

ГЛАВА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Н.М. Ненашева, Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу

CHAPTER 3. IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RESPIRATORY MEDICINE

Natal'ya M. Nenasheva, Firuz Yu. Garib, Anna P. Rizopulu

Иммунная система обеспечивает защиту от биологической агрессии, реализуемой патогенами и опухолями. Но иммунные процессы нередко представляют потенциальную опасность и могут лежать в основе патогенеза многочисленных болезней человека. Нарушения иммунорегуляции приводят к срыву иммунной толерантности и индуцированию хронического воспаления, аллергии и аутоиммунных процессов. Защита от патогенов состоит из двух типов реакций: врожденных и адаптивных.

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет, также называемый естественным, опосредуется клетками и белками, которые готовы распознавать патогены и реагировать на них. Его механизмы немедленно включаются при распознавании инфекции, обеспечивают первую линию защиты и участвуют в удалении поврежденных клеток. Основными реакциями врожденного иммунитета являются воспаление и противовирусная защита [1, 2]. Патогены постоянно эволюционируют, чтобы противостоять

врожденному иммунитету. В связи с этим защита от вызываемых ими инфекций требует привлечения дополнительных механизмов, обеспечиваемых адаптивным иммунным ответом, — более специализированных и мощных.

Как правило, механизмы врожденного иммунитета достаточно эффективны при защите от инфекций. Но если патоген не элиминирован, то дендритные клетки и макрофаги обрабатывают, т. е. процессируют, его антигены и презентуют Т-лимфоцитам. Адаптивный иммунный ответ развивается позднее и обусловлен необходимостью более специфичного воздействия на патоген путем активации и размножения Т- и В-лимфоцитов, как показано на рис. 1 [4].

Дыхательные пути от носоглотки до альвеолярной мембраны постоянно подвергаются воздействию аэрозолей, вирусов и бактерий, присутствующих во вдыхаемом воздухе. У взрослых эпителиальная поверхность респираторного тракта составляет > 100 м². В обоих легких насчитывается ≈ 300–350 млн альвеол, их общая площадь — от 35 до 90 м² (100–120 м²

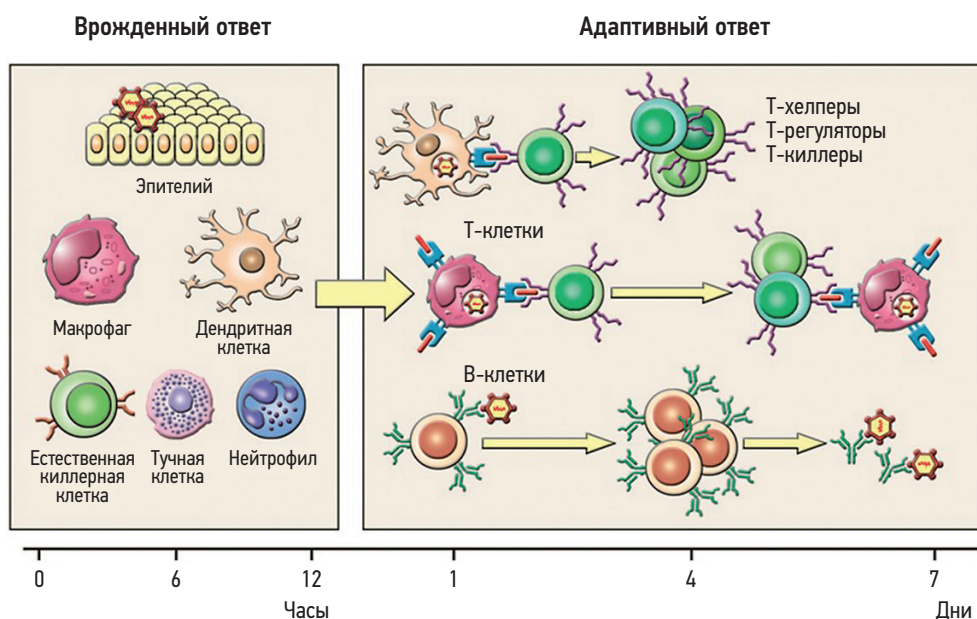


Рис. 1. Основные компоненты и кинетика реакций врожденной и адаптивной иммунных систем (по Хаитову Р.М., Гарibu Ф.Ю., 2020 [3])

при глубоком вдохе). Первая линия защиты по всему респираторному тракту формируется врожденной иммунной системой [5, 6].

Эпителий дыхательных путей осуществляет первичное взаимодействие с окружающей средой. Эпителиальный покров не только служит физическим барьером для патогенов, включая цилиарную активность и выработку слизи, но и способствует защите организма другими способами, секретируя цитокины (в т. ч. хемокины), антимикробные пептиды, ингибиторы протеиназ, сурфактантные белки и др. Системы рецепторного распознавания, используемые эпителиальными клетками для определения микроорганизмов и их продуктов, обладают определенной степенью специфичности и служат для быстрого и эффективного реагирования на определенный патоген [7].

Клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета контролируются зародышевыми запрограммированными генами, вследствие чего их продукты быстро продуцируются и реагируют на возбудитель инфекции для его элиминации. Распознавание характерных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (*pathogen-associated molecular patterns*; PAMPs) происходит с помощью рецепторов клеток иммунной системы (*pattern recognition receptors*; PRRs). В основном это следующие типы рецепторов: *Toll*-подобные (*Toll-like receptors* – TLRs), *NOD*-подобные (*nucleotide oligomerizing domains (NOD)-like receptors* – NLRs) и *RIG-I*-подобные рецепторы (*retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I)-like receptors* – RLRs), как показано на рис. 2.

Усилению активности врожденного иммунитета способствует дополнительное распознавание теми же рецепторами «сигналов опасности» – молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs). Это вещества, продуцируемые клеткой в состоянии стресса: белки теплового шока, компоненты ядра, митохондрии и др. Достаточная специфичность распознавания и высокая активность факторов защиты часто обеспечивает удаление микроорганизмов на месте «входных ворот» [8].

Главные компоненты врожденного иммунитета представлены клетками эпителиального барьера слизистых оболочек респираторного тракта, фагоцитами, дендритными и тучными клетками, естественными киллерами, лимфоцитами врожденного иммунитета, а также гуморальными факторами: цитокинами, белками системы комплемента, антимикробными пептидами, сурфактантом и др. (табл. 1).

Различные растворимые белки, содержащиеся в плазме, помогают распознавать PAMPs и функционируют как медиаторы врожденного иммунитета. Цитокины **фактор некроза опухоли (TNF)** и **интерлейкин-1 β (IL-1 β)** индуцируют выработку белков острой фазы в гепатоцитах, включая представителей семейства пентраксинов (например, сывороточных амилоидов А и Р и С-реактивного белка),

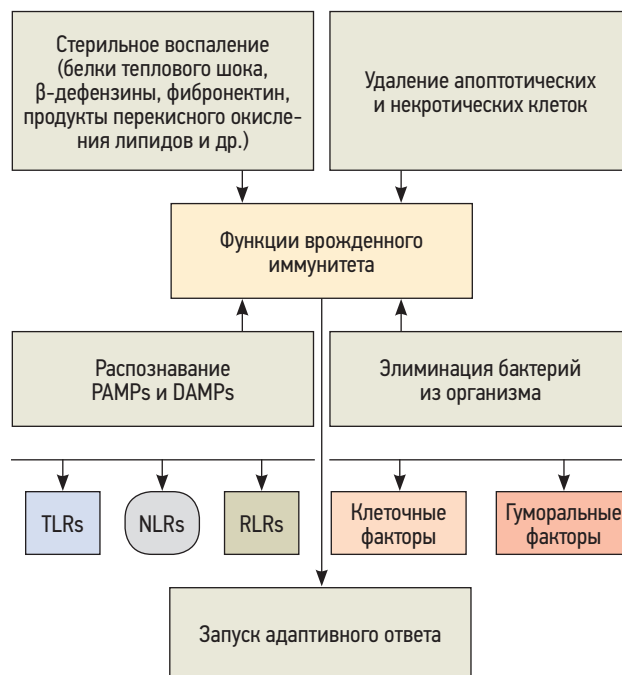


Рис. 2. Функции врожденного иммунитета (по Хаитову Р.М., Гарибу Ф.Ю., 2020 [3])

функционирующих как опсонины. Эти пентраксины связываются с компонентами бактериальной клеточной стенки и апоптотическими клетками, тем самым усиливая фагоцитоз. TNF и IL-1 β также индуцируют выработку мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами IL-6, который является еще одним мощным индуктором белков острой фазы [4].

Липополисахаридсвязывающий белок (LBP) циркулирует в плазме. Он синтезируется печенью в ответ на инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями. LBP связывается с липополисахаридом (LPS) и образует комплекс с CD14, который присоединяется к TLR4 и активирует сигнальный каскад фагоцитов.

Маннозосвязывающий лектин (MBL) относится к кальций-зависимым лектинам С-типа (коллектинам), вырабатываемым печенью в ответ на инфекцию. MBL связывается с углеводными остатками маннозы и фукозы, которые экспрессируются на поверхности микробных клеток, и с рецептором компонента комплемента C1q на макрофагах для усиления фагоцитоза. Кроме того, MBL активирует систему комплемента через лектиновый путь [4].

Фиколины – это белки плазмы, способные связываться с несколькими типами бактерий для последующей активации комплемента [3, 4].

Сурфактантные белки (SP)-А и -D являются коллектинами, экспрессируемыми в легких. Они могут связывать различные микробы и подавлять их рост, а также функционируют как опсонины, способствующие фагоцитозу альвеолярными макрофагами [5].

Система комплемента включает в себя набор белков плазмы, вызывающих разрушение микроорга-

Таблица 1. Компоненты врожденного иммунитета респираторного тракта и их функции

Компоненты	Основные функции
Клеточные компоненты	
Эпителий	Препятствие проникновению микроорганизмов
Интраэпителиальные лимфоциты	Киллинг микроорганизмов
Тучные клетки	Индукция воспаления
Нейтрофилы	Фагоцитоз и киллинг микроорганизмов
Альвеолярные макрофаги M1, M2	Ранний фагоцитоз и киллинг микроорганизмов; секреция провоспалительных цитокинов; регуляция воспаления, а также репарации тканей
Лимфоидные клетки врожденного иммунитета ILC и др.	Продукция цитокинов; содействие иммунному ответу; активация фагоцитов; иммунорегуляция
Естественные киллеры	Лизис инфицированных и опухолевых клеток; активация макрофагов
Эффекторные протеины	
Система комплемента	Киллинг микроорганизмов; опсонизация патогенов для фагоцитоза; хемотаксис лейкоцитов; воспаление
Коллектин (маннозосвязывающий лектин)	Опсонизация патогенов; активация комплемента по лектиновому пути
Сурфактант (содержится только в легких)	Уменьшение поверхностного натяжения в альвеолах; бактерицидная функция (белки SP-A и SP-D нейтрализуют токсичный липополисахарид грамотрицательных бактерий); стимуляция активности альвеолярных макрофагов; опсонизация фагоцитоза различных частиц макрофагами
Пентраксины (С-реактивный белок и др.)	Опсонизация патогенов для фагоцитоза; воспаление
Факторы свертывания	Отграничение инфицированной ткани

низмов и развитие воспаления. Активация комплемента может происходить 3 путями: классическим (CP), альтернативным (AP) и лектиновым (LP).

При *классическом пути* компонент комплемента C1 присоединяется к иммуноглобулинам (Ig) M, G1 или G3, связавшим антигены на поверхности микроорганизмов. Активированные C1 последовательно присоединяют компоненты комплемента C4b и C2b, которые образуют C3-конвертазу. C3-конвертаза расщепляет C3, образуя C3b. C3b ковалентно связывается с C4b2b, образуя C5-конвертазу. Затем C5-конвертаза активирует поздние стадии активации комплемента, что приводит к образованию комплекса мембранной атаки, включающего C5b-C9- с последующим цитолизом.

Лектиновый путь активируется MBL или фиколинами, связывающимися с микробными поверхностями. Затем MBL связывается с MBL-ассоциированными сериновыми протеазами (MASP)-1, -2 и -3. Они расщепляют C4 и C2 для активации каскада комплемента, как и в классическом пути активации комплемента [2, 4].

Альтернативный путь инициируется небольшими количествами C3b, спонтанно образующегося в плазме. Обычно C3b, остающийся не связанным с поверхностью бактериальной клетки, быстро гидролизуются и инактивируются. C3b, связанный с микробом, становится сайтом связывания фактора В. Последний расщепляется фактором D, образуя фактор Вb, который ковалентно связывается с C3b. В результате образуется C3-конвертаза, активирую-

щая более поздние стадии активации комплемента, как в классическом пути.

Кроме того, компоненты комплемента функционируют как опсонины. Бактерии, покрытые C3, могут подвергаться фагоцитозу через рецепторы комплемента на фагоцитах (CR3).

В путях активации системы комплемента участвует множество регуляторных белков, подавляющих его действие: ингибитор C1-эстеразы, пропердин, фактор H, фактор I, CD55 и CD59 и др.

В большинстве случаев патогены удаляются факторами врожденного иммунитета в 1-е сут. микробной инвазии. На следующем этапе врожденный иммунный ответ индуцирует высокоспецифичные адаптивные иммунные реакции T- и B-лимфоцитами. Принципиально важно, что работа сложной многокомпонентной системы врожденного иммунитета подчинена эволюционно апробированному алгоритму, оптимизирующему деятельность всех компонентов с целью нейтрализации патогена. Взаимодействие врожденной и адаптивной иммунной системы, как правило, обеспечивает надежную защиту от патогенов [2].

Врожденные иммунные механизмы защищают респираторный тракт от множества микробных продуктов и других частиц, проникающих при вдохе. Крупные частицы оседают в носоглотке, на миндалинах и мукоцилиарной поверхности дыхательных путей, откуда выводятся движущей силой мукоцилиарной системы. Частицы размером ≤ 1 мкм, включая бактериальные и вирусные, попадают в альвеолы,

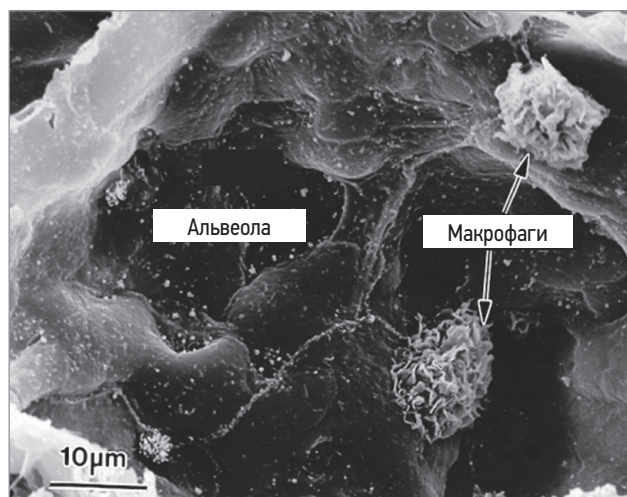


Рис. 3. Альвеолярная среда в легких (по Martin Th.R., Frevert Ch.W., 2005 [5])

на внутренней поверхности которых взаимодействуют с растворимыми компонентами альвеолярных жидкостей: Ig, комплементом, сурфактантом и др. В удалении частиц, попавших в альвеолы, особую роль играют альвеолярные макрофаги (рис. 3).

Альвеолярные макрофаги (АМ) – «сторожевые» фагоцитарные клетки врожденной иммунной системы в легких. Обычно в воздушном пространстве альвеол среди лейкоцитов 95% приходится на АМ, 1–4% на лимфоциты и \approx 1% – на нейтрофилы [5]. Другие клетки проводящих дыхательных путей и альвеолярного окружения также могут распознавать микробные продукты с помощью поверхностных и цитозольных рецепторов PRRs, в т. ч. расположенных на наружных стенках альвеол и реснитчатом эпителии.

Продуцируемые макрофагами провоспалительные цитокины, в частности IL-8 и родственные хемокины семейства CXC, инициируют локализованную воспалительную реакцию, привлекая нейтрофилы из сети капилляров легких в альвеолярное пространство. АМ также играют важную роль в выработке хемокинов семейства CC, таких как MCP-1 и RANTES, Т-клетками, которые рекрутируют моноциты и лимфоциты в очаги воспаления в легких. АМ переносят микробные антигены в интерстиций и регионарные лимфатические узлы, где те поглощаются дендритными клетками и представляются антигенспецифическим Т-лимфоцитам для индукции адаптивных иммунных реакций [9, 10].

В последние годы все больший интерес в исследовании иммунитета и патогенеза легочных заболеваний вызывают **врожденные лимфоидные клетки** (*innate lymphoid cell* – ILC). К ним относятся естественные киллеры ILC1, ILC2, ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани LTi [2, 4]. ILC представляют собой популяции лимфоцитов, у которых отсутствуют Т-клеточные рецепторы (*T-cells receptor* – TCR), но они продуцируют цитокины, сходные с таковыми Т-лимфоцитов. ILC классифицируются на 3 груп-

пы, которые продуцируют интерферон (IFN)- γ , IL-5 или IL-17, – цитокины, характерные для Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций Т-клеток соответственно. Поскольку ILC в основном находятся в тканях, считается, что там они обеспечивают раннюю защиту от инфекций, прежде чем Т-клетки активируются и мигрируют в инфицированные участки. ILC также могут быть ранними участниками воспалительных заболеваний. ILC играют решающую роль в поддержании гомеостаза и защитного иммунитета, а также являются важными посредниками между микробиотой и адаптивной иммунной системой. ILC интегрированы во все участки слизистой оболочки. Защита, опосредованная ими, характеризуется быстрым высвобождением цитокинов. Известно о важной роли ILC в развитии бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких, фиброза легких и кистозного фиброза [11].

Естественные клетки-киллеры (*natural killers* – NK) – это лимфоциты, имеющие общего лимфоидного предшественника, который дает начало антигенспецифическим Т- и В-лимфоцитам. Однако NK проявляют врожденную киллерную активность, не обладая специфическими рецепторами к антигенам. Вместо этого у NK 2 типа рецепторов: ингибирующие и активирующие. Ингибирующие рецепторы NK распознают собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости (*major histocompatibility complex* – MHC) I класса на здоровых клетках, что препятствует их разрушению. Снижение экспрессии молекул MHC I класса может свидетельствовать об инфицировании клетки, трансформации ее в опухоль или состоянии стресса, в связи с чем ингибирующий рецептор не срабатывает, и в результате включаются активирующие рецепторы и реализуется киллерная функция NK. Обычно эффекты ингибирующих рецепторов преобладают над активирующими рецепторами, предотвращая спонтанную активацию NK [3].

NK секретируют цитокины, в частности IFN- γ , активирующий макрофаги для уничтожения фагоцитированных микроорганизмов, что обеспечивает раннюю защиту от микробных инфекций.

ILC2 участвуют в обширных взаимодействиях с различными клетками в легких, включая иммунные и нейрональные. Цитокиновый профиль продуцируемых ILC2 позволяет отнести их к врожденным аналогам Th2-клеток, содействующим гуморальному адаптивному иммунному ответу. ILC2 интегрируют сигналы из своего микроокружения, экспрессируют разнообразный набор активирующих и ингибирующих рецепторов посредством секреции IL-4, IL-5, амфирегулина, а также IL-9 и IL-13, которые обеспечивают защиту от гельминтов в легких [9].

Обнаружено, что после повторного контакта с тем же (или другим) патогеном (т. н. тренированный иммунитет) такие клетки, как NK, макрофаги и ILC, способны эффективнее развивать иммунный ответ, проявляющийся повышенной экспрессией молекул

МНС и продукцией цитокинов. Это свидетельствует о феномене *локальной врожденной иммунной памяти*. Показано, что при респираторной вирусной инфекции происходит индукция АМ с устойчивым изменением поверхностных маркеров, экспрессии генов, метаболизма и антимикробной чувствительности. При повторной стимуляции АМ дополнительно продуцируют хемокины для нейтрофилов. Поддержание памяти макрофагов связано с секрецией IFN- γ эффекторными CD8 Т-клетками слизистой оболочки дыхательных путей на ранней стадии противовирусных реакций. Очевидно, что врожденная иммунная память может возникать и поддерживаться локально за счет долгоживущих резидентных макрофагов до тех пор, пока инициирующее повреждение не перестанет представлять опасность для организма [12, 13]. Наивные НК могут дифференцироваться и превращаться в НК памяти с увеличенной продолжительностью жизни и эффекторными функциями. Это осуществ-

ляется 3 основными путями: 1) антигенспецифической стимуляцией посредством еще не определенных рецепторов; 2) стимуляцией, вызванной цитомегаловирусом (CMV) с помощью Ly-49H у мышей и, возможно, NKG2C у человека; 3) стимуляцией, вызванной цитокинами. Формирование у ИЛС функции, подобной проявлениям иммунологической памяти, реализуется посредством стимуляции экспрессии рецепторов цитокинов, несмотря на отсутствие у них антигенспецифических рецепторов [14].

Растворимые компоненты дыхательных путей и альвеол играют важную роль во врожденной защите легких и включают в себя: лизоцим, обладающий литическим действием на бактериальные мембраны; лактоферрин, который исключает железо из метаболизма бактерий; IgA и IgG, опсонизирующие патогены; и дефензины — антимикробные пептиды, высвобождаемые из лейкоцитов и клеток респираторного эпителия.

Таблица 2. Цитокины врожденного иммунитета, их продуценты, мишени и функции (по Аббасу А.К. и др., 2022 [4])

Цитокин	Главные клеточные источники	Главные клеточные мишени и биологические эффекты
Фактор некроза опухоли (TNF)	Макрофаги, Т-клетки, тучные клетки	Эндотелиальные клетки: активация (воспаление, свертывание крови). Нейтрофилы: активация. Гипоталамус: лихорадка. Печень: синтез белков острой фазы. Мышцы, жировая ткань: катаболизм (кахексия). Многие типы клеток: апоптоз
Интерлейкин-1 (IL-1)	Макрофаги, дендритные клетки, эндотелиальные клетки, некоторые эпителиальные клетки, тучные клетки	Эндотелиальные клетки: активация (воспаление, свертывание крови). Гипоталамус: лихорадка. Печень: синтез белков острой фазы. Т-клетки: дифференцировка Т-хелперных клеток 17-го типа (Th17)
Хемокины	Макрофаги, дендритные клетки, эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты, фибробласты, тромбоциты	Лейкоциты: увеличение аффинности интегринов, хемотаксис, активация
Интерлейкин-12 (IL-12)	Дендритные клетки, макрофаги	Естественные киллерные клетки (NK) и Т-клетки: продукция интерферона, повышение цитотоксической активности Т-клеток (дифференцировка в Th1-клетки)
Интерферон- γ (IFN- γ)	NK и Т-лимфоциты	Активация макрофагов. Стимуляция антительного ответа
Интерфероны I типа (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : дендритные клетки, макрофаги. IFN- β : фибробласты, эпителиальные клетки	Все клетки: противовирусное состояние, повышение экспрессии МНС I класса. NK: активация
Интерлейкин-10 (IL-10)	Макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки	Макрофаги и дендритные клетки: подавление продукции цитокинов, в т. ч. хемокинов, редуцирование экспрессии костимуляторных молекул и МНС II класса
Интерлейкин-6 (IL-6)	Макрофаги, эндотелиальные клетки, Т-клетки	Печень: синтез белков острой фазы. В-клетки: пролиферация в антителопродуцирующие клетки
Интерлейкин-15 (IL-15)	Макрофаги и др.	NK: пролиферация. Т-клетки: пролиферация
Интерлейкин-18 (IL-18)	Макрофаги	NK-клетки и Т-клетки: синтез IFN- γ .
Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β)	Многие типы клеток	Ингибирование воспаления. Т-клетки: дифференцировка Т-хелперов в Th17, регуляторных Т-клеток

Примечание: МНС — главный комплекс гистосовместимости.

IgG – наиболее распространенный иммуноглобулин в альвеолярных жидкостях. Белки комплемента и белки, связанные с сурфактантом, служат дополнительными микробными опсонинами семейства коллектинов и способствуют фагоцитозу частиц. Липиды альвеолярного сурфактанта и белки SP-A и SP-D связывают токсичный LPS грамотрицательных бактерий. Кроме того, эти белки влияют на активность тучных и дендритных клеток, а также альвеолярных макрофагов. SP-D усиливает способность АМ к захвату и презентации антигенов, стимулируя адаптивный иммунитет.

Ранний этап воспаления индуцируют такие цитокины врожденного иммунитета, как TNF, IL-1, -6, -18, -33 и др. [4]. В табл. 2 приведены некоторые их важные характеристики. Следует отметить, что IFN- γ и трансформирующий фактор роста (TGF)- β являются цитокинами как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Воспалительный ответ

Основной механизм противодействия врожденной иммунной системы состоит в стимуляции острого воспаления. Оно проявляется накоплением лейкоцитов, белков плазмы и жидкости, которые выходят из сосудов в лежащий вне последних очаг инфекции или повреждения [15]. В обычных условиях лейкоциты и белки плазмы циркулируют в крови. Будучи

рекрутированными в пораженное место, они выполняют различные эффекторные функции, направленные на уничтожение микроорганизмов и репарацию тканевых повреждений. Наиболее многочисленными лейкоцитами, мигрирующими из крови в очаги острого воспаления, обычно являются нейтрофилы. Однако со временем возрастает число моноцитов крови: в тканях они превращаются в макрофаги и при некоторых реакциях формируют доминирующую популяцию (рис. 4). Среди наиболее важных белков плазмы, поступающих в очаги воспаления, следует назвать белки комплемента, антитела и реагенты острой фазы. Рекрутинг этих компонентов крови в район воспаления зависит от обратимых изменений кровеносных сосудов в инфицированной или поврежденной ткани. Такие изменения включают в себя: усиление кровотока в тканях вследствие расширения артериол; повышение адгезивности лейкоцитов к эндотелию, выстилающему венулы; повышение проницаемости капилляров и венул для белков плазмы и жидкости. Все эти процессы индуцируются цитокинами и низкомолекулярными медиаторами – первоначально их образуют в тканях резидентные клетки (макрофаги, тучные и эндотелиальные клетки) в ответ на стимуляцию PAMPs и DAMPs. С течением воспалительного процесса источником медиаторов становятся вновь поступающие в очаг воспаления активированные лейкоциты и белки комплемента.

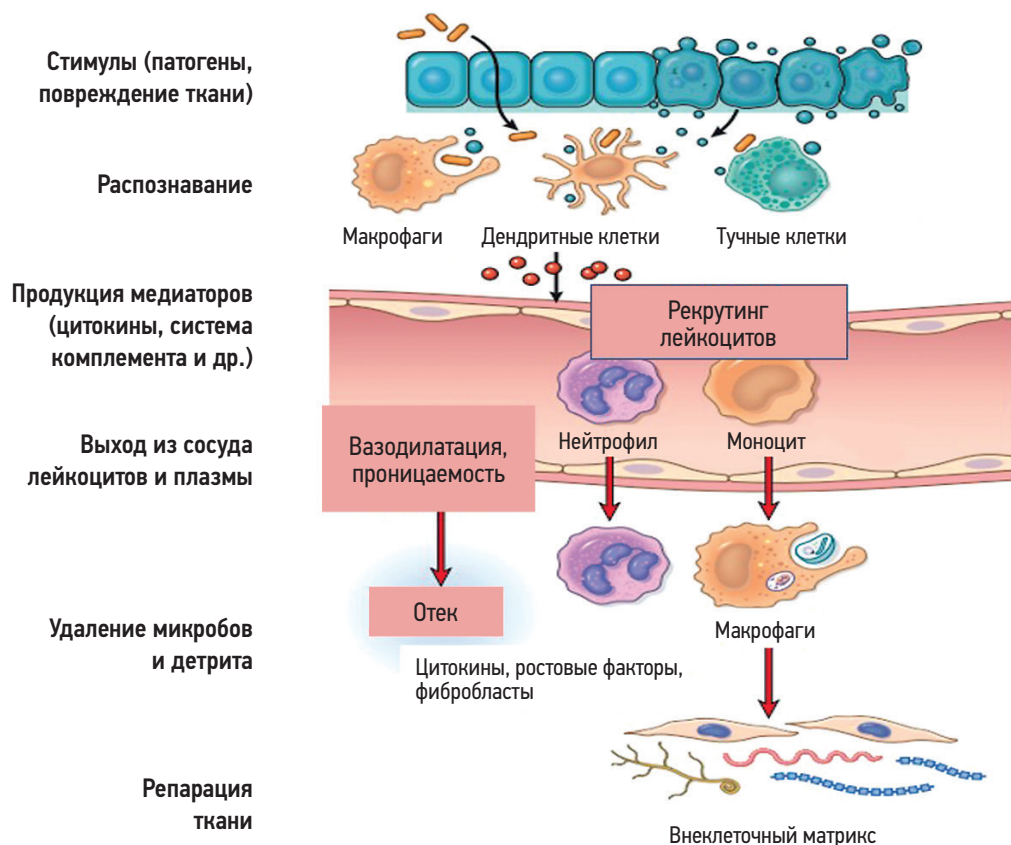


Рис. 4. Распознавание микроорганизмов и поврежденных клеток и выделение медиаторов, запускающих сосудистые и клеточные реакции воспаления с последующей репарацией (по Kumar V. et al., 2018 [15])

Острое воспаление развивается в течение минут или часов и длится сутками. Если при этом инфекция не элиминирована или поражение тканей по-прежнему сохраняется, возникает хроническое воспаление. В таком случае обычно происходят рекрутинг и активация моноцитов и лимфоцитов. Участки хронического воспаления часто подвергаются ремоделированию тканей с ангиогенезом и фиброзом. Хотя хроническому воспалению способствует стимуляция врожденной иммунной системы, адаптивная тоже участвует в нем, поскольку цитокины, продуцируемые Т-клетками, служат мощными индукторами воспаления. Детальное описание различных медиаторов и патологических проявлений острого и хронического воспаления можно найти в руководствах по патологии. В рамках настоящей главы следует сфокусировать внимание на особых аспектах острого воспалительного процесса, имеющих прямое отношение к врожденному и адаптивному иммунитету и иммуноопосредованным воспалительным заболеваниями.

Интерфероны (IFN) представляют собой семейство цитокинов с противовирусной, антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Также они влияют на врожденные и адаптивные иммунные реакции. Различают IFN I, II и III типов.

IFN I типа — это функционально и генетически схожие цитокины, которые объединяются в семейства α , β , κ , ϵ , ω/τ , δ/ζ . Они обладают общими биологическими свойствами: 1) осуществляют прямое противовирусное действие за счет индукции соответствующих генов; 2) активируют функции НК; 3) усиливают экспрессию молекул МНС I класса, повышающих презентацию антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам (CTL); 4) содействуют дифференцировке и усиливают киллерную активность CD8+ Т-лимфоцитов; 5) подавляют супрессорное действие FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов [16].

У IFN I типа 2 индуктора: 1) РНК вирусов, действующая соответственно через TLR3, комбинацию TLR7/TLR8; 2) бактериальная ДНК, которая содержит метилированные мотивы CpG, служащие лигандом для TLR9. Вызывать продукцию IFN I типа могут также некоторые бактериальные молекулы, в частности LPC, рецептором для которого служит комплекс TLR4/CD14 [17, 18]. Другим стимулятором выработки IFN I типа являются внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток (NETs). Они образуются в результате специфического пути гибели нейтрофильных клеток, называемого «NETоз». При этом нейтрофилы выдавливают ядерный материал (гистоны, гранулированный, деконденсированный хроматин и цитоплазматические белки) в виде паутинины, которая обволакивает патогенные микроорганизмы.

В индукции генов IFN I типа принимают участие как MyD88-, так и TRIF-зависимые сигнальные пути. Ключевая роль при этом принадлежит транскрипционным интерфероновым регуляторным фак-

торам IRF3 (для IFN- β) и IRF7 (для IFN- α). Для реализации противовирусного действия IFN необходима экспрессия интерферон-стимулированных генов (*interferon-stimulated gene* – ISG), которые проявляют широкий спектр активности. Многие ISG контролируют вирусную, бактериальную и паразитарную инфекции. Обладая общими биологическими свойствами, они связываются с рецептором одного типа IFN I. В результате сигнализации от рецептора IFN I типа транскрибируется > 300 ISG, продукты которых способствуют блокированию всех стадий жизненного цикла патогенов, в частности вирусом, — прикреплению, проникновению в клетку, трансляции вирусных белков, репликации, сборки и высвобождения в окружающую среду. Разрушение и блокирование вирусных РНК и ДНК происходит под воздействием эндонуклеаз и клеточных белков. Дополнительные ISG кодируют проапоптотические белки, приводящие при определенных условиях к гибели клеток. Наиболее изученными продуктами ISG, обладающими антивирусными свойствами, являются 2'-5'-олигоденилатсинтаза (OAS), рибонуклеаза L (РНКазы L) и протеинкиназа (PKR), которые, действуя совместно, приводят к деградации вирусной РНК в цитозоле зараженной клетки [19].

Источниками IFN I типа являются плазмацитоидные дендритные клетки (в первую очередь), моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки и фибробласты, а при вирусной инфекции — все инфицированные ядродержащие клетки.

Вирусная инфекция может индуцировать экспрессию IFN III типа в различных клетках, но наибольшую способность проявляют активированные клетки слизистых оболочек. IFN I и III типа взаимодействуют со всеми клетками организма через соответствующие рецепторы.

IFN III типа имеют гомологию с генами цитокинов семейств IFN I типа и IL-10 [16]. Эти цитокины были названы IL-28A (IFN- λ 3), IL-28B (IFN- λ 1) и IL-29 (IFN- λ 2) из-за их взаимодействия с рецепторами IL-28R α (IFN- λ R1) и IL-10R2 субъединицы рецептора IL-10. Проведение внутриклеточного сигнала от указанных рецепторов сходно с таковым IFN I типа. Продукция IFN III типа индуцируется поступлением сигналов от внутриклеточных рецепторов RLRs и TLRs, от ДНК-сенсора Ku70, а также от митохондриального антивирусного сигнального протеина (MAVS), локализованного во внешней мембране митохондрий и пероксисом.

Следовательно, врожденный иммунный ответ, опосредованный IFN I и III типов, контролируется определенными генами и обеспечивает надежную первую линию защиты от вторгающихся патогенов. После распознавания патогена и последующей продукции молекулы IFN связываются со своими рецепторами клеточной поверхности и запускают сигнальный каскад, который приводит к транскрипции сотен генов ISG, стимулируемых интерферонами. Такая защита эффективна в случае

Таблица 3. Направленная миграция клеток в зону воспаления под влиянием хемокинов (по Хаитову Р.М. и др., 2020 [3])

Воспалительное заболевание	Инfiltrат	Хемокины
Острый респираторный дистресс-синдром	Нейтрофилы	IL-8, GRO- α , - β , - γ , ENA-78
Бронхиальная астма	Эозинофилы, Т-лимфоциты, моноциты, базофилы	MCP-1, MCP-4, MIP-1 α , RANTES
Бактериальная пневмония	Нейтрофилы	IL-8, ENA-78
Саркоидоз	Моноциты, Т-лимфоциты	IP-10
Гломерулонефриты	Моноциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы	MCP-1, RANTES, IP-10
Ревматоидный артрит	Моноциты, нейтрофилы	MCP-1, MIP-1 α , IL-8, ENA-78
Атеросклероз	Т-лимфоциты, моноциты	MCP-1, MCP-4, IP-10
Синдром раздраженного кишечника	Моноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, эозинофилы	MCP-1, MCP-4, MIP-1 α , IP-10, IL-8
Псориаз	Т-лимфоциты, нейтрофилы	MCP-1, IP-10, MIG, GRO- β , IL-8
Бактериальные менингиты	Нейтрофилы, моноциты	IL-8, GRO- α , MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β
Вирусные менингиты	Т-лимфоциты, моноциты	MCP-1, IP-10

Примечание: IL – интерлейкины; GRO – рост-регулирующий онкоген; ENA-78 – эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78; MCP – моноцитарный хемотаксический белок; MIP – макрофагальный воспалительный белок; RANTES – регулируемый активацией, нормально экспрессируемый и секретируемый Т-клетками; IP-10 – IFN- γ -индуцированный белок 10.

не только вирусов, но и внутриклеточных бактерий и паразитов [20].

Основная роль хемокинов состоит в направлении движения клеток для реализации их функций (табл. 3). Выделяют хемокин IL-8, который осуществляет целенаправленную миграцию нейтрофилов в зону взаимодействия макрофагов с патогеном. Клеточный состав воспалительного инfiltrата целиком зависит от типа хемокинов, участвующих в процессе. Например, при БА хемокины MCP-1, MCP-4, MIP-1 α , RANTES привлекают в бронхиолы эозинофилы, Т-клетки, базофилы и моноциты, поддерживающие локальное воспаление.

Таким образом, клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета распределены по всему респираторному тракту. Они быстро и достаточно эффективно распознают и элиминируют микробные частицы. В алгоритм иммунного ответа включен переход от реакций врожденного иммунитета к вовлечению более специфичного адаптивного ответа при недостаточной эффективности врожденных факторов защиты.

Адаптивный иммунитет

Адаптивная иммунная система, в отличие от ограниченного репертуара врожденной, может распознавать широкий спектр чужеродных веществ и обеспечивать высокоспецифичный и более эффективный иммунный ответ. Различают 2 типа адаптивного иммунитета. *Гуморальный* зависит от В-лимфоцитов, опосредуем антителами; обеспечивает защиту от внеклеточных патогенов, локализованных в крови, на поверхностях слизистых оболочек и в тканях. *Клеточно-опосредованный* иммунитет зависит от Т-лимфоцитов, направлен против внутриклеточных патогенов посредством цитотоксических и воспалительных реакций с участием растворимых белковых медиаторов – цитокинов.

Клетки и ткани адаптивной иммунной системы

Клетки адаптивной иммунной системы состоят:

- из лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы к антигенам и запускающих иммунные реакции специализированных антигенпрезентирующих клеток (*antigen-presenting cell* – APC), которые захватывают и презентуют микробные и другие антигены лимфоцитам;
- различных эффекторных клеток, функция которых заключается в уничтожении микробов и других антигенов [21].

Т- и В-лимфоциты

Лимфоциты выявляются в кровотоке, лимфоидных органах и тканях. Несмотря на морфологическое сходство, они подразделяются на нескольких функционально и фенотипически различных популяций. Лимфоциты развиваются из лимфоидных предшественников в генеративных (центральных) лимфоидных органах; Т-лимфоциты созревают в тимусе, В-лимфоциты – в костном мозге. Каждый Т- или В-лимфоцит и их генерации формируют клон, представители которого экспрессируют специфичные рецепторы только к одной антигенной детерминанте. Общая популяция лимфоцитов, насчитывающая ≈ 500 млрд у человека, может распознавать миллионы антигенных эпитопов. Огромное разнообразие рецепторов антигена кодируется различными последовательностями ДНК, которые создаются во время созревания лимфоцитов путем рекомбинаций исходных – зародышевых генов с образованием функциональных генов рецепторов антигена. Рецепторы к антигенам на В-лимфоцитах представлены антителами, заякоренными в клеточной мембране (BCR). Т-клеточные рецепторы состоят из $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -цепей, входящих в состав TCR, что обеспечивает распознавание антигена и передачу сигнала.

Зрелые Т- и В-лимфоциты посредством кровотока и лимфотока циркулируют через периферические лимфоидные органы – лимфатические узлы, селезенку, а также через слизистые оболочки и ткани и могут присутствовать в них. Чужеродные антигены с током лимфы поступают в эти органы, где непосредственно связываются с В-лимфоцитами в фолликулярных зонах. Для инициации Т-лимфоцитов дендритные клетки, захватив чужеродный материал из пограничных тканей, с током лимфы поступают в Т-зависимую зону, где презентуют антигенные детерминанты антигенспецифическим Т-лимфоцитам и управляют их дифференцировкой. Все лимфоциты в течение своей жизни проходят различные этапы развития от наивных клеток, экспрессирующих рецепторы, но не контактировавших с антигеном, до эффекторных лимфоцитов, индуцированных взаимодействием с антигеном с последующей активацией и реализацией эффекторных функций, и клеток иммунной памяти, которые сохраняются достаточно долго и после повторного контакта с антигеном развивают вторичный иммунный ответ быстрее и эффективнее [22].

Т-лимфоциты

Происходящие из тимуса Т-лимфоциты в ответ на антиген дифференцируются на периферии в эффекторные клетки и содействуют синтезу антител против белковых антигенов В-клетками.

Т-клетки являются основной популяцией в периваскулярных зонах селезенки и межфолликулярных зонах лимфатических узлов, в периферической крови составляют в среднем 60–70% от общего числа лимфоцитов. Т-клетки не могут соединяться со свободными антигенами; подавляющее их большинство (> 95%) распознают только фрагменты пептидов, встроенные в молекулы МНС. Комплекс «пептид + МНС» взаимодействует с TCR, который представлен гетеродимером α- и β-цепей. Каждая цепь имеет переменный участок, который связывает определенную антигенную детерминанту, и закрепленную в наружной мембране константную область, которая взаимодействует с сигнальными молекулами. В состав TCR белки под общим обозначением CD3: γ-, δ-, ε-, а также ζ-цепи (рис. 5). Белки CD3 и ζ-цепи не распознают антигены, но после контакта TCR с антигеном инициируют внутриклеточные биохимические сигналы. Важно, что CD3-комплекс является маркером практически всех Т-лимфоцитов и используется для их идентификации [23, 24].

Т-клетки также экспрессируют ряд других молекул, которые выполняют важные функции в иммунных реакциях. Субпопуляции Т-лимфоцитов маркируются молекулами CD4 и CD8, выполняющими функцию корецепторов. В процессе распознавания антигена молекулы CD4 на Т-клетках связываются с инвариантными участками молекул МНС класса II на APC, а CD8 связывается с молекулами МНС I класса. CD4 экспрессируются на 50–60% Т-клеток, тогда как CD8 – на ≈ 40% Т-лимфоцитов. CD4-

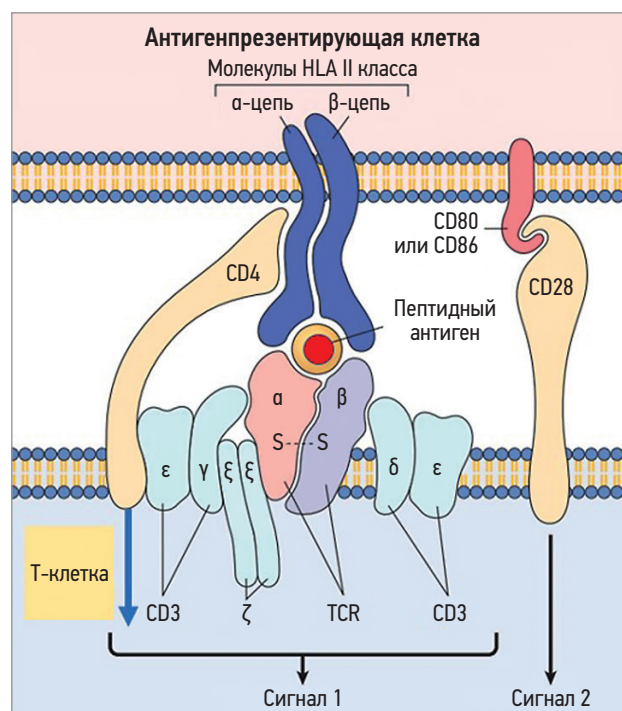


Рис. 5. Комплекс Т-клеточных рецепторов и другие молекулы, участвующие в активации Т-клеток (по Kumar V. et al., 2018 [15])

Примечание: гетеродимер Т-клеточного рецептора (TCR), состоящий из α- и β-цепей, распознает антиген в форме комплексов «пептид-HLA» (HLA – *human leukocyte antigens*, комплекс лейкоцитарных антигенов человека), экспрессируемых на антигенпрезентирующих клетках). Комплекс CD3 и ζ-цепи инициируют активирующие сигналы. Корецепторы CD4 и CD28 также участвуют в активации Т-клеток.

и CD8-несущие Т-клетки называются CD4+ и CD8+ соответственно, они выполняют разные, но перекрывающиеся функции [25].

Различные классы лимфоцитов адаптивной иммунной системы распознают отдельные типы антигенов и дифференцируются в эффекторные клетки, функция которых заключается в элиминации антигенов (рис. 6). В-лимфоциты распознают растворимые и антигены поверхности микробов и дифференцируются в антителосекретирующие клетки, называемые плазмочитами. Как Т-хелперные (Th) клетки, так и цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) распознают пептиды, которые образуются из белков внутриклеточных микробов, представленных на поверхности клетки молекулами МНС. Th-клетки определяют эти пептиды, презентированные на поверхности макрофагов или других APC, и секретируют цитокины, стимулирующие воспаление и другие различные механизмы иммунитета. CTL распознают пептиды, представленные инфицированными клетками любого типа (или опухолевыми), и убивают эти клетки. Регуляторные Т-клетки (Treg) ограничивают активацию других лимфоцитов, особенно Т-клеток, и предотвращают аутоиммунитет [3].

CD4+ Т-клетки секретируют растворимые молекулы (цитокины), которые содействуют В-лимфоцитам в выработке антител, а также помогают макрофагам уничтожать фагоцитированные

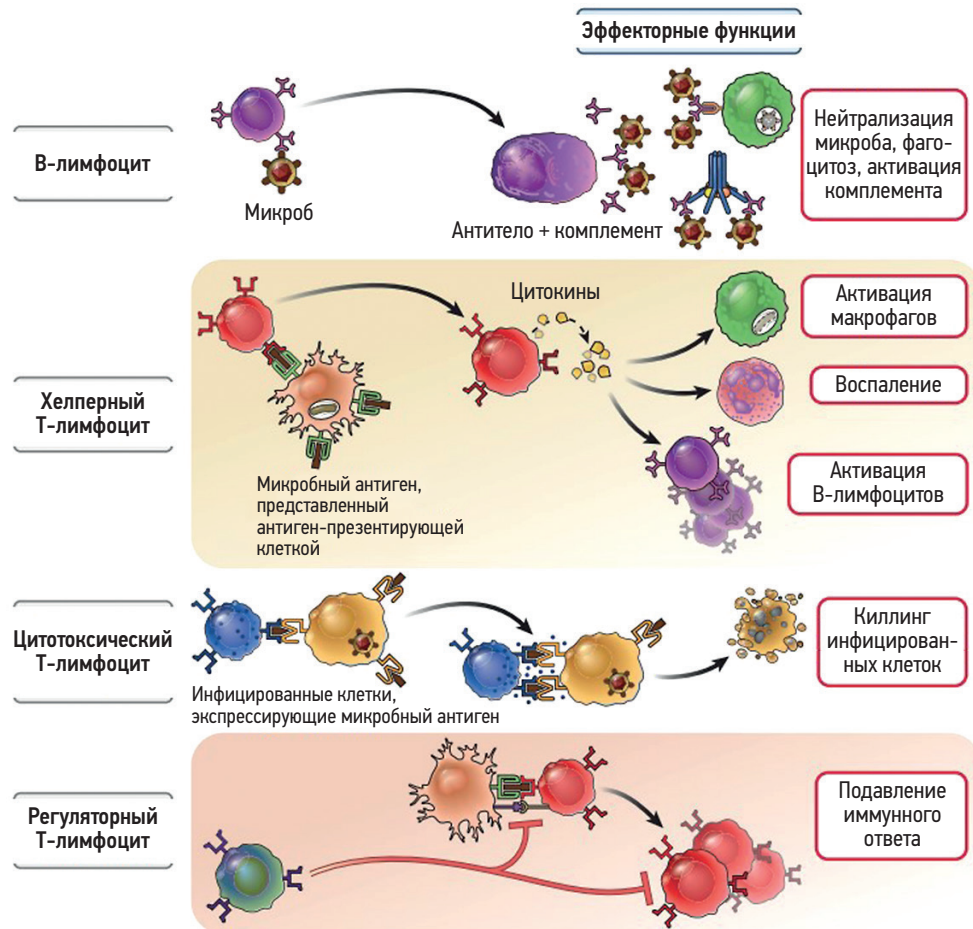


Рис. 6. Классы лимфоцитов

микроорганизмы и поддерживают хроническое воспаление. CD8⁺ Т-клетки также называют CTL. Они уничтожают опухолевые и инфицированные вирусом клетки и способны секретировать цитокины и ферменты гранзимы [26].

CD28, другие важные инвариантные белки на Т-клетках, функционируют как костимуляторы, соединяясь с соответствующими молекулами, расположенными на APC.

Treg – это Т-клетки, которые функционируют для подавления иммунных реакций и имеют большое значение для поддержания толерантности к собственным антигенам. Treg могут развиваться либо в тимусе, либо на периферии и жизненно важны для поддержания толерантности в качестве противовеса эффекторным Т-клеткам. В случае генерации тимусом Treg экспрессируют Foxp3 и образуются в соответствии со специализированной комбинацией Т-клеточных рецепторов и костимулирующих сигналов. Экстратимическое развитие CD4⁺ Treg и CD8⁺ Treg может быть вызвано множеством различных условий, таких как высокая концентрация TGF- β , IL-10 или других особых обстоятельств, связанных с праймингом антигена. Сигналы, которые контролируют дифференцировку $\gamma\delta$ Т-клеток и естественных Т-киллеров (NKT) в клетки с регуляторными свойствами, определены менее четко [27].

Количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих TCR, представленных α - и β -цепями, составляет основную популяцию Т-клеток в периферической крови. Напротив, значительная популяция Т-клеток, связанных с кожей и слизистыми оболочками (легкие, желудочно-кишечный тракт и др.), экспрессируют TCR, состоящие из γ и δ -цепей. Эти $\gamma\delta$ Т-клетки, как правило, не экспрессируют CD4 или CD8, распознают небелковые молекулы (например, бактериальные липогликаны) и способны прямо взаимодействовать с патогеном.

Другая небольшая популяция Т-лимфоцитов экспрессирует маркеры как Т-клеток, так и NK. Эти т. н. NKT распознают микробные гликолипиды и могут играть определенную роль в защите от инфекций. Антигенные рецепторы $\gamma\delta$ Т-клеток и NKT менее разнообразны, чем рецепторы $\alpha\beta$ Т-клеток, и могут распознавать антигены в составе молекул CD1, т. е. презентация антигенов происходит независимо от молекул MHC. Сигналы, которые контролируют дифференцировку $\gamma\delta$ Т-клеток и NKT в клетки с регуляторными свойствами, определены не столь отчетливо [27].

Функция молекул MHC – презентация пептидов для распознавания CD4⁺ и CD8⁺ $\alpha\beta$ Т-лимфоцитами. У каждого человека Т-клетки распознают только пептиды, экспонируемые молекулами MHC –

разумеется, это единственные молекулы МНС, с которыми обычно контактируют Т-клетки [28].

МНС у человека также носит название «комплекс лейкоцитарных антигенов человека» (HLA) и контролируется кластером генов на 6-й хромосоме (рис. 7). В зависимости от химической структуры, распределения в тканях и функции продукты гена МНС делятся на 2 основные категории: МНС I класса и МНС II класса [29].

Классические молекулы МНС класса I (МНС I) экспрессируются на всех клетках организма и кодируются 3 локусами: HLA-A, HLA-B и HLA-C (рис. 8) [30]. Каждая из этих молекул состоит из полиморфной α -цепи, нековалентно связанной с инвариантным полипептидом β_2 -микроглобулина (кодируемым отдельным геном на 15-й хромосоме). Внеклеточная часть α -цепи содержит углубление, в котором закрепляются чужеродные и собственные пептиды для их презентации $\alpha\beta$ Т-лимфоцитам, и консервативную область — она связывает корецептор CD8, гарантируя, что только цитотоксические Т-клетки могут реагировать на пептиды, экспонируемые молекулами МНС I. Как правило, молекулы МНС I связывают и представляют пептиды, приготовленные из собственных и чужеродных белков (вирусные и опухолевые антигены), которые содержатся в цитозоле клетки [31].

Молекулы МНС II класса (МНС II) кодируются генами в регионе HLA-D, который включает в себя 3 субрегиона: DP, молекулы DQ и DR. Они представ-

ляют собой гетеродимеры нековалентно связанных α - и β -субъединиц (рис. 7) [32].

В отличие от молекул МНС I, которые экспрессируются на всех ядросодержащих клетках, экспрессия молекул МНС II ограничена несколькими типами — главным образом «профессиональными» APC: дендритными клетками, макрофагами и В-лимфоцитами. Внеклеточная часть молекул МНС II содержит углубление для закрепления антигенных пептидов и константную область, с которой связывается корецептор CD4. Как правило, молекулы МНС II взаимодействуют с пептидами, приготовленными из белков экзогенного происхождения, например, из фагоцитированных микроорганизмов. Это свойство позволяет CD4+ Т-клеткам распознавать внеклеточные патогены и реагировать на них.

Несколько других важных белков, включая компоненты комплемента (C2, C3, фактор В) и цитокины (TNF, лимфотоксин) также кодируются в локусе МНС.

Классические гены *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* и *HLADPB1* являются наиболее полиморфными из всех известных на сегодняшний день генов человека. Общее количество аллелей в генах HLA I и II классов превышает 30 тыс. Каждый индивид экспрессирует уникальный набор генов HLA. Полагают, что полиморфизм генов МНС сформировался в процессе эволюции для обеспечения иммунного ответа практически на любой патоген, встречающийся в окружающей среде. Гены HLA

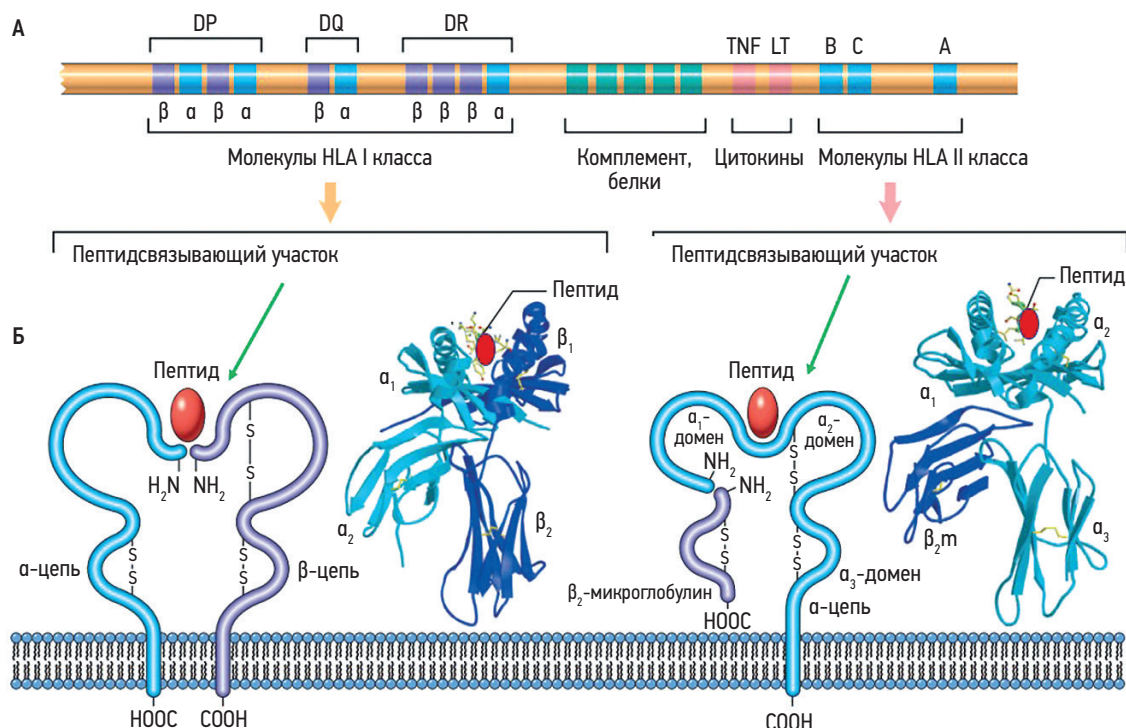


Рис. 7. Комплекс лейкоцитарных антигенов человека и структура его молекул: А — расположение генов; Б — принципиальные схемы и кристаллические структуры молекул лейкоцитарных антигенов человека классов I и II (по Kumar V. et al., 2018 [15])

Примечание: HLA — комплекс лейкоцитарных антигенов человека. Относительные местоположения, размеры и расстояния между генами не подлежат масштабированию. Гены, которые кодируют несколько белков, участвующих в процессинге антигена (TAP-транспортер, компоненты протеасомы и HLA-DM), расположены в области класса II и не показаны на рисунке.

тесно связаны на 6-й хромосоме, поэтому передаются едиными блоками от родителей к потомству. Каждый набор материнских и отцовских генов комплекса HLA называется HLA-гаплотипом [28]. В связи с этим вероятность наследования у братьев и сестер одинаковых гаплотипов HLA составляет 25%. У неродственных индивидов вероятность подобного совпадения очень мала, что создает большие препятствия для оптимального подбора пары «донор–реципиент» в случае трансплантации. В то же время различия по системам HLA между матерью и отцом оптимизируют формирование иммунной толерантности, необходимой для вынашивания плода.

Наследование определенных аллелей MHC может обеспечить защиту от патогена или повысить чувствительность к нему [33]. От способности конкретного аллеля MHC связывать определенные пептидные антигены патогена зависит распознавание этого патогена T-клетками и реализация эффективного иммунного ответа у данного человека. При наследовании некоторых генов HLA развивается гиперчувствительность к определенным антигенам в виде аллергической реакции.

Доказано, что многие аутоиммунные заболевания связаны с определенными аллелями HLA: например, у больных анкилозирующим спондилоартритом в 90–95% случаев выявляется аллель *HLA-B-27*.

В-лимфоциты

В-лимфоциты дифференцируются в костном мозге и являются медиаторами адаптивного гуморального иммунитета путем синтеза антител. Популяция составляют 10–20% от циркулирующих в периферической крови лимфоцитов. В-клетки также присутствуют в костном мозге и в фолликулах периферических лимфоидных органов.

В-лимфоциты распознают антиген с помощью мембраносвязанных антител класса IgM, экспрессируемого на поверхности вместе с сигнальными молекулами, которые образуют комплекс В-клеточного рецептора (BCR), как показано на рис. 8. В то время как основная популяция T-клеток определяет только пептидные антигены в комплексе с MHC, В-лимфоциты без участия MHC реагируют на большое число различных молекул, включая белки, липиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты и небольшие химические вещества (гаптены). Как и в случае TCR, каждая В-клетка экспрессирует уникальный рецептор к антигену, который формируется в результате генетических рекомбинаций между зародышевыми генами при дифференцировке В-лимфоцитов в костном мозге. В-клетки экспрессируют несколько инвариантных молекул, отвечающих за передачу сигнала и активацию данных лимфоцитов. Некоторые являются сигнальными молекулами в составе BCR, например CD21 (другое название – рецептор комплекса 2-го типа CR2) [34].

После стимуляции В-лимфоциты клонируются и дифференцируются в плазматические клетки,

которые секретируют большое количество антител (Ig) [35]. Существует 5 классов (изотипов) Ig: IgM, IgD, IgG, IgA и IgE. Антитела класса IgM первыми продуцируются после контакта с антигеном. IgD экспрессируется на поверхности зрелых В-клеток до контакта с антигеном, но секретируется на очень низких уровнях. IgG составляет $\approx 80\%$ от содержания всех иммуноглобулинов в кровотоке. Эти антитела имеют высокую специфичность к антигенам. IgA является основным изотипом в секрете слизистых оболочек. IgE присутствует и циркулирует в очень низких концентрациях, поскольку прикрепляется к поверхности тучных клеток. Указанные изотипы иммуноглобулинов различаются также по способности активировать комплемент и рекрутировать воспалительные клетки и, таким образом, играют различную роль в защите организма от инфекций [36].

Как видно на рис. 8, BCR обеспечивает специфическое связывание антигена и обуславливает клональную принадлежность В-клетки. Основным компонентом BCR является молекула мембранного иммуноглобулина (антител); на наивных В-клетках это мономерный IgM и IgD. Рецептор отличается от антител соответствующей специфичности наличием трансмембранного и цитоплазматического участков. Сигнальную функцию рецептора выполняют два гетеродимера $Ig\alpha/Ig\beta$ (CD79A/CD79B), цитоплазматическая часть которых связана с Src-тирозинкиназами Fyn, Lyn и Blk и с киназой Syk. Вспомогательными структурами BCR являются молекулы CD19, CD21 и CD81, существенно усиливающие активность сигнала, генерируемого данным комплексом. С молекулой CD19 связаны Src-тирозинкиназы Lyn и Fyn, а также липидная киназа PI3K, что определяет ее сигнальную функцию. CD21 является рецептором для компонента комплемента C3d (CR2), участвующим в распознавании комплексов «антиген + антитело + C3b». Молекула CD81 4-кратно пронизывает мембрану; она также связана с Src-киназами.

В1- и В-клетки маргинальной зоны

Популяции В1- и В-клеток маргинальной зоны (MZ) были охарактеризованы как врожденные В-лимфоциты. Они экспрессируют рецепторы антигена, обогащенные последовательностью зародышевой линии. Эти типы клеток были в основном изучены на мышах. Их идентичность у людей менее ясна. В1- и MZ-В-клетки могут функционировать как APC, но не развиваются в В-клетки памяти, в отличие от обычных В-лимфоцитов. В1- и MZ-В-клетки имеют общие характеристики: они являются основным источником естественных антител; экспрессируют высокие поверхностные уровни IgM и низкие поверхностные уровни IgD; быстро активируются микроорганизмами через PAMPs для выработки большого количества естественных антител. В1- и MZ-В-клетки продуцируют IL-10 при активации, который может подавлять иммунные реакции. Есте-

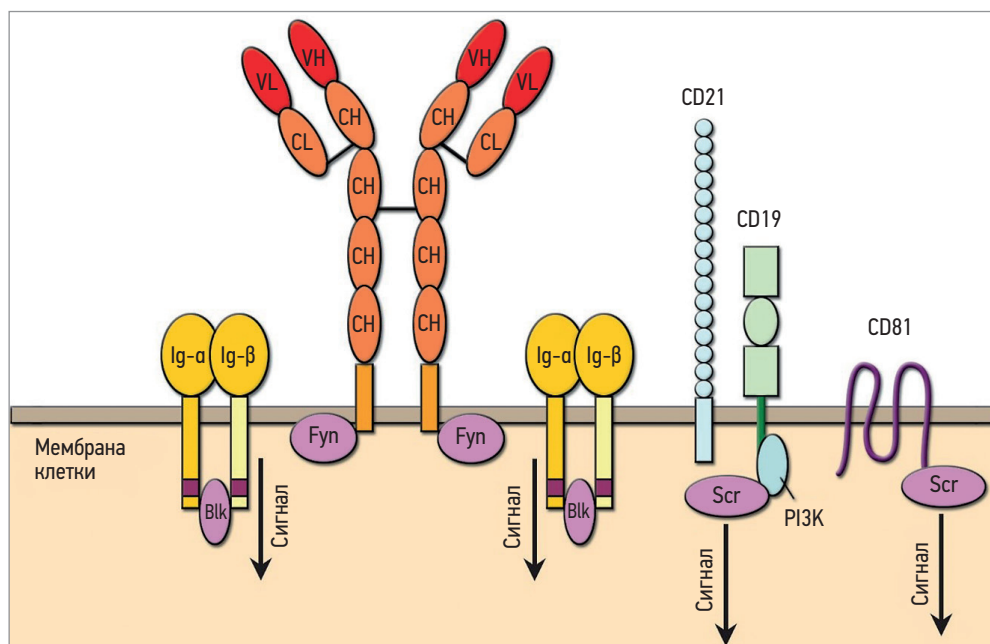


Рис. 8. Схема В-клеточного рецептора и связанных с ним молекул (по Хаитову Р.М., Гарибу Ф.Ю., 2020 [3])

ственные антитела, вырабатываемые В1- и МZ-В-клетками, функционируют как первая линия защиты от вторжения микробов [37].

Антигенпрезентирующие клетки

Иммунная система содержит несколько типов APC, специализирующихся на захвате антигенов, их переработке и представлении наивным Т-лимфоцитам: дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-лимфоциты.

ДК наиболее важны для инициации Т-клеточных реакций против белковых и гликопротеиновых антигенов. Эти клетки имеют многочисленные тонкие древовидные цитоплазматические отростки, по которым и получили свое название. ДК расположены интерэпителиально и субэпителиально в пограничных тканях кишечника, легких, кожи и др., т. е. в местах проникновения микроорганизмов. ДК экспрессируют ≈ 100 рецепторов врожденного иммунитета для захвата патогенов, включая TLR, лектиновые рецепторы С-типа и др. После захвата патогена ДК процессируют антиген, выносят его на поверхность отростков в составе молекул МНС, с током лимфы поступают в лимфатический узел и закрепляются в Т-зависимой зоне. В эту область постоянно прибывают наивные Т-лимфоциты, несущие рецепторы к разным антигенам, в т. ч. к антигенным детерминантам, презентуемым ДК [28].

Одна субпопуляция — плазмоцитоидных ДК — циркулирует в крови посредством лимфоидных органов и является основным источником противовирусного IFN I типа (IFN $\alpha\beta$). Другая субпопуляция — фолликулярных ДК — присутствует в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов селезенки и лимфатических узлов. Эти клетки несут Fc-рецепторы для IgG и рецепторы для C3b и потому могут улавливать антиген, связанный с антителами и/или белками комплемента. Важно, что фолликулярные ДК

презентуют В-лимфоцитам антигены в составе иммунных комплексов, отбирая таким образом высокоспецифичные В-клетки, которые в последующем трансформируются в долгоживущие плазматические клетки и клетки иммунной памяти [35].

Макрофаги поглощают микроорганизмы и подготавливают антигенные детерминанты для распознавания и активации Т-лимфоцитов. Эти Т-клетки, в свою очередь, продуцируют цитокины для усиления способности макрофагов разрушать захваченные патогены. В-лимфоциты также представляют процессированные антигенные детерминанты Т-клеткам и получают сигналы к переключению синтеза антител с более высокой специфичностью от IgM к IgG, IgA, IgE классов, а также к дифференцировке в плазматические и клетки иммунной памяти.

Органы и ткани иммунной системы

Иммунная система объединяет кроветворную и лимфатическую системы (рис. 10). Ткани иммунной системы состоят из генеративных (также называемых первичными или центральными) лимфоидных органов, в которых Т- и В-лимфоциты созревают и приобретают способность реагировать на антигены, и периферических (или вторичных) лимфоидных органов, в которых иницируются адаптивные иммунные реакции на патогены. Основными генеративными лимфоидными органами являются:

- тимус — здесь развиваются Т-клетки;
- кроветворный костный мозг — здесь вырабатываются все клетки крови, где созревают В-лимфоциты и практически все другие клетки иммунной системы [21, 38].

Периферические лимфоидные органы

Периферические лимфоидные органы организованы таким образом, чтобы оптимизировать взаимодействия между клетками иммунной системы

и антигеном для развития адаптивных иммунных реакций. Растворимые антигены поступают в фолликулы (В-зависимые зоны), где распознаются В-лимфоцитами, а процессированные антигены представляются дендритными клетками Т-лимфоцитам в Т-зависимой зоне.

Лимфатические узлы – это инкапсулированные, высокоорганизованные скопления лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета, которые расположены по ходу лимфатических сосудов (рис. 9).

Резидентные тканевые дендритные клетки захватывают антигенный материал, экспрессируют антигенные эпитопы и с током лимфы поступают в лимфатические узлы. Таким образом, антигены (например, микроорганизмы, которые проникают через эпителий или колонизируют ткани) концентрируются в дренирующих лимфатических узлах.

Селезенка играет важную роль в иммунных реакциях на антигены, переносимые с кровью. Кровь фильтруется в селезенке, протекая через сеть синусоид, содержащих макрофаги, которые захватывают микроорганизмы и их продукты.

Лимфоидная система кожи и слизистых оболочек расположена под эпителием кожи и желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей соответственно. Она реагирует на антигены, которые проникают через эпителий.

Глоточные миндалины и пейеровы бляшки кишечника представляют собой 2 анатомически очерченные лимфоидные ткани в слизистой оболочке.

Большое количество присутствующих лимфоцитов в слизистых оболочках (уступающих только

лимфатическим узлам) отражает огромную поверхность этих тканей. Например, площадь слизистой оболочки кишечника составляет 200–400 м², а респираторного тракта – 90–100 м².

В периферических лимфоидных органах Т- и В-лимфоциты распределены в разных, но тесно сопряженных областях (рис. 10). В лимфатических узлах В-клетки сосредоточены в фолликулах (В-зона), расположенных в коре лимфатического узла. Там они длительное время «ожидают» контакта с растворимым антигеном, поступающим с лимфой. В-клетки, активированные антигеном после его распознавания, пролиферируют и формируют новую структуру – герминативный центр. Здесь происходит их дальнейшая дифференцировка, имеющая целью повышение специфичности синтезируемых антител. Этому процессу содействует контакт с антигенами на отростках фолликулярных дендритных клеток, против которых развивается иммунный ответ.

Лимфатический узел содержит кору и мозговое вещество. В коре выделяют зоны с избирательной локализацией В-лимфоцитов (первичные фолликулы) и Т-лимфоцитов (паракортикальная зона). НК практически отсутствуют в лимфатических узлах. Во время иммунного ответа в фолликулах формируются зародышевые центры, в которых наряду с В-лимфоцитами присутствуют Т-клетки (фолликул становится вторичным). В медуллярных шнурах при этом накапливаются плазматические клетки. Аfferентные лимфатические сосуды входят в узел со стороны коры, эfferентные выходят из ворот, т. е. мозговой части узла. Соответственно имеется

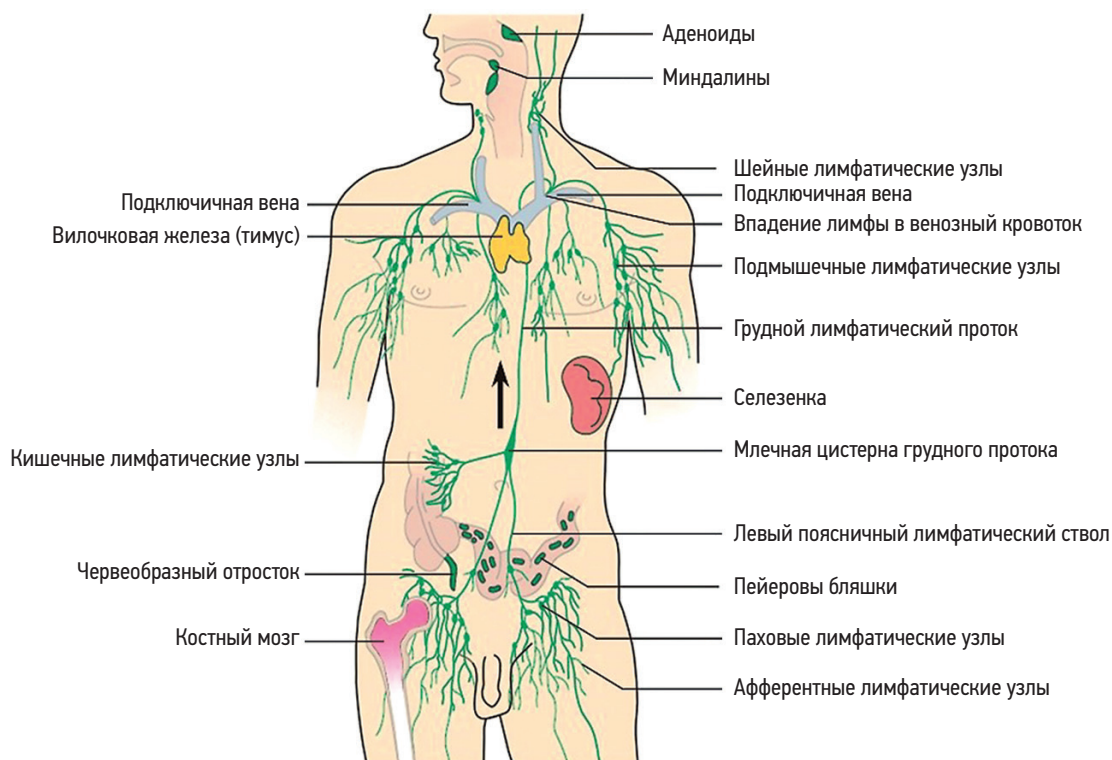


Рис. 9. Строение иммунной системы человека (по Хаитову Р.М., Гарибу Ф.Ю., 2020 [3])

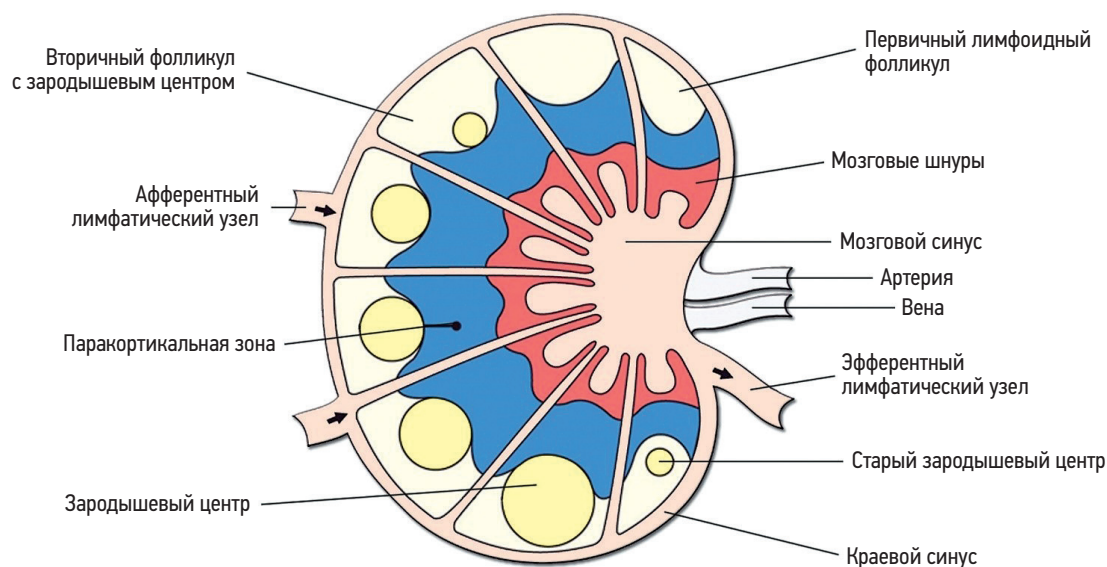


Рис. 10. Структура лимфатического узла

2 типа синусов — краевой и мозговой. И артерии, и вены локализируются в воротной части лимфатического узла [3].

T-лимфоциты постоянно мигрируют через T-зависимую зону, расположенную в парафолликулярной области, что обеспечивает их контакт с антигенами, процессированными дендритными клетками, поступившими в эту зону [28]. В селезенке T-клетки сосредоточены в периартериолярных лимфоидных оболочках, окружающих мелкие артериолы, а B-клетки находятся в фолликулах.

Лимфоциты постоянно перемещаются между лимфоидными и другими тканями и оседают в определенных местах. Наивные лимфоциты мигрируют посредством кровотока и лимфотока по периферическим лимфоидным органам, где концентрируются антигены и инициируются иммунные реакции, а эффекторные лимфоциты перемещаются к очагам инфекции.

Рециркуляция лимфоцитов обеспечивает функции наивных T-клеток по «патрулированию» периферических лимфоидных органов в поисках антигенов. Эффекторные T-клетки направляются в очаги инфекции. Напротив, плазматическим клеткам не нужно перемещаться к очагам инфекции, поскольку они выделяют антитела, транспортируемые с кровью и лимфой в отдаленные ткани [38].

Цитокины: молекулы – мессенджеры иммунной системы

Цитокины — это секретируемые белки, которые опосредуют иммунные и воспалительные реакции, обладают широким спектром действия и продуцируются клетками различных типов. Большинство цитокинов действуют на продуцирующие их клетки либо соседние, но некоторые (например, IL-1) оказывают системное действие [17]. Различные цитокины вносят вклад в определенные типы иммунных реакций.

При врожденных иммунных реакциях цитокины быстро вырабатываются после встречи с микроорганизмами и действуют, вызывая воспаление и антивирусный ответ. К таким белкам относятся TNF, IL-1, IL-12, IFN I типа, IFN- γ и хемокины [2, 3]. Основными источниками являются макрофаги, DC, ILC и NK; также их могут продуцировать эндотелиальные клетки и эпителиоциты.

При адаптивных иммунных реакциях цитокины вырабатываются главным образом активированными CD4+ T-лимфоцитами для дальнейшей пролиферации и дифференцировки различных клеток и реализации эффекторных функций. Основные представители этой группы — IL-2, -4, -5 и -17, а также IFN- γ . Некоторые цитокины служат главным образом для регуляции иммунных реакций путем их ограничения: TGF- β , IL-10 и -35.

Существуют цитокины, влияющие на кроветворение. Их называют колониестимулирующими факторами, поскольку они стимулируют образование колоний клеток крови из предшественников костного мозга. Их функции заключаются в увеличении количества лейкоцитов при воспалении и восполнении пула лейкоцитов. Такие цитокины вырабатываются стромальными клетками костного мозга, T-лимфоцитами, макрофагами и другими клетками. Примерами могут служить GM-CSF и IL-7 [4].

Исследования механизмов действия цитокинов позволяют разрабатывать принципиально новые подходы для молекулярно-таргетной терапии аутоиммунных, онкологических и других заболеваний. Подавление синтеза цитокинов может предотвращать негативные последствия воспаления и иммунных реакций, вызывающих повреждение тканей. Например, у пациентов с ревматоидным артритом отмечается выраженный противовоспалительный эффект при использовании антагонистов TNF. Многие другие антагонисты цитокинов в настоящее время

одобрены для лечения различных воспалительных заболеваний. И наоборот, цитокиновые препараты применяются для усиления кроветворения и повышения противовирусного действия [37].

Иммунные реакции

Адаптивные иммунные реакции развиваются поэтапно и включают в себя: распознавание антигена; активацию, пролиферацию и дифференцировку антигенспецифических лимфоцитов в эффекторные и клетки памяти; элиминацию антигена; снижение интенсивности реакции и сохранение клеток памяти.

Захват и распознавание антигенов

Микроорганизмы и другие антигены могут проникать в организм через эпителиальные барьеры, чаще через слизистые оболочки легких, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Они распознаются и захватываются резидентными дендритными клетками для переноса антигенного груза в регионарные лимфатические узлы (рис. 10), через которые постоянно циркулируют Т-клетки [37, 38]. ДК созревают и экспрессируют высокие уровни молекул HLA и костимуляторов. Антигены обрабатываются и выносятся на поверхность клетки в комплексе с молекулами HLA и CD1, которые презентуются антигенспецифическим наивным Т-клеткам. Наивные Т-клетки распознают антигены, активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки и клетки памяти, которые мигрируют к очагам инфекции и выполняют различные функции в иммунитете. В процессе презентации антигена основными костимуляторами для Т-клеток являются белки B7 (CD80 и CD86), которые экспрессируются на APC и распознаются рецептором CD28 на наивных Т-клетках. CD4⁺ эффекторные Th-клетки содействуют разным типам иммунного ответа: клеточному, гуморальному и воспалительному. CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) убивают инфицированные клетки [39, 40].

Клеточно-опосредованный иммунитет: активация Т-лимфоцитов и элиминация внутриклеточных микроорганизмов

Наивные Т-лимфоциты активируются антигеном и костимуляторными молекулами ДК или макрофагов в периферических лимфоидных органах, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки, которые мигрируют в любой участок, где присутствует антиген – микроорганизм (рис. 5). Одна из самых ранних реакций CD4⁺ Th-клеток состоит в секреции фактора роста цитокина IL-2 и экспрессии рецепторов к IL-2. Это обеспечивает клонирование антигенспецифических Т-лимфоцитов, что приводит к увеличению их численности до ≥ 100 тыс.

Когда CD4⁺ Th-клетки распознают антигены, они экспрессируют CD40L, который связывает CD40 макрофагов или В-клеток и активирует последние. Как показано на рис. 11, активированные CD4⁺

Т-лимфоциты дифференцируются в эффекторные клетки и секретируют цитокины и ферменты, посредством которых реализуются их различные функции [41].

Th-клетки 1-го типа (Th1) в основном секретируют цитокин IFN- γ , который является мощным активатором макрофагов, натуральных и Т-киллеров. Активированные макрофаги синтезируют антимикробные вещества, что приводит к уничтожению фагоцитированных микроорганизмов, и секретируют провоспалительные цитокины, в частности IL-1 и TNF. Т-хелперы 2-го типа (Th2) продуцируют IL-4, который стимулирует В-клетки к дифференцировке в IgE-секретирующие плазматические клетки и индуцирует «альтернативный» путь активации макрофагов, который связан с восстановлением тканей и фиброзом. IL-5 активирует эозинофилы для уничтожения гельминтов, IL-13 стимулирует эпителиальные клетки слизистой оболочки к выделению слизи.

Th17-клетки рекрутируют нейтрофилы и моноциты для организации воспаления, направленного на уничтожение внеклеточных бактерий и грибов. Активированные CD8⁺ Т-клетки дифференцируются в CTL и убивают инфицированные или опухолевые клетки, несущие молекулы HLA I класса, тем самым устраняя скрытые резервуары инфекции.

Основной механизм уничтожения Т-киллерами обусловлен введением в клетку-мишень гранзимов с помощью перфорина. Перфорин связывается с плазматической мембраной клеток-мишеней и способствует проникновению гранзимов – протеаз, которые специфически расщепляют и тем самым активируют клеточные каспазы и эндонуклеазу, индуцирующие апоптоз клеток-мишеней.

Активность Т-клеток в процессе презентации антигена регулируется балансом между костимулирующими и ингибирующими рецепторами. Основным костимулирующим рецептором является CD28, который взаимодействует с лигандом B7 на APC, что обеспечивает дополнительные активационные сигналы. Другие белки включают два ингибирующих рецептора CTLA-4 и PD-1, которые блокируют сигналы от TCR и CD28 и, таким образом, подавляют Т-клеточный ответ. Блокирование коингибиторов CTLA-4 и PD-1 специфическими моноклональными антителами показало высокую эффективность при лечении меланомы и рака легких. Данный терапевтический подход приводит к усилению противоопухолевых иммунных реакций, подавленных в процессе опухолевого роста.

Гуморальный адаптивный иммунитет: активация В-лимфоцитов и элиминация внеклеточных микробов

В лимфатических узлах и селезенке при активации антигеном В-лимфоциты пролиферируют, а затем дифференцируются в плазматические клетки, которые секретируют антитела 5 классов, выполняющих различные функции (рис. 12).

Эффекторные Т-клетки	Определяющие цитокины	Главные клетки-мишени	Основные иммунные реакции	Иммунная защита организма	Роль в заболевании
Th1	IFN- γ	Макрофаги	Активация макрофагов	Внутриклеточные патогены	Аутоиммунность; хроническое воспаление
Th2	IL-4, IL-5, IL-13	Эозинофилы	Активация эозинофилов и тучных клеток; альтернативная активация макрофагов	Гельминты	Аллергия
Th17	IL-17, IL-22	Нейтрофилы	Рекрутинг и активация нейтрофилов	Внеклеточные бактерии и грибы	Аутоиммунитет; воспаление
Tfh	IL-21 (и IFN- γ или IL-4)	В-клетки	Выработка антител	Внеклеточные патогены	Аутоиммунитет (аутоантитела)

Рис. 11. Характеристики субпопуляций CD4+ Th-лимфоцитов (по Аббасу А.К. и др., 2022 [4])

Примечание: Tfh – фолликулярная Th-клетка; IL – интерлейкин; INF – интерферон. Наивная CD4+ Т-клетка может дифференцироваться в субпопуляции, которая продуцирует различные цитокины, рекрутирующие и активирующие разные типы клеток (именуемые клетками-мишенями), и борется с различными типами инфекций в иммунной защите организма. Такие субпопуляции также задействованы при различных видах воспалительных заболеваний. Представлены основные различия между субпопуляциями Th1-, Th2-, Th17- и Tfh-клеток.

Существует 2 основных пути активации В-клеток [42]:

1. Не зависит от Т-клеток. Многие полисахаридные и липидные антигены имеют множество идентичных антигенных детерминант (эпитопов), которые способны одновременно захватывать и сшивать несколько молекул рецепторов на каждой В-клетке и инициировать процесс их активации без участия Th-клеток.
2. Зависит от Т-клеток. Помощь CD4+ Т-клеток требуется В-лимфоцитам для полноценного ответа на белковый антиген. В-клетки также действуют как APC: поглощают белковые антигены, процессируют их и выносят на поверхность антигенные детерминанты в комплексе с молекулами HLA II класса для взаимодействия с Th-клетками, которые экспрессируют CD40L, секретируют цитокины и тем самым активируют В-лимфоциты.

Часть клонов В-клеток дифференцируется в плазматические клетки, секретирующие антитела. Каждая плазматическая клетка выделяет антитела той же специфичности, что и рецепторы В-лимфоцитов, отреагировавших на данный антиген. Полисахариды и липиды стимулируют секрецию главным образом IgM [43]. Благодаря взаимодействию В- и Th-клеток белковые антигены индуцируют выработку антител различных классов (IgG, IgA и IgE), что связано с переключением генов, контролирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов [44].

Антитела выполняют различные функции. В частности, IgG опсонизирует микроорганизмы для фаго-

цитоза и способен к трансплацентарному переносу. IgA выносится на слизистую оболочку и блокирует присоединение к ней патогенов. IgE выполняет роль рецепторов к антигену на тучных клетках и эозинофилах для ответа на паразитарные патогены.

При длительном воздействии антигена в В-клетках происходят гиперсоматические мутации, в результате чего часть из них приобретает рецепторы с более высоким сродством к антигену. Этот процесс называется созреванием аффинности. Высокоспецифичные В-клетки отбираются и взаимодействуют с фолликулярными Th, что повышает качество гуморального иммунного ответа, обеспечивая дифференцировку долгоживущих плазматических клеток и клеток иммунной памяти [35, 45].

Гуморальный иммунный ответ реагирует на вторжение микробов многочисленными способами (рис. 12). Антитела нейтрализуют микроорганизмы и предотвращают заражение клеток. IgG опсонизирует микроорганизмы и содействует их фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами, несущими Fc-рецептор. IgG и IgM классическим путем активируют систему комплемента, продукты которой способствуют фагоцитозу и уничтожению микробов. IgA секретируется в тканях слизистой оболочки и нейтрализует микробы в просветах дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (и других тканей слизистой оболочки). IgG активно транспортируется через плаценту и защищает новорожденного до тех пор, пока его иммунная система не станет зрелой. Это форма пассивного иммунитета. IgE распознает

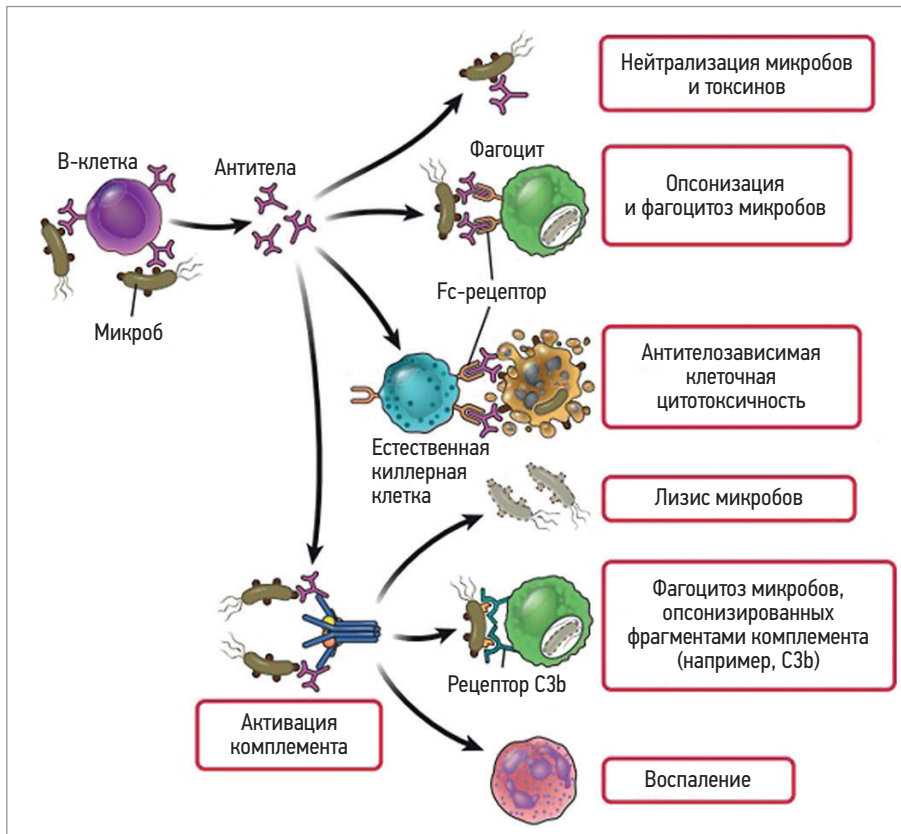


Рис. 12. Гуморальный адаптивный иммунитет (по Аббасу А.К. и др., 2022 [4])

Примечание: наивные В-лимфоциты распознают антигены и под влиянием Th-клеток активируются для пролиферации и дифференцировки в плазматические клетки, секретирующие антитела. Антитела различных классов тяжелых цепей (изотипов) выполняют разные эффекторные функции (справа).

гельминтозных паразитов и взаимодействует с тучными клетками и эозинофилами, которые уничтожают многоклеточных патогенов. Циркулирующие антитела класса IgG имеют период полураспада около 3 нед., что превышает период полураспада большинства белков крови, включая иммуноглобулины других классов, вследствие снижения катаболизма IgG. Часть долгоживущих плазматических клеток мигрируют из периферических лимфоидных органов в костный мозг, где продолжают вырабатывать антитела высокой специфичности класса IgG в течение нескольких лет [44].

В-регуляторные клетки

В-регуляторные клетки (Breg) незаменимы для поддержания толерантности и иммунного гомеостаза, хотя на их долю приходится < 10% В-клеток, циркулирующих у здоровых людей. Ингибция иммунного ответа, опосредованная Breg, происходит главным образом за счет выработки IL-10, что часто используется в качестве маркера для идентификации клеток этого типа. Примечательно, что в различных популяциях < 20% В-клеток продуцируют IL-10 и подавляют иммунные реакции. Breg, вырабатывающие IL-10, обычно экспрессируют CD24, CD1d и различные уровни CD27, ингибируют активацию Th1-ответа и дифференцировку Th17-клеток, а также содействуют трансформации CD4⁺ Т-клеток в супрессивные Treg и Treg 1-го типа [45]. Несмотря на то, что IL-10 является основным иммуносупрессорным цитокином, взаимодействие CD80 и CD86 с Breg усиливает ингибирование ответов

Th1. Дифференцировка Breg индуцируется посредством воспалительных стимулов (через рецепторы TLR), костимулирующих сигналов (CD40, CD80, CD86), микробиоты и цитокинов (IFN- α/β , IL-1 β , -6, -21 и В-клеточного активационного фактора). В настоящее время получены данные, позволяющие по-новому взглянуть на разнообразные фенотипические и функциональные популяции Breg. Различные заболевания, возникающие в результате нарушения гомеостаза Breg, подчеркивают важность иммуносупрессивных клеток этого типа [46].

Иммунная память

Иммунная память является кардинальной особенностью адаптивного иммунитета. Она определяется сохранением специфических Т-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих антитела. Поддержание гуморального иммунитета также включает популяцию гомеостатически поддерживаемых В-клеток памяти, которые могут потребоваться для поддержания стабильного количества долгоживущих плазматических клеток с течением времени. Пул Т-клеток памяти регулируется гомеостатическим делением низкого уровня, контролируемым цитокинами IL-7 и IL-15. Для выживания Т-клеток памяти важен прежде всего IL-7, тогда как IL-15 имеет решающее значение для их пролиферации на низком уровне и поддержания размера клеточного пула [37, 47].

После элиминации патогена большинство эффекторных лимфоцитов погибают в результате апоптоза, что приводит иммунную систему в исходное гомеостатическое состояние. Однако некоторый процент

высокоспецифичных Т- и В-клеток иммунной памяти остается в организме. Как правило, при большинстве возбудителей инфекции клетки иммунной памяти сохраняются в течение 6–9 мес., при некоторых – до 2–3 лет, и в редких случаях – ≥ 10 лет (оспа, корь). Численность клеток памяти превышает количество наивных клеток, несущих рецепторы к одинаковым антигенным детерминантам. Поэтому вторичный иммунный ответ при повторном воздействии антигена развивается быстрее, сильнее и специфичнее, т. е. эффективнее, чем первичный. В связи с этим целью повторной вакцинации является формирование пула Т- и В-лимфоцитов иммунной памяти.

Заключение

Ранняя реакция на микроорганизмы опосредуется врожденной иммунной системой, которая готова непосредственно реагировать на патогены. Компоненты врожденной иммунной системы включают эпителиальные барьеры, фагоциты, НК-клетки и белки плазмы (системы комплемента) и др. Врожденные иммунные реакции проявляются в виде фагоцитоза, воспаления и антивирусной защиты. В отличие от адаптивного, врожденный иммунитет не обладает антигенной специфичностью и иммунной памятью. Тем не менее последняя проявляется у макрофагов и киллеров в виде повышения экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, синтеза цитокинов и усиления эффекторных функций при повторной встрече с патогеном.

Врожденная иммунная система использует конститутивные (исходно запрограммированные в генах) рецепторы нескольких семейств (TLR и др.) для распознавания консервативных чужеродных молекул микроорганизмов и «сигналов опасности», производимых поврежденными клетками организма. Т- и В-лимфоциты, являясь медиаторами адаптивного иммунитета, экспрессируют специфические рецепторы к различным антигенам. Т-клетки (происходящие из тимуса) экспрессируют TCR для распознавания антигена. Они реагируют на пептидные антигены в комплексе с молекулами МНС, представленными на поверхности антигенпрезентирующих клеток. NKT (происходящие из тимуса) также экспрессируют TCR, но распознают и реагируют на микробные гликолипиды, презентуемые в составе молекул CD1 (независимо от молекул HLA).

НК, происходящие из костного мозга, убивают инфицированные и опухолевые клетки. Эти естественные киллерные клетки распознают молекулы HLA с помощью ингибирующих рецепторов, обычно экспрессируемых на здоровых клетках, что предотвращает гибель нормальных клеток.

В-лимфоциты, происходящие из костного мозга, экспрессируют мембраносвязанные антитела, которые распознают широкий спектр антигенов. В-клетки активируются и дифференцируются в антителосекретирующие плазматические клетки и клетки иммунной памяти.

АРС захватывают микроорганизмы и другие антигены, транспортируют их в лимфоидные органы и демонстрируют процессированные антигенные детерминанты наивным Т-лимфоцитам. Наиболее эффективными АРС являются ДК, которые локализируются в эпителии пограничных тканей, ожидая встречи с патогеном.

Клетки иммунной системы производятся в центральных органах: костном мозге и тимусе. Периферические лимфоидные органы включают в себя лимфатические узлы, селезенку и лимфоидные ткани слизистой оболочки, в которых происходят распознавание антигена и реакция на него. Т- и В-лимфоциты активируются для пролиферации и дифференцировки в эффекторные клетки и клетки памяти. Все органы иммунной системы связаны посредством крово- и лимфотока, что позволяет иммунным клеткам мигрировать, рециркулировать и взаимодействовать.

Клеточно-опосредованный адаптивный иммунитет – это реакция Т-лимфоцитов, НК и макрофагов, направленная на борьбу с внутриклеточными и фагоцитированными патогенами. Гуморальный адаптивный иммунитет опосредуется антителами, которые секретируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Он направлен против внеклеточных микроорганизмов.

CD4+ Th-клетки помогают В-лимфоцитам вырабатывать антитела, активируют макрофаги для уничтожения поглощенных микроорганизмов, стимулируют рекрутирование лейкоцитов и регулируют иммунные реакции на антигены. Функции CD4+ Т-клеток опосредуются секретируемыми цитокинами и экзосомами.

Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты убивают инфицированные вирусом и опухолевые клетки, экспрессирующие в цитоплазме чужеродные антигены, а также могут продуцировать цитокины.

Защитные реакции адаптивного иммунитета развиваются медленно, но являются более мощными и специализированными, с формированием клеток иммунной памяти.

В процессе презентации под влиянием ДК происходит формирование нескольких субпопуляций Т-лимфоцитов: Th1 и CTL – для содействия клеточному иммунному ответу и его реализации; Th2 – для помощи в продукции антител В-клетками; Th17 – для поддержания хронического воспаления; Treg – для подавления иммунного ответа. Указанные субпопуляции дифференцируются, активируются или ингибируются под влиянием цитокинов, экзосом и других молекул.

Субпопуляции Т-лимфоцитов размножаются, и в течение нескольких дней каждая клетка дает клон численностью > 100 тыс. копий. В результате взаимодействия указанных Т-лимфоцитов с клетками врожденного и адаптивного иммунитета формируется преимущественный тип иммунного ответа, оптимальный для элиминации конкретного возбудителя – внеклеточного или внутриклеточного.

В процессе первичного адаптивного иммунного ответа на антиген отмечают несколько этапов: скрытую фазу, экспоненциальное накопление эффекторных продуктов (антител, Т-киллеров) и завершение. Удаление патогена и включение супрессорных механизмов приводит к резкому снижению числа участников иммунного ответа путем апоптоза. Сохраняются только несколько процентов Т- и В-лимфоцитов иммунной памяти.

Повторное внедрение патогена в организм вызывает вторичный иммунный ответ, который будет более быстрым, сильным и специфичным благодаря участию клеток иммунной памяти.

В процессе антительного иммунного ответа в В-лимфоцитах повышается точность рецептора к антигену. Для этого происходят гиперсоматические мутации в генах, контролирующих экспрессию антиген-специфических рецепторов, в результате которых у части В-клеток возрастает аффинность рецептора. Такие В-лимфоциты подлежат отбору, критерием которого служит их способность отрывать антигены возбудителя болезни от поверхности фолликулярных дендритных клеток с последующей презентацией антигенных детерминант Тfh-клетками. Под воздействием Тfh происходит дифференцировка В-лимфоцитов в В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки иммунной системы.

Литература

1. Medzhitov R., Janeway Jr. CA. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*. 2002; 296(5566): 298–300.
2. McDonald D.R., Levy O. Innate Immunity. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). *Clinical Immunology. Principles and Practice*. 6th Edn. Elsevier Ltd. 2023: 39–53.
3. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас, 2-е издание, обновленное. ГЭОТАР-Медиа; 2020: 413 с.
4. Аббас А.К., Лихтман Э. Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. Учебник; пер. с англ. под ред. Р.М. Хаитова, Ф.Ю. Гариба. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. doi: 10.33029/9704-6677-3-BIM-2022-1-408.
5. Martin Th.R., Frevert Ch.W. Innate Immunity in the Lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2(5): 403–411. doi: 10.1513/pats.200508-090JS.
6. Gasteiger G., D’Ousaldo A., Schubert D.A. et al. Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. *J. Innate Immun*. 2017; 9: 111–125. doi: 10.1159/000453397.
7. Bals R., Hiemstra P. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *European Respiratory Journal*. 2004 23: 327–333; doi: 10.1183/09031936.03.00098803.
8. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 296(5566): 301–305.
9. Greene C.M., Hiemstra P.S. Innate Immunity of the Lung. *J. Innate Immun*. 2020; 12(1): 1–3. doi: 10.1159/000504621.
10. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun*. 2020; 12(1): 4–20. doi: 10.1159/000503030.
11. Van der Ploega E.K., Mascaroc A.C., Huylebroeck D., et al. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Respiratory Disorders. *J. Innate Immun*. 2020; 12: 47–62. doi: 10.1159/000496212.
12. Levy O., Netea M.G. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. *Pediatr Res*. 2014; 75(1–2): 184–188. doi: 10.1038/pr.2013.214.
13. Cooper M.A., Fehniger T.A., Colonna M. Is There Natural Killer Cell Memory and Can It Be Harnessed by Vaccination? *Vaccination Strategies Based on NK Cell and ILC Memory*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018; 10(10): a029512. doi: 10.1101/cshperspect.a029512.
14. Gürtler C., Bowie A.G. Innate Immune Detection of Microbial Nucleic Acids. *Trends Microbiol*. 2013; 21: 413–420. doi: 10.1016/j.tim.2013.04.004.
15. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins basic pathology (eds.). 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2018: 68–77.
16. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант, 2018. С. 133–144.
17. Gresser I. Biologic Effects of Interferons. *J. Investig. Dermatol*. 1990; 95: 66–71. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874776.
18. Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
19. Infante B., Mercuri S., Strologo A.D., et al. Unraveling the Link between Interferon- α and Systemic Lupus Erythematosus: From the Molecular Mechanisms to Target Therapies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(24): 15998; <https://doi.org/10.3390/ijms232415998>.
20. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice Ch.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 513–545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231.
21. Dorothy E. Lewis, Arthur W., et al. Organization of the Immune System. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). *Clinical Immunology. Principles and Practice*. 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 12–37.
22. Spits H. Development of alphabeta T cells in the human thymus. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2(10): 760–772. DOI: 10.1038/nri913.
23. Schroeder Jr. H.W., Gapin L., Torres R.M. Antigen Receptor Genes, Gene Products, and Co-Receptors. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). *Clinical Immunology. Principles and Practice*. 6th Edn. Elsevier Ltd. 2023: 55–75.
24. Dong D., Zheng L., Lin J., et al. Structural basis of assembly of the human T cell receptor-CD3 complex. *Nature*. 2019; 573(7775): 1–9. doi: 10.1038/s41586-019-1537-0.
25. Gao GF, Rao Z, Bell JI. Molecular coordination of alphabeta T-cell receptors and coreceptors CD8

- and CD4 in their recognition of peptide-MHC ligands. *Trends Immunol.* 2002; 23(8): 408–413. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02282-2.
27. Wing J.B., Sakaguchi Sh. Regulatory Immune Cells. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). *Clinical Immunology. Principles and Practice.* 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 39–53.
28. Schroeder Jr. H.W., Rich R.R. Antigens and Antigen Presentation. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). *Clinical Immunology. Principles and Practice.* 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 93–105.
29. Kelly A., Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics.* 2019; 71(3): 161–170. doi: 10.1007/s00251-018-1082-2.
30. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 2009; 54(1): 15–39. doi: 10.1038/jhg.2008.5.
31. Praest P., Liaci A.M., Forster F., et al. New insights into the structure of the MHC class I peptide-loading complex and mechanisms of TAP inhibition by viral immune evasion proteins. *Mol Immunol.* 2019; 113: 103–114. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.020.
32. Artyomov M.N., Lis M., Devadas S., et al. CD4 and CD8 binding to MHC molecules primarily acts to enhance Lck delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(39): 16916–16921. doi: 10.1073/pnas.1010568107.
33. Farh KK-H., Marson A., Zhu J., et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature.* 2015; 518(7539): 337–343. doi: 10.1038/nature13835.
34. Niiri H., Clark E.A. Regulation of B-cell fate by antigen-receptor signals. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2(12): 945–956. doi: 10.1038/nri955.
35. Methot S.P., Di Noia J.M. Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination. *Adv Immunol.* 2017; 133: 37–87. doi: 10.1016/bs.ai.2016.11.002.
36. Schroeder Jr. H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (2 Suppl 2): S41–S52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046.
37. Murphy K., Weaver C., Berg L. (eds.). *Janeway's Immunobiology.* 10th ed. W. W Norton and Company, Inc. 2022; 94–105.
38. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunol.* 2018; 154(1): 3–20. doi: 10.1111/imm.12888.
39. Unanue E.R., Turk V., Neefjes J. Variations in MHC Class II Antigen Processing and Presentation in Health and Disease. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 265–297. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055420.
40. Schutte B.C., McCray Jr. P.B. [beta]-defensins in lung host defense. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64: 709–748. doi: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.134340.
41. Detrick B., Schmitz J.L., Hamilton R.G. (eds.) *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology.* 8th ed. ASM Press, Washington, DC, USA; 2016. ISBN: 978-1-683-67077-3.
42. Nutt S.L., Hodgkin P.D., Tarlinton D.M., et al. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(3): 160–171. doi: 10.1038/nri3795.
43. Schroeder Jr. H.W., Radbruch A., Berek C. B-Cell Development and Differentiation. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). *Clinical Immunology. Principles and Practice.* 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 107–118.
44. Tangye S.G., Ma C.S. Regulation of the germinal center and humoral immunity by interleukin-21. *J Exp Med.* 2020; 217(1): e20191638. doi: 10.1084/jem.20191638.
45. Mauri C., Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. *J Clin Invest.* 2017; 127(3): 772–779. doi: 10.1172/JCI85113.
46. Mauri C., Menon M. The expanding family of regulatory B cells. *Int Immunol.* 2015; 27(10): 479–486. doi: 10.1093/intimm/dxv038.
47. Mueller S.N., Rouse B.T. Host Defenses to Viruses. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). *Clinical Immunology. Principles and Practice.* 6th ed. Elsevier Ltd.; 2023: 320–330.

Информация об авторах

Ненашева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 685-13-95; e-mail: nenashewanm@rmapo.ru

Гариб Фируз Юсупович — д. м. н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 685-13-95; e-mail: fgarib@yandex.ru

Ризопулу Анна Панаётовна — д. б. н., референт Президиума Российской академии наук; e-mail: annarizopulu@inbox.ru