

Г.Н. ДРАННИК, д. мед. н., профессор

/Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца;
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»;
Украинский центр клинической иммунологии, Киев/

Современные представления о механизмах врожденного и приобретенного иммунитета и их взаимодействие (часть 2)*

Специфический приобретенный иммунитет

Специфический приобретенный иммунитет реализуется лимфоцитами, и его также можно разделить на два звена – гуморальное и клеточное. Гуморальный специфический иммунитет включает В-лимфоциты, плазматические клетки, продуцируемые ими специфические иммуноглобулины А, М, G и В-клетки памяти. Клеточный специфический иммунитет представлен популяцией Т-лимфоцитов, среди которых выделяют хелперы субпопуляции I и II типа, киллеры, супрессоры, Т-регуляторные и Т-клетки памяти.

Одной из характерных особенностей клеток иммунной системы, помогающим им осуществлять функцию иммунного надзора, является способность к миграции из крови в ткани, затем в лимфу и обратно в кровь (рис. 9).

Лимфоциты снабжены специальными антиген-распознающими рецепторами, с помощью которых происходит процесс распознавания антигена, отличия своего от чужого (рис. 10).

В 1903 году А. Каррель впервые предположил существование таких рецепторов, которые впоследствии были названы трансплантационными антигенами, поскольку определяли выраженность реакции отторжения. В 1957 году Г. Дассе (G. Dausset) описал первый антиген гистосовместимости. Впоследствии эта группа генов получила название «Главный комплекс гистосовместимости» – ГКГ. Роль молекул ГКГ чрезвычайно важна. Набор этих молекул для каждого человека абсолютно специфичен. Это делает людей индивидуальными во многих отношениях, вплоть до поведенческих реакций. Аббревиатура ГКГ (Major Histocompatibility Complex, МНС) применяется для всех млекопитающих. У человека этот комплекс генов получил название системы HLA (Human Leukocyte Antigens – Лейкоцитарные Антигены Человека). Трансплантационные антигены – сохранившийся исторический термин.

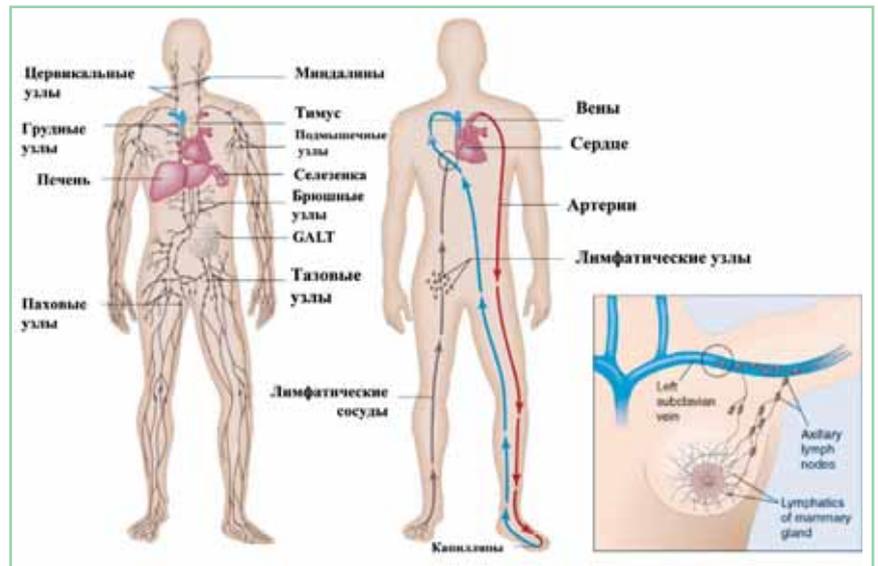


Рис. 9. Миграция клеток иммунной системы

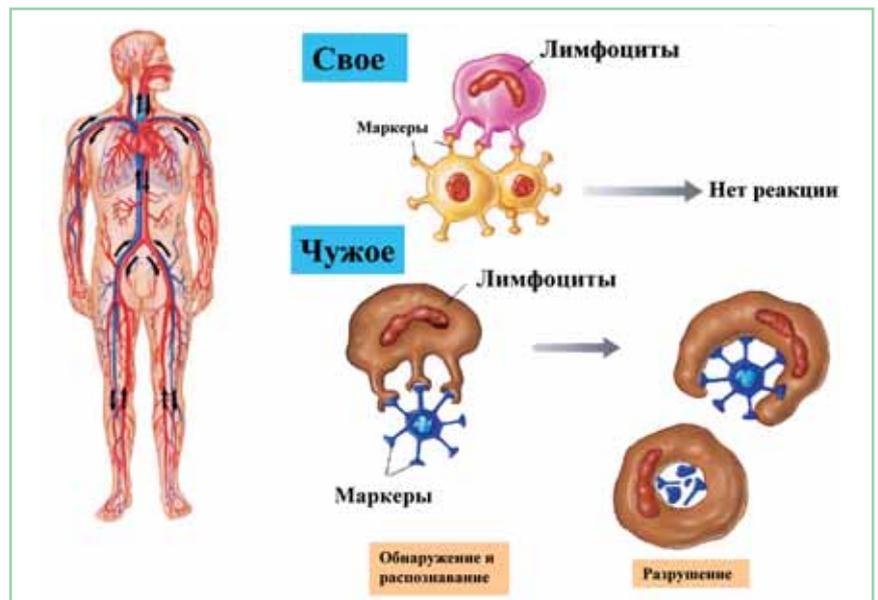


Рис. 10. Контроль за антигенным гомеостазом за счет миграции лимфоцитов

*Окончание. Часть 1 – в журнале «Ліки України» №4/2013.

Гены HLA-совместимости расположены на коротком плече хромосомы 6 (рис. 11) и разделены на три класса: гены гистосовместимости класса I, класса II и класса III. Для понимания развития иммунного ответа важны лишь HLA-антигены класса I (локусов A, B, C) и HLA-антигены класса II (локусов DR, DP, DQ). Их назвали трансплантационными, принимая непосредственное участие в презентации чужеродного антигена при его распознавании.

В локусе A HLA класса I описано 43 гена, в локусе B – 108, в локусе C – 33. Когда смешиваются варианты HLA-генов, полученные от родителей (половина от мамы и половина от папы), получается генотип, который существует, можно сказать, в единственном экземпляре. Кроме того, каждый ген имеет аллельные варианты, которые могут отличаться по 1–2 аминокислотным остаткам, но это влияет на работу иммунной системы и определяет различие в протекании одного и того же иммунозависимого заболевания (клинические маски). Например, ген HLA-B27 имеет 23 аллеля. Он выявляется в 97% случаев при болезни Бехтерева. Поскольку есть такое количество аллелей, то клинические маски могут быть разные (различный старт заболевания, вовлечение разных суставов в начале процесса и т.д.). Поэтому их называют заболеваниями круга HLA-B27, верифицируются они с помощью выявления HLA-B27 у пациентов.

Определены две основные функции молекул ГКГ. Первая – это участие в межклеточных взаимодействиях при реализации иммунного ответа и презентации чужеродного антигенного материала для распознавания. Вторая функция связана с иммунологической резистентностью в целом и с предрасположенностью к ряду иммунозависимых заболеваний.

ГКГ – это наш иммунный паспорт. Зная набор антигенов HLA, можно предположить, что может угрожать пациенту в будущем при воздействии экологических, физических или химических факторов, изменяющих функцию иммунной системы.

Молекулы HLA не меняются в течение всей жизни конкретного человека. Разнообразие молекул HLA существует на популяционном уровне. Молекулы HLA I класса есть на всех ядерных клетках организма, отличаясь лишь степенью интенсивности их экспрессии, например, меньше всего их на эндотелии роговицы, эритроцитах.

По современным представлениям молекула HLA I класса является гетеродимером, состоящим из тяжелой альфа-полипептидной цепи и легкой бета-полипептидной цепи. Взаимное

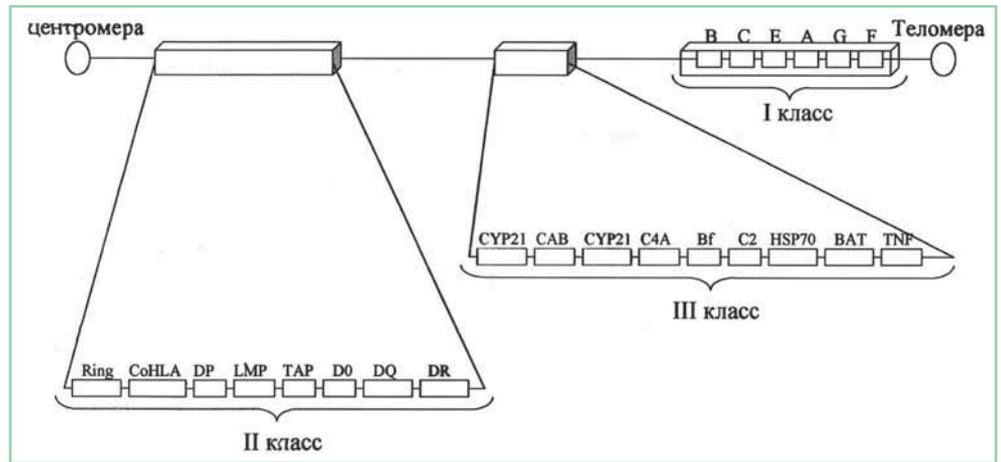


Рис. 11. Схематическое расположение генного комплекса HLA на VI хромосоме

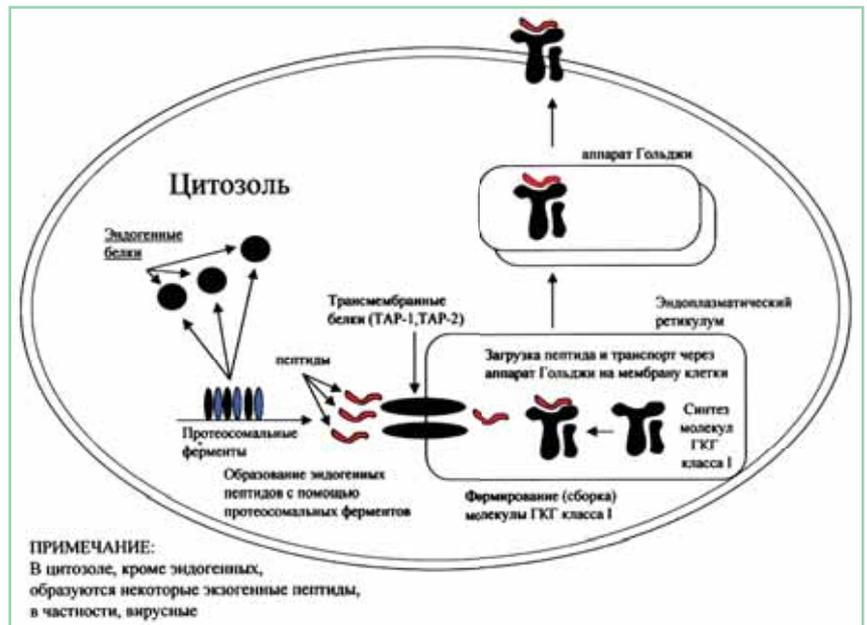


Рис. 12. Схема презентации антигена с помощью молекул HLA I класса

расположение доменов альфа-полипептидной цепи в молекуле создает «пептидсвязывающую бороздку» (рис. 12).

Определенная последовательность аминокислот этой бороздки служит «якорем» для удержания в нем пептида. Пептид представляет собой процессированный антиген (чужеродный или собственный), состоящий из небольшого числа аминокислотных остатков. Он образуется в цитозольной части клетки, где расположен набор протеосомальных ферментов. Последние должны подробить все эндогенные белки, которые характерны для данной клетки или для внутриклеточного патогена, если он присутствует в этой клетке. Если молекула белка состоит из 300–400 аминокислотных остатков, с помощью протеосомальных ферментов такая молекула дробится до пептидов, которые содержат до 20–25 аминокислотных остатков. Эти пептиды подхватываются специальными транспортными белками и направ-

ляются в эндоплазматический ретикулум, где идет сборка молекул HLA I класса, а затем вся молекула вместе с пептидами транспортируется через аппарат Гольджи на поверхность клетки. Эндогенные пептиды в молекуле HLA класса I распознаются предшественниками цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+-клетки). Функция иммунного надзора заключается в том, чтобы распознать с помощью молекул HLA мутировавшую или пораженную вирусом клетку и разрушить их.

Молекулы HLA II класса есть только на антиген-презентирующих клетках (АПК) – дендритной клетке, В-лимфоците, моноцит-макрофаге. Сборка молекулы HLA II класса тоже происходит в эндоплазматическом ретикулуме, есть «пептидсвязывающая бороздка», они также транспортными белками выводятся на поверхность клетки, но в бороздке находится пептид, сделанный из экзогенного материала, из патогенов, которые с помощью фагоцитоза поглотила АПК (рис. 13).

На поверхности клетки информация будет передана Т-лимфоциту-хелперу (CD4+-клеткам) для реализации иммунного ответа.

В современных условиях для усиления иммунного ответа, который ослаблен у часто болеющих респираторными заболеваниями пациентов, можно повысить экспрессию молекул гистосовместимости HLA класса II локуса DR. Таким свойством обладает, например, препарат пидоти-мод. Под его влиянием происходит активация дендритных клеток, макрофагов, ЕК, выделение цитокинов, запускается каскад реакций, что в конечном итоге усиливает пролиферацию лимфоцитов, и иммунный ответ становится более эффективным.

Молекулы HLA III класса кодируют опухоль-некротический фактор (ОНФ), много факторов комплемента, белки теплового шока и другие факторы.

Т- и В-лимфоциты должны принять информацию, поэтому они имеют свой антиген-распознающий рецептор. Т-клетки могут распознать антиген только в том случае, если антиген в виде пептида экспрессирован на клеточной мембране в комплексе с собственной (аутологичной) HLA-молекулой – феномен HLA-рестрикции (ограничение распознавания антигенных пептидов молекулами HLA) (рис. 14).

Доказано, что структуры CD4 и CD8, имеющиеся на Т-хелперах и Т-киллерах/супрессорах соответственно, представляют собой дополнительные адгезивные молекулы, которые стабилизируют присоединение Т-клеток хелперов и киллеров к АПК с помощью специфического взаимодействия с частями соответственно молекул HLA класса II и класса I. Они специфически распознают аутологичные молекулы ГКГ и как бы «удерживают» вместе АПК

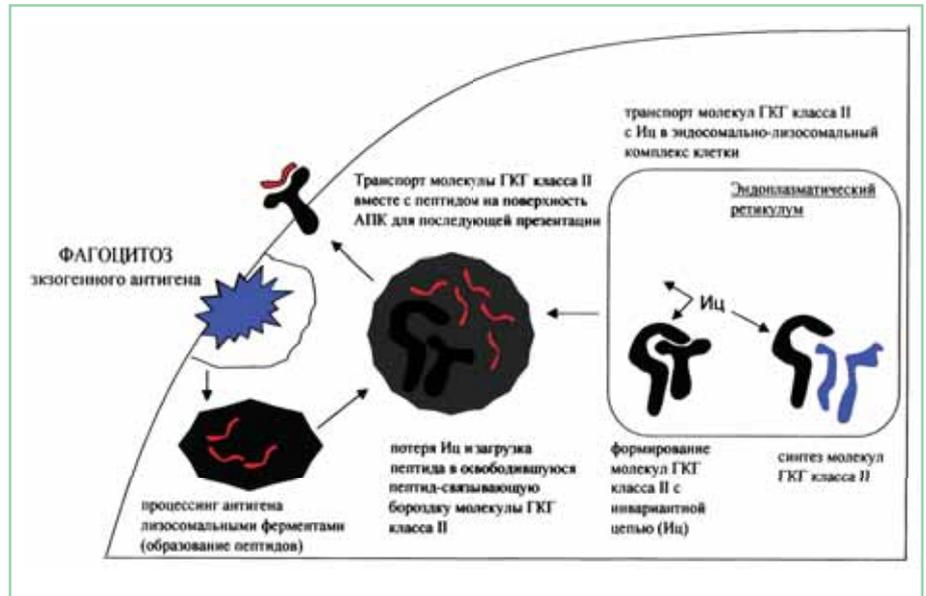


Рис. 13. Схема презентации антигена с помощью молекул HLA II класса

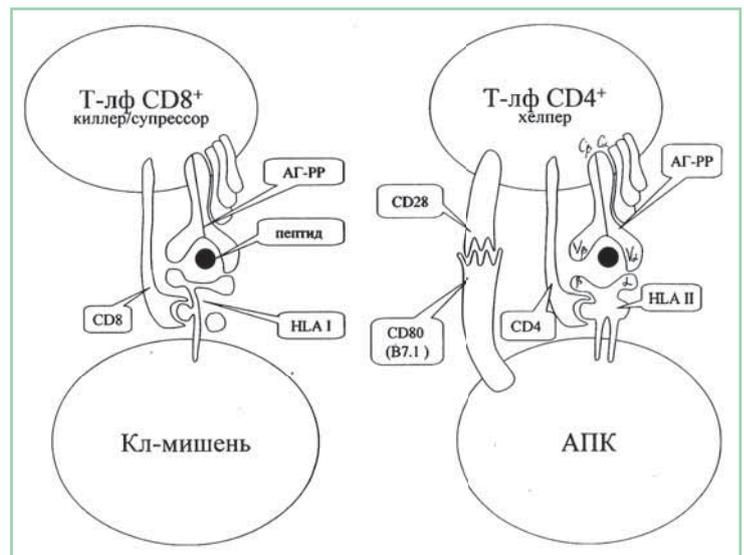


Рис. 14. Феномен HLA рестрикции

и Т-лимфоцит, обеспечивая тем самым достаточный контакт клеток в процессе распознавания. Кроме того, CD4 и CD8 молекулы относятся к так называемым ко-стимуляционным молекулам, способствуя трансдукции сигнала внутрь Т-лимфоцита. Еще одним важным ко-стимуляционным сигналом для активации Т-лимфоцита является взаимодействие его рецептора CD28 с белками на поверхности АПК, которые относятся к семейству молекул CD80. В процессе этого взаимодействия усиливается передача сигнала внутрь Т-лимфоцита, в результате чего происходит его активация. Без ко-стимуляционных сигналов активация Т-лимфоцитов не наступит. Это обязательно должны быть клетки одного организма, чтобы HLA фенотип у них был один и тот же. Если взять АПК из другого организма, она не сможет передать информацию.

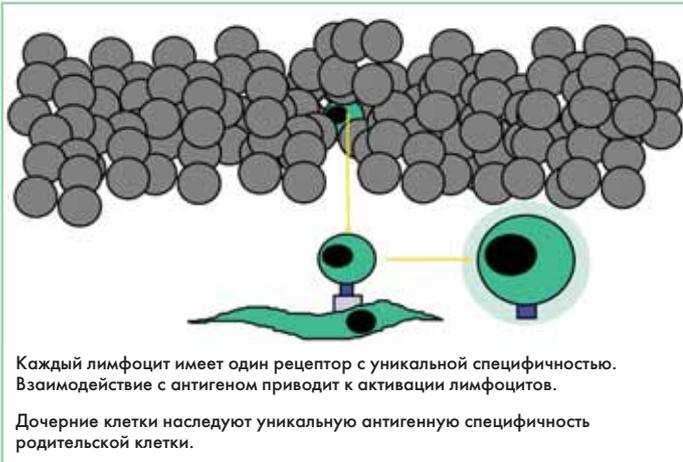


Рис. 15. Клонально-селекционная теория адаптивного иммунного ответа

Клональная природа адаптивного иммунного ответа (рис. 15)

Каждый лимфоцит экспрессирует рецептор, обладающий специфичностью только к одному антигену (т.е. может распознать один конкретный антиген). Следовательно, миллионы лимфоцитов в организме в совокупности образуют миллионы рецепторов к миллионам антигенов. Каждый наивный лимфоцит, вышедший из тимуса, несущий уникальный рецептор к одному антигену, является предшественником генетически идентичного клона дочерних клеток, т.е. за счет деления (пролиферации) образуется клон лимфоцитов одной специфичности. Например, если вводится вакцина ИРС19, образуются клоны специфических лимфоцитов к тем антигенам, которые входят в эту вакцину. То же самое происходит с антигенами, которые попадают к нам в естественных условиях – к ним тоже образуются клоны лимфоцитов. Пролиферация лимфоцитов происходит под влиянием, прежде всего, ИЛ-2. ИЛ-2 уже используется как фармацевтический препарат при различных иммунодефицитах для того, чтобы заставить клетки делиться. С помощью специальной реакции бластной трансформации лимфоцитов можно проверить, как человек реагирует на тот или иной патоген, можно спрогнозировать и реакцию на вакцинацию.

Можем ли мы помочь при слабой пролиферации? Да, для начала достаточно просто собрать анамнез у пациента, узнать, как он живет, как питается, как переносит ОРЗ (затяжные ли они), подвержен ли хроническому стрессу. Можно предположить, что у пациента поражено В-клеточное звено иммунитета, если он часто болеет бактериальными инфекциями; если часто возникают вирусные заболевания – наверняка у него ослаблено Т-клеточное звено. Однако в обоих случаях будет нарушена пролиферация. Если наблюдаются социальные и клинические признаки слабой иммунной системы, необходимо объяснить пациенту, какие изменения в образе жизни ему рекомендованы, а лишь затем назначать вакцину от гриппа, ИРС19 или какую-либо другую вакцину. Таким образом, врач может помочь пациенту подготовиться к вакцинации.

Приведем такой пример. Авторы изучали реакцию на вакцинацию против дифтерии у детей подросткового возраста. Это

период, когда иммунная система уже должна созреть. У одних она созревает к 13 годам, у других – к 15. Было проведено обследование, в том числе определялась реакция бластной трансформации лимфоцитов и оценивалась пролиферация Т- и В-лимфоцитов. Через 2–3 недели оценили, как прошла вакцинация, определив титры антител. По полученным показателям (сильный или слабый иммунный ответ) подростков разделили на 2 группы, ретроспективно оценили условия жизни до проведения вакцинации и реакцию бласттрансформации. Выяснилось, что у тех, кто имел слабый пролиферативный ответ, были определенные социальные обстоятельства. Оказалось, что это подростки из неполных семей, с недостаточным питанием, ослабленные, у них к моменту вакцинации была нарушена пролиферация, следовательно, организм не смог должным образом отреагировать на вакцинацию. Это привело к решению о необходимости сбора анамнеза у всех лиц, которым проводится любая вакцинация. Кому-то достаточно посоветовать соответствующую диету и здоровый образ жизни, а кому-то – порекомендовать препараты, усиливающие пролиферацию. Иммунная система стареет с возрастом, и это первая причина, по которой необходимо проводить вакцинацию пожилым людям. В ситуации с ними необходимо помогать иммунной системе: пациент должен избегать дополнительной инфекции, поскольку она мешает развитию должного иммунного ответа на вакцину, ведь иммунитет будет «отвлечен» дополнительной инфекцией.

Как уже было сказано, антиген-презентирующая клетка на ранних этапах иммунного ответа продуцирует различные цитокины. Для передачи информации между клетками организма и, прежде всего, клетками иммунной системы, существуют цитокины – клеточные медиаторы белковой природы, которые секретируются клетками крови и иммунной системы, эпителиальными и эндотелиальными клетками, связанными со специфическими рецепторами.

Цитокины можно разделить на несколько семейств:

- интерлейкины (от ИЛ-1 до ИЛ-31);
- интерфероны (α , β и γ);
- ростовые факторы (эпидермальный, эндотелиальный, инсулинподобный, фактор роста нервов);
- опухоль некротизирующие факторы (ОНФ- α и β);
- хемокины;
- трансформирующие факторы роста (ТрФ- α и β).

Общее количество известных цитокинов достигает нескольких сотен. Цитокины заведуют судьбой клетки от момента ее появления, во время ее дифференцировки (например, Т и В-лимфоциты), созревания и программированного апоптоза, а также миграции и индукции воспаления. Нарушение апоптоза – процесс, при котором клетка не умирает, реализовав свою программу жизни, – происходит из-за нарушения цитокинов, которые не запускают механизм апоптоза. Этот процесс считается одним из возможных механизмов развития опухолей.

Выделяют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, 2, 6, 8, 12, γ -ИНФ, ОНФ- α), которые относятся к первой линии защиты, появляющиеся на уровне врожденного иммунитета. Они запускают специфический иммунитет (ИЛ-12) и включают в работу ЕК. Есть также противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), которые

помогают развиваться гуморальному иммунитету. Существуют и регуляторные цитокины (ИЛ-10, ТФР-β), которые продуцируются Т-регуляторными клетками и помогают держать баланс между клеточным и гуморальным иммунитетом. Нарушения иммунитета могут возникать не только при недостаточной продукции цитокина, но и при недостаточном количестве рецепторов к ним. Поэтому для диагностики некоторых нарушений необходимо определять не только количество того или иного цитокина, но и экспрессию к нему рецепторов. Многие из цитокинов уже существуют в виде фармацевтических препаратов. Наиболее известный – интерферон, который участвует в неспецифическом иммунном ответе.

Цитокины объединяют и регулируют работу клеток иммунной, нервной, эндокринной систем, а также клеток эпителия и эндотелия. Это лежит в основе адаптации организма и поддержке его внутреннего постоянства, формирует ответ как на дикие штаммы микробов, так и на те штаммы, которые вводятся в организм при вакцинации с целью выработки специфического иммунитета.

Один из цитокинов – ИЛ-12 – очень важен, под его влиянием происходит дифференцировка наивного Т-хелпера (Тх0) преимущественно в сторону созревания Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Тх1), которые начинают продуцировать ИЛ-2, γ-ИНФ и ОНФ-α (рис. 16).

Это обеспечивает клеточный иммунный ответ, ответственный за защиту от опухолей, паразитов, туберкулеза, вирусной инфекции; участвует в развитии некоторых аутоиммунных заболеваний. В случае воздействия на Тх0 ИЛ-4, который продуцируется тканевыми базофилами (тучными клетками) и базофильными гранулоцитами крови, Тх0 начинают дифференцироваться в Т-лимфоциты хелперы 2-го типа (Тх2) и продуцировать свой цитокиновый профиль: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, что способствует развитию гуморального иммунитета. Гамма-ИНФ и ИЛ-10 способны реципрокно подавлять функционирование Тх1 и Тх2.

ИЛ-12 обладает способностью не только влиять на созревание Тх1, но и стимулировать их пролиферацию как паракринный фактор. Точно так же действует и ИЛ-4 на Тх2: он сначала индуцирует дифференцировку Тх2, а затем как аутокринный фактор способствует их пролиферации.

Обнаружено, что Тх1 и Тх2 ответственны за развитие различных иммунопатологических реакций у человека. Так, функция Тх1 преобладает при развитии множественного рассеянного склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита, болезни Крона, острого отторжения аллотрансплантата, привычного невынашивания плода и др. В свою очередь, функция Тх2 преобладает при нормально протекающей беременности, трансплантационной толерантности, идиопатическом легочном фиброзе, прогрессирующем системном склерозе, у ВИЧ-инфи-

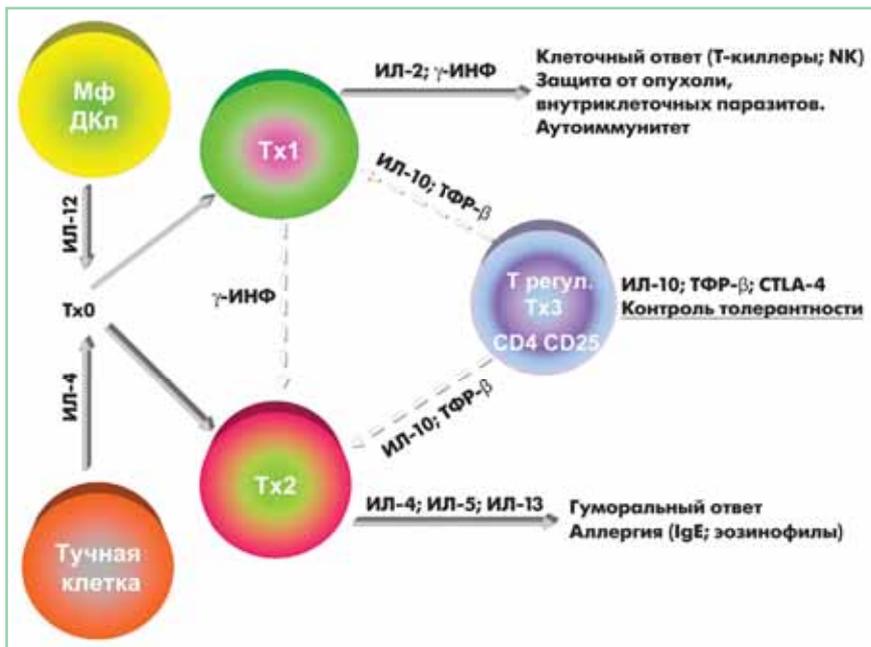


Рис. 16. Схема функциональной дифференцировки субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов хелперов

цированных больных с быстрым прогрессированием заболевания, а также при аллергической патологии.

Таким образом, Т-лимфоциты-хелперы 1-го и 2-го типа представляют собой важнейшие субпопуляции Т-лимфоцитов, от функционального баланса которых зависит направленность иммунного ответа в норме и особенности клинических проявлений при развитии иммунопатологии. На этом основании Т-хелперы получили название «дирижеры иммунного ответа».

Иммунная система играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма. Во многом ее работа зависит от того, какие человек имеет гены HLA. Важно предупредить развитие тех заболеваний (инфекционных, аллергических, аутоиммунных), которые зависят от иммунных механизмов. Помните древнейшую заповедь: «Если ты заболел – измени образ жизни. Если это не помогает – измени питание. Если и это не помогает – тогда прибегай к лекарствам и врачам». Лучшее, что может сделать человек для сохранения активного долголетия, – это постоянно беречь и поддерживать иммунную систему.

Список литературы находится в редакции.

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 2/2013

Фах: імунологія

Модератор: Академія розвитку медичної освіти

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність: (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначаєте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.