цитокинов. Противовоспалительный потенциал этого цитокина заслуживает внимания с точки зрения возможного его лечебного применения [70].

Интерлейкин 10 ($IL-10$) относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. $IL-10$ ингибирует: продукцию $IFN-\gamma$ Т-лимфоцитами и ЕК, продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, экспрессию рецепторов $TNF-\alpha$ и $IL-12$ на ЕК. Способность $IL-10$ ингибировать продукцию $IL-1$, $IL-6$, $TNF\alpha$ макрофагами и их окислительный взрыв связана с его способностью угнетать продукцию $IL-12$. Как правило, макрофаги продуцируют и секретируют последовательно: провоспалительные цитокины, в том числе $IL-12$, а затем $IL-10$, но с преобладанием $IL-12$.

в том числе IL-12, а затем IL-10, но с преобладанием IL-12. Однако иногда продукция IL-10 резко усиливается. Такое действие на макрофаги оказывают, например, иммунные комплексы. При этом избыток IL-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций [87].

Интерлейкин 13 (IL-13). Этот цитокин является продуктом активированных Т-лимфоцитов: как CD4⁺, так и CD8⁺. Среди CD4⁺ Т-лимфоцитов этот цитокин продуцируют и TH1, и TH2. По биологической активности IL-13 имеет много общего с IL-4 в том, что касается действия на В-лимфоциты и моноциты, макрофаги. Но в отличие от IL-4 IL-13 не действует на Т-лимфоциты. Эффекты его на моноциты/макрофаги весьма противоречивы: он повышает адгезию и выживаемость моноцитов, повышает экспрессию на них адгезионных молекул, молекул МНС II класса, соответственно усиливает антиген-презентирующую их функцию. Параллельно он снижает экспрессию FCγR I, II и III (CD64, CD32, CD16) и ингибирует АЗКЦТ, ингибирует продукцию макрофагами цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, G-CSF, GM-CSF и повышает синтез IL-1ra. На В-лимфоцитах IL-13 повышает экспрессию МНС II класса, поверхностных иммуноглобулинов, CD23, способствует переключению синтеза иммуноглобулинов на IgG4 и IgE. IL-13 способен самостоятельно индуцировать синтез IFNγ естественными киллерами, но в случае стимуляции синтеза того же IFNγ под влиянием IL-2 оказывает ингибирующее действие [93].

Трансформирующий ростовой фактор (TGFβ). Плеотропный и мультифункциональный цитокин продуцируется многими клетками, включая моноциты, макрофаги, активированные Т- и В-лимфоциты.

TGFβ участвует в процессах воспаления, тканеобразования, репарации. Он усиливает рост фибробластов и синтез коллагена, но угнетает деление кератиноцитов и является мощным ингибитором клеточного деления Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров. TGFβ ингибирует не только пролиферацию, но и функции иммунокомпетентных клеток: подавляет цитотоксическую активность CTL (CD8⁺Т-лимфоцитов), естественных киллеров, лимфокинактированных киллеров (LAK), ингибирует секрецию иммуноглобулинов активированными В-лимфоцитами. Рецепторы TGFβ широко распространены в тканях и экспрессированы на лимфоцитах, ЕК и других клетках. Важная противовоспалительная роль этого цитокина была показана на экспериментальной модели мышей с искусственным дефектом продукции TGFβ, которые быстро погибали при явлениях генерализованного воспаления и некроза тканей [46].

Цитокины, регулирующие специфический иммунный ответ

Цитокин	Продуценты	Основные эффекты
Интерлейкин 1 (IL-1)	Моноциты, макрофаги и др.	Активирует пролиферацию тимоцитов, TH2 CD4 ⁺ лимфоцитов, В-лимфоцитов, дифференцировку преВ-клеток, секрецию зрелыми В-клетками Ig, продукцию Т-клетками IL-2 и экспрессию на них IL-2R, продукцию макрофагами IL-6, TNF α , G-CSF, PGE
Интерлейкин 2 (IL-2)	CD4 ⁺ Т-лимфоциты: TH0 и TH1	Т-клеточный ростовой фактор, аутокринный и паракринный стимулятор Т-лимфоцитов. Активирует: пролиферацию Т-клеток, ЕК, дифференцировку Т-клеток (TH, CTL), экспрессию IL-2R на Т- и В-лимфоцитах, продукцию самого IL-2, IFN γ и других цитокинов, цитотоксичность ЕК, моноцитов, секрецию активированными В-лимфоцитами Ig всех изотипов

Продолжение табл. 13

Цитокин	Продуценты	Основные эффекты
Интерлейкин 4 (IL-4)	TH2 CD4 ⁺ Т-лимфоциты, тучные клетки	Ростовой фактор В-клеток и TH2 CD4 ⁺ Т-лимфоцитов. Активирует: пролиферацию В-клеток, TH2 CD4 ⁺ Т-лимфоцитов, тимоцитов, CTL, ЕК, дифференцировку TH2 и тучных клеток, экспрессию на В-клетках IL-4R, MHC II кл., Fc ϵ RII, созревание В-лимфоцитов, индуцирует переключение синтеза Ig с IgM на IgG1 или IgE. Ингибирует: продукцию макрофагами IL-1, TNF α , продукцию Т-клетками IFN γ , стимулирующие эффекты IL-2 на ЕК и В-лимфоциты
Интерлейкин 5 (IL-5)	TH2 CD4 ⁺ Т-лимфоциты	Фактор роста и дифференцировки эозинофилов. Активирует: пролиферацию тимоцитов, В-клеток, предшественников эозинофилов, дифференцировку эозинофилов, В-клеток, экспрессию на эозинофилах CR и FcR, продукцию ими лейкотриенов и реактивных кислородных радикалов, продукцию IgA В-клетками
Интерлейкин 6 (IL-6)	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты	Активирует: пролиферацию В-лимфоцитов, тимоцитов, Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Повышает экспрессию IL-2R на CTL и рецепторов других цитокинов на других клетках, продукцию IL-2 Т-клетками. Ингибирует пролиферацию и активацию макрофагов
Интерлейкин 7 (IL-7)	Стромальные клетки кост-	Фактор роста пре-В-клеток и пре-Т-клеток. Активирует: пролиферацию предшественников и зре-

Интерлейкин 9 (IL-9)	ного мозга, фибро-бласты, Т-лимфоциты	рых В-клеток, ранних тимоцитов, цитотоксичность CTL и ЕК, продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF α моноцитами/макрофагами
Интерлейкин 10 (IL-10)	Зрелые Т-лимфоциты	Активирует: пролиферацию TH, тучных клеток, миело-идных и других предшественников
	Макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты	Ингибирует: экспрессию МНС и костимулирующих молекул на APC, продукцию: IL-2, IL-4, IL-5, G-CSF, TNF, IFN γ активированными Т-клетками и ЕК, продукцию: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, G-CSF, GM-CSF, TNF α макрофагами, митоген-индуцированную пролиферацию TH1. Усиливает пролиферацию и продукцию IgG и IgA активированными В-клетками
Интерлейкин 12 (IL-12)	Макрофаги, В-лимфоциты	Активирует: пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, ЕК, продукцию ими IFN γ , цитотоксичность ЕК, CTL, способствует генерации TH1 CD4 ⁺ Т-лимфоцитов. Ингибирует индуцированную IL-4 продукцию В-клетками IgE и супрессирует TH2 ответ

Окончание табл. 13

Цитокин	Продуценты	Основные эффекты
Интерлейкин 13 (IL-13)	Активированные Т-лимфоциты	Активирует: экспрессию на В-клетках МНС II кл., CD23, CD71, CD72; экспрессию на моноцитах МНС II, CD11b, CD11c, CD18, CD29, CD49e; антиген-презентирующую функцию макрофагов. Способствует переключению синтеза Ig с IgM на IgG4 или IgE. Ингибирует: экспрессию на моноцитах Fc γ R I, II, III, и продукцию макрофагами IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , G-CSF, GM-CSF. Индуцирует синтез IFN γ ЕК, но ингибирует ответ ЕК на IL-2
Интерлейкин 14 (IL-14)	Активированные Т-лимфоциты	Активирует пролиферацию активированных В-лимфоцитов и поддерживает длительное размножение В-клеток. Ингибирует продукцию антител плазматическими клетками. Участвует в регуляции дифференцировки В-клеток памяти
Интерлейкин 15 (IL-15)	Мононуклеары крови, эпителиальные клетки	Фактор роста Т-лимфоцитов, аналогичный IL-2. Активирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и их функции
Интерферон гамма (IFN γ)	Т-лимфоциты: TH1 CD4 ⁺ и CD8 ⁺ , ЕК	Активирует: моноциты, макрофаги, ЕК, дифференцировку их предшественников, усиливает или индуцирует экспрессию МНС I, II классов на разных клетках кроме В-лимфоцитов. Активирует продукцию провоспалительных цитокинов. Будучи продуктом TH1, ингибирует: пролиферацию TH2, индуцированное IL-4 переключение синтеза Ig на IgE, но способствует переключению на IgG2.

Трансформирующий фактор роста бета (TGFβ)	Моноциты, макрофаги. Т-лимфоциты и другие клетки	Проявляет слабую противовирусную и туморингибирующую активность Ингибирует: пролиферацию Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, ЕК; активацию моноцитов и Т-лимфоцитов, цитотоксичность ЕК, СТЛ; продукцию IgG активированными В-клетками, а продукцию IgA - усиливает
---	--	--

Среди врожденных и приобретенных иммунодефицитов значительную часть составляют дефекты продукции или рецепции отдельных цитокинов. Нарушения регуляции продукции IL-2 и экспрессии рецепторов IL-2R были описаны при Т-клеточном лейкозе, вызванном вирусом HTLV-1. У таких больных IL-2 и IL-2R продуцируются конститутивно (без какой-либо индукции) и постоянно аутокринно стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов. В данном случае иммунодефицит заключается в избыточной, неконтрольной продукции цитокина и экспрессии его рецептора, что проявляется клинически лейкозом. Подобные нарушения регуляции синтеза IL-2 вносят вклад в патогенез: хронического активного гепатита, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аутоиммунного диабета [91]. Нарушения регуляции продукции другого цитокина TNFα могут служить компонентами патогенеза ряда заболеваний: септического шока, рассеянного склероза, иммунокомплексных аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА). Избыточная продукция IL-1 или недостаточная продукция его антагониста IL-1ra могут лежать в основе патогенеза ряда аутоагрессивных заболеваний. Описаны разнообразные заболевания, ассоциированные с избыточной продукцией IL-6. Повышенные уровни IL-8 обнаружены в псориазных поражениях кожи, при atopических дерматитах, в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом, в бронхо-альвеолярном лаваже от больных с идиопатическим фиброзом легких [15].

Наряду с дефектами регуляции, ведущими к избыточной продукции цитокинов и связанной с этим патологией, описаны отдельные генетические дефекты в локусах, ответственных за продукцию цитокинов или их рецепторов. При сцепленном с полом тяжелом комбинированном иммунодефиците (XSCID) был обнаружен дефект гена γ-цепи IL-2R. Эта γ-цепь является общим компонентом рецепторов для нескольких цитокинов: IL-4, IL-7, IL-9, IL-15. Поэтому мутация в этом единственном гене приводит к нарушению рецепции, как минимум пяти цитокинов. Причиной ТКИД может послужить и отсутствие транскрипции гена самого цитокина. Регуляция транскрипции гена IL-2 чаще всего нарушается из-за мутантных факторов транскрипции (NFAT-1 и др.) в области промотора IL-2. Приобретенные

дефекты продукции цитокинов нередко связаны с вмешательствами патогенных микроорганизмов, которые могут своими компонентами и продуктами индуцировать, стимулировать или ингибировать синтез цитокинов и экспрессию их рецепторов. Наиболее активными бактериальными компонентами являются липополисахариды клеточной стенки грам-отрицательных бактерий (ЛПС). Показана возможность мимикрии вирусами эффектов некоторых цитокинов. Так, геном вируса Эпштейна-Барр (EBV) кодирует белок с выраженной гомологией с IL-10, который имеет многие из цитокин-супрессирующих функций самого IL-10. Он оказывает стимулирующее действие на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, с чем связана поликлональная активация В-лимфоцитов под влиянием EBV. Вместе с тем этот вирусный белок, как и цитокин IL-10, ингибирует эффекторные механизмы клеточного иммунитета, подавляя активность TH1 и продукцию ими соответствующих цитокинов [15].

Иммуноглобулины (антитела)

Продуктами гуморального иммунного ответа являются специфические антитела - иммуноглобулины.

В сыворотке здорового человека около 65% общего белка составляет альбумин, а остальные белки принято делить в соответствии с их электрофоретической подвижностью на α , β и γ -глобулины. Фракции γ -глобулинов соответствуют антитела - иммуноглобулины (Ig). Это крупные, сложно устроенные молекулы гликопротеинов, состоящие из тяжелых и легких полипептидных цепей. Различают 5 типов тяжелых цепей (H-цепей): α , γ , δ , ϵ , μ и два типа легких цепей (L-цепей): κ и λ . Особенностью этих полипептидных цепей является отсутствие единого гена, кодирующего структуру всей полипептидной цепи. Всякий раз сборка такого гена происходит из отдельных сегментов. Этим обеспечивается бесконечное разнообразие структур молекул антител, способных распознать любую существующую в природе структуру антигена. Иными словами, набор (репертуар) специфических участков связывания в популяции иммуноглобулинов организма столь широк, что на любой попадающий в организм антигенный эпитоп (участок связывания) обязательно найдется строго комплементарный паратоп в составе антиген-связывающего фрагмента (Fab - фрагмента) какого-то иммуноглобулина [2].

Каждая молекула иммуноглобулина содержит две идентичные легкие и две идентичные тяжелые полипептидные цепи, каждая из которых, в свою очередь, состоит из нескольких доменов (клубков). Четырехцепочечная структура и структура доменов стабилизированы бисульфидными связями

между цепями и внутри цепей. На N-концах тяжелых и легких цепей расположены те самые вариабельные области, которые в сочетании и образуют антиген-связывающую структуру - паратоп в составе Fab-фрагмента. Три или четыре домена со стороны C-концов тяжелых цепей составляют константную часть молекулы - Fc-фрагмент. Поскольку в состав молекулы иммуноглобулина входят две легкие и две тяжелые цепи, они формируют два паратопа в составе двух Fab-фрагментов, т.е. антитело бивалентно: может соединиться с двумя идентичными антигенными эпитопами. Этому способствует наличие так называемой шарнирной области между первым и вторым доменами константного фрагмента тяжелых цепей, благодаря которой обеспечивается возможность пространственной ориентации Fab-фрагментов для связывания с антигенными эпитопами [18].

С тяжелыми цепями иммуноглобулинов связаны отдельные олигосахариды. Степень гликозилированности отражается на биологических свойствах иммуноглобулинов.

В соответствии с пятью типами тяжелых цепей различают пять классов (изотипов) иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. В нормальной сыворотке крови 80 % всех иммуноглобулинов составляют IgG, на долю IgM приходится 6 %, на долю IgA - 13 %, а на долю IgE и IgD - сотые или тысячные доли процента [24].

IgG единственный из иммуноглобулинов способен преодолевать плацентарный барьер и обеспечивать гуморальный иммунитет новорожденных первых месяцев жизни. Дополнительные порции материнского, содержащегося в молозиве, IgG поступают в кровоток новорожденного через слизистую кишечника. IgG составляют основную массу антител при вторичном иммунном ответе. IgG сравнительно легко выходит в тканевые жидкости, где обеспечивает антибактериальную и антитоксическую защиту [42].

IgM - пентамер, состоящий из пяти четырехцепочечных структур, его называют макроглобулином из-за высокой молекулярной массы. Поливалентность молекулы обеспечивает высокую суммарную avidность связывания антигенов со множественными эпитопами. IgM синтезируется раньше других классов в онтогенезе, может продуцироваться в организме плода в ответ на внутриутробную инфекцию. Этот класс иммуноглобулинов первым появляется на самых ранних стадиях гуморального иммунного ответа на инфекцию и у взрослых., т.е. представляет собой антитела первичного ответа. К этому классу иммуноглобулинов относятся изогемагглютинины групп крови: анти-А, анти-В [9].

IgA циркулирует в сыворотке в виде мономеров или димеров. Димер IgA может связываться с поли-иммуноглобулиновым рецептором на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток и в комплексе с этим ре-

цептором проникать в эпителиальные клетки. Внутри эпителиальной клетки такой комплекс подвергается протеолизу и через апикальную поверхность эпителиальной клетки секретуется образовавшийся комплекс димера IgA с фрагментом полиглобулинового рецептора, который получил название «секреторный компонент». Таким образом в состав секретов слизистых попадает секреторный IgA - SIgA, который обеспечивает местный иммунитет слизистых, препятствуя процессам адгезии и адсорбции возбудителей (бактерий и вирусов) на чувствительных клетках. Уровень продукции IgA значительно выше, чем у других классов иммуноглобулинов, так как у него короткий полупериод жизни и значительная часть его секретуется в виде SIgA [60].

В сыворотке здоровых людей IgE, как правило, не содержится или содержится в следовых количествах. Повышенное количество иммуноглобулинов этого класса встречается при глистных инвазиях, либо при аллергии атопического типа [88].

IgD находится на поверхности В-лимфоцитов, выполняя функции иммуноглобулиновых антиген-распознающих рецепторов. В процессе дифференцировки В-лимфоцитов эти рецепторы появляются первыми.

Каждый класс иммуноглобулинов несет свои особые изотипические антигенные детерминанты - эпитопы, расположенные в константных областях тяжелых и легких цепей. Благодаря этим антигенным изотипическим детерминантам можно определять с помощью соответствующих антител принадлежность иммуноглобулина к определенному классу.

Таблица 14

Характеристика классов (изотипов) иммуноглобулинов

Класс (изотип)	Мол. масса	Кон-ция в сыв-ке	Доля от всего Ig, %	1/2период жизни (дн.)	Локализация	Основные свойства
IgG	150000 (мономер)	5,0- 5,0	80	23	Поровну внутри и вне сосудов	Проходят через плаценту. Активируют комплемент. Связывают FcγR. Нейтрализуют токсины и вирусы. Опосредуют опсонизацию и АЗКЦТ. Доминируют при вторичном иммунном ответе
IgM	900000 (пентамер)	0,5- 4,0	6	5	Внутри сосудов	Доминируют при первичном ответе. Активируют комплемент
IgA	400000	0,5- 3,5	13	6	Внутри	Доминируют в секретах.

	(ди-мер)				сосудов и в секретах	Нейтрализуют вирусы. Препятствуют адгезии, адсорбции бактерий и вирусов
IgE	200000 (моно-мер)	0- 0,00002	0,002	3	На тучн. клетках и базо-филах	Опосредуют реакции гиперчувствительности анафилактического типа. Участвуют в противопаразитарном иммунитете.
IgD	180000 (моно-мер)	0 - 0,04	0,2	3	На В-лимфоцитах	В-клеточные рецепторы

Кроме того, в составе константных областей тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов могут быть выявлены аллотипические антигенные детерминанты, которыми определяются антигенные различия внутри одного и того же изоформа антител. Так, например, при ревматоидном артрите образуются аутоантитела (ревматоидный фактор) против определенного аллельного антигенного эпитопа в константной области IgG, с которыми они и образуют иммунные комплексы [9].

Вариабильным участкам тяжелых и легких цепей, формирующим паратоп, соответствуют идиотипические антигенные детерминанты. Антигенсвязывающие структуры, разные у антител разной специфичности, могут восприниматься и распознаваться иммунной системой организма как антигенные детерминанты, против которых в организме вырабатываются антиидиотипические антитела, участвующие в иммунорегуляции [62].

Биологические свойства антител. Молекула антитела выполняет два типа функций: связывание антигена на основе специфического распознавания эпитопа антигена паратопом антитела и эффекторные функции.

Распознавание и связывание антигенных эпитопов является функцией вариабельных областей иммуноглобулина, а эффекторные функции определяются константной областью. Связывание антигена приводит к конформационным изменениям в константной области, которые отражаются на эффекторных функциях антител: связывании комплемента, взаимодействии с FcR, экспрессии аллоантигенов и др.

Способность антител к специфическому связыванию с соответствующим антигеном принято характеризовать понятием «аффинность». Аффинность антител определяет те минимальные концентрации антигена и антител, при которых наступает эффективное взаимодействие. Высокоаффинные антитела связываются с комплементарными антигенами при низких концентрациях антигена или антител. Аффинность отражает жадность связывания одного паратопа с одним эпитопом. На самом деле в связыва-

нии участвуют не менее чем двухвалентные антитела и поливалентные антигены, за счет чего суммарная аффинность повышается и обеспечивается высокая авидность антисыворотки при мультивалентном связывании с множественными эпитопами антигенов [15].

Специфичность связывания антитела с антигеном не является абсолютной, так как многие антитела проявляют способность связывать различающиеся по структуре антигенные эпитопы. Возможно, в пределах одного паратопа существуют субрегионы для связывания разных эпитопов.

Эффекторные функции антител определяются особенностями Fc-фрагментов и поэтому различаются у разных классов и подклассов иммуноглобулинов.

Связывание и активация системы комплемента по классическому пути запускаются при взаимодействии белков системы комплемента со вторыми доменами тяжелых цепей двух четырехцепочечных молекул антител, связанных с одним антигеном или с близлежащими антигенами на клеточной поверхности. В таком взаимодействии необходимо участие двух мономерных молекул IgG, а пентамерной молекулы IgM достаточно одной [9].

Таблица 15

Важнейшие различия между субклассами IgG

Свойства	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Доля от всего IgG	70	20	7	3
Полупериод жизни	23	23	7	23
Связывание комплемента	+	+	+++	–
Прохождение через плаценту	++	±	++	++
Связывание с моноцитами (FcR)	+++	+	+++	±

На мембранах многих клеток, особенно лейкоцитов, экспрессированы рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов - FcR. Через эти рецепторы опосредованы разные биологические эффекты антител. Для связывания IgG существуют три различных рецептора: FcγR1, FcγR11, FcγR111 (соответственно: CD64, CD32, CD16). Высокоаффинный рецептор FcγR1 экспрессирован на моноцитах, макрофагах, гранулоцитах. Низкоаффинный рецептор FcγR11 экспрессирован не только на фагоцитах, но и на В-лимфоцитах. Рецептор промежуточной аффинности FcγR111 экспрессирован на моноцитах, макрофагах, естественных киллерах, отдельных Т-лимфоцитах. Все три типа рецепторов опосредуют фагоцитоз бактерий и других клеток, опсонизированных IgG. Все три типа рецепторов участвуют в антителоопосредованной клеточной цитотоксичности естественных киллеров и фагоцитов в отношении клеток-мишеней, несущих на мембране комплексы антиген - антитело (IgG). В качестве таких клеток-мишеней могут

выступать клетки, инфицированные вирусами, простейшими, или злокачественно трансформированные клетки самого организма. Через FcR опосредована индукция иммунными комплексами окислительного взрыва в фагоцитах, секреции ими TNF α , IL-6, лизосомных ферментов. Fc γ R на клетках плаценты опосредуют транспорт IgG из организма матери в организм плода. Эпителий кишечника новорожденных несет FcR, отличные от Fc γ R 1 - 111, которые обеспечивают транспорт IgG, полученного с пищей (молозивом матери), в кровотоки [90].

В большинстве случаев активация функций FcR происходит только после их сшивок или образования кластеров рецепторов на клеточной поверхности [30].

Многие цитокины и глюкокортикоиды регулируют экспрессию и функции Fc γ R: IFN γ , G-CSF, TGF β - стимулируют, а IL-4, TNF и глюкокортикоиды - угнетают. Кроме того, внутривенное введение иммуноглобулина используется для насыщения Fc γ R макрофагов с целью предупреждения усиленного фагоцитоза клеток организма, опсонизированных аутоантителами: тромбоцитов при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре или эритроцитов при аутоиммунной гемолитической анемии [15].

Таблица 16

Свойства Fc γ - рецепторов

Типы Fc γ R	Обозначения CD	Связывание изотипов IgG	Экспрессия на клетках	Цитокины, регулирующие экспрессию Fc γ R	
				стимуляция	ингибция
Fc γ R I	CD64	IgG1=IgG3>IgG4>IgG2	Моноциты, макрофаги, гранулоциты	IFN γ , G-CSF	IL-4, глюкокортикоиды
Fc γ R II	CD32	IgG1=IgG3>IgG2, IgG4	Моноциты, макрофаги, гранулоциты		IL-4
Fc γ R III	CD16	IgG1, IgG3 > IgG2, IgG4	Моноциты, макрофаги, естественные киллеры, Т-лимфоциты	TGF β	IL-4, TNF, глюкокортикоиды

Для IgE существуют два разных по аффинности рецептора. Высокоаффинный рецептор Fc ϵ R1 экспрессирован на тучных клетках и базофилах, опосредует их дегрануляцию и секрецию медиаторов в ответ на сшивку этих рецепторов при взаимодействии причинного аллергена с двумя соседними молекулами IgE, фиксированными на таких рецепторах [55]. Низкоаффинный рецептор Fc ϵ R11 (CD23) обнаружен на незрелых В-

лимфоцитах, Т-лимфоцитах, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах, дендритных клетках. Этот рецептор также играет роль в реакциях гиперчувствительности немедленного, анафилактического типа, опосредованных IgE. Регуляция экспрессии этого рецептора также зависит от цитокинов и глюкокортикоидов: на В-лимфоцитах ее усиливает IL-4, а TGF β , интерфероны и глюкокортикоиды угнетают, а на моноцитах IFN γ усиливает экспрессию CD23. Растворимая форма CD23 (SCD23) выполняет многие биологические функции, присущие цитокинам: является Т-клеточным ростовым фактором, ингибирует миграцию моноцитов. В то же время SCD23 является IgE-связывающим фактором, регулирует синтез IgE и его активность [25].

Рецепторы для IgA (Fc α R) имеются на гранулоцитах и моноцитах. Рецепторы для IgM (Fc μ R) присутствуют на естественных киллерах, В-лимфоцитах. На эпителиальных клетках присутствуют поли-иммуноглобулиновые рецепторы для полимерных иммуноглобулинов: димеров IgA и пентамеров IgM [60].

Следует отметить способность некоторых патогенных бактерий (стафилококков, стрептококков, *H.influenzae*) и даже вирусов (вирусы герпеса) продуцировать или кодировать FcR-подобные Ig-связывающие структуры [42].

Недостаточность иммуноглобулинов может быть врожденной или приобретенной. Причинами недостаточности иммуноглобулинов могут быть: дефекты пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, нарушения регуляции синтеза иммуноглобулинов или переключения на другой изотип, связанные с дефектами Т-хелперов или соответствующих цитокинов, общая недостаточность белкового синтеза, ускорение катаболизма молекул иммуноглобулинов или их разрушение протеолитическими ферментами [15].

В возрасте 5-6 месяцев у детей нередко развивается «транзиторная гипогаммаглобулинемия». Полученные от матери через плаценту IgG исчезают и должны замещаться собственными IgG. Недоношенные дети к этому времени еще не синтезируют собственных IgG. Иногда и у ребенка, рожденного в срок, при нормальном уровне IgM и IgA отстает синтез IgG. Продолжительность такого транзиторного дефекта колеблется от нескольких месяцев до двух лет. При этом количество В-лимфоцитов в крови остается в пределах нормы. При отсутствии клинических проявлений не рекомендуется таким детям вводить препараты иммуноглобулина, а сроки плановой вакцинации рекомендуется перенести, т.к. на фоне иммунодефицита вакцинация будет не эффективной, а в случае применения живых ослабленных вакцин может быть опасна. Среди наиболее распространенных клинических синдромов иммунодефицитов с преобладанием недостаточ-

ности иммуноглобулинов описана «общая вариабельная гипогаммаглобулинемия», которая проявляется, как правило, во второй или третьей декаде жизни хроническими, умеренной тяжести пиогенными инфекциями, локализованными чаще в респираторном тракте. Для таких больных характерно присутствие В-лимфоцитов в крови при резко сниженном уровне иммуноглобулинов всех классов, причем снижение разных классов может быть выражено в разной степени. Иммунодефицит может носить транзиторный или рецидивирующий характер. В последнем случае наблюдается повышенная частота аутоиммунных заболеваний: СКВ, гемолитической анемии, аутоиммунной тромбоцитопении. Как при транзиторной гипогаммаглобулинемии у детей, так и при общей вариабельной гипогаммаглобулинемии у взрослых В-лимфоциты по каким-то причинам не созревают в антителопродуцирующие плазматические клетки. Уровень дефекта дифференцировки В-лимфоцитов у разных больных разный: от отсутствия пролиферации В-клеток в ответ на антигенный стимул до нормальной пролиферации В-клеток, но с последующей секрецией только IgM или неспособностью гликозилировать (- цепи IgG. По клиническим показаниям у взрослых проводят заместительную терапию введением препаратов донорского иммуноглобулина. Другой вариант иммунодефицита - селективный дефект иммуноглобулинов одного из классов (изотипов) иммуноглобулинов, фигурирует под названием «дисгаммаглобулинемия». Чаще всего встречается селективный дефект IgA, количество которого может составлять 1 -3% от нормального уровня в сыворотке здоровых людей (такой дефицит обнаруживается у 1 из 700 здоровых доноров). Избирательная недостаточность IgA у части лиц остается бессимптомной, а у части лиц проявляется рецидивирующими инфекциями респираторного, желудочно-кишечного или мочеполового тракта, пищевой или респираторной аллергией. При селективном дефекте IgA не рекомендуется заместительная терапия введением суммарного препарата донорского иммуноглобулина, так как доля IgA в нем относительно мала, но при повторном введении он может вызвать анафилактическую реакцию. Селективный дефицит IgG2 или IgM у детей клинически проявляется повторными отитами, синуситами, пневмониями, вызванными капсульными бактериями. У таких пациентов отсутствует гуморальный ответ на соответствующую инфекцию или вакцинацию полисахаридными бактериальными вакцинами. Предполагается дефект стимулирующих поверхностных молекул или цитокинов, ответственных за переключение синтеза иммуноглобулинов. Например, описана сцепленная с полом мутация гена, кодирующего белок CD40L на поверхности Т-лимфоцитов - лиганд В-клеточного поверхностного белка CD40, ответственного за переключение синтеза с IgM на другие изотипы. У детей (мальчиков) с такой мутацией синтезируются антитела только изотипа IgM. Нередко встречается ассоциированный дефект IgG2 и IgG4 и/или IgE без клиниче-

ских проявлений. Селективный дефект (- цепей полностью компенсируется усиленной продукцией (-цепей [15].

Некоторые бактерии продуцируют протеазы, специфичные для иммуноглобулинов. *H.influenzae*, *S.pneumoniae* секретируют ферменты, которые избирательно разрушают секреторный IgA или другие изотипы иммуноглобулинов [9].

Формы специфического иммунного ответа

Различают две основные формы специфического иммунного ответа: гуморальный и клеточный.

Гуморальный иммунный ответ подразумевает продукцию специфических антител в ответ на воздействие чужеродного антигена. Основную роль в реализации гуморального ответа играют В-лимфоциты, которые под влиянием антигенного стимула дифференцируются в антителопродуценты. Однако В-лимфоциты, как правило, нуждаются в помощи Т-хелперов и антиген-презентирующих клеток.

Клеточный (клеточно-опосредованный) иммунный ответ подразумевает накопление в организме клона Т-лимфоцитов, несущих специфические для данного антигена антиген-распознающие рецепторы и ответственных за клеточные реакции иммунного воспаления - гиперчувствительности замедленного типа, в которых кроме Т-лимфоцитов участвуют макрофаги [2].

Особой формой специфического иммунного ответа на контакт иммунной системы с чужеродным антигеном является формирование иммунологической памяти, которая проявляется в способности организма отвечать на повторную встречу с тем же антигеном так называемым вторичным иммунным ответом более быстрым и более сильным. Эта форма иммунного ответа связана с накоплением клона долгоживущих клеток памяти, способных распознать антиген и ответить ускоренно и усиленно на повторный контакт с ним [3].

Альтернативной формой специфического иммунного ответа является формирование иммунологической толерантности, т.е. неответаемость на собственные антигены организма (аутоантигенов). Такая толерантность приобретает организм в период внутриутробного развития, когда функционально незрелые лимфоциты, потенциально способные распознавать собственные антигены, в тимусе вступают в контакт с этими антигенами, что приводит к их гибели или инактивации (негативная селекция) [9].

Любая форма иммунного ответа начинается с распознавания чужеродного антигена, т.е. его связывания со специфическим рецептором на мем-

бране зрелого лимфоцита. Такие специфические рецепторы присутствуют на мембранах лимфоцитов до встречи с антигеном. Огромное их разнообразие обеспечивает широкий репертуар клонов лимфоцитов и возможность распознать любой чужеродный антиген. Специфическое распознавание и связывание антигена с антиген-распознающим рецептором влечет за собой активацию лимфоцита, которая проявляется его усиленной пролиферацией (клональной экспансией), т.е. накоплением клона антиген-специфических лимфоцитов, и последующей дифференцировкой лимфоцитов с приобретением ими эффекторных функций. Результатом эффекторной фазы иммунного ответа является элиминация антигена при участии активированных лимфоцитов, их продуктов, а также других клеток и механизмов неспецифической защиты, вовлекаемых лимфоцитами в специфический иммунный ответ: фагоцитирующих клеток, НК-клеток, системы комплемента [42].

Основными функциями иммунной системы являются: защита организма от патогенных микробов и противоопухолевый надзор. В выполнении этих функций участвуют как механизмы неспецифической защиты, так и специфический иммунный ответ на конкретные инфекционные или опухолевые антигены. Специфический иммунный ответ усиливает механизмы неспецифической защиты, делает их более целенаправленными [42].

Иммунный ответ, направленный против внеклеточно паразитирующих бактерий (стафилококки, стрептококки, возбудители дифтерии, кишечных инфекций, клостридии и др.), преследует две цели: элиминацию самих бактерий и нейтрализацию их токсинов. Главную протективную (защитную) роль при этом играет гуморальный иммунный ответ, проявляющийся синтезом специфических антител-иммуноглобулинов. В реализации такого ответа участвуют В-лимфоциты, Т-хелперы и антигенпредставляющие клетки. Протективное действие специфических антител - иммуноглобулинов IgM и IgG реализуется с помощью нескольких эффекторных механизмов: опсонизации бактерий и усиления их фагоцитоза через FcR и CR1-рецепторы фагоцитов; нейтрализации бактериальных экзотоксинов; активации системы комплемента с последующим бактериолитическим действием ее мембран-атакующего комплекса. Кроме того, специфические антитела класса иммуноглобулина А, присутствующие на поверхности слизистых оболочек (секреторные антитела), препятствуют колонизации слизистых бактериями и участвуют в нейтрализации их токсинов [9].

Основная протективная роль в иммунном ответе, направленном против внутриклеточных паразитов (микобактерий туберкулеза, грибов, простейших, вирусов), принадлежит клеточным механизмам. Способность переносимых микробов переживать и размножаться внутри клеток делает их защищенными от действия антител и системы комплемента. Резистент-

ность к антимикробным факторам макрофагов позволяет им длительно переживать внутри этих клеток. Для элиминации таких микробов необходим специфический клеточно-опосредованный ответ. Специфичность его определяется антиген-распознающими $CD8^+$ Т-лимфоцитами, которые пролиферируют, активируются и формируют клон эффекторных цитотоксических лимфоцитов - CTL [35].

Решающий момент специфического иммунного ответа - это ответ $CD4^+$ - Т-лимфоцитов хелперов на распознавание антигена. На этом этапе определяется форма иммунного ответа: с преобладанием антител (гуморального) или с преобладанием клеточных реакций (гиперчувствительности замедленного типа). Направление дифференцировки $CD4^+$ лимфоцитов, от которого зависит форма специфического иммунного ответа, контролируется цитокинами, образующимися в ходе воспалительной реакции. Так, в присутствии интерлейкина-12 и интерферона-гамма $CD4^+$ -лимфоциты дифференцируются в воспалительные ТН1-клетки, начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-2, интерферон-гамма, туморнекротизирующий фактор, и определяют клеточный характер специфического иммунного ответа. Присутствие интерлейкина-12 обеспечивается его продукцией макрофагами, а интерферона-гамма - естественными киллерами, активированными в раннюю фазу ответа на внутриклеточно паразитирующие бактерии и вирусы. В отличие от этого, в присутствии интерлейкина-4 $CD4^+$ -лимфоциты дифференцируются в хелперы ТН2, которые начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор и запускают гуморальный иммунный ответ, то есть синтез специфических антител - иммуноглобулинов. Возможный источник интерлейкина-4 - тучные клетки и базофилы, которые активируются при контакте с некоторыми паразитами и аллергенами. Воспалительные ТН1-лимфоциты нужны для борьбы с внутриклеточными паразитами, а хелперы ТН2 нужны для эффективной защиты против внеклеточных паразитов. Между этими двумя субпопуляциями $CD4^+$ -клеток отношения антагонистические: интерлейкин-4 ингибирует генерацию воспалительных ТН1 и продукцию интерферона-гамма, а интерферон-гамма ингибирует пролиферацию ТН-2, продукцию интерлейкина-4 и его активность [42].

Физиологический иммунодефицит с преобладанием недостаточности клеточного иммунного ответа развивается в преклонном возрасте (старше 55 лет). У стариков, как правило, становятся отрицательными кожно-аллергические реакции (ГЗТ) на широко распространенные инфекционные антигены (туберкулин, кандидозный антиген) и не вырабатывается ГЗТ-ответ на стандартный индуктор ДНХБ. Недостаточность клеточного им-

мунного ответа у стариков может быть связана с дефектами Т-лимфоцитов или антиген-презентирующих клеток. Так, количество клеток Лангерганса в коже стариков снижено вдвое. Т-лимфоциты отличаются сниженной продукцией IL-2 и экспрессией IL-2R. Т-лимфоциты стариков отличаются также сниженной продукцией IL-3, IFN γ , GM-CSF. Описаны также отдельные дефекты моноцитов в старческом возрасте. Старческий иммунодефицит относительно мягок. Клинически он может проявиться рецидивами туберкулеза или герпетической инфекции, защита от которых является преимущественно клеточно-опосредованной [15].

Одной из причин ослабления клеточных реакций специфического иммунитета (ГЗТ) является нарушение белково-энергетического питания.

Наиболее существенной причиной развития вторичных иммунодефицитов с преобладанием дефектов клеточного иммунного ответа является лечебное применение иммунодепрессантов и цитостатиков. Т-лимфоциты становятся основными мишенями действия этих препаратов и наиболее ярко проявляются индуцированные ими дефекты ГЗТ [23].

Дефекты специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа могут быть следствием вмешательства инфекционных агентов. Например, геном аденовирусов кодирует белок, препятствующий транскрипции и трансляции антигенов гистосовместимости МНС I класса. Другой продукт гена аденовируса может связываться непосредственно с МНС I класса в цитоплазме клеток и препятствовать их экспрессии на клеточных мембранах. Это приводит к снижению экспрессии молекул МНС I на поверхности клеток и предохраняет инфицированные клетки от атаки CD8⁺ CTL. Герпес-вирусы способны снижать экспрессию антигенов МНС I и II классов, адгезионных молекул ICAM-1 и LFA-3. Риновирусы связываются с ICAM-1 (CD54) на эпителиальных клетках, используя эти адгезионные молекулы в качестве собственных рецепторов [15].

Кроме того, микроорганизмы могут продуцировать молекулы, связывающие, ингибирующие или имитирующие активность отдельных цитокинов, выполняющих регуляторные и эффекторные функции в специфическом иммунном ответе. Способностью связывать цитокины обладают некоторые бактериальные токсины. Некоторые простейшие секретируют продукты, ингибирующие пролиферацию лимфоцитов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные нарушения развития, дифференцировки иммунокомпетентных клеток, их функционирования, синтеза их продуктов или регуляции этих процессов ведут к нарушениям иммунологических функций. Эти нарушения могут оставаться бессимптомными или проявляются клинически

и по тяжести клинические проявления колеблются от мягких до фатальных. Такие нарушения могут касаться основных клеток иммунной системы: Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов, естественных киллеров и их продуктов: белков системы комплемента, иммуноглобулинов, цитокинов.

Значительная часть нарушений связана с генетическими или приобретенными дефектами продукции иммунокомпетентных клеток или их функций. Другие случаи иммунодефицитов связаны с малигнизацией иммунокомпетентных клеток и их неконтролируемой пролиферацией, чрезмерным накоплением их продуктов. Разнообразными могут быть клинические проявления нарушений регуляции иммунологических функций: нерегулируемой активации системы комплемента, нерегулируемой продукции и рецепции цитокинов [9].

Иммунодефициты принято делить на врожденные (генетически детерминированные) и приобретенные в течение индивидуальной жизни как результаты инфекций и других повреждающих и неблагоприятных воздействий. Кроме того, различают первичные иммунодефициты, при которых именно иммунологический дефект является причиной заболевания, и вторичные иммунодефициты, когда иммунологический дефект является результатом других заболеваний или лечебных воздействий. Характеристика иммунодефицита как первичного или вторичного обеспечивает адекватный подход к иммунокоррекции.

Среди факторов, предрасполагающих и ведущих к развитию иммунодефицитов, различают генетические факторы (не только генетические дефекты, но и индивидуальные особенности набора антигенов гистосовместимости МНС I и II классов) и факторы окружающей среды. Особую группу составляют возрастные и физиологические иммунодефициты: транзиторные у новорожденных детей и беременных женщин и более стойкие у стариков. Значительная часть иммунодефицитов связана с воздействием на организм и, в частности, на иммунную систему экологических факторов: питания, климатических и различных загрязнений окружающей среды. Среди причин иммунодефицитов фигурируют и социальные факторы: алкоголизм, наркомания, табакокурение. К сожалению, не малую долю иммунодефицитов составляют ятрогенные иммунодефициты: результаты применения иммуносупрессирующей терапии [23].

Тесные двусторонние связи существуют между инфекциями и иммунодефицитами. Многие инфекционные агенты способны непосредственно инфицировать иммунокомпетентные клетки, что ведет к нарушениям их пролиферации, дифференцировки и функций. В других случаях развитие иммунодефицитов является следствием повреждающего действия на иммунную систему инфекционных агентов, опосредованного нарушениями иммунорегуляции в ходе специфического иммунного ответа. С другой сто-

роны, наиболее частыми клиническими проявлениями иммунодефицитов служат рецидивирующие, затяжные, тяжело протекающие инфекции: бактериальные, вирусные, грибковые.

Не менее тесные связи существуют между иммунодефицитами и злокачественным ростом. Малигнизация иммунокомпетентных клеток, их нерегулируемая пролиферация нередко являются причинами развития иммунодефицитов. Вместе с тем, одним из частых клинических проявлений иммунодефицитов являются злокачественные новообразования.

Иммунодефициты, связанные с нарушениями иммунорегуляции, приводящие к утрате механизмов контроля иммунного ответа, могут приводить к развитию аутоиммунных заболеваний на фоне утраты иммунологической толерантности к собственным антигенам.

Иммунодефициты нередко становятся пусковым звеном в патогенезе аллергических заболеваний, которые развиваются как результат нарушения иммунорегуляции.

Таблица 17

Основные иммунологические дефекты и их клинические проявления

Дефекты	Механизмы	Клинические проявления
Тяжелые комбинированные дефекты Т- и В-лимфоцитов, гуморального и клеточного иммунного ответов	Дефект аденозиндезаминазы, дефект пуриноклеозидфосфорилазы. Дефект экспрессии молекул МНС I и II классов. CD3 γ или (дефицит, CD8 дефицит. Дефекты цитокинов, цитокиновых рецепторов (например, IL-2R), внутриклеточных сигнал-трансдуцирующих систем	Острые и хронические инфекции, вызванные бактериями, вирусами, грибами, простейшими, в том числе оппортунистические инфекции, вызванные представителями нормальной микрофлоры
Дефекты В-лимфоцитов, гуморального иммунного ответа	Дефекты пролиферации, дифференцировки и активации В-лимфоцитов. Дефекты продукции и секреции Ig. Дефекты Т-хелперов (TH2). Дефекты цитокинов, цитокиновых рецепторов и внутриклеточной трансдукции сигналов	Рецидивирующие бактериальные инфекции: средний отит, хроническая пневмония, вызванные капсульными бактериями, и другие
Дефекты Т-лимфоцитов, клеточно-опосредованного иммунного ответа	Дефекты пролиферации, дифференцировки и активации Т-лимфоцитов. Дефекты поверхностных рецепторов и антигенов: CD3, CD4/CD8, CD28, IL-2R, МНС I, II кл. Дефекты цитокинов, цитокиновых рецепторов и внутриклеточной трансдукции сигналов (NF-AT, G-протеин и др.)	Повышенная чувствительность к инфекциям, вызванным вирусами, грибами и простейшими. Рецидивирующие инфекции с склонностью к генерализации
Дефекты фагоцитоза: фагоцитирующих клеток и	Дефекты пролиферации и дифференцировки клеток -предшественников миеломоноцитопоэза. Дефекты функ-	Генерализованные инфекции, вызванные низковирулентными бактериями, в том числе -

опсопинов	ций фагоцитов: адгезии (синтеза CD18, фукозилтрансферазы), подвижности, микробицидности, метаболические дефекты фагоцитов (G6PD, миелопероксидазы). Дефекты опсопинов: компоненты комплемента и антител. Дефекты цитокинов, цитокиновых рецепторов и внутриклеточной трансдукции сигналов	оппортунистические инфекции, инфекции, вызванные гноеродными бактериями с нарушениями процессов нагноения и заживления ран
-----------	---	--

Окончание табл. 17

Дефекты	Механизмы	Клинические проявления
Дефекты естественных киллеров	Дефекты пролиферации, дифференцировки, активации ЕК, продукции и рецепции цитокинов, цитотоксичности	Вирусные инфекции с наклонностью к рецидивированию и генерализации, повышена частота злокачественных опухолей, лимфопролиферативных заболеваний
Дефекты системы комплемента	Дефекты продукции компонентов комплемента, или их ингибиторов, или экспрессии их рецепторов	Рецидивирующие бактериальные инфекции, вызванные гноеродными бактериями, чаще - нейссериями, и аутоиммунные заболевания (СКВ и др.). Ангioneвротический отек

БИБЛИГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992.
2. Ройт А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991. - 328 с.
3. Abbas A., Lichtman A., Pober J. Cellular and molecular immunology. New York.: W. B. Saunders Company, 1991.
4. Aggarwal B., Pocsik E. Cytokines: from clone to clinic // Arch. Biochem. Biophys., 1992, v. 292, P. 335-345.
5. Arnaiz-Villena A., Timon M., Rodriguez-Gallego C. Human T-cell activation deficiencies // Immunology Today, 1992, v. 13, P. 184-189.
6. Austyn J. M. New insight into the mobilization and phagocytic activity of dendritic cells // J. Exp. Med., 1996, p. 1287-1292.
7. Bancroft G. J. The role of natural killer cells in innate resistance to infection // Current Opinion in Immunology, 1993, v. 5, P. 503-510.
7. Baron S., Tyring S., Fleischmann W. et al. The interferons: mechanisms of action and clinical applications // JAMA, 1991, v. 266, P. 1375-1384.
9. Benjamini E., Sunshine G., Leskowitz S. Immunology, a short course. WILEY-LISS, New York, 1996, 451 p.
10. Bevilacqua M. Endothelial cell-leukocyte adhesion molecules // Annu. Rev. Immunol., 1993, v. 11, P. 767-773.
11. Bhakdi S., Tranum-jensen T. Complement lysis: a hole is a hole // Immunology Today, 1991, v. 12, P. 318-324.
12. Billiau A. Interferon- γ in autoimmunity // Cytokine & Growth Factor, 1996, v. 7, P. 25- 34.
13. Biron Ch., Gazzinelly R. Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome // Current Opinion in Immunology, 1995, v. 7, P. 485-496.
14. Bloom B., Salgame P., Diamond B. Revisiting and revising supressor T cells // Immunology Today, 1992, v. 13, P. 131-136.
15. Bona C., Bonilla F. Textbook of immunology, second ed., Harwood Acad. Publ., Amsterdam, 1996, 406 p.
16. Boyd J., Tucek C., Godfrey D. et al. The thymic microenvironment // Immunology Today, 1993, v. 14, P. 445-449.
17. Bucala R. MIF re-discovered: pituitary hormone and glucocorticoid-induced regulator of cytokine production // Cytokine & Growth Factor, 1996, v. 7, P. 19-24.
18. Burton D. Immunoglobulin G: functional sites // Mol. Immunol., 1985, v. 22, P. 161-166.
19. Carding S., Hayday A., Bottomly K. Cytokines in T cell development // Immunology Today, 1991, v. 12, P. 239-244.
20. Chen J., Alt F. Gene rearrangement and B-cell development // Current Opinion Immunol., 1992, v. 5, P. 194-206.
21. Clark E., Ledbetter J. How B and T cells talk to each other // Nature, 1994, v. 367, P. 425-427.

22. Cournoyer D., Caskey C. Gene therapy of the immune system // *Annu Rev Immunol.*, 1993, v. 11, P. 297-304.
23. Dale M., Foreman J., Fan T. (Ed.) *Textbook of immunopharmacology*. Oxford.:Blackwell Scientific Publication, 1994.
24. Davies D., Metzger H. Structural basis of antibody function // *Annu. Rev. Immunol.*, 1983, v. 1, P. 87-96.
25. Delespesse G., Sarfati M., Wu C. et al. The low-affinity receptor for IgE // *Immunol. Rev.*, 1992, v. 125, P. 77-83.
26. Dinarello C., Wolff S. The role of interleukin-1 in disease // *N. Engl. J. Med.*, 1993, v. 328, P. 106-115.
27. Doherty T. M. T-cell regulation of macrophage function // *Current Opinion in Immunology*, 1995, V. 7, P. 400-404.
28. Erdei A., Fust G., Gergely J. The role of C3 in the immune response // *Immunology Today*, v. 12, P. 332-337.
28. Frank M., Fries L. The role of complement in inflammation and phagocytosis // *Immunology Today*, 1991, v. 12, P. 322-328.
29. Fridman W. Fc receptors and immunoglobulin binding factors // *FASEB J.*, 1991, v. 5, P. 2684-2689.
30. Gazzinelli R. Molecular and cellular basis of interleukin12 activity in prophylaxis and therapy against infectious diseases // *Molecular Medicine Today*, 1996, v. 2, P. 258-267.
31. Gearing A., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease // *Immunology Today*, 1993, v. 14, P. 506-511.
32. Geertsma M. F. Role of pulmonary surfactant in the antibacterial functions of human monocytes. *Proefschrift Leiden*, 1993.
33. Gordon S., Clarke S., Greaves D., Doile A. Molecular immunobiology of macrophages: recent progress // *Current Opinion in Immunology*, 1995, v. 7, P. 24-33.
34. Hall B., Joiner K. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defences // *Immunology Today*, 1991, v. 12, P. A22.
35. Halpern M. Human nonspecific suppressive lymphokines // *J. Clin. Immunol.*, 1991, v. 11, P. 1-8.
36. Hamilton J. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages - some controversies // *Immunology Today*, 1993, v. 14, P. 18-23.
37. Harnett M. Antigen receptor signalling: from the membrane to the nucleus // *Immunology Today*, 1994, v. 15, P. 1-5.
38. Heinrich P., Castell J., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response // *Biochem. J.*, 1990, v. 265, P. 621-629.
39. Hogg N., Berlin C. Structure and function of adhesion receptors in leukocyte trafficking // *Immunology Today*, v. 16, P. 327-330.
40. Jaattela M. Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor α / cachectin // *Laboratory Investigation*, 1991, v. 64, P. 724-741.
41. Janeway Ch. A. Travers P. *Immunobiology*. London.: Current Biology Ltd, 1994.

42. Juius M., Maroun C., Haughn L. Distinct roles for CD4 and CD8 as co-receptors in antigen receptor signalling // *Immunology Today*, 1993, v. 14, P. 177-182.
43. Justement L., Brown V., Lin J. Regulation of B cell activation by CD45: a question of mechanism // *Immunology Today*, 1994, v. 15, P. 399-404.
44. Kaufman S. Immunity to intracellular bacteria // *Annu. Rev. Immunol.*, 1993, v. 11, P. 129-140.
45. Kehrl J., Taylor A., Kim S., Fauci A. Transforming growth factor- β is a potent negative regulator of human lymphocytes // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1991, v. 628, P. 345-354.
46. Kinoshita T. Biology of complement: the overture // *Immunology Today*, v. 12, P. 291-296.
47. Knight S., Stagg A. Antigen presenting cell types // *Current Opinion Immunol.*, 1993, v. 5, P. 374-385.
48. Lanzavecchia A. Mechanisms of antigen uptake for presentation // *Current Opinion in immunology*, 1996, p. 348-354.
49. Lehrer R., Lichtenstein F., Ganz T. Defensins // *Annu. Rev. Immunol.*, 1993, v. 11, P. 105-115.
50. Lopez A., Elliot M., Woodcock J., Vadas M. GM-CSF, IL-3, IL-5: cross - competition on human haemopoietic cells // *Immunology Today*, 1992, v. 13, P. 495-501.
51. Mackay C. T-cell memory: the connection between function, phenotype and migration pathways // *Immunology Today*, 1991, v. 12, P. 189-195.
52. Mackay C., Imhof B. Cell adhesion in the immune system // *Immunology Today*, 1993, v. 14, P. 99-104.
53. Mason J., Haskard D. The clinical importance of leucocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation // *Vascular Medicine Review*, 1994, v. 5, P. 249-275.
54. Metzger H. The receptor with high affinity for IgE // *Immunol. Rev.*, 1992, v. 125, P. 37-42.
55. Moller G. The B-cell antigen receptor complex // *Immunol. Rev.*, 1993, v. 132, P. 5-15.
56. Morgan B., Walport M. Complement deficiency and disease // *Immunology Today*, 1991, v. 12, P. 301-306.
57. Moss P., Rosenberg W., Bell J. The human T cell receptor in health and disease // *Annu. Rev. Immunol.*, 1992, v. 10, P. 71-78.
58. Mossman T. Cytokine secretion phenotypes of TH cells: how many subsets, how much regulation? // *Res. Immunol.*, 1991, v. 142, P. 9-15.
59. Mostov K. Transepithelial transport of immunoglobulins // *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, v. 12, P. 63-68.
60. Neeffjes J., Momburg F. Cell biology of antigen presentation // *Curr. Opinion Immunol.*, 1993, v. 5, P. 27-39.
61. Nisonoff A. Idiotypes: concepts and applications // *J. Immunol.*, 1991, v. 147, P. 2429-2436.

62. Nossal G. Negative selection of lymphocytes // *Cell*, 1994, v. 76, P. 229-238.
63. O'Rourke F., Mescher M. The role of CD8 in cytotoxic T lymphocyte function // *Immunology Today*, 1993, v. 14, P. 183-188.
64. Pabst R. Is BALT a major component of the human lung immune system? // *Immunology Today*, 1992, v. 13, P. 119-122.
65. Pardi R., Inverardi L., Bender J. Regulatory mechanisms in leukocyte adhesion // *Immunology Today*, 1992, v. 13, P. 224-230.
66. Parker D. T cell - dependent B cell activation // *Annu. Rev. Immunol.*, 1993, P. 331-341.
67. Parkman R. The biology of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. // *Adv. Immunol.*, 1991, v. 49, P. 381-388.
68. Pascual M., French L. Complement in human diseases: looking toward the 21st century // *Immunology Today*, 1995, v. 16, P. 58-64.
69. Paul W. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine // *Blood*, 1991, v. 77, P. 1859-1865.
70. Peters J. H., Gieseler R., Thiele B., Steinbach F. Dendritic cells: from ontogenetic orphans to myelomonocytic descendants // *Immunology today*, 1996, v. 17, p. 273-278.
71. Pierce J. et al. Salicylates inhibit I κ B- α phosphorylation, endothelial-leukocyte adhesion molecule expression, and neutrophil transmigration // *J. of Immunology*, 1996, v. 156, P. 3961-3969.
72. Powrie F., Coffman R. Cytokine regulation of T cell function: potential for therapeutic intervention // *Immunology Today*, 1993, v. 14, P. 270-275.
73. Reiner N. Altered cell signalling and mononuclear phagocyte deactivation during intracellular infection // *Immunology Today*, 1994, v. 15, P. 374-380.
74. Reth M. B cell antigen receptors // *Curr. Opin Immunol*, 1994, v. 6, P. 3-14.
75. Reth M. Antigen receptors on B lymphocytes // *Annu. Rev. Immunol.*, 1992, v. 10, P. 97-108.
76. Robey E., Fowlkes B. Selective events in T cell development // *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, v. 12, P. 675-682.
77. Robey E., Allison J. T-cell activation: integration of signals from the antigen receptor and costimulatory molecules // *Immunology Today*, 1995, v. 16, P. 306-310.
78. Rogers H., Tripp C., Unanue E. Different stages in the natural and acquired resistance to an intracellular pathogen // *The Immunologist*, 1995, v. 3, P. 152-155.
79. Rothbard J., Geftter M. Interaction between immunogenic peptides and MHC proteins // *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, v. 9, P. 527-535.
80. Schlossman S., Boumsell L., Gilks W. et al. CD antigens 1993 // *J. Immunol.*, 1994, v. 152, P. 1-10.
81. Shemizu Y., Newman W., Tanaka Y., Shaw S. Lymphocyte interaction with endothelial cells // *Immunology Today*, 1992, v. 13, P. 106-111.
82. Springer T. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm // *Cell*, 1994, v. 76, P. 301-312.

83. Steinman R., Swanson J. The endocytic activity of dendritic cells // J. Exp. Med., 1995, v. 182, P. 283-288.
84. Stingl G., Bergstresser P. Dendritic cells: a major story unfolds // Immunology Today, 1995, v. 16, P. 330-333.
85. Takafuji Sh, et al. Eosinophil degranulation in the presence of bronchial epithelial cells // J. of Immunology, 1996, v. 156, P. 3980-3985.
86. Thomson A. (Ed.) The Cytokine Handbook, Academic Press, London, 1992, 418 p.
87. Tomasi T. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system // Immunology Today, 1992, v. 13, P. 416 -421.
88. Uckun F. Regulation of human B cell ontogeny // Blood, 1990, v. 76, P. 1908-1912.
89. van de Winkel J., Capel P. Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications // Immunology Today, 1993, v. 14, P. 215-220.
90. Waldmann T. The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention // Immunology Today, 1993, v. 14, P. 264-270.
91. Young G., Vincent P. Drug-induced agranulocytosis // Clin. Haematol., 1980, v. 9, P. 483-490.
92. Zurawski G., de Vries J. Interleukin-13, an interleukin-4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells // Immunology Today, 1994, v. 15, P. 19-24.

Рис. 1

Рис. 2

Рис. 3

Рис. 4

Рис. 5

Рис. 6

Рис. 7

Рис. 8

Рис. 9

Рис. 10

Рис. 11

Рис. 12

Рис. 13

Рис. 14

Рис. 15

Рис. 16

Рис. 17

Рис. 18

Рис. 19

Отечественный индуктор интерферона - циклоферон, лекарственное средство с иммуностропным эффектом: материалы по клинической эффективности препарата

ЦИКЛОФЕРОН*

Современное эффективное лекарственное средство с иммунокорригирующим эффектом

<p>Фармакологические свойства</p>	<ul style="list-style-type: none"> • индукция интерферона у человека достигает 60-80 ед/мл • низкая токсичность • отсутствие побочного эффекта • отсутствие мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического, канцерогенного и других токсических эффектов • мягкое и пролонгированное иммунокорригирующее действие • хорошая сочетаемость с традиционными терапевтическими средствами (антибиотики, витамины, иммунные и другие препараты)
<p>Удобная схема введения</p>	<ul style="list-style-type: none"> • возможность внутримышечного (внутривенного) введения • с лечебной целью одна инъекция (2 мл, 250 мг) циклоферона один раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 день курса лечения • в острый период одна инъекция внутривенно (4 мл, 500 мг), далее по той же схеме внутривенно или внутримышечно (4 мл, 500 мг) • для закрепления эффекта возможно повторение введения препарата • быстрое проникновение в кровь • низкое связывание с белками • широкое распространение в органах, тканях и биологических жидкостях организма • 99% введенного препарата элиминируется почками в неизменном виде в течение 24 часов

* Разработчик и производитель препарата НТФФ "Полисан", С.-Петербург.
Тел./факс (812) 233-03-35
233-02-82
233-04-48

Форма выпуска	<ul style="list-style-type: none"> • 250 мг 12,5% раствора в ампулах или флаконах • 250 мг лиофилизированного порошка в ампулах или флаконах • одна упаковка содержит 5 ампул или флаконов
Условия хранения	<ul style="list-style-type: none"> • в сухом, защищенном от света месте при температуре от -5 до +30°C • срок годности два года с момента изготовления
Надежная клиническая эффективность	<ul style="list-style-type: none"> • высокая степень эффективности лечения широкого спектра вирусных заболеваний • успешное предупреждение рецидивов инфекции • коррекция иммунной системы
Высокая степень безопасности	<ul style="list-style-type: none"> • хорошая переносимость препарата больными • отсутствие побочных эффектов • безболезненность инъекции
Благоприятная фармакокинетика	<ul style="list-style-type: none"> • быстрое проникновение в жидкости и ткани организма • эффективное действие в очагах инфекции • проникновение через гематоэнцефалический барьер • пролонгированное действие
Удобная и гибкая дозировка	<ul style="list-style-type: none"> • применяется с интервалом 24 - 48 - 72 часа

ВИЧ - инфекция

1. Положительная динамика показателей клеточного иммунитета.
2. Базовый курс по 500 мг 10 инъекций; повторные курсы каждые 3 месяца.
3. Снижение вирусной нагрузки на 40% и более в течение 2 месяцев; стабилизация CD4+ лимфоцитов до 6 месяцев.

Субпопуляции лимфоцитов	Реакция, %		
	↑	=	↓
CD4+	81	5	14
CD8+	74	4	21
CD4+ / CD8+	38,1	36,7	25,2
В-лимфоциты	59,6	19,0	21,4

На 9% рост выше исходного уровня в течение 2 месяцев.

Предупреждение хронизации острой HBV-инфекции

Группа риска по хронизации: больные с высокой репликационной активностью HBV. (HBeAg и HBsAg - > 30 дней на фоне легкого течения заболевания) пролечено 43 человека, контроль - 34 человека.

Схема лечения: по 250 мг в/м 12,5% раствор в 1, 2, 4, 6, 8 день.

Контроль терапии: маркеры HBV, биохимия, признаки хронизации (через 6 мес.).

Эффективность: у 81,4% (35 из 43) больных HBeAg определялся в течение 10 дней; у 3-х - 20 дней, лишь у 3-х больных HBeAg сохранялся более > 45 дней наблюдения. В сравнительной группе HBeAg у 50% сохранялся > 30 дней, у 4-х - весь срок наблюдения. HBsAg в "опытной группе" сохранялся > 45 дней у 1-го больного, в группе сравнения - у всех.

Хронический гепатит (ХГ) сформировался у больных опытной группы в 2,3, у больных группы сравнения в 12,0% случаев.

Вирусный гепатит В (ВГВ) и вирусный гепатит С (ВГС)

23 человека с ВГВ и ВГС.

Возраст 20-45 лет.

16 больных с затяжным течением.

У 7 больных - хроническое течение.

ВГВ - 9 человек; ВГС - 7 человек, микст В+С - 3 человека; В+D - 1 человек не верифицированный гепатит - 3 человека.

Показатели биохимического обследования больных

Показатель	До лечения	К	После лечения	К
ВГВ				
АЛАТ	1816,5	1295,0	77,5	468,0
Билирубин	95,1	192,6	15,6	46,1
Тимоловая проба	4,5	3,8	2,4	4,2
Г-глобулин	25,0	24,7	19,0	24,0
ВГС				
АЛАТ	116,2	265,5	55,4	109,5
Билирубин	19,1	29,9	16,5	17,2
Тимоловая проба		Без динамики		
Г-глобулин	26,8	21,0	21,3	24,3

Показатели биохимического обследования больных микст - ВГ В+С

Показатель	До лечения	К	После лечения	К
АЛАТ	1203,3	178,7	157,8	56,1
Билирубин	126,0	22,9	21,7	15,2
Тимоловая проба	5,0	3,5	2,5	2,8

Эффективность:

ВГВ - получено обратное развитие цитолитического, мезенхимально воспалительного, холестатического синдрома.

ВГС - однократный курс: нормализация АЛАТ у 5 из 7; ч/з 2 месяца у 2-х гиперферментемия.

ХГ В+С у 3-х из 8 ч/з 2 месяца после 10-ти инъекционного курса - эпизоды гиперферментемии, что требует проведения повторного курса терапии.

Герпетическая инфекция

Схема лечения: 250 мг в/м через 24 часа - 5 инъекций на курс 1250 мг. 250 мг в/м через 48 часов - на курс 1250 мг. Затем 1 раз неделю по 250 мг на курс 3750 мг. Эффективность 82,4%.

Офтальмогерпес

Циклоферон в/в по 250 мг через 24 часа в течение 7 -10 дней в зависимости от тяжести процесса.

Курсовая доза 1250 - 2500 мг.

Положительный эффект - 94%.

Результаты лечения циклофероном больных с поверхностным кератитом

Препарат		Средний срок в днях		
		Эпителизация	Резорбция инфильтрата	Ремиссия (начало)
Стандартная терапия	23	16	22	11
Циклоферон	12	7	11	4

Результаты лечения больных с глубоким герпетическим кератитом

Препарат	Терапевтический эффект			
	Выраженный	Частичный	Отсутствовал	Побочные эффекты
Циклоферон	67	16	16	-
Полудан	60	24	16	2

Эффективность при герпес симплекс 88%; при герпес зостер - 75%. Сокращение сроков высыпания, исчезновение клинических проявлений, ремиссия 12 и более месяцев.

Повторный курс для закрепления эффекта через 10-12 дней (5-7 инъекций).

Возможно сочетание с противовирусными препаратами.

Урогенитальный хламидиоз

Схема: Внутримышечно по 250 мг 1 раз в сутки 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 сутки. Курсовая доза 1750 мг.

Эффективность терапии:

- четкий позитивный эффект - 65,6%;
- удовлетворительный - 28,1%;
- без изменений - 6%.

Рассеянный склероз

Положительная динамика у 79% больных. Регресс неврологической симптоматики, восстановление рефлекторных нарушений и расстройств чувствительности.

Показатель ЛТИ (степень иммунодепрессии) у больных в зависимости от эффективности лечения

Субпопуляции лимфоцитов	Эффективность лечения		
	+	здоровые	-
CD3+	0,01	0,12	0,12
CD72+	0,70	0,09	1,15
CD4+	0,28	0,27	0,92
CD8+	0,29	0,34	0,42
CD16+	0,22	0,53	0,44

Содержание Т-лимфоцитов в зависимости от эффективности лечения циклофероном

Субпопуляции лимфоцитов	Эффективность лечения		
	здоровые	+	-
CD3+	43-47	53	37
CD72+	5-7	8	4
CD4+	19-21	20	5
CD8+	13-16	19	11
CD16+	8-10	26	11
CDO+	54-57	39	59
CD4+/CD8+	1,2-1,5	1,1	0,5

Нейробореллиоз

Циклоферон 250 мг в/м через 24 часа - N3, затем N10 - через 48 часов. Клиническая эффективность - 72-79%.

- Позитивные сдвиги в показателях интерферонового статуса.
- Регресс неврологической симптоматики.
- Восстановление интеллектуально-мнестических функций.
- Восстановление рефлекторных нарушений и расстройств чувствительности.

Дегенеративно-дистрофические заболевания коленного сустава

Монотерапия. Курсовая доза 1250 мг. Стойкий эффект от лечения, сохраняющийся более 1 года отмечен у 71,9% больных.

Показатели иммунитета у больных, получавших циклоферон

Показатель	Период обследования после лечения			
	здоровые	I	II	III
Активированный Т-лимфоцит	59,0 -66,0	51,2	56,0	67,0
В-лимфоцит	15-17	12,3	10,2	21,0
Фагоцитарное число	2,7 -3,7	3,0	3,2	3,5

Язвенная болезнь (ЯБ)

Изменения показателей Т-лимфоцитов с различной

**фенотипической направленностью у больных ЯБ 12-перстной кишки,
получавших циклоферон**

Показатели Т-лимфоцитов (%)	Период обследования			
	I	II	III	Здоровые
CD4+	27,9	17,8	16,8	19-21
CD8+	28,4	18,2	16,7	13-16
CD16+	33,4	12,2	9,5	8-10
CD0+	38,0	65,4	56,5	46-51

Ишемическая болезнь сердца

Схема введения препарата: в/м по 250 мг (2 мл) 12,5% раствора на 1, 2, 4, 6, 8 день терапии

Индексы Баевского	Основная группа (циклоферон)		Контрольная группа (плацебо)	
	до	после	до	после
ЧСС	96 ± 18	72 ± 8	98 ± 16	88 ± 14
Число предсердных экстрасистол	12 ± 6	2 ± 1	14 ± 8	12 ± 6
Показатель ригидности ритма	48 ± 8	22 ± 3	44 ± 6	44 ± 6
Индекс напряжения	205 ± 32	320 ± 34	180 ± 30	188 ± 20

Группа больных	% иммунодефицита	
	До лечения	После лечения
Контрольная группа (плацебо)	55,0	55,0
Основная группа (циклоферон)	60,0	6,0

Ревматоидные заболевания

- **Ревматоидный артрит.** Базовый курс 90 дней: 4 курса по 5 инъекций сочетание с цитостатиками (кортикостероидами). Эффективность 70 - 87%.
- **Реактивный артрит.** Базовый курс 21 инъекция; 2 курса по 4 инъекции. Возможно сочетание с антибиотиками. Эффективность 67 - 80%.
- **Хламидийный артрит** - эффективность 80-86%.
- **Деформирующий остеоартроз.** Базовый курс - 30 дней (2 курса по 5 инъекций). Эффективность 78 -84%.

Клинический эффект - подавление аутоиммунных процессов; противовоспалительное, обезболивающее действие.

Эндометриоз

Введение препарата с 1-го дня менструального цикла (10 инъекций):

- 1-5 инъекций: 1, 2, 4, 6, 8 дни цикла;

- 6-10 инъекций: 1 раз в сутки после двухнедельного перерыва.

После хирургического лечения (коагуляция очагов эндометриоза; цистэктомия) в качестве монотерапии, в сочетании с антагонистами гонадотропинов (даназол).

Нормализация показателей иммунитета (NK-ЛФ) после первого курса у 59 больных наступила иммунологическая ремиссия (27 больным потребовался повторный курс терапии, а 10 больным был проведен третий курс лечения).

СОДЕРЖАНИЕ

Структура, функции и регуляция иммунной системы	3
Структура и функции органов иммунной системы	4
Имунокомпетентные клетки	14
Молекулы, участвующие в иммунном ответе и являющиеся продуктами иммунного ответа	41
Цитокины	49
Имуноглобулины (антитела)	65
Формы специфического иммунного ответа	72
Заключение	76
Библиографический указатель	80
Приложение 1. Рисунки, иллюстрирующие материал руководства с пояснениями	85
Приложение 2. Отечественный индуктор интерферона - циклоферон, лекарственное средство и иммуностимулирующим эффектом: материалы по клинической эффективности препарата	104

РЕАМБЕРИН (REAMBERINUM)

Реамберин - раствор для инфузий, содержащий активное вещество - 2-(2-дезоксид-глюцитол) аммония, натрия сукцинат (2%), магния хлорид (0,012%), калия хлорид (0,3%), натрия хлорид (0,06%), воды для инъекций до 100%.

Препарат представляет собой бесцветную прозрачную жидкость без запаха.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Реамберин - препарат обладающий антигипоксическим, антиоксидантным, дезинтоксикационным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием. Основным фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макроэнергетических соединений аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ).

Реамберин активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени и почек.

Препарат способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, что проявляется снижением уровня в крови маркерных ферментов поражения ткани печени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Шок** (геморрагический, кардиогенный, ожоговый, травматический и инфекционно-токсический);
- **гипоксические состояния различного генеза:** искусственный наркоз, ранний послеоперационный период, массивная кровопотеря, острая сердечная и дыхательная недостаточность и другие нарушения кровообращения органов и тканей;
- **интоксикация различной этиологии:** отравления ксенобиотиками или эндогенная интоксикация;
- **комплексная терапия лекарственных, токсических и холестатических гепатитов, желтушные затяжные формы вирусных гепатитов;**
- **комплексная терапия инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца.**

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Реамберин применяют внутривенно (капельно или струйно) в суточной дозе до двух литров раствора. Скорость введения препарата и дозировку определяют в соответствии с состоянием больного.

При тяжелых формах шока, гипоксии и интоксикации рекомендуется сочетание с коллоидными кровезаменителями и другими растворами для инфузий.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Не обнаружено

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не обнаружено

ФОРМА ВЫПУСКА

Флаконы по 200 и 400 мл инфузионного раствора

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от -5 до +30°C. Допускается замораживание