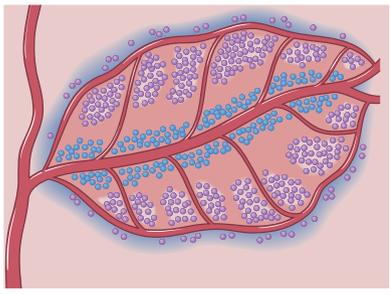


Список сокращений.....	9	ГЛАВА 8. ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА	197
ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ	12	<i>Элиминация внеклеточных микроорганизмов и токсинов</i>	
<i>Терминология, основные характеристики и компоненты</i>		ГЛАВА 9. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ И АУТОИММУНИТЕТ ...	219
ГЛАВА 2. ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ	37	<i>Распознавание иммунной системой «своего» и «чужого» и его сбой</i>	
<i>Ранняя защита от инфекций</i>		ГЛАВА 10. ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ	242
ГЛАВА 3. ЗАХВАТ АНТИГЕНА И ПРЕЗЕНТАЦИЯ ЛИМФОЦИТАМ	70	<i>Иммунный ответ на опухолевые и чужеродные клетки</i>	
<i>Что видят лимфоциты</i>		ГЛАВА 11. ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ...	269
ГЛАВА 4. РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА АДАПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ ...	97	<i>Нарушения, вызванные иммунным ответом</i>	
<i>Структура антигенных рецепторов лимфоцитов и развитие иммунных репертуаров</i>		ГЛАВА 12. ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ	290
ГЛАВА 5. ИММУНИТЕТ, ОПОСРЕДОВАННЫЙ Т-КЛЕТКАМИ	125	<i>Заболевания, вызванные нарушением иммунитета</i>	
<i>Активация Т-лимфоцитов</i>		Рекомендуемая литература	285
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНИТЕТА, ОПОСРЕДОВАННОГО Т-КЛЕТКАМИ	152	Глоссарий	296
<i>Функции Т-клеток в иммунной защите организма</i>		Приложение I	371
ГЛАВА 7. ГУМОРАЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ	172	Приложение II	372
<i>Активация В-лимфоцитов и продукция антител</i>		Приложение III	373
		Предметный указатель.....	391



Введение В ИММУНОЛОГИЮ *Терминология, основные характеристики и компоненты*

ПЛАН ГЛАВЫ

Врожденный и адаптивный иммунитет.....	13	Лимфоциты	20
Типы адаптивного иммунитета.....	15	Антиген-презентирующие клетки	26
Свойства адаптивных иммунных ответов	17	Ткани иммунной системы	27
Специфичность и разнообразие.....	17	Периферические (вторичные) лимфоидные органы и ткани	27
Память.....	18	Рециркуляция лимфоцитов и их миграция в органы и ткани	32
Другие особенности адаптивного иммунитета.....	18	Резюме	34
Клетки адаптивной иммунной системы	20	Вопросы для обсуждения	36

В биологическом контексте термин «иммунитет» исторически обозначал сопротивляемость патогенам; однако формами иммунитета считаются также реакции на некоторые неинфекционные вещества, в том числе на безопасные молекулы окружающей среды, опухоли и даже неизменные компоненты организма (аллергия, иммунитет к опухолям и аутоиммунитет соответственно). Совокупность клеток, тканей и молекул, которые опосредуют эти реакции, называется **иммунной системой**, а согласованный ответ этих клеток и молекул на патогены и другие вещества составляет **иммунный ответ**.

Самая важная физиологическая функция иммунной системы заключается в предотвращении и эрадикации инфекций (рис. 1.1), и это является главным контекстом, в котором иммунные реакции рассматриваются во всех разделах данной книги. Кроме того, иммунная система препятствует росту определенных опухолей, а некоторые виды рака можно лечить посред-

ством стимуляции иммунных реакций против опухолевых клеток. Иммунная система также играет определяющую роль в восстановлении поврежденных тканей. Поскольку иммунная система может реагировать на вещества микробной и немикробной природы, а кроме того, при определенных обстоятельствах может вызывать заболевания, более охватывающим определением иммунного ответа является реакция на микроорганизмы, а также на другие молекулы, которые распознаются как чужеродные, независимо от физиологического или патологического последствия такой реакции. Иммунология — это исследование иммунных ответов в широком смысле, которые происходят после внедрения в организм микробов и других чужеродных молекул*.

*«Чужеродность» молекул надо понимать относительно иммунной системы, с которыми она не знакома и к которым не сформирована толерантность (мозг, глаз, яичко, внутриклеточные элементы). *Примеч. научн. ред.*

Роль иммунной системы*	Значение
Защита от инфекций	Иммунодефицит влечет за собой повышение восприимчивости к инфекциям; примером является СПИД Вакцинация усиливает иммунную защиту организма и предохраняет от инфекций
Защита от опухолей	Перспективы для иммунотерапии рака
Контроль регенерации и рубцевания тканей	Восстановление поврежденных тканей, а также контроль за физиологической дифференцировкой клеток
Иммунная система может повреждать клетки и индуцировать патологическое воспаление	Иммунные реакции являются причиной аллергических, аутоиммунных и других воспалительных заболеваний
Иммунная система распознает тканевые трансплантаты и нововведенные антигены, в том числе белки, и реагирует на них	Иммунные реакции являются препятствиями для трансплантации и генной терапии

Рис. 1.1. Значение иммунной системы для здоровья и патогенеза заболеваний.

В этой таблице приведены некоторые физиологические функции иммунной системы и ее роль при заболеваниях. СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

Важность иммунной системы для здоровья наглядно демонстрирует частое наблюдение того, что лица с нарушением иммунных ответов подвержены тяжелым, зачастую угрожающим жизни инфекциям.

С другой стороны, стимуляция иммунных реакций против микроорганизмов посредством вакцинации является наиболее эффективным методом защиты индивидов от инфекций; этот подход привел к эрадикации в мировом масштабе натуральной черной оспы — единственного заболевания, от которого была избавлена с помощью вмешательства человека (рис. 1.2). Появление в 1980-х годах синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) трагически подчеркнуло важность иммунной системы для защиты индивидов от инфекций.

* В иммунной системе также формируется и поддерживается толерантность по отношению к большинству собственных клеток, комменсалам и плоду. Распознаются сигналы опасности-алармины, продуцируемые своими стрессированными клетками, подвергшимися воздействию патогенов, например, белки теплового шока. *Примеч. научн. ред.*

В отличие от этих полезных функций, аномальные иммунные ответы вызывают множество воспалительных заболеваний тяжелейшими проявлениями и смертностью. Иммунный ответ является основным препятствием для успешной трансплантации органов, которую часто проводят для лечения органной недостаточности. Продукты иммунных клеток также могут иметь огромное практическое применение. Например, антитела, представляющие собой белки, вырабатываемые определенными клетками иммунной системы, применяются при клинико-лабораторных исследованиях и при научных исследованиях в качестве высокоспецифичных реагентов для обнаружения самых разнообразных молекул в кровотоке, а также в клетках и тканях. Антитела, предназначенные для блокирования и элиминации потенциально вредных молекул и клеток, широко используются для лечения заболеваний иммунной системы, рака и других типов болезней. По этим причинам иммунология привлекает внимание клиницистов, ученых и широкой общественности.

Заболевание	Максимальное количество случаев (в год)	Количество случаев в 2014 г.
Дифтерия	206939 (1921)	0
Корь	894134 (1941)	72
Эпидемический паротит	152209 (1968)	40
Коклюш	265269 (1934)	311
Полиомиелит (паралитический)	21269 (1952)	0
Краснуха	57686 (1969)	0
Столбняк	1560 (1923)	0
Инфекция, вызванная гемофильной палочкой типа В	~20000 (1984)	134
Гепатит В	26611 (1985)	58

Рис. 1.2. Эффективность вакцинации против некоторых распространенных в США инфекционных заболеваний.

Многие инфекционные заболевания, против которых были разработаны эффективные вакцины, фактически искоренены в США и в других развитых странах (подготовлено на основе материалов Orenstein W.A., Hinman A.R., Bart K.J., Hadler S.C. Immunization. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and practices of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; и MMWR 66, No. 1, 2017)

В этой главе вводится терминология иммунологии, описаны основные характеристики всех иммунных реакций, а также клетки и ткани, являющиеся главными компонентами иммунной системы. В частности, рассматриваются следующие вопросы.

- Какие типы иммунных ответов защищают индивидов от инфекций?
- В чем заключаются важные характеристики иммунитета и какие механизмы отвечают за это?
- Как организованы клетки и ткани иммунной системы для обнаружения микробов и реакций на них с целью элиминации?

Представленные здесь основополагающие принципы обеспечивают условия для более детального рассмотрения иммунных ответов, приведенного в последующих главах. Глоссарий применяемых в этой книге важных терминов приведен в конце книги.

ВРОЖДЕННЫЙ И АДАПТИВНЫЙ (ПРИБРЕТЕННЫЙ) ИММУНИТЕТ

Иммунная защита организма подразделяется на врожденный иммунитет, который обеспечивает немедленную защиту от микробной инвазии, и приобретенный иммунитет, который развивается медленнее и обеспечивает более специализированную защиту от инфекций (рис. 1.3). Врожденный иммунитет, называемый также природным или естественным иммунитетом, всегда присутствует у здоровых индивидов (отсюда термин *врожденный*), нацеленный на блокирование вторжения микробов и их быструю элиминацию в случае успешного проникновения в ткани хозяина. Приобретенный иммунитет, называемый также специфическим или адаптивным иммунитетом, до обеспечения эффективной защиты требует пролиферации и дифференцировки лимфоцитов в ответ на микробы и другие антигены

(то есть он адаптируется к специфической реакции на чужеродный материал). Врожденный иммунитет филогенетически является более старым, а более специализированный и мощный адаптивный иммунный ответ сформировался позднее.

При врожденном иммунитете первая линия защиты обеспечивается эпителиальными барьерами кожи и слизистых оболочек, а также клетками и природными антибиотиками, производимыми в эпителии. Все они функционируют таким образом, чтобы блокировать проникновение микробов. Если микробы нарушают целостность эпителия и проникают в ткани или кровотока, от них защищают несколько других компонентов врожденной иммунной системы, в том числе фагоциты и врожденные лимфоидные клетки (ILC), а также различные белки плазмы, например системы комплемента. Помимо обеспечения ранней защиты от инфекций, врожденные иммунные ответы необходимы для инициирования адаптивных им-

мунных ответов против возбудителей инфекционных заболеваний.

Компоненты и механизмы врожденного иммунитета подробно рассматриваются в главе 2.

Адаптивная иммунная система состоит из лимфоцитов с очень разнообразными и вариабельными рецепторами чужеродных веществ, а также продуктов этих клеток, таких как антитела*. Иницируют ответ антиген-презентирующие клетки (АПК). Адаптивные иммунные ответы имеют решающее значение для защиты от инфекционных микроорганизмов, которые являются патогенными для людей (то есть способными вызывать заболевания) и могут изменять свои свойства для сопротивления врожденному иммунитету. Клетки и молекулы врожденного иммунитета распознают структуры, общие для классов микробов, в то время

* Т- и В-лимфоциты секретируют многочисленные интерлейкины и экзосомы, осуществляющие межклеточные взаимодействия. *Примеч. научн. ред.*

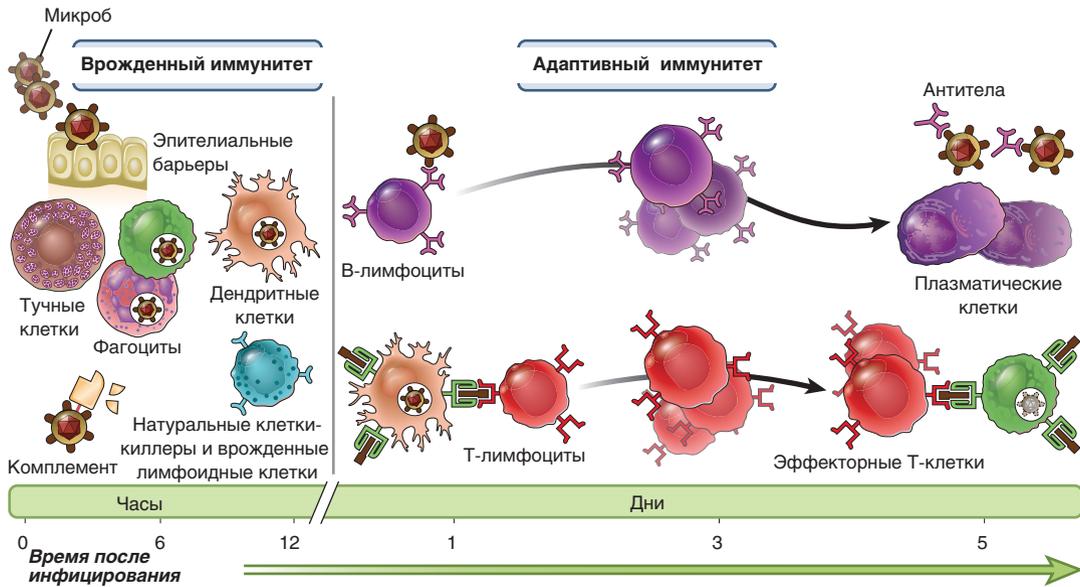


Рис. 1.3. Основные механизмы врожденного и адаптивного (приобретенного) иммунитета.

Механизмы врожденного иммунитета обеспечивают первоначальную защиту от инфекций. Некоторые факторы (например, эпителиальные барьеры) препятствуют инфекции, а другие, например фагоциты, натуральные клетки-киллеры (NK) и иные врожденные лимфоидные клетки (ILCs), система комплемента, осуществляют элиминацию микробов. Адаптивные иммунные ответы развиваются позднее и опосредованы Т- и В-лимфоцитами и их продуктами. Антитела блокируют инфекционный процесс путем удаления микробов, а Т-лимфоциты направлены на уничтожение внутриклеточных микробов. Кинетика врожденных и адаптивных иммунных ответов может варьировать при различных инфекциях

как лимфоциты адаптивного иммунитета экспрессируют рецепторы, которые специфически распознают гораздо более широкий спектр молекул, продуцируемых микробами, а также неинфекционных веществ. Любая молекула, которая специфически распознается лимфоцитами или антителами, называется **антигеном**. Адаптивные иммунные ответы для элиминации микробов часто используют клетки и молекулы врожденной иммунной системы. Например, антитела (компонент адаптивного иммунитета) связывается с микробами, и эти покрытые антителами микробы прочно соединяются фагоцитами (компонентами врожденного иммунитета) и активируют их; фагоциты поглощают и разрушают микробов. Примеры взаимодействия врожденного с приобретенным иммунитетом рассматриваются в последующих главах.

По традиции термин *иммунный ответ*, как правило, относится к приобретенному иммунитету, которому посвящена большая часть этой главы.

Клетки иммунной системы локализуются в различных тканях и выполняют разные функции в иммунной защите организма. Большинство этих клеток циркулируют в крови и называются лейкоцитами (белые кровяные тельца), которые происходят из клеток-предшественников в костном мозге. Другие постоянно присутствуют в тканях. Некоторые из этих клеток функционируют главным образом во врожденном иммунитете, другие — в приобретенном иммунитете, а некоторые функционируют в обоих типах ответов. Эти клетки подразделяются на две широкие категории — **лимфоидные клетки** (большинство из которых является медиаторами адаптивных иммунных ответов) и **нелимфоидные клетки**, называемые также **миелоидными клетками**, которые выполняют различные функции, в том числе во врожденных иммунных ответах.

Обитающие в тканях **дендритные клетки (ДК), макрофаги и тучные клетки** служат датчиками обнаружения микробов в тканях и инициируют иммунные ответы.

ДК, называемые так из-за наличия у них многочисленных выступающих отростков мембраны, выполняют также специфическую функцию

захвата микробных антигенов и представления их Т-лимфоцитам для инициирования адаптивных иммунных ответов, поэтому их называют антигенпрезентирующими клетками (АПК).

Фагоциты поглощают и разрушают микробы. Они являются миелоидными клетками и включают нейтрофилы, которые привлекаются из крови, и макрофаги, которые могут развиваться из циркулирующих моноцитов, и живут в тканях гораздо дольше, чем нейтрофилы. Макрофаги не только распознают и уничтожают микробов, они также способствуют восстановлению поврежденных тканей. Поскольку фагоциты являются клетками врожденного иммунитета, они рассматриваются в главе 2.

Лимфоциты Т- и В-классов циркулируют через лимфоидные органы и нелимфоидные ткани, распознают чужеродные антигены и осуществляют адаптивные иммунные ответы. Они описываются далее в этой главе.

ТИПЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Два типа приобретенного иммунитета, называемые гуморальным и клеточно-опосредованным иммунитетом, реализуются различными клетками и молекулами и обеспечивают защиту от внеклеточных и внутриклеточных микробов соответственно (рис. 1.4).

Гуморальный иммунитет опосредуется белками, называемыми **антителами**, которые продуцируются клетками, называемыми **В-лимфоцитами**. Секретируемые антитела поступают в кровотоки, внеклеточные тканевые жидкости и в просветы слизистых органов, таких как желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и дыхательные пути. Антитела защищают от микробов, присутствующих на этих участках, предотвращая их вторжение в клетки и ткани и нейтрализуя токсины, вырабатываемые ими. Микроорганизмы, которые живут и размножаются вне клеток, но быстро погибают, будучи поглощенными фагоцитами, называются **внеклеточными**, антитела могут усилить их поглощение фагоцитами. Однако многие патогены, часто называемые **внутриклеточными**, могут жить и размножаться внутри инфицированных клеток, включая фагоциты. Несмотря на то что

антитела могут предотвратить инфицирование микробами клеток тканей, они неэффективны после их проникновения в клетки.

Защиту от микробов, которые уже проникли в клетки организма хозяина, называют **клеточно-опосредованным иммунитетом**, поскольку он опосредуется **Т-лимфоцитами**. Клеточно-опосредованный иммунитет особенно важен для защиты от внутриклеточных микроорганизмов, которые могут выживать и размножаться внутри клеток. Некоторые Т-лимфоциты активируют фагоциты для разрушения микробов, которые поглощены этими фагоцита-

ми и живут в их внутриклеточных везикулах. Другие Т-лимфоциты убивают клетки всех типов хозяина, в цитоплазме и ядре которых содержатся инфекционные микроорганизмы. В обоих случаях Т-лимфоциты распознают антигены микробов, вынесенные на поверхность клеток хозяина, что свидетельствует о внутриклеточном инфицировании. Некоторые Т-лимфоциты также способствуют защите от внеклеточных микробов посредством привлечения большого количества фагоцитов на участки инфицирования, а фагоциты поглощают и разрушают микробов.

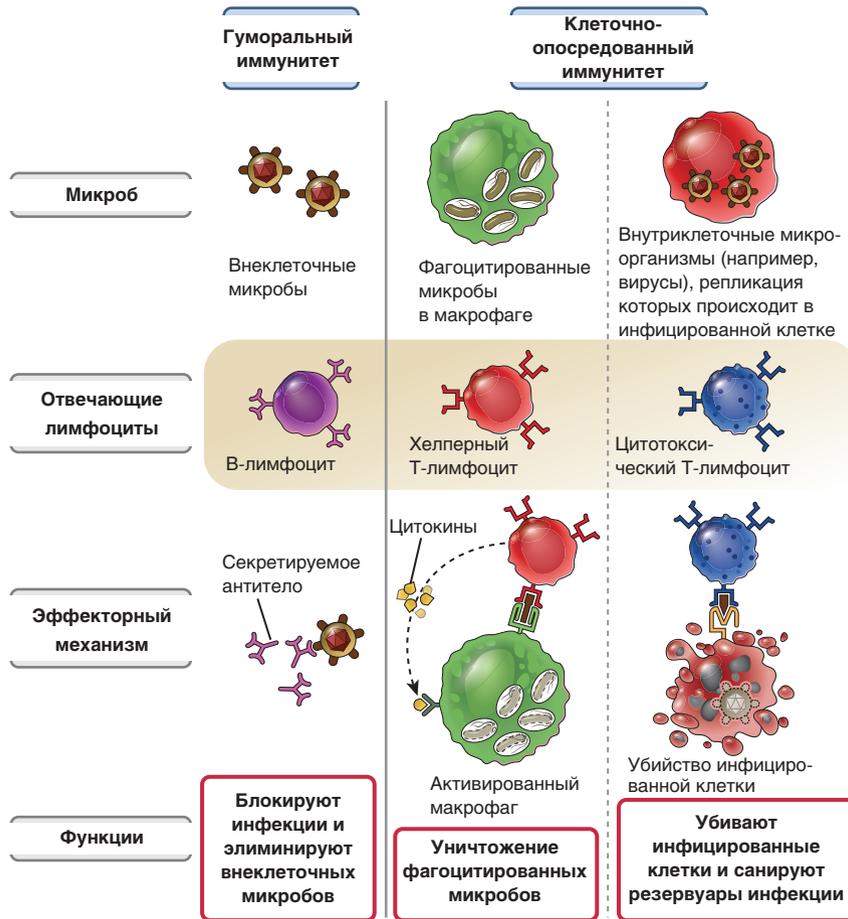


Рис. 1.4. Типы адаптивного иммунитета.

При гуморальном иммунитете В-лимфоциты секретируют антитела, которые элиминируют внеклеточных микробов. При клеточно-опосредованном иммунитете некоторые Т-лимфоциты секретируют растворимые белки, называемые цитокинами, которые рекрутируют и активируют фагоциты для разрушения поглощенных ими микробов, а другие Т-лимфоциты убивают инфицированные клетки

Специфичность В- и Т-лимфоцитов значительно различается. Большинство Т-клеток распознают только пептидные фрагменты белковых антигенов, представленные на клеточных поверхностях, тогда как В-клетки и антитела способны распознавать множество различных типов молекул, в том числе белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и липиды. Эти и другие различия более подробно рассматриваются ниже.

Иммунитет может быть индуцирован у индивида посредством инфицирования либо вакцинации (активный иммунитет) либо вызван у индивида посредством введения антител или лимфоцитов от активно иммунизированного индивида (пассивный иммунитет).

При активном иммунитете у индивида, подвергающегося воздействию антигенов микроба, вырабатывается ответ, направленный на эрадикацию инфекции, и развивается устойчивость к последующему инфицированию данным патогеном. Про такого индивида говорят, что он обладает иммунитетом к этому микробу, в отличие от интактного индивида, который ранее не подвергался воздействию антигенов микроба.

При пассивном иммунитете интактный индивид получает антитела или клетки (например, лимфоциты) от другого индивида, уже обладающего иммунитетом к инфекции, или протективные антитела, которые были синтезированы с помощью современных методов биоинженерии. Реципиент приобретает способность бороться с инфекцией до тех пор, пока у него сохраняются введенные антитела или клетки. Таким образом, пассивный иммунитет полезен для быстрого обеспечения невосприимчивости еще до того, как индивид приобретет способность к выработке активного ответа, но он не индуцирует длительную устойчивость к инфекции. Единственный физиологический пример пассивного иммунитета отмечается у новорожденных, иммунная система которых недостаточно созрела для ответа на многие патогены, но они защищены от инфекций, приобретая антитела от матерей через плаценту во внутриутробный период жизни и через грудное молоко — в неонатальный период. С клинической точки зрения пассивный иммунитет полезен при лечении неко-

торых заболеваний с иммунодефицитом, когда объединяют антитела от многих доноров, и при неотложной терапии некоторых вирусных инфекций и змеиных укусов с помощью сыворотки иммунизированных доноров. В настоящее время антитела и Т-клетки, нацеленные на распознавание опухолей, широко применяются при пассивной иммунотерапии рака.

СВОЙСТВА АДАПТИВНЫХ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

Несколько свойств адаптивных иммунных ответов имеют решающее значение для эффективности этих ответов при борьбе с инфекциями (рис. 1.5).

Характеристика	Функциональная значимость
Специфичность	Гарантирует точную нацеленность иммунных ответов на патогенные микроорганизмы
Разнообразие	Обеспечивает иммунной системе возможность реагировать на широкий спектр антигенов
Память	Приводит к усилению ответов на повторные воздействия тех же самых антигенов
Клональная экспансия	Увеличивает число антиген-специфических лимфоцитов из небольшого количества наивных лимфоцитов
Специализация	Генерирует ответы, которые являются оптимальными для защиты от различных типов микробов
Гомеостаз	Позволяет иммунной системе отвечать на очередные обнаруженные антигены
Отсутствие реактивности на «свое»	Предотвращает причинение вреда организму хозяина во время ответов на чужеродные антигены

Рис. 1.5. Свойства адаптивных иммунных ответов. В этой таблице представлены важные свойства адаптивных иммунных ответов и то, как каждый фактор способствует иммунной защите от микробов

Специфичность и разнообразие

Адаптивная иммунная система способна различать миллионы различных антигенов и анти-

генных детерминант. Данное свойство называется **специфичностью**.

Это означает, что общая совокупность специфичностей лимфоцитов, называемая репертуаром лимфоцитов, в высшей степени разнообразная. Суммарная популяция В- и Т-лимфоцитов состоит из множества различных клонов (каждый клон образован клетками, которые происходят от одного лимфоцита), и все клетки одного клона экспрессируют идентичные антигенные рецепторы, которые отличаются от рецепторов всех остальных клонов. В настоящее время мы знаем, в чем заключается молекулярная основа формирования этого удивительного разнообразия лимфоцитов (см. главу 4). **Гипотеза клональной селекции**, сформулированная в 1950-х годах, точно спрогнозировала, что клоны лимфоцитов, специфичных в отношении различных антигенов, развиваются до контакта с этими антигенами, и каждый антиген вызывает иммунный ответ посредством селекции и активации лимфоцитов специфического клона (рис. 1.6).

Разнообразие репертуара лимфоцитов, дающее иммунной системе возможность отвечать на огромное количество самых разных антигенов, означает также, что до воздействия любого антигена специфичными в отношении этого антигена являются очень немногочисленные клетки, вероятно, лишь 1 из 100 000 или 1 из 1 000 000 лимфоцитов. Таким образом, суммарное число лимфоцитов, которые могут распознать любой антиген и отреагировать на него, колеблется примерно от 1000 до 10 000 клеток. Чтобы сформировать эффективную защиту от микробов, это небольшое число клеток должно дать начало большому количеству лимфоцитов, способных разрушать микробы. Каждый уникальный лимфоцит, который распознает отдельный антиген и его потомство, составляет антиген-специфический клон. Эффективность иммунных ответов обусловлена несколькими характеристиками адаптивного иммунитета, включая выраженную экспансию клона лимфоцитов, специфичных в отношении какого-либо антигена, после воздействия этого антигена, селекцию и сохранение самых активных

лимфоцитов и множество положительных обратных связей, которые амплифицируют (усиливают) иммунные ответы. Эти характеристики адаптивной иммунной системы описаны в последующих главах.

Память

Адаптивная иммунная система вырабатывает более быстрые, сильные и эффективные ответы на повторное воздействие одного и того же антигена. Эта характеристика адаптивных иммунных ответов означает, что иммунная система запоминает каждое взаимодействие с антигеном, и поэтому это свойство приобретенного иммунитета называют **иммунологической памятью**. Ответ на первое воздействие антигена, называемый **первичным иммунным ответом**, инициируется лимфоцитами, называемыми наивными лимфоцитами, которые видят антиген впервые (рис. 1.7). Термином *наивные* именуются клетки, которые являются иммунологически неопытными, ранее не отвечавшими на антигены. Последующие контакты с тем же самым антигеном приводят к ответам, называемым **вторичными иммунными ответами**, обычно более быстрым, сильным и способным лучше элиминировать антиген, чем первичные ответы. Вторичные ответы являются следствием активации лимфоцитов памяти, являющихся долгоживущими клетками, которые были индуцированы во время первичного иммунного ответа. Иммунологическая память оптимизирует способность иммунной системы бороться с устойчивыми и рецидивирующими инфекциями, поскольку каждое воздействие микроба генерирует увеличение числа клеток памяти и активирует ранее сформировавшиеся клетки памяти. Иммунологическая память является одним из механизмов, посредством которого вакцины обеспечивают длительную защиту от инфекций.

Другие особенности приобретенного иммунитета

Адаптивные иммунные ответы имеют и другие характеристики, важные для их функций (см. рис. 1.5).